

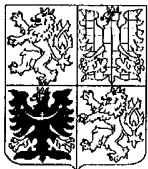
# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 588**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.02.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99200484**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**  
(Věstník č. 10/2000)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 B 43/00**

**C 07 C 247/00**

(71) Přihlašovatel:

AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;  
SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Claassen Henricus Cornelis Jozephus, Rijkevoort, NL;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby organických azidů**

(57) Anotace:

Způsob adice azidové funkční skupiny na organickou sloučeninu, při kterém se připraví směs přidáním epoxidového derivátu organické sloučeniny a azidové soli alkalického kovu do rozpouštědla. Směs se zahřívá na reakční teplotu, při které mohou epoxidový derivát a azid reagovat za vytvoření azidového derivátu organické sloučeniny. Do směsi se před a/nebo v průběhu reakce přidává (1-6C)-alkylester (2.4C)-karboxylové kyseliny v množství téměř ekvimolárním vzhledem k množství epoxidového derivátu.

## Způsob výroby organických azidů

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu adice azidové funkční skupiny na organickou sloučeninu. Při tomto způsobu reaguje  
5 epoxidový derivát organické sloučeniny a azidová sůl alkalického kovu v rozpouštědle za vytvoření azidového derivátu organické sloučeniny.

### Dosavadní stav techniky

Azidové funkční skupiny se často zavádějí do organických  
10 molekul, zvláště uhlohydrátů, v průběhu vícestupňové syntézy sloučenin s aminovými skupinami. Zavádění azidové funkční skupiny se může provádět buď substitucí vhodné odštěpitelné skupiny, jako je tosylát, mesylát nebo chlorid azidem, nebo adicí azidového aniontu na epoxid. Například azidohydriny, potenciální prekurzory 1,2-  
15 aminoalkoholů, mohou být připraveny z epoxidů reakcí s azidem alkalického kovu za alkalických nebo kyselých podmínek.

U většiny v oboru známých způsobů adice azidů na epoxid se způsob provádí v polárním organickém rozpouštědle při teplotě přibližně 100 až 110 °C v kombinaci s pufrčním systémem jako je  
20 chlorid amonný, síran amonný nebo kyselina tri-izopropylbenzensulfonová/2,6-lutidin (Van Boeckel a další, J. Carbohydr. Chem. 1985, 4, 293 - 321). S těmito způsoby výroby jsou však spojeny problémy spočívající v tom, že za kyselých nebo alkalických podmínek může docházet k vedlejším reakcím, které vedou  
25 k izomerizaci, epimerizaci a přeuspořádání. Další vážná nevýhoda použití amonné soli je to, že se vytváří azid amonný, který je považován za explozivní sloučeninu a při použití chloridu amonného se může také na epoxid namísto azidu adovat chlorid. Použití pufrů

složených ze směsi organické báze a kyseliny pro řízení pH může způsobit vytvoření kyseliny dusíkovodíkové. To je vysoce toxický a explozivní plyn. Obecně nemohou být reakce s azidy alkalických kovů prováděny v nerezovém reaktoru, protože při styku se stěnami reaktoru se mohou tvořit azidy těžkých kovů, jako je azid chromu nebo azid niklu. Tyto azidy těžkých kovů jsou v suchém stavu explozivní. Navíc má azidový iont stejné korozivní vlastnosti jako například chloridový nebo bromidový iont. Na druhé straně u reaktorů vyložených sklem dochází při teplotách 100 až 110 °C také ke korozi skleněného vyložení. Dochází k tomu konkrétně za bazických podmínek, kdy například při použití azidu sodného ve vodě a dimethylformamidu může vzrůst hodnota pH v důsledku tvorby hydroxidu sodného na více než 12.

#### 15 Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že jedna nebo více výše uvedených nevýhod známých způsobů adice azidové funkční skupiny na organickou sloučeninu může být odstraněna, jestliže se do reakční směsi před a/nebo v průběhu reakce přidá množství blízké ekvimolárnímu množství epoxidového derivátu, (1-6C)alkylesteru kyseliny(2-20 -4C)karboxylové s teplotou varu vyšší než je reakční teplota.

Termín (1-6C)alkyl označuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a (2-4C)karboxylová kyselina označuje přímou nebo rozvětvenou karboxylovou kyselinu s 2 až 4 atomy uhlíku.

25 Přítomnost takového esteru v reakční směsi umožní udržení pH v průběhu tvorby organického azidu v rozumném rozmezí. Ester se zmýdelňuje hydroxidovými ionty vytvořenými při reakci a tímto způsobem se hodnota pH udržuje pod 10. Použitím tohoto způsobu je možno provádět reakci adice azidu bezpečně v reaktoru vyloženém

sklem, aniž by došlo ke tvorbě kyseliny dusíkovodíkové a aniž by došlo ke korozi skleněné vrstvy stěny reaktoru.

Mohou být používány estery, které mají teplotu varu vyšší než je reakční teplota. Teplota varu by měla být vyšší než je teplota reakce, protože by jinak došlo k vyvaření esteru z reakční směsi. Příklady vhodných esterů jsou (1-6C)alkylformiáty, (1-5C)alkylacetáty, (1-4C)alkylpropionáty, (1-3C)alkylbutyráty, přičemž výhodným esterem je butylacetát.

Reakční směs se zahřívá na reakční teplotu, při které mohou reagovat epoxidový derivát a azid za vytvoření azidového derivátu organické sloučeniny. Reakční teplota je obvykle mezi 60 a 120 °C. Reakční teplota se s výhodou udržuje až do ukončení reakce.

Molární poměr mezi množstvím přidaného esteru a množstvím přidaného epoxidu v průběhu reakce by měl být blízký ekvimolárnímu množství epoxidového derivátu. Obvykle je výhodné množství téměř ekvimolární v rozmezí 0,9 až 1,1. Výhodný je poměr 1,0. Množství menší než 0,9 by mohlo popřípadě umožnit dosažení pH vyšší než 12 s negativními důsledky pro skleněné obložení reaktoru a poměr vyšší než 1,1 by mohl vést k tvorbě alkanové kyseliny s azidem alkalického kovu za vytvoření těkavé, toxické a explozivní kyseliny azidovodíkové.

Ester může být přidáván do reakční směsi před koncem reakce nebo v průběhu reakce nebo jak před, tak i v průběhu reakce, ačkoliv z praktických důvodů je výhodné přidat ester před začátkem reakce.

Způsob podle předkládaného vynálezu může být použit pro výrobu azidového derivátu sousedícího s hydroxylovou funkční skupinou jakékoliv organické sloučeniny schopné nést epoxidovou funkční skupinu. Příklady organických sloučenin nesoucích epoxidovou skupinu pro uvedený způsob jsou styrenoxid, 2,3-epoxybutan, indenoxid, ale výhodné organické sloučeniny jsou uhlohydrátové deriváty s epoxidovou funkční skupinou. Pro použití při způsobu podle vynálezu jsou výhodné epoxidové deriváty 1,6:2,3-dianhydro-4-O-

-fenylmethyl- $\beta$ -D-mannopyranózy nebo 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-  
-O-fenylmethyl-4,6-O-fenylmethyliden- $\beta$ -D-glukopyranosyl]- $\beta$ -D-  
-mannopyranózy nebo 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-  
-4,6-O-(1-methylethyliden)- $\beta$ -D-glukopyranosyl]- $\beta$ -D-mannopyranózy.

- 5 Další výhodné použití tohoto způsobu je pro tvorbu 2-azido-2-  
-deoxypyranózy, která je prekurzorem glykosaminové skupiny glykos-  
aminoglykanu s antitrombotickými vlastnostmi.

Azidy alkalických kovů, které mohou být použity, jsou azid lithný, azid draselný a azid sodný, přičemž výhodný je azid sodný.

- 10 Při popisovaném způsobu je možné použít mnoho různých typů  
rozpouštědel, například ethanol, acetonitril, dimethylsulfoxid nebo  
hexamethylen. Výhodné je použití polárního aprotického rozpouštědla,  
což je rozpouštědlo mísitelné s vodou, které má vysokou dielektrickou  
konstantu ( $\epsilon > 15$ ) a které není schopno poskytovat vodík pro tvorbu  
15 vodíkových můstků. Výhodnými rozpouštědly jsou dimethylformamid,  
N-methylpyrrolidinon nebo dimethylacetamid. Při azidaci uhlohydrátů  
je nejvýhodnější N-methylpyrrolidinon. S výhodou se do rozpouštědla  
přidává voda, aby bylo možno použít vyšší koncentrace ve vodě  
rozpuštěné azidové soli alkalického kovu v reakční směsi. V reakční  
20 směsi může být přítomné podstatné množství vody, až do množství,  
které je stejné jako množství organického rozpouštědla.

Adiční reakce může obvykle probíhat při reakčních teplotách od  
60 do 120 °C a s výhodou při 110 °C.

- 25 Ukončení adiční reakce může být zjištěno měřením obsahu  
složek ve směsi způsoby, které jsou odborníkovi v oboru dobře známy.  
Reakce může trvat od jedné hodiny do několika dnů v závislosti na  
reaktivitě organického epoxidu a na různých sloučeninách ve směsi.  
Jestliže se již nepozoruje podstatné zvyšování množství organického  
azidu vytvářeného při reakci nebo vzrůstá množství produktů  
30 z nežádoucích vedlejších reakcí, reakce je ukončena.

Pro ilustraci vynálezu jsou uvedeny následující příklady.

### Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1: Reakční schéma syntézy 1,6-anhydro-2-azido-4-O-fenylmethyl-2-deoxy- $\beta$ -D-glukopyranózy.

5        Obr. 2: Reakční schéma adice azidových funkčních skupin na následující epoxidy: 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-fenylmethyliden- $\beta$ -D-glukopyranosyl]- $\beta$ -D-mannopyranóza, 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-(1-methylethyliden)- $\beta$ -D-glukopyranosyl]- $\beta$ -D-mannopyranóza, cyklohexenoxid, glycidylizopropylether, styrenoxid a indenoxid.

10

### Příklady provedení vynálezu

#### Protokol adice azidu na 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylmethyl- $\beta$ -D-mannopyranózu

15        10,88 kg 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylmethyl- $\beta$ -D-mannopyranózy (1 v obr. 1) bylo rozpuštěno v 54,4 l 1-methyl-2-pyrrolidonu v reaktoru vyloženém sklem. Bylo přidáno 6113 ml n-butylacetátu, 9028 g azidu sodného a 38 l vody. Směs byla zahřívána na 100 až 110 °C a míchána 20 hodin při 100 až 110 °C. Směs byla ochlazena na 25 °C

20        a byla přidána voda a ethylacetát. Produkt byl z reakční směsi izolován extrakcí ethylacetátem.

Ethylacetátový extrakt se odpaří při 60 °C ve vakuu při zavádění vody a produkt se rekrystalizuje z vody při 30 °C.

Po filtraci, promytí a usušení byl výtěžek 11,935 kg 1,6-anhydro-2-azido-4-O-fenylmethyl- $\beta$ -D-glukopyranózy (2 v obr. 1).

25

TLC: toluen/ethylacetát 70/30  $R_F$ : 0,35; teplota tání: 98,4 °C

Další identifikace:  $^1\text{H}$  NMR v  $\text{CDCl}_3$  a chemické posuny vzhledem k TMS nastavenému jako 0 ppm.

Poloha	$\delta$	Multiplicita
H1	5,47	S
H2	3,23	D
H3	3,88 - 3,92	Ddd
H4	3,38	M
H5	4,62	Dd
H6	3,70	Dd
H6'	3,94	Dd
$\text{CH}_2$ benzylu	4,70	D
aromatické protony	7,29 - 7,40	M
OH	2,43	D

5        Reakce byla prováděna výše popsaným způsobem na následujících epoxidech:

1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-fenylmethyliden- $\beta$ -D-glukopyranosyl]- $\beta$ -D-mannopyranóza (**3** v obr. 2)  
 10    za poskytnutí 1,6-anhydro-2-azido-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-fenylmethyliden- $\beta$ -D-glukopyranosyl]-2-deoxy- $\beta$ -D-glukopyranóza (**4** v obr. 2). TLC: toluen/ethylacetát 70/30 na oxidu křemičitém,  $R_F$ : 0,42

1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-(1-  
 15     $\rightarrow$ -methylethyliden)- $\beta$ -D-glukopyranosyl]- $\beta$ -D-mannopyranóza (**5** v obr. 2)

za poskytnutí 1,6-anhydro-2-azido-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-(1-methylethyliden)- $\beta$ -D-glukopyranosyl]-2-deoxy- $\beta$ -D-glukopyranóza (6 v obr. 2). TLC: dichlormethan/aceton 90/10,  $R_F$ : 0,50

5           Cyklohexenoxid (7 v obr. 2) za poskytnutí 2-azidocyklohexanolu (8 v obr. 2). TLC: dichlormethan/methanol 60/40,  $R_F$ : 0,93

Glycidylizopropylether (9 v obr. 2) za poskytnutí, podle NMR, směsi 9 : 1 3-azido-2-hydroxypropylizopropyletheru (10 v obr. 2) a 2-  
10 -azido-3-hydroxypropylizopropyletheru (11 v obr. 2). TLC: methanol,  $R_F$ : 0,75

Styrenoxid (12 v obr. 2) za poskytnutí, podle NMR, směsi 1 : 1 2-azido-1-fenylethanolu (13 v obr. 2) a 2-azido-2-fenylethanolu (14  
15 v obr. 2). TLC: dichlormethan/methanol 60/40,  $R_F$ : 0,90

Indenoxid (15 v obr. 2) za poskytnutí, podle NMR, směsi 2-azidoindan-1-olu (16 v obr. 2) a/nebo 1-azidoindan-2-olu (17 v obr. 2). TLC: toluen/ethylacetát 1:1,  $R_F$ : 0,74

20

**Zastupuje:**

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob adice azidové funkční skupiny na organickou sloučeninu, při kterém reaguje epoxidový derivát organické sloučeniny a azidová sůl alkalického kovu v rozpouštědle za vytvoření azidového derivátu organické sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakční směsi před a/nebo v průběhu reakce přidává množství (1-6C)alkylesteru-(2-4C)karboxylové kyseliny s teplotou varu vyšší než je reakční teplota v množství, které je téměř ekvimolární k množství epoxidového derivátu.  
5
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že epoxidový derivát organické sloučeniny se volí ze styrenoxidu, 2,3-epoxybutanu, indenoxidu a epoxidového derivátu uhlovodíku.  
15
3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že jako epoxidový derivát organické sloučeniny se použije epoxidový derivát uhlohydrátu.  
20
4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že jako epoxidový derivát karbohydrátu se použije 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylmethyl- $\beta$ -D-mannopyranóza nebo 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-fenylmethyliden- $\beta$ -D-glukopyranosyl]- $\beta$ -D-mannopyranóza nebo 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-(1-methylethyliden)- $\beta$ -D-glukopyranosyl]- $\beta$ -D-mannopyranóza.  
25

5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se reakce provádí při teplotě mezi 60 a 120 °C.
- 5 6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e jako ester se použije butylacetát.
7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se do reakční směsi přidává voda  
10 v množství, které je nanejvýše ekvivalentní objemu rozpouštědla.

**Zastupuje:**

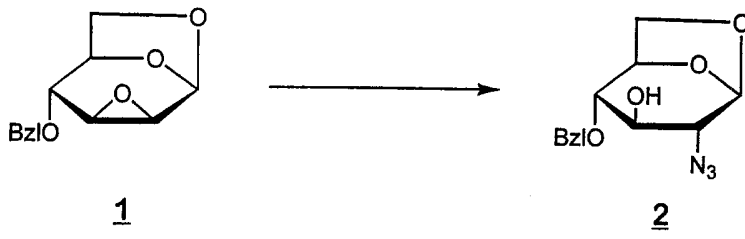


Figure 1

11:05:00

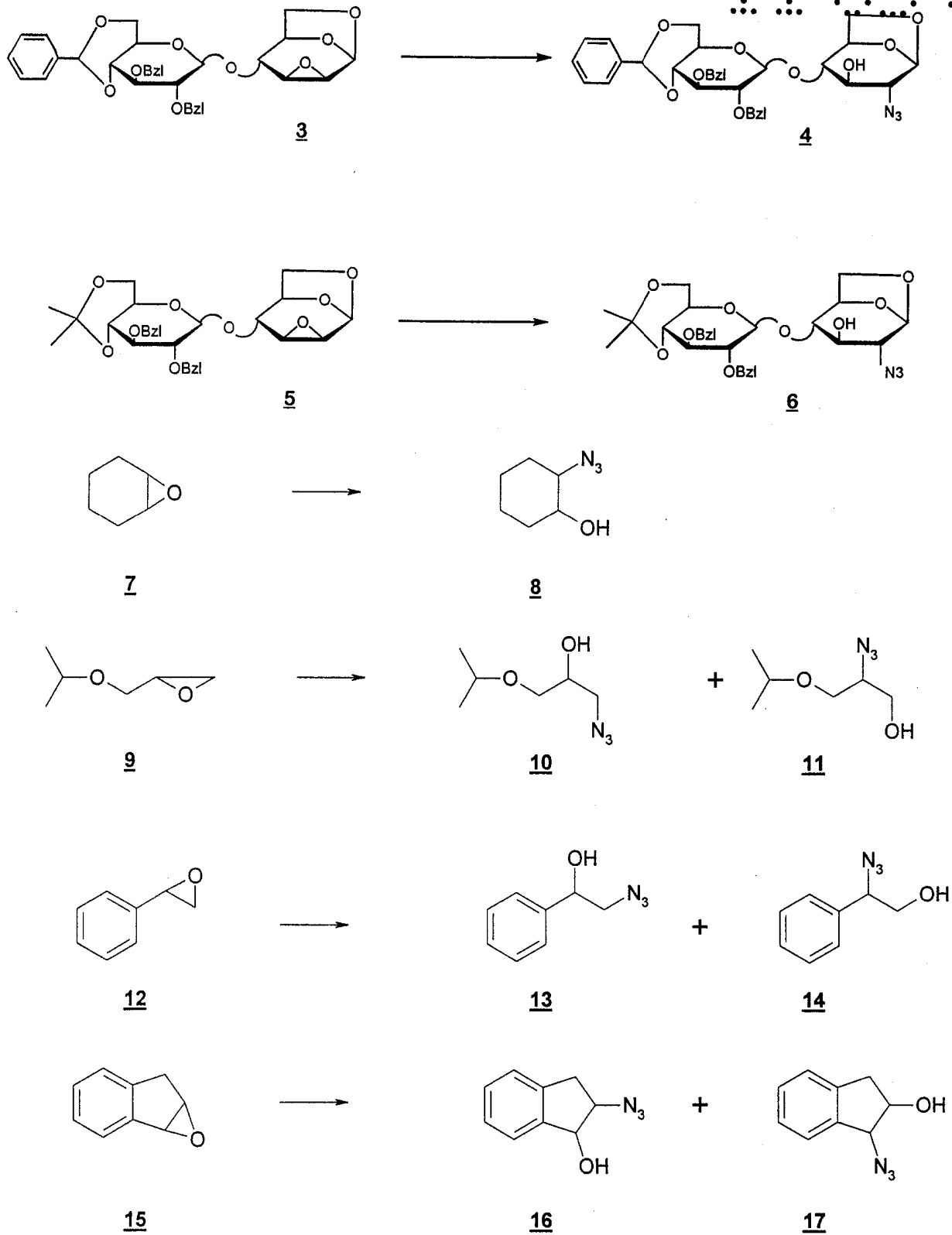


Figure 2