



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215123
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 327/06

(22) Přihlášeno 05 09 79
(21) (PV 6017-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 09 78
(310 606) Kanada

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 15 10 84

(72) Autor vynálezu ZNOTINS ANDREW A., GUELPH, BREWER ARTHUR D., PUSLINCH, ONTARIO (Kanada)

(73) Majitel patentu UNIROYAL, LTD., DON MILLS, ONTARIO (Kanada)

(54) Způsob výroby 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu

1

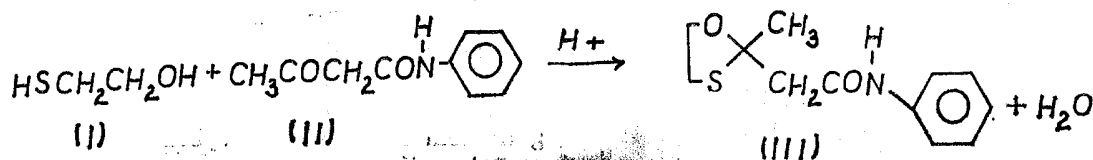
Tento vynález se týká způsobu výroby 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu, který je znám jako baktericid a fungicid.

Způsob podle vynálezu se zakládá na použití oxathiolanového meziproductu (přípraveného kondenzací merkptoethanolu vzorce I s acetoacetanilidem vzorce II za kyselých podmínek za vzniku meziproductu

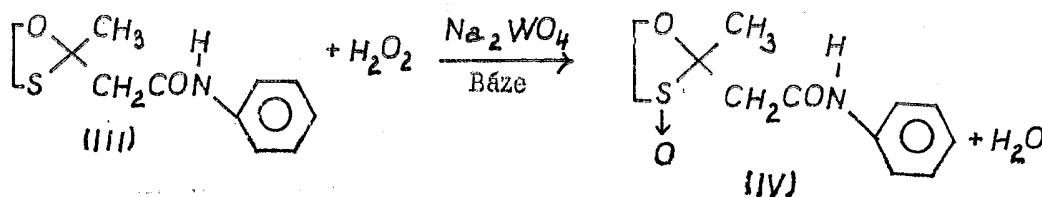
2

2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-3-acetamidu vzorce III), který se potom oxiduje za bazických podmínek na jeho 3-oxid vzorce IV a potom převede reakcí způsobující rozšíření kruhu, prováděnou za kyselých podmínek, na 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid vzorce V, podle následujících rovnic

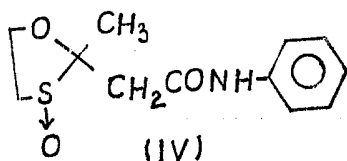
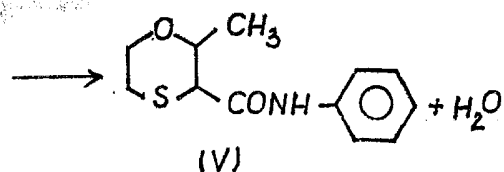
Stupeň A



Stupeň B



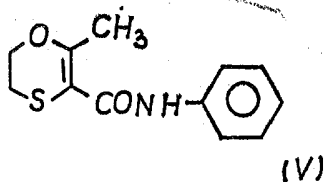
Stupeň C

Kvarterní amoniová
sůl

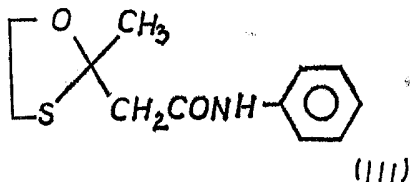
V americkém patentu č. 3 393 202 z 18. července 1968 Kulka a kol. popsali obvyklé metody pro výrobu 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu, při kterých se používají chlorační prostředky. Při výrobě vznikají též škodlivé vedlejší produkty, které jsou ekologicky nežádoucí.

W. S. Lee v kanadském patentu č. 1 036 167 z 8. srpna 1978 popisuje syntézu dihydro-1,4-oxathiinu přesmykem 1,3-oxathiolansulfoxidů. Tento vynález je zlepšením zmíněného postupu.

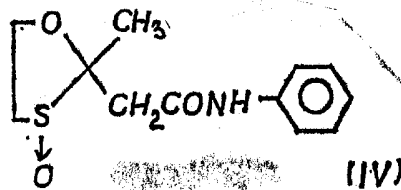
Tento vynález se týká způsobu výroby 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu vzorce V



reakcí 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamidu vzorce III



a peroxidu vodíku za vzniku sloučeniny vzorce IV,



která se potom podrobí reakci vedoucí k rozšíření kruhu, za současného odštěpení vody z vyráběné sloučeniny vzorce V, který spočívá v tom, že se

B) na 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid vzorce III působí peroxidem vodíku v přítomnosti katalytického množství sloučeniny těžkého kovu, jako oxidačního katalyzátoru pro katalýzu oxidace 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamidu vzorce III peroxidem vodíku, v kapalném prostředí tvořeném vodou nebo vodou a alespoň jednou organickou aprotickou kapalinou, vybranou ze skupiny zahrnující jako rozpouštědlo

a) aromatický uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 145 °C,

b) chlorovaný uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 130 °C, a

c) rozpouštědlo, které nemá teplotu varu větší než 130 °C a je tvořeno alkylesterem alifatické karboxylové kyseliny,

a výsledná směs se míchá při teplotě 0 až 25 °C za vzniku 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-3-oxidu vzorce IV,

C) vzniklý 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid-3-oxid vzorce IV se smíchá s katalytickým množstvím kvartérní amoniové soli za kyselých podmínek v aprotické kapalině, vymezené ve stupni B výše, a směs se zahřívá na teplotu 45 až 80 °C, dokud se odlučuje vznikající reakční voda, a potom se z reakční směsi vzniklý 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid vzorce V oddělí.

Výchozí 3-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid vzorce III se vyrábí ve stupni A tak, že se vzájemně smíchá 2-merkptoethanol a acetoacetanilid alespoň v jednom organickém rozpouštědle, vybraném ze skupiny zahrnující

a) aromatické uhlovodíky,

b) chlorované uhlovodíky a

c) alkylestery alifatických kyselin,

v přítomnosti katalytického množství dehydratující kyseliny a výsledná směs se zahřívá na teplotu 45 až 70 °C, dokud se odstraňuje vznikající reakční voda.

Meziprodukt, 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid vzorce III vzniklý ve stupni A se může čistit a izolovat, ale je výhodné převést ho přímo na odpovídající 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid-3-oxid vzorce IV působením vodného peroxidu vodíku ve stupni B. Tato oxidace se provádí za bazických podmínek v přítomnosti katalytického množství sloučeniny těžkého kovu, jako wolframu sodného, v účinné směsi vhodného rozpouštědla a vody nebo ve vodě samotné.

Oxathiolanoxid vzorce IV se převede, s výhodou bez izolace nebo čištění, na oxathiin vzorce V ve stupni C, a to reakcí vedoucí k rozšíření kruhu, prováděno za zvýšené teploty ve vhodném rozpouštědle za kyselých podmínek v přítomnosti katalytického množství kvartérní amoniové sloučeniny, jako tetra-n-butylamoniumbromidu. Není-li přítomna kvartérní amoniová sloučenina, reakce probíhá menší rychlostí a výtěžky jsou zřetelně nižší, v důsledku rozkladu sloučeniny vzorce IV.

Vhodná aprotická rozpouštědla, která se mohou použít jednotlivě nebo popřípadě v kombinaci, pro jednotlivé stupně nebo celou řadu reakcí, jsou:

a) aromatické uhlovodíky o teplotě varu, která není vyšší než 145 °C, například benzen, toluen nebo xylen,

b) chlorované uhlovodíky o teplotě varu, která není vyšší než 130 °C, například chloroform,

c) rozpouštědla, která nemají teplotu varu vyšší než 130 °C a tvoří je alkylestery alifatických kyselin, například isopropylacetát nebo n-butylacetát.

Výhodným rozpouštědlem je toluen. Benzen je toxický a není výhodný.

Je-li to žádoucí, fenylová skupina výchozí sloučeniny (a tudíž i konečného produktu) může být substituovaná alespoň jedním substituentem, který neovlivňuje průběh reakcí, jako alespoň jedním nižším alkylem nebo nižší alkokyskupinou.

Tento postup je velmi výhodný ve srovnání s určitými jinými navrženými postupy, které vyžadují několikanásobnou výměnu rozpouštědla spojenou se ztrátami a zvýšením nákladů na odstranění znečištění. Potřeba stále změny rozpouštědla také způsobuje zvýšení pracnosti a nákladů při výrobě. Naproti tomu tento postup se může provádět stále ve stejném prostředí nebo nejvýše se výměnami například samotný toluen za methylenchlorid s toluenem a naopak. To nezpůsobuje žádné náklady a těžkosti při odstraňování dimethylformamidu (teplota varu asi 153 °C). Některé již známé postupy využívající benzen (toxické rozpouštědlo) jsou závislé na solubilizačním rozpouštědle (dimethylformamidu), bez něhož dochází k znač-

nému rozkladu oxathiolan-3-oxidu, v důsledku čeho se dosahuje malého výtěžku oxathiinu vzorce V.

Některé navržené postupy, jako svrchu uvedený Leeův kanadský patent č. 1 036 167, poskytují relativně nízký výtěžek, protože je zapotřebí pracovat ve zředěných roztocích, což způsobuje, že se při jedné dávce vyrobí malé množství produktu. Kromě toho doby cyklů jsou tak dlouhé, že se výroba stává neekonomickou. V protikladu k tomu se při postupu podle vynálezu pracuje při vysokých koncentracích a krátké reakční době, takže je možné dosáhnout více než čtyřicetkrát vyšší produktivity.

Při způsobu pro získání oxathiolanoxidu vzorce IV podle vynálezu se nepoužívá kyseliny octové a protického rozpouštědla, což umožňuje dosáhnout těchto výhod:

1) vyhne se neproduktivní výměně rozpouštědla,

2) nevznikají náklady na kyselinu octovou a hydroxid sodný pro její neutralizaci, ani na odstraňování vzniklého octanu sodného ekologicky vhodným způsobem. Naopak aprotické rozpouštědlo používané při postupu podle tohoto vynálezu umožňuje použít samotného peroxidu vodíku, za katalytického účinku stop sloučeniny těžkého kovu, jako wolframu sodného, který je snadno recirkulovatelný, a jako vedlejší produkt poskytuje pouhou vodu.

Tento vynález předpokládá použití různých kvartérních amoniových sloučenin, jako účinných katalyzátorů při výrobě oxathiinu vzorce V ve stupni C. Tyto katalyzátory je možné použít v malém množství. Některé jiné postupy uvažují, že se jako katalyzátoru použije kyseliny p-toluensulfonové, ale používají se směsi rozpouštědel s dimethylformamidem, což je nákladné a obtížné se tato látka získává zpět, protože má vysokou teplotu varu.

Při typickém provedení stupně A se acetoacetanilid vzorce II nechá reagovat s 2-merkaptethanolem vzorce I v jednom z těchto tří typů rozpouštědel:

a) aromatické uhlovodíky, například toluen,

b) chlorované uhlovodíky, například chloroform, a

c) alkylestery alifatických kyselin, například isopropylacetát nebo n-butylacetát.

Na kilogram reakčních složek, tedy acetoacetanilidu vzorce II a 2-merkaptethanolu vzorce I, se běžně může použít 0,5 až 6 litrů rozpouštědla. Pro katalýzu reakce se mohou použít stopová množství, například 0,5 až 8 % z hmotnosti reakčních složek, kyseliny podporující dehydrataci, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo kyseliny 2-naf-talensulfonové. Relativní poměr acetoacetanilidu k 2-merkaptethanolu není rozho-

dující. Je výhodné používat ekvimolární nebo přibližně ekvimolární poměr, ale přebytek jedné nebo druhé reakční složky může být také přítomen. Často je výhodné používat malého přebytku 2-merkaptioethanolu.

Reakce acetoacetanilidu a 2-merkaptioethanolu se s výhodou provádí při teplotě mezi 45 a 70 °C. Obvykle se odstraňuje reakční voda, například refluxováním reakční směsi během výrobního postupu. U většiny použitých rozpouštědel se toho dosahuje prováděním reakce za sníženého tlaku. Výjimkou je, použije-li se chloroformu, který vře asi při 60 °C.

Reakční teploty větší než asi 70 °C jsou zhoubné, protože způsobují vedlejší reakce. Reakční doba často kolísá od 2 do 8 hodin.

Po ukončení reakce mezi sloučeninami vzorce I a II jsou možné dvě alternativy. Alternativa I, které se dává přednost, spočívá v převedení oxathiolanu vzorce III v reakční směsi přímo na oxathiolanoxid vzorce IV ve stupni B bez čištění. Přímé převedení představuje obvykle nejproduktivnější postup. Jako výhodného rozpouštědla se často používá toluenu.

Alternativa II, která zahrnuje čištění, obvykle vyžaduje změnu rozpouštědel, dříve než se ve stupni B oxiduje oxathiolan vzorce III na oxathiolanoxid vzorce IV. Tato alternativa obvykle zahrnuje bazické promývání (například nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného), oddělení fází, sušení vysoušecím činidlem (například síranem hořečnatým), filtraci a odpaření. Aby se dosáhlo vysokých výtěžků, běžně se před bazickým promýváním přidává ředidlo (například toluen nebo methylenchlorid), je-li rozpouštědlem toluen. K provádění kondezační reakce se používá méně než 2 litry toluenu na kilogram reakčních složek.

Ve stupni B se převedení oxathiolanu vzorce III na oxathiolanoxid vzorce IV provádí heterogenní reakcí s vodným roztokem peroxidu vodíku v účinné směsi vhodného organického rozpouštědla (to jest rozpouštědla, jaké bylo již dříve popsáno) a vody nebo ve vodě samotné.

Přesný poměr rozpouštědla, vody a oxathiolanu vzorce III není rozhodující a může se značně měnit v závislosti na rozpustnosti oxathiolanu vzorce III v organickém rozpouštědle.

Je třeba rozumět, že množství organického rozpouštědla, které je nejvýhodnější, se obvykle mění nepřímo úměrně s rozpustností oxathiolanu vzorce III v organickém rozpouštědle. Tak k úplné oxidaci se může použít 0,6 litru chloroformu na kilogram oxathiolanu vzorce III, proti 1 až 1,5 litru toluenu na kilogram této sloučeniny. V žádném případě se běžně nepoužívá více než asi 4 litrů (například 0,5 až 4 litrů) kapalného prostředí (vody nebo vody a rozpouštědla) a s výhodou maximálně asi 2 litrů na kilogram oxathiolanu v oxidačním stupni. Běžně

kapalné prostředí obsahuje alespoň 10 % hmotnostních vody.

Hodnota pH vodné fáze ve stupni B se musí udržovat vyšší než 7 a s výhodou je v rozmezí 8 až 9. Tím se zabráňuje přechodu oxathiolanu vzorce II na výchozí látky vzorce I a II. Pro řízení pH se může použít libovolné organické i anorganické báze, z nichž se jako zvláště výhodné příklady uvádějí hydrogenuhličitan sodný, octan sodný, mravenčan sodný a hydroxid sodný. Požadované množství báze se obvykle rozpustí v 1 litru vody na 4 kg oxathiolanoxidu vzorce IV. Postupuje-li se ve stupni A podle alternativy II, je vhodné použít nasyceného roztoku (6 až 8 % hmotnostních) hydrogenuhličitanu sodného (1 litr na 4 kg oxathiolanoxidu vzorce IV). Postupuje-li se ve stupni A podle alternativy I, je výhodné přidávat bázi (například hydroxid sodný) ke kompenzaci kyseliny p-toluensulfonové, použité jako katalyzátor ve stupni A.

Oxidační stupeň se provádí pomocí oxidačního katalyzátoru na bázi sloučeniny těžkého kovu, běžného kovu (včetně alkalického kovu a kovu alkalické zeminy), amoniové nebo aminové soli kyseliny wolframové nebo molybdenové nebo sloučeniny zirkonia a zvláště jeho soli, jako chloridu nebo dusičnanu zirkoničitého. Výhodnými katalyzátory jsou kovové soli kyseliny wolframové nebo molybdenové a zvláště výhodným katalyzátorem je wolfram sodný. Koncentrace katalyzátoru běžně činí asi od 0,1 nebo méně až do 2 nebo více % hmotnostních, vztaheno na hmotnost oxathiolanu. V prostředí popsaném shora reakce bez takového katalyzátoru probíhá jen pomalu nebo neprobíhá vůbec.

Oxidační stupeň se provádí za velmi intenzivního míchání při teplotě přibližně v rozmezí od 0 do 25 °C. Protože jde o exotermní reakci, je výhodné v počátečním stadiu provádět chlazení. Řízení reakce usnadňuje postupné přidávání oxidačního činidla, aby se vyhnulo přílišnému uvolňování tepla, zvláště na počátku.

Ve stupni B je zvláště výhodné provádět reakci nadvakrát, v prvním stupni při teplotě obvykle udržované na 0 až 10 °C, což běžně trvá 1 až 3 hodiny, a potom v druhém stadiu, rovněž trvajícím obvykle 1 až 3 hodiny, při teplotě, která může vzrůst k horní hranici rozmezí (například 20 až 25 °C). Na začátku prvního stadia (například v laboratorním měřítku) se během 10 až 30 minut může pomalu přikapávat 35% peroxid vodíku (může se také použít jiné komerční jakosti, například 30 až 70%). Běžně používané množství peroxidu je přibližně ekvivalentní (obvykle se používá malý přebytek) oxathiolanu vzorce III.

Reakční postup ukončuje jednoduché oddělení fází v případě, kdy se jako rozpouštědlo použije buď chlorovaný uhlovodík, nebo alkylester alifatické kyseliny. Pokud se jako rozpouštědlo zvolí aromatický uhlovo-

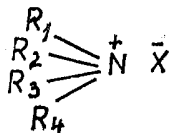
dílk, přidá se s výhodou určité množství methylenchloridu (obvykle minimální množství, kterého je zapotřebí k dosažení dvoufázového systému, například 10 až 100 % objemových, vztaženo na reakční směs). V každém případě případně se vodná fáze odloží nebo recirkuluje (aby se zachránil wolfram sodný). Organická fáze se suší vysoušecím činidlem (například síranem hořečnatým) nebo se azeotropicky oddestiluje část rozpouštědla, aby se odstranila přítomná voda. Pro stupeň C jsou vysušené roztoky vhodné v případě, kdy se jako rozpouštědlo vybral buď chlorovaný uhlovodík, nebo alkylester alifatické kyseliny.

U roztoku oxathiolanoxidu vzorce IV v toluenu a methylenchloridu se zmenší objem, aby se odstranil methylenchlorid přítomný při výrobě oxathiolanoxidu vzorce IV, který je vhodný pro stupeň C. Podle potřeby se toto zmenšení objemu roztoku oxathiolanoxidu vzorce IV v toluenu a methylenchloridu může kombinovat s počátečním stadiem stupně C.

Oxathiolanoxid vzorce IV, vyrobený působením wolframu sodného a peroxidu vodíku, je ve formě sirupu citlivého na teplo, který je obvykle směsí cis- a trans-izomeru, které jsou běžně přítomny v poměru 2 : 1. Oxathiolanoxid vzorce IV snadno podléhá rozkladu při teplotách vyšších než asi 50 °C nebo v přítomnosti kyselin a proto se každé zmenšení s výhodou provádí za sníženého tlaku za neutrálních nebo slabě bazických podmínek.

K provedení stupně C se oxathiolanoxid vzorce IV rozpouští (pokud již není v roztoku) ve vhodném rozpouštědle, tvořeném zejména buď chlorovaným uhlovodíkem, nebo alkylesterem alifatické kyseliny, nebo se suspenduje v prostředí tvořeném zvláště aromatickým uhlovodíkem, obvykle v množství například 1 až 12 litrů rozpouštědla na 1 kilogram oxathiolanoxidu vzorce IV, a přidává se účinné množství kyseliny způsobující dehydrataci (například kyseliny p-toluensulfonové, methansulfonové, fosforečné nebo 2-naftalensulfonové) a kvartérní amoniové sloučeniny, zvláště kvartérního amoniumhalogenidu.

Typické kvartérní amoniumhalogenidy vyjadřuje obecný vzorec



kde

X značí halogen (fluor, chlor, brom nebo jod) a

R₁, R₂, R₃ a R₄, které jsou stejné nebo rozdílné, značí například alkyl (obvykle s 1 až 16 atomy uhlíku), fenyl (popřípadě substituovaný substituentem, který neovlivňuje průběh reakcí), benzyl a podobně.

Zvláště výhodný je tetrabutylamoniumbromid, tetrapentylamoniumjodid a trimethylfenylamoniumbromid. Obvykle se dehydratační prostředek a kvartérní amoniová sloučenina používají v počátečním množství asi 1 : 20, vyjádřeno hmotnostně, ale jsou možné i jiné poměry. Zvláště malá množství například od 0,25 % nebo i méně až do 3 % nebo více, vztaženo na hmotnost oxathiolanoxidu vzorce IV) jsou účinná. Výsledný roztok (suspenze) se uvede na mírně zvýšenou teplotu, která postačuje, aby reakce probíhala přiměřenou rychlostí, ale není tak vysoká, aby způsobila rozklad. Obvykle vyhovuje reakční teplota 40 až 80 °C. V průběhu reakce vznikající voda se odstraňuje vhodným způsobem, například refluxováním za použití oddělovacího zařízení, jako je Dean-Starkův nástavec. Refluxování se může provádět za sníženého tlaku, aby se vyhnulo zahřátí na nadměrnou teplotu. Obvyklá refluxní teplota je v rozmezí 45 až 50 °C.

Běžně se přidává dodatkové množství kyseliny p-toluensulfonové (například 1 % hmotnostní, vztaženo na oxathiolanoxid vzorce IV) a refluxování se provádí zhruba hodinu při 45 až 50 °C a potom delší dobu (například 2 až 4 hodiny) při teplotě 75 až 80 °C, s výjimkou, kdy se použije chloroformu (jehož teplota varu je okolo 60 °C).

V počátečním stadiu vznikne asi 30 % reakční vody a zbývající vznikne za zvýšené teploty. Těsně před konečným stadiem zahřívání může být výhodné promýt reakční směs zředěnou kyselinou (například kyselinou chlorovodíkovou). Roztok se ochladí asi na 20 °C a pak promyje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (asi 200 ml na grammol oxathiolanu vzorce III) a organická fáze se suší vysoušecím činidlem (například síranem hořečnatým) a odpaří se za vakua. Odparek se potom zpravidla rekrystaluje ze vhodného rozpouštědla, obvykle buď studeného toluenu, nebo studeného isopropylalkoholu (například 3 ml rozpouštědla na 1 g odparku). Výhodná metoda spočívá v reakci v toluenu, promytí bází, ochlazení toluenové vrstvy k vysrážení oxathiolinu vzorce V, filtraci a sušení.

Typická doba cyklů (skutečná reakční doba s vyloučením doby manipulační, jakou představuje odstranění rozpouštědla, oddělení fází a podobně) je uvedena dále v tabulce.

Tabulka

Stupeň	Základní	Doba cyklů (h) Výhodná	Zvlášť účelná
A	1—10	2—6	2—4
B	1—6	1—4	1—3
C	2—15	2—10	2—7

Hlavní přínos v produktivitě, který umožňuje vynález, spočívá zvláště ve stupni C. To se může doložit se zřetelem na Leeův shora citovaný kanadský patent č. 1 036 167, příklad 5, kde je zmíněná reakční doba alespoň 33 hodiny, uváděná v souvislosti s ředicím faktorem 40 ml rozpouštědla na gram reakčních složek. Leeův úhrnný výtěžek, vztažený na acetoacetanilid, je 71,5 % (příklad 1: 90,2 %, příklad 3: 93,33 %, příklad 5: 85 %). Při porovnání těchto výtěžků s nejlepším výtěžkem uvedeným v následujících příkladech, a to 63 %, vztaženo na acetoacetanilid, při reakční době 7 hodin a ředicím faktoru 4 ml rozpouštědla na gram reakčních složek, produktivita podle vynálezu je asi 41-násobkem produktivity Leeovy.

Následující příklady slouží k detailnější ilustraci provedení vynálezu.

Příklad 1

Směs 1200 ml toluenu, 12 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové, 330 g (4,225 mol) 2-merkapt ethanolu a 709,2 g (4 mol) acetoacetanilidu se refluxuje pod Dean-Starkovým nástavcem po dobu 5,5 h při teplotě 60 až 65 °C za tlaku asi 18 665 Pa. Reakční směs se ochladí na teplotu 25 °C, přidá se 1000 ml methylenchloridu a výsledný roztok se promyje 400 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, suší síranem hořečnatým a za sníženého tlaku odpaří. Výtěžek oxathiolanu vzorce III činí 936 g (98,6 %).

Směs 48,8 g (0,205 mol) oxathiolanu vzorce III, vyrobeného, jak je uvedeno svrchu, 73,2 ml toluenu, 10,2 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 ml vody obsahující 0,19 g dihydrátu wolframu sodného, se intenzívně míchá a po kapkách se přidá 19,9 ml (0,215 mol) peroxidu vodíku při teplotě mezi 0 a 5 °C. Směs se při této teplotě míchá 2 hodiny a 2 hodiny při teplotě 20 až 25 °C. K dosažení dvoufázového systému se přidá minimální množství (175 mililitrů) methylenchloridu. Vodná fáze se oddělí a promyje malým množstvím methylenchloridu. Organické vrstvy se spojí, suší síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu na malý objem.

Směs surového oxathiolanoxidu vzorce IV, vyrobená, jak popsáno svrchu, 191,2 ml toluenu, 0,956 g tetra-n-butylamoniumbromidu a 0,047 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové se zahřívá při zpětném toku pod Dean-Starkovým nástavcem na 50 °C za tla-

ku asi 10 666 Pa po dobu 3 hodin. Dodatkově se přidá 0,72 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a roztok se refluxuje 1 hodinu při 50 °C a potom 3 hodiny při teplotě 80 °C.

Reakční směs se ochladí a promyje 20 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a 20 ml vody. Organická fáze se oddělí, suší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří za vakua. Krystalizací z isopropylalkoholu se odpaří za vakua. Výtěžek je 234,8 g oxathiio-31 g, tedy 63 % oxathiinu vzorce V, vztaženo na acetoacetanilid vzorce II.

Příklad 2

600 ml toluenu, 4 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové, 78 ml (1,1 mol) destilovaného 2-merkapt ethanolu a 177 g (1 mol) acetoacetanilidu se zahřívá při zpětném toku pod Dean-Starkovým nástavcem 5¼ hodiny při teplotě 50 až 55 °C za tlaku asi 15 999 Pa. Rostok se ochladí na 20 až 23 °C a promyje 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, suší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří za vakua. Výtěžek je 234,8 g oxathiolanu vzorce III, tedy 98,9 %, vztaženo na acetoacetanilid.

35,6 g (0,15 mol) oxathiolanu vzorce III, vyrobeného, jak je popsáno svrchu, 110 ml toluenu, 10 ml vody, 0,6 g mravenčanu sodného a 0,35 g dihydrátu wolframu sodného se intenzívně míchá a zpracuje s 13,6 ml 34,1 procenta (0,155 mol) peroxidu vodíku přidávaného po kapkách, při teplotě 0 až 4 °C během 10 minut. Rostok se míchá další 2 hodiny na ledové lázni a 2 hodiny při teplotě 20 až 23 °C. Pro získání dvoufázového systému se přidá minimální množství (asi 175 ml) methylenchloridu. Organická vrstva se oddělí, suší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří ve vakuu (při teplotě nižší než 45 stupňů Celsia). Výtěžek je 48,5 g oxathiolanoxidu vzorce IV, který je v toluenu.

Sirup obsahující oxathiolanoxid vzorce IV, vyrobený, jak je popsáno svrchu, se zahřívá při zpětném toku se 140 ml toluenu, 0,036 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a 0,7 g tetrabutylamoniumbromidu pod Dean-Starkovým nástavcem za teploty 45 až 47 stupňů Celsia a tlaku asi 10 666 Pa po dobu 3 hodin. Přidá se dalších 0,63 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové a roztok se zahřívá při zpětném toku na teplotu 45 až 47 °C po dobu 1 hodiny a potom na teplotu 75 až 76 °C během 2½ hodiny.

Rostok se ochladí, dvakrát promyje 10 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a 10 ml

vody, suší síranem hořečnatým a filtruje. Získaný materiál se potom rekrystaluje z toluenu. Výtěžek je 21,1 g oxathiinu vzorce V, což představuje 59 %, vztaženo na acetoacetanilid vzorce II.

Příklad 3

Směs 50 ml toluenu, 35,4 g (0,2 mol) acetoacetanilidu, 14,4 ml (0,203 mol) destilovaného 2-merkaptioethanolu a 0,5 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové se refluxuje 3½ h pod Dean-Starkovým nastavcem, odděleným od reakční nádoby Vigreuxovou kolonou o délce 305 mm. Roztok se ochladí a nechá stát přes noc, potom se míchá při 20 až 23 °C s dalšími 40 ml toluenu, 9 ml nasyceného roztoku kyselého uhlíčitanu sodného a 1 ml 10% roztoku hydroxidu sodného po dobu 25 minut. Potom se přidají 2 ml vody obsahující 0,2 g dihydrátu wolframu sodného. Roztok se ochladí a zpracuje s 18,5 ml 33,2% (0,205 mol) peroxidu vodíku, přidávaného po kapkách za teploty 2 až 4 °C při intenzivním míchání během 10 minut. Roztok se míchá na ledové lázni 2 hodiny a při teplotě 23 až 25 °C další 2 hodiny. Přidá se minimální množství (přibližně 130 ml) methylenchloridu, organická vrstva se oddělí, suší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří za vakua (při teplotě 45 °C nebo méně). Výtěžek je 59,1 g, konverze acetoacetanilidu vzorce II na oxathiolanoxid vzorce IV činí 93 ± 2 % molární.

Příklad 4

Příklad 1 se zopakuje s tím rozdílem, že se místo výchozího nesubstituovaného acetoacetanilidu použije odpovídající 2-methoxyfenylová sloučenina. Vznikne 5,6-dihydro-N-(2-methoxyfenyl)-2-methyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid ve výtěžku 46 až 50 %, vztaženo na substituovaný acetoacetanilid.

Příklad 5

Příklad se zopakuje s tím rozdílem, že se místo výchozího nesubstituovaného acetoacetanilidu použije odpovídající 2-methylfenyllová sloučenina. Vznikne 5,6-dihydro-2-methyl-N-(2-methylfenyl)-1,4-oxathiin-3-karboxamid ve výtěžku 58 %, vztaženo na substituovaný acetoacetanilid.

Příklad 6

Tento příklad ilustruje použití trimethyl-

sulfoniumchloridu jako katalyzátoru ve stupni C, při reakci vedoucí k rozšíření kruhu. Připraví se 56,6 g (0,238 mol) oxathiolanu vzorce III a ten se převede na 26,8 g (0,114 mol) oxathiinu vzorce V, jak je popsáno v příkladu 1, při použití 1,1 g trimethylsulfoniumjodidu na místo tetrabutylamoniumbromidu. Výtěžek činí 47,7 %, vztaženo na acetoacetanilid.

Příklad 7

Tento příklad ilustruje použití tetrabutylfosfoniumbromidu jako katalyzátoru pro rozšíření kruhu ve stupni C. Připraví se 56,0 gramu (0,236 mol) oxathiolanu vzorce III a ten se přemění na 27,6 g (0,117 mol) oxathiinu vzorce V, jak je popsáno v příkladu 1, při použití 1,1 g tetrabutylfosfoniumbromidu místo tetrabutylamoniumbromidu. Výtěžek je 49,7 %, vztaženo na acetoacetanilid.

Příklad 8

Tento příklad ilustruje použití trimethylsulfoxoniumjodidu jako katalyzátoru pro rozšíření kruhu ve stupnici C. Připraví se 52,1 g (0,219 mol) oxathiolanu vzorce III a ten se přemění na 25,0 g (0,106 mol) oxathiinu vzorce V, jak je popsáno v příkladu 1, za použití 1,1 g trimethylsulfoxoniumjodidu místo tributylamoniumbromidu. Výtěžek je 48,4 %, vztaženo na acetoacetanilid.

Příklad 9

Tento příklad ilustruje použití trifenyl-n-propylfosfoniumbromidu jako katalyzátoru pro rozšíření kruhu ve stupnici C. Připraví se 57,2 g (0,241 mol) oxathiolanu vzorce III a ten se přemění na 18,9 g (0,080 mol) oxathiinu vzorce V, jak je popsáno v příkladu 1, za použití 1,1 g trifenyl-n-propylfosfoniumbromidu místo tetrabutylamoniumbromidu. Výtěžek je 33,2 %, vztaženo na acetoacetanilid.

V tabulce A je shrnuta řada pokusů ze stupně A kondenzační reakce. Pokusy jsou označeny jako A-1 až A-7 a jsou prováděny s různými rozpouštědly za různých podmínek; jsou uváděny též výsledky. V tabulce A „p-TSK“ znamená monohydrát kyseliny p-toluensulfonové a „REAK.SL.“ znamená 2-merkaptioethanol a acetoacetanilid. Výtěžek a konverze jsou vztaženy na acetoacetanilid.

Tabulka A
Stupeň A — Kondenzační reakce

Pokus	Rozpouštědlo	Reakční teplota °C	Reakční dobu h	Přebytek 2-merkaptolu, %	p-TSK % hmot., vztaženo na reakční sloučeninu	Výtěžek surového oxathio- lanu III % hmot.	Konverze % mol.	Čistota % hmot.	Počet ml rozpouštědla na gram reakční sloučeniny
A-1	toluen	50—55	5,25	10	1,5	99	99,1	99,1	2,3
A-2	toluen	60—65	5,5	5,6	1,1	98,6	97,7	—	1,15
A-3	toluen	60	4,5	1,5	0,9	neizolován	98,4	—	1
A-4	toluen	55—60	6,5	3,7	0,9	neizolován	98,7	—	1
A-5	CHCl ₃	60	4	1,1	1,2	95,2	98	—	1
A-6	isopropylacetát	58—61	4,5	1,1	1,2	100	99	—	1
A-7	toluen	50—60	6	10	1,5	98	—	100	1,3

V tabulce B je zahrnuta řada pokusů ze stupně B oxidační reakce. Pokusy jsou označeny jako B-1 až B-15. V tabulce B znamená „III“ neoxidovaný oxathiolan. Sloupec označený „Zdroj III“ označuje pokus z tabulky A, při kterém byl oxathiolan získán. Všechny pokusy v tabulce B se prováděly v toluenu jako rozpouštědle, s výjimkou pokusu B-4, který se prováděl v chloroformu. Konverze se vyjadřuje v molárních procentech, vztažených na acetoacetanilid.

Tabulka B

Stupeň B — Oxidační reakce

Pokus	Zdroj III	Počet ml rozpuš- těl na gram III	Mravenčan sodný % hmot. vztaženo na III	Počet ml nasyceného roztoku NaHCO ₃ na gram III	Počet ml 10% NaOH na gram III	Počet ml vody na gram III	Na ₂ WO ₄ .2H ₂ O % hmot. vztaženo na III	První stadium doba h	První stadium teplota °C	Druhé stadium doba h	Druhé stadium teplota °C	Konverze % mol
B-1	A-2	1,5	—	0,2	—	0,04	0,4	2	0—5	2	20—25	94
B-2	A-2	1,5	—	0,2	—	0,04	0,4	2	0—5	2	20—25	96,5
B-3	A-2	1,5	—	0,2	—	0,04	0,4	2	0—5	2	20—25	96
B-4	A-5	0,66	2,2	—	—	0,26	0,4	2	—	2,5	22—24	90
B-5	A-4	1,3	—	0,25	0,03	0,04	0,4	2,3	5—11	1,5	20—25	97
B-6	A-3	1,9	—	0,25	0,02	0,04	0,4	2,1	2—4	2	23—25	94,9
B-7	A-1	3,1	1,7	—	—	—	1,0	2	0,4	2	20—23	95
B-8	A-7	1,5	—	0,2	—	0,04	0,4	2	0	2	25	97,8
B-9	A-7	1,5	—	0,2	—	0,04	0,4	2	0	2	25	96,2
B-10	A-7	1,5	—	0,2	—	0,04	0,4	2	0	2	25	95,1
B-11	A-7	1,5	—	0,2	—	0,04	0,4	2	0	2	25	94,7
B-12	A-1	1,5	—	0,27	—	0,05	0,35	2	5—18	2	20—25	89,3
B-13	A-1	1,4	—	0,26	—	0,05	0,35	2	5—15	2	20—25	89,2
B-14	A-1	1,4	—	0,38	—	0,05	0,35	2	10—15	2	20—27	94,9
B-15	A-1	1,4	—	0,35	—	0,05	0,35	2	10—15	2	25—27	97,3

V tabulce C je zahrnuta řada pokusů ze stupně C reakce vedoucí k rozšíření kruhu. Pokusy jsou označeny jako C-1 až C-8. V tabulce C znamená „IV“ oxathiolanoxid a „III“ neoxidovaný oxathiolan. Sloupec nadepsaný „Zdroj IV“ označuje pokus z tabulky B, při kterém byl získán oxid. Zkratka „p-TSK“ znamená monohydrát kyseliny p-toluensulfonové. Rozpouštědlo používané při reakci vedoucí k rozšíření kruhu je toluen, s vý-

jimkou pokusu C-4, kde se jako reakčního rozpouštědla použilo isopropylalkoholu. Výtěžek je vztažen na acetoacetanilid.

Látka získaná z pokusů C-1 až C-8 byla podrobena protonové magnetické resonanci a kapalinové chromatografii za vysokého tlaku. Bylo zjištěno, že látku tvoří 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid.

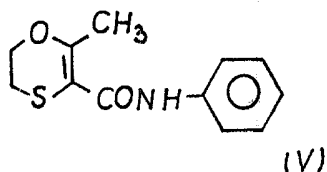
Tabulka C

Stupeň C Reakce vedoucí k rozšíření kruhu

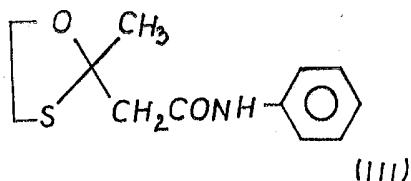
Pokus	Zdroj IV	Počet ml rozpouš- tění na gram III	Kataly- zátor (kvartér- ní sůl) % hmot. vztaženo na IV	p-TSK % hmot. vztaženo na III	První stadium doba h	teplota °C	p-TSK % hmot. vztaženo na III	Druhé stadium doba h	teplota °C	p-TSK % hmot. vztaženo na III	Třetí stadium doba h	teplota °C	Výtěžek % hmot.
C-1	B-1	3,9	2	0,1	3	50	1,5	1	50	—	3	80	63
C-2	B-2	3,9	0,5	0,1	3	40—45	1,5	1	50	—	3	75	59,3
C-3	B-3	9	0,5	0,1	3	50	1,5	1	50	—	3	80—85	59
C-4	B-7	3,9	2	0,1	3	45—47	1,8	1	45—47	—	2,5	75—76	59
C-5	B-8	3,9	2	0,1	3	46—48	1	1	46—48	1,5	3	75—80	51,7
C-6	B-9	3,9	2	0,1	3	47	1	1	45—46	1,5	3	64	54
C-7	B-10	3,9	2	0,1	3	47—48	1	1	45—46	1,5	3	72—77	31,9
C-8	B-11	3,9	2	0,1	3	46—48	1,5	1	46	—	3	75—76	60,6
C-9	B-12	4	1,9	0,2	2	50—55	1,3	1,5	50—55	—	2	75—80	47,7
C-10	B-13	4,5	1,9	0,2	2	50—55	1,2	1	50—55	—	3	78—80	49,7
C-11	B-14	2,9	2	0,1	2	50—55	1,8	1	50—55	—	3,5	75—80	48,4
C-12	B-15	2,6	1,9	0,1	2,5	50—55	1,7	1,5	50—55	—	2,75	78—80	33,2

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

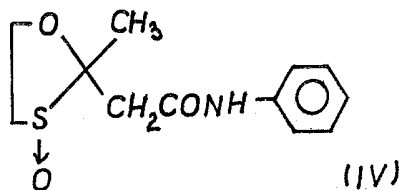
1. Způsob výroby 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu vzorce V



reakcí 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamidu vzorce III



a peroxidu vodíku za vzniku sloučeniny vzorce IV,



která se potom podrobí reakci vedoucí k rozšíření kruhu, za současného odštěpení vody z vyráběné sloučeniny vzorce V, vyznačující se tím, že se

B) na 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid vzorce III působí peroxidem vodíku v přítomnosti katalytického množství sloučeniny těžkého kovu, jako oxidačního katalyzátoru pro katalýzu oxidace 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamidu vzorce III peroxidem vodíku, v kapalném prostředí tvořeném vodou nebo vodou a alespoň jednou organickou aprotickou kapalinou, vybranou ze skupiny zahrnující jako rozpouštědlo

aromatický uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 145 °C,

chlorovaný uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 130 °C a

rozpouštědlo, které nemá teplotu varu větší než 130 °C a je tvořeno alkylesterem alifatické karboxylové kyseliny, a výsledná směs se míchá při teplotě 0 až 25 °C za vzniku 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid-3-oxidu vzorce IV,

C) vzniklý 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid-3-oxid vzorce IV se smíchá s katalytickým množstvím kvartérní amoniové soli za kyselých podmínek v aprotické organické kapalině, vymezené ve stupni B výše,

a směs se zahřívá na teplotu 45 až 80 °C, dokud se odlučuje vznikající reakční voda, a potom se z reakční směsi vzniklý 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid vzorce V oddělí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve stupni C pracuje přímo s výslednou směsí ze stupně B, aniž se mění rozpouštědlo.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí sloučeniny použije 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid, získaného ve formě reakčního produktu in situ z 2-merkaptioethanolu a acetoacetanilidu připraveného v organickém rozpouštědle vymezeném ve stupni B.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se ve všech výrobních stupních používá stejného organického rozpouštědla.

5. Způsob podle bodu 1 nebo 4, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla použije xylenu, toluenu, chloroformu, isopropylacetátu nebo n-butylacetátu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že ve stupni B kapalně prostředí obsahuje alespoň 10 % hmotnostních vody.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve stupni B použije nejvýše 4 litry kapalněho prostředí na 1 kilogram oxathiolanu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že ve stupni B činí pH reakčního prostředí 8 až 9.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako sloučeniny těžkého kovu použije kovové soli kyseliny wolframové nebo molybdenové.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kvartérní amoniové soli použije kvartérního amoniumhalogenidu.

11. Způsob podle bodu 10, vyznačující se tím, že se jako kvartérního amoniumhalogenidu použije tetra-n-butylamoniumbromidu, tetra-n-pentylamoniumjodidu nebo trimethylfenylamoniumbromidu.

12. Způsob podle některého z předchozích bodů, vyznačující se tím, že se smíchá 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid a peroxid vodíku za bazických podmínek v přítomnosti katalytického množství sloučenin těžkého kovu, působících jako oxidační katalyzátor, v kapalném prostředí tvořeném vodou nebo vodou a alespoň jedním aprotickým organickým rozpouštědlem, vybraným ze skupiny zahrnující

aromatický uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 145 °C,

chlorovaný uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 130 °C a

rozpouštědlo, které nemá teplotu varu větší než 130 °C a je tvořeno alkylesterem alifatické karboxylové kyseliny, a výsledná směs se míchá při teplotě 0 až 25 °C za vzniku 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid-3-oxidu vzorce IV.

13. Způsob podle některého z předchozích

bodů, vyznačující se tím, že se smíchá 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid-3-oxid a katalytické množství kvartérní amoniové soli za kyselých podmínek alespoň v jednom aprotickém organickém rozpouštědle, vybraném ze skupiny zahrnující

aromatický uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 145 °C,

chlorovaný uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 130 °C a

rozpouštědlo, které nemá teplotu varu větší než 130 °C a je tvořeno alkylesterem alifatické karboxylové kyseliny, a směs se zahřívá na teplotu 45 až 80 °C, dokud se odlučuje vznikající reakční voda a potom se z reakční směsi vzniklý 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid vzorce V oddělí.

14. Způsob podle některých z předešlých bodů, vyznačující se tím, že se

A) jako výchozí látky použije 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamidu vzorce III, získaného smícháním 2-merkaptóethanolu a acetoacetanilidu v aprotickém organickém rozpouštědle, které tvoří kapalina vybraná ze skupiny zahrnující

aromatický uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 145 °C,

chlorovaný uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 130 °C a

rozpouštědlo, které nemá teplotu varu větší než 130 °C a je tvořeno alkylesterem alifatické karboxylové kyseliny, v přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové nebo 2-naftalensulfonové v množství postačujícím ke katalýze kondenzační reakce 2-merkaptóethanolu a acetoacetanilidu, zahříváním reakční směsi na teplotu 45 až 70 stupňů Celsia, a odstraňováním vody vznikající uvedenou kondenzační reakcí.

B) k výchozímu 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamidu, vyrobenému in situ, se přidá báze k úpravě pH na rozmezí 8 až 9 a k výsledné bazické směsi se postupně přidává vodný roztok peroxidu vodíku v přítomnosti sloučeniny těžkého kovu, jako oxidačního katalyzátoru, vybrané ze skupiny zahrnující kovové soli kyseliny wolframové, kovové soli kyseliny molybdenové a zirkoničité soli v množství účinném ke katalytické oxidaci oxathiolanového meziprojektu peroxidem vodíku, a směs se za míchání u-

držuje při teplotě 0 až 25 °C, za vzniku 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiazolan-2-acetamid-3-oxidu vzorce IV,

C) organická fáze se oddělí ze směsi získané ve stupni B, organická fáze se potom vysuší a přidá se k ní, aniž se z ní izoluje jako takový 3-oxid, kyselina p-toluensulfonová nebo 2-naftalensulfonová a kvartérní amoniumhalogenid vybraný ze souboru zahrnujícího tetra-n-butylamoniumbromid, tetra-n-pentylamoniumjodid, trimethylfenylamoniumbromid, v množství postačujícím pro katalyzované vylučování vody a rozšíření kruhu 3-oxidu, směs se zahřívá na teplotu 45 až 80 °C a vyloučená reakční voda se odstraňuje, za současného získání 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu vzorce V.

15. Způsob podle bodu 14, vyznačující se tím, že se jako aprotické organické rozpouštědlo použije aromatický uhlovodík o teplotě varu, která není větší než 143 °C, a k reakční směsi při ukončení stupně B se přidá methylenchlorid v množství rovném 10 až 100 % objemovým, vztaženo na reakční směs před oddělením organické fáze ze stupně C.

16. Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se po oddělení organické fáze odpaří methylenchlorid, dříve než se provede stupeň C.

17. Způsob podle bodu 14, vyznačující se tím, že se stupeň C provádí při teplotě v rozmezí 45 až 50 °C, dokud nevznikne 30 % teoretického množství reakční vody, a potom se reakční směs zahřeje na teplotu v rozmezí 75 až 80 °C.

18. Způsob podle bodu 17, vyznačující se tím, že se reakční směs promyje zředěnou kyselinou před zahřátím na teplotu v rozmezí 75 až 80 °C.

19. Způsob podle bodu 14, vyznačující se tím, že se kapalné prostředí použije v množství 0,5 až 4 litry na kilogram oxathiolanu ve stupni B a 1 až 6 litrů na kilogram 3-oxidu ve stupni C.

20. Způsob podle bodu 14, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla použije toluenu.

21. Způsob podle bodů 14 nebo 20, vyznačující se tím, že se jako oxidačního katalyzátoru použije wolframu sodného.