



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208091
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 19 02 80
(21) (PV 1116-80)

(40) Zveřejněno 28 11 80
(45) Vydáno 01 12 82

(51) Int. Cl.³
C 07 D 241/52

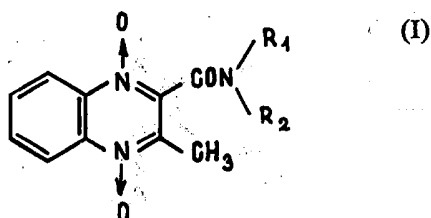
(75)

Autor vynálezu

KUNČICKÝ JIŘÍ ing. CSc., CHOCEŇ,
TOMANEC JAROSLAV ing., PARDUBICE a
VLK JOSEF, PARDUBICE-RYBITVÍ

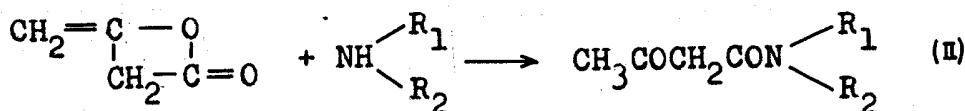
(54) Způsob přípravy 2-metyl-3-karboxamid-chinoxalin-1,4-di-N-oxidů

Vynález se týká způsobu, přípravy 2-metyl-3-karboxamid-chinoxalin-1,4-di-N-oxidů obecného vzorce I

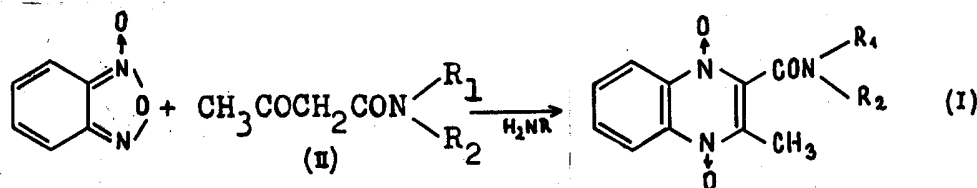


kde R₁ je vodík nebo metyl a R₂ je vodík, alkyl nebo cykloalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxylem, alkoxyem nebo alkylaminovou skupinou s 1 až 2 uhlíkovými atomy, které mohou popřípadě tvořit s R₁ kruh, přičemž při přípravě látek se vychází z acetocetanu etylnatého, příslušného aminu a benzofuroxanu.

Při přípravě příslušných N,N-dioxo-chinoxalino-vých derivátů se zatím vycházelo z diketenu a aminu z nichž se připravil acetoacetamid



který v dalším reakčním stupni reagoval s benzofuroxanem za katalytického působení 1 až 3 molů aminu na žádaný produkt:



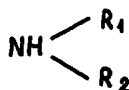
Jiný způsob přípravy alifatických amidů kyseliny acetoctové nebyl znám. Příprava amidů kyseliny

acetoctové, a to i aromatických, t. zv. arylidů, které jsou běžnější, je totiž komplikovaná tím, že kyseli-

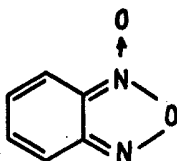
na acetocetová má dvě reaktivní centra a vychází-li se z esteru kyseliny acetocetové, reakce může probíhat neselektivně, popřípadě vůbec jiným směrem, za tvorby nežádoucích derivátů kyseliny krotonové. V těch případech, kdy by výrobce neměl k dispozici diketeny, který je velmi obtížně transportovatelný, nemohl by příslušné chinoxalínové deriváty vyrábět.

Deriváty 2-metyl-3-karboxamid-chinoxalin-1,4-di-N-oxidu mají antibakteriální účinky a mají stále rostoucí důležitost při chemoterapii zvířat.

Nyní bylo nalezeno, že z výrobního procesu přípravy 2-metyl-3-karboxamid-chinoxalin-1,4-di-N-oxidu lze vyloučit diketeny a celý postup podstatně zjednodušit tím, že reakci s benzofuroxanem se podrobí reakční směs získaná reakcí acetocetanu etylnatého a příslušného aminu obecného vzorce

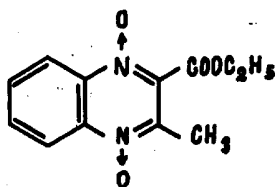


kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam. Amin se použije ve 105 až 150%ním nadbytku. Může být rozpuštěn v etylalkoholu, což usnadňuje dávkování. Reakce probíhá při teplotě 100 až 150 °C. Etylalkohol, tvořící se reakcí spolu s etylalkoholem použitým popřípadě pro rozpuštění aminu, je výhodné během reakce odstraňovat destilací. Reakce s benzofuroxanem vzorce



který se k reakční směsi dává po jejím zředění bezvodým etylalkoholem v množství 40 až 90 %, s výhodou 50 až 60 % teorie, probíhá při 30 až 60 °C.

Podle učiněných zjištění není přípustné, aby v reakční směsi byl nezreagovaný acetocetan etylnatý, neboť ten by v následujícím stupni reagoval s benzofuroxanem za vzniku nežádoucího 2-metyl-3-etoxykarbonyl-N,N-dioxy-chinoxalinu vzorce



Vzhledem k tomu, že acetocetan etylnatý nelze oddělit destilací, je výhodné použít nadbytek aminu, a to v množství o 5 až 50 % převyšujícím stechiometrický poměr, s výhodou potom 10 až 30 %. Protože reakce vedoucí ke krotonovým derivátům je v daných podmínkách podstatně potlačena, zůstane v reakční směsi část nezreagovaného aminu. Jak bylo nalezeno, přestože toto množství je menší než dosud používané 1 až 3 moly aminu, je dostatečné ke katalyzování dalšího stupně reakce.

Skutečnost, že katalyzující substrát je rozpuštěn předem v reakční směsi, je příznivá i z hlediska tepelného režimu reakce, protože reakční teplo se spotřebuje na záporné rozpouštěcí teplo přidaného benzofuroxanu a eliminuje se tak nepříjemný stav, kdy reakční směs bylo nutno zahřát, potom prudce chladit a znovu zahřívát.

Protože vzhledem k přirozené povaze reagujících látek není selektivita amidace naprostá, je výhodné, použije-li se v dalším reakčním stupni menší množství benzofuroxanu než teoretické, t.j. 40 až 90 % teoretického množství, s výhodou 50 až 60 %. Reakční teplota a rozpouštědlo se v druhém reakčním stupni volí tak jak je to obvyklé, vychází-li se z amidu, připraveného z diketenu.

Způsob podle vynálezu je blíže charakterizován následujícími příklady:

Příklad 1

Do vařáku prosté destilační aparatury bylo předloženo 216,6 g acetocetanu etylnatého, který byl vyhřát na 125 °C. Při této teplotě bylo započato s dávkováním 123 g etanolaminu. Dávkování bylo řízeno tak, aby celé množství bylo vneseno do reakční směsi během jedné hodiny. Tvořící se etylalkohol destiloval z reakční směsi ven. Teplota byla během dávkování rovnoměrně zvyšována tak, že na konci dávkování aminu dosáhla 135 °C. Potom byla reakční směs prudce ochlazena na teplotu místnosti, zředěna 78 g bezvodého etylalkoholu a přenesena do míchané baňky. Tam k ní bylo přidáno 116,6 g benzofuroxanu a byla vyhřátá na 40 °C. Benzofuroxan se rozpustil a místo něho se začal postupně vylučovat reakční produkt. Směs byla udržována za míchání při teplotě 40 °C celkem 6 hodin, potom byla ochlazena a produkt byl separován filtrací. Vyčištěn byl promícháním s 230 g vroucího bezvodého etylalkoholu a filtrací po předchozím ochlazení. Produkt, 2-metyl-3-karbox-(2-hydroxyetyl)amid-chinoxalin-N,N-dioxid, světle žlutozelená krystalická látka, byl podle srovnání infračervených spekter totožný s látkou připravenou dosud známým postupem vycházejícím z diketenu. Po přečištění bylo získáno 100 g produktu, teplota tání 208 °C.

Příklad 2

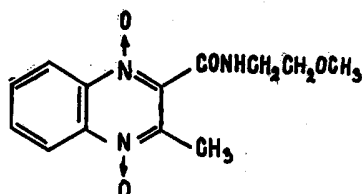
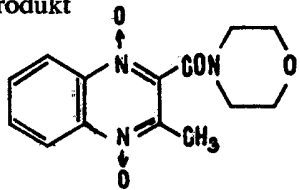
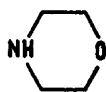
Do zařízení jako v příkladu 1 bylo předloženo 200 g acetocetanu etylnatého a po vyhřátí na 125 °C bylo započato s dávkováním 168 g n-butylaminu rozpuštěného ve 168 g bezvodého etylalkoholu. Reakci se tvořící i ředící etylalkohol byl vydestilován z reakční směsi. Dávkování trvalo 2 hodiny a teplota na konci dávkování byla 135 °C. Směs byla opět prudce ochlazena na teplotu místnosti a zředěna 75 g etylalkoholu. Druhý reakční stupeň byl proveden stejně jako v příkladu 1. K reakci bylo použito 105 g benzofuroxanu a po rafinaci bylo získáno 100 g 2-metyl-3-karbox-n-butylamid-chinoxalin-1,4-di-N-oxidu, jehož konstituce byla ověřena jako v předešlém případě. Teplota tání 141 °C.

Příklad 3

Způsobem podle příkladu 1 byly syntetizovány a podle IČ spektra ověřeny konstituce těchto látek:

výchozí amin

produkt

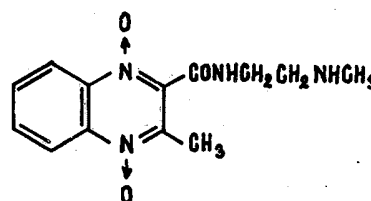
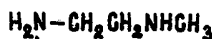
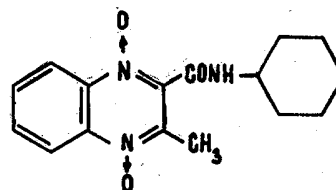
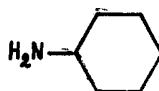
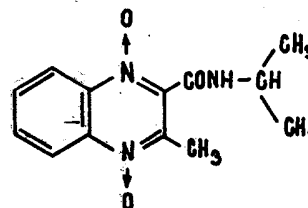
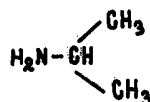
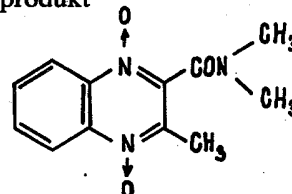
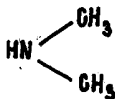
**Příklad 4**

208 091

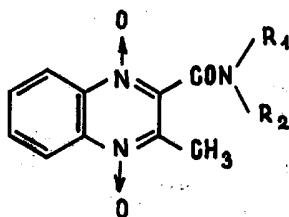
Způsobem podle příkladu 2 byly syntetizovány a ověřeny konstituce látek:

výchozí amin

produkt

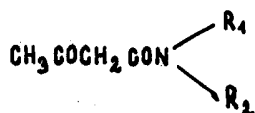
**PŘEDMĚT VYNÁLEZU**

Způsob přípravy 2-metyl-3-karboxamid-chinoxalin-1,4-di-N-oxidů vzorce I



(I)

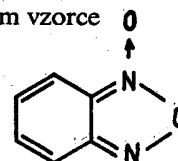
kde R_1 je vodík nebo metyl a R_2 vodík, alkyl nebo cykloalkyl s 1 až 6 uhlíkovými atomy, popřípadě substituovaný hydroxylem, alkoxyem nebo alkylaminovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, které mohou popřípadě vytvářet s R_1 kruh reakcí acetoacetamidů vzorce II



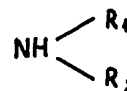
(II)

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam

s benzofuroxanem vzorce



vyznačený tím, že se reakční směs získaná reakcí acetocetanu etylnatého s aminem obecného vzorce



kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam použitým v 105 až 150% přebytku, popřípadě rozpuštěným v etylalkoholu při teplotě 100 až 150 °C, která po oddestilování reakcí vytvořeného a popřípadě vneseného etylalkoholu prováděném výhradně během reakce obsahuje acetoacetamid vzorce II a zbytky nezreagovaného aminu, zředí bezvodým etanolem a podrobí reakci s benzofuroxanem při teplotě 30 až 60 °C, přičemž benzofuroxan se dává v množství 40 až 90 % teorie.