

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

240400
(11) (51)



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlásené 21 12 84
(21) (PV 10 184-84)

(40) Zverejnené 16 07 85

(45) Vydané 15 08 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 263/04

(75)
Autor vynálezu

STEINER BOHUMIL prom. chem., MALACKY;
REPÁŠ MILAN, člen korešpondent ČSAV a SAV; ČIHA MILOSLAV RNDr.;
SASÍNKOVÁ VLASTA prom. chem., BRATISLAVA

(54) 2,2-Dimetyl-3-alkyl-5-chlórmetyloxazolidíny a spôsob ich prípravy

1

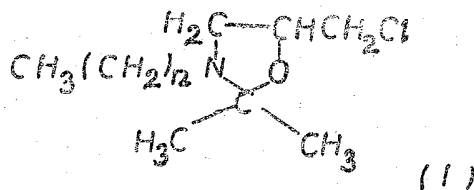
Vynález sa týka 2,2-dimetyl-3-alkyl-5-chlórmetyloxazolidínov a spôsobu ich prípravy.

V poslednej dobe sa syntetizovalo veľké množstvo derivátov oxazolidínu, ktoré mali baktericídne a virucídne účinky. Medzi nimi vynikajú svojou účinnosťou deriváty 4,4-dimetyloxazolidínu. J. H. Hunsucker pripravil samotný 4,4-dimetyloxazolidín kondenzáciou 1,1-dimetylaminóetán-2-olu s formaldehydom [J. H. Hunsucker: Chem. Abstr. 89, 141 895v (1978); E. S. Demers: Cosmet. Toiletries 79 (1981)]. 4,4-Dimetyloxazolidín bol účinný proti niektorým vírusovým kmeňom chrípky a vyrábal sa pod komerčným názvom „Oxadín-A“. Proti Herpes simplex bol účinný 2,2-dibenzyl-4,4-dimetyl-N-oxylloxazolidín, ktorý bol tiež pripravený kondenzáciou 1,1-dimetylaminóetán-2-olu s odpovedajúcou karbonylovou zlúčeninou a následnou oxidáciou [N. De Luca, A. Keith, W. Snipes: Antimicrob. Agents Chemother. 63 (1980)]. Podobným spôsobom bol pripravený aj 3-hydroxymetyloxymetylén-4,4-dimetyloxazolidín, ktorý sa pridával do latexových farieb ako baktericídna zložka [H. Sidi, H. R. Johnson: Chem. Abstr. 86, 191 426b (1977)]. S. Tobinaga pripravil deriváty 4,4-dimetyloxazolidínu redukciou oxazolínov hydridom sod-

2

nohoritým [S. Tobinaga: Chem. Abstr. 93, 132 244n (1980)]. Všetky tieto spôsoby prípravy si vyžadujú zložité syntetické postupy pre získanie medziproduktov, drahé chemikálie a zložitú izoláciu konečných produktov. Navyše kondenzácia 1,1-dimetylaminóetán-2-olu s formaldehydom môže viesť ku vzniku nežiadúcich tautomérnych azometínov [G. E. McCasland, E. C. Horswill: J. Am. Chem. Soc. 73, 3 923 (1951)], čo nechal J. A. Hunsucker do úvahy.

Tieto nevýhody odstraňuje tento vynález. Predmetom vynálezu sú 2,2-dimetyl-3-alkyl-5-chlórmetyloxazolidíny obecného vzorca I



kde n predstavuje celé číslo 7 až 17 a ďalej spôsob prípravy zlúčenín vzorca I, ktorý spočíva v tom, že na 3-alkylamino-1-chlór-2-propanol obecného vzorca II



OH

(II)

kde n predstavuje celé číslo 7 až 17, sa pôsobí acetónom za prítomnosti katalyzátora kyseliny 4-toluénsulfónovej pri teplote 56 až 60 °C.

Výhodou 2,2-dimetyl-3-alkyl-5-chlórmetyl-oxazolidínov oproti skôr pripraveným derivátom 4,4-dimetyloxazolidínu je ľahká príprava, a to, že ako reakčná karbonylová zložka sa používa acetón, ktorého nezreagované množstvo sa dá odstrániť z reakčnej zmesi destiláciou. Ďalšou výhodou týchto zlúčenín je to, že sa dajú jednoducho, pripojením hydrofilnej skupiny, premeniť na povrchovo aktívne látky (tenzidy). Výhodou je aj jednoduchá izolácia z reakčnej zmesi a baktericídne vlastnosti týchto látok.

Príklad 1

3,61 g (0,01 mol) 3-oktadecylamíno-1-chlór-2-propanolu, 40 ml acetónu a 0,34 g (0,001 mol) kyseliny 4-toluénsulfónovej sa zahrieva počas 2 hodín pri teplote 60 °C pod spätným chladičom. Potom sa pridá k reakčnej zmesi 100 ml bezvodého benzénu a s použitím esterifikačného nástavca sa počas 4 hodín oddestilováva azeotropicky reakčná voda zo zmesi pri teplote 90 °C. Po ukončení reakcie sa reakčná zmes ochladí, zriedi sa 50 ml éteru a premýva sa v oddelovacom lieviku, najprv so 100 ml 0,1 mol. l⁻¹ vodného roztoku hydrouhličitanu sodného, potom sa premýva dvakrát so 100 ml vody. Éterická vrstva sa vysuší síranom sodným a oddestilujú sa rozpúšťadlá pri tlaku 3 kPa. Produkt sa čistí na kolóne naplnenej silikagélom. Ako elučný systém sa používa benzén s metanolom v objemovom pomere 10:1. Dosiahlo sa 86 % výťažku, t. j. 3,45 g 2,2-dimetyl-3-oktadecyl-5-chlórmetyl-oxazolidínu. Produkt je nedestilovateľná, olejovitá kvapalina. Na infračervenom spektre boli tieto charakteristické absorpčné pásy: 1 430, 1 378, 1 150, 1 088 a 720 cm⁻¹.

Elementárna analýza pre C₂₄H₄₈NOCl, mol. hmotnosť 401,5:

vypočítané:
71,73 % hmot. uhlíka, 11,96 % hmot. vodíka, 3,49 % hmot. dusíka,

zistené:

71,61 % hmot. uhlíka, 12,06 % hmot. vodíka, 3,40 % hmot. dusíka.

V hmotnostnom spektre boli tieto určujúce píky: 403, 401, 373, 346, 338, 310, 296, 214, 178, 139, 134, 86, 79.

2,2-Dimetyl-3-oktadecyl-5-chlórmetyl-oxazolidín má bakteriostatickú a fungistatickú účinnosť na druhy mikroorganizmov Stap-

hylococcus aureus, Staphylococcus epidermalis, Bacillus subtilis, Microsporum gypseum a Asperillus niger 10 µg . ml⁻¹. Na druhy mikroorganizmov Streptococcus faecalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Shigella flexneri, Enterobacter aerogenes, Candida albicans, Saccharomyces cerevisiae, Trichophyton terrestre, Penicillium a Epidermophyton 100 µg . ml⁻¹.

Príklad 2

Postupuje sa ako v príklade 1 s tým rozdielom, že miesto 3-oktadecylamíno-1-chlór-2-propanolu sa použije 2,78 g (0,01 mól) 3-dodecylamíno-1-chlór-2-propanolu. Výťažok bol 90 %, t. j. 2,86 g 2,2-dimetyl-3-dodecyl-5-chlórmetyl-oxazolidínu. Jeho minimálna inhibičná koncentrácia na druhy mikroorganizmov Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermalis bola 1 µg . ml⁻¹. Na druhy Bacillus subtilis a Streptococcus faecalis bola minimálna inhibičná koncentrácia 10 µg . ml⁻¹, na druhy Shigella flexneri, Candida albicans, Trichophyton terrestre a Microsporum gypseum bola 100 µg . ml⁻¹.

Príklad 3

Postupuje sa ako v príklade 1 s tým rozdielom, že namiesto 3-oktadecylamíno-1-chlór-2-propanolu sa použije 2,22 g (0,01 mól) 3-oktylamíno-1-chlór-2-propanolu. Výťažok bol 90 %, t. j. 2,35 g 2,2-dimetyl-3-oktyl-5-chlórmetyl-oxazolidínu. Jeho minimálna inhibičná koncentrácia bola na druhy mikroorganizmov Staphylococcus aureus a Staphylococcus epidermalis 10 µg . ml⁻¹. Na druhy Streptococcus faecalis, Shigella flexneri, Candida albicans, Trichophyton terrestre a Microsporum gypseum bola minimálna inhibičná koncentrácia 100 µg . ml⁻¹.

Príklad 4

Postupuje sa ako v príklade 1 s tým rozdielom, že namiesto 3-oktadecylamíno-1-chlór-2-propanolu sa použije 2,50 g (0,01 mól) 3-decylamíno-1-chlór-2-propanolu. Výťažok bol 92 %, t. j. 2,66 g 2,2-dimetyl-3-decyl-5-chlórmetyl-oxazolidínu. Bakteriostatická a fungistatická účinnosť bola rovnaká ako v príklade 2.

Príklad 5

Postupuje sa ako v príklade 1 s tým rozdielom, že namiesto 3-oktadecylamíno-1-chlór-2-propanolu sa použije 3,06 g (0,01 mól) 3-tetradecylamíno-1-chlór-2-propanolu. Výťažok bol 90 %, t. j. 3,11 g 2,2-dimetyl-3-tetradecyl-5-chlórmetyl-oxazolidínu. Bakteriostatická a fungistatická účinnosť bola rovnaká ako v príklade 1.

Príklad 6

Postupuje sa ako v príklade 1 s tým rozdielom, že namiesto 3-oktadecylamíno-1-chlór-2-propanolu sa použije 3,33 g (0,01 mól) 3-hexadecylamíno-1-chlór-2-propanolu. Výťažok bol 88 %, t. j. 3,29 g 2,2-dimetyl-3-hexadecyl-5-chlórmetoxyloxolidínu. Bakteriostatická a fungistatická účinnosť bola rovnaká ako v príklade 1.

Príklad 7

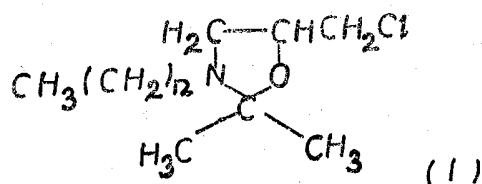
Postupuje sa ako v príklade 1, s rovnaký-

mi navážkami, ale pri teplote 56 °C. Reakčná doba sa predĺži na 4 hodiny. Výťažok bol 80 %, t. j. 3,2 g 2,2-dimetyl-3-oktadecyl-5-chlórmetoxyloxolidínu.

Vynález môže nájsť široké použitie pri príprave kompozícií detergentov alebo mydiel, kde budú tu opísané deriváty oxazolidínov pôsobiť ako baktericídna a fungicídna zložka. Niektoré z týchto derivátov môžu byť použité ako baktericídne prídavky do rezných a výplachových olejov a emulzií v strojárstve.

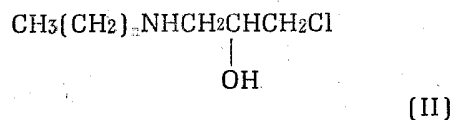
PREDMET VYNÁLEZU

1. 2,2-Dimetyl-3-alkyl-5-chlórmetoxyloxolidíny obecného vzorca I



kde n predstavuje celé číslo 7 až 17.

2. Spôsob prípravy zlúčenín podľa bodu 1 obecného vzorca I, vyznačujúci sa tým, že sa pôsobí na 3-alkylamíno-1-chlór-2-propanol obecného vzorca II



kde n predstavuje celé číslo 7 až 17, acetónom za prítomnosti katalyzátora kyseliny 4-toluénsulfónovej pri teplote 56 až 60 °C.