

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

O P I S P A T E N T O W Y P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

78292

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q, 28

Zgłoszono: 15.08.1972 (P. 157291)

Pierwszeństwo: _____

MKP-C07d 89/14

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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

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

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

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym podstawnik R jest rodnikiem alkilowym, heterocyklicznym, arylowym, pierścieniem benzenowym, który może zawierać w swoim układzie jeden lub większą liczbę podstawników, dodatnio wpływających na występowanie czynności biologicznej, takich jak na przykład: alkilowych, alkoksylowych, alkitoliolowych, fenyłowych, chlorowcowych lub dowolną ich kombinację.

Ogólnie znanym faktem jest, że amidy kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 są czynne biologicznie i charakteryzują się układowym działaniem grzybobójczym. Z tego powodu są one stosowane w praktyce rolniczej jako fungicydy wyróżniające się wysoką selektywnością działania, oraz jako stymulatory rozwoju roślin. Najprostszy z nich, anilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o nazwie zwyczajowej karboksyna jest substancją aktywną preparatu handlowego Vitavax wytwarzanego najczęściej w postaci 75% proszku do zawiesin, 10% proszku do opylania oraz 5% granulatu, głównie do celów zaprawiania nasion. Znane dotychczas metody otrzymywania, opisane w literaturze patentowej, sprowadzają się w zasadzie do dwu sposobów otrzymywania karboksyny i jej analogów. W jednym z nich, surowcem są odpowiednie pochodne acetyloacetanilidów, które poddaje się chlorowaniu chlorkiem siarczyny, a następnie kondensacji z 2-merkaptetanolem i cyklizacji z jednoczesnym odszczepianiem cząsteczki wody i usunięciem jej metodą destylacji w postaci azeotropu.

W drugim sposobie otrzymywania karboksyny stosuje się acetylooctan etylu, który poddaje się chlorowaniu w pozycji α , a następnie kondensacji z 2-merkaptetanolem i cyklizacji z jednoczesnym odszczepianiem cząsteczki wody, usuwając ją metodą azeotropową ze środowiska reakcji. Otrzymany w ten sposób ester etylowy kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 po hydrolizie w środowisku alkalicznym i zakwaszeniu daje wolny kwas, który po przekształceniu w chlorek kwasowy używa się do reakcji z pierwszo- lub

Przykład VI. Mieszaninę 8 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 7,8 g izocyjanianu p-chlorofenylu przerabia się jak w przykładzie V i wylewa do 50 cm³ wody. Osad po odsączeniu i wysuszeniu krystalizuje się z metanolu, otrzymując 10,2 g (75,8% wyd.) produktu o temperaturze topnienia 134–136°C, który zidentyfikowano jako p-chloroanilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie V i używając do reakcji 8 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 9,6 g izocyjanianu 3,4-dwuchlorofenolu, otrzymuje się po krystalizacji z alkoholu metylowego 12,5 g (82,2% wyd.) 2,4-dwuchloroanilidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 105–107°C. Czysty związek po kilkukrotnej krystalizacji do stałej temperatury ma temperaturę topnienia 106–107°C.

Przykład VIII. Do 12 cm³ izocyjanianu fenylu ogrzanego do temperatury około 80°C i podczas energicznego mieszania dodaje się porcjami 16 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, każdą nową porcję kwasu dodaje się po całkowitym rozpuszczeniu poprzedniej porcji i ustaniu wydzielania się pęcherzyków gazu. Mieszaninę po zakończeniu reakcji wlewa się do 100 cm³ wody, a dalej przerabia ją jak w przykładzie I. Otrzymuje się 21,9 g produktu (93,1% wyd.) o temperaturze topnienia 90–92°C.

Przykład IX. Mieszaninę 16 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, 12 g izocyjanianu fenylu i 4 cm³ trójetiloaminy w 100 cm³ benzenu pozostawia się na okres 12 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie ogrzewa się w ciągu 3 godzin do wrzenia pod chłodnią zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną przemywa się wodą, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, kwasem solnym (1:1) i ponownie wodą do uzyskania odczynu obojętnego. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika uzyskany produkt krystalizuje się z metanolu, otrzymując 13,5 g (57,4% wyd.) anilidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 89–92°C.

Tym samym sposobem otrzymano szereg amidów, o budowie odpowiadającej wzorowi ogólnemu, których właściwości i wydajności zamieszczono w niżej podanej tabeli:

Lp.	R	Wydajność %	Temperatura topnienia w °C
1	C ₆ H ₅	93,1	90–92
2	2-CH ₃ C ₆ H ₄	86,8	83–85
3	3-CH ₃ C ₆ H ₄	84,4	82–84
4	4-CH ₃ C ₆ H ₄	82,4	87–89
5	3-ClC ₆ H ₄	86,9	77–79
6	4-ClC ₆ H ₄	75,8	134–136
7	2-BrC ₆ H ₄	80,8	90–91
8	3-BrC ₆ H ₄	78,2	94–96
9	3-OCH ₃ C ₆ H ₄	88,9	80–82
10	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	80,8	110–112
11	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	82,2	105–107
12	2-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	81,7	83–86
13	α-C ₁₀ H ₇	78,5	116–118

drugorzędowymi aminami w środowisku wodnym lub bezwodnym wobec akceptorów chlorowodoru. W wyniku tych przemian uzyskuje się odpowiednie amidy kwasu, 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5. Amidy te można także otrzymać działając na wolny kwas lub jego sól sodową względnie potasową chloromrówczanem alkilu wobec czynników wiążących chlorowodor, a następnie odpowiednią aminą.

Sposoby te posiadają znaczne wady technologiczne, gdyż pomimo względnie dobrych wydajności w skali laboratoryjnej są niedogodne przy ich zastosowaniu w skali technicznej. Pierwszy sposób, w którym surowcem jest acetyloacetanilid lub jego pochodne daje znaczne ilości substancji smolistych i oleistych, obniżających jakość produktu końcowego.

Ich obecność utrudnia wyodrębnienie pożądanego produktu, a także często uniemożliwia wykonanie form użytkowych zwłaszcza o dużej procentowej zawartości substancji aktywnej. Drugi sposób jest łatwy do przeprowadzenia pomimo większej ilości reakcji pośrednich, których produkty można w nieskomplikowany sposób wydzielić i oczyścić, daje on jednak stosunkowo niską wydajność. Końcowy etap produkcji, z uwagi na stosowany chlorek kwasowy musi być prowadzony w warunkach bezwodnych i wobec odpowiednich amin jako akceptorów chlorowodoru, a to wpływa niekorzystnie na koszty procesu.

Metoda polegająca na reakcji kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 z chloromrówczanem alkilu wymaga także bezwodnego środowiska.

Sposób według wynalazku pozwala ominąć te wszystkie trudności i upraszcza reakcję otrzymywania amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5. Produkty końcowe charakteryzują się wysoką czystością i łatwo z nich otrzymać odpowiednie formy użytkowe preparatów.

Sposób otrzymywania amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 według wynalazku polega na tym, że kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowy-5 bez rozpuszczalnika lub w obecności rozpuszczalników organicznych takich jak benzen, toluen lub ksylen poddaje się reakcji z odpowiednim izocyjanianem lub izotiocyanianem alkilu albo aryłu, w temperaturze 30–180°C, najkorzystniej w temperaturze 80–140°C. Reakcję inicjuje się działaniem podwyższonej temperatury lub przez dodatek katalizatorów, którymi są aminy trzeciorzędowe. W przypadku gdy proces zapoczątkowuje się przez użycie katalizatora, prowadzi się go w obecności rozpuszczalnika.

Zaletą tego sposobu otrzymywania amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 jest prostota prowadzenia procesu, wysoka wydajność i czystość uzyskanych produktów, nadających się bezpośrednio do sporządzania właściwych form użytkowych.

Przykład I. Mieszaninę 8 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 9 g izocyjanianu fenylu ogrzewa się do momentu otrzymania jednorodnej cieczy i ustania wydzielania się produktów gazowych, a następnie wylewa się do 50 cm³ wody. Wytrącony osad po odsączeniu i wysuszeniu krystalizuje się z etanolu, otrzymując 10,9 g (92,7% wyd.) produktu o temperaturze topnienia 90–92°C, który zidentyfikowano na podstawie badań fizykochemicznych i aktywności biologicznej jako anilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5.

Przykład II. 8 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 9 g izocyjanianu fenylu ogrzewa się, jak w przykładzie I, a następnie wylewa się do 50 cm³ metanolu. Do roztworu metanolowego dodaje się węgla aktywnego i przesącza na gorąco. Po wykrystalizowaniu z przesączu otrzymuje się 10,7 g (91% wyd.) produktu o temperaturze topnienia 90–92°C, będącego anilidem kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5.

Przykład III. Mieszaninę 8 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 10 cm³ technicznego izocynu fenylu (zawierającego 90% izocjanianu fenylu w o-dwuchlorobenzenie) i 5 cm³ o-dwuchlorobenzenu ogrzewa się jak w przykładzie I, a następnie wylewa do 50 cm³ metanolu. Po przesączeniu z węglem aktywowanym i zagęszczeniu otrzymuje się 10,95 g (93,1% wyd.) anilidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 90–92°C.

Przykład IV. 8 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 7 g izotiocyanianu fenylu w 10 cm³ o-dwuchlorobenzenu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 8 godzin po czym dodaje 50 cm³ metanolu i sączy na gorąco z węglem aktywowanym. Po odparowaniu części rozpuszczalnika, otrzymuje się 5,8 g (50,0% wyd.) produktu o temperaturze topnienia 90–92°C, który zidentyfikowano na podstawie badań fizykochemicznych jako anilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5.

Przykład V. Mieszaninę 8 g kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 i 9 g izocyjanianu α -naftyłu podgrzewa się do temperatury 65°C w celu zainicjowania reakcji połączonej z wydzielaniem się pęcherzyków gazu, trwającej do momentu uzyskania jednorodnej cieczy. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody, a otrzymany osad po odsączeniu i wysuszeniu krystalizuje z metanolu, otrzymując 12,2 g (78,5% wyd.) α -naftyloamidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 116–118°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania N-arylo lub N-alkiloamidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o wzorze ogólnym 1, w którym R jest rodnikiem alkilowym, cykloalkilowym, heterocyklicznym, arylowym, a szczególnie pierścieniem benzenowym, który może zawierać w swoim układzie jeden lub większą liczbę podstawników, dodatnio wpływających na występowanie czynności biologicznej, takich jak, na przykład: alkilowych, alkoksyloowych, alkilotiolowych, fenyloowych, chlorowcowych lub dowolną ich kombinację, z kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, znamienny tym, że kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 poddaje się w temperaturze 30–180°C, najkorzystniej w temperaturze 80–140°C, reakcji z odpowiednim izocyjaniem albo izotiocyjaniem alkilu lub aryłu bez rozpuszczalnika lub w obecności rozpuszczalnika organicznego, takiego jak benzen, toluen albo ksylen, wówczas gdy do zapoczątkowania procesu stosuje się katalizatory, typu amin trzeciorzędowych, po czym otrzymany produkt wyodrębnia się.

