[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 77239

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10.02.1989

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 261/12

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

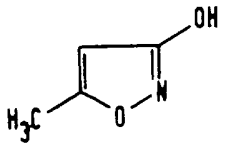
(21) Patenttihakemus – Patentansökning 841471
(22) Hakemispäivä – Ansökningsdag 12.04.84
(23) Alkupäivä – Giltighetsdag 12.04.84
(41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig 13.10.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.10.88
(86) Kv. hakemus – Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet 12.04.83
Japani-Japan(JP) 58-63046 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Sankyo Company Limited, 1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japani-Japan(JP)
(72) Tadashi Murakami, Tokyo, Kazuo Tomita, Tokyo, Japani-Japan(JP)
(74) Forssén & Salomaa Oy

(54) Menetelmä 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 3-hydroxi-5-metylisoxazol

(57) Tiivistelmä

Keksintö kohdistuu menetelmään 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin valmistamiseksi, jota voidaan käyttää sienimyrkkynä maataloudessa ja jonka kaava (I) on:

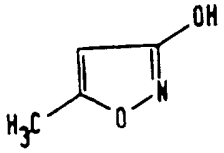


(I)

3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolia valmistetaan antamalla diketeenin reagoida jatkuvassa prosessissa hydroksyyliamiinin kanssa reaktioseoksen aikaansaamiseksi, joka sisältää asetoasetohydroksyyliamiinihappoa, ja tekemällä sitten tämä reaktioseos happamaksi mahdollisimman nopeasti 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin tuottamiseksi.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 3-hydroxi-5-metylisoxazol, som kan användas som svampgift vid jordbruket och har följande formel (I):



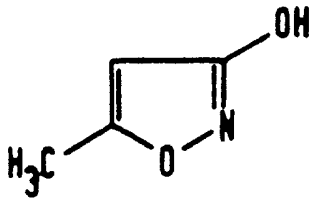
(I)

3-hydroxi-5-metylisoxazol framställs genom att i en kontinuerlig process låta diketen reagera med hydroxylamin för erhållande av en reaktionsblandning innehållande acetoacetohydroxylaminsyra och sedan surgöra denna reaktionsblandning så fort som möjligt för producering av 3-hydroxi-5-metylisoxazol.

Menetelmä 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av 3-hydroxi-5-metylisoxazol

Tämä keksintö kohdistuu menetelmään 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin valmistamiseksi, mikä menetelmä suoritetaan yhtäjaksoisesti, osittain tai kokonaan, ja jolla on useita käytännön etuja.

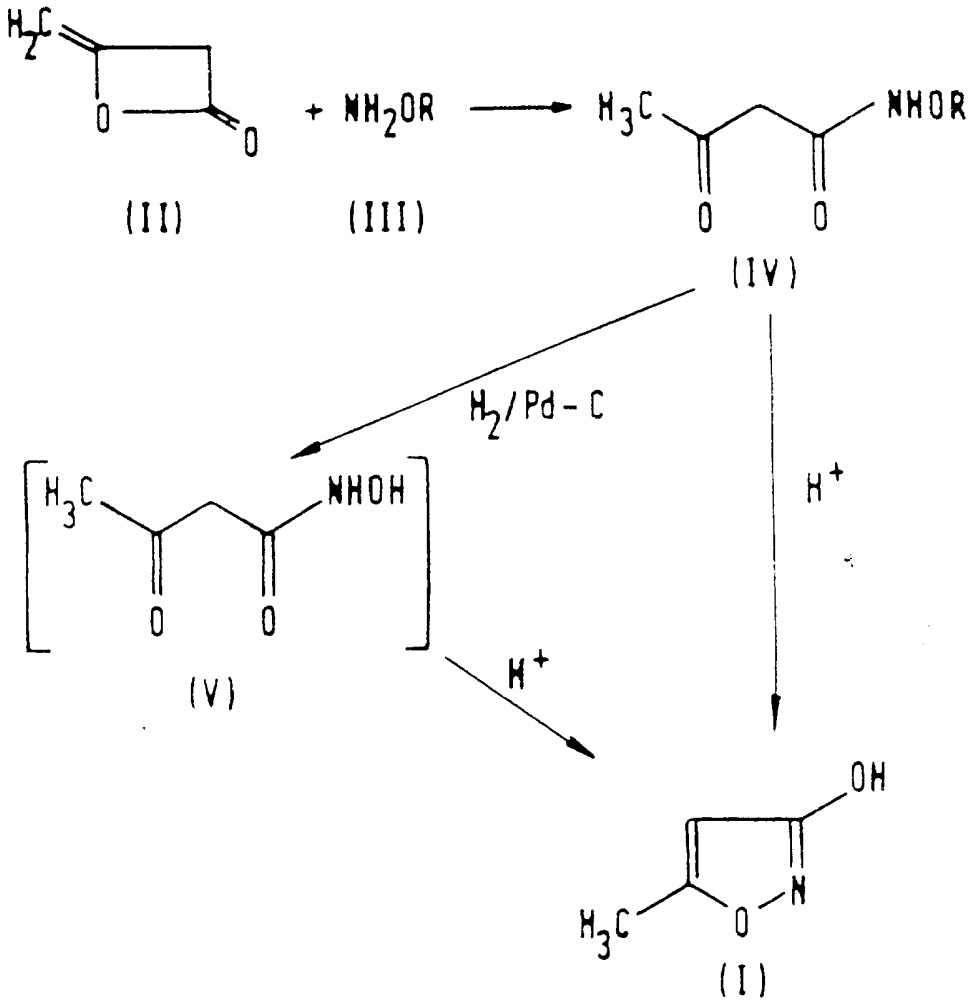
3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin kaava (I) on:



(I)

Sitä käytetään sienimyrkkynä maataloudessa ja sillä on huomattava vaikutus, erityisesti maaperäisiä tauteja vastaan.

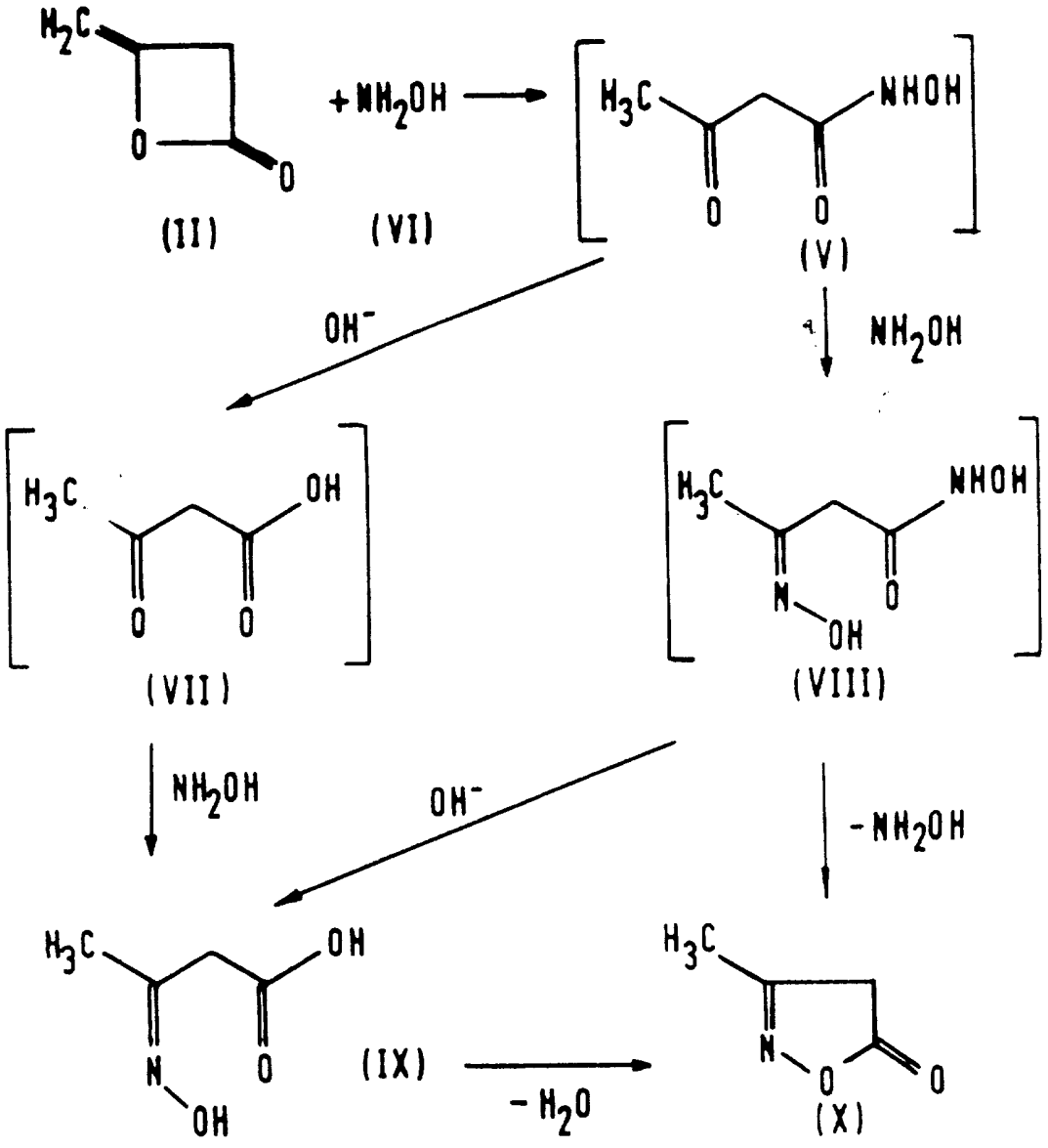
Japanilaiset patenttihakemukset n:ot 48953/74 ja 9675/77 sisältävät menetelmiä 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin (I) valmistamiseksi diketeeneistä (II) ja O-aralkyylisubstituoidusta hydroksyyliamiinista (III), kuten on kuvailtu seuraavassa reaktiokaavassa:



Kuten tässä reaktiokaaviossa on näytetty, tämä reaktio diketeenin ja substituoidun hydroksyyliamiinin (III) välillä antaa O-substituoidun asetoasethydroksyyliamiininhapon (IV). Tämä happo (IV) pelkistetään katalyyttisesti ja tehdään sen jälkeen happamaksi tai tehdään vain happamaksi sen alkyyli- tai aralkyyliryhmän poistamiseksi, joka on merkitty kirjaimella R, ja yhdisteen syklisoimiseksi, täten halutun 3-hydroksi-5-metyyli-isooksatsolin muodostamiseksi.

Koska O-alkyyli- tai O-aralkyylisubstituoitua hydroksyyliamiinia (III) normaalisti valmistetaan vapaasta hydroksyyliamiinista, yllä olevaa reak-

tiokaaviota katsoen saattaisi näyttää loogiselta käyttää vapaata hydroksyyliamiinia substituoidun hydroksyyliamiinin sijasta ja tällöin jättää pois se vaihe, joka sisältää kirjaimella R merkityn alkyyli- tai aralkyyliryhmän poistamisen; tämän voidaan olettaa antavan asetoasethydroksyyliamiinihappoa (V), joka sitten syklisoitaisiin halutuksi 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsoliksi. On kuitenkin osoitettu Zhur. Obschei Khim. 20, 1858 (1950) ja Chem. Pharm. Bull. 13, 248 (1965) , että reaktio diketeenin ja vapaan hydroksyyliamiinin välillä antaa asetetikkahappo-oksiimia (IX) ja 3-metyyli-2-isoksatsoliini-5-onia (X). Uskotaan, että nämä tuotteet muodostuvat siksi, että asetoasethydroksyyliamiinihappo (V), joka reaktiossa muodostuu on hyvin epästabiili ja reagoi nopeasti enemmän hydroksyyliamiinin kanssa tai minkä tahansa nukleofiilisen aineen kanssa, joka on läsnä reaktiosysteemissä, kuten on näytetty seuraavassa reaktiokaaviossa:

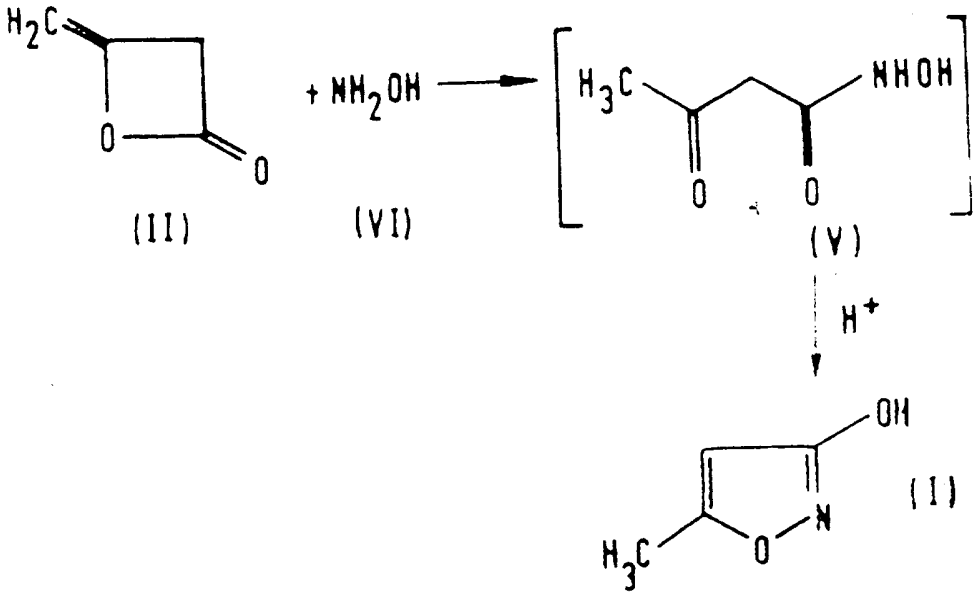

H2C
O
O
(II)
+NH2OH
(VI)
H3C
NHOH
O
O
(V)
OH⁻
NH2OH
H3C
OH
O
O
(VII)
H3C
NHOH
N
OH
O
(VIII)
NH2OH
OH⁻
-NH2OH
H3C
OH
N
OH
O
(IX)
-H2O
H3C
N
O
O
(X)

Sen takia tähän asti on ollut vaikeata tuottaa 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolia teollisesti käyttämällä diketeeniä ja vapaata hydroksyyliamiinia lähtöaineina.

Olemme nyt havainneet, että jos diketeenin ja vapaan hydroksyyliamiinin annetaan reagoida keskenään keskeytymättömässä prosessissa asetoasethydroksyyliamiinihappoa sisältävän reaktioseoksen tuottamiseksi, on olemassa pieni, mutta tarkalleen määrätty aikaväli (jonka kesto tietenkin tulee vaihtelemaan reaktio-olosuhteiden mukaan), jonka aikana seos voidaan tehdä happamaksi halutun 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin saamiseksi suoraan.

Keksintö mahdollistaa siten menetelmän 3-hydroksi-5-metyylioksatsolin valmistamiseksi, jossa diketeenin annetaan reagoida keskeytymättömässä prosessissa hydroksyyliamiinin kanssa, ja asetoasethydroksyyliamiinihappoa sisältävä reaktioseos tehdään sen jälkeen nopeasti happamaksi 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin muodostamiseksi.

Tämän keksinnön mukaiseen menetelmään sisältyvät reaktiot voidaan yhdistää seuraavaan reaktiokaavioon:



Tämän menetelmän ensimmäisen vaiheen reaktiossa diketeenin (II) annetaan reagoida hydroksyyliamiinin (IV) kanssa epästabiilin yhdisteen, asetoasethydroksyyliamiinihapon (V) muodostamiseksi keskeytymättömässä prosessissa. Nopeasti, sivureaktioiden minimoiseksi, reaktioseos tehdään happamaksi tämän asetoasethydroksyyliamiinihapon (V) syklisoinnin ja dehydraation aikaansaamiseksi, halutun 3-hydroksi-5-netyyli-isoksatsolin (I) muodostamiseksi. Menetelmä mahdollistaa ei-toivottujen sivureaktioiden minimoimisen ja halutun tuotteen saamisen korkeana saantina, jotka asiat molemmat ovat etuja teollisuuden näkökannalta.

Keksinnön mukaisen menetelmän suorittamiseksi suositellaan diketeenin ja hydroksyyliamiinin keskeytymätöntä syöttöä sekoittaja-reaktioputkeen. Tyyppiesimerkkiä laitteesta, jota voi käyttää keksinnön mukaisessa menetelmässä, kuvaillaan skemaattisesti oheisessa piirustuksessa. Diketeeni ja hydroksyyliamiini syötetään nimittäin keskeytymättömästi syöttöputkien 2 ja 3 sekä Y-muotoisen sekoittaja-reaktioputken 1 läpi. Reaktio tapahtuu heti, kun molemmat reagenssisekoitukset on yhdistetty ennalta määrätyssä suhteessa. Reaktiosekoitus liikkuu sitten kohti putken 1 toista päätä, jatkuvasti syötettyjen reagenssien kuljettamina. Tämän aikana reaktio lähestyy loppuansa. Koska reaktio on eksoterminen, koko sekoittaja-reaktioputki 1 sijoitetaan jäähdyttävään hauteeseen 5 ja lämpötiladetektori 6 ja lämpötilamittari 7 valvovat reaktiolämpötilaa.

Tämä yhtäjaksoisesti reaktioputkessa 1 tuotettu reaktioseos sisältää asetoasethydroksyyliamiinihappoa ja on nopeasti saatettava happamiin olosuhteisiin ennenkuin sivureaktioita tapahtuu. Tämä voidaan suorittaa sekoittamalla reaktioseos jatkuvasti syötetyn hapon kanssa, joka syötetään haponsyöttöputkesta 8, joka on järjestetty reaktioputken loppuun ja kaatamalla sitten koko seos reaktioastiaan 9, jossa dehydraatio- ja syklisointireaktiot tapahtuvat. Vaihtoehtoisesti happo voi olla etukäteen syötetty reaktioastiaan 9 ja reaktioseos putkesta 1 voidaan kaataa suoraan tähän astiaan 9, jotta dehydraatio- ja syklisointireaktiot tapahtuisivat.

Vapaan hydroksyyliamiinin sulamispiste on 33°C ja sitä voidaan siten käyttää liuottimen poissaollessa. Sen käyttäminen liuoksen muodossa on kuitenkin suositeltavaa. Sopivia liuottimia sellaisiin liuoksiin ovat esimerkiksi alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli tai buta-

noli; dimetyylisulfoksidi; etyleeniglykolidimetyylieetteri; vesi; tai mikä vain kahden tai useamman näiden liuottimien sekoitus. Erityisen suositeltavia ovat metanoli ja vesi tai näiden sekoitus.

Vapaata hydroksyyliamiinia voidaan saada neutralisoimalla joku sen happoadditiosuola, kuten vetykloridi tai sulfaatti liuoksessa olevalla emäksellä. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetallialkosidit, kuten natriummetoksidi, natriumetoksidi, natriumbutoksidi tai kaliumtertbutoksidi; alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi; maa-alkalimetallihydroksidit, kuten kalsiumhydroksidi tai bariumhydroksidi; alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti; alkalimetalliasetaatit, kuten natriumasetaatti tai kaliumasetaatti; ammoniumasetaatti; ja orgaaniset tertiääriset amiinit, kuten pyridiini, trimetyyliamiini tai trietyyliamiini. Erityisen edullisia ovat natriumhydroksidi ja trietyyliamiini. Ennen käyttöä voidaan poistaa suola, jota muodostuu happoadditiosuolan neutralisoinnissa; vaihtoehtoisesti, liuosta tai massaa, joka saadaan, kun hydroksyyliamiinisuola reagoi emäksen kanssa, ja joka vielä sisältää suolan, jota reaktiossa muodostuu, voidaan käyttää erottamatta suolaa.

Diketeeniä voidaan vastaavasti käyttää sellaisenaan tai liuoksen muodossa inertissä liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli tai butanoli; alifaattiset tai sykliset eetterit, kuten dietyylieetteri, etyleeniglykolidimetyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; ketonit, kuten asetoni, metyylietyyliketoni tai metyyli-isobutyyliketoni; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni; klooratut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi tai 1,2-dikloorietaani; rasvahappoamidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; dimetyylisulfoksidi; tai näiden liuottimien sekoituksia. Näistä liuottimista metanoli, etanoli ja etyleeniglykolidimetyylieetteri ovat suositeltavia. Erityisesti suosittelemme diketeenin käyttöä sellaisenaan tai metanolisena liuoksena.

Tällaisten liuottimien määräsuhdetta diketeeniin ja hydroksyyliamiiniin ei ole mitenkään erityisemmin rajoitettu, vaan se voidaan valita laajasta alueesta. Jokaisessa tapauksessa on suositeltavaa, että käytetään

5-20 ml, mieluummin 12-15 ml, liuotinta jokaista reagenssin 10 mmoolia (0,01 moolia) kohti.

Hydroksyyliamiinin määräsuhdetta diketeeniin ei myöskään ole erityisemmin rajoitettu ja näitä reagensseja voidaan käyttää eri suhteissa laajalla alueella. Normaalisti suositellaan kuitenkin ekvimolaaristen määrien tai hydroksyyliamiinin molaarisen ylimäärän käyttöä; esimerkiksi me suosimme sellaista hydroksyyliamiinin ja diketeenin välistä molaarisuhdetta, joka on välillä 1:1 ja 2:1, mieluummin välillä 1:1 ja 1,2:1.

Diketeenin ja hydroksyyliamiinin välinen reaktio on eksoterminen ja niin reaktiolämpötilaa edullisesti kontrolloidaan olemaan alueella -78°C - +78°C, edullisemmin -30°C - +30°C ja edullisimmin alueella -15° - +25°C, läpi reaktion. Tämä voidaan saavuttaa jäähdyttämällä reaktioputken sisäpuoli tai ulkopuoli.

Vaadittu reaktioaika vaihtelee, riippuen eri tekijöistä, kuten käytetystä liuoksesta, reaktiolämpötilasta ja reagenssien määräsuhteista. Yleensä reaktio edistyy hyvin nopeasti ja reagenssien pidättämisaika reaktioputkessa pitäisi olla usean sekunnin ja yhden minuutin välillä, mieluummin 10-20 sekunnin välillä kontrolloimalla reagenssien syöttönopeutta. Liian pitkä retentioaika reaktioputkessa lisää ei-toivotun isomeerin muodostumista. 3-metyyli-2-isoksatoliini-5-oni yhdiste (X) toisessa yllä-olevista kaavoista .

Sen sijaan, että hydroksyyliamiinin happoadditiosuola muutetaan vapaaksi hydroksyyliamiiniksi ennen keksinnön mukaista menetelmää, tämä muuntaminen voidaan suorittaa paikan päällä (in situ). Lisäksi koska sekoitettu liuos diketeenistä ja hydroksyyliamiinin happoadditiosuolasta on stabiili eikä reagoi ilman kuumentamista, on mahdollista valmistaa sellainen sekaliuos ja syöttää keskeytymättömästi reaktioputkeen, esimerkiksi kuten oheisessa piirustuksessa esitetyssä laitteessa yhdessä alkaalisen liuoksen kanssa vapaan hydroksyyliamiinin valmistamiseksi in situ, joka vuorostaan annetaan reagoida keskeytymättömästi diketeenin kanssa. Mitä vain liuotinta voi käyttää sekaliuoksessa, kunhan se liuottaa sekä diketeenin että valitun hydroksyyliamiinin happoadditiosuolan; esimerkiksi yllämainitut alkoholit, dimetyylisulfoksidit ja etyleeniglykolidimetyy-

lieetteri, mieluimmin metanoli, ovat sopivia.

Mitä vain yllämainituista emäksistä voidaan käyttää, vaikka natriumhydroksidia ja trietyyliamiinia suositellaan.

Minkä vain yllä kuvatun yhdistelmän mukaan, joka valitaan reaktion ensimmäiseen vaiheeseen, saatu reaktioseos sisältää asetoasethydroksyyliamiinihappoa, joka on epästabiili ja jota keksinnön mukaisesti äkkiä käsitellään hapolla dehydraation ja syklisoinnin aikaansaamiseksi.

Esimerkkejä hapoista, joita voidaan käyttää tähän happokäsittelyyn ovat esimerkiksi: epäorgaaniset protoniset hapot, kuten vetyfluoridi, kloorivetyhappoa, bromivetyhappo tai rikkihappo ja niiden anhydridit; Lewisin hapot, kuten booritrifluoridi, booritribromidi, sinkkikloridi tai alumiiniumkloridi, orgaaniset hapot, kuten trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfoksyylihappo tai trifluorimetaanisulkosyylihappo; ja vahvasti happoiset ioninvaihtohartsit, kuten Amberlite-(Trade Mark) hartsit tai Naphion- H. Erityisen edullisia ovat kloorivetyhappo ja rikkihappo.

Hapon määrä on mieluimmin ainakin 0,5 moolia per moolia asetoasethydroksyyliamiinihappoa, joka on teoreettinen saanti ja me mieluummin käytämme sitä määrässä 1-6 moolia dehydraatio- ja syklisointireaktioiden varmistamiseksi ja sivutuotteiden muodostamisen minimoimiseksi ja halutun tuotteen saamiseksi korkealla puhtausasteella.

Dehydraatio- ja syklisointireaktiot tapahtuvat ympäristön lämpötilassa, vaikka kuumentaminen luonnollisesti edistää niitä; mutta ei ole tietenkään toivottua kuumentaa reaktioastiaa niin paljon, että reagenssit hajoavat. Siksi suosittelemme, että reaktiolämpötila olisi alle $80^{o}C$, mihin asti reagensseja voi kuumentaa, mieluimmin ne kuumennettaisiin lämpötilaan $60^{o}C$-$80^{o}C$. Vaihtoehtoisesti me suosittelemme reaktion suorittamista ympäristön lämpötilassa.

Vaadittu aika dehydraatio- ja syklisointireaktioiden loppuun menemiseksi vaihtelee riippuen eri tekijöistä, kuten hapon luonteesta ja käytetystä liuottimesta, hapon konsentraatiosta, retentiolämpötilasta ja niin edespäin; se on tavallisesti muutamasta minuutista yhteen tuntiin.

Reaktion mentyä loppuun haluttu tuote voidaan helposti erottaa reaktioseoksesta tavanomaisilla menetelmillä, esimerkiksi uuttamalla liuottimella ja jälleenkristallisoimalla. Tarpeen vaatiessa se voidaan puhdistaa vielä jälleenkristallisoinnilla, kolonnikromatografialla tai muilla tunnetuilla tekniikan tason mukaisilla menetelmillä.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä on erilaisia etuja tekniikan tason mukaisten menetelmien suhteen, joista periaatteelliset edut ovat ne, että ei tarvitse valmistaa O-substituoitua hydroksyyliamiinia ja sen seurauksena ei tarvitse hajottaa suojattua asetoasethydroksyyliamiinihappoa ja niin ei tarvitse erottaa, ottaa talteen ja hävittää sivutuotteita, joita muodostuu näissä vaiheissa. Menetelmällä on vielä yksi etu teollista valmistusta varten siinä, että se on yhtäjaksoinen menetelmä tekniikan tason mukaisiin vaiheittaisiin menetelmiin nähden ja halutun tuotteen saanti ja puhtausaste ovat korkeita.

Keksintöä kuvataan vielä seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä, joissa käytetty reaktioaika on ylläkuvattu, oheisten piirustusten suhteessa. Sekoittaja-reaktioputki oli putki ruostumattomasta teräksestä, jonka sisäinen diametri oli 1 mm ja ulkoinen diametri 1,6 mm. Reaktioputken pituus oli 60 cm ja sen sisäinen tilavuus 0,47 ml.

Esimerkki 1

Metanolia lisättiin 0,84 g:an (10 mmoolia) diketeeniä, josta tuli 13 ml liuosta. Sillä välin 0,84 g (12 mmoolia) hydroksyyliamiinivetykloridia liuotettiin kuumentaen metanoliin, ja sitten suunnilleen 5 ml 2,4 N natriumhydroksidi- ja fenoliftaleinimetanoliliuosta lisättiin pH-arvon säätämiseksi arvoon 8,2. Muodostunut natriumkloridi erotettiin filtraamalla ja pestiin metanolin kanssa. Filtraatti ja pesuliuokset yhdistettiin, josta saatiin 14 ml liuosta, joka sisälsi vapaata hydroksyyliamiinia. Sekoittaja-reaktioputki sijoitettiin jäähdyttävään hauteeseen ja pidettiin 0-1°C jäiden kanssa. Ylläkuvatulla tavalla tehty diketeeniliuos ja hydroksyyliamiiniliuos pumpattiin sitten yhtä aikaa syöttöputken läpi samoissa suhteissa niin, että aineiden pidättämisaika sekoittaja-reaktioputkissa oli noin 10 sekuntia. Lämpötila putken sisällä, lämpöparilämpömittarin määräämänä oli 2-3°C tänä aikana. Putkessa reagenssit reagoivat

yhdessä asetoasethydroksyyliamiinin tuottamiseksi.

Sekoittaja-reaktioputken loppupäästä tuleva tuote kerättiin 9 minuutin periodin ajan suoraan reaktioastiaan, joka sisälsi 5 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 5 ml metanolia ja pidettiin pH arvossa, joka ei ylittänyt 1:tä. Seos virratettiin sitten takaisin 30 minuutin ajan ja tämän ajan lopussa sekaliuos tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin 5 ml vettä ja seosta uutettiin 3 kertaa, joka kerta 20 ml:lla dietyylieetteriä. Uutteet yhdistettiin ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja sitten jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi, eluoitiin 1:1 tilavuussuhteisen dietyylieetterin ja heksaanin sekoituksella, josta tuli 0,79 g (saanti 80 %) 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolia, värittömien 83-84°C:ssa sulavien kristallien muodossa.

Esimerkit 2-5

Esimerkissä 1 kerrotut menettelyvaiheet uusittiin paitsi, että hauteen lämpötila ja reaktiolämpötila vaihdettiin. Nämä lämpötilat ja saadut tulokset annetaan seuraavassa taulukossa.

TAULUKKO

Esimerkki n:o	Hauteen lämpötila (°C)	Reaktio-lämpötila (°C)	Tuotteen määrä (g)	Saanti (%)
2	-15	-14 - -12	0,77	78
3	10	12 - 13	0,76	77
4	20	21 - 22	0,75	76
5	ilmassa (15)	39 - 40	0,71	72

Esimerkki 6

Esimerkissä 1 kerrotut menettelyvaiheet uusittiin paitsi, että happoseos dehydraatio- ja syklisointireaktioastiassa sisälsi 1 g väkevää rikkihappoa ja 10 ml metanolia, joka antoi 0,80 g (saanti 81 %) 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolia.

Esimerkki 7

Esimerkissä 1 kerrotut menettelyvaiheet uusittiin paitsi, että hydroksyyliamiiniliuos valmistettiin liuottamalla 0,84 g hydroksyyliamiinivetykloridia 6 ml:an metanolia, lisäämällä 1,22 g trietyyliamiinia ja metanolia 14 ml:n kokonaistilavuuteen, josta tuli 0,82 g (saanti 83 %) 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolia.

Esimerkki 8

0,84 g diketeeniä lisättiin liuokseen, jossa oli 0,84 g hydroksyyliamiinia 8 ml:ssa metanolia ja sitten lisättiin enemmän metanolia ja saatiin 10 ml sekoitettua metanoliliuosta, joka sisälsi diketeeniä ja hydroksyyliamiinivetykloridia. Sillä välin metanolia lisättiin 1,2 g:an trietyyliamiinia, joka teki 10 ml liuosta. Molemmat yllävalmistetut liuokset syötettiin keskeytymättömästi syöttöputkien läpi reaktion aikaansaamiseksi, jota seurasi käsittely hapon kanssa niinkuin esimerkissä 1, josta saatiin 0,73 g (saanti 74 %) 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että diketeenin annetaan reagoida jatkuvassa prosessissa hydroksyyliamiinin kanssa, ja että reaktioseos, joka sisältää asetoasethydroksyyliamiinihappoa sen jälkeen nopeasti tehdään happamaksi mainitun 3-hydroksi-5-metyyli-isoksatsolin valmistamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että diketeenin ja hydroksyyliamiinin reaktio suoritetaan lämpötilassa -15 - +25°C.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan syöttämällä diketeeni ja hydroksyyliamiini yhtäjaksoisesti sekoittaja-reaktioputkeen.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan käyttämällä diketeeniä tai sen metanoliliuosta ja hydroksyyliamiinin metanoli- tai vesiliuosta.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että diketeenin ja hydroksyyliamiinin reaktio suoritetaan antamalla alkaalinen liuos reagoida keskeytymättömästi diketeenistä ja hydroksyyliaimiinin happoadditiosuolasta sekoitetun liuoksen kanssa.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sekoitettu liuos diketeenistä ja happoadditiosuolasta on metanoliliuos.

7. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happamaksi tekeminen suoritetaan ennenkuin oleellinen osa asetoasethydroksyyliamiinihaposta on reagoinut edelleen asetetikkahapoksi tai asetoasethydroksyyliamiinihappo-oksiimiksi.

8. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hydroksyyliamiinin pidättämisaika diketeenin kanssa ennen happamaksi tekemistä on enintään 1 minuutti.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu pidättämisaika on 10-20 sekuntia.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 3-hydroxi-5-metyl-isoxazol, k ä n n e t e c k n a t därav, att diketen får reagera med hydroxylamin i en kontinuerlig process, och att reaktionsblandningen, som innehåller acetoacethydroxylaminsyra snabbt surgörs efter det för framställning av nämnda 3-hydroxi-5-metyl-isoxazol.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen mellan diketen och hydroxylamin utförs i en temperatur av -15 - +25°C.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs genom att mata in diketenen och hydroxylaminen kontinuerligt till mixer-reaktionsröret.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs genom att använda diketen eller dess metanollösning och en metanol- eller vattenlösning av hydroxylamin.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen mellan diketenen och hydroxylaminen utförs genom att den alkaliska blandningen får reagera kontinuerligt med en lösning blandad av diketen och ett syra-additionssalt av hydroxylaminen.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningen som är blandad av diketen och ett syra-additionssalt är en metanollösning.

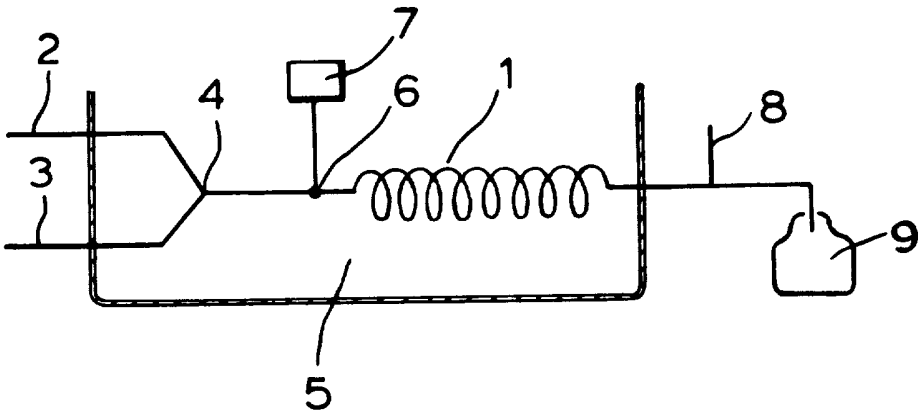
7. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att surgörningen utförs innan en väsentlig del av acetoacethydroxylaminsyran har reagerat vidare till acetoättiksyra eller acetoacethydroxylaminsyra-oxim.

8. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att hydroxylaminens bihehållningstid med diketen före surgörningen är högst 1 minut.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda bibehållningstid är 10 till 20 sekunder.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-


2
3
4
7
6
1
8
9
5