



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

215124
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 327/06

(22) Přihlášeno 05 09 79

(21) (PV 458-81)

(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

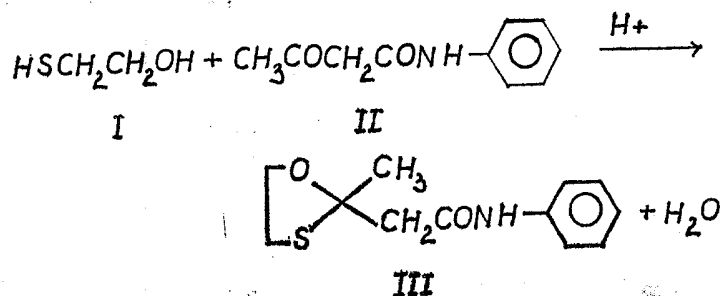
Tento vynález se týká způsobu výroby 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu, který je znám jako baktericid a fungicid.

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

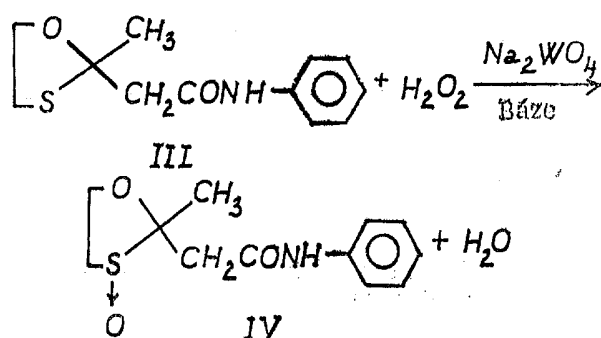
2

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:

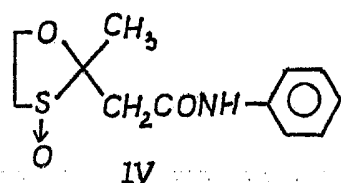
Stupeň A



Stupeň B

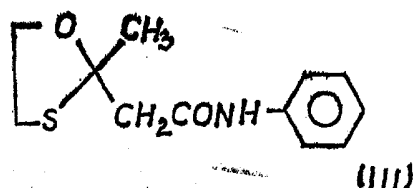
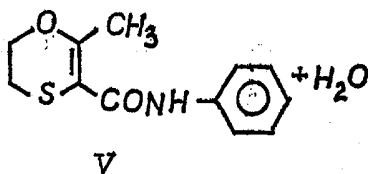


Stupeň C

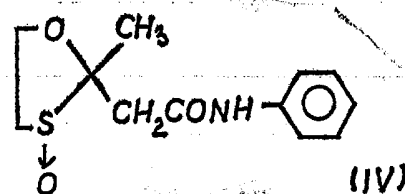


Sulfoniová,
sulfoxoniová nebo
fosfoniová
sloučenina

Teplo



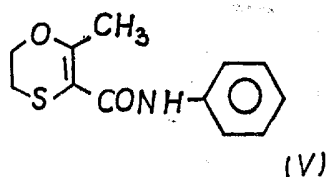
a peroxidu vodíku za vzniku sloučeniny
vzorce IV,



V americkém patentu č. 3 393 202 z 18. července 1968 Kulka a kol. popsali 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-oxathiinů 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

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-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 sulfoniové, sulfoxoniové nebo fosfoniové sloučeniny, za kyselých podmínek v aprotické organické kapalně 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 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid vzorce III se vyrábí ve stupni A tak, že se vzájemně smíchá 2-merkapt ethanol 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, co 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 wolframanu sodného, v účinné směsi vhodného organického 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, prováděnou za zvýšené teploty ve vhodném rozpouštědle za kyselých podmínek v přítomnosti katalytického množství sulfoniové, sulfoxoniové nebo fosfoniové sloučeniny. Není-li přítomna taková 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 celý sled reakcí, jsou:

- a) aromatické uhlovodíky o teplotě varu, která není větší než 145 °C, například benzen, toluen nebo xylén,
- b) chlorované uhlovodíky o teplotě varu, která není větší než 130 °C, například chloroform,
- c) rozpouštědla, která nemají teplotu varu větší 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 substituována alespoň jedním substituentem, který neovlivňuje průběh reakcí,

jako alespoň jedním nižším alkylem nebo nižší alkoxykupinou.

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 se tento postup může provádět stále ve stejném prostředí nebo nejvýše se výmění například toluen za methylenchlorid s toluenem a naopak za toluen. To nepůsobuje 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 značnému rozkladu oxathiolan-3-oxidu, v důsledku čeho se dosahuje malý výtěžek 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 wolframanu sodného, který je snadno recirkulovatelný, a jeho vedlejší produkt poskytuje pouhou vodu.

Tento vynález předpokládá použití různých sulfoniových, sulfoxoniových nebo fosfoniových 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 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-merkapt ethanolom 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 1 kilogram reakčních složek, tedy acetoacetanilidu vzorce II a 2-merkaptioethanolu vzorce I, se běžně může použít 0,6 až 6 litrů rozpouštědla. Pro katalýzu reakce se mohou použít stopová množství, například 0,6 až 8 % z hmotnosti reakčních složek, kyseliny podporující dehydrataci, jako kyseliny p-toluensulfonové nebo kyseliny 2-nafalensulfonové. Relativní poměr acetoacetanilidu k 2-merkaptioethanolu není rozhodující. 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 toluen.

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 hydrogenuhlíčitanu 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 kondenzační reakce se používá méně než 2 litrů toluenu na 1 kilogram reakčních složek.

Ve stupni B se převedením oxathiolanu vzorce III na oxathiolanoxid vzorce IV provádí heterogenní reakci 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 vzor-

ce 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 1 kilogram oxathiolanu vzorce III, proti 1 až 1,5 litru toluenu na 1 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 1 kilogram oxathiolanu v oxidačním stupni. Běžné kapalné prostředí obsahuje alespoň 10 % hmotnostních vody.

Hodnota pH vodné fáze ve stupni B se musí udržovat větší než 7 a s výhodou je v rozmezí 8 až 9. Tím se zabráňuje přechodu oxathiolanu vzorce III 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 hydrogenuhlíčitan sodný, octan sodný, mravenčan sodný a hydroxid sodný. Požadované množství báze se obvykle rozpustí v litru vody na 4 kg oxathiolanoxidu vzorce IV. Postupuje-li se ve stupni A podle alternativy II, je výhodné použít nasyceného roztoku (6 až 8 % hmotnostních) hydrogenuhlíčitanu 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, vztaženo na hmotnost oxathiolanu. V prostředí popsaném shora probíhá reakce bez takového katalyzátoru jen pomalu nebo neprobíhá vůbec.

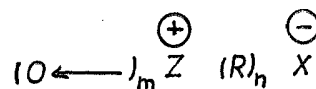
Oxidační stupeň se provádí ze velmi intenzivního míchání při teplotě přibližně v rozmezí od 0 do 25 °C. Protože jde o exotermní reakci, je výhodné provádět v počátečním stadiu chlazení. Řízení reakce usnadňuje postupné přidávání oxidačního činidla, aby se vyhnulo přílišnému uvolňování tepla, zvláště na počátku. Ve stupni B je zvláště výhodné provádět reakci nadva-krát, 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 vzrůstat 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% peroxidu). Běžně používané množství peroxidu je přibližně ekvivalentní s množstvím oxathiolanu vzorce III; obvykle se používá malý přebytek sloučeniny 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 uhlovodík, 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 se vodná fáze odloží nebo recirkuluje (aby se zabránilo ztrátě wolframanu sodného). 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 wolframanu sodného a peroxidu vodíku je ve formě sirupu citlivého na teplo, který je obvykle směsí cis- a trans-isomeru, 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 každé zmenšení objemu se s výhodou provádí za sníženého tlaku a za neutrálních nebo slabě bazických podmínek.

K provedení stupně C se oxathiolanoxid vzorec 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 kyseliny 2-naftalensulfonové) a sulfoniové, sulfoxoniové a fosfoniové sloučeniny obecného vzorce



kde

X znamená halogen, jako fluor, chlor nebo jod, nebo anion kyseliny methansulfonové nebo p-toluensulfonové,

R znamená substituent vybraný ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 16 atomy uhlíku, fenylyl, který je popřípadě substituován substituentem neovlivňujícím průběh reakcí, a benzyl, přičemž symboly R mohou mít stejný nebo rozdílný význam,

Z představuje dusík, fosfor nebo síru,

m znamená nulu, znamená-li Z dusík nebo fosfor, a nulu nebo 1, znamená-li Z síru,

n znamená 4, znamená-li Z dusík nebo síru, a 3, znamená-li Z síru.

Dehydratační prostředek a sulfoniová, sulfoxoniová nebo fosfoniová sloučenina se používají obvykle 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 nebo suspenze se uvede na mírně zvýšenou teplotu, která postačuje, aby reakce probíhala přiměřenou rychlostí, ale přitom 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 1 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 voda vznikne za zvýšené teploty. Těsně před konečným stadiem zahřívání může být výhodné promýt reakční směs zředěnou kyselinou (například kyselinou chlorovodíkovou). Roztoky se ochladí asi na 20 °C a pak promyjí 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (asi 200 ml 1 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 toluenu, promytí bází, ochlazení toluenové vrstvy k vysrážení oxathiinu vzorce V, filtraci a sušení.

Typická doba cyklů (skutečná reakční do-

ba s vyloučením doby manipulační, jakou představuje odstranění rozpouštědla, oddělení fází a podobně) je uvedena dále v tabulce.

Tabulka

Stupeň	Doba cyklů (v hodinách)		
	Základní	Výhodná	Zvážit 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 v následujících příkladech, a to 63 %, vztaženo na acetoacetanilid, při reakční době 7 hodin s ředicím faktorem 4 ml rozpouštědla na gram reakčních složek, produktivita podle vynálezu je asi 41-násobkem produktivity Leeovy.

V příkladu 1 je popsán jeden z možných způsobů výroby 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu vzorce V, vypracovaný autory tohoto vynálezu. Další příklady pak slouží k detailnější ilustraci způsobu podle vynálezu, který však těmito příklady není žádným způsobem omezen.

Příklad 1

Směs 1200 ml toluenu, 12 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové, 330 g (4,225 mol) 2-merkptoethanolu a 709,2 g (4 mol) acetoacetanilidu se refluxuje pod Dean-Starkovým nástavcem po dobu 5,5 hodin při teplotě 60 až 65 °C za tlaku 18 665 Pa. Reakční směs se ochladí na teplotu 25 °C, přidá se 100 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 nasyceného roztoku kyselého hydrogenuhličitanu sodného a 2 ml vody obsahující 0,19 g dihydrátu wolframianu 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 ml) 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 refluxuje pod Dean-Starkovým nástavcem při 50 °C za tlaku asi 10 666 Pa po dobu 3 hodin. Dodatečně se přidá 0,72 gramu 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 dostane první podíl produktu o hmotnosti 31 g, tedy 63 % oxathiinu vzorce V, vztaženo na acetoacetanilid vzorce II.

Příklad 2

Tento příklad ilustruje použití trimethylsulfoniumchloridu 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 3

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 4

Tento příklad ilustruje použití trimethylsulfoxoniumjodidu jako katalyzátoru pro rozšíření kruhu ve stupni C. Připraví se 52,1

gramu {0,219} 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 5

Tento příklad ilustruje použití trifenyl-n-propylfosfoniumbromidu jako katalyzátoru pro rozšíření kruhu ve stupni 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 uveden pokus ze stupně A kondenzační reakce. V tabulce A „p-TSK” znamená monohydrát kyseliny p-toluensulfonové a „reak. sl.” znamená 2-merkaptoethanol a acetoacetanilid. Výtěžek a konverze jsou vztaženy na acetoacetanilid.

Tabulka A

Stupeň A — Kondenzační reakce

Pokus	A-1
Rozpouštědlo	toluen
Reakční teplota, °C	50—55
Reakční doba, h	5,25
Přebytek	
2-merkaptoethanolu, %	10
p-TSK % hmot., vztaženo na reak. sl.	1,5
Výtěžek surového oxathiolanu II, % hmot.	99
Konverze, % mol.	99,1
Čistota, % hmot.	99,1
Počet ml rozpouštědla na gram reak. sl.	2,3

V tabulce B je zahrnuta řada pokusů ze stupně B oxidační reakce. Pokusy jsou označeny jako B-1 až B-4. V tabulce B znamená „III” neoxidovaný oxathiolan. Jako zdroj sloučeniny vzorce III se použije oxathiolan získaný způsobem uvedeným v tabulce A. Všechny pokusy v tabulce B se prováděly v toluenu jako rozpouštědla. Konverze se vyjadřuje v molárních procentech, vztažených na acetoacetanilid.

Tabulka B

Stupeň B — Oxidační reakce

Pokus	B-1	B-2	B-3	B-4
Počet ml rozpouštědla na gram III	1,5	1,4	1,4	1,4
Počet ml nasyceného roztoku NaHCO ₃ na gram III	0,27	0,26	0,38	0,35
Počet ml vody na gram III	0,05	0,05	0,05	0,05
Na ₂ WO ₄ · 2H ₂ O % hmot., vztaženo na III	0,35	0,35	0,35	0,35
První stadium	dobu h	2	2	2
teplota °C	5—18	5—15	10—15	10—15
Druhé stadium	dobu h	2	2	2
teplota °C	20—25	20—25	20—27	25—27
Konverze, % mol	89,3	89,2	94,9	97,3

V tabulce C je shrnuta řada pokusů ze stupně C, reakce vedoucí k rozšíření kruhu. Pokusy jsou označeny jako C-1 až C-4. 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. Při pokusu C-1 se použilo katalytického množství trimethylsulfoxoniumjodidu, při pokusu C-2 tetrabutylfosfoniumbromidu, při

pokusy C-3 trimethylsulfoxoniumjodidu a při pokusu C-4 trifenyl-n-propylfosfoniumbromidu. Ve všech případech se jako rozpouštědla k čištění použilo isopropylalkoholu, kromě pokusu C-1, kde se k čištění použilo toluenu. Výtěžky jsou vztaženy na acetoacetanilid.

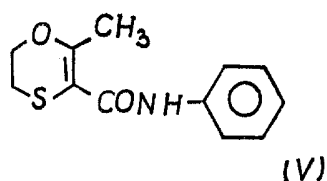
Získaná látka byla podrobena protonové magnetické resonanci a kapalinové chromatografii za vysokého tlaku. Bylo zjištěno, že látku tvoří 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamid.

Tabulka C

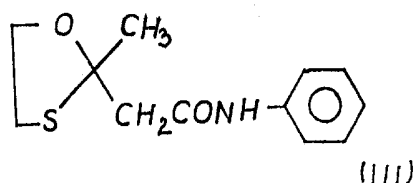
Stupeň C — Reakce vedoucí k rozšíření kruhu		C-1	C-2	C-3	C-4
Pokus					
Zdroj IV		B-1	B-2	B-3	B-4
Počet ml rozpouštědla na gram III		4	4,5	2,9	2,6
Katalyzátor % hmot., vztaženo na IV		1,9	1,9	2	1,9
p-TSK % hmot., vztaženo na III		0,2	0,2	0,1	0,1
První stadium	dobu, h	2	2	2	2,5
	teplota, °C	50—55	50—55	50—55	50—55
Druhé stadium	p-TSK, % hmot., vztaženo na III	1,3	1,2	1,8	1,7
	dobu, h	1,5	1	1	1,5
	teplota, °C	50—55	50—55	50—55	50—55
Třetí stadium	p-TSK, % hmot., vztaženo na III	—	—	—	—
	dobu, h	2	3	3,5	2,75
	teplota, °C	75—80	78—80	75—80	78—80
Výtěžek % hmot.		47,7	49,7	48,4	33,2

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

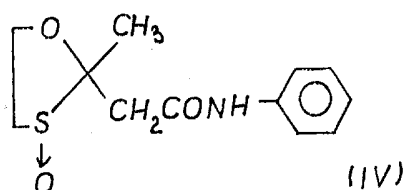
1. Způsob výroby 5,6-dihydro-2-methyl-N-fenyl-1,4-oxathiin-3-karboxamidu vzorce V



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



a peroxidu vodíku za vzniku sloučeniny vzorce IV,



kteřá 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 rozpouštědle ve formě kapalného prostředí, tvořeného vodou nebo vodou a alespoň jednou organickou aprotickou kapalinou, vybranou 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,

C) vzniklý 2-methyl-N-fenyl-1,3-oxathiolan-2-acetamid-3-oxid vzorce IV se smíchá s katalytickým množstvím sulfonové, sulfoxoniové nebo fosfoniové sloučeniny, 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 vý-

slednou 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-acetamidu 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 kapalného 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 sulfoniové, sulfoxoniové nebo fosfoniové sloučeniny použije trimethylsulfoniumjodidu, tetrabutylfosfoniumbromidu, trifenylpropylfosfoniumbromidu nebo trimethylsulfoxoniumjodidu.

11. 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 sloučeniny těžkého kovu, působící jako oxidační katalyzátor, v kapalném prostředí tvořeném vodou nebo vodou s 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.

12. 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 sulfoniové, sulfoxoniové nebo fosfoniové sloučeniny za kyselých podmínek alespoň v jednom aprotickém organickém rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující

tickém 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.

13. 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-merkaptioethanolu 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-merkaptioethanolu 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 a molybdenové a zirkoničité soli v množství účinném ke katalytické oxidaci oxathiolanového meziprojektu peroxidem vodíku, a směs se za míchání udržuje 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 by se z ní izoloval jako takový 3-oxid, kyselina p-toluensulfonová nebo 2-naftalensulfonová a sulfoniová, sulfoxoniová nebo fosfoniová sloučenina vybraná ze souboru zahrnujícího trimethyl-

sulfoniumjodid, tetrabutylfosfoniumbromid, trimethylsulfoxoniumjodid a trifenylpropylfosfoniumbromid 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.

14. Způsob podle bodu 13, 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.

15. Způsob podle bodu 14, vyznačující se tím, že se po oddělení organické fáze odpaří methylenchlorid, dříve než se provede stupeň C.

16. Způsob podle bodu 13, 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.

17. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se reakční směs promyje zředěnou kyselinou před zahřátím na teplotu v rozmezí 75 až 80 °C.

18. Způsob podle bodu 13, vyznačující se tím, že se kapalně prostředí použije v množství 0,5 až 4 litry na kilogram oxathilanu ve stupni B a 1 až 6 litrů na kilogram 3-oxidu ve stupni C.

19. Způsob podle bodu 13 vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla použije toluenu.

20. Způsob podle bodů 13 nebo 19 vyznačující se tím, že se jako oxidačního katalyzátoru použije wolframanu sodného.