

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

258935

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 117/04

(22) Přihlášeno 28 12 86

(21) PV 10055-86.H

(40) Zveřejněno 15 01 88

(45) Vydáno 14 04 89

(75)

Autor vynálezu

STANĚK JAN RNDr. CSc., MORAVCOVÁ JITKA ing. CSc., HEŘMÁNKOVÁ VĚRA ing.,
JUŘÍČEK MILOSLAV ing., VELEMÍNSKÝ JIŘÍ RNDr. CSc.,
JARÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob výroby 3-azido-1,2-propandiolu

Způsob výroby 3-azido-1,2-propandiolu spočívá v tom, že se na 3-chlor-1,2-propan-diol působí azidem sodným ve vodném prostředí při teplotě 70 až 100 °C.

Vynález se týká způsobu výroby 3-azido-1,2-propandiolu.

3-azido-1,2-propandiol je látka s výraznými mutagenními účinky na celou řadu pro- a eukaryot. Produkuje vysokou frekvenci mutací i v těch mikrobiálních a rostlinných systémech, ve kterých je např. azid sodný za srovnatelných podmínek nemutagenní. Na rozdíl od azidu sodného není mutagenita 3-azido-1,2-propandiolu u *Salmonelly typhimurium* TA100 inhibována L-cysteinem, inhibitorem metabolické aktivace azidu sodného.

Dosud se na výrobu 3-azido-1,2-propandiolu používá postup vycházející z 1,2-O-isopropyliden-1,2,3-propantriolu, který se reakcí s p-toluensulfonylchloridem v pyridinu převede na 1,2-O-isopropyliden-3-O-p-toluensulfonyl-1,2,3-propantriol, který se bez izolace hydrolyzuje anorganickou kyselinou na 1-O-p-toluensulfonyl-1,2,3-propantriol, který se extrahuje do organického rozpouštědla, po jehož odpaření se p-toluensulfonyloxyskupina bez jakéhokoliv chránění volných hydroxylových skupin zamění při reakci s azidem sodným za azidoskupinu a konečný produkt se podle potřeby přečistí destilací. Tento postup umožňuje připravovat nejen racemický 3-azido-1,2-propandiol, ale i oba jeho enantiomery.

Nevýhodou postupu, stejně jako tomu je i v případě dalších popsanych postupů /Eur. Pat. Appl. EP 72 531 /1983/, J. D. Ingham, W. L. Petty, P. L. Nichols jr., J. Org. Chem. 21, 373 /1956//, je obtížná dostupnost výchozího p-toluensulfonylderivátu.

Uvedený nedostatek odstraňuje způsob výroby 3-azido-1,2-propandiolu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na 3-chlor-1,2-propandiol působí azidem sodným ve vodném prostředí při teplotě 70 až 100 °C. Nukleofilní substituci azidem sodným jako u 3-O-p-toluensulfonyl-1,2-propandiolu lze provádět i u běžného, komerčně dostupného 3-chlor-1,2-propandiolu. Bez jakéhokoliv chránění hydroxylových skupin zreaguje látka s azidem sodným v prostředí dipolárně aprotického rozpouštědla N,N-dimetylformamidu při 150 °C prakticky kvantitativně během několika desítek minut.

Při sledování vlivu stopových množství vody v N,N-dimetylformamidu na rychlost této substituce bylo zjištěno, že přítomnost dipolárně aprotického rozpouštědla není pro průběh sledované bimolekulární nukleofilní substituce nezbytná. Reakce probíhá dostatečně rychle i v samotné vodě, kvantitativní konverze bez vedlejších produktů se v tomto prostředí dosáhne při 100 °C za 20 minut. Reakce dokonce probíhá uspokojivě i za teplot ještě nižších, výsledky naměřené při 90 °C jsou uvedeny v tabulce I. při 80 °C se po 60 minut dosáhlo ještě 35 % konverze.

Výhody, plynoucí ze záměny N,N-dimetylformamidu za vodu, jsou nesporné vedle dostupnosti rozpouštědla zde značnou roli hraje vysoký bod varu N,N-dimetylformamidu /153 °C/ a s tím související obtíže při jeho odstraňování. Z vodného prostředí se 3-azido-1,2-propandiol izoluje bez problémů, lze jej čistit vakuovou destilací.

Výhody postupu, který je předmětem tohoto vynálezu, jsou patrné z následujících příkladů provedení.

T a b u l k a I

Průběh reakce 3-chlor-1,2-propandiolu /4,5 mmol V/ s azidem sodným /7,7 mmol/ ve vodě při 90 °C

Čas /min/	3-chlor-1,2-propandiol %/	3-azido-1,2-propandiol %/
0	100	0
5	89	11
10	78	22
15	64	36
20	52	48

T a b u l k a I pokračování

Čas /min/	3-chlor-1,2-propandiol /%/	3-azido-1,2-propandiol /%/
40	23	77
60	3	97

P ř í k l a d 1

Roztok 50 g 3-chlor-1,2-propandiolu a 50 g azidu sodného v 200 ml vody byl zahříván k varu pod zpětným chladičem 20 minut. Průběh reakce byl sledován kapalinovou chromatografií na skleněné koloně 300 x 4 mm, plněné pryskyřicí Ostion LG-KS 0 802 v Na⁺ cyklu a temperované na 50 °C. Jako mobilní fáze byla užitá voda, průtok 6 ml/h, látky detekovány diferenciálním refraktometrem. Eluční čas 3-chlor-1,2-propandiolu 35 minut, 3-azido-1,2-propandiolu 33 minut. Po této reakční době byla látka kvantitativně převedena na 3-azido-1,2-propandiol.

Směs byla ve vakuu odpařena do sucha, azid byl ze solí extrahován acetonem, acetonový extrakt byl odpařen a zbytek destilován ve vakuu olejové vývěvy při 130 °C v lázni. Jímána byla frakce s t.v. 100 až 105 °C při 40 Pa, získáno bylo 48,9 g /92 %/ chromatograficky čistého, bezbarvého sirupovitého 3-azido-1,2-propandiolu s fyzikálními vlastnostmi totožnými s údaji uvedenými v literatuře /J. D. Ingham, W. L. Petty, P. L. Nichols jr., J. Org. Chem. 21, 373 /1956//.

P ř í k l a d 2

Směs 10 g 3-chlor-1,2-propandiolu, 10 g azidu sodného a 50 ml N,N-dimetylformamidu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 30 minut. Část rozpouštědla byla z nažloutlé reakční směsi oddestilována ve vakuu, soli byly částečně odstraněny opakovanou extrakcí acetonem a produkt byl izolován frakční vakuovou destilací. Po frakci N,N-dimetylformamidu bylo získáno 5,4 g /51 %/ látky, totožné s produktem získaným podle příkladu 1.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby 3-azido-1,2-propandiolu, vyznačující se tím, že se na 3-chlor-1,2-propandiol působí azidem sodným ve vodném prostředí při teplotě 70 až 100 °C.