

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64512

Patent dodatkowy
do patentu _____

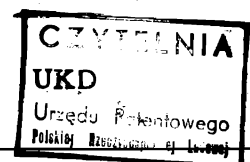
Zgłoszono: 18.VII.1966 (P 115 694)

Pierwszeństwo: 31.VIII.1965 Australia

Opublikowano: 15.I.1972

Kl. 12 p, 5

MKP C 07 d, 23/06



Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries of Australia and New
Zeeland Limited, Melbourne (Australia)

Sposób wytwarzania hydroksyetyloazyrydyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania hydroksyetyloazyrydyn stanowiących półprodukty do wytwarzania związków biologicznie czynnych.

Sposobem według wynalazku wytwarza się hydroksyetyloazyrydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony 1—3 atomami chlorowca, grupą nitrową, rodnikiem metylowym lub trójfluorometylowym, lub R oznacza rodnik naftylowy, hydroksymetyłowy, benzyłowy, fenoksymetyłowy, fenyliotiometyłowy lub rodnik heterocykliczny 5- lub 6-członowy, zawierający 1 lub 2 heteroatomy, takie jak atom azotu, siarki lub tlenu, a R' i R'' są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla.

Związek o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, a R' i R'' oznacza atom wodoru jest związkiem znanym, wytwarzanym według A. Funke'go i G. Benoit'a (Bulletin de la Société Chimique de France, 1021, 1933) przez poddanie reakcji etylenoiminy i tlenku styrenu w równomolowych ilościach, przy udziale śladowej ilości wody, np. 1 kropli na 0,25 M reagenta.

Reakcję prowadzi się w naczyniu zamkniętym, przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 100°C w ciągu 1,5 godzin, po czym produkt reakcji wyodrębnia się przez destylację frakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem, odbierając

2

frakcję 116—117°C przy 0,06 mm Hg, z wydajnością nie wyższą niż 48%.

Stwierdzono, że w powyższy sposób otrzymuje się związek bardzo zanieczyszczony, który bez dalszego specjalnego oczyszczania nie nadaje się jako produkt wyjściowy do innych reakcji. W sposobie opisanym przez Funke'go jako zanieczyszczenia występują głównie żywice, przypuszczalnie oligomery lub polimery tlenku styrenu i/lub etylenoiminy trudne do usunięcia z produktów końcowych w wyniku dalszych reakcji.

Jak wiadomo, w reakcjach związków epoksydowych, np. tlenku styrenu oraz azyrydyn, np. etylenoiminy, środowisko reakcji ma istotny wpływ na tworzenie się produktów polimeryzacji oraz innych związków ubocznych.

Silnie alkaliczne środowisko reakcji korzystnie wpływa na trwałość azyrydyn, lecz stwarza wyjątkowo sprzyjające warunki polimeryzacji związków epoksydowych, natomiast kwasy powodują polimeryzację azyrydyny lub rozerwanie jej pierścienia. Stwierdzono, że w warunkach reakcji Funke'go, poza polimerami i innymi zanieczyszczeniami, jako produkt uboczny powstaje niepożądany izomer o ogólnym wzorze 2, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, wyjątkowo trudny do oddzielenia i oznaczenia. Obecność zanieczyszczeń w produkcie końcowym reakcji powoduje powstawanie dalszych niepożądanych produktów ubocznych w następnych reakcjach, przy

czym powstałe zanieczyszczenia nie dają się łatwo usunąć i oznaczyć, a ponadto uniemożliwiają krystalizację głównego produktu reakcji w celu jego oczyszczenia, co stanowi istotną trudność powyższego procesu.

Tak więc w procesie złożonym z 3—4 etapów, wychodząc z zanieczyszczonego produktu pierwszej, wyżej wymienionej reakcji, wydajność końcowego produktu jest wyjątkowo obniżona wskutek strat wynikłych z kolejnych procesów oczyszczania w poszczególnych etapach lub małej wydajności i trudności wydzielania produktu końcowego w procesie prowadzonym bez wydzielania i oczyszczania produktów pośrednich syntezy.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że tworzenie się niepożądanych zanieczyszczeń, np. oligomerów, polimerów i izomerów można znacznie ograniczyć i uzyskać produkt łatwo krystalizujący, z wydajnością powyżej 70%, a nawet do 95%, prowadząc reakcję tlenku styrenu z etylenoiminą, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, praktycznie obojętnego w stosunku do azyrydyny, korzystnie w obecności katalizatora zdolnego do wytwarzania jonów hydroksylowych.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze 3, w którym R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, polega na tym, że reakcję prowadzi się w środowisku niższego alkanolu, dwuoksanu lub azyrydyny użytej jako reagent w nadmiarze, korzystnie w obecności katalizatora zdolnego do wytwarzania jonów hydroksylowych, w temperaturze 50—150°C, korzystnie 90—130°C.

Odpowiednimi niższymi alkanolami są etanol i izopropanol. Stosowanie tych rozpuszczalników jest korzystne, ponieważ stanowią one również katalizatory, zdolne do wytwarzania w środowisku reakcji jonów hydroksylowych, powodujących przyspieszenie oraz zwiększenie wydajności reakcji.

Odpowiednimi katalizatorami zdolnymi do wytwarzania jonów hydroksylowych są woda, niższe alkanole, np. etanol, izopropanol lub wodorotlenki metali alkalicznych. Wodorotlenki metali alkalicznych są korzystnymi katalizatorami również ze względu na to, że obecność ich zapobiega polimeryzacji azyrydyny.

W sposobie według wynalazku katalizator korzystnie stosuje się w ilości 0,0001—0,005 M na 1 M związku epoksydowego.

Proces według wynalazku prowadzi się szczególnie korzystnie w środowisku azyrydyny użytej jako reagent, przy czym azyrydynę stosuje się w ilości co najmniej 1,5 równoważnika molowego na 1 M związku epoksydowego.

Szczególnie korzystnym rozpuszczalnikiem jest azyrydyna użyta jako reagent. W zasadzie nie ustala się górnej granicy nadmiaru azyrydyny, gdyż jest to jedynie kwestią warunków technicznych i ekonomicznych. Użycie nadmiaru azyrydyny powyżej 4—5 krotnej ilości molowej w stosunku do związku epoksydowego daje zbyt mały

przyrost wydajności reakcji, nieopłacalny ze względu na koszty związane z regeneracją azyrydyny.

Proces w sposobie według wynalazku prowadzi się zazwyczaj w temperaturze 50—150°C, korzystnie 90—130°C, przy czym reakcja przebiega do końca w ciągu 20—60 minut, w zależności od stosowanych reagentów i środowiska reakcji i można ją przyspieszyć przez zastosowanie małego nadciśnienia.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są produktami wyjściowymi do wytwarzania pochodnych tiazolidyny, stanowiących związki pośrednie do otrzymywania pochodnych imidazo-[2,1-b]-tiazolu jako środka przeciw robaczycy.

Wynalazek ilustrują niżej podane przykłady, przy czym w przykładzie I przedstawiono znany sposób wytwarzania hydroksyetyloazyrydyn, w celu porównawczym.

Przykład I. 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydynę, określaną również jako 1-hydroksy-1-fenylo-2-etylenoiminoetan, wytworzono sposobem opisanym przez Funke'go i Benoit'a w Bulletin de la Société Chimique de France, 1953, 1021 następująco: Do mieszaniny 30 g tlenku styrenu i 11 g etylenoiminy dodano 1 kroplę wody i ogrzewano w zatopionej rurze w temperaturze 100°C w ciągu 1,5 godziny.

Surowy produkt stanowił gęsty olej niezestalający się w temperaturze pokojowej, a także po długotrwałym oziębieniu w temperaturze 0°C. Szczegółowe badanie widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykazało obecność dużej ilości obcej substancji. Produkt reakcji wyodrębniono przez destylację frakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem. Żądany związek stanowił frakcję o temperaturze wrzenia 116—117°C przy 0,06 mm Hg i został otrzymany z wydajnością około 48% w postaci oleistej.

Surowy produkt stanowił gęsty olej niezestalający się w temperaturze pokojowej, a nawet po długotrwałym oziębieniu w temperaturze 0°C. Szczegółowe badania widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykazały obecność dużej ilości obcej substancji, charakteryzującej się w widmie MRJ szerokim pasmem rozciągającym się w sposób prawie ciągły od 0,7 do 4,8 ppm. Produkt reakcji wyodrębniono i oczyszczono przez destylację frakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem. Żądany związek stanowił frakcję o temperaturze wrzenia 116—117°C przy 0,06 mm Hg i został otrzymany z wydajnością około 48%, w postaci oleistej. Syntezę związku w sposób wyżej opisany przeprowadzono pięciokrotnie w identycznych warunkach reakcji. W żadnym przypadku nie można było oczyścić produktu reakcji przez krystalizację z eteru, cykloheksanu, chloroformu lub benzenu.

Surowy produkt otrzymany w każdym z pięciu doświadczeń destylowano w sposób opisany w wymienionej wyżej publikacji i za każdym razem uzyskano oleisty destylat w ilości 45—52% wydajności teoretycznej. W żadnym przypadku otrzymany produkt destylacji nie zastygł się po upływie 48 godzin, przy czym analiza widmowa MRJ wykazała, że produkt destylacji, jakkolwiek był bardziej czysty od produktu surowego zawierał jeszcze zanieczyszczenia w ilości około 20%.

Przykład II. 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyna. 43 g etylenoiminy, 120 g tlenku styrenu, 400 ml etanolu i 2 g sproszkowanego wodorotlenku sodowego wprowadzono do autoklawu zaopatrzonego w mieszkadło i mieszając ogrzewano na łaźni olejowej o temperaturze 110°C, w ciągu 2 godzin, po czym masę poreakcyjną ochłodzono i alkohol oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci gęstego oleju oddestylowano w wysokiej próżni, otrzymując 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydynę w postaci bezbarwnej krystalicznej substancji, z wydajnością w stosunku do etylenoiminy i tlenku styrenu 75% i czystości powyżej 80%. Po przekrystalizowaniu małej próbki w czterochloroku węgla otrzymano bezbarwny produkt krystaliczny o temperaturze topnienia 77°.

Przykład III. 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyna. 86 g 2 M etylenoiminy ogrzano w autoklawie do temperatury 100°C, następnie mieszając i utrzymując tę temperaturę, dodano w ciągu 20 minut 120 g tlenku styrenu i kontynuowano mieszanie w ciągu dalszych 10 minut w temperaturze 100°C, po czym nieprzereagowaną etylenoiminę oddestylowano w temperaturze 60–70°C i ciśnieniu 25 mm Hg, odzyskując 41,2 g (0,96 M) etylenoiminy.

Otrzymany surowy produkt reakcji, w ilości 165 g zestalił się po ochłodzeniu do temperatury pokojowej. Analiza za pomocą miareczkowania tiosiarczanem i badania spektroskopowe MRJ wykazały 90–95% zawartości azyrydyny w przeliczeniu na syntetyzowany związek.

Próbki surowego produktu oczyszczone przez krystalizację z eteru lub z cykloheksanolu przedstawiały bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 78–79°C. Analiza widmowa MRJ czystego związku na spektrofotometrze Varian A-60, przy użyciu czterometylosilanu jako wzorca wewnętrznego, wykazała następującą charakterystykę: protony azyrydyny — dwie grupy multipletów przy 1,16 i 1,72 ppm, protony CH₂ ugrupowania CHOH—CH₂ — dwa kwadruplety przy 2,16 i 2,65 ppm, protony CH — kwadruplet skupiony przy 4,83 ppm, protony aromatyczne — singlet przy 7,31 ppm.

Przykład IV—VII. W sposób jak opisano w przykładzie III, stosując jako produkty wyjściowe związki o wzorze 4, w którym R oznacza dla poszczególnego związku grupę m-chlorofenyłową, m-bromofenyłową, p-fluorofenyłową i 4-tiazolilową, otrzymano odpowiednio 1-(2'-hydroksy-2'-R-etylo)-azyrydyny, w którym to wzorze R ma wyżej podane znaczenie.

Przykład VIII. 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-azyrydyna. Do kolby wyposażonej w mieszkadło, chłodnicę zwrotną, termometr i wkraplacz wprowadzono 107,5 g (2,5 M) etylenoiminy i ogrzewając w temperaturze 55–65°C oraz mieszając, wkroplono w ciągu 3 godzin 120 g (1 M) tlenku styrenu, po czym utrzymując tę temperaturę mieszano jeszcze w ciągu dalszych 3 godzin. Nieprzereagowaną etylenoiminę oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem do osiągnięcia w cieczy temperatury 60°C przy 10 mm Hg. Surowy produkt reakcji w ilości 168 g zestalił się po ochłodzeniu, przy

czym analiza widma MRJ i na kolumnie chromatograficznej wykazała czystość 83%. Próbki surowego produktu oczyszczone przez krystalizację z eteru lub cykloheksanu przedstawiały bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 78–79°C.

Przykłady IX—XI. W sposób jak opisano w przykładzie VIII, stosując jako produkty wyjściowe związki o wzorze 4, w którym R oznacza dla poszczególnego związku grupę m-nitrofenyłową, 3-pirydyłową i m-trójfluorometyłową, otrzymano odpowiednio 1-(2'-hydroksy-2'-R-etylo)-azyrydyny w którym to wzorze R ma wyżej podane znaczenie.

Przykład XII. 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-2-metyloazyrydyna. Związek otrzymano z tlenku styrenu i propylenoiminy w sposób jak opisano w przykładzie II.

Przykład XIII. 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-2-n-heksyloazyrydyna. Związek otrzymano z tlenku styrenu i 1,2-oktylenoiminy w sposób jak opisano w przykładzie II.

Przykład XIV. 1-[2'-hydroksy-2'-(2"-tienylo)-etylo]-azyrydyna. Do 25,8 g etylenoiminy wkroplono w ciągu 1 godziny 25,2 g 2-(epoksyetylo)-tiofenu utrzymując temperaturę 50°C, po czym mieszano jeszcze w tej temperaturze w ciągu 30 minut, a następnie 1,5 godziny w temperaturze 65°C. Nadmiar etylenoiminy odzyskano przez oddestylowanie w temperaturze 60°C przy 10 mm Hg. Surowy produkt reakcji oczyszczono przez destylację w wysokiej próżni, otrzymując związek o temperaturze wrzenia 72–76°C przy 0,003 mm Hg.

Przykład XV—XVIII. W sposób jak w przykładzie XIV stosując jako produkty wyjściowe związki o wzorze 4, w którym R oznacza dla poszczególnego związku grupę 2-furyłową, 1-naftyłową, benzyłową i p-tolilową, otrzymano odpowiednio 1-(2'-hydroksy-2'-R-etylo)-azyrydyny, w którym to wzorze R ma wyżej podane znaczenie.

Przykład XIX. 1-[2'-hydroksy-2'-(4"-pirydylo)-etylo]-azyrydyna. Do 17,2 g etylenoiminy wkroplono mieszając w ciągu 30 minut 24,2 g 4-(epoksyetylo)-pirydyny, w temperaturze 55–65°C, po czym mieszano jeszcze w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze 65°C. Nieprzereagowaną etylenoiminę odzyskano przez oddestylowanie w temperaturze 60°C przy 10 mm Hg. Oleistą pozostałość oczyszczono przez destylację w wysokiej próżni, otrzymując związek o temperaturze wrzenia 103–106°C przy 0,01 mm Hg.

Przykłady XX—XXI. W sposób jak opisano w przykładzie XIX, stosując jako produkty wyjściowe związki o wzorze 4, w którym R oznacza dla poszczególnego związku grupę o-chlorofenyłową lub 2-pirydyłową, otrzymano odpowiednio 1-(2'-hydroksy-2'-R-etylo)-azyrydyny, w którym to wzorze R ma wyżej podane znaczenie.

Przykład XXII. 1-[2'-hydroksy-2'-(p-nitrofenylo)-etylo]-azyrydyna. 20,8 g p-nitrostyrenu, rozpuszczonego w dwuoksanie na gorąco, mieszając wkroplono w ciągu 30 minut do 17,2 g etylenoiminy, w temperaturze 55–65°C, po czym mieszano jeszcze w ciągu dalszych 2 godzin — temperaturze 65°C. Nieprzereagowaną etylenoiminę i dwuoksan odzyskano przez oddestylowanie w temperaturze 60°C przy 10 mm Hg. Oleistą pozostałość oczyszczono przez destylację w wysokiej próżni.

Przykład XXIII—XXIV. W sposób jak opisano w przykładzie XIX, stosując jako produkty wyjściowe związki o wzorze 4, w którym R oznacza dla poszczególnego związku grupę o-nitrofenylową lub 2,3,4-tróchlorofenylową, otrzymano odpowiednio 1-(2'-hydroksy-2'-R-etylo)-azyrydyny, w którym to wzorze R ma wyżej podane znaczenie.

Przykład XXV. 1-(2'-hydroksy-3'-fenylopropylo)-azyrydyna. 33,2 g siarczku fenyloglicydyłu i 17,2 g etylenoiminy ogrzewano w ciągu 2 godzin w probówce ciśnieniowej, w temperaturze 50—60°C. Nadmiar etylenoiminy usunięto przez oddestylowanie w temperaturze 55°C przy 12 mm Hg. Oleistą pozostałość oddestylowano w wysokiej próżni, otrzymując związek w postaci oleistej o temperaturze wrzenia 140—144°C przy 10 mm Hg, krystalizujący w odbieralniku, z wydajnością 26 g (62%). Budowę związku potwierdzono za pomocą analizy widmowej w podczerwieni i MRJ, przy czym dla podczerwieni (KBr) w pasmach 1478, 1433, 1258, 1105, 1089, 993, 735 i 689 cm⁻¹.

Przykład XXVI. W sposób jak opisano w przykładzie XXV, stosując tlenek fenyloglicydyłu zamiast siarczku fenyloglicydyłu, otrzymano 1-(2'-hydroksy-3'-fenoksypropylo)-azyrydynę o temperaturze wrzenia 132—134°C przy 0,005 mm Hg z wydajnością 69%.

Przykład XXVII. 1-(2'-hydroksy-2'-fenyloetylo)-2-metyloazyrydyna. W sposób jak opisano w przykładzie III, stosując propylenoiminę zamiast etylenoiminy, otrzymano po krystalizacji surowego produktu z cykloheksanu 1-(2'-hydroksy-2'-fenylo-etylo)-2-metyloazyrydynę w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 106—108°C, z wydajnością 63,5%.

Przykład XXVIII. 1-(2'-3'-dwuhydroksypropylo)-azyrydyna. Związek ten otrzymano w sposób jak opisano w przykładzie VIII z tą różnicą,

że zamiast tlenku styrenu użyto do reakcji 1,2,3-epoksypropanol i reakcję podczas dodawania związku epoksydowego prowadzono w temperaturze 20°C.

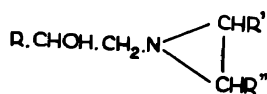
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania hydroksyetyloazyrydyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony 1—3 atomami chlorowca, grupą nitrową, rodnikiem metylowym lub trójfluorometylowym, lub R oznacza rodnik naftyłowy, hydroksymetyłowy, benzyłowy, fenoksymetyłowy lub fenyloimetyłowy lub rodnik heterocykliczny 5- lub 6-członowy zawierający 1 lub 2 heteroatomy, takie jak azot, siarka lub tlen, a R' i R'' są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 6 atomach węgla, na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze 3, w którym R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem epoksydowym o ogólnym wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności niższego alkanolu lub dwuoksanu lub w nadmiarze azyrydyny użytej jako reagent, korzystnie przy udziale katalizatora zdolnego do wytwarzania jonów hydroksylowych, w temperaturze 50—150°C, korzystnie 90—130°C.

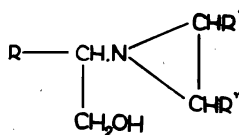
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się wodę, niższe alkanole i wodorotlenki metali alkalicznych.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że katalizator stosuje się w proporcji 0,0001—0,005 mola na 1 mol związku epoksydowego.

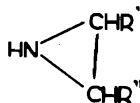
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że azyrydynę stosuje się w proporcji co najmniej 1,5 mola na 1 mol związku epoksydowego.



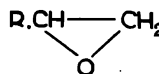
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4