

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

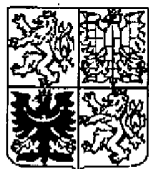
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2684-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25. 08. 97**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 331/28

(71) Přihlášovatel:

QUALICHEM SPOL. S R. O., Mělník, CZ;

(72) Původce:

Mandel Martin Ing. CSc., Praha, CZ;

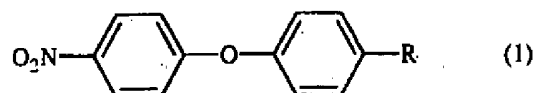
Slabý Petr Ing., Neratovice, CZ;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby nitroskanátu

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby veterinárního anthelmintika nitroskanátu (4-(4-nitrofenoxy)fenylisothiokyanátu) vzorce I, kde R značí skupinu $N=C=S$, způsobem, kdy se sůl dithiokarbamové kyseliny vzorce I, kde R značí skupinu $NH-CS-SH$, a vhodné báze, v aprotickém rozpouštědle převede působením chlormravenčnanu alkylatého na karboalkoxydi thiokarbamat vzorce I, kde R značí skupinu $NH-CS-CO-Oalkyl$, který se popřípadě za přítomnosti katalyzátoru, rozloží na nitroskanát.



CZ 2684-97 A3

Název

Způsob výroby nitroskanátu

Příl.

PRŮMYŠLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ÚRAD

25. VIII 97

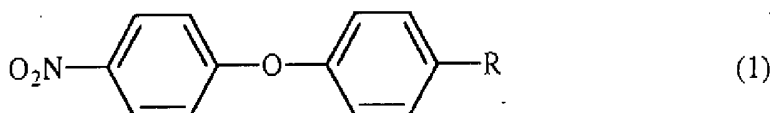
DOŠLO

62087

č.j.

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby nitroskanátu (4-(4-nitrofenoxy)fenylisothiokyanátu) vzorce 1, kde R značí skupinu $N=C=S$. Nitroskanát se používá jako obecně málo toxické a chemicky a galenicky vysoce stabilní veterinární anthelmintikum.



Dosavadní stav techniky

Výroba nitroskanátu je v literatuře nejčastěji popisována reakcí 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu vzorce 1, kde R značí skupinu NH_2 , s thiofosgenem obvykle ve vodném prostředí (např. americký patent č. 3 697 555, německý patent č. 1 568 021, československý patent č. 144 082) s výtěžkem 38 až 80 %. Místo vysoce toxického thiofosgenu lze k reakci s 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminem použít jeho derivát diethylthiokarbamoylchlorid (německý patent č. 1 568 021). Jiný způsob výroby využívá termického rozkladu thiomocoviny vzorce 1, kde R značí skupinu $NH-CS-NH_2$, získané reakcí 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu s thiokyanatanem amonným (maďarský patent č. T/12 897). Společnou nevýhodou těchto postupů je zejména vysoká cena reakčních činidel a také toxicita thiofosgenu. Další způsoby výroby nitroskanátu využívají jako meziprodukt soli dithiokarbamové kyseliny vzorce 1, kde R značí $NH-CS-SH$. Tyto soli se připravují reakcí 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu se sirouhlíkem a bázi, jako báze byly použity triethylamin nebo pyridin. Převod těchto solí na nitroskanát je popisováno působením fosforylchloridu s výtěžkem 65 % (německý patent č. 1 568 021) a oxidací buď chlornanem sodným s výtěžkem více než 70 % (čínský patent č. 85 104 247) nebo jodem v pyridinu s výtěžkem 54 % (maďarský patent č. T/16 577). Reprodukce uvedených postupů ukázala, že jsou obtížně realizovatelné ve větším měřítku a v praxi vedou k nižším výtěžkům. Další nevýhodou je vysoká cena jodu, použití pyridinu jako rozpouštědla a nízká stabilita solí dithiokarbamové kyseliny v protickém prostředí při oxidaci chlornanem, vedoucí k nižším výtěžkům a vyššímu obsahu nečistot.

Poslední způsob popisuje výrobu nitroskanátu reakcí korespondujícího isonitrilu (vzorec 1, kde R je NC skupina) se sulfidem fosforečným za refluxu v o-dichlorobenzenu. Nevýhody tohoto postupu jsou zřejmé - cena a toxicita výchozí látky, činidla i rozpouštědla.

Podstata vynálezu

Uvedené nedostatky a nevýhody odstraňuje nový způsob výroby podle vynálezu spočívající v tom, že sůl dithiokarbamové kyseliny vzorce 1, kde R značí skupinu $NH-CS-SH$, se v aprotickém rozpouštědle převede působením chloromravenčanu alkylnatého, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou chloromravenčanu methylnatého nebo ethylnatého, na karboalkoxydithiokarbamat vzorce 1, kde R značí skupinu $NH-CS-S-CO-Oalkyl$, který se in situ, popřípadě za přítomnosti katalyzátoru, rozkládá na nitroskanát.

Jak bylo totiž překvapivě zjištěno, dostatečně bazický charakter výchozího aminu 1, kde R značí skupinu NH_2 , umožňuje využít Kaluzovu syntézu isothiokyanátů a využít tak snadného rozkladu karboalkoxydithiokarbamatů na isothiokyanáty i při výrobě nitroskanátu.

Druh použité bazické složky soli dithiokarbamové kyseliny nemá při způsobu výroby podle vynálezu rozhodující význam pro tvorbu a rozklad karboalkoxydithiokarbamátu, je však výhodné použít triethylamin, pyridin nebo amoniak.

Jako reakční prostředí je výhodné použít rozpouštědel, nebo jejich směsí, např. typu aromatického uhlovodíku, halogenovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku a 1 až 4 atomy chloru, esteru karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku s alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklického etheru se 4 atomy uhlíku a 1 až 2 atomy kyslíku nebo alifatického ketonu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo sirouhlíku, s výhodou 1,2-dichlorethanu nebo octanu ethylnatého nebo tetrahydrofuranu nebo toluenu nebo/a sirouhlíku.

I když přítomnost katalyzátoru při rozkladu karboalkoxydithiokarbamátu na nitroskanát při způsobu výroby podle vynálezu není bezpodmínečně nutná, lepších výsledků se dosahuje za přítomnosti 0 až 3 ekvivalentů báze; s výhodou se jako báze použije triethylamin, pyridin nebo amoniak.

I když teplota, za které vznik i rozklad karboalkoxydithiokarbamátu probíhají, nemá rozhodující vliv na průběh obou chemických reakcí, má významný vliv na množství vedlejších látek a tím i kvalitu konečného produktu, proto je reakční teplota s výhodou -40 až $+30$ °C.

Technologicky výhodné je "one-pot" uspořádání výroby, kdy se ze 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu vzniklá sůl dithiokarbamové kyseliny bez izolace převede přidáním chloromravenčanu na karboalkoxydithiokarbamat, který se rozloží na nitroskanát.

Zjistilo se také, že některé soli 4-(4-nitrofenoxy)fenyldithiokarbamové kyseliny jsou překvapivě stabilní, lze je izolovat a v suchém stavu i dlouhodobě skladovat; jejich převedení na karboalkoxydithiokarbamat s následujícím rozkladem na nitroskanát tak je možné provést v odděleném reakčním stupni, kdy se k reakci použije suchá nebo vlhká sůl dithiokarbamové kyseliny. Takto získaný nitroskanát je potom prakticky čistý.

Z hlediska vlastního rozkladu karboalkoxydithiokarbamátu na nitroskanát za katalytického působení báze nemá podstatný vliv, zda je tato báze v reakční směsi přítomná již před vznikem karboalkoxydithiokarbamátu nebo zda se přidá až po, nebo v průběhu jeho vzniku.

Bližší podrobnosti způsobu výroby podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady

Příklad 1

Ke směsi 155 g (0,402 mol) suché pyridiniové soli 4-(4-nitrofenoxy)fenyldithiokarbamové kyseliny s 850 ml 1,2-dichlorethanu se při teplotě -10 °C přidá 4,07 g (0,04 mol) triethylaminu a 38 g (0,402 mol) chloromravenčanu methylnatého. Reakční směs se míchá při teplotě 10 až 20 °C 2 hodiny, přidá se 260 ml vody a pH se kyselinou chlorovodíkovou upraví na 6. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou a zahustí se. Odsátím vyloučeného produktu se získá 86,4 g (80 %) nitroskanátu s teplotou tání 119 až 124 °C.

Příklad 2

154 g vlhkého meziproductu, obsahujícího 111 g (0,272 mol) triethylamoniové soli 4-(4-nitrofenoxy)fenyldithiokarbamové kyseliny a 43 g octanu ethylnatého, se suspenduje ve

230 ml octanu ethylnatého, přidá se 8,7 g (0,086 mol) triethylaminu a při teplotě -20 °C se přidá 31,4 g (0,29 mol) chloromravenčanu ethylnatého. Reakční směs se míchá půl hodiny při teplotě 0 až 5 °C, přidá se 100 ml vody a pH se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou 1:1 na 6. Odsátím vyloučeného produktu se získá 62 g (82 %) nitroskanátu s teplotou tání 120 až 124 °C.

Příklad 3

K roztoku 120 g (0,521 mol) 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu ve směsi 720 ml 1,2-dichlorethanu a 41,9 g (0,53 mol) pyridinu se za laboratorní teploty přidá 111 g (1,46 mol) sirouhlíku a míchá se 4 hodiny. Potom se reakční směs ochladí na -30 °C a přidá se 54,2 g (0,521 mol) chloromravenčanu methylnatého a míchá se 4 hodiny při teplotě 5 až 10 °C. Přidá se 350 ml vody, pH se upraví kyselinou chlorovodíkovou na 7 a organická vrstva se oddělí, zfiltruje s aktivním uhlím a zahustí. Odsátím vyloučeného produktu se získá 101 g (71 %) nitroskanátu s teplotou tání 118 až 123 °C.

Příklad 4

K roztoku 120 g (0,521 mol) 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu v 1200 ml octanu ethylnatého se přidá 54,8 g (0,542 mol) triethylaminu, 79,3 g (1,042 mol) sirouhlíku a míchá se za laboratorní teploty 5 hodin. Potom se směs ochladí na -5 °C, přidá se při této teplotě 62,2 g (0,573 mol) chloromravenčanu ethylnatého a 15,2 g triethylaminu (0,156 mol) a míchá se při -5 až 0 °C půl hodiny. Přidá se 300 ml vody, pH se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na 6 a organická fáze se oddělí a promyje se vodou. Po filtraci s aktivním uhlím, vysušení nad bezvodým síranem sodným, zahuštění a filtraci se získá 96 g (68 %) nitroskanátu s teplotou tání 118 až 123 °C.

Příklad 5

Za stejných podmínek jako v příkladu 2 se s použitím toluenu namísto octanu ethylnatého jako rozpouštědla získá 65 g (86 %) nitroskanátu s teplotou tání 118 až 123 °C.

Příklad 6

Za stejných podmínek jako v příkladu 3 se s použitím tetrahydrofuranu namísto 1,2 dichlorethanu jako rozpouštědla získá 82 g (58 %) nitroskanátu s teplotou tání 119 až 124 °C.

Příklad 7

60 g (0,261 mol) 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu se suspenduje ve směsi 240 ml suchého sirouhlíku, 80 ml 1,2-dichlorethanu a 26,4 g (0,261 mol) triethylaminu. Po 1 hodině míchání bez chlazení se ke směsi při teplotě -5 °C přidá 13,2 g (0,13 mol) triethylaminu a 31,1 g (0,287 mol) chloromravenčanu ethylnatého a míchá se 5 minut. Ze směsi se opatrným zahřátím na teplotu varu oddestiluje sirouhlík, potom se směs ochladí na 10 °C a přidá se 300 ml vody a 120 ml 1,2-dichlorethanu. pH směsi se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na 6, oddělí se organická fáze která se promyje vodou, zfiltruje s aktivním uhlím a zahustí za sníženého tlaku.

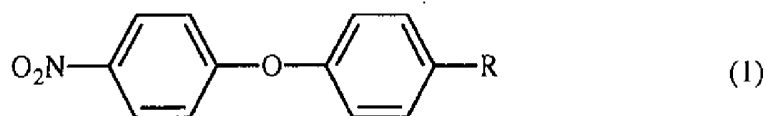
Triturací ethylacetátem a filtrací vyloučeného krystalického produktu se získá 59 g (83 %) nitroskanátu s teplotou tání 120 až 124 °C.

Příklad 8

K roztoku 120 g (0,521 mol) 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu v 1200 ml octanu ethylnatého se přidá 79,3 g (1,042 mol) sirouhliku a sytí se amoniakem do silně alkalické reakce. Směs se míchá za laboratorní teploty 5 hodin. Potom se ochladí na -5 °C a při této teplotě se přidá 62,2 g (0,573 mol) chloromravenčanu ethylnatého, míchá se při -5 až 0 °C půl hodiny a hodinu při 20 °C. Potom se přidá 300 ml vody, pH se upraví zředěnou kyselinou chlorovodíkovou na 6 a organická fáze se oddělí a promyje se vodou. Po filtraci s aktivním uhlím, vysušení nad bezvodým síranem sodným, zahuštění a filtraci se získá 101 g (71,5 %) nitroskanátu s teplotou tání 118 až 123 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby nitroskanátu (4-(4-nitrofenoxy)fenylisothiokyanátu) vzorce 1, kde R znamená skupinu $N=C=S$, spočívající v tom, že sůl dithiokarbamové kyseliny vzorce 1, kde R značí skupinu $NH-CS-SH$, se v aprotickém rozpouštědle převede působením chloromravenčanu alkylnatého, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, na karboalkoxydithiokarbamát vzorce 1, kde R značí skupinu $NH-CS-S-CO-Oalkyl$, který se in situ rozkládá na nitroskanát.



2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použije chloromravenčan ethylnatý nebo chloromravenčan methylnatý.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že jako bazická složka soli dithiokarbamové kyseliny se použije triethylamin, pyridin nebo amoniak.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použije rozpouštědlo, nebo jejich směs, typu aromatického uhlovodíku, halogenovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku a 1 až 4 atomy chloru, esteru karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku s alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklického etheru se 4 atomy uhlíku a 1 až 2 atomy kyslíku nebo alifatického ketonu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo/a sirouhlíku.

5. Způsob podle bodu 4 vyznačující se tím, že se použije 1,2-dichlorethan nebo octan ethylnatý nebo tetrahydrofuran nebo toluen nebo/a sirouhlík.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že rozklad karboalkoxydithiokarbamátu na nitroskanát se provádí za přítomnosti 0 až 3 ekvivalentů báze jako katalyzátoru.

7. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že jako báze se použije triethylamin, pyridin nebo amoniak.

8. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že reakční teplota je -40 až $+30$ °C.

9. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použije "one-pot" uspořádání výroby, kdy se ze 4-(4-nitrofenoxy)fenylaminu vzniklá sůl dithiokarbamové kyseliny bez izolace převede přidáním chloromravenčanu na karboalkoxydithiokarbamát, který se rozloží na nitroskanát.

10. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že k reakci v samostatném reakčním stupni se použije izolovaná suchá nebo vlhká sůl dithiokarbamové kyseliny.