



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

230583

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

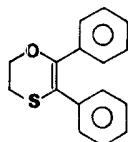
C 07 D 327/06

- (22) Přihlášeno 30 04 81
(21) (PV 3241-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 02 05 80
(351 139) Kanada
(40) Zveřejněno 28 01 83
(45) Vydáno 15 05 86

- (72) Autor vynálezu PUTTOCK MICHAEL A., GUELPH, FELAUER ETHEL E., ARKELL,
GRAHAM BRUCE A., GUELPH (Kanada)
(73) Majitel patentu UNIROYAL LTD., DON MILLS (Kanada)

(54) Způsob výroby 2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiinu

Vynález se týká způsobu výroby 2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiinu vzorce I



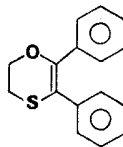
(I)

vyznačující se tím, že se benzoin nechá reagovat s 2-merkaptoetanolem v prostředí alkoholu se 2 až 8 atomy uhlíku v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například kyseliny p-toluensulfonové.

2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiin, vyrobený způsobem podle vynálezu má herbicidní účinky a lze jej použít též jako regulátor růstu rostlin.

Vynález se týká způsobu výroby 2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiinu.

2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiin vzorce I



je vhodný jako herbicid a regulátor růstu rostlin, jak je uvedeno Grahamem a spol. v patentových spisech USA č. 3 947 264, 4 020 168, 4 043 792 a 4 127 402.

Obvyklý způsob výroby 1,4-oxathiinů zahrnuje reakci alfa-halogenketonu s 2-merkaptoetanolem v přítomnosti záseady a následnou cyklizaci v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Sloučeninu vzorce I je takto možno připravit reakcí desylchloridu s 2-merkaptoetanolem v toluenovém rozpouštědle v přítomnosti amoniaku, promytím vodou k odstranění chloridu amonného, vzniklého jako vedlejší produkt, a pak cyklizováním v přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové. Pak je nutné další promytí vodným roztokem alkalie k odstranění nečistot, aby tak bylo možno izolovat čistý produkt.

Desylchlorid se musí připravit z desoxybenzoinu nebo benzoinu chemickým postupem, při němž typicky vznikají ekvimolární množství plynného chlorovodíku a kyslíčnicku šifritového. Tyto plyny, právě tak jako již uvedený vodný promývací roztok, vyžadují zvláštní zpracování; v opačném případě představují při vypouštění zdroj znečištění okolního prostředí.

Je tedy tento postup poměrně nákladný vzhledem k počtu požadovaných operací a vzhledem k počtu vedlejších produktů, představujících nebezpečí znečištění okolního prostředí, kteréžto vedlejší produkty vyžadují speciální zpracování, resp. úpravu před vypuštěním do okolního prostředí.

Jiný způsob přípravy sloučeniny vzorce I byl popsán Mashellem a Stevensonem v časopisu J. Chem. Soc. str. 2 260 až 2 263 (1959). Tento způsob zahrnuje přímou reakci benzoinu s 2-merkaptoetanolem v toluenovém rozpouštědle. Tento postup, tak jak je v uvedeném časopisu popsán, má řadu vážných nedostatků, jež jej činí nevýhodným. Uvedený výtěžek je nízký; nezreagovaný benzoin znečišťuje produkt po skončení reakce; velké množství 2-merkaptoetanolu se přemění v nerozpustný polymer, který znečišťuje produkt; k přečištění surového produktu je nutné promytí vodným roztokem alkalie a izolování vyráběné sloučeniny vzorce I je obtížné a komerčně nevýhodné.

Vzhledem k těmto nedostatkům by tento postup byl dokonce ještě nákladnější než obvyklý postup. Kromě toho při něm vzniká další problém, totiž odstraňování velkého množství nerozpustného polymeru 2-merkaptoetanolu.

Je proto účelem vynálezu, poskytnout ekonomicky výhodný jednoduchý způsob výroby sloučeniny vzorce I přímou reakcí benzoinu s 2-merkaptoetanolem v přítomnosti alifatického alkoholu se 2 až 8 atomy uhlíku a kyselého katalyzátoru.

Dalším účelem vynálezu je poskytnout způsob výroby sloučeniny vzorce I, při němž téměř nedochází ke znečištění okolního prostředí.

Bylo zjištěno, - na rozdíl od Marshallova a Stevensonova tvrzení, že benzoin nereaguje s 2-merkaptoetanolem ve vroucím benzenu - že reakcí při teplotě 80 °C za použití benzenu (nebo toluenu za sníženého tlaku) jakožto rozpouštědle se dosáhne značného zvýšení výtěžku. Pro výtěžek v rozmezí 70 až 75 % je však zapotřebí 40% nadbytku 2-merkaptoetanolu. Proto dochází ke znečištění produktu vzorce I velkým množstvím polysulfidového polymeru jakož i 25 až 30 % nezreagovaného benzoinu a čištění produktu je obtížné.

Nyní bylo zjištěno, že se tvorba polymeru snižuje, provádí-li se reakce v určitých rozpouštědlech s pouze 20% nadbytkem 2-merkaptetanolu. Jedním takovýmto rozpouštědlem je cyklohexan. Jeho výhodou je, že polymerní polysulfid je pouze velmi málo rozpustný v cyklohexanu. Je tedy možno dekantovat čirý roztok benzoinu a sloučeniny vzorce I. Ačkoliv výtěžek sloučeniny vzorce I bývá přibližně 70%, je oddělení sloučeniny vzorce I od 30% nezreagovaného benzoinu velmi obtížným problémem.

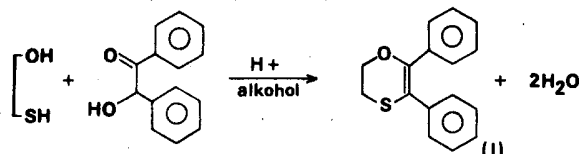
Dalším z těchto rozpouštědel je 1,2-dichlorethan. Jeho výhodou je, že potlačuje téměř úplně vznik polymerního 2-merkaptetanolu. Poněvadž však výtěžek nepřevyšuje výrazně 70 %, není přečištění produktu jednodušší v porovnání s dříve uvedenými postupy.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že tento způsob lze výrazně zlepšit, když se benzoin nechá reagovat s 2-merkaptetanolem v přítomnosti alifatického alkoholu (alkanolu) se 2 až 8 atomy uhlíku a kyselého katalyzátoru. Tento způsob, při němž benzoin reaguje s 2-merkaptetanolem v kapalně fázi, se provádí při teplotě v rozmezí 80 až 200 °C v přítomnosti kyselého katalyzátoru a alkoholu ze skupiny primárních a sekundárních alifatických alkoholů se 2 až 8 atomy uhlíku.

Voda, vznikající při reakci, se odstraňuje. K usnadnění odstraňování reakční vody je možno použít inertního rozpouštědla. Výhodným teplotním rozmezím je 100 °C až 125 °C, 2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiin vzorce I, vzniklý jako produkt, je možno snadno izolovat z reakční směsi oddestilováním rozpouštědla ze surového produktu a následnou krystalizací produktu z rozpouštědla, například z isopropylalkoholu.

Je zřejmé, že až na malé množství viskózního vedlejšího produktu zbývajících v rekrystalizačním rozpouštědle, nedochází při tomto postupu ke znečišťování okolí, takže není třeba žádných dalších stupňů, nevznikají žádné škodlivé plyny a není třeba žádného dalšího zpracování vodného pracovní roztoku.

Způsob podle vynálezu je možno popsat níže uvedeným reakčním schématem:



Obě dvě reakční složky, tj. 2-merkaptetanol a benzoin, jsou rozpustné v alifatických alkoholech se dvěma až osmi atomy uhlíku při teplotách nad asi 50 až 60 °C. Tato rozpustnost se nemění přidáním inertního rozpouštědla, jako je například benzen nebo toluen, které se může přidat, aby se usnadnilo odstraňování vody. Je výhodné, když molární poměr 2-merkaptetanolu k benzoinu je v rozmezí od 1:1 do asi 1,2:1, ačkoliv je možno použít vyššího nebo nižšího poměru, což však nepředstavuje téměř žádnou výhodu.

Použije-li se alkoholu samotného jakožto rozpouštědla při reakci, používá se pro usnadnění manipulace hmotnostního poměru alkoholu k benzoinu v rozmezí asi 0,5:1 až asi 10:1, s výhodou od asi 2:1 do asi 3:1. V přítomnosti inertního rozpouštědla se používá hmotnostního poměru alkoholu k benzoinu od asi 0,01:1 do asi 9:1, s výhodou od asi 0,15:1 do asi 0,3 :1, přičemž celkový poměr rozpouštědla k reakčním složkám je od asi 0,5:1 do asi 10:1, s výhodou od asi 2:1 do asi 3:1. Alkoholů o nižší molekulové hmotnosti se používá nejlépe v poměrně vyšším molárním procentovém množství (vůči benzoinu).

Jako rozpouštědla pro uvedenou reakci je možno použít různých alifatických alkoholů se 2 až 8 atomy uhlíku. Příkladem těchto alkoholů jsou etanol, propanol, butanol, 1-metylpropanol, 1,3-dimetylbutanol, oktanol a isooktanol. Z nich jsou výhodnými propanol a butanol.

Přítomnost inertního rozpouštědla není rozhodujícím činidlem, ačkoli toto inertní rozpouštědlo může usnadnit odstraňování vody vznikající při reakci. Jeden vhodný postup k odstraňování vody zahrnuje přidání určitého množství těkavého, s vodou se nemísícího inertního činidla, vytvářejícího s reakční vodou azeotropní směs, k reakční směsi, provádění reakce pod zpětným chladičem, jímání zkondenzovaných reakčních par a jejich rozdělení ve vodnou fázi a ve fázi azeotropního činidla (například v Deen-Starkově jímadle) a následným vrácením pouze fáze azeotropního činidla do reakční směsi. Vhodnými inertními rozpouštědly k tomuto účelu jsou benzen a toluen, nebo může k tomuto účelu vyhovět i uvedený alkohol (například butanol). Odstraňování vody z reakční směsi je možno uskutečnit i jinými metodami, jako například tím, že se zkondenzované reakční páry uvedou ve styk s inertním sušicím činidlem (například zrněným bezvodým síranem hořečnatým), dříve než se vrátí do reakční směsi.

Katalyzátor je v reakční směsi přítomen v množství od asi 0,0001 do asi 0,1 g na 1 g zreagovaného benzoinu. Výhodné množství katalyzátoru je v rozmezí od asi 0,095 do asi 0,02 g na 1 g benzoinu. Výhodnými katalyzátory jsou kyseliny erylsulfonové, například kyselina p-toluensulfonová, 4-brombenzensulfonová, benzensulfonová a naftalensulfonová, přičemž nejvýhodnější kyselinou je kyselina p-toluensulfonová.

Reakce podle vynálezu se může provádět jako vsázkový nebo semikontinuální postup. Při vsázkovém postupu se do reaktoru nejprve vnesou celková množství benzoinu, 2-merkaptoetanolu a katalyzátoru. Pracuje-li se semikontinuálním postupem, vnesou se do reaktoru nejprve celková množství benzoinu a katalyzátoru, avšak pouze část 2-merkaptoetanolu a reakční směs se zehřívá pod zpětným chladičem, přičemž se během reakce postupně přidává zbývající množství 2-merkaptoetanolu. Při obou uvedených postupech se odstraňuje reakční voda. Výhodným postupem odstraňování reakční vody je výše popsaná azeotropní destilace.

Je možno použít výchozích látek, tj. benzoinu a 2-merkaptoetanolu v technické čistotě.

Vyrobený 2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiin vzorce I je možno izolovat z kapalně reakční směsi obvyklými postupy, jako například vykrystalováním z reakční směsi po jejím ochlazení nebo odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku a vykrystalováním surového produktu z rozpouštědla, například z izopropanolu. (Oba tyto postupy jsou popsány v příložených příkladech provedení). Zbytky z obou těchto postupů je možno použít v další vsázce, aby se podpořilo získávání produktu a snížilo množství odpadu, jak je to popsáno v příkladech provedení.

Způsob podle vynálezu se vyznačuje několika důležitými výhodami. Zahrnuje pouze jedinou chemickou operaci, kterou je možno provádět při jediném souboru reakčních podmínek. Náklady na reakční složky, jiné než benzoin a 2-merkaptoetanol, například na sulfurylchlorid, odpadají. Benzoin je mnohem snadnější dostupný a méně nákladný než desoxybenzoin, který je výchozí látkou při postupu podle patentu USA č. 4 020 168.

Reakčními produkty jsou vyráběny 1,4-oxathiin a voda. Nevznikají reakční produkty, jako je kyslíčnan siřičitý a chlorovodík, které se musí dále zpracovat, aby se zabránilo znečišťování okolního prostředí. Není nutné promývání vodným roztokem, který se musí pak odděleně zpracovat, aby nezpůsobil znečištění, k odstranění anorganických nebo organických nečistot, tak, aby reakce mohla pokračovat nebo aby bylo usnadněno izolování produktu. Není nutné odstraňovat výchozí látky, které znečišťují vyráběný produkt, ani polymery 2-merkaptoetanolu, které vznikají například při postupu podle Marshalla a Stevensona.

Způsob podle vynálezu lze snadno provádět a je velmi vhodný k výrobě ve velkém měřítku. Další výhody vyplnou z příkladů provedení.

Je pravděpodobné, že při reakci použitý alkanol je více než inertním rozpouštědlem, ačkoliv může rovněž hrát roli rozpouštědla. Benzoin, který se nepřemění ve vyráběný produkt, je zřejmě přítomen jako další sloučenina, pravděpodobně benzoinalkoholeter. Předpokládá se též, že alkanol reaguje s 2-merkaptoetanolem, čímž zabraňuje tvorbě polymeru 2-merkaptoetanolu.

Dále uvedené příklady dokládají specifická provedení způsobu podle vynálezu.

Příklad 1

Do baňky se třemi hrdly o objemu 2 litrů se vnese 106 g (0,5 molu) benzoinu, 43 g (0,55 molu) 2-merkaptoetanolu a 5 g kyseliny p-toluensulfonové. Přidá se 1 200 ml n-butanolu a směs se míchá mechanickým míchadlem. Reakční směs se zahřívá při teplotě varu a destilát se odvádí do kolony (45,7 cm x 1,9 cm), opatřené vakuovým pláštěm a plněné keramickou sedlovou náplní. Na hlavě této kolony je umístěno Deen-Starkovo jímadlo, které usnadňuje oddělení vodné vrstvy od azeotropické směsi butanol/voda.

Jakmile se voda přestane oddělovat, destilát se začne pomalu odstraňovat, až teplota per v hlavě kolony dosáhne rozmezí 117 až 118 °C, což je teplota varu bezvodého n-butanolu. Reakční směs se pak ochladí a naočkuje a vzniklý krystalický produkt se odflitruje. Filtrát se vrátí do reaktoru spolu s dalším množstvím benzoinu, 2-merkaptoetanolu a kyseliny p-toluensulfonové, jak výše uvedeno. K nehtžení n-butanolu, spotřebovaného při výše uvedené reakci, se přidá dostatečné množství nového n-butanolu. Když se tento postup pětikrát opakuje, činí celkový výtěžek izolovaného 2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiinu 76 % teoretického výtěžku.

	výtěžek (g)	výtěžek (%)	teplota tání °C	trvání reakce (h)
operace 1	39	30,7	61 až 62	9
operace 2	129	101,6	62 až 63	9,5
operace 3	106	83,5	62 až 63	8
operace 4	79	62,2	62 až 63	7,5
operace 5	119	93,7	60 až 62	5,5
operace 6	108	85,0	61 až 62	4
celkem	580	76		

Příklad 2

Do baňky o objemu 2 litrů, opatřené třemi hrdly, se vnese 106 g (0,5 molu) benzoinu, 43 g (0,55 molu) 2-merkaptoetanolu a 5 g kyseliny p-toluensulfonové. Přidá se směs 1 000 ml butanolu se 200 ml cyklohexanu a obsah baňky se míchá mechanickým míchadlem. Reakční směs se pak zahřívá při teplotě varu a destilát se odvádí do kolony o rozměrech 45,7 cm x 1,9 cm, opatřené vakuovým pláštěm a plněné keramickou sedlovou náplní. Kolona je v hlavě opatřena Deen-Starkovým jímadlem, které usnadňuje oddělení vodné vrstvy od azeotropické směsi.

Jakmile se voda přestane oddělovat (asi po 6,5 hodiny) oddestiluje se rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek, tvořený tmavě žlutou olejovitou kapalinou, se rozpustí v asi 700 ml horkého isopropanolu, načež se za míchání ochladí a naočkuje. Vzniklý téměř bílý krystalický produkt se odflitruje a vysuší. Výtěžek je 89 g, což odpovídá 70 % teorie.

P ř í k l a d 3

Opakuje se postup z příkladu 2, jen se jako rozpouštědla použije směs 1 000 ml propanolu se 200 ml benzenu. Po zahřívání při teplotě varu po dobu asi 7,5 hodiny činí výtěžek sloučeniny vzorce I 76 g, což odpovídá 60 % teorie.

Isopropanol z krystalizace se odpaří ze sníženého tlaku a olejovitý zbytek se přidá k další vsázce, která je jinek stejná jako výše popsaná. Po zahřívání při teplotě varu po dobu asi 6 hodin je výtěžek sloučeniny vzorce I 114 g, což odpovídá 90 % teorie. Průměrný výtěžek z obou operací je 75 % teorie.

P ř í k l a d 4

Opakuje se postup z příkladu 2, jen se jako rozpouštědla použije směs 400 ml butanolu se 200 ml toluenu. Po zahřívání při teplotě varu po dobu asi 7 hodin činí výtěžek sloučeniny vzorce I 93 g, což odpovídá 73 % teorie,

P ř í k l a d 5

Opakuje se postup z příkladu 3, jen se jako rozpouštědla použije směs 100 ml butanolu se 400 ml toluenu. Výtěžek po zahřívání při teplotě varu po dobu 7 hodin při první operaci a po dobu 5 hodin při druhé operaci je 82 %, resp. 89 %, průměrný výtěžek pak 85,5 %.

P ř í k l a d 6

Opakuje se postup z příkladu 2, jen se jako rozpouštědla použije směsi 10 ml oktenolu se 490 ml toluenu. Po zahřívání při teplotě varu po dobu asi 6 hodin je výtěžek 90 g, což odpovídá 71 %.

P ř í k l a d 7

106 g (0,5 molu) benzoinu, 41 g (0,525 molu) 2-merkaptoetanolu a 1 g kyseliny p-toluensulfonové se zahřívají při teplotě varu ve směsi 25 ml butanolu se 225 ml toluenu postupem podle příkladu 2. Po 5,5 hodiny činí výtěžek sloučeniny vzorce I 100 g, což odpovídá 79 %. Podle analýzy produktu vysokotlakou kapalinovou chromatografií má produkt čistotu 99 %.

P ř í k l a d 8

Opakuje se postup z příkladu 7, jen se přidá 47 g 2-merkaptoetanolu po částech. Asi po 11hodinovém zahřívání při teplotě varu činí výtěžek sloučeniny vzorce I 101 g, což odpovídá 80 %. Podle analýzy zbytku vysokotlakou kapalinovou chromatografií obsahuje tento zbytek dalších 20 g sloučeniny vzorce I, čímž celková konverze benzoinu ve sloučeninu vzorce I činí 95 %.

P ř í k l a d 9

21,2 g (0,1 molu) benzoinu, 9 ml (0,12 molu) 2-merkaptoetanolu a 1 g kyseliny p-toluensulfonové se zahřívají při teplotě varu ve 200 ml butanolu jakožto rozpouštědla. Vzniklé páry se zkondenzují a vedou ložem bezvodého síranu hořečnatého v Soxhletově přístroji a pak se vrací do reakční směsi. Asi po 16 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu asi 0 °C a vzniklý produkt vzorce I se odfiltruje a vysuší.

Výtěžek činí 16 g. K filtrátu se přidá butanol, až objem směsi činí 200 ml, a tato směs se vrátí do reaktoru spolu s reakčními složkami a katalyzátorem v množstvích, jak jsou výše uvedena. Po reakci v trvání dalších 16 hodin činí druhý výtěžek sloučeniny vzorce I 19,5 g. Průměrný výtěžek z obou operací je 70 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,3-dihydro-5,6-difenyl-1,4-oxathiinu reakcí benzoinu s 2-merkaptoetanolem v organickém rozpouštědle za varu, vyznačující se tím, že se za účelem zvýšení výtěžku požadovaného produktu jako organické rozpouštědlo použije alkanol se 2 až 8 atomy uhlíku, přičemž se způsob provádí v přítomnosti kyselého katalyzátoru.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije reakční teploty v rozmezí od 80 do 200 °C a molárního poměru 2-merkaptoetanolu k benzoinu v rozmezí od 1:1 do 1,2:1.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla pro strhování a odstraňování reakční vody.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije hmotnostního poměru alkanolu k benzoinu v rozmezí 0,5:1 až 10:1.
5. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se použije hmotnostního poměru alkanolu k benzoinu v rozmezí 0,01:1 až 9:1 a celkového poměru rozpouštědla k reakčním složkám 0,5:1 až 10:1.
6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kyselého katalyzátoru použije kyseliny p-toluensulfonové.
7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako alkanolu použije propanolu nebo butanolu.