

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности, а именно к способам получения изомеров пантенола, и может быть использовано в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве, в парфюмерии.

Пантенол является производным пантотеновой кислоты характеризуется как биологически активное соединение, участвует в углеводородном и жировом обмене, стимулирует получение кортикостероидов и является составной частью кофермента А.

Наиболее близким к заявляемому является способ получения изомеров пантенола (1), состоящий в конденсации d(-)-пантолактона (d)-(α -окси- β , β -диметил- γ -бутиролактон) и 3-аминопропанола-1 в среде метилового спирта и при нагревании реакционной смеси до 50°C в течение 2-х часов. После завершения реакции производят удаление метилового спирта, а остаток представляет собой бесцветное вязкое, хорошо растворимое в воде масло, которое является d-пантенолом (d+) α - γ -у-диокси- β , β -диметилбутиро(3-оксипропил/амид). Удельное оптическое вращение для продукта (5%-ный раствор) полученного известным способом не превышает $(\alpha)_D^{20} = +29,7^\circ$.

Выход d - пантенола по указанному способу недостаточно высок. Относительно невысокое качество получаемого пантенола обусловлено наличием в нем примесей 3-аминопропанола-1, d(\perp)-пантолактона и метанола.

Кроме того, существенным недостатком способа - прототипа является необходимость использовать в реакции метанол, который является ядом.

Указанный способ имеет ограниченное применение, поскольку в нем предусмотрено получение только одного из возможных изомеров пантенола.

Задачей настоящего изобретения является создание способа получения изомеров пантенола, в котором посредством сочетания технологических операций, их последовательности и режимов, достигается увеличение выхода изомеров пантенола, улучшение их качества.

Поставленная задача достигается тем, что в способе получения изомеров пантенола, заключающемся в реакции конденсации изомера пантолактона и 3-аминопропанола-1 при нагревании, согласно изобретению, в качестве изомера берут d-пантолактон или dl-пантолактон, а конденсацию проводят при 40-95°C в течение 1,5-3 часов в избытке 0,1-10% 3-аминопропанола-1, после чего выделяют целевой продукт.

Авторами было обнаружено, что взаимодействие предложенных операций, их последовательность и соответствующие режимы позволяют достичь увеличения выхода и качества целевого продукта.

В таблице 1 показана зависимость режимов реакции конденсации (температуры и времени протекания) с выходом изомеров пантенола и их качественными показателями.

Анализируя полученные данные установлено, что для получения стабильного выхода и качества изомеров пантенола существует зависимость времени и температуры реакции, а именно: увеличение времени реакции до 3-х часов позволяет получать качественный продукт при 45-80°C. увеличение температуры реакции до 95°C позволяет сократить время реакции до 1,5 часа.

Избыток 3-аминопропанола-1 в количестве 0,1-10% определен авторами из расчета наибольшего выхода продукта и стабилизации его качества.

Указанные операции и их режимы, их сочетание позволили вести процессполучения изомеров пантенола без использования органического растворителя, в частности метанола, необходимого для осуществления способа-прототипа.

Сущность заявляемого решения поясняется примерами конкретного выполнения.

Пример 1. Смесь 15,3 г (0,204 моля) 3-аминопропанола-1 (избыток 2%) и 26 г (0,2 моля) d(-)-пантолактона (α -окси- β , β -диметил- γ -бутиролактон) нагревали при перемешивании до 80 \pm 5°C и выдерживали 3 часа. К полученному продукту добавляли 20-40 мл дистиллированной воды и перемешивали до полного растворения пантенола в воде. Полученный раствор очищали от примеси 3-аминопропанола-1 катионитами, например марки КУ-2-8; КУ-24С; КУ-2-20. КУ-23 (ГОСТ 20298-74) потом активированным углем или другими известными способами. Очищенный водный раствор пантенола используют для изготовления лекарственных, косметических и парфюмерных препаратов. Выход 98%, считая на загруженный d(-)-пантолактон. Удельное вращение 5%-ного водного раствора $(\alpha)_D^{20} = +30^\circ$. Массовая доля пантенола составляет 98%.

Опыт проводили аналогично примеру 1, однако, после реакции конденсации добавляли 20-40 мл этилового спирта и перемешивали до полного растворения пантенола в спирте. Полученный раствор очищали от примеси 3-аминопропанола-1 катионитами, потом активированным углем или другими известными методами.

Очищенный спиртовый раствор упаривали и получали 40,5 г. пантенола - бесцветное, вязкое, легкорастворимое в воде и этиловом спирте вещество. Выход целевого продукта - 96,8%, считая на загруженный d(-)-пантолактон. Удельное оптическое вращение $(\alpha)_D^{20} = +31,5^\circ$, массовая доля основного вещества 98%.

Пример 2. Аналогично примеру 1, но для получения препарата - субстанции очищенный водный раствор упаривали и получали 40 г пантенола, представляющее собой бесцветное, вязкое, легкорастворимое в воде и этиловом спирте вещество. Массовая доля основного вещества 97%.

Пример 3. Опыт проводили аналогично примеру 1, но для реакции брали 3-аминопропанола-1 15,8 г (0,21 моля) (избыток 5%). Удельное вращение 5% водного раствора $(\alpha)_D^{20} = +3^\circ$. Выход 98,5%. считая на загруженный d(-)-пантолактон. Массовая доля продукта составляет 98%.

Пример 4. Опыт проводили аналогично примеру 1, но для реакции берут 3-аминопропанола-1 15,03 г (0,2 моля) избыток 0,1%. Удельное вращение $(\alpha)_D^{20} = +27^\circ$. Выход 96%, считая на загруженный d(-)-пантолактон. Массовая доля полученного продукта 95%.

Пример 5. Смесь 15,3 г (0,204 моля) - 3-аминопропанола-1 избыток 2% и 26 г (0,2 моля) dl-пантолактона - смесь изомеров (α -окси- β , β -диметил- γ -бутиролактон) нагревали при перемешивании до 78 \pm 5° и выдерживали 3 часа. К полученной реакционной массе добавляли 20-40 мл этилового спирта и перемешивали до полного растворения пантенола в спирте. Полученный 2% раствор очищали от примеси 3-аминопропанола-1

катионитами, поток активированным углем или другими известными способами. Очищенный спиртовой раствор упаривали и получали 40,5 г пантенола - (бесцветное, легкорастворимое в воде и этиловом спирте вещество). Выход 96,8%, считая на загруженный dI-пантолактон. Удельное вращение 5% водного раствора $(\alpha)_D^{20} = +0,05^\circ$. Массовая доля пантенола составляет 96,5%.

Пример 6. Опыт проводили аналогично примеру 5, однако после реакции конденсации к полученному веществу добавляли 20-40 мл дистиллированной воды и перемешивали до полного растворения пантенола в воде. Полученный раствор очищали от примеси 3-аминопропанола-1 катионитами потом активированным углем или другими известными способами. Очищенный водный раствор используют для изготовления лекарственных, косметических и парфюмерных препаратов. Выход 98%, считая на загруженный dI-пантолактон, Удельное вещество $(\alpha)_D^{20} = \pm 0,05^\circ$. Массовая доля основного вещества - 97%.

Пример 7. Опыт проводили аналогично примеру 5, однако для реакции берут 3-аминопропанола-1 15,8 г (0,21 моля) избыток 5%. Выход составляет 98,5%, считая на загруженный dI-пантолактон. Удельное вращение $\pm 0,05^\circ$, массовая доля - 96,5%.

Пример 8. Опыт проводили аналогично примеру 7, однако для реакции конденсации брали 15,02 г (0,2 моля) 3-аминопропанола-1. Получили пантенол с выходом 95,5%, считая на загруженный dI-пантолактон, массовая доля пантенола - 98% $(\alpha)_D^{20} = \pm 0,05^\circ$.

Пример 9.

Опыт проводили аналогично примеру 5, однако реакцию конденсации проводили при $80 \pm 5^\circ$. Получили пантенол с выходом 97,5%, считая на загруженный dI-пантолактон. Удельное вращение 5% водного раствора $(\alpha)_D^{20} = \pm 0,05^\circ$. Массовая доля dI-пантенола 97,5%.

Пример 10. Опыт проводили аналогично примеру 1, но избыток 3-аминопропанола-1 брали 10%. Выход d-пантенола составляет 97%, массовая доля - 98%, удельное оптическое вращение $(\alpha)_D^{20} = \pm 33^\circ$.

Таким образом, заявляемый способ позволит получить изомеры пантенола с качественными показателями, соответствующими требованиям их применения.

Выход целевого продукта достигает 98-99%, что характеризует предлагаемый способ, как весьма перспективный.

Результаты исследований при получении изомеров пантенола в зависимости от температуры и времени реакции.

| № пп. | № опыта | Температура реакции, °C | Время реакции, час | Выход пантенола в % | Качество пантенола | | Изомер пантенола |
|-------|---------|-------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------|------------------|
| | | | | | массовая доля основного вещества, % | удельное вращение | |
| 1 | 3 | 45 ± | 3 | 94 | 95 | +28 | d |
| 2 | 4 | 60 ± | 3 | 95 | 96 | +0,03 | dI |
| 3 | 5 | 43 ± | 3 | 82 | 84 | 0 | dI |
| 4 | 6 | 78 ± | 3 | 97 | 96 | -0,05 | dI |
| 5 | 7 | 80 ± | 1,5 | 94,7 | 94,9 | +27,5 | d |
| 6 | 8 | 80 ± | 3 | 98 | 97 | +30 | d |
| 7 | 9 | 92 | 2 | 98,5 | 98,7 | +31,5 | d |
| 8 | 10 | 95 | 1,5 | 99 | 99,5 | +33 | d |
| 9 | 11 | 60 ± | 2 | 96 | 97,5 | +29,8 | d |
| 10 | 12 | 45 ± | 2 | 90 | 93 | +26 | d |
| 11 | 13 | 97 | 1,5 | 89 | 91 | +25,5 | d |