



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

248630

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 27 12 84
(21) PV 10388-84

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 83/10

(40) Zveřejněno 17 07 86

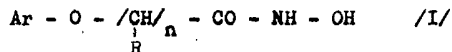
(45) Vydáno 15 02 88

(75)
Autor vynálezu

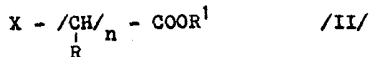
STIBOR IVAN ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby aryloxyalkanhydroxamových kyselin

Způsob výroby aryloxyalkanhydroxamových kyselin obecného vzorce I



kde Ar značí 1-naftyl nebo 2-naftyl, R značí vodík, je-li $n = 2$ až 10, nebo značí alkyl s 2 až 10 atomy uhlíku v případě, že $n = 1$, reakcí odpovídajícího naftolátu alkalického kovu s esterem halogenalkanové kyseliny obecného vzorce II

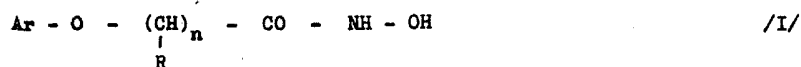


kde n a R mají shora uvedený význam, X značí halogen, jako chlor nebo brom a

R^1 je alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, v prostředí rozpouštědel a následnou reakcí izolovaných esterů odpovídající naftyloxyalkanové kyseliny se solí hydroxylaminu v přítomnosti báží, spočívá v tom, že se reakce naftolátu alkalického kovu s esterem halogenalkanové kyseliny obecného vzorce II provádí v inertním aprotickém polárním rozpouštědle, například dimethylsulfoxidu, s maximálním obsahem vody 0,1 %, při teplotě 10 až 35 °C.

Uvedené látky mají fungicidní a baktericidní účinky, čehož se využívá v humánní i veterinární medicíně.

Vynález se týká nového způsobu výroby aryloxyalkanhydroxamových kyselin obecného vzorce I



v němž

Ar značí 1-naftyl nebo 2-naftyl

R značí vodík, je-li $n = 2$ až 10, nebo značí alkyl s 2 až 10 atomy uhlíku v případě, že $n = 1$.

Sloučeniny ze skupiny derivátů hydroxymových kyselin jsou známy a vykazují různé cenné biologické účinky.

Tak například jsou popsány trypanocidní účinky kyseliny salicylhydroxamové. Dále je známo použití některých kyselin ω -(2-naftoxy)alkanhydroxamových jako fungicidů a baktericidů účinných látek použitelných v zemědělství a lesnictví (DD patent č. 141 253).

V literatuře se popisují další příznivé farmakologické vlastnosti sloučenin výše uvedených obecného vzorce, které umožňují jejich použití v humánní i veterinární medicíně k léčbě nejzávažnějších onemocnění, jako jsou zejména různé formy bronchiálního astmatu, alergických onemocnění, trombóz a dále hnisavé záněty a revmatická onemocnění.

Příznivé farmakologické účinky sloučenin výše uvedených obecného vzorce se vysvětlují tím, že tyto sloučeniny působí především jako účinné inhibitory arachidonat-lipoxygenázy. Vzhledem ke zmíněným účinkům se ze sloučenin výše uvedeného vzorce jeví jako zvláště výhodné zejména kyselina 2-(2-naftoxy)acethydroxamová a kyselina 2-(2-naftoxy)-2-n-nonylacethydroxamová.

Uvedené sloučeniny mají značně vyšší účinek, než například známé antiastmatikum inhibující lipoxygenázu-3-amino-N-(3-trifluor-methylfenyl)pyrazolin-2.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce je možno připravit např. reakcí naftolátů alkalických kovů s estery halogen-karboxylových kyselin v prostředí nižších alkoholů nebo aromatických uhlovodíků s následnou reakcí vzniklých esterů karboxylových kyselin s hydroxylaminem.

Jiný způsob pro přípravu sloučenin výše uvedeného obecného vzorce je např. postup (DD patent č. 141 253), při němž reagují estery odpovídajících karboxylových kyselin s přebytkem volného hydroxylaminu nebo s jeho solemi v přítomnosti alkoholátu alkalického kovu a přebytečného alkoholu.

Nedostatkem uvedených způsobů jsou relativně nízké výtěžky při reakci, vysoké reakční teploty, dlouhé reakční doby a tedy značná spotřeba času a energie. V klasickém provedení, to je dvoustupňovém reakčním sledu fenolát - ester - hydroxamová kyselina, při kterém se izoluje vysokovroucí ester (t.v. 200 °C a vyšší při tlaku 1,3 kPa) uvádí literatura *Angev. Chem.* 86, 419 (1974), *Przem. Chem.* 35, 640 (1956), *Chem. Abstr.* 1953, 2740, *Roczniki Chem.* 30, 633 (1956) výtěžky naftoxyalkanhydroxamových kyselin okolo 60 %. Při reprodukci pokusu ve větším měřítku se však dosahují výtěžky podstatně nižší.

Na uvedený známý dvoustupňový způsob v pozitivním smyslu, navazuje způsob podle vynálezu, při němž se připravují aryloxyalkanhydroxamové kyseliny výše uvedeného obecného vzorce I s reakcí odpovídající naftolátu alkalického kovu s esterem halogenalkanové kyseliny obecného vzorce II



kde n a R mají shora uvedený význam

X značí halogen, jako chlor nebo brom a

R¹ je alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, v prostředí rozpouštědel s následnou reakcí izolovaných esterů odpovídající naftyloxyalkanové kyseliny se solí hydroxylaminu v přítomnosti bází.

Podstatou způsobu podle vynálezu je provádění reakce naftolátu alkalického kovu s esterem halogenalkanové kyseliny výše uvedeného vzorce II v inertním rozpouštědle s maximálním obsahem vody 0,1 % při teplotě 10 až 35 °C. Jako inertního rozpouštědla se používá aprotického dipolárního rozpouštědla, jako je dimethylsulfoxid.

Při způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se připraví z 2-naftolu působením methanolátu nebo ethanolátu sodného 2-naftolát sodný, ke kterému se přidá aprotické dipolární rozpouštědlo, s výhodou dimethylsulfoxid s destilací za sníženého tlaku v inertní atmosféře se z reakční směsi oddestiluje voda, takže se její obsah sníží pod 0,1 % s výhodou pod 0,05 %.

Potom se reakční směs ochladí na teplotu 10 až 35 °C, s výhodou na 20 až 30 °C a přidá se 1,1 až 1,3 molu esteru obecného vzorce II na 1 mol 2-naftolátu sodného, načež se průběh reakce sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. Po ukončení reakce se reakční směs vlije do vody a produkt se extrahuje etherem, benzenem, nebo toluenem.

Spojené organické podíly se promyjí vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným nebo hořečnatým a po oddestilování se získá odpovídající ester naftyloxyalkanové kyseliny, který je možné bez izolace převést působením solí hydroxylaminu v přítomnosti bází na sloučeniny obecného vzorce I.

Výhodou způsobu podle vynálezu ve srovnání se známým způsobem jsou vysoké výtěžky produktů reakce a úspora drahých esterů halogenalkanových kyselin, dále úspora energií a pracovního času. Způsobem podle vynálezu se dosahuje výtěžků 60 až 85 %, přičemž klesá i pracnost provedení, což je dokumentováno příklady.

P ř í k l a d 1

Reakce se provádí v tříhrdlé baňce opatřené dělicí nálevkou, míchadlem, vpichovou destilační kolonkou délky 20 až 25 cm. Do baňky se předloží 16,6 g /0,1 molu/ bezvodého naftolátu sodného /připraveného z methanolátu sodného a 2-naftolu/ a 100 ml dimethylsulfoxidu s max. obsahem 0,5 % vody, načež se destilací za sníženého tlaku /1 až 1,1 kPa/ v inertní atmosféře /dusík nebo argon/ oddestiluje 30 až 50 g dimethylsulfoxidu společně s vodou.

Destilace se provádí při refluxním poměru 1:5 až 20. Konečný obsah vody v reakční směsi je 0,2 až 0,3 %. Potom se směs ochladí na teplotu 30 °C a během 10 až 20 minut se přidá 30,7 g /0,11 molu/ ethylesteru 2-bromdškánové kyseliny /atmosféra dusíku/ při výše uvedené teplotě reakční směsi. Průběh reakce se sleduje pomocí chromatografie na tenké vrstvě silikagelu.

Po 3 až 5 hodinách se výsledná reakční směs smísí s vodou a extrahuje etherem, spojené etherické roztoky se promyjí vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po odpaření rozpouštědla se získá 32,3 g světle nažloutlého ethylesteru kyseliny 2-(2-naftoxy)-2-n-oktyloctové, s obsahem 96,5 % podle plynové chromatografické analýzy, který se přidá po kapkách ke směsi 250 ml methanolickeho roztoku methanolátu sodného /připravený z 10 g sodíku a 250 ml absolutizovaného methanolu/ a 30,1 g hydroxylaminhydrochloridu a směs se míchá při teplotě 30 až 40 °C po dobu 10 až 12 hodin a nakonec se zahřívá 2 až 3 hodiny k varu.

Po odpaření rozpouštědel ve vakuu a po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje vodou a krystalizací se získá 27,3 g kyseliny 2-(2'-naftyloxy)-2-n-oktylacethydroxamové t.t. 157 až 159 °C za rozkladu.

P ř í k l a d 2

K 50 ml ethanolického roztoku ethanolátu sodného s obsahem 0,15 molu C_2H_5ONa (připraveného z hydroxidu sodného a ethanolu azeotropickou destilací) bylo přidáno 21,6 g 2-naftolu a 150 ml dimethylsulfoxidu, načež byl přebytečný alkohol oddestilován za atmosférického tlaku (dusíková atmosféra) do teploty lázně 155 až 160 °C. Zbývající alkohol a zbytek vody byl odstraněn vakuovou destilací při teplotě lázně 60 až 70 °C a tlaku 13,3 kPa, jako v příkladu 1.

Takto získaný dimethylsulfoxidový roztok obsahuje 0,025 % vody. Po ochlazení na 35 °C bylo přidáno po kapkách 27,2 g 2-chlorpentanoátu ethylnatého, reakční směs byla míchána 5 hodin, vlita do vody, produkt extrahován toluenem a po analogickém zpracování jako v příkladu 1, bylo získáno 35,1 g produktu obsahujícího podle plynové chromatografické analýzy 97,5 % ethylesteru kyseliny 2-(2'-naftoxy)-2-n-propyloctové, který byl přidán po kapkách k 215 ml ethanolického roztoku 1,2 M ethanolátu sodného a 17,8 g hydroxylaminhydrochloridu, při teplotě místnosti.

Po 10 hodinách míchání při této teplotě byla reakční směs zahřívána 4 hodiny k varu, ponechána přes noc při teplotě místnosti a po analogickém zpracování jako v příkladu 1 bylo získáno 26,2 g 2-(2'-naftyloxy)-2-n-propylacethydroxamové kyseliny ve formě amorfních krystalů.

P ř í k l a d 3

Z roztoku 16,6 g 2-naftolátu sodného ve 110 ml dimethylsulfoxidu byla oddestilována voda jako v příkladě 1. K reakční směsi obsahující 0,032 % vody bylo při teplotě 20 až 25 °C přidáno 13,4 ethylesteru kyseliny chloroctové a po 3 hodinách míchání byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1.

Bylo získáno 19,4 g produktu s obsahem 97,6 % (stanoveno pomocí plynové chromatografické analýzy) ethylesteru 2-(2'-naftoxy)octové kyseliny, který byl přidán k ethanolickému roztoku hydroxylaminu (připravený z 2,91 g sodíku rozpuštěného ve 150 ml ethanolu a 8,7 g hydroxylaminhydrochloridu) a po analogickém zpracování jako v příkladu 2 bylo získáno 13,6 g 2-(2'-naftoxy)acethydroxamové kyseliny t.t. 162 až 163 °C.

P ř í k l a d 4

Z roztoku 33,2 g 2-naftolátu sodného ve 200 ml dimethylsulfoxidu bylo při teplotě lázně 70 °C oddestilováno za sníženého tlaku cca 50 ml dimethylsulfoxidu jako v příkladu 1. Po ochlazení reakční směsi obsahující 0,045 % vody na 20 °C bylo přidáno 64,5 g ethylesteru kyseliny 2-bromundekánové a reakční směs po 6 hodinách míchání zpracována jako v příkladu 2.

Bylo získáno 31,5 g světle žlutého oleje s obsahem 97,4 % (stanoveno pomocí plynové chromatografické analýzy) ethylesteru 2-(2'-naftyloxy)-2-n-nonyloctové kyseliny. Získaný ester byl přidán při teplotě místnosti k 280 ml ethanolického roztoku hydroxylaminu připraveného z 270 ml ethanolu, 35,74 triethylaminu a 24,4 g hydroxylaminhydrochloridu při teplotě 35 až 40 °C.

Po 10 hodinách míchání byla reakční směs zahřívána 5 hodin k varu, ponechána přes noc v klidu a po zpracování, jako v příkladu 2 bylo získáno 22,6 g 2-(2'-naftoxy)-2-n-nonylacethydroxamové kyseliny t.t. 149 až 151 °C /ethanol-voda/.

P ř í k l a d 5

Z roztoku 8,3 g 2-naftolátu sodného v 75 ml dimethylsulfoxidu byla destilací za sníženého tlaku jako v příkladu 1 odstraněna voda. Po ochlazení reakční směsi (obsah vody 0,037 %) na teplotu 20 až 25°C bylo k reakční směsi přidáno 15,7 g ethylesteru kyseliny 8-bromoktanové a mícháno 15 hodin.

Potom byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1 a získáno 12,3 g nažloutlého oleje, který podle plynové chromatografické analýzy obsahuje 96,9 % ethylesteru kyseliny 8-(2'-naftoxy)oktanové. Získaný surový ester byl přidán do ethanolického roztoku hydroxylaminu (připravený z 3,6 g sodíku, 280 ml ethanolu, 10,8 g hydroxylaminhydrochloridu) při teplotě 30 až 35 °C.

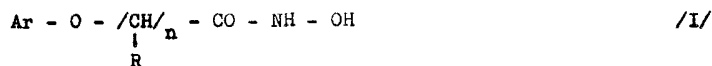
Po analogickém zpracování směsi jako v příkladu 1 bylo získáno 8,46 g 8-(2'-naftoxy)oktanhydroxamové kyseliny t.t. 126 až 128 °C (rozklad).

P ř í k l a d 6

Z roztoku 16,6 g 1-naftolátu sodného ve 110 ml dimethylsulfoxidu byla oddestilována voda, jako v příkladu 1. K reakční směsi obsahující 0,029 % vody bylo při teplotě 25 až 30 °C přidáno 13,1 g methylesteru kyseliny chlorooctové rozpuštěného v 15 ml dimethylsulfoxidu a po 3 hodinách míchání byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1 a získáno 20,2 g produktu s obsahem 96,4 g methylesteru 2-(1'-naftoxy)octové kyseliny, který byl po rozpuštění ve 30 ml abs. methanolu přidán k methanolickeému roztoku hydroxylaminu (připravený z 2,96 g sodíku, 160 ml methanolu a 8,9 g hydroxylaminhydrochloridu) a po analogickém zpracování reakční směsi, jako v příkladu 1, bylo získáno 13,2 g 2-(1'-naftoxy)acethydroxamové kyseliny t.t. 139 až 140 °C (rozklad).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby aryloxyalkanhydroxamových kyselin obecného vzorce I



kde Ar značí 1-naftyl nebo 2-naftyl, R značí vodík, je-li $n = 2$ až 10, nebo značí alkyl s 2 až 10 atomy uhlíku v případě, že $n = 1$, reakcí odpovídajícího naftolátu alkalického kovu s esterem halogenalkanové kyseliny obecného vzorce II,



kde n a R mají shora uvedený význam, X značí halogen jako chlor nebo brom a R^1 je alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, v prostředí rozpouštědel a následnou reakcí izolovaných esterů odpovídající naftyloxyalkanové kyseliny se solí hydroxylaminu v přítomnosti bází, vyznačující se tím, že se reakce naftolátu alkalického kovu s esterem halogenalkanové kyseliny obecného vzorce II provádí v inertním aprotickém polárním rozpouštědle, například dimethylsulfoxidu, s maximálním obsahem vody 0,1 %, při teplotě 10 až 35 °C.