



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 10092

(13) C2

(51) 6 C07C231/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ N-(БЕТА-ГІДРОКСІЕТИЛ)НИКОТИНАМІДУ

1

2

(21) 93006719

(22) 18.11.1993

(24) 17.06.2002

(46) 17.06.2002, Бюл. № 6, 2002 р.

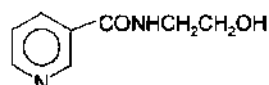
(72) Короткий Юрій Васильович, Красавцев Іван
Іванович, Дзвінчук Ігор Борисович, Лозинський
Мирон Онуфрійович

(73) Інститут органічної хімії АН України

(56) US, B1, 3 092 634, 1963.

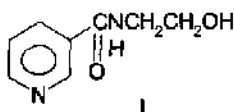
US, B1, 3 168 438, 1965.

US, B1, 4 200 640, 1980.

(57) Спосіб получения N-(β-
гідроксиетил)никотинаміда формулы (I)

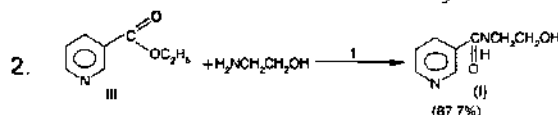
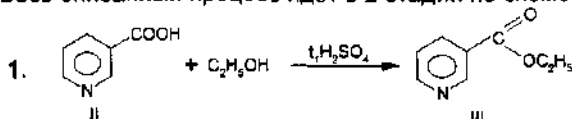
взаимодействием производных пиридинкарбоновых кислот с моноэтаноламином при нагревании с последующим выделением целевого продукта кристаллизацией из хлороформа, отличающийся тем, что в качестве производного пиридинкарбоновых кислот используют никотиновую кислоту, которую подвергают взаимодействию с моноэтаноламином при молярном соотношении, равном 1:3, соответственно, при температуре 170-180 °С в течение 8-10 часов с одновременной отгонкой реакционной воды.

Изобретение относится к области амидов органических кислот, конкретно, к способу получения N-(β-гидроксиетил)никотинаміда формулы:



который используется в качестве промежуточного продукта в процессе синтеза лекарственного препарата никорандил [1].

Указанный амид упоминается в патенте [2], где описан способ его получения. Он заключается во взаимодействии никотиновой кислоты с этанолом в присутствии каталитических количеств серной кислоты. Образующийся этиловый эфир никотиновой кислоты превращают в амид путем нагревания с моноэтаноламином с отгонкой этилового спирта. Целевой продукт выделяется кристаллизацией из хлороформа с выходом 87,7%. Весь описанный процесс идет в 2 стадии по схеме



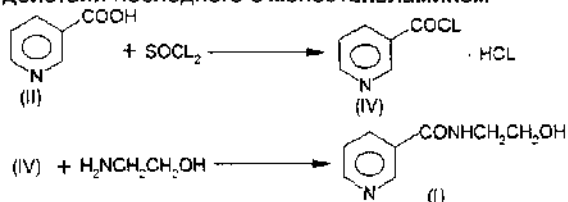
Описанный в патенте [2] способ получения целевого продукта имеет следующие недостатки:

1) Многостадийность технологии синтеза целевого продукта, состоящей из двух стадий.

2) Трудоемкость выделения эфира никотиновой кислоты

3) Использование серной кислоты на стадии получения эфира никотиновой кислоты

Описан способ получения амида через хлорангидрид никотиновой кислоты [33] при взаимодействии последнего с моноэтаноламином



Данный способ имеет следующие недостатки:

1) использование на первой стадии токсичного реагента – хлористого тионила, 2) трудоемкость выделения целевого амида на второй стадии, 3) неустойчивость хлорангидрида никотиновой кислоты в обычных условиях.

(13) C2

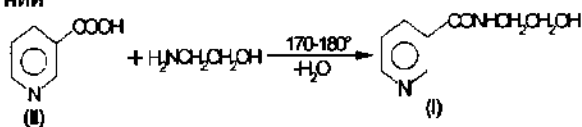
(11) 10092

(19) UA

Известно также, что амиды кислот получают путем прямого действия на кислоты алифатического ряда различных аминов, в том числе и моноэтаноламина [4]. С ароматическими карбоновыми кислотами эта реакция идет плохо, а с аминокислотами типа никотиновой - вообще не описана. Потому она может рассматриваться как отдаленный прототип предлагаемого изобретения.

Задачей настоящего изобретения является упрощение процесса получения, увеличения выхода и качества оксиэтиламида (1), а также улучшение экологических параметров.

Поставленная задача решается осуществлением предлагаемого способа, сущность которого заключается в нагревании смеси моноэтаноламина с никотиновой кислотой без катализатора при температуре 170 - 180°C с одновременной отгонкой реакционной воды при атмосферном давлении



Существенными признаками заявляемого способа являются нагревание смеси моноэтаноламина и никотиновой кислоты в соотношении 3 : 1 (мольн.) при температуре 170 - 180°C с одновременной отгонкой выделяющейся реакционной воды.

Техническим результатом осуществленного способа являются: сведение процесса получения амида к одной стадии и экологическая чистота технологии при высоком выходе и качестве целевого продукта, экономия сырья и сбережение энергоресурсов

Пример 1 Получение N-(β-гидроксиэтил)никотинамида

Смесь 308г (2,5моля) никотиновой кислоты и 447мл (7,5моля моноэтаноламина в трехгорлом реакторе (емкостью 1,0л), снабженном термометром, а также дефлегматором (высотой 25см) с насадкой Вюрца с термометром, алонжем и приемником, кипятят при нагревании на масляной бане 10 часов. Температура в нижней части удерживается при 200 - 205°C. Реактор погружают в баню так, чтобы уровень реакционной смеси был ниже уровня масла в бане на 3 - 5см. Вначале реакционная смесь прогревается до 170 - 173°C, затем, по мере образования воды, температура

снижается до 167°C. Через 20 - 30 минут начинает отгоняться вода (с незначительной примесью моноэтаноламина). Температура отгона в парах не должна превышать 120°C. В процессе отгонки воды постепенно повышается температура кипения реакционной смеси, пока не достигает через 2 - 3 часа 180°C. При более высоких температурах образуются побочные продукты. Всего в опыте отгоняется 45 - 53мл водной фракции, причем основное количество - в первые 3 часа кипячения. Реакция заканчивается через 8 - 10 часов. Реакционной смеси дают остыть до 90°C и отгоняют из нее избыток моноэтаноламина при 10 - 12мм рт. ст., отбирая фракцию в интервале 80 - 100°C. Горячий остаток переливают из реактора в стакан емкостью 0,8 - 1,0л, дают ему остыть до 70 - 80°C и разбавляют при перемешивании 0,5мл хлороформа. Раствор охлаждают до 40°C и вызывают кристаллизацию. Раствор оставляют на 3 - 4 часа при 20 - 25°C а затем выдерживают 3 - 4ч. при 5°C. Выкристаллизовавшийся продукт отфильтровывают, промывают хлороформом (330мл) и сушат на воздухе. Выход 229 - 250г (55 - 60%).

Для более полного извлечения продукта фильтрат встряхивают в делительной воронке с 50мл воды. Отслоившийся водный раствор отделяют и экстрагируют кипящим хлороформом в экстракторе непрерывного действия. Дополнительно получают 79г продукта. Общий выход 308 - 329г (74 - 79%).

Найдено %: С 57,95; Н 10,12; 16,78, Т. пл. 91 - 92°C

Вычислено %: С 57,82; Н 10,07; Н 16,85.

ИК спектр (KBr, см⁻¹): 1640 (C = O), 3260 (NH), 3330 (OH).

ПМР спектр (ацетон d₆). м 3,48 - 3,74 (4H, CH₂CH₂), м. 4,50 (OH), м. 7,34 (1H), м. 7,51 (NH), м. 8,01 (1H), м. 8,51 (1H), м. 8,84 (1H).

Контроль протекания реакции и чистоту продукта осуществляли, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Список использованной литературы

- 1 Патент США 424/266 №4200640. РЖ хим 1982 2 86П
- 2 Chem. Abstr. 1984, V 100 138906g, Pharm. Ind. 1983 №11.2 - 3
- 3 Span. ES 536,328 (C07D 211/60). С.А. 1986 190955x
- 4 К.Бюлер, Д.Пирсон, -Органические синтезы, том 2, "Мир", Л, 1978, с. 384 (прототип)

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 - 20 - 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 - 32 - 71