



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 16.XI.1961 (P 97 688)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 22.VI.1965

Kl. 12 o, 26/01

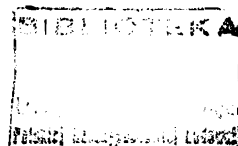
MKP C 07

UKD

R 3/02

Współtwórcy wynalazku: Norman Cooper Brown, Donald Thomas
Rollinshead

Właściciel patentu: Cooper, McDougall & Robertson Limited Berkham-
sted, Herfordshire (Wielka Brytania)



Sposób wytwarzania związków fosforoorganicznych

1

Stwierdzono, że związki fosforoorganiczne o wzorze ogólnym 1, skutecznie zmniejszają zarobaczenie nematodami *Aspiculuris tetraptera*, *Nematospiroides dubius* i *Syphacia obvelata* w przewodzie żołądkowo-jelitowym myszy, *Cooperia* spp., *Haemonchus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Strongyloides* spp., *Trichostrongylus* spp. i *Nematodirus* spp. w przewodzie żołądkowo-jelitowym owiec i bydła, *Ancylostoma* spp. i *Toxascaris* spp. w przewodzie żołądkowo-jelitowym psów i *Capilaria obsignata* u kurcząt.

We wzorze 1 i w następnych wzorach R^1 i R^2 są takie same lub różne i każdy z nich oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, przy czym każda grupa alkilowa jest podstawiona atomem chlorowca, X oznacza atom tlenu lub siarki, a Y^1 i Y^2 są takie same lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę benzylową albo fenylo-
wą, ewentualnie podstawioną w pierścieniu jed-
nym lub kilkoma atomami chlorowca lub grupami
nitrowymi, albo Y^1 i Y^2 tworzą grupę $Y^1 - Y^2$,
oznaczającą łańcuch alkilenowy o 3—6 atomach
węgla.

Korzystnymi związkami o wzorze 1, są takie, w których każdy R^1 i R^2 oznaczają grupę alkilową o 2—3 atomach węgla i każdy jest podstawiony atomem chloru lub bromu. Szczególnie korzystnymi związkami są takie, w których X oznacza atom tlenu, Y^1 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu

2

lub grupę metylową, etylową albo benzylową, a Y^2 oznacza grupę metylową, etylową albo fenylo-
wą podstawioną w jednej lub kilku pozycjach atomem
chloru. Są to następujące związki:

- 5 fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(4-metylokuma-
rynylowy)
- fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-chloro-4-me-
tylokumarynylowy)
- 10 fosforan 0,0-bis-(3-chloropropilo)-0-7-(4-metyloku-
marynylowy)
- fosforan 0,0-bis-(2-chloropropilo)-0-7-(4-metyloku-
marynylowy)
- 15 fosforotonian 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(4-metylo-
kumarynylowy)
- fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(4-fenylokuma-
rynylowy)
- fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-etylo-4-me-
tylokumarynylowy)
- 20 fosforan 0,0-bis-(3-chloropropilo)-0-7-(3-chloro-4-
-metylokumarynylowy)
- fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-metylo-4-
-etylokumarynylowy)
- fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-[4-(2,4-dwu-
chlorofenilo) kumarynylowy]
- 25 i fosforan 0,0-bis-(3-chloroetylo)-0-7-(3-bromo-4-
-metylokumarynylowy).

30 Związki o wzorze 1, wytwarza się przez ogrze-
wanie związku fosforowego, o wzorze ogólnym 2,

ze związkiem kumarynowym o wzorze ogólnym 3, przy czym w związku o wzorze 2, **Z** oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, a we wzorze 3, **M** oznacza atom wodoru, w obecności czynnika wiążącego kwas, takiego jak węglan metalu alkalicznego na przykład węglany sodu lub zasady organicznej np. trójetiloaminy, rozpuszczalnika takiego jak aceton, etylometyloketon, metylopropyloketon, toluen, czterochlorek węgla lub benzen i katalizatora takiego jak rozdrobniona miedź.

Zrozumiałe jest dla fachowca w tej dziedzinie, że reakcję można prowadzić podobnie bez czynnika wiążącego kwas jeżeli w związku kumarynowym o wzorze 3, **M** oznacza atom metalu alkalicznego.

Można również wprowadzać w reakcję związek fosforowy o wzorze 2, w którym **Z** oznacza atom wodoru ze związkiem kumarynowym, o wzorze 3, w którym **M** także oznacza atom wodoru w obecności czynnika wiążącego kwas, takiego jak węglan np. potasowy, lub organicznego czynnika wiążącego kwas np. pirydyny, korzystnie w temperaturze 10° — 50°C, w rozpuszczalniku takim jak czterochlorek węgla, który działa jako czynnik utleniający lub w rozpuszczalniku nieutleniającym takim jak benzen, gdy dodaje się czynnika utleniającego, takiego jak czterobromek węgla.

Związki fosforoorganiczne wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować w traktowaniu zarobaczeń nematodami, w postaci preparatów, zawierających rozcieńczalnik i środek dyspergujący lub powierzchniowo — czynny, które mogą być podawane jako napój z wodą; w kapsułkach lub opłatkach w stanie suchym lub w niewodnej zawieszynie, gdy dodaje się środka zawieszającego; w tabletkach, gdy dodaje się środka wiążącego; w zawieszynie w wodzie lub w oleju lub w emulsji woda/olej, gdy dodaje się środki nadające smak, konserwujące, zagęszczające lub emulgujące oraz w mieszaninie z pożywieniem. Korzystne zestawy mają postać dyspergujących i zwilżających się proszków i tabletek.

Wynalazek bliżej wyjaśniają następujące przykłady, w których temperatury są podane w stopniach Celsjusza, procenty zaś są wagowe.

W przykładach zaznaczonych *) otrzymano produkt w postaci oleju, który następnie rozpuszczono w benzenie (20 ml) i wprowadzano do kolumny z tlenku glinu (5 cm x 2 cm) eluowano benzenem (40 ml) i otrzymano jedną frakcję. Benzen odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem (100 mm Hg) i pozostałość przekrystalizowano w etanolu. Temperatury topnienia kryształów podane są w odpowiednich przykładach.

Przykład I. Do mieszaniny 17,6 g 4-metylo-7-hydroksykumaryny i 22,8 g fosforynu bis-2-chloroetylu w 60 ml czterochloru węgla dodawano powoli 11,2 g trójetiloaminy z szybkością taką, żeby utrzymać temperaturę reakcji 25 — 30°C. Po dodaniu trójetiloaminy mieszaninę mieszano w ciągu 2 godzin i pozostawiono na noc, po czym rozcieńczono wodą i odsączono. Stały produkt przemyto wodą i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymany fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(4-metylokumaryny) topniał w temperaturze 68°

a wydajność jego wynosiła 53%. Analiza wykazała zawartość fosforu 8,2%, chloru 18,3% (teoretyczne ilości fosforu = 8,2%, chloru 18,7%).

Przykład II. Do mieszaniny 42 g 3-chloro-4-metylo-7-hydroksykumaryny i 45,6 g fosforynu bis-2-chloroetylu w 120 ml czterochloru węgla dodawano powoli 22,4 g trójetiloaminy utrzymując temperaturę 25 — 30°C przez dostosowanie szybkości dodawania trójetiloaminy. Następnie mieszaninę mieszano w ciągu 2 godzin i pozostawiono na noc, po czym rozcieńczono wodą i odsączono. Otrzymany stały produkt przemyto wodą przed przekrystalizowaniem z etanolu. Fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-chloro-4-metylokumaryny) topniał w temperaturze 91°, a wydajność jego wynosiła 72%. Analiza wykazała 7,9% fosforu, 26,2% chloru (teoretyczne ilości: **P** = 7,8%, **Cl** = 26,6%).

Przykład III. Do mieszaniny 21 g 3-chloro-4-metylo-7-hydroksykumaryny i 50 g bezwodnego węglanu potasu w 100 ml etylometyloketonie ogrzewanej do temperatury 60 — 65° dodawano powoli mieszając 26 g związku o wzorze $(ClC_2H_4O)_2 - PSCl$. Po skończeniu dodawania mieszaninę ogrzewano mieszając do temperatury wrzenia w ciągu 4 godzin, po czym odsączono, stały produkt przemyto etylometyloketonem, który usunięto przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w benzenie i przemyto rozcieńczonym roztworem węglanu sodowego. Benzen usunięto przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. W trakcie stania pozostałość zestała się w stały woskowy produkt, fosforotonian 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-chloro-4-metylokumarynylu), o temperaturze topnienia 74° po roztarciu z alkoholem, z wydajnością 40%. Analiza wykazała 7,4% fosforu, 24,8% chloru, 7,5% siarki (teoretyczne ilości fosforu = 7,2%, chloru 24,6%, siarki 7,4%).

Przykład IV. Do mieszaniny 6,8 g 4-(2,4-dwuchlorofenylo)-7-hydroksykumaryny i 5,1 g fosforynu bis-2-chloroetylu w czterochloru węgla w temperaturze 10° dodawano 3,2 g trójetiloaminy z szybkością taką, żeby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekraczała 40°. Mieszaninę pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej przed rozcieńczeniem wodą. Warstwę organiczną oddzielono i przemyto kolejno kwasem solnym, roztworem wodorotlenku potasowego, wodą i solanką. Roztwór osuszono bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik usunięto przez destylację. Otrzymano fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-[4-(2,4-dwuchlorofenylo)-kumarynylu], który zestał się w temperaturze pokojowej z wydajnością 11 g. Analiza wykazała zawartość fosforu 6,04%, 27,5% chloru (teoretyczne ilości 6,05% fosforu, 27,6% chloru). Temperatura topnienia 64 — 66°.

Przykład V. Do ogrzewanej i mieszanej mieszaniny 138,6 g 3-chloro-4-metylo-7-hydroksykumaryny, 90,0 g węglanu sodowego i 1,5 litra benzenu dodano w ciągu dwóch godzin 144 g związku o wzorze $(ClC_2H_4O)_2POCl$. Po zakończeniu tego okresu, ogrzewanie kontynuowano dalej 2 godziny, górną warstwę benzenową oddzielono po dodaniu 500 ml zimnej wody, 200 ml roztworu wę-

glanu sodowego i wody, po czym osuszone nad bezwodnym siarczanem sodowym. Benzen usunięto przez destylację i pozostałość dwukrotnie przekrystalizowano z 500 ml etanolu. Otrzymano fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-chloro-4-metylo-kumarynylo), o temperaturze topnienia 91—92°, w ilości 170 g.

W przykładach wymienionych w tablicy, przykłady zaznaczone symbolem**), mianowicie XII, XIV i XXI dotyczą wytwarzania produktu otrzymywanego w postaci oleju. Współczynniki załamania tych olejów oznaczone są symbolem n_D^{20} w kolumnie zatytułowanej „temperatury topnienia, bez korekty”.

Następujące związki wytworzono w sposób podobny do opisanego w przykładzie wyszczególnionym w kolumnie zatytułowanej „wytwarzanie”

Przykład	Związek	Temperatura topnienia bez korekty	Wytwarzanie	Skład związku					
				znaleziono			teoretyczny		
				% P	% Cl	% S	% P	% Cl	% S
VI	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(4-p-tolilo-kumarynylowy)	82—83°	IV	6,9	15,1	—	6,8	15,5	—
VII	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-metylo-4-etylo-kumarynylowy)	70—71°	IV	7,1	18,8	—	7,6	17,4	—
VIII	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3,4-trójmetyleno-kumarynylowy)	67—68°	IV	7,9	18,3	—	7,6	17,4	—
IX	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3,4-tetrametyleno-kumarynylowy)	99—100°	IV	7,2	—	—	7,35	—	—
X*)	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(4-fenilo-kumarynylowy)	88—87°	IV	6,95	15,4	—	7,0	16,0	—
XI*)	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-etylo-4-metylo-kumarynylowy)	57—58°	IV	7,4	17,1	—	7,6	17,4	—
XII**)	fosforan 0,0-bis-(2-chloropropilo)-0-7-(4-metylo-kumarynylowy)	n_D^{20} 1,5390	I	7,9	17,8	—	7,6	17,4	—
XIII	fosforotionian 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(4-metylo-kumarynylowy)	48°	I	8,6	18,9	8,1	7,8	17,9	8,06
XIV*)	fosforan 0,0-bis-(3-chloropropilo)-0-7-(4-metylo-kumarynylowy)	n_D^{20} 1,5990	I	6,85	23,5	—	7,0	24,0	—
XV	fosforan 0,0-bis-(2-bromoetylo)-0-7-(4-metylo-kumarynylowy)	71—72°	I	6,7	(34,2 Br)	—	6,6	(34,0 Br)	—
XVI	fosforan 0,0-bis-(2-bromoetylo)-0-7-(3-chloro-4-metylo-kumarynylowy)	91°	I	5,9	—	—	6,15	—	—
XVII	fosforan 0,0-bis-(2-chloropropilo)-0-7-(3-chloro-4-metylo-kumarynylowy)	71°	I	6,8	24,1	—	7,0	24,0	—
XVIII	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-fenilo-4-metylo-kumarynylowy)	92—94°	I	6,5	15,2	—	6,75	15,5	—
XIX	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-bromo-4-metylo-kumarynylowy)	92—93°	I	6,84	—	—	6,74	—	—
XX	fosforan 0,0-bis-(2-bromoetylo)-0-7-(3-bromo-4-metylo-kumarynylowy)	96—97°	I	5,95	(44,0 Br)	—	5,65	(43,7 Br)	—
XXI**)	fosforan 0,0-bis-(3-chloropropilo)-0-7-(4-metylo-kumarynylowy)	n_D^{20} 1,5368	I	7,55	17,6	—	7,6	17,4	—
XXII	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-4-pentametyleno-kumarynylowy)	76—77°	IV	6,84	16,5	—	7,1	16,3	—
XXIII	fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(3-benzylo-4-metylo-kumarynylowy)	76—78°	III	6,5	15,2	—	6,6	15,1	—

Przykład XXIV. Fosforan 0,0-bis-(2-chloroetylo)-0-7-(4-[p-nitrofenilo]-kumarynylowy) wytworzono w sposób podobny do opisanego w przykładzie IV. Temperatura topnienia 90—92°. Analiza wykazała zawartość chloru 14,2%, fosforu 6,35% (teoretyczne ilości: chloru 14,5%, fosforu 6,35%).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków fosforoorganicznych o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 i R^2 są takie same lub różne i każdy z nich oznacza

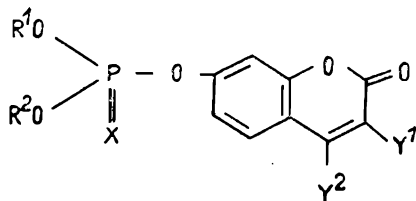
grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, a każda grupa alkilowa jest podstawiona jednym atomem chlorowca, X oznacza atom tlenu lub siarki, a Y^1 i Y^2 są takie same lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub chlorowca lub grupę alkilową, zawierającą 1—4 atomów węgla, albo oznacza grupę fenyłową lub benzyłową, ewentualnie podstawioną w pierścieniu jednym lub kilkoma członami grupy nitrowej, atomem chlorowca i grup alkilowych o 1—4 atomów węgla, lub Y^1 i Y^2 tworzą grupę $Y^1—Y^2$, która oznacza łańcuch alkilenowy o 3—6 atomach węgla, **znamienny tym**, że w obecności

odpowiedniego rozpuszczalnika poddaje się reakcji związek fosforowy o wzorze ogólnym 3, przy czym **M** oznacza atom wodoru lub metalu alkalicznego a **Z** oznacza wodór lub atom chlorowca.

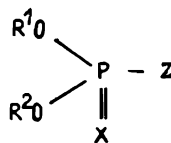
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku gdy **Z** oznacza atom chlorowca, zwłaszcza atom chloru, a **M** oznacza atom wo-

doru, reakcję prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas.

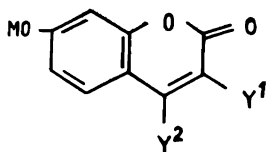
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku gdy **Z** i **M** oznaczają każdy z nich atom wodoru, reakcję prowadzi się w obecności czynnika utleniającego i czynnika wiążącego kwas.



rys.1



rys.2



rys.3