ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225 000

(11) (B1)

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27 10 82
(21) PV 7657 - 82

(51) Int. Cl.³ C 07 C 83/04

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 12 84

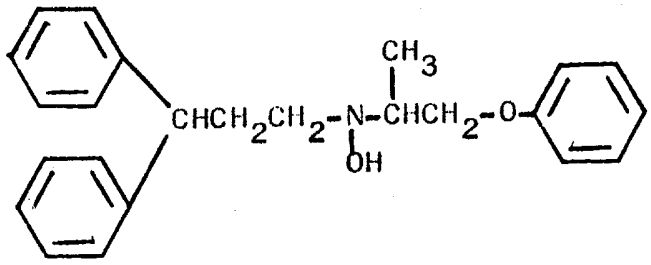
(75)
Autor vynálezu

BLÁHA LUDVÍK ing. CSc.,
RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., PRAHA

(54) N-(2-fenoxy-1-methylethyl)-N-(3,3-difenylpropyl)-hydroxylamin a způsob jeho přípravy

225 000

Vynález se týká N-(2-fenoxy-1-methylethyl)-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu vzorce I



(I),

jeho adičních solí s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami a způsobu jeho přípravy.

Látka vzorce I vykazuje při farmakologických testech zajímavé kardioprotektivní účinky. Například v zátěžovém testu na křečcích s myokardem poškozeným aplikací isoprenalinu, při němž se měří doba, po kterou vydrží pokusná zvířata plavat ve srovnání s kontrolní skupinou, prodlužuje látka vzorce I v perorální dávce 70 mg/kg signifikantně dobu plavání ve srovnání s nepremedikovanými zvířaty. Její akutní perorální toxicita na myších je nízká (LD 50 = 1000 mg/kg). Látka vzorce I má tedy předpoklady pro využití při léčení ischemické choroby srdeční u lidí.

Příprava látky vzorce I podle vynálezu spočívá v alkylaci N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu reaktivním esterem 1-fenoxy-2-propanolu, s výhodou p-toluensulfonátem. Reakce se provádí zahříváním obou složek v polárním organickém rozpouštědle, s výhodou v dimethylformamidu, po dobu 7 až 21 h za přítomnosti bezvodého hydrogenuhličitanu sodného. Látka vzorce I se z reakční směsi izoluje zředěním vodou, vytřepáním do etheru, odpařením etheru a chromatografií odparku na sloupci kysličníku hlinitého. Nečistoty se odstraní elucí benzenem a látka vzorce I se získá elucí směsí benzenu a etheru. Po odpaření rozpouštědel se krystaluje z vhodného organického rozpouštědla, například etheru

nebo cyklohexanu. Látka vzorce I se dá převádět na adiční soli neutralizací jejího roztoku ve vhodném rozpouštědle, například methanolu nebo ethanolu anorganickými nebo organickými kyselinami.

N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin lze připravit alkylací anti-benzaldoximu (G. Zvilichovsky a L. Heller, Synthesis 1972, 563) 3,3-difenylpropylbromidem (O. Exner se sp., Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 18, 270, 1953) ve vroucím ethanolu za přítomnosti ethylátu sodného a hydrolýzou získaného α-fenyl-N-(3,3-difenylpropyl)nitronu konc. kyselinou chlorovodíkovou.

Při přípravě druhé reakční komponenty, (2-fenoxy-1-methylethyl)-p-toluensulfonátu, se vychází z 1-fenoxy-2-propanolu, který se připraví buď známým postupem (A.R. Sexton a E.C. Britton, J. Am. Chem. Soc. 70, 3606, 1948), reakcí fenolu s propylenoxidem, nebo redukcí fenoxyacetonu (Ch.D. Hurd a P. Perletz, J. Am. Chem. Soc. 68, 38, 1946) natriumborhydridem v methanolu. 1-Fenoxy-2-propanol se pak převádí na p-toluensulfonát reakcí s p-toluensulfochloridem ve směsi bezvodého pyridinu a etheru.

Podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu a příprav meziproduktů jsou uvedeny v příkladech provedení, které však rozsah vynálezu v žádném směru neomezují.

Příklad 1

α-Fenyl-N-(3,3-difenylpropyl)nitron

K roztoku ethylátu sodného, připravenému rozpuštěním 18,4 g sodíku v 1600 ml absolutního ethanolu, se přidá 96,8 g anti-benzaldoximu a po jeho rozpuštění za míchání 232,5 g 3,3-difenylpropylbromidu. Směs se za míchání zahřívá k varu 5 h. Po stání 15 h při teplotě místnosti se ochladí ledem a vodou asi na 4 °C. Vyloučená pevná látka se odsaje a promyje 250 ml vychlazeného ethanolu a 750 ml ledové vody. Po vysušení se získá 204 g (80,8 % teorie) α-fenyl-N-(3,3-difenylpropyl)nitronu, t.t. 169 až 173 °C. Analyticky čistá látka po překrystalování z ethanolu taje při 171 až 173 °C.

Příklad 2

N-(3,3-Difenylpropyl)hydroxylamin

Směs 204 g α-fenyl-N-(3,3-difenyl)nitronu a 300 ml konc. kyse-

liny chlorovodíkové se zahřeje asi na 110 °C a při této teplotě se do směsi uvádí vodní pára tak dlouho, až kondenzát neobsahuje žádný benzaldehyd. Ochlazením čirého roztoku asi na 5 °C vykrystaluje hydrochlorid N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu, který se izoluje odsátím a získá se prakticky v kvantitativním výtěžku. T.t. 156 až 158 °C (isopropylalkohol). Báze se může získat buď uvolněním z hydrochloridu obvyklým způsobem nebo přímo alkalizací reakční směsi po oddestilování benzaldehydu vodným amoniakem, vytřepáním vyloučené báze do methylenchloridu, vysušením odděleného methylenchloridového roztoku bezvodým síranem sodným a odpařením. V tomto případě se získá 145 g (98,6 % teorie) N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu, který po překrystalování z cyklohexanu nebo ze směsi toluenu a cyklohexanu taje při 79 až 80 °C.

Příklad 3

1-Fenoxy-2-propanol

K roztoku 45 g fenoxyacetonu ve 220 ml methanolu se přidá za míchání během asi 30 minut 4,5 g natriumborhydridu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 h. Za sníženého tlaku se oddestiluje methanol, odparek se rozmíchá s 250 ml vody a produkt se vytřepe do etheru. Etherový roztok se promyje vodou a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Po odpaření etheru se olejovitý odparek destiluje za sníženého tlaku. Získá se 40 g (87,7 % teorie) 1-fenoxy-2-propanolu s teplotou varu 108 až 109 °C při 1,07 kPa.

Příklad 4

(2-Fenoxy-1-methylethyl)-p-toluensulfonát

K roztoku 30,4 g 1-fenoxy-2-propanolu ve směsi 64 g bezvodého pyridinu a 30 ml bezvodého etheru se přidá za míchání a chlazení na 0 °C 41,9 g p-toluensulfochloridu. Reakční směs se míchá 3 h a ponechá se v klidu při teplotě místnosti 12 h. Během této doby směs ztuhne vyloučenými krystaly. Rozmíchá se se 100 ml vody a 300 ml dichlormethanu. Oddělená organická vrstva se promyje vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se získá 58,8 g (95,9 % teorie) (2-fenoxy-1-methylethyl)-p-toluen-

sulfonátu s t.t. 89 až 93 °C. Čistý produkt po překrystalování z methanolu má t.t. 94 až 95 °C.

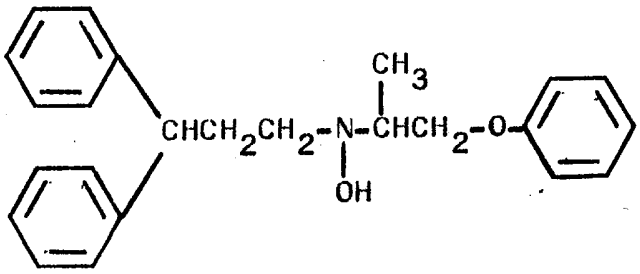
Příklad 5

N-(2-Fenoxy-1-methylethyl)-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin

K roztoku 6,8 g N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu a 10,1 g (2-fenoxy-1-methylethyl)-p-toluensulfonátu ve 30 ml dimethylformamidu se přidá 3,8 g hydrogenuhličitanu sodného a směs se za míchání zahřívá na 80 °C 20 h. Po ochlazení se zředí 200 ml vody a vyloučený produkt se vytřepe do etheru. Etherový roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a ether se odpaří. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci 370 g kysličníku hlinitého. Nečistoty se odstraní elucí benzenem a produkt se získá elucí směsí benzenu a etheru (1:1) a odpařením rozpouštědel. Krystalizací odparku (3,5 g) z etheru nebo cyklohexanu se získá čistý N-(2-fenoxy-1-methylethyl)-N-(3,3-difenylpropyl)-hydroxylamin s t.t. 100 až 103 °C. Jeho struktura byla potvrzena elementární analýzou a protonovým magnetickým resonančním spektrem. Neutralizací jeho roztoku například v ethanolu anorganickými nebo organickými kyselinami se získají adiční soli.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. N-(2-Fenoxy-1-methylethyl)-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin vzorce I



(I)

a jeho adiční soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy N-(2-fenoxy-1-methylethyl)-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu vzorce I podle bodu 1 vyznačující se tím, že se N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin alkyluje reaktivním esterem 1-fenoxy-2-propanolu v polárním organickém rozpouštědle při teplotě 60 až 140 °C za přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se alkylace N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu provádí (2-fenoxy-1-methylethyl)-p-toluensulfonátem v prostředí dimethylformamidu při teplotě 80 °C.