

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

76 495

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q, 28

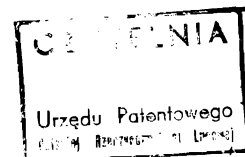
Zgłoszono: 01.03.1971 (P. 146553)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 89/14

Zgłoszenie ogłoszono: 03.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1975



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

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

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

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania pochodnych N-podstawionych 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, lub heterocykliczny, pierścień aromatyczny, który może zawierać w swoim układzie jeden lub większą liczbę podstawników wzmagających czynność biologiczną, takich jak: chlorowce, grupy alkilowe, alkoksylowe, tioalkoksylowe, lub ich kombinacje.

Pochodne N-podstawionych amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 mają własności układowego działania grzybobójczego, a niektóre spośród nich są znanymi i stosowanymi w praktyce fungicydami. Do nich zaliczyć należy przede wszystkim anilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, który jest substancją aktywną preparatu grzybobójczego stosowanego w postaci 75% proszku do zawiesin, 10% proszku do opylañ lub 5% granulatu do zaprawiania nasion.

Istotną zaletą tej grupy pochodnych organicznych siarki, struktura których odpowiada wzorowi ogólnemu przedstawionemu na rysunku jest ich wysoka selektywność działania, pozwalająca na wybiórcze niszczenie grzybów należących do klasy podstawczaków (Basidiomycetes).

Znaną z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej nr 3249499 metodą, podstawione przy azocie amidy kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 otrzymuje się drogą aminolizy chlorku kwasowego wobec odpowiedniej aminy pierwszo- lub drugorzędowej. Aminolizę tę prowadzi się w bezwodnych organicznych rozpuszczalnikach, takich jak benzen lub chloroform, stosując dwa mole odpowiedniej aminy na mol chlorku kwasowego. Zamiast molowego nadmiaru użytej aminy zalecane jest stosowanie również amin trzeciorzędowych lub związków nieorganicznych jako czynnika wiążącego wydzielający się chlorowódor.

Omówiony sposób, mimo że pozwala uzyskać produkt końcowy ze względnie dobrą wydajnością teoretyczną, ma szereg wad, gdyż przejście z chlorku kwasowego do odpowiedniego anilidu jest procesem mało wydajnym i kosztownym. Reakcję tę prowadzi się w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, jak na przykład benzen lub chloroform, stosując dla związania powstającego chlorowodoru molowy nadmiar aminy użytej do

kondensacji lub zamiast niej zaleca się stosowanie jako akceptorów chlorowodoru amin trzeciorzędowych, pirydyny albo związków nieorganicznych. Używanie drogich a często trudno dostępnych amin, nawet wówczas gdy się je regeneruje, podraża cały proces. Natomiast użycie akceptorów nieorganicznych w środowisku niewodnym przedłuża czas reakcji. Te wymienione wady czynią powyższe sposoby mało przydatnymi, szczególnie dla skali przemysłowej.

Sposób według wynalazku eliminuje te wady i pozwala otrzymać z wysoką wydajnością produkty o wysokiej czystości, które bez dodatkowego oczyszczania mogą być użyte do sporządzania pożądanej formy użytkowej.

Surowcami w procesie są: chlorek kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, odpowiednia amina pierwszorzędowa oraz węglan względnie wodorowęglan metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych.

Sposób otrzymywania pochodnych N-podstawionych 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 reakcji aminolizy prowadzonej pod normalnym ciśnieniem w temperaturze 5–65°C, najkorzystniej 10–20°C, w której surowcami wyjściowymi są: roztwór chlorku kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 w chlorku etylenu lub metylenu i amina I rzędowa stosowana w zawiesinie wodnej z węglanem lub wodorowęglanem metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych wobec lub bez dodatku emulgatora. Otrzymany według wynalazku produkt, po wydzieleniu z warstwy organicznej, jest dostatecznie czysty i może być użyty do sporządzenia pożądanej formy użytkowej.

Zaletą sposobu otrzymywania pochodnych N-podstawionych amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 według wynalazku jest prostota prowadzenia procesu, wyeliminowanie drogich i często trudno dostępnych surowców, stosowanych jako czynniki wiążące chlorowódor, czystość oraz wysoka wydajność otrzymanych produktów. W niżej podanych przykładach wyjaśniono szczegółowo sposób otrzymywania pochodnych N-podstawionych amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5.

Przykład I. Do zawiesiny 9,3 g aniliny, 50 ml wody i 20 g wodorowęglanu sodowego wkrapla się przy energicznym mieszaniu roztwór chlorku kwasowego, otrzymanego działaniem 10 ml chlorku tionylu na 16 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 w 50 ml bezwodnego benzenu, tak aby utrzymać temperaturę mieszaniny reakcyjnej w granicach 10–20°C. Po trzech godzinach mieszania oddziela się warstwę organiczną, przemywa 10% kwasem solnym i wodą do uzyskania odczynu obojętnego, a następnie oddestylowuje benzen. Otrzymuje się 20,5 g anilidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 89–92°C, co stanowi 87,2% wydajności teoretycznej. Czysty anilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 ma temperaturę topnienia 92–93°C (po krystalizacji z alkoholu lub ligroiny). Jest ona zgodna z temperaturą topnienia podaną w literaturze. Strukturę tak otrzymanego anilidu potwierdzają metody analizy elementarnej, metody spektroskopowe oraz wyniki badań aktywności biologicznej.

Przykład II. Do zawiesiny, powstałej z 13 g p-metoksyaniliny, 40 ml wody i 20 g wodorowęglanu sodowego, dodaje się w temperaturze około 15°C chlorek kwasowy otrzymany z 16 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 działaniem 10 ml chlorku tionylu rozpuszczonego w 50 ml chlorku etylenu. Energiczne mieszanie i podaną wyżej temperaturę utrzymuje się w ciągu 2 godzin. Postępując dalej jak w przykładzie I otrzymuje się 24,8 g p-metoksyanilidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 107–110°C, co stanowi 93,4% wydajności teoretycznej. Czysty związek ma temperaturę topnienia 111–112°C (po krystalizacji z ligroiny i cykloheksanu). (Analiza dla wzoru $C_{13}H_{15}O_3NS$ – obliczono: 58,86% C, 5,66% H; oznaczono: 59,14% C, 5,67% H). Strukturę tego anilidu, dotychczas nie opisanego w literaturze, potwierdzają również badania spektroskopowe.

Przykład III. 50 ml benzenowego roztworu chlorku kwasowego, otrzymanego działaniem 10 ml chlorku tionylu na 16 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, wkrapla się do energicznie mieszanej zawiesiny 11 g o-toluidyny, 50 ml wody i 20 g wodorowęglanu sodowego z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 20°C. Postępując dalej analogicznie jak w przykładzie I, otrzymuje się 23,6 g produktu (96% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 79–83°C. Czysty o-metyloanilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 ma temperaturę topnienia 84–85°C. W literaturze podano dla tego związku temperaturę topnienia 88–89°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I, do reakcji używa się: 16 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 10 ml chlorku tionylu, 10 ml aniliny, 22 g wodorowęglanu potasowego i 60 ml wody. Reakcję acylowania aniliny prowadzi się w temperaturze $35 \pm 2^\circ\text{C}$, którą następnie podwyższa się do 55°C. Otrzymuje się 18,3 g anilidu (78,1% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 84–90°C.

Przykład V. Do energicznie mieszanej zawiesiny 12,9 g 2,4-dwufluoroaniliny, 60 ml wody, środka powierzchniowo czynnego i 15 g wodorowęglanu sodowego, dodaje się w temperaturze 6°C benzenowy roztwór chlorku kwasowego, uzyskanego z 16 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 10 ml chlorku tionylu. Po 1,5 godzinnym mieszaniu w temperaturze 25°C oddziela się warstwę organiczną i przerabia ją jak w przykładzie I. Otrzymuje się 23,3 g, 2,4-dwufluoroanilidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 94–98°C, co stanowi 85,6%. Czysty 2,4-dwufluoroanilid, po krystalizacji z etanolu do stałej temperatury topnienia, topi się w 97–98°C. Strukturę tego dotychczas nie opisanego w literaturze związku potwierdzają badania spektroskopowe i wyniki analizy elementarnej. (Analiza dla wzoru $C_{12}H_{11}ONSF_2$ – obliczono: 5,17% N, oznaczono: 5,40% N).

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie I i używając 15,1 g 2-(2-metylofenoksy)-etyloaminy, 9 g wodorowęglanu sodowego oraz utrzymując temperaturę reakcji początkowo w granicach 8–10°C, a następnie podwyższając ją do 45°C, otrzymuje się 25,5 g surowego produktu (86,8% wadajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 85–91°C. Czysty N-2-(2'-metylofenoksy)-etyloamid, dotychczas nie opisany w literaturze, po krystalizacji z etanolu ma temperaturę topnienia 94–95°C. (Analizę dla wzoru $C_{15}H_{19}O_3NS$ – obliczono 61,43% C, 6,48% N, oznaczono: 61,57% C, 6,61% H). Badania widm spektroskopowych potwierdzają strukturę tego związku.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania N-podstawionych 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 lub heterocykliczny, pierścień aromatyczny, który może zawierać w swoim układzie jeden albo większą liczbę podstawników wzmagających czynność biologiczną, takich jak: chlorowce, grupy alkilowe, alkoksyłowe, tioalkoksyłowe lub ich kombinacje, z chlorku kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 w roztworze chlorku metylenu lub etylenu i aminy I rzędowej, **znamienny tym**, że roztwór chlorku kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 dodaje się pod normalnym ciśnieniem w temperaturze 5–65°C, najkorzystniej w temperaturze 10–20°C, do zawiesiny odpowiedniej aminy oraz węglanu lub wodorowęglanu metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych, a zwłaszcza węglanu lub wodorowęglanu sodowego względnie potasowego w wodzie ewentualnie z dodatkiem czynnika zmniejszającego napięcia powierzchniowe, po czym otrzymany produkt wyodrębnia się.

