

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219751
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 16 02 81
(21) (PV 1088-81)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 09 85

(51) Int. Cl.³
C 07 D 241/52
//A 61 K 31/495

(75)
Autor vynálezu

TOMANEC JAROMÍR ing., BEŠTOVÁ JANA ing., SÁDLO LUBOŠ ing.,
PARDUBICE, PICKA KAREL RNDr., NOVÁ VČELNICE, LOJKA JAROMÍR
ing., NOVÁČEK LIBOR RNDr. PhMr. CSc., BOHUMÍNSKÝ LADISLAV, BRNO

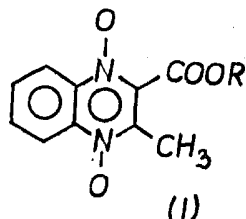
(54) Způsob přípravy alkylesterů kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy alkyl-
esterů kyseliny 3-methyl-chinoxalin-1,4-di-
oxid-2-karboxylové kondenzací benzofura-
zan-1-oxidu s alkylesterem kyseliny acet-
octové v prostředí organického rozpouštěd-
la za přítomnosti katalytického množství
uhličitanu sodného.

Vynález se týká způsobu přípravy alkylesterů kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové obecného vzorce I



kde R značí alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku. Tyto látky jsou významné pro své antibakteriální účinky, popřípadě slouží jako meziprodukty při syntéze dalších derivátů chinoxalin-1,4-dioxidu, které jsou používány např. jako prostředky proti patogenním mikroorganismům, stimulatory užitečnosti hospodářských zvířat, apod.

Dosavadní způsoby přípravy esterů kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové spočívají v kondenzaci benzofurazan-1-oxidu s estery kyseliny acetoctové v přítomnosti bazických katalyzátorů. Nejvyšších výtěžků kondenzace (kolem 80 % teorie) bylo dosaženo při použití vysokého nadbytku acetoctanu, se současnou funkcí rozpouštědla, za katalýzy morfolinem. Tento postup je však s ohledem na cenu a obtížnou regeneraci alkylesterů kyseliny acetoctové pro použití ve výrobním měřítku méně výhodný, než častěji používaná příprava v běžných organických rozpouštědlech. Průběh a výtěžek reakce benzofuran-1-oxidu s alkylestery kyseliny acetoctové závisí především na volbě a množství katalyzátoru. Přehled výtěžků, docílených při použití většího počtu bazických katalyzátorů, například některých anorganických a organických bází, je podán v německém patentovém spisu DOS č. 2 215 320. Jako optimální z použitých katalyzátorů byl nalezen hydroxid vápenatý, dosažené výtěžky se pohybovaly kolem 70 procent teorie. Také z výsledků uváděných v jiných publikacích vyplývá, že žádný z použitých katalyzátorů neumožnil dosažení výtěžků lepších, než hydroxid vápenatý. Nevýhodou použití hydroxidu vápenatého je především skutečnost, že vývoj reakčního tepla při silně exotermní kondenzaci benzofurazan-1-oxidu s alkylestery kyseliny acetoctové je zejména na počátku reakce velmi prudký a při preparaci ve větším měřítku je nutno průběh reakce pečlivě kontrolovat dávkováním katalyzátoru nebo některého z reagentů a chlazením.

Nevýhody dosavadních postupů odstraňuje způsob přípravy alkylesterů kyseliny 3-

-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové kondenzací benzofuran-1-oxidu s alkylesterem C₁ až C₄ kyseliny acetoctové v prostředí organického rozpouštědla za přítomnosti bazického katalyzátoru, jehož podstata spočívá v tom, že se jako katalyzátor použije uhličitán sodný při molárním poměru benzofurazan-1-oxidu, alkylesteru kyseliny acetoctové a uhličitanu sodného 1 : 1 až 1,5 : 0,02 až 0,1.

Výhodou tohoto postupu je dosažení výtěžků minimálně shodných s těmi, které lze docílit při použití hydroxidu vápenatého, získaný produkt se vyznačuje vyšší čistotou, lepší filtrovatelností a při provádění preparace ve větším měřítku lze celé množství reagentů i katalyzátorů předložit současně bez nebezpečí nekontrolovatelného průběhu reakce. Další výhodou, plynoucí z charakteru použitého katalyzátoru, je menší uplatnění vedlejších reakcí, především rozkladu acetoctanu, což vedle jeho nižší spotřeby má i příznivý dopad na regeneraci rozpouštědla z matečného roztoku. Syntézu lze uskutečnit ve většině běžných rozpouštědel, výhodné jsou zejména alkoholy.

Pro bližší objasnění podstaty vynálezu jsou dále uvedeny příklady provedení:

Příklad 1

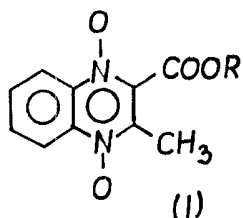
Do 20l skleněného reakčního kotlíku s dvojitým pláštěm a spodní výpustí se předloží 10 l ethanolu, 2,722 kg benzofurazan-1-oxidu (20 mol), 2,863 kg acetoctanu ethylnatého (22 mol) a 106 g uhličitanu sodného (1,0 mol), směs se za míchání vyhřeje na 60 °C a při této teplotě se míchá ještě 6 hodin. Reakční směs se pak ochladí na 15 °C, produkt se odfiltruje, promyje 2 l ethanolu a suší při teplotě max. 50 °C. Výtěžek ethylesteru kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové činí 3,922 kg, tj. 79 % teorie, teplota tání 136 až 137 °C.

Příklad 2

Ve 2 l absolutního ethanolu se rozpustí 554 g (4 g mol) 100% benzofuran-1-oxidu, vyhřeje se na 60 °C, vnese se 31,8 g (0,3 g mol) bezvodé sody a během 3 hodin se připustí 652 g (5 g mol) acetoctanu ethylnatého. Teplota se udržuje na 60 °C dalších 6 hodin. Poté se zchladí na teplotu 20 °C, produkt se odfiltruje a promyje 500 ml ethanolu. Získaný produkt dobře filtruje a je chromatograficky čistý. Výtěžek činí 766 g ethylesteru kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové o čistotě 98,9 %, což je 75,5 % teorie. Teplota tání 136 až 137 °C.

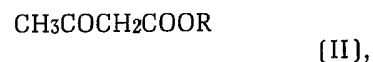
PREDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy alkylesterů kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové obecného vzorce I



kde R značí alkylový zbytek o 1 až 4 ato-

mech uhlíku, reakcí benzofuran-1-oxidu s alkylesterem kyseliny acetocetové obecného vzorce II



kde R má výše uvedený význam, v prostředí organického rozpouštědla v přítomnosti bazického katalyzátoru, vyznačený tím, že se jako katalyzátoru používá uhličitanu sodného při molárních poměrech benzofuran-1-oxidu, alkylesteru kyseliny acetocetové a uhličitanu sodného 1:1 až 1,5:0,02 až 0,1.