



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 254 383 A1

4(51) C 07 C 69/78

C 07 C 69/614

C 07 C 69/003

C 07 C 79/18

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C / 297 207 4

(22) 08.12.86

(44) 24.02.88

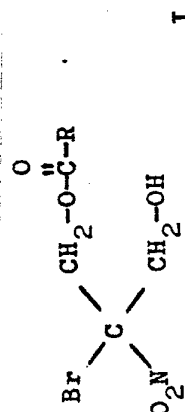
(71) VEB Fahlberg-List Magdeburg, Chemische und Pharmazeutische Fabriken, Alt Salbke 60–63, Magdeburg, 3013, DD

(72) Klemm, Dieter, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Hartmann, Manfred, Prof. Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Stein, Armin, Dipl.-Chem.; Spangenberg, Stephan, Dipl.-Chem.; Genschwend, Günter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Gross, Manfred, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Klepel, Manfred, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Seewald, Ingrid, Dipl.-Chem.; Jumar, Alfred, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols

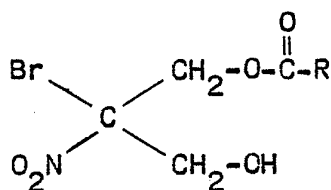
(55) Monoester des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols, Synthese, Molverhältnis, Reaktionstemperatur, Säureakzeptoren, Reinigung, Mikrobicide

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols durch Monoacylierung der Stammverbindung. Die erfindungsgemäß hergestellten Monoester der allgemeinen Formel I, in der R ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Alkylrest ist, besitzen gegenüber der Stammverbindung vorteilhafte mikrobicide insbesondere baktericide Eigenschaften. Man erhält die Verbindungen bei der Reaktion von 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol mit Benzoyl- oder Phenacylhalogeniden im Molverhältnis 1:0,8 bis 1:0,95 unter milden Bedingungen in Gegenwart schwacher Basen mit einem pK_s -Wert < 6 und anschließender Reinigung des Syntheserohproduktes durch Kristallisation oder Extraktion. Die Reaktion wird vorteilhafterweise in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 0°C und 60°C durchgeführt. Formel I



Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols, **gekennzeichnet dadurch**, daß 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol unter milden Bedingungen in Gegenwart schwacher Basen mit einem molaren Unterschluß an Benzoyl- oder Phenacetylhalogeniden acyliert wird und die gebildeten Ester der allgemeinen Formel I,



in denen R einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest bedeuten, durch Kristallisation und/oder Extraktion gereinigt werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Acylierung im Temperaturbereich von 0°C bis 60°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als schwache Basen vorzugsweise Basen mit einem pK_s -Wert von maximal 6 verwendet werden, insbesondere Pyridin.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Esterbildung vorzugsweise mit 0,80 bis 0,95 Moläquivalent Acylierungsmittel vorgenommen wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols auf dem Wege der Acylierung der Stammverbindung.

Die erfindungsgemäß hergestellte Derivate besitzen eine ausgeprägte mikrobiocide Wirkung.

Gegenüber 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol zeichnen sie sich bei Blattapplikation unter Praxisbedingungen durch eine stark verbesserte Regenbeständigkeit bei gleicher biocider Aktivität aus. Durch Auswahl des Acylrestes können die erfindungsgemäß hergestellten Derivate optimal hinsichtlich Wasserlöslichkeit und Haftung auf der Pflanzenoberfläche variiert werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß durch die Synthese von Derivaten des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols bestimmte Eigenschaften verändert werden können. Gemäß DE-OS 2847374 und DE-OS 2847373 ist z. B. vorgeschlagen worden, niedermolekulare und polymere Carbonsäureester sowie Urethane durch Acylierung beider Hydroxylgruppen des Wirkstoffs mit 2 Moläquivalent Carbonsäure, Carbonsäurehalogenid oder Carbonsäureanhydrid bzw. Isocyanat herzustellen. Es ist ferner bekannt, daß 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol mit Phosphorsäure-, Phosphorsäureester- und Phosphorsäuredichloriden zu substituierten 5-Brom-5-nitro-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinane reagiert (R. VILCEANU, J. NEDA, Phosphorus, Sulfur **8** [1980] 131), während mit Phosphortrichlorid Chlorphosphine neben Phosphoroxychlorid und 2-Brom-2-nitroso-propan-1,3-diol entstehen (R. VILCEANU, J. NEDA, Rev. Chim. [Bukarest] **31** [1980] 9253). Für gaschromatographische Untersuchungen wurde die Synthese von 2-Brom-2-nitro-bis(trimethylsilyloxy)-propan durch Umsetzung von 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol mit Trifluoressigsäure und Hexamethyldisilazan beschrieben (D. M. BRYCE, B. COSHAW, J. E. HALL, V. R. HOLLAND, B. LESSEL, J. Soc. Cosmet. Chem. **29** [1978] 16). Die zur Herstellung dieser Derivate des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols angewendeten Verfahren führen stets zur Acylierung beider Hydroxylgruppen.

Mit der Diacylierung des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols ist eine Verringerung der Wasserlöslichkeit und eine Erhöhung der Hydrolysestabilität verbunden. Gleichzeitig verändern oder verringern sich die biociden Eigenschaften der Wirkstoffe mit zunehmender Hydrophobie.

Verfahren zur Herstellung von Monoacylierungsprodukten des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols, in denen eine der beiden Hydroxylgruppen unverändert erhalten bleibt, sind bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von Monoestern des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols zu finden, das es ermöglicht, die Monoester ökonomisch günstig und frei von Nebenprodukten zu gewinnen.

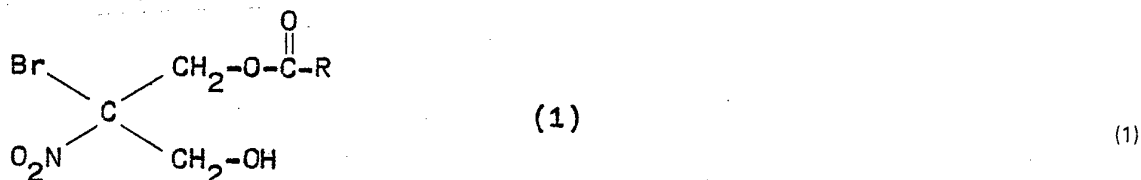
Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabenstellung

Die bekannten Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols durch Acylierungsreaktionen führen zur Umsetzung beider Hydroxylgruppen des Wirkstoffs. Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols zu finden, das es in ökonomisch einfacher Weise ermöglicht, mit guten Ausbeuten eine Monoacylierung des 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols vorzunehmen und auftretende Nebenprodukte abzutrennen.

Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol unter milden Bedingungen in Gegenwart schwacher Basen mit einem molaren Unterschuß an Benzoyl- oder Phenacetylhalogeniden acyliert wird und die gebildeten Ester der allgemeinen Formel 1,



in denen R einen gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Benzylrest bedeuten, durch Kristallisation und/oder Extraktion gereinigt werden.

Als Reaktionstemperaturen sind Temperaturen zwischen 0°C und 60°C besonders geeignet. In den meisten Fällen ist Raumtemperatur ausreichend. Oberhalb von 60°C zersetzt sich das thermisch empfindliche 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol bereits deutlich. Unterhalb von 0°C kann es zu störendem Auskristallisieren des Wirkstoffs aus dem verwendeten Lösungsmittel kommen. Als schwache Basen kommen an sich bekannte organische Stickstoffbasen mit einem pK_s -Wert von maximal 6 in Frage, insbesondere Pyridin. Stärkere Basen führen zu einer beträchtlichen Zerstörung des basenempfindlichen 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diols, die sich auch in einer Gelb- bis Braunfärbung des Reaktionsgemisches äußert. Dadurch wird die Reinigung der Reaktionsprodukte erheblich erschwert und es ergibt sich eine merkliche Ausbeuteminderung. Erfindungsgemäß erfolgt die Bildung der Monoester in einem inerten organischen Lösungsmittel durch Umsetzung mit vorzugsweise 0,80 bis 0,95 mol Acylierungsmittel je 1,0 mol 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol. Als Acylierungsmittel sind besonders Benzoylchlorid, Phenacetylchlorid oder ihre entsprechenden kernsubstituierten Derivate geeignet. Sie ermöglichen die erfindungsgemäße Acylierung unter milden Bedingungen und gewährleisten eine problemlose Aufarbeitung der Reaktionsansätze.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

10,0 g (50 mmol) 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol und 4,1 ml (50 mmol) wasserfreies Pyridin werden in 30 ml getrocknetem Ether bei Raumtemperatur unter Rühren schnell mit 5,2 ml (45 mmol) Benzoylchlorid versetzt. Nach weiterem zweistündigen Rühren wäscht man das Reaktionsgemisch mit wenig 0,5 N Salzsäure und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers, trocknet die Etherphase über Na_2SO_4 und verdampft den Ether im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt enthält neben dem Monobenzoat geringe Anteile Dibenzoat und 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol.

Zur Entfernung des Dibenzoats wird in wasserhaltigen 90%igem Methanol gelöst und das bei -20°C auskristallisierende Dibenzoat abfiltriert.

Zur vollständigen Entfernung des Dibenzoats wird die Methanollösung anschließend bei Raumtemperatur bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt und mit kleinen Portionen Tetrachlorkohlenstoff/Hexan (1:1) extrahiert, bis sich in der wäßrig-methanolischen Phase dünnschichtchromatographisch kein Dibenzoat mehr nachweisen läßt.

Danach wird Wasser bis zur Abscheidung des flüssigen Monobenzoats zugesetzt und zur Vervollständigung der Abscheidung das Gemisch leicht flüchtiger Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, bis die wäßrige Phase klar wird.

Das abgeschiedene dünnschichtchromatographisch einheitliche farblose Öl wird mit Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtrieren im Rotationsverdampfer von Lösungsmittelresten befreit. Es ist auch bei 1,3 Pa nicht unzersetzt destillierbar.

Ausbeute: 9,4 g (62%) R_f : 0,45 (Benzol/Ethanol = 4:1)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_5$ ber. C 39,50 H 3,31 Br 26,47 N 4,61
(292,1) gef. C 38,96 H 3,40 Br 26,46 N 4,65

Im IR-Spektrum sind die charakteristischen Banden der Hydroxylgruppe bei 3100–3700 cm^{-1} (ν_{OH}), des Phenylringes bei 3010–3100 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$ Aromat) und 1600 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$ Aromat), der Estergruppe bei 1730 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) sowie der Nitrogruppe bei 1565 cm^{-1} ($\nu_{\text{as NO}_2}$) nachweisbar.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 wird 2-Brom-2-nitro-propan-1,3-diol mit Phenacetylchlorid acyliert. Nach Aufarbeitung und Reinigung scheidet sich das dünnschichtchromatographisch reine Monophenylacetat in farblosen Kristallen ab, die aus Benzen umkristallisiert werden können.

Ausbeute: 10,0 g R_f : 0,46 (Benzen/Ethanol = 4:1)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_5$ ber. C 41,53 H 3,80 Br 25,11 N 4,40
(318,1) C 41,99 H 3,88 Br 25,04 N 4,34

Das IR-Spektrum enthält die charakteristischen Banden der Hydroxylgruppe bei 3200–3600 cm^{-1} (ν_{OH}), des Phenylringes bei 3000–3100 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-H}}$ Aromat) und 1600 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$ Aromat), der Estergruppe bei 1760 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) sowie der Nitrogruppe bei 1570 cm^{-1} ($\nu_{\text{as NO}_2}$).