

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

76 496

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q,28

Zgłoszono: 01.03.1971 (P. 146555)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 89/14

Zgłoszenie ogłoszono: 03.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 03.03.1975

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Zygmunt Eckstein, Zdzisław Ejmocki, Stefan Fulde,
Marian Kwiatkowski, Konrad Sawicki, Andrzej Tippe

Uprawniony z patentu tymczasowego: Politechnika Warszawska Instytut
Przemysłu Organicznego, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania podstawionych przy azocie amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania podstawionych przy azocie amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R jest atomem wodoru, a R₁ oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, heterocykliczny, pierścień aromatyczny, który może zawierać w swoim układzie jeden lub więcej podstawników, wzmagających czynność biologiczną takich jak: alkilowe, alkoksylowe, tioalkoksylowe, fenyłowe, chlorowcowe lub ich dowolną kombinację.

Jak wiadomo, pochodne amidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 podstawione przy atomie azotu, odpowiadające wzorowi ogólnemu przedstawionemu na rysunku charakteryzują się układowym działaniem grzybobójczym. Dzięki tej własności, niektóre z nich są znanymi i stosowanymi w praktyce fungicydami, wyróżniającymi się wysoką selektywnością, umożliwiającą wybiórcze niszczenie grzybów nawet w obrębie tej samej klasy. Na przykład anilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 (karboksyna) jest substancją aktywną stosowanego w ochronie roślin selektywnego środka grzybobójczego, występującego najczęściej jako 75% proszek zawieszinowy, 20 i 10% proszek do opylań oraz 5% granulaty.

Znana metoda z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3249499 polega na otrzymywaniu podstawionych przy azocie amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 drogą aminolizy chlorku kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 w reakcji z odpowiednią aminą pierwszo lub drugorzędową. Aminolizę tę prowadzi się w ograniczonych rozpuszczalnikach, takich jak benzen lub chloroform, stosując dwa mole odpowiedniej aminy na jeden mol chlorku kwasowego. Molowy nadmiar użytych do acylowania amin, stosowany jest w celu związania wydzielającego się w czasie reakcji chlorowodoru. W wymienionym opisie patentowym zalecane jest stosowanie również amin trzeciorzędowych lub związków nieorganicznych jako czynnika wiążącego chlorowodor zamiast nadmiaru wyjściowych amin.

Sposób powyższy charakteryzuje się mierną wydajnością i wysokimi kosztami ostatniego stadium, gdyż wymaga otrzymywania chlorku kwasowego i prowadzenia reakcji w warunkach bezwodnych dla uzyskania amidu lub podstawionego amidu.

Sposób według wynalazku eliminuje te wady i umożliwia otrzymywanie z wysoką wydajnością pod-

stawionych przy atomie azotu amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5

Sposób otrzymywania podstawionych przy azocie amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym znaczenie podstawników jest wyżej podane według wynalazku polega na tym, że kwas lub jego sól sodowa lub potasowa w bezwodnych rozpuszczalnikach organicznych, takich jak aceton, dioksan, benzen, chlorek etylenu, lub metyloetyloketon, poddaje się pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze powyżej -10°C , najkorzystniej -5 do $+5^{\circ}\text{C}$, reakcji z chloromrówczanem alkilu, najkorzystniej z etylu, w obecności znanych czynników wiążących chlorowódor, takich jak aminy trzeciorzędowe, najkorzystniej trójetiloaminy, pirydyny, albo węglan lub wodorowęglan sodowy albo potasowy, a następnie prowadzi reakcję z dowolną aminą I lub II rzędową po czym otrzymany produkt wyosobnia się znanymi metodami.

Zaletą sposobu otrzymywania podstawionych przy azocie amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 według wynalazku jest prostota prowadzenia procesu, wysoka wydajność i czystość surowych produktów, które bez dodatkowego oczyszczania można użyć do sporządzenia pożądanej formy użytkowej. W niżej podanych przykładach wyjaśniono szczegółowo sposób otrzymywania pochodnych 1,4-oksatiiny.

Przykład I. Do 4,8 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 w 10 ml suchego acetonu i 20 ml bezwodnego dioksanu, dodaje się podczas energicznego mieszania mechanicznego w temperaturze -10°C 4,2 ml trójetiloaminy. Reakcja jest egzotermiczna, a w miarę wkraplania trójetiloaminy powstaje klarowny roztwór. Do tego roztworu dodaje się 3,25 g chloromrówczanu etylu w ciągu 10 minut, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej przy pomocy chłodzenia z zewnątrz w granicach -10 do -5°C . Następnie w temperaturze -5°C wprowadza się 2,79 g aniliny, utrzymując mieszanie jeszcze w ciągu 30 minut, a temperaturę w tym czasie podwyższa się do 5°C . Mieszaninę reakcyjną wylewa się do zimnej wody zakwaszonej 10% kwasem solnym. Wydzielony produkt przemywa się wodą, do uzyskania odczynu obojętnego i suszy.

Otrzymuje się 7,5 g karboksyny o temperaturze topnienia $84-90^{\circ}\text{C}$, co stanowi 93,6% wydajności teoretycznej. Czysty anilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 po kilkakrotnej krystalizacji z alkoholu etylowego ma temperaturę topnienia $91-92^{\circ}\text{C}$. Jego strukturę, odpowiadającą wzorowi ogólnemu 1, potwierdzają wyniki analizy elementarnej na zawartość węgla, wodoru i azotu oraz badania spektroskopowe i aktywności biologicznej. Analiza dla wzoru $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NS}$ – obliczono 61,27% C, 5,53% H, 5,95% N; oznaczono 61,32% C, 5,62% H, 6,01% N.

Przykład II. Do mieszaniny 10 ml dioksanu i 30 ml acetonu dodaje się sól potasową, w ilości równoważnej 4,5 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, a następnie wkrapla się 3,26 g chloromrówczanu etylu. Wkraplanie chloromrówczanu prowadzi się tak, aby przy ustalonej temperaturze łaźni chłodzącej, temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła kosztem ciepła reakcji do 5°C w ciągu 10 minut. Następnie dolewa się 2,8 ml aniliny, mieszając jeszcze w ciągu 1,5 godziny. Temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta do temperatury pokojowej.

Po tym czasie zawartość wylewa się do wody zakwaszonej 10% kwasem solnym i postępując dalej jak w przykładzie I, wydzieliła się 6,3 g produktu o temperaturze topnienia $84-89^{\circ}\text{C}$, co stanowi 89,2% wydajności teoretycznej. Jego temperatura topnienia po kilkakrotnej krystalizacji z mieszaniny ligroiny i benzenu wynosi $92-93^{\circ}\text{C}$. Karboksyna otrzymana na tej drodze nie daje obniżenia temperatury topnienia po jej zmieszaniu z produktem uzyskanym w przykładzie I.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I i używając: 10 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 w 80 ml rozpuszczalnika (stosunek dioksanu do acetonu wynosi 1:3), 8,8 ml trójetiloaminy, 6,8 g chloromrówczanu etylu i 6 g aniliny oraz prowadząc pierwszy etap reakcji w temperaturze -10°C $+6^{\circ}\text{C}$ w ciągu 45 minut, otrzymuje się z 94,4% wydajnością teoretyczną produkt surowy o temperaturze topnienia $82-88^{\circ}\text{C}$.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie II, do reakcji używa się 10,9 g soli sodowej kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 w 20 ml acetonu i 20 ml dioksanu, 6,5 g chloromrówczanu etylu i 10,3 g 2-bromoaniliny. Otrzymuje się produkt surowy z 85,1% wydajnością teoretyczną, o temperaturze topnienia $76-85^{\circ}\text{C}$. Czysty 2-bromoanilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 ma temperaturę topnienia $90-91^{\circ}\text{C}$ (po krystalizacji z mieszaniny ligroiny i cykloheksanu).

Strukturę tego anilidu, dotychczas nie opisanego w literaturze, potwierdzają ponadto badania spektroskopowe i wyniki analizy na zawartość węgla i wodoru. (Analiza dla wzoru $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NSBr}$ – obliczono 45,86% C, 3,82% H; oznaczono 46,27% C, 3,57% H).

Przykład V. Postępując jak w przykładzie I i używając do reakcji 2,4-dwufluoroanilinę zamiast aniliny, otrzymuje się z 86,4% wydajnością produkt o temperaturze topnienia $92-96^{\circ}\text{C}$. Czysty 2,4-dwufluoroanilid

kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 ma temperaturę topnienia 97–98°C. Jest to związek nowy, którego strukturę potwierdzają również badania spektroskopowe. (Analiza dla wzoru $C_{12}H_{11}O_2NSF$ – obliczono 53,14% C, 4,06% H, oznaczono 53,23% C, 4,17% H).

Przykład VI. Do 16 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 w 120 ml chlorku etylenu, dodaje się w temperaturze poniżej 0°C 8 g pirydyny i 10,85 g chloromrówczanu etylu, po 15 minutach 16,9 g 2-fenylolaniliny, podnosząc stopniowo temperaturę mieszaniny reakcyjnej do 25°C oraz utrzymując mieszanie w ciągu 45 minut. Po wylaniu zawartości do wody zakwaszonej 10% kwasem solnym, rozdziela się warstwy. Warstwę organiczną przemywa się wodą do uzyskania odczynu obojętnego, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem chlorek etylenu, regenerując go prawie ilościowo.

Otrzymuje się 28,45 g produktu surowego o temperaturze topnienia 61–70°C, co stanowi 91,5% wydajności teoretycznej. Czysty 2-fenylolanilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 po kilkakrotnej krystalizacji z cykloheksanu ma temperaturę topnienia 84–85°C; w literaturze podano 83–96°C.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie VI, używa się p-metoksylanilinę zamiast 2-fenylolaniliny i dodając zamiast pirydyny 8,5 g wodorowęglanu sodowego pierwszy etap reakcji prowadzi się w temperaturze około 15°C, a drugi poniżej 40°C. Po oddzieleniu warstw, warstwę organiczną przemywa się wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą do odczynu obojętnego, przerabiając tę warstwę dalej jak w przykładzie VI.

Otrzymuje się 18,6 g surowego produktu o temperaturze topnienia 105–110°C, co stanowi 70,2% wydajności teoretycznej. Jest to związek nowy dotychczas nie opisany. Jego strukturę potwierdzają badania spektroskopowe i wynik analizy elementarnej. (Analiza dla wzoru $C_{13}H_{15}O_3NS$ – obliczono 58,86% C, 5,66% H; oznaczono 59,14% C, 5,61% H). Z połączonych roztworów uzyskanych z przemywania warstwy organicznej, po zakwaszeniu 10% kwasem solnym regeneruje się 3,5 g (21,9%) kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 176–178°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania podstawionych przy azocie amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o wzorze ogólnym, przedstawionym na rysunku, w którym R jest atomem wodoru, a R_1 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, heterocykliczny, pierścień aromatyczny, który może zawierać w swoim układzie jeden lub więcej podstawników, wzmagających czynność biologiczną takich jak: alkilowe, alkoksylowe, tioalkoksylowe, fenyłowe, chlorowcowe lub ich dowolną kombinację z kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 lub jego soli sodowej względnie potasowej, znamienny tym, że kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowy-5 w bezwodnych rozpuszczalnikach organicznych, takich jak aceton, dioksan, benzen, chlorek etylenu, metyloetyloketon, poddaje się pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze powyżej -10°C, najkorzystniej w temperaturze -5 do +5°C, reakcji z chloromrówczanem alkilu, najkorzystniej z etylu, wobec znanych czynników wiążących chlorowodór, takich jak aminy trzeciorzędowe, węglan albo wodorowęglan metalu alkalicznego albo ziem alkalicznych, najkorzystniej węglan sodowy lub potasowy, a następnie prowadzi reakcję z dowolnymi aminami I lub II rzędownymi, po czym otrzymany produkt wyodrębnia się.

