

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-588**
(22) Přihlášeno: **18.02.2000**
(30) Právo přednosti: **19.02.1999 EP 1999/99200484**
(40) Zveřejněno: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)
(47) Uděleno: **27.09.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **07.11.2007**
(Věstník č. 45/2007)

(11) Číslo dokumentu:

298 569

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07H 5/04 (2006.01)
C07B 43/00 (2006.01)
C07C 247/14 (2006.01)
C07C 247/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5550243; US 3893997; CS 1977-5766; CS 1990-4428.

(73) Majitel patentu:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(72) Původce:

Claassen Henricus Cornelis Jozephus, Rijkevoort, NL

(74) Zástupce:

KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Zdeňka

Korejzová, advokátka, Korunní 104/E, Praha 10, 10100

(54) Název 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.

CZ 298569 B6

Způsob výroby organických azidů

Oblast techniky

5

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

10

Dosavadní stav techniky

Azidová funkční skupina se často zavádí do organické molekuly, zvláště sacharidu, 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-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 pufracním systémem jako je chlorid amonný, síran amonný nebo kyselina triizopropylbenzensulfonová/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 k izolaci, epimeraci a přesmyku. Další vážná nevýhoda použití amonné soli je to, že se vytváří azid amonný, který je považován za explozivní sloučeninu a při použití chloridu amonného a může také na epoxid namísto azidu adovat chlorid. Použití pufrů složených ze směsi organické báze a kyseliny pro řízení pH může způsobit vytvoření kyseliny azidovodíkové. To je vysoce toxický a explozivní plyn. Obecně mohou 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 vynaložených sklem dochází při teplotách 100 až 110 °C také k vážné 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.

Podstata vynálezu

40

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 (2-4C)karboxylové kyseliny s teplotou varu vyšší než je reakční teplota.

45

Termín (1-6C)alkyl označuje přímo 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.

50

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 azidovodíkové a aniž by došlo ke korozi skleněné vrstvy stěny reaktoru.

55

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.

5

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

- 10 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. Poměr menší než 0,9 by mohl popřípadě dovést k 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.

15

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.

20

- 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 vhodné organické sloučeniny jsou deriváty sacharidů s epoxidovou funkční skupinou. Pro použití při způsobu podle vynálezu jsou výhodné epoxidové deriváty 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylethyl-β-D-mannopyranózy nebo 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-fenylmethyliden-β-D-glukopyranosyl]-β-D-mannopyranózy, nebo 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-(1-methylethyliden)-β-D-glukopyranosyl]-β-D-mannopyranózy. Další výhodné použití tohoto způsobu je pro tvorbu 2-azido-2-deoxypyranózy, která je prekurzorem glykosaminové skupiny glykosaminoglykanu s antitrombotickými vlastnostmi.

25

30

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

35

- Při popisování 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 vodíkových můstků. Výhodnými rozpouštědly jsou dimethylformamid, N-methylpyrrolidinon nebo dimethylacetamid. Při azidaci sacharidů je nejvýhodnější N-methylpyrrolidinon. S výhodou se do rozpouštědla přidává voda, aby bylo možno použít vyšší koncentrace ve vodě rozpustné azidové soli alkalického kovu v reakční směsi. V reakční směsi může být přítomné podstatné množství vody, až do množství, které je stejné jako množství organického rozpouštědla.

45

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

- 50 Ukončení adiční reakce může být zjištěno měřením obsahu složek ve směsi způsobem, který 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 v nežádoucích vedlejších reakcích, reakce je ukončena.

- 55 Při ilustraci vynálezu jsou uvedeny následující příklady.

Přehled obrázků na výkresech

- 5 Obr. 1: Reakční schéma syntézy 1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-fenylmethyl-2-deoxy-β-D-glukopyranózy.
- 10 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-β-D-glukopyranosyl]-β-D-mannopyranóza, 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-[2,3-bis-*O*-fenylmethyl-4,6-*O*-(1-methylethyliden)-β-D-glukopyranosyl]-β-D-mannopyranóza, cyklohexenoxid, glycidylizopropylether, styrenoxid a indenoxid.

Příklady provedení vynálezu

- 15 Protokol adice azidu na 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-fenylmethyl-β-D-mannopyranózu

10,88 kg, 1,6-2,3-dianhydro-4-*O*-fenylmethyl-β-D-mannopyranózy (1 v obr. 1) bylo rozpouštěno 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
20 míchána 20 hodin při 100 až 110 °C. Směs byla ochlazená na 25 °C 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.

25 Po filtraci, promytí a usušení byl výtěžek 11,935 kg, 1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-fenylmethyl-β-D-flukopyranózy (2 v obr. 1).

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

Další identifikace: ^1H NMR v CDCl_3 a chemické posuny vzhledem k TMS nastavenému jako 0 ppm.

Poloha	δ	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
CH ₂ benzyly	4,70	D
aromatické protony	7,29 - 7,40	M
OH	2,43	D

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

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-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 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

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, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, 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 příslušné organické sloučeniny.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že epoxidový derivát organické sloučeniny se volí ze styrenoxidu, 2,3-epoxybutanu, indenoxidu a epoxidového derivátu sacharidu.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako epoxidový derivát organické sloučeniny se použije epoxidový derivát sacharidu.

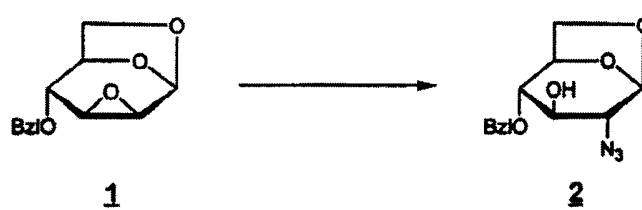
4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako epoxidový derivát sacharidu se použije 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylmethyl-β-D-mannopyranóza nebo 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-fenylmethyliden-β-D-glukopyranosyl]-β-D-mannopyranóza nebo 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmethyl-4,6-O-(1-methylethyliden)-β-D-glukopyranosyl]-β-D-mannopyranóza.

5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se reakce provádí při teplotě mezi 60 a 120 °C.

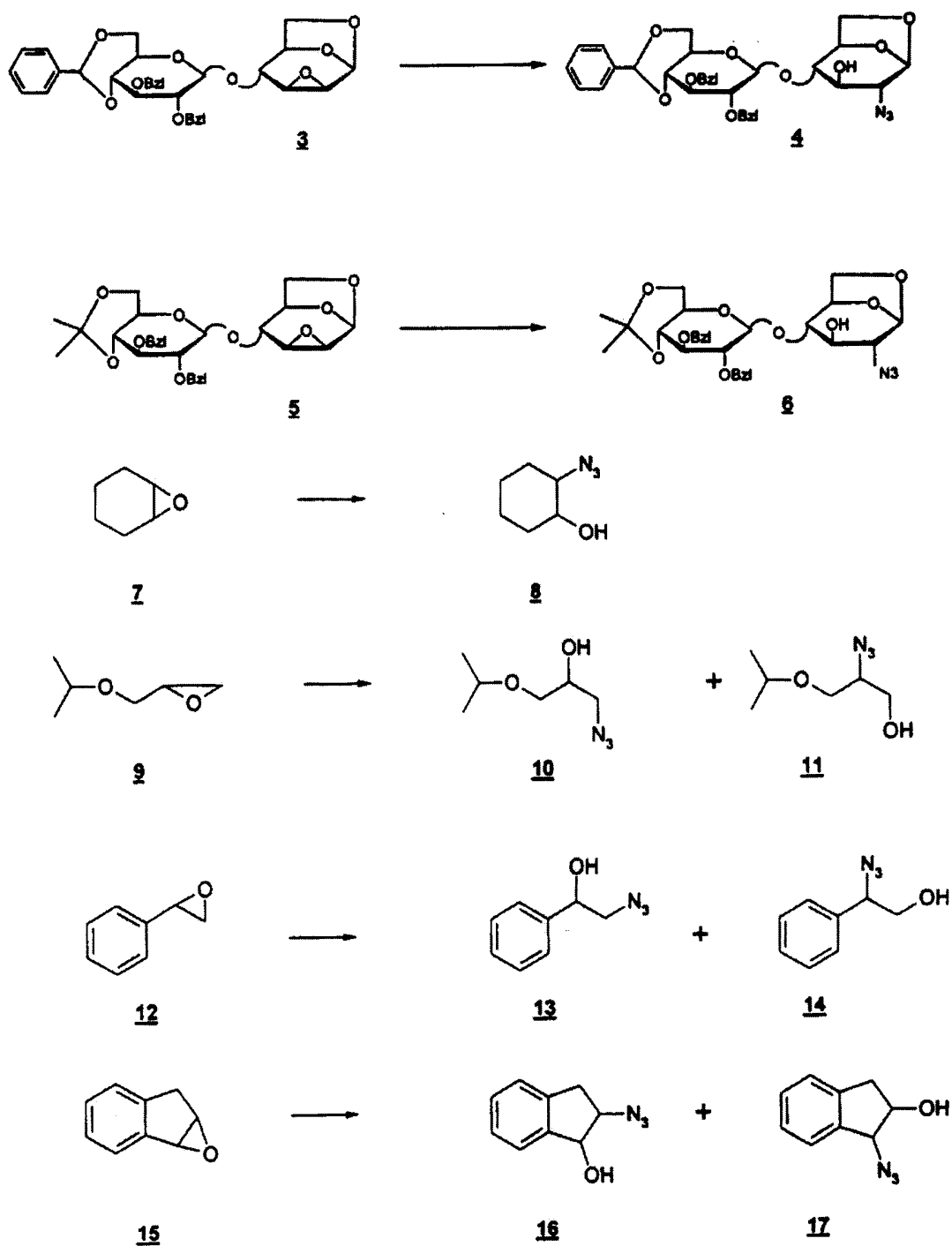
6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako ester se použije butylacetát.
- 5 7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se do reakční směsi přidává voda v množství, které je nejvýše ekvivalentní objemu rozpouštědla.

10

2 výkresy



Obr. 1



Obr. 2

Konec dokumentu