



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

230305
(11) (B1)

(22) Prihlášené 21 01 81
(21) (PV 430-81)

(40) Zverejnené 25 11 83

(45) Vydané 15 10 86

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 87/28

(75)

Autor vynálezu

TEGZA MARIAN ing., KOŠICE, HESEK DUŠAN ing.,
RYBÁR ALFONZ ing. CSc., KOŠALKO RUDOLF ing. CSc.,
MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. ing. CSc., BRATISLAVA

(54) Spôsob prípravy 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylamínu

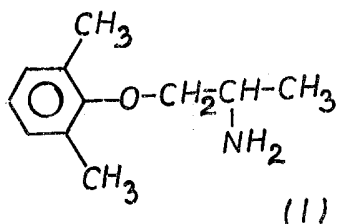
1

2

Syntéza 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylamínu, ktorý sa v medicíne používa ako antiarytmikum.

Príprava 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylamínu z 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-2-propylazidu pôsobením trifenylofosfínu za tvorby P-ylidu, ktorý sa rozloží vodou.

Vynález sa týka spôsobu prípravy 1-(2',6'-dimetylferoxy)-2-propylamínu vzorca I

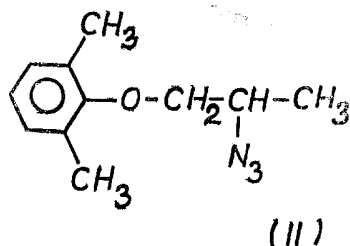


ako aj jeho soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými, alebo organickými kyselinami. Zlúčenina I sa vo forme uvedených solí používa v medicíne ako antiarytmikum.

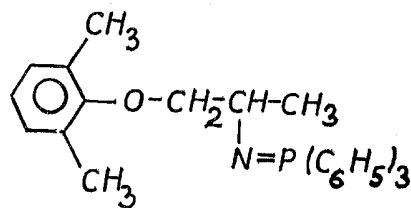
Doposiaľ sa táto zlúčenina vyrábala z oximu alebo hydrazónu 1-(2',6'-dimetylferoxy)-acetonu, alebo z 1-(2',6'-dimetylferoxy)-2-iminopropánu hydrogenáciou s vodíkom za katalýzy Raneyniklu alebo redukciou s komplexným hydridom kovu (H. Köppe, K. Zeile, W. Kummer, H. Stähle, P. Danneberg, čs. pat. 166 236; U. S. pat. 3 954 872; Fr. patent 1 551 055, Juhoafrický pat. 6 903 772).

Ďalšou popísanou metódou prípravy zlúčeniny I je odstránenie benzylovej skupiny z 1-(2',6'-dimetylferoxy)-2-benzylamínopropánu, ftalovej skupiny z 1-(2',6'-dimetylferoxy)-2-ftaliminopropánu, toluénsulfónovej skupiny z 1-(2',6'-dimetylferoxy)-2-toluénsulfonamídopropánu, alebo formylovej skupiny z 1-(2',6'-dimetylferoxy)-2-formamidopropánu pomocou katalytickej hydrogenácie alebo hydrolýzou (H. Köppe, K. Zeile, W. Kummer, H. Stähle, P. Danneberg, čsl. pat. 166 234). Ďalšia známa metóda prípravy zlúčeniny I je reakcia 2,6-dimetylferolu, alebo jeho soli s alkalickými kovmi s propylénimínom alebo s 1-chlór-, prípadne 1-bróm-2-amínopropánom (H. Köppe, K. Zeile, W. Kummer, H. Stähle, P. Danneberg, čsl. pat. 166 235). Poslednou známou metódou prípravy zlúčeniny I je amonolýza 1-(2',6'-dimetylferoxy)-2-alkánsulfoxy-, resp. arénsulfoxypropánu s amoniakom v prostredí nižších alifatických alkoholov (Karima K., Ruohonen J., Fin. pat. 54 292).

Spôsob výroby zlúčeniny I podľa vynálezu je založený na reakcii 1-(2',6'-dimetylferoxy)-2-propylazidu vzorca II



s trifenyľfosfinom za tvorby P-ylidu vzorca III



ktorý sa zohrievaním s vodou na 40 až 100 stupňov C rozloží na trifenyľfosfinoxid a zlúčeninou I.

Postup podľa vynálezu sa uskutočňuje tak, že sa azid vzorca II nechá zreagovať s trifenyľfosfinom, s výhodou s trifenyľfosfinom v prostredí bezvodého alifatického éteru, alebo aromatického uhľovodíka, napríklad v di-izopropyléteri, di-n-butyléteri, benzéne, toluéne, s výhodou v dietyléteri pri teplote 10 °C až teplota varu použitého rozpúšťadla na P-ylid vzorca III, ktorý sa izoluje zahustením reakčnej zmesi. Surový P-ylid vzorca III sa bez ďalšieho čistenia rozloží pôsobením vody pri teplote 40 až 100 °C na trifenyľfosfinoxid a amín vzorca I, ktorý sa izoluje extrakciou do vhodného rozpúšťadla.

Výhodou uvedeného postupu podľa vynálezu oproti dosiaľ popísaným, je vznik čiste primárneho amínu bez prímies príslušného sekundárneho amínu, ktorý sa musí odstrániť náročnou kryštalizáciou, čo má nepriaznivý vplyv na výťažky.

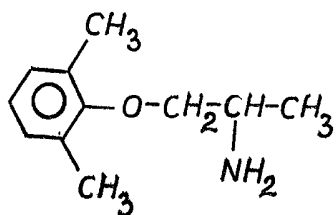
V ďalšom je predmet vynálezu popísaný v príklade prevedenia bez toho, že by sa na tento omezoval.

Príklad 1

K roztoku 2,04 g (0,01 mól) azidu vzorca II v suchom dietyléteri sa pridá 0,01 mól trifenyľfosfínu a zmes sa mieša 10 min. pri laboratórnej teplote. Po 15 min. vare so spätným tokom sa dietyléter odparí a k vzniknutému P-ylidu vzorca III sa prileje 30 ml vody. Zmes sa varí so spätným tokom 2 hod. Po extrakcii dietyléterom a okyselením s etanickým chlórvočíkom sa získa hydrochlorid amínu vzorca I vo výťažku 45 %.

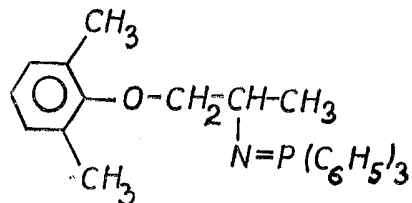
PREDMET VYNÁLEZU

Spôsob výroby 1-(2',6'-dimetylfenoxy)-
-2-propylamínu vzorca I



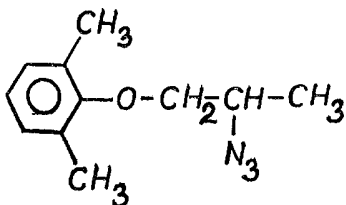
(I)

prevedie pôsobením trifenyľfosfínu v pro-
stredí bezvodého alifatického éteru, alebo
aromatického uhľovodíka s výhodou v di-
etyléteri pri teplote 10 °C až teplote varu
použitého éteru na P-ylid vzorca III,



(III)

ako aj jeho farmaceuticky vhodných solí s
kyselinami, vyznačený tým, že sa 1-(2',6'-di-
metylfenoxy)-2-propylazid vzorca II



(II)

ktorý sa zohrievaním s vodou na 40 až 100
stupňov C rozloží na trifenyľfosfínoxid a
amín vzorca I.