



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 217 278

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 15 01 81
(21) PV 298-81

(11)(B1)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 241/52

(40) Zveřejněno 26 03 82
(45) Vydáno 15 07 84

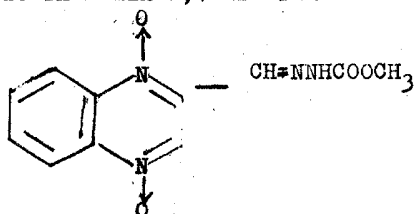
(75)

Autor vynálezu HEBKÝ JAROMÍR dr.ing.CSc.,
LUPÍNEK VLADIMÍR,
SOVA MILAN, PRAHA

(54)

Způsob výroby methoxykarbonylhydrazonu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu

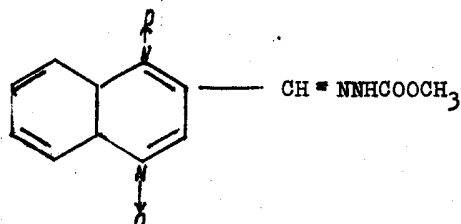
Způsob výroby methoxykarbonylhydrazonu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu



tak, že se na vlhký, surový benzofuroxan působí methylglyoxalem nebo jeho funkčně obměněným derivátem, jako acetalem, ve vodě v přítomnosti vodného amoniaku, z reakční směsi se destilací s vodní párou odeženou o-nitroanilin, nezreagovaný benzofuroxan a methylglyoxal, nebo jeho funkčně obměněný derivát, jako acetal, a amoniak a ke zbytku v reakční nádobě se přidá anorganická nebo organická kyselina a methylkarbazát a vyloučený výsledný produkt se izoluje.

Látka působí jako stimulátor růstu hospodářských zvířat, popřípadě v kombinaci se sulfonamidy jako veterinární léčivo při salmonelozách a dyseenterii.

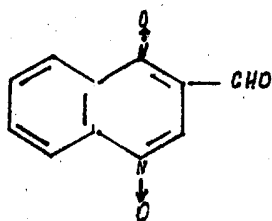
Vynález se týká způsobu výroby methosykarbonylhydrazonu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu vzorce I,



(I)

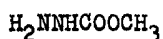
genericky nazývaného Carbadox, který se v praxi používá jako stimulátor růstu hospodářských zvířat, popřípadě v kombinaci se sulfonamidem jako veterinární léčivo při salmonelozách a dysenterích.

Příprava této látky reakcí 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu vzorce II



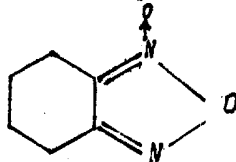
(II)

s methylkarbazátem vzorce III



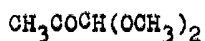
(III),

je popsána v US patentu č. 3 433 871. Příprava výchozího 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu je v literatuře popsána řadou způsobů. Jedním z nich je reakce benzofuroxanu IV



(IV)

s methylglyoxaldimethylacetalem vzorce V,



(V)

[viz zveřejněná nizozemská patentová přihláška 67, 14882], čímž se získá dimethylacetal 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu, který kyselou hydrolysou poskytne příslušný volný aldehyd.

Nyní bylo zjištěno, že oba uvedené stupně, tj. přípravu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu nebo jeho funkčně obměněného derivátu, např. acetalu, a přípravu jeho methosykarbonylhydrazonu lze spojit dohromady a oba stupně provádět v jedné reakční nádobě bez izolace 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu. Přitom se výsledný produkt získá ve vysoké čistotě a ve výtěžku 80 až 85 %, počítáno na zreagovaný benzofuroxan. Tento výtěžek je o 5 až 10 % vyšší než v případě, kdy se z reakčního prostředí 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid nebo jeho funkčně obměněný derivát, např. acetal, izoluje, protože jmenovaný meziprodukt se v reakčním prostředí částečně rozpouští a izolace podílu rozpuštěného v matečných loužích, doprovázeného pryskyřicemi, není ekonomická. Naproti tomu, když se reakce s methylkarbazátem provádí bez izolace přímo v reakční směsi, zreaguje veškerý obsažený 2-formylchinoxalin-1,4-dioxid, neboť tato reakce probíhá prakticky kvantitativně a výsledný produkt je v reakčním prostředí prakticky nerozpustný. Je proto způsob podle vynálezu technologicky, ekonomicky i z hlediska bezpečnosti výhodnější než dosud známý způsob přípravy.

Spojení obou reakcí v jeden stupeň se podle vynálezu provádí tak, že se ve vodě nebo ve směsi vody s organickým nebo anorganickým rozpouštědlem nebo zředovadlem uvede v reakci benzofuroxan s methylglyoxalem nebo jeho funkčně obměněným derivátem, např. acetalem, v přítomnosti basického katalysátoru, po proběhnutí kondensace se z reakční směsi přeháněním s vodní párou odstraní jednak o-nitroanilin obsažený v surovém benzofuroxanu, jednak nezreagovaný benzofuroxan a methylglyoxal nebo jeho funkčně obměněný derivát, načež se k reakční směsi přidá přebytek organické nebo anorganické kyseliny a methylkarbazát a vyloučený konečný produkt se izoluje, např. odsátím, a promyje se vodou.

Kondensace benzofuroxanu s methylglyoxalem nebo s jeho funkčně obměněným derivátem, např. acetalem, se při způsobu podle vynálezu provádí s výhodou ve vodě. Benzofuroxan má totiž v bezvodém stavu povahu výbušiny a proto z bezpečnostních důvodů je výhodné používat k reakci ještě vlhký produkt, jak se získá po oxidaci o-nitroanilinu chlornanem sodným a po promytí vodou. Jako basiccky reagujícího katalysátoru se při způsobu podle vynálezu používá s výhodou vodného amoniaku, lze však použít i jiných katalysátorů, uváděných v literatuře pro tento typ reakce. Množství katalysátoru se pohybuje od katalytického množství až do několikanásobku ekvivalentního množství. Způsob přidávání jedné reakční složky ke druhé a katalysátoru není kritický a je možno postupovat v libovolném pořadí. Tato kondensace se provádí při teplotě 0 °C až při teplotě varu reakčního prostředí, s výhodou při 30 až 80 °C. Reakční doba je závislá na teplotě, na prostředí, koncentraci reakčních složek a katalysátoru a pohybuje se asi od 1 hodiny až do několika dnů. Po skončení kondensace se reakční směs podrobí destilaci s vodní párou. Přitom se z reakční směsi odstraní o-nitroanilin obsažený v surovém benzofuroxanu, nezreagovaný benzofuroxan (isoluje se 3 až 8 % množství vzatého do reakce), methylglyoxal nebo jeho funkčně obměněný derivát a amoniak použitý jako katalyzátor.

K následujícímu okyselení reakční směsi se může použít organické nebo anorganické kyseliny ekonomicky výhodné, jako např. kyseliny mravenčí, octové, chlorovodíkové, sírové apod. nebo jejich směsí. Okyselovat se může do neutrální, slabě kyselé nebo až silně kyselé reakce.

Reakce s methylkarbazátem se provádí tak, že se k neutrální nebo kyselé reakční směsi, po případě zpracované aktivním uhlím nebo i jiným čistícím materiálem, přidá methylkarbazát ve formě vodného roztoku v ekvivalentním množství nebo v mírném přebytku. Reakce probíhá dostatečně rychle již při teplotě místnosti, avšak je možno ji provádět jak při nižší, tak při vyšší teplotě, jako např. při teplotě varu reakční směsi. Reakční doba je závislá na použitém reakčním prostředí, pH a teplotě a činí několik minut až několik dnů. Aby se získala požadovaná velikost částic výsledného produktu, je možno k reakčnímu prostředí přidat vhodné pomocné látky, jako dispergátory a s vodou se mísící rozpouštědla.

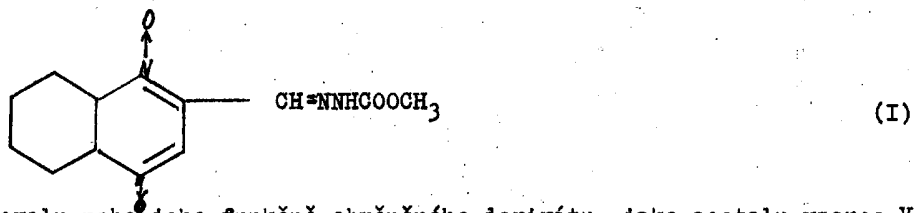
Následující příklad blíže osvětluje provádění vynálezu, avšak jeho rozsah v žádném směru neomezuje.

Příklad

Vlhký benzofuroxan, obsahující 45,3 g (0,33 mol) benzofuroxanu, 13 ml vody a 62 ml kon. vodného amoniaku, se za míchání vyhřeje na 50 °C, přidá se 14,25 g methylglyoxal-dimethylacetalu a pak ještě třikrát po 1 hodině vždy 14,25 g, tj. celkem 57 g methylglyoxal-dimethylacetalu, a míchá se ještě 12 hodin pod zpětným chladičem. Potom se k reakční nádobě připojí sestupný chladič a do reakční směsi se uvádí vodní pára, až přejde asi 400 ml destilátu. Ke zbytku po přehánění vodní párou se přidá 160 ml konc. vodné kyseliny chlorovodíkové 2 g aktivního uhlí a míchá se při 60 °C 1,5 hodiny, zfiltruje se a k filtrátu se přidá roztok 32,5 g methylkarbazátu v 50 ml vody a míchá se 4 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučená sraženina se odsaje a promývá vodou do ztráty kyselosti. Produkt se ještě vyčistí vyvařením 500 ml ethanolu, odsaje a usuší. Výtěžek 66,3 g methosykarbonyl-hydrazonu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu, tj. 75,8 %, počítáno na benzofuroxan vzatý do reakce, resp. 79,4 %, počítáno na zreagovaný benzofuroxan.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

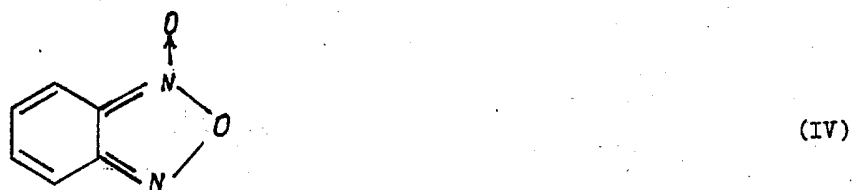
1. Způsob výroby methosykarbonylhydrazonu 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu vzorce I



působením methylglyoxalu nebo jeho funkčně obměněného derivátu, jako acetalu vzorce V,



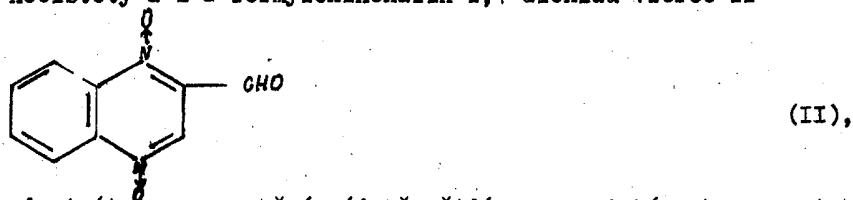
na benzofuroxan vzorce IV



v inertním rozpouštědle, nebo jejich směsi, v přítomnosti basického katalysátoru a následujícím působením methylkarbazátu vzorce III,



vyznačený tím, že se reakce benzofuroxanu s methylglyoxalem nebo s jeho funkčně obměněným derivátem, jako acetalem, provede ve vodě nebo směsi vody s inertním organickým nebo anorganickým rozpouštědlem nebo zředovadlem, z reakční směsi se destilací s vodní párou odeženou nežádoucí složky a nečistoty a k 2-formylchinoxalin-1,4-dioxidu vzorce II



nebo jeho funkčně obměněnému derivátu se v reakční nádobě přidá anorganická nebo organická kyselina a methylkarbazát a vyloučený výsledný produkt se isoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako basického katalysátoru s výhodou použije vodného amoniaku.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se před okyselením reakční směsi a přidáním methylkarbazátu z reakční směsi oddestilováním s vodní párou odstraní o-nitroanilin, benzofuroxan, methylglyoxal nebo jeho funkčně obměněný derivát, jako acetal, a amoniak.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se okyselení reakční směsi provede ekonomicky výhodnou kyselinou, s výhodou kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, mravenčí nebo octovou nebo jejich směsí.