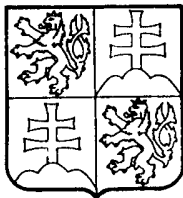


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 11.01.91

(32) 12.01.90

(31) 90/464472

(33) US

(40) 15.09.91

(21) 00057-91.E

(13) A3

5(51) C 07 D 275/03

(71) ROHM AND HAAS COMPANY, Philadelphia, Pennsylvania, US

(72) Petigara Ramesh Balubhai, Hatfield, Pennsylvania, US
Woodruff Robert Alva, Buckingham, Pennsylvania, US
Pendell Barry Jack, Lansdale, Pennsylvania, US
Leister Norman Andrew, Huntingdon Valley, Pennsylvania, US

(54) Způsob výroby 3-isothiazolonu

(57) Popisuje se způsob výroby 3-isothiazolonu uvedeného vzorce, kde Y je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl nebo substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, nesubstituovaný nebo halogenem substituovaný alkenyl nebo alkinyl s 2 až 10 atomy uhlíku, aralkyl nebo halogenem, nižším alkylem, nižším alkoxyem substituovaný aralkyl s až 10 atomy uhlíku, X je vodík nebo /C₁-C₂/alkyl a X¹ je vodík, chlor nebo /C₁-C₂/alkyl, zahrnující a/reakci bezvodého amoniaku se solí isothiazolonu uvedeného vzorce, kde Z je chlor, brom, síran nebo fluorsulfonan, m je 1 když Z je chlor, brom nebo fluorsulfonan a m je 2 když Z je síran a b/oddělení vzniklého /NH₄/_mZ od vzniklé volné báze isothiazolonu. Přednostně je sůl isothiazolonu rozpuštěna nebo suspendována v organickém rozpouštědle, ve kterém je volná báze isothiazolonu v podstatě rozpustná a /NH₄/_mZ v podstatě nerozpustný.

PRIL.	URAD PRO VYNALEZ A OBJEVY	06. III. 9	010399	21
-------	---------------------------------	------------	--------	----

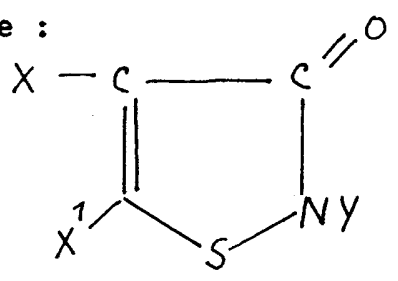
Způsob výroby 3-isothiazolonu

Oblast techniky

Vynález se týká výroby 3-isothiazolonů a zejména se týká způsobu přípravy 3-isothiazolonů obsahujících málo nebo žádnou sůl / "soliprosté" / a také málo nebo žádnou vodu / "vodyprosté" /.

Dosavadní stav techniky

3-Isothiazolony vzorce :



kde Y je alkyl nebo substituovaný alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, nesubstituovaný nebo halogenem substituovaný alkenyl nebo alkynyl se 2 až 10 atomy uhlíku, aralkyl nebo halogenem, nižší alkylskupinou nebo nižší alkoxykupinou substituovaný aralkyl s až 10 atomy uhlíku,

X je vodík nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a

X¹ je vodík, chlor nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku

jsou uvedeny v patentech US 3 523 121 a 3 761 488.

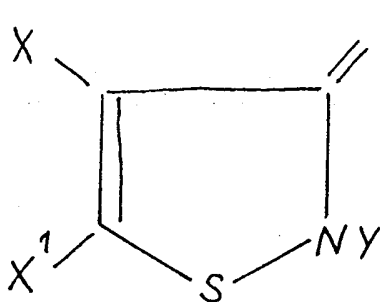
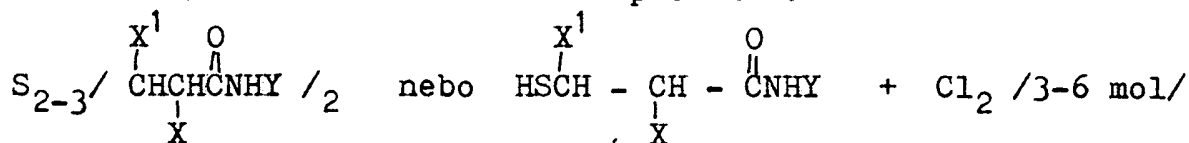
Tyto 3-isothiazolony jsou dobře známy jako mikrobicidy a nacházejí využití v průmyslu a domácnosti. Protože 3-isothiazolony ve vodném roztoku jsou zpravidla labilní, jsou pro stabilizaci běžně přidávány divalentní kovové soli, jak je popsáno v patentech US 3 870 795 a 4 087 878.

V určitých aplikacích, např. konzervaci latexové emulze, vyvolávají tyto kovové stabilizační sole problémy, které mohou snížit funkci takových systémů.

Jiným problémem kovových stabilizačních solí je, že způsobují korozi systému. Například chloridy mají korozivní účinek na mnoho kovů a je třeba se ho, pokud možno, vyvarovat. Ve vodných systémech, kde jsou důležité nízké hladiny kationtů a aniontů je proto žádoucí eliminovat takové soli. Při stabilizaci výrobků z plastů mohou soli zhoršit optické vlastnosti a/nebo zvýšení pohlcování vody a zvýšený zákal.

V některých kosmetických prostředcích je také potřeba eliminovat anorganické soli, zejména dusičnany.

Isothiazolon hydrochloridy /isothiazolon . HCl/ se vyrábějí podle obecně známých postupů pro výrobu isothiazolonu. Takový způsob výroby směsi 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu je popsán v patentech US 3 849 430 a EP-A 95 907. Isothiazolon . HCl vzniká ve stupni chlorace /cyklizace tohoto procesu, během něhož se cyklizují buď di- /nebo tri/ thiodiamid nebo merkaptoamid :

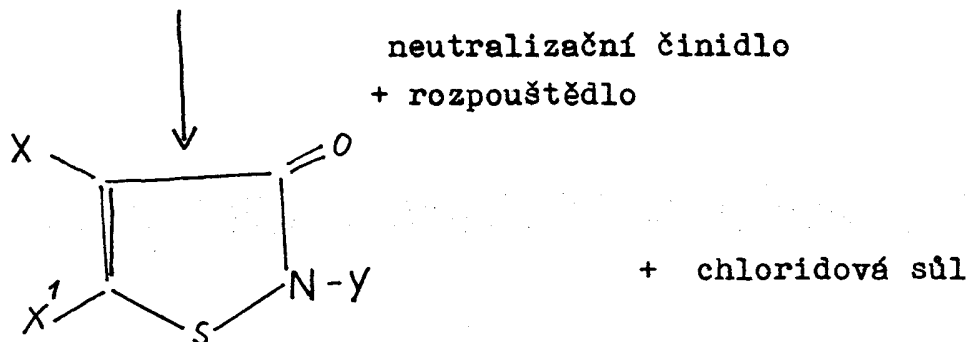


. HCl

+ další isothiazolony
+ další amidy jako nečistoty

Chlorační kaše se pak filtruje a filtrační koláč isothiazolonhydrochloridu se promyje a suspenduje nebo rozpustí ve stejném nebo jiném rozpouštědle. Do vodných systémů se pak přidá

neutralizační činidlo jako oxid hořečnatý nebo oxid vápenatý a získá se volná báze isothiazolonu a příslušný chlorid :



V patentu US 4 824 957 byly navrženy určité organické aminy jako neutralizační činidla v nevodných organických prostředcích. Takové organické aminy produkují hydrohalogenidy organických aminů jako vedlejší produkt neutralizace solí. U mnoha organických aminů je požadovaná neutralizace obtížně stanovitelná a konec neutralizace nemůže být tudíž přesně řízen. Jakýkoliv přebytek organického aminu zůstává v organickém rozpouštědle volné báze isothiazolonu po neutralizaci a znečišťuje finální roztok produktu a kromě toho může také chemicky reagovat s volnou bází isothiazolonu za vzniku dalších vedlejších produktů. Kromě toho tyto zbytkové aminy mohou též působit jako zdroj znečišťujících nitrosaminů, když volná báze isothiazolonu byla připravena ve vodných roztocích stabilizovaných solemi dusičnanů.

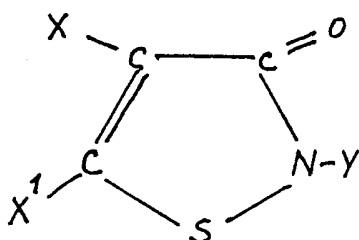
Volná báze isothiazolonu a hydrochlorid aminu /amin . HCl/, které vznikají neutralizační reakcí, se oddělí filtrací pevné soli z roztoku volné báze isothiazolonu. Ať jsou hydrochloridy aminů omezeně rozpustné ve většině rozpouštědel, přesto konečný isothiazolonový produkt nemůže být zcela prostý soli.

Žádný z předešlých způsobů není schopný připravit isothiazolon v podstatě čistý, prostý soli a prostý vody.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby isothiazolonu vysoké čistoty ve vysokém výtěžku, který je v podstatě prostý soli a prostý vody.

Těchto cílů a jiných, které se ozřejmí z následujícího popisu, bylo dosaženo předloženým vynálezem, který umožňuje způsob přípravy 3-isothiazolonu vzorce

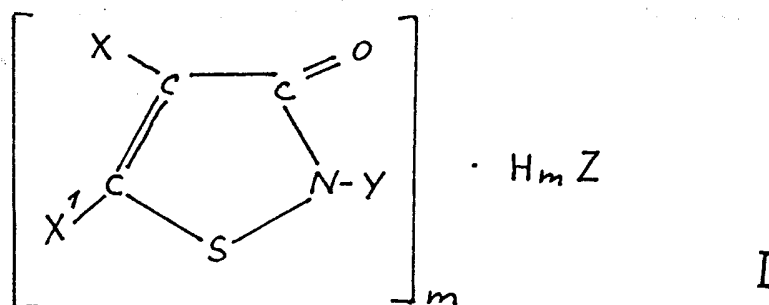


kde Y je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný výhodně halogenem nebo nižší alkoxykupinou, nesubstituovaný nebo halogenem substituovaný alkenyl nebo alkinyl s 2 až 10 atomy uhlíku nebo aralkyl nebo halogenem, nižším alkylem nebo nižší alkoxykupinou substituovaný aralkyl s až 10 atomy uhlíku,

X je vodík nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a

X' je vodík, chlor nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku,

spočívající v a/ reakci bezvodého amoniaku se solí isothiazolonu obecného vzorce



kde Z je chlor, brom, síran, nebo fluorsulfonát a

m je 1 když Z je chlor, brom nebo fluorsulfonát a m je 2 když

Z je síran a

b/ oddělení vzniklého $\text{NH}_4/\text{m} \text{Z}$ od volné báze isothiazolonu.

Y výhodně znamená methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, hexyl, oktyl, hydroxymethyl, chlormethyl, chlorpropyl, benzyl,

4-methoxybenzyl, 4-chlorbenzyl, fenethyl, 2-/4-chlorfenyl/ethyl, 4-fenylbutyl apod.

Z výhodně znamená chlor, brom a zejména přednostně chlor.

Výrazem "nižší" alkyl, "nižší" alkoxy apod. jsou míněny alkyl nebo alkoxyzbytky obsahující asi 1 až 2 atomy uhlíku.

Použití organického rozpouštědla k rozpouštění nebo suspendování soli není nutné, ale je výhodné.

Způsob podle vynálezu spočívá v reakci soli isothiazolonu nebo jejího roztoku/suspenze v organickém rozpouštědle s bezvodým amoniakem v množství postačujícím k neutralizaci H_mZ za vzniku volné báze isothiazolonu a nerozpustné soli $/NH_4/mZ$ a oddělení soli $/NH_4/mZ$ ze směsi. Volí se taková organická rozpouštědla, v nichž volná báze isothiazolonu je v podstatě rozpustná a sůl $/NH_4/mZ$ je v nich v podstatě nerozpustná. Výrazem "v podstatě rozpustný" se rozumí, že volná báze isothiazolonu je dostatečně rozpustná v rozpouštědle když $> 95\%$ volné báze isothiazolonu je přístupno regenerací po oddělení soli $/NH_4/mZ$. Výrazem "v podstatě nerozpustný" se rozumí, že sůl $/NH_4/mZ$ je dostatečně nerozpustná v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel když $< 0,5\%$ soli $/NH_4/mZ$ je obsaženo v izolované volné bázi isothiazolonu a přednostně $< 0,1\%$.

Přednostně je vybrané rozpouštědlo použito také jako rozpouštědlo v předcházejícím stupni halogenace/cyklizace výroby soli isothiazolonu. Použitelná rozpouštědla pro neutralizaci zahrnují alkoholy, glykoly, glykolethery, aromatické uhlovodíky, chlorované aromatické uhlovodíky, alifatické uhlovodíky, chlorované alifatické uhlovodíky a estery kyseliny octové. Přednost mají estery kyseliny octové, zejména ethyl- a butylacetát.

Organická rozpouštědla pro rozpouštění nebo suspendování soli jsou přednostně vybrána ze skupiny zahrnující C_{1-5} alkylalkohol, C_{2-8} alkylenglykol, C_{3-10} alkylenglykolether, C_6 aromatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky substituované C_{1-2} alkylem, chlorsubstituované C_6 aromatické uhlovodíky, aromatické uhlovodíky substituované chlorsubstituovaným C_{1-2} alkylem, C_{6-8} alkeny, chlorem substituované C_{1-3} alkany a C_{1-4} alkylestery kyseliny octové.

Zvlášť výhodná skupina rozpouštědel je vybrána ze skupiny zahrnující ethylenglykol, propylenglykol, 1,3-butandiol, dipropylen-

glykol, ethylenglykolbutylether, toluen, monochlorbenzen, heptan, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, ethylacetát a butylacetát.

Během neutralizace by množství přiváděného amoniaku k roztoku nebo suspenzi soli isothiazolonu mělo být menší nebo právě rovno stechiometrickému množství nutnému k neutralizaci soli. Přebytkem amoniaku by se mělo zabránit reakci s volnou bází isothiazolonu, způsobující nižší výtěžek, tvorbou vedlejších produktů se snižuje čistota a zvyšuje zabarvení. Zjistili jsme, že jsme schopni zabránit přebytku amoniaku sledováním amoniaku v prostoru par nad roztokem neutralizované soli isothiazolonu. Upřednostňujeme použití čidla plynného amoniaku nebo vlhký lakmusový papírek k přesnému řízení množství amoniaku potřebného k neutralizaci tak, že malý nebo žádný přebytek se shromažďuje v roztoku volné báze isothiazolonu tehdy, když veškerý H_mZ byl zneutralizován.

Rozpouštědla, která mohou být užita ve stupni neutralizace isothiazolonu . H_mZ , ale ne v předchozím stupni halogenace/cyklizace jsou alkoholy, např. methanol, glykoly, např. ethylenglykol, 1,3-butandiol, dipropylenglykol a propylenglykol a glykoethery, např. methyl- a butylether ethylenglykolu a diethylenglykolu. Finální volná báze isothiazolonu může být vyráběna v těchto rozpouštědlech, čímž se eliminuje nutnost zařazení stupně pro odstranění rozpouštědla /vakuovým stripováním nebo destilací/ po neutralizaci. Tato rozpouštědla mohou být použita také v kombinaci, t.j. ve směsích s rozpouštědly použitými ve stupni halogenace/cyklizace. V závislosti na alkoholu, glykolu nebo glykoetheru, vybranému pro neutralizaci, mohou být v roztocích meziproductů volné báze isothiazolonu zjištěny větší koncentrace soli $/NH_4/mZ$, než bylo žádáno. Koncentrace těchto solí $/NH_4/mZ$ může být snížena na přijatelnou úroveň přípravou konečné volné báze isothiazolonu ve vybraných rozpouštědlech, např. dipropylenglykolu, po které následuje filtrace.

Jiné soli silných kyselin jako $/isothiazolon/_2 \cdot /H_2SO_4/$ nebo $/isothiazolon/ \cdot HFSO_3$ mohou být neutralizovány bezvodým amoniakem za vzniku volné báze isothiazolonu a nerozpustného síranu amonného nebo fluorsulfonátu amonného.

Kromě použití způsobu podle tohoto vynálezu k získání vysoce čistých, soliprostých a vodyprostých forem isothiazolonů a směsí isothiazolonů, může být vynález použit k získání různých poměrů

dvou nebo více isothiazolonů původně přítomných v směsi solí isothiazolonu. Například směs 3 : 1 /5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu/_m. H_mZ může být částečně neutralizována amoniakem, po které následuje izolace volné báze isothiazolonu /po filtraci zbylého I a solí /NH₄/_mZ /. Volná báze isothiazolonu, získaná tímto způsobem, bude obohacena v 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu oproti 2-methyl-3-isothiazolonu v závislosti na bazicitě volné báze isothiazolonů. Tento obohacovací postup může být proveden způsobem podle vynálezu kdykoliv když existuje rozdíl v bazicitách isothiazolonů v původní směsi I solí, určených k neutralizaci. Způsob podle vynálezu lze skutečně použít k izolaci vysoce obohacené směsi 5-chlor-2-methyl-isothiazolonu ze směsi 5-chlor-2-methyl-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu. Zbývající sůl isothiazolonu může být poté spojena s dalším přídatkem amoniaku pro uvolnění volné báze isothiazolonu, a tím izolaci vysoce obohacené směsi 2-methyl-3-isothiazolonu.

Jak je patrné z předešlého popisu a následujících příkladů, způsob podle vynálezu umožňuje vysoce výhodný způsob přípravy volné báze isothiazolonu, která je v základní podobě prostá vody a soli. Výhodné isothiazolony obsahují méně než 0,1 % vody a méně než 0,4 % /NH₄/_mZ, vztaženo k hmotnosti isothiazolonu.

Následující příklady ukazují způsob podle vynálezu a mají pouze ilustrativní charakter.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava směsi 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu /3:1/

Příklad dokládá užití ethylacetátu jako organického rozpouštědla jak pro chloraci/cyklizaci, tak pro neutralizaci a bezvodého amoniaku jako neutralizačního činidla, chlorace/cyklizace se provádí podle způsobu v US-A-3 849 430 a EP-A-95 907. Stejně rozpouštědlo je užito jak pro chloraci/cyklizaci, tak pro neutralizaci.

Stupeň 1: Chlorace N-methyl-3-merkaptopropionamidu /MMPA/

Do 1 litrového duplikátoru se spodním odtahem, který je opa-

1 l duplikátor se spodním odtahem byl opatřen vrchním míchadlem, teploměrem, přívodem chloru, přívodem 28 % roztoku MMPA v ethylacetátu a chladič připojený k louhové pračce. Do tohoto kotle byl dávkován ethylacetát. K ethylacetátu byl dodáván chlor a 28 % ní roztok MMPA v průběhu 1-3 hodin, za dobrého míchání a sledování teploty. Výsledná chlorační suspenze solí isothiazolonu.HCl byla zfiltrována a izolován koláč isothiazolon.HCl. Koláč isothiazolon.HCl byl důkladně promyt ethylacetátem a byla získána vysoce čistá směs solí isothiazolon.HCl /analýzou HPLC a HCl 99,9 %, 73,5 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 26,5 % 2-methyl-3-isothiazolonu, poměr 2,8 : 1 /.

Stupeň 2: Neutralizace soli isothiazolon.HCl

Směs solí isothiazolon.HCl byla rozmíchána v čerstvém ethylacetátu / 25 % tuhých látek / a k suspenzi byl přiváděn pozvolna bezvodý amoniak při teplotě 10 až 22 °C až než byl volný amoniak zjistitelný v hlavě zásobníku čidlem plynného amoniaku. Směs soli isothiazolon.HCl pohltila 22,3 g amoniaku před tím, než byl detegován volný amoniak v plynu hlavy reakční nádoby. Vzniklá suspenze chloridu amonného v roztoku volné báze isothiazolonu byla zfiltrována vakuovou Büchnerovou nálevkou a filtrační koláč byl promyt čerstvým ethylacetátem.

Stupeň 3: Odstranění rozpouštědla

Filtrát a promývací ethylacetát byly spojeny a oddestilovány za sníženého tlaku / 40 °C, 2,666 kPa až 0,266 kPa, 50 °C /, bylo získáno 176,8 g vysoce čisté volné báze isothiazolonu 76,4 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 23,4 % 2-methyl-3-isothiazolonu / poměr 3,3 : 1 /, 99,8 % ní čistoty / < 0,1 % NH₄Cl /. Celkový výtěžek byl 84,2 mol % vztaženo na výchozí MMPA.

Stupeň 4: Příprava 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu v dipropylenglykolu / DPG /

Shora uvedeným způsobem získaná vysoce čistá směs volné báze isothiazolonu byla rozpuštěna v příslušném množství DPG, poskytla 5 % isothiazolonu /aktivní látky/ v DPG roztoku.

Prostředek, obsahující 5 % aktivní složky, byl pak přidán do nestálé latexové emulze v množství 30 - 100 ppm /aktivní složka/, zajistil vynikající ochranu proti biologickému znečištění, bez toho, že by způsoboval nějaké gelové útvary v latexu.

Příklad 2

Příprava směsi 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu v poměru 3 : 97

Způsobem obdobným stupni 1 příkladu 1 byla získána sůl isothiazolon.HCl o čistotě 98,2 % a 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon a 2-methyl-3-isothiazolon v poměru 2 : 98.

Následujícím postupem podle stupně 2 příkladu 1 byla sůl isothiazolon.HCl neutralizována amoniakem a výsledná volná báze isothiazolonu byla získána v 98,2 %ní čistotě /5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon a 2-methyl-3-isothiazolon v poměru 3 : 97, < 0,1 NH₄Cl/ a celkový molární výtěžek 86,4 %.

Příklad 3

Příprava směsi 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu v poměru 92 : 8

Stupeň 1: Chlorace MMPA

Podle postupu stupně 1 příkladu 1 byla obdobně získána sůl isothiazolon.HCl o čistotě 99,9 /91 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 9 % 2-methyl-3-isothiazolonu, poměr 10,1 : 1 / podle HPLC a HCl analýz.

Stupeň 2: Neutralizace soli isothiazolon.HCl

Tento stupeň byl opakováním stupně 2 příkladu 1, bylo získáno 181 g volné báze isothiazolonu /99,5 %, < 0,1 % NH₄Cl/, v poměru 92 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 8 % 2-methyl-3-isothiazolonu /11,4 : 1/. Celkový výtěžek isothiazolonu, vztaženo na výchozí MMPA, byl 82 mol%.

Příklad 4

Příprava směsí 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu s toluenem jako rozpouštědlem

Stupeň 1 příkladu 1 byl opakován až na to, že ethylacetát byl nahrazen toluenem. Byl získán isothiazolon.HCl o čistotě pouze 89 % /5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon a 2-methyl-3-isothiazolon v poměru 3,7 : 1/.

V následujícím postupu podle stupně 2 příkladu 1 byla neutralizována sůl isothiazolon.HCl amoniakem za vzniku volné báze isothiazolonu o čistotě 88 % / $<0,1 \text{ NH}_4\text{Cl}$ / a 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon a 2-methyl-3-isothiazolon v poměru 4,4 : 1.

Příklad 5

Příprava směsí 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu za použití butylacetátu jako rozpouštědla /BuOAc/
Stupeň 1 příkladu 1 byl opakován až na to, že ethylacetát byl nahrazen BuOAc. Byl získán isothiazolon.HCl o čistotě 99 % /5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon a 2-methyl-3-isothiazolon v poměru 3,9 : 1/.

V následujícím postupu podle stupně 2 příkladu 1 byla sůl isothiazolon.HCl neutralizována amoniakem za vzniku volné báze isothiazolonu o >99 % čistotě a 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon a 2-methyl-3-isothiazolon v poměru 4,7 : 1 / $<0,5$ % NH_4Cl /.

Příklad 6

Příprava směsí 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu v poměru 4 : 1

Tento příklad dokládá způsob podle vynálezu užívající ethylacetát jako rozpouštědlo, ve kterém se provádí jen stupeň chlorace/cyklizace, a ve kterém neutralizační stupeň užívající bezvodý amoniak byl prováděn ve směsi glykolu a ethylacetátu jako korozpouštědlech.

Byl získán isothiazolon.HCl o čistotě 98,3 % a 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon a 2-methyl-3-isothiazolon v poměru 4 : 1.

Stupeň 2: Neutralizace soli isothiazolon.HCl

Vlhký koláč isothiazolon.HCl /68,4 g/ byl rozmíchán ve 126,6 g ethylacetátu a 85,8 g dipropylenglykolu /DPG/. Míchaná suspenze pak byla neutralizována proháněním plynného amoniaku směsí až do chvíle, kdy byl volný amoniak detegován v hlavě reakčního prostoru /na neutralizaci bylo spotřebováno 5,5 g amoniaku/. Vyrobená suspenze volné báze isothiazolonu a chloridu amonného byla pak z

zfiltrována a důkladně promyta čerstvým ethylacetátem.

Stupeň 3: Odstranění rozpouštědla

Filtrát a promývací ethylacetát byly spojeny a k nim bylo přidáno 12,1 g triethylorthoformiátu jako stabilizátoru. Ethylacetát byl pak oddestilován z této směsi při 50 °C/2,666 až 0,6665 kPa a bylo získáno 132,3 g DPG kapalně směsi obsahující 26,4 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu, 6,6 % 2-methyl-3-isothiazolonu /poměr 4 : 1/, <0,5 % NH₄Cl.

Stupeň 4: Příprava 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu v DPG

Shora získaný roztok byl dále zředěn přidáním 150,5 g DPG a zfiltrováním poskytl 15,2 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu v DPG jako konečný produkt.

Příklad 7

Příprava 2-oktyl-3-isothiazolonu

Tento příklad dokládá způsob podle vynálezu užívající butylacetát jako rozpouštědlo, ve kterém se provádí jak chlorace/cykli-zace, tak také neutralizace a jako neutralizační činidlo se užívá bezvodý amoniak.

Stupeň 1: Chlorace N-oktyl-3-merkaptopropionamidu /OMPA/

1 l duplikátor se spodním odtahem byl opatřen vrchním míchadlem, teploměrem, přívodem chloru, přívodem 28 % roztoku OMPA v butylacetátu a chladič připojený k louhové pračce. Do tohoto kotle byl dávkován butylacetát. K butylacetátu byl dodáván chlor a 28 % roztok OMPA v průběhu 1 až 2 hodin za dobrého míchání a sledování teploty. Výsledná chlorační suspenze 2-oktyl-3-isothiazolonu.HCl, byla zfiltrována k oddělení koláče 2-oktyl-3-isothiazolonu.HCl. Filtrační koláč 2-oktyl-3-isothiazolonu byl dokonale promyt butylacetátem a byla získána vysoce čistá sůl 2-oktyl-3-isothiazolonu.HCl. Alikvotní podíl 2-oktyl-3-isothiazolonu.HCl byl vysušen a analyzován GC /plynovou chromatografií/ 2-oktyl-3-isothiazolon a potenciometrickou titrací HCl a výsledek byl 85,3 % a 14,5 %, z toho plyne celková čistota 99,8 %.

Stupeň 2: Neutralizace soli 2-oktyl-3-isothiazolonu

Sůl 2-oktyl-3-isothiazolon.HCl byla rozmíchána v čerstvém butylacetátu /25 % pevné látky/ a bezvodý amoniak byl pozvolna přiváděn k suspenzi /udržuje se teplota 10 až 22 °C/ až dotud, než byl volný amoniak zjistitelný v hlavě prostoru zásobníku buď vlhkým lakmusovým indikátorovým papírkem nebo čidlem plynného amoniaku. Výsledná suspenze volné báze 2-oktyl-3-isothiazolonu a chloridu amonného byla pak zfiltrována vakuovou Büchnerovounálevkou a filtrační koláč byl dokonale promyt čerstvým butylacetátem.

Stupeň 3: Odstranění rozpouštědla

Filtrát a promývací butylacetát byly spojeny a oddestilovány za sníženého tlaku, získalo se vysoce čistá />99 %/ volná báze 2-oktyl-3-isothiazolonu, <0,5 % NH₄Cl.

Stupeň 4: Příprava 2-oktyl-3-isothiazolonu v propylenglykolu

2-oktyl-3-isothiazolon /266 g/ byl rozpuštěn v 1,2-propylen-glykolu /312 g/ na 46 %ní roztok aktivní látky. Tento přípravek může být přidán ke komerční akrylové latexové barvě tak, že barva bude vykazovat dobrou skladovací stabilitu vůči možnému bakteriálnímu napadení a bude vykazovat vynikající odolnost vůči plísni při použití na venkovních plochách.

Příklad 8

Částečná neutralizace směsi soli isothiazolon.HCl amoniakem

Tento příklad popisuje způsob získání směsi dvou isothiazolonů v jiných poměrech než byly v původní směsi isothiazolon.HCl.

95 g směsi 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon.HCl a 2-methyl-3-isothiazolon.HCl /v poměru 75,4 : 24,6/ ve 400 g ethylacetátu bylo částečně neutralizováno při 10 °C, za použití teoretického množství amoniaku /6,2 g/, potřebného k plné neutralizaci 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu.HCl. Vzniklá suspenze, obsahující chlorid amonný a směs solí isothiazolon.HCl jako pevné látky a volnou bázi isothiazolonu v roztoku, byla zfiltrována vakuovou Büchnerovou nálevkou a filtrační koláč byl promyt ethylacetátem.

Spojené filtráty byly oddestilovány za vakua /50 °C, 2,666 kPa/ a získalo se 55,3 g volné báze obsahující v podstatě 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon /96,1 %/ jen s malým množstvím 2-methyl-3-

isothiazolonu /1,1 %/.

Shora uvedeným způsobem získaný vlhký koláč NH_4Cl /směs solí isothiazolon.HCl byl rozmíchán ve 275 g ethylacetátu a úplně neutralizován. Adsorbovalo se 2,8 g NH_3 dříve než byl NH_3 detegován v hlavě reakční nádoby. Vzniklá suspenze byla zfiltrována a promyta vakuovou Bűchnerovou nálevkou. Filtrát oddestilováním ve vakuu při 50 °C/2,666 kPa poskytl 23,9 g směsi volné báze obsahující 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolon a 2-methyl-3-isothiazolon v poměru 25 : 75.

Srovnávací příklady

Příklady 9 a 10

Příklady 9 a 10 ilustrují použití způsobů známých ze stavu techniky s triethylaminem /TEA/ a pyridinem /PYR/ jako neutralizačními činidly. Při použití těchto organických aminů byla čistota konečného produktu nižší, ve srovnání s < 0,5 %ní nečistotou chloridu amonného v příkladech 1 až 7, činí nečistota způsobená 2 nebo více % solí amin.HCl /TEA.HCl nebo PYR.HCl/.

Příklad 9 /srovnávací/

Příprava směsi 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu v poměru 4 : 1 užívající triethylamin /TEA/

Vzorek vlhkého koláče isothiazolon.HCl /83,2 g/, získaného postupem podle stupně 1 příkladu 6, byl rozmíchán ve 383,5 g ethylacetátu a k míchané suspenzi vlhkého koláče isothiazolon.HCl bylo přikapáno 43 g TEA, teplota se udržovala na 8-12 °C. V závěru neutralizace se teplota vzniklé suspenze nechala vystoupit na 23 °C, načež se zfiltrovala Bűchnerovou nálevkou. Tuhý TEA.HCl byl promyt 300 g ethylacetátu. Filtrát a promývací vody byly spojeny a rozpouštědlo bylo oddestilováno při 50 °C a 2,666 až 0,6665 kPa, bylo získáno 57,0 g volné báze isothiazolonu obsahující 78,3 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 19,8 % 2-methyl-3-isothiazolonu a 2 % TEA.HCl.

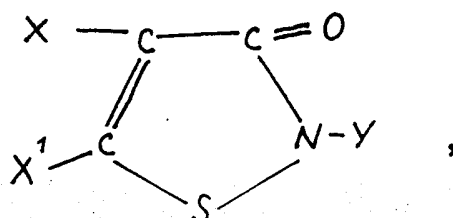
Příklad 10 /srovnávací/

Příprava směsi 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu v poměru 4 : 1, užívající pyridin /PYR/

Vzorek vlhkého koláče isothiazolon.HCl /74,4 g/, získaného podle stupně 1 příkladu 6, byl rozmíchán ve 410 g ethylacetátu a 29,3 g pyridinu /PYR/ bylo přikapáno k míchané suspenzi vlhkého koláče isothiazolon.HCl při udržování teploty na 10 °C. Ke konci neutralizace se teplota vzniklé suspenze nechala vystoupit na 25 °C a byla rozdělena na dva stejné díly. Jeden díl suspenze /246 g/ byl pak zfiltrován Bűchnerovou nálevkou. Pevný PYR.HCl byl promyt 250 g ethylacetátu. Filtrát a promývací vody byly spojeny a rozpouštědlo oddestilováno při 50 °C a 2,666 až 0,6665 kPa, bylo získáno 26,2 g volné báze isothiazolonu obsahující 77,6 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu, 19,4 % 2-methyl-3-isothiazolonu a 2,5 % PYR.HCl. Druhý díl suspenze /244 g/ byl pak upraven přidavkem 4,4 g PYR a pak zfiltrován Bűchnerovou nálevkou. Pevný PYR.HCl byl promyt 250 g ethylacetátu. Filtrát a promývací vody byly spojeny a rozpouštědlo oddestilováno při 50 °C a 2,666 až 0,6665 kPa, bylo získáno 25,0 g volné báze isothiazolonu obsahující 74,3 % 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu, 20,0 % 2-methyl-3-isothiazolonu a 4,4 % PYR.HCl.

P A T E N T O V É N Ā R O K Y

1. Způsob výroby 3-isothiazolonu vzorce



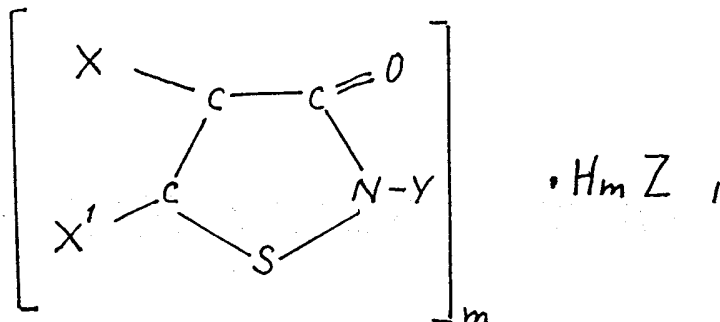
kde Y je alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný, přednostně halogenem nebo nižší alkoxykupinou, nesubstituovaný nebo halogenem substituovaný alkenyl nebo alkinyl s 2 až 10 atomy uhlíku, aralkyl nebo halogenem, nižší alkykupinou nebo nižší alkoxykupinou substituovaný aralkyl s až 10 atomy uhlíku,

X je vodík nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a

X' je vodík, chlor nebo alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku,

v y z n a č e n ý t í m , že se

a/ nechá reagovat bezvodý amoniak se solí isothiazolonu vzorce



kde Z je chlor, brom, síran nebo fluorsulfonan, přednostně chlor nebo brom,

m je 1 když Z je chlor, brom nebo fluorsulfonan a

m je 2 když Z je síran a

b/ oddělí vzniklý $/NH_4/m Z$ od vzniklé volné báze isothiazolonu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m , že sůl isothiazolonu je rozpuštěna nebo suspendována v organickém rozpouštědle, přičemž rozpouštědlo je vybráno tak, že $/NH_4/m Z$ je v něm v podstatě nerozpustný a volná báze isothiazolonu je v něm v podstatě rozpustná.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č e n ý t í m , že

jako rozpouštědlo se užívá alkohol, glykol, glykoether, ester kyseliny octové, alifatický uhlovodík, chlorovaný alifatický uhlovodík, aromatický uhlovodík nebo chlorované aromatické uhlovodíkové rozpouštědlo, přednostně /C₁-C₅/alkylalkohol, /C₂-C₈/alkylenglykol, /C₃-C₁₀/alkylenglykoether, /C₆/aromatický uhlovodík, /C₁-C₂/alkylem substituovaný aromatický uhlovodík, chlorem substituovaný /C₆/aromatický uhlovodík, chlor/C₁-C₂/alkylem substituovaný aromatický uhlovodík, /C₆-C₈/alkan, chlorem substituovaný /C₁-C₃/alkan, /C₁-C₄/alkylester kyseliny octové a nejvýhodněji ethylenglykol, propylenglykol, 1,3-butandiol, dipropylenglykol, ethylenglykolbutylether, toluen, monochlorbenzen, heptan, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, ethylacetát nebo butylacetát.

4. Způsob podle nároků 2 nebo 3, v y z n a č e n ý t í m , že prostor nad roztokem nebo suspenzí soli isothiazolonu je během reakce sledován, takže se určí, kdy bylo přidáno postačující množství amoniaku.

5. Způsob podle některého z předchozích nároků, v y z n a č e n ý t í m , že se amoniak přidává v množství postačujícím k neutralizaci soli, přednostně bez přidávání nadbytečného amoniaku nad to množství, které je nezbytné pro neutralizaci soli.

6. Způsob podle některého z nároků 2 až 4, v y z n a č e n ý t í m , že se nechá reagovat se zmíněnou solí méně než stechiometrické množství amoniaku, takže neúplně neutralizuje sůl a vznikající volná báze isothiazolonu se odstraní před přidáním dalšího amoniaku k neutralizaci zbývající soli.

7. Způsob podle některého z předchozích nároků, v y z n a č e n ý t í m , že Y je /C₁-C₈/alkyl, přednostně methyl nebo n-oktyl, X je vodík a X¹ je vodík nebo chlor.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m , že výsledná volná báze isothiazolonu je směs 5-chlor-2-methyl-3-isothiazolonu a 2-methyl-3-isothiazolonu v poměru 92 : 8 až 3 : 97.

9. Způsob podle některého z předchozích nároků, v y z n a č e n ý t í m , že volná báze isothiazolonu obsahuje méně než 0,5 %

přednostně méně než 0,1 % NH_4^+ , vztaženo na hmotnost isothiazolonu.

10. Způsob podle některého z předchozích nároků, v y z n a č e. -
n ý t í m , že výsledná volná báze isothiazolonu obsahuje méně než 0,1 % vody.