



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

[22] Prihlášené 21 01 81
[21] PV 431-81

[40] Zverejnené 26 02 82

[45] Vydané 31 10 84

216 896
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³

C 07 C 117/00

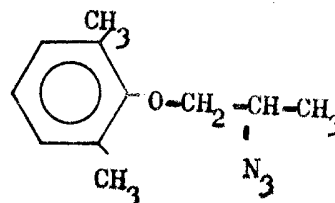
[75]

Autor vynálezu

HESEK Dušan, Ing., TEGZA Marian, Ing., RYBÁR Alfonz, Ing., CSc.,
MARTVOŇ Augustín, doc., Ing., CSc.,
KOŠALKO Rudolf, Ing., CSc., Bratislava

[54] Spôsob prípravy nového 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propylazidu

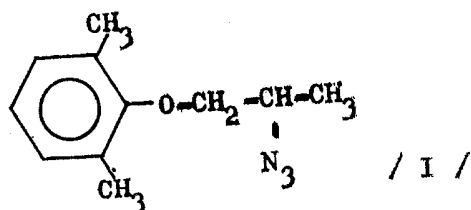
Spôsob prípravy nového 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propylazidu. Farmaceutická chémia. Syntéza 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propylazidu, ktorý sa používa vo farmaceutickej chémii ako medziprodukt. Príprava 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propylazidu z 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-alkánsulfonyloxy-, resp. arénsulfonylxypropánu, alebo z 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-chlór-, bróm-, resp. jód-propánu a azidu alkalického kovu.



(54) Spôsob prípravy nového 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propylazidu

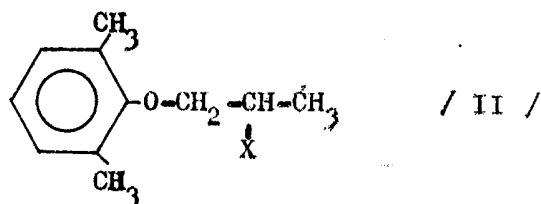
1

Vynález sa týka spôsobu prípravy nového 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propylazidu vzorca I



ktorý sa používa ako medziprodukt vo farmaceutickej chémii pri výrobe antiarytmika mexiletínu.

Postup podľa vynálezu je založený na reakcii reaktívneho esteru 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propanolu s organickou sulfokyselinou alebo anorganickou kyselinou vzorca II



v ktorom X znamená buď alkánsulfonyloxy-skupinu s počtom uhlíkov 1 až 7, arénsulfonyloxy-skupinu s počtom uhlíkov 6 až 7 alebo chlór, bróm, resp. jód s azidom alkalického kovu. V prípade esterov sulfokyselín vzorca II sa na reakciu s azidom alkalického kovu použije ako prostredie aprotické rozpúšťadlo a v prípade halogenderivátov vzorca II sa na reakciu s azidom alkalického kovu použijú ako prostredie nižšie alifatické alkoholy s počtom uhlíkov 1 až 4, resp. aprotické rozpúšťadlo alebo jeho zmes s vodou.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zahrieva zmes azidu alkalického kovu, napr. sodného alebo draselného s 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-alkánsulfonyloxy-, resp. arénsulfonyloxy-propánom, napr. s metánsulfonyloxy-, benzénsulfonyloxy-, toluénsulfonyloxy-derivátom v prostredí aprotického rozpúšťadla, napr. v dimetylacetamíde, dimetylsulfoxide, sulfoláne, hexametylfosforamíde, N-metylpyrolidone, s výhodou v dimetylformamíde pri teplote 40 až 150 °C, najlepšie pri 90–110 °C. Vzniklý azid vzorca I sa izoluje tak, že sa reakčná zmes nechá ochladiť, potom naleje do ľadovej vody a vyextrahuje organickým rozpúšťadlom, napr. s chloroformom, dichlórmetánom, dietyléterom, etylacetátom, benzénom, toluénom, s výhodou s chloridom uhličitým. Po premytí extraktu vodou, vysušení a oddestilovaní rozpúšťadla sa azid vákuovo predestiluje.

2

Ďalší postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa zahrieva zmes azidu alkalického kovu, napr. sodného alebo draselného s 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-chlór-, bróm- alebo jódpropánom v prostredí nižších alifatických alkoholov, napr. metanolu, etanolu, 2-propanolu, n-butanolu alebo v prostredí aprotického rozpúšťadla, napr. dimetylacetamidu, dimetylsulfoxidu, sulfolánu, s výhodou v dimetylformamíde alebo v zmesi uvedených rozpúšťadiel s vodou pri teplote 40 °C až teplote varu použitého rozpúšťadla. Produkt reakcie, azid vzorca I, sa izoluje analogicky ako je popísané v predošlom postupe.

Potrebný 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-alkánsulfonyloxy-, resp. arénsulfonyloxy-propán sa pripraví z 2,6-dimetylfenolu cez 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propanol, jeho reakciou s chloridom alkánsulfonovej kyseliny s počtom uhlíkov 1 až 7 alebo s chloridom arénsulfonovej kyseliny s počtom uhlíkov 6 až 7, napr. s mezylochloridom, tozylchloridom, benzénsulfochloridom v prostredí halogénových uhľovodíkov s výhodou v dichlórmetáne alebo v chloroforme za prítomnosti chlorovodíka viažúcich činidiel s výhodou trietylaminu.

Reakcia 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propanolu s chloridmi alkánsulfonovej alebo arénsulfonovej kyseliny sa môže uskutočniť aj v prostredí pyridínu, ktorý súčasne plní i funkciu chlórrovodík viažuceho činidla.

1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-halogénpropán potrebný pre ďalší postup podľa vynálezu sa dá pripraviť z 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propanolu pomocou halogenidu fosforu, s výhodou s bromidom fosforitým v prostredí alifatického éteru, napr. di-izo-propyléteru, di-n-butyléteru, s výhodou v dietyléteri pri teplote 0 °V až 50 °C.

1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propanol sa dá najvýhodnejšie pripraviť reakciou 2,6-dimetylfenolu s propylénoxidom za prítomnosti bázičských látok.

Ako reakciu urýchľujúce bázičské látky sa môžu použiť tetraalkylamóniumhydroxydy, napr. tetrametylamoniumhydroxid, tetrabutylamonium hydroxid, trimetylbenzylamonium hydroxid, alkoholáty alkalických kovov, napr. etanolát sodný, terc. butanolát draselný, s výhodou trialkylamíny, napr. trietylamin, hydroxid alkalického kovu a pod.

Pre úspešný priebeh reakcie postačuje prítomnosť uvedených bázičských látok v katalytickom množstve.

V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príkladoch prevedenia bez toho, že by sa na tieto obmedzoval.

Príklad 1

a) K zmesi 12,2 g (0,01 mól) 2,6-xylenolu a 6,38 g (7,7 ml; 0,11 mól) propylénoxidu sa pridá 0,5 ml 40 %-ného roztoku trimetylbenzylamonium hydroxidu a reakčná zmes sa zahrieva do refluxu. Po 1 h sa zmes predestiluje za vákua. Výta-

- žok 93 % 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-propanolu o t. v. 135—7 °C/1,6 kPa.
- b) Ak sa použije namiesto roztoku trimetylbenzylamóniumhydroxidu 1,0 ml trietylaminu je výťažok 1-/2', 6'-dymetylfenoxy/-2-propanolu 98 %.
- c) Analogicky pri použití 0,18 g hydroxidu sodného sa dosiahne 67 %-ný výťažok dimetylfenoxy-propanolu.
- d) Analogicky pri použití etylatu sodného z 0,1 g sodíka a 5 ml etanolu sa dosiahne 59 %-ný výťažok dimetylfenoxy-propanolu.
- e) Analogicky pri použití 0,1 g terc. butanolátu draselného sa dosiahne 40 %-ný výťažok dimetylfenoxy-propanolu.
- f) K roztoku 54,0 g (0,3 mól) dimetylfenoxy-propanolu v 100 ml dichlórmetánu sa pridá 30,3 g (47,1 ml; 0,3 mól) trietylaminu. Zmes sa vychladí na 0 °C a počas 90 min sa pridá roztok 52,6 ml (0,33 mól) metánsulfonylchloridu v 50 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša ešte 2,5 h pri laboratórnej teplote, vylúčený trietylaminhydrochlorid sa odsaje. Organická fáza sa oddelí a vysuší. Odparením dichlórmetánu sa získa olej, ktorý sa chromatograficky čistí na krátkom stĺpci silikagelu. Získa sa 87 % 1-/2', 6'-dimetylfenoxy/-2-methansulfonyloxypropánu.
- g) K zmesi 9,75 g (0,15 mól) azidu sodného v 100 ml dimetylformamidu sa pridá 25,8 g (0,1 mól) dimetylfenoxy-methansulfonyloxy-propánu a zahrieva sa na 100 °C 2 h. Zmes sa po vychladnutí vyleje do ľadovej vody a extrahuje chloridom uhličitým. Extrakt sa premyje roztokom hydroxidu sodného, potom vodou a po vysušení a oddestilovaní chloridu uhličitého sa predestiluje azid vzorca I v 92 %-nom výťažku, t. v. 85 °C/0,04 kPa.

Príklad 2

- a) K roztoku 9,0 g (0,05 mól) dimetylfenoxy-propanolu v 12,0 ml (0,15 mól) pyridínu ochladeného na 0 °C sa prikvapká 11,5 g (0,065 mól) benzénsulfonylchloridu. Po skončení pridávania sa reakčná zmes mieša ešte 2 h, potom sa vyleje do vody okyslenej kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčený olej sa oddelí a kryštalizuje zo

zmesi petroléter — éter. Získa sa dimetylfenoxy-benzénsulfonyloxy-propán vo výťažku 91 % s t. t. 63—65 °C.

- b) Z 9,75 g (0,15 mól) azidu sodného, 100 ml dimetylformamidu a 32,0 g (0,1 mól) dimetylfenoxy-benzénsulfonyloxypropánu sa analogicky ako v príklade 1 g pripraví azid vzorca I v 95 %-nom výťažku.

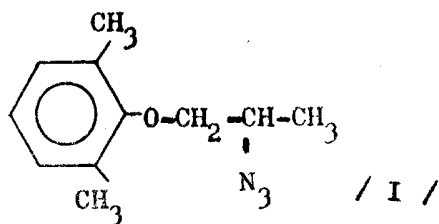
Príklad 3

- a) K roztoku 54,0 g (0,3 mól) dimetylfenoxy-propanolu v 73 ml (0,9 mól) pyridínu sa pridáva po malých dávkach 62,9 (0,33 mól) p-toluénsulfonylchloridu. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes mieša ešte 5 h pri laboratórnej teplote, pridá sa 20 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša ďalšiu 1 h. Reakčná zmes sa premyje s vodou okyselenou s kyselinou chlorovodíkovou, organická vrstva sa oddelí, vysuší a zahustí za zníženého tlaku. K olejovému zvyšku sa pridá n-heptán, vylúčený tuhý podiel sa odsaje a po kryštalizácii poskytne 93 % dimetylfenoxy-tolyloxypropánu s t. t. 64—6 °C.
- b) Z 9,75 g (0,15 mól) azidu sodného, 100 ml dimetylformamidu a 33,4 g (0,1 mól) dimetylfenoxy-tolyloxypropánu sa analogicky ako v príklade 1 g pripraví azid vzorca I v 95—8 %-nom výťažku.

Príklad 4

- a) K roztoku 9,0 g (0,05 mól) dimetylfenoxy-propanolu v 20 ml dietyléteru sa prikvapká 0,02 mól bromidu fosforitého v 10 ml dietyléteru tak, aby reakčná teplota neprestúpila 5 °C. Po 12 h miešania pri laboratórnej teplote sa roztok vyleje do 100 ml ľadovej vody a organická vrstva extrahuje do dietyléteru. Po premytí roztokom hydrouhličitánu sodného a vysušení sa zahustený zvyšok vákuovo predestiluje. Výťažok 1-/2', 6'-dymetylfenoxy/-2-brómpropánu s t. v. 127—131 °C/0,27 kPa činí 55—65 %.
- b) Z 9,75 g (0,15 mól) azidu sodného, 100 ml 75 % dimetylformamidu a 24,3 g (0,1 mól) dimetylfenoxy-2-brómpropánu sa analogicky ako v príklade 1 g pripraví azid vzorca I v 75 %-nom výťažku.

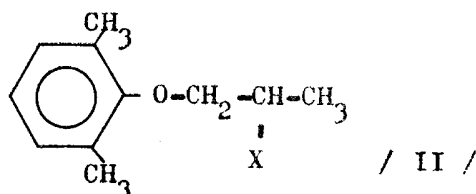
1. Spôsob prípravy nového 1-/2', 6'-dimetyl-fenoxy/-2-propylazidu vzorca I



v ktorom X znamená kuď alkánsulfonyloxy-skupinu s počtom uhlíkov 1 až 7, arénsulfonyloxy-skupinu s počtom uhlíkov 6 až 7 alebo chlór, bróm, resp. jód podrobí reakcii s azidom alkalického kovu.

2. Spôsob prípravy podľa bodu 1 je význačný tým, že sa reakcia reaktívneho esteru 1-/2', 6'-dimetyl-fenoxy/-2-propanolu vzorca II, v ktorom X znamená alkánsulfonyloxy-skupinu s počtom uhlíkov 1 až 7 alebo arénsulfonyloxy-skupinu s počtom uhlíkov 6 až 7 s azidom alkalického kovu prevádza v prostredí aprotického rozpúšťadla, s výhodou

je význačný tým, že sa reaktívny ester 1-/2', 6'-dimetyl-fenoxy/-2-propanolu s organickou sulfokyselinou alebo anorganickou kyselinou II,



v dimetylformamide pri teplote 40 až 150 °C.

3. Spôsob prípravy podľa bodu 1 je význačný tým, že sa reakcia reaktívneho esteru 1-/2', 6'-dimetyl-fenoxy/-2-propanolu vzorca II, v ktorom X znamená chlór, bróm alebo jód s azidom alkalického kovu prevádza v prostredí nižších alifatických alkoholov s počtom uhlíkov 1 až 4, resp. prostredí aprotického rozpúšťadla s výhodou v dimetylformamide alebo v jeho zmesi s vodou pri teplote 40 °C až teplote varu použitého rozpúšťadla.