

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

**B**

(11)

**196383**

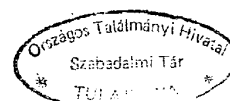
Bejelentés napja: (22) 1984.04.12. (21) (1442/84)

Elsőbbsége: (32) 1983.04.12.  
(31) (58-63046)  
(33) JP

Közzététel napja: (41) (42) 1985.04.29.

Megjelent: (45) 1989.04.28.

Nemzetközi  
osztályozás:  
(51) NSZO  
C 07 D 261/12



Feltalálók: (72)  
Tadashi Murakami, Kazuo Tomita,  
Tokió, JP

Szabadalmas: (73)  
Sankyo Company Ltd., Tokió, JP

## (54) ELJÁRÁS 3-HIDROXI-5-METIL-IZOXAZOL ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 3-hidroxi-5-metil-izoxazol előállítására, melynek jellemzője, hogy diketén alkoholos és/vagy vizes oldatát folyamatosan reagáltatják  $-20-(+50)$  °C-on az adott esetben hidroxilamin savaddíciós sója és bázis alkoholban történő folyamatos reagáltatásával kapott hidroxilamin alkoholos oldatával, a hidroxilamin és diketén 1:1-2:1 előnyösen 1:1-1,2:1 molaránya mellett és a kapott acetoacetohidroxám savat tartalmazó reakcióelegyet legfeljebb 1 perc múlva szobahőmérsékletől visszafolyatási hőmérsékletig legalább 0,5 mól szervetlen savval megsavanyítják és az így nyert dehidratált ciklizált terméket ismert módon kiryerik.

196383

A találmány tárgya eljárás 3-hidroxi-5-metil-izoxazol előállítására. Az eljárást folyamatosan végezzük részben vagy egészben és ez számos előnnyel jár.

Az (I) képletű 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt a mezőgazdaságban fungicidként használják. Jelentős hatással rendelkezik, különösen a talajban lévő betegségek ellen.

A 45 953/74 és 9675/77 számú japán közzétett szabadalmi leírásokban az (I) képletű 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt az 1. reakcióvázlat szerint a (II) képletű diketénből és a (III) képletű O-alkil- vagy O-aralkil szubsztituált hidroxilaminból állítják elő.

A reakcióvázlatból kitűnik, hogy a (II) képletű diketén és a (III) általános képletű szubsztituált hidroxil-amin reakciójából (IV) általános képletű O-szubsztituált acetoacetohidroxám sav keletkezik. Ezt a (IV) általános képletű savat katalitikus redukciónak vetik alá, majd megsavanyítják, vagy csak megsavanyításnak vetik alá, hogy az R jelentésében lévő alkil- vagy aralkilcsoportot eltávolítsák és a vegyületet gyűrűbe zárják és így kapják a kívánt 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt.

Minthogy az O-alkil- vagy O-aralkil szubsztituált (II) általános képletű hidroxil-amin rendszerint a szabad hidroxil-aminból állítják elő, a fenti reakcióvázlatból logikusnak tűnhet, hogy a szabad hidroxil-amin használják a szubsztituált hidroxil-amin helyett és ezáltal elkerüljük az R = alkil- vagy aralkilcsoport eltávolítását és így kapnák az (V) képletű acetoacetohidroxám savat, amelyet azután a kívánt 3-hidroxi-5-metilizoxazollá ciklizálnak. Azt találták azonban, [Zhur. Obschei Khim. 20, 1858 (1950) és Chem. Pharm. Bull. 13, 248 (1965)] hogy ha a (II) képletű diketént szabad hidroxil-ammal reagáltattak, akkor a (IX) képletű acetoecetsavoxim és a (X) képletű 3-metil-2-izoxazolin-5-on keletkezik. Feltételezik, hogy azért keletkeznek ezek a termékek, mert a reakció során keletkezett acetoacetohidroxám sav nem stabil és gyorsan továbbreagál a hidroxil-ammal, vagy bármilyen nukleofil szerrel, amely a reakcióközegben jelen van, a 2. reakcióvázlat szerint.

Ennélfogva mindeztidáig nehéz volt ipari méretekben előállítani a 3-hidroxi-5-metil-izoxazol diketénből és szabad hidroxil-aminból, mint kiindulási anyagokból.

Azt találtuk, hogy ha folyamatos eljárással reagáltatjuk egymással a diketént és a szabad hidroxil-amin és így acetoacetohidroxám savat tartalmazó elegyet kapunk, akkor van egy rövid, de határozott intervallum (melynek időtartama természetesen a reakció feltételeitől függ), amelynek során az elegyet megsavanyítjuk és a kívánt 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt kapjuk közvetlenül.

Ily módon a jelen találmánnyal 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt állítunk elő oly módon, hogy a diketént folyamatos eljárásban hidroxil-ammal reagáltatjuk és az acetoacetohidroxám savat tartalmazó elegyet ezután gyorsan legfeljebb 1 perccel később megsavanyítjuk szobahőmérséklettől reflux hőmérsékletig és így 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt kapunk.

A találmány szerinti eljárás a 3. reakcióvázlat mutatja.

Az eljárás 1. lépésében a (II) képletű diketént (VI) képletű hidroxil-ammal reagáltatjuk, és így egy nem stabil vegyületet az (IV) képletű acetoacetohidroxám savat kapjuk folyamatos eljárásban. A mellékreakciók minimalisra csökkentése céljából a reakcióelegyet gyorsan megsavanyítjuk, így az (V) képletű acetoacetohidroxám savat gyűrűbe zárjuk és dehidráljuk és a kívánt (I) képletű 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt kapjuk.

Az eljárás segítségével a nemkívánatos mellékreakciókat a minimálisra csökkentjük és a kívánt terméket jó termeléssel kapjuk és ez ipari szempontból igen fontos.

A találmány szerinti eljáráshoz előnyös, hogyha a diketént és a hidroxil-amin folyamatosan tápláljuk be egy keverőreakciócsőbe. A tipikusan használható készítményt a rajz szemlélteti. A diketént és a hidroxil-amin folyamatosan tápláljuk be a 2 és 3 beadagolócsöveken keresztül, illetve az Y alakú 1 mixer reakciócsőbe. A reakció azon nyomban lezajlik, hogyha a két reagens a 4 találkozási pontnál előre meghatározott arányban összekeveredik. A reakció ezután az 1 cső másik vége felé mozog a folyamatosan betáplált reagensek hatására. Ezalatt az idő alatt a reakció befejeződik. Mivel a reakció exoterm, az egész reakciócsövet 5 hűtőfürdőbe helyezzük és a reakció hőmérsékletét a 6 hőmérsékletérzékelővel és a 7 hőmérsékletjelzővel követjük nyomon.

A reakcióelegyet ily módon folyamatosan kapjuk az 1 reakciócsőben, amely az acetoacetohidroxám savat tartalmazza, és mielőtt a mellékreakciók beindulnának, a reakcióelegyet gyorsan savas körülmények közé viszszuk. Ezt úgy érhetjük el, hogy a reakcióelegyet savval keverjük, amelyet egy 8 savbetáplálósóval folyamatosan adagolunk. Ez a reakciócső végén található, majd az egész elegyet a 9 reakcióedénybe öntjük, amelyben a dehidrált és a gyűrűzárási reakció játszódik le.

Egy másik változat szerint a savat előzőleg is betáplálhatjuk a 9 reakcióedénybe és az 1 reaktorcsőből az elegyet közvetlenül ebbe a 9 edénybe önthetjük acélból, hogy a dehidrált és gyűrűzárási reakciók végbemenjenek.

A szabad hidroxil-amin olvadáspontja 33 és ezért oldószer nélkül is alkalmazható. Előnyösebb azonban oldat formájában használni. Oldószerként használhatunk például alkoholt, például metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt vagy butanolt, dimetil-szulfoxidot, etilenglikolt, dimetil-étert, vizet és bármelyik két oldószer elegyét. Különösen előnyös a

metanol és a víz, vagy ezen oldószerek ele-  
gye.

A szabad hidroxil-amint úgy állíthatjuk  
elő, hogy semlegesítjük egy savaddíciós só-  
ját, például a hidrokloridját vagy szulfátját  
bázissal oldószerekben. Bázisként használha-  
tunk például alkálifém-alkoxidokat, például  
nátrium-metoxidot, nátrium-etoxidot, nátrium-  
-butoxidot, vagy kálium-terc-butoxidot, alkáli-  
-fémhidroxidokat, például nátrium-hidroxidot  
vagy kálium-hidroxidot, alkáliföldfém-hidroxidi-  
dokat, például kalcium-hidroxidot vagy bárium-  
-hidroxidot, alkálifémkarbonátokat, például  
nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot,  
alkálifém-acetátokat, például nátrium-acetátot,  
vagy kálium-acetátot, ammónium-acetátot,  
szerves tercier aminokat, például piridint,  
trimetil-amint vagy trietil-amint.

Különösen előnyös a nátrium-hidroxid és  
a trietil-amin. Alkalmazás előtt a savaddíciós  
só semlegesítésével kapott sót eltávolíthat-  
juk, vagy a hidroxil só a bázis reakciójából  
kapott oldatot vagy szuszpenziót, amely még  
tartalmazza a reakcióval kapott sót a só el-  
különítése nélkül is felhasználhatjuk.

A diketént is önmagában vagy inert ol-  
dószerekkel képezett oldata formájában hasz-  
nálhatjuk. Oldószerként használhatunk példá-  
ul alkoholokat, például metanolt, etanolt, pro-  
panolt vagy butanolt, alifás vagy ciklusos  
étereket, például a dietil-étert, etilén-glikolt,  
dimetil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt,  
ketonokat vagy metil-etil-ketont, vagy metil-  
-izobutil-ketont, aromás szénhidrogéneket,  
például benzolt vagy toluolt, klórozott alifás  
szénhidrogéneket, például metilén-kloridot,  
kloroformot, széntetrakloridot vagy 1,2-di-  
klóretánt, zsírsavamidokat, például dimetil-  
formamidot vagy dimetil-acetamidot, dimetil-  
-szulfoxidot és ezen oldószerek elegyeit. Az  
oldószerek közül előnyösen metanolt, etanolt,  
etilén-glikolt, dimetil-étert használunk. Külö-  
nösen előnyös a diketén önmagában vagy  
metanolos formájában.

Az oldószerek és a diketén és a hidroxi-  
-amin egymáshoz viszonyított molaránya  
különbözőben korlátozva nincs és széles tar-  
tományon belül változtatható. Előnyösen min-  
den esetben 5-20, még előnyösebben 12-15 ml  
oldószert használunk minden 10 mmól  
(0,01 mól) reagensre.

A hidroxil-amin és a diketén egymáshoz  
viszonyított molaránya sem különösebben  
döntő és ezeket a reagenseket is széles tar-  
tományon belül alkalmazhatjuk. Rendszerint  
azonban előnyös ha a hidroxil-amint ekvi-  
moláris vagy 1 mól felesleg mennyiségben  
használjuk. Például előnyös a hidroxil-amin  
és a diketén 1:1-2:1 vagy még előnyösebben  
1:1-1,2:1 molaránya.

A diketén és a hidroxil-amin reakciója  
exoterm és így a reakció hőmérsékletét -78 -  
- +78, előnyösen -20 - +50 még előnyösebben  
-30 - +30, kíváltképpen előnyösen -15 -  
- +25 °C között tartjuk a reakció folyamán.

Ezt hűtéssel érhetjük el belülről vagy csőre-  
aktoron kívül.

A reakció időtartama számos tényező  
függvényeként változhat. Ilyenek a használt  
oldószerek, a reakció hőmérséklet és a reagen-  
sek aránya. A reakció általában gyorsan zaj-  
lik le és a reagensek tartózkodási ideje a  
csőreaktorban néhány másodperctől 1 percig  
terjedhet, előnyösen 10-20 másodpercig tart.  
Ezt úgy irányíthatjuk, hogy a reagensek  
adagolási sebességét szabályozzuk. Ha a re-  
aktorban túl hosszú ideig tartózkodnak a re-  
agensek, akkor ez a nem kívánt izomer ter-  
melését fogja fokozni. Ez a nem kívánt izo-  
mer a (X) képletű 3-metil-2-izoxazolin-5-on  
(lásd a 2. reakcióvázlatnál).

Ahelyett, hogy a hidroxil-amin savaddi-  
ciós sóját szabad hidroxil-aminná alakítá-  
nánk, a találmány szerinti eljárást megelőző-  
en, ezt a reakciót „in situ” is végezhetjük.  
Mivel a diketén és a hidroxil-amin savaddi-  
ciós sójának oldata stabil, és melegítés hiján  
a reakció nem jön létre, egy ilyen kevert ol-  
datot előállíthatunk és folyamatosan betáplál-  
hatjuk a csőreaktorba, például a rajzon lát-  
ható készülékbe együtt a lúgos oldattal és  
így in situ szabad hidroxil-amint képezünk,  
amely ezt követően folyamatosan reagál a  
diketénnel. Az oldatelegységhez bármelyik oldó-  
szert felhasználhatjuk, feltéve, hogy feloldja  
a diketént és a hidroxil-amin megválasztott  
savaddíciós sóját is. Ilyenek például a fent  
említett alkoholok, dimetil-szulfoxid és etilén-  
glikol-dimetil-éter, előnyösen metanol.

A fent említett bázisok közül is bárme-  
lyiket használhatjuk, bár előnyösen a nátri-  
um-hidroxid és a trietil-amin.

Bármelyik fenti módszert választjuk a  
reakció 1. lépéséhez, az itt kapott reakció-  
elegy acetoacetohidroxám savat tartalmaz,  
amely nem stabil és a találmány szerint  
gyorsan savas kezelésnek vetjük alá, hogy  
bekövetkezzen a dehidratálás és a gyűrűzá-  
rás.

A savas kezeléshez használható savak  
közé tartoznak például a szervetlen proton-  
savak, például hidrogén-fluorid, sósav, hid-  
rogén-bromid, kénsav vagy ezen savak an-  
hidridjei, Lewis-savak, például bór-tribromid,  
bór-trifluorid, cink-klorid vagy alumínium-  
-klorid, szerves savak, például trifluor-acet-  
sav, para-toluol-szulfonsav, vagy trifluor-  
-metán-szulfonsav, és erősen savas ioncseré-  
lő gyanták, például az Amberlite gyanták és  
a Naphion-H. Különösen előnyösek a sósav és  
kénsav.

A sav mennyisége legalább 0,5 mól ace-  
toacetohidroxám savra nézve és előnyösen 1-  
-6 mól mennyiségben használjuk, hogy bizto-  
sítsuk a dehidratálási és gyűrűzárási reakci-  
ókat, hogy minimalizáljuk a melléktermékké-  
pződést és hogy a kívánt terméket nagy tiszt-  
ságban kapjuk.

A dehidratálási és gyűrűzárási reakciók  
szobahőmérsékleten mennek végbe, bár mele-

gítéssel elősegíthetők, viszont oly mértékben nem kívánatos a reakcióedényt felmelegíteni, hogy a reagensek elbomoljanak. A reakció hőmérséklete tehát ne legyen magasabb mint 80 °C, ahol a reagenseket melegíteni kell, előnyös, hogyha ez 60-80 °C-ra történik, vagy pedig előnyös, hogy a reakciót szobahőmérsékleten végezzük. A dehidrált és gyűrűzárási reakciókhoz szükséges idő számos tényezőtől függ, ilyen a savterméssel használt oldószer, a savkoncentráció, a reakció hőmérséklete, stb. Rendszerint több perctől egy óráig tart.

A reakció befejezése után a kívánt terméket elválaszthatjuk a reakcióterméktől a szokásos módszerekkel, például oldószeres extrakcióval vagy átkristályosítással. Szükség esetén a terméket átkristályosítva tisztíthatjuk, továbbá oszlopkromatográfiának vagy más ismert módszernek vethetjük alá.

A találmány szerinti eljárás számos előnyt mutat az irodalomból ismert módszerekhez képest. A fő előnyök közé tartozik, hogy nincs szükség az O-szubsztituált hidroxil-amin előállítására, tehát a védett acetohidroxám sav védőcsoportjainak eltávolítására, nincs szükség eszerint különválasztásra, visszanyerésre, vagy pedig ezen lépések közben létrejött melléktermékek eltávolítására. További előnye a találmány szerinti eljárásnak ipari termelés céljából, hogy folyamatos módszer az egyedényes ismert módszerekkel összevetve és a kívánt terméket jó termeléssel és nagy tisztasággal kapjuk.

A találmány további részleteit az alábbi példákkal szemléltetjük. Ezekben a példákban a rajz szerinti reakcióedényt használtuk. A keverő csőreaktor rozsdamentes acélból lévő cső, melynek belső átmérője 1 mm és külső átmérője 1,6 mm. A csőreaktor hossza 60 cm, belső térfogata 0,47 ml.

#### 1. példa

0,84 g (10 mmól) diketénhez metanolt adunk és így 13 ml oldatot kapunk. Eközben 0,84 g (12 mmól) hidroxil-amin hidrokloridot feloldunk melegítés közben metanolban, majd hozzáadunk 5 ml 2,4 n nátrium-hidroxid metanolos oldatot és fenolftaleint, így a pH értékét 8,2-re állítjuk be. A nátrium-kloridot szűrővel elkülönítjük és metanollal mossuk. A szűrőletet és a mosott anyagot összeöntjük, így 14 ml szabad hidroxil-amint tartalmazó oldatot kapunk. A keverő csőreaktor hűtőfürdőbe helyezzük és jéggel a hőmérsékletet 0-1 °C-on tartjuk. A diketén oldatot és hidroxil-amin oldatot egyidejűleg a betápláló csöveken keresztül szivattyúzzuk azonos sebességgel, úgy, hogy a reagensek kb. 10 másodpercig tartózkodjanak a keverő csőreaktorban. A csővön belüli hőmérsékletet termométerrel határoztuk meg. Ez ekkor 2-3°

között volt. A csőben a reakció után acetohidroxám sav keletkezett.

A keverő csőreaktor terminális végéről származó terméket 9 perc alatt összegyűjtjük közvetlenül egy reakció edényben, amely 5 ml koncentrált sósavat és 5 ml metanolt tartalmaz, melynek pH értéke 1-nél nem nagyobb. Ezután az elegyet 30 percig visszafolyatató hűtő alatt melegítjük és ezután a kevert oldószeri csökkentett nyomáson ledesztáljuk.

A maradékhoz 5 ml vizet adunk, 3x extraháljuk az elegyet 20 ml dietil-éterrel. Az extraktumot összeöntjük és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószeri csökkentett nyomáson bepárlással eltávolítjuk, majd a maradékot szilikagél oszlopon keresztül kromatográfiával tisztítjuk és dietil-éter és hexán 1:1 térfogatarányú eleggyel eluáljuk. 0,79 g (80%) 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt kapunk szintelen kristályok formájában; olvadáspont 83-84°C.

#### 2-5. példa

Az 1. példában leírt módszerrel járunk el, csak a fürdő hőmérsékletét és a reakció hőmérsékletét változtatjuk. A hőmérsékleteket és az eredményeket az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat

| Példa száma | Fürdő hőmérséklete | Reakció-hőmérséklete | Termék (g) | Termelés (%) |
|-------------|--------------------|----------------------|------------|--------------|
| 2           | -15                | -14 - -12            | 0.77       | 78           |
| 3           | 10                 | 12 - 13              | 0.76       | 77           |
| 4           | 20                 | 21 - 22              | 0.75       | 76           |
| 5           | levegőben (15)     | 39 - 40              | 0.71       | 72           |

#### 6. példa

Az 1. példában leírt módszerekkel járunk el, csak a dehidratálás és a gyűrűzárási során használt savelegy 1 g koncentrált kénsavból és 10 ml metanolból állt és így 0,80 g (81%) 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt kapunk.

#### 7. példa

Az 1. példában leírt eljárásokat ismételtük meg azzal a különbséggel, hogy a hidroxil-amin oldatot úgy állítjuk elő, hogy 0,84 g hidroxil-amin-hidrokloridot feloldunk 6 ml

metanolban, hozzáadunk 1,22 g trietil-amin és az össztérfogatot metanollal 14 ml-re töltjük fel és így 0,82 g (83%) 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt kapunk.

#### 8. példa

0,84 g diketént hozzáadunk 0,84 g hidroxil-amin hidroklorid 8 ml metanollal készített oldatához, majd további metanolt adagolunk, hogy 10 ml kevert diketén metanolos oldatot és hidroxil-amin hidrokloridot kapjunk. Eközben metanolt adunk 1,2 g trietil-aminhoz, így 10 ml oldatot kapunk. Az oldatokat folyamatosan betápláljuk a betápláló-csővön keresztül. A reakció lejátszódik, majd savval kezeljük a terméket az 1. példában leírt módon és így 0,73 g (74%) 3-hidroxi-5-metil-izoxazolt kapunk.

#### 9. példa

A célvegyületet 70%-os termeléssel kapjuk, ha a diketén oldására metanol és víz 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk az 1. példa szerint.

#### 10. példa

A 6. példa szerint járunk el és a ciklizálást szobahőmérsékleten végezzük 1 óra hosszat. Termelés 61%.

#### 11. példa

A 6. példa szerint járunk el és a ciklizálást visszafolyató hűtő alatt végezzük 30 percig és a termelés 74%. Oldószerként etanol alkalmazunk.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

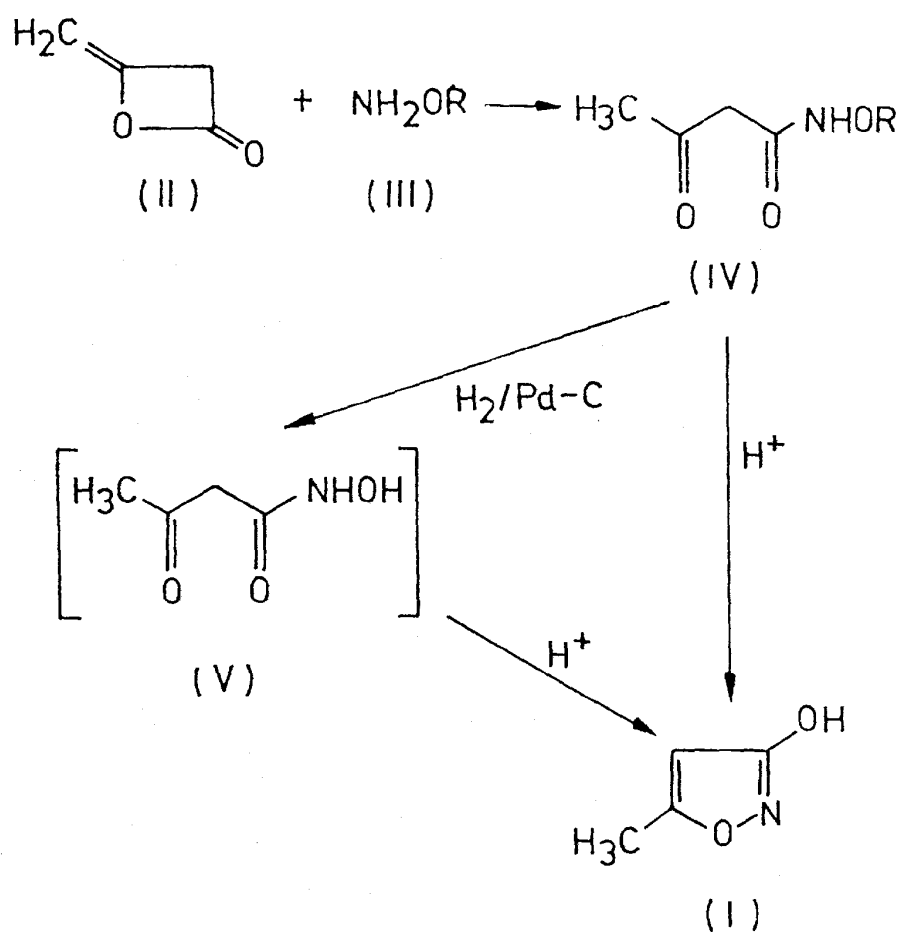
1. Eljárás 3-hidroxi-5-metil-izoxazol folyamatos előállítására, azzal jellemezve, hogy diketén alkoholos és/vagy vizes oldatát folyamatosan reagáltatjuk -20 - (+50) °C-on adott esetben hidroxil-amin savaddíciós sójából és bázisból alkoholban folyamatos reagáltatással in situ kapott hidroxilamin alkoholos oldatával, a hidroxilamin és diketén 1:1 -2:1 előnyösen 1:1 - 1,2:1 molaránya mellett és a kapott acetacetohidroxám savat tartalmazó reakcióelegyet legfeljebb 1 perc múlva szobahőmérséklettől visszafolyatási hőmérsékletig legalább 0,5 mól előnyösen 1-6 mól szervesetlen savval megsavanyítjuk és az így nyert dehidratált ciklizált terméket ismert módon kinyerjük.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót a diketén és a hidroxil-amin keverő csőreaktorba folyamatosan történő betáplálással végezzük.
3. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót diketén metanolos oldatával és metanolos hidroxil-amin oldattal végezzük.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázis alkoholos oldatát folyamatosan reagáltatjuk a diketén és hidroxil-amin savaddíciós sójának alkoholos kevert oldatával.
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a diketén és a savaddíciós só kevert oldataként metanolos oldatot alkalmazunk.
6. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reagenseket 10-20 másodperc alatt áramoltatjuk át a csőreaktoron.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a diketén és hidroxil-amin reagáltatását -15 - (+25) °C-on és a megsavanyítást 25-80 °C-on végezzük.

4 lap rajz

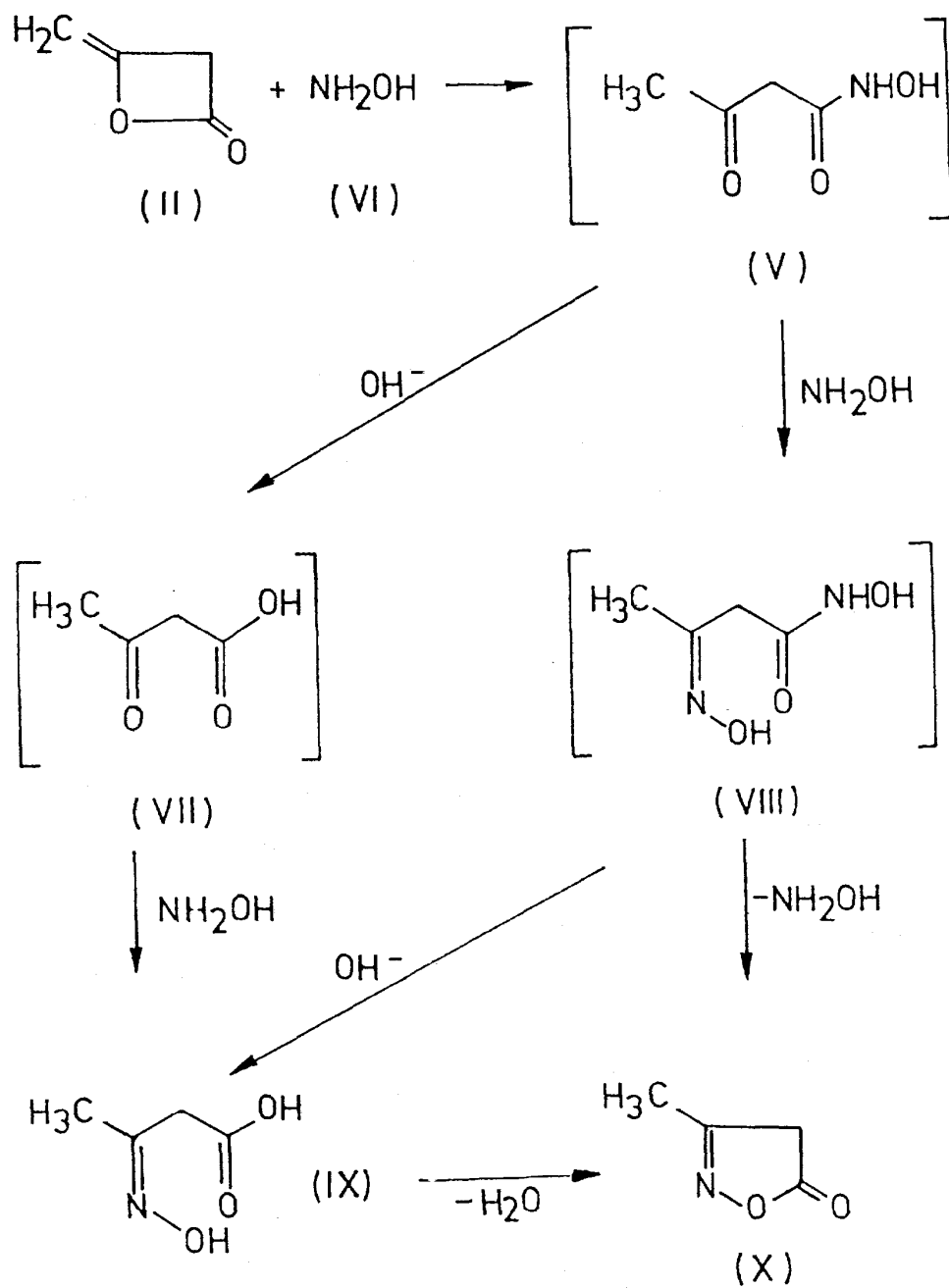
A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.1245.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

## 1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

