

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **236828**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **428013**

(51) Int.Cl.
C07C 69/84 (2006.01)
C07C 67/10 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **04.12.2018**

(54) **Ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego
oraz sposób wytwarzania estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowego kwasu
3,5-dichlorosalicylowego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
15.06.2020 BUP 13/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
22.02.2021 WUP 04/21

(73) Uprawniony z patentu:

**ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET
TECHNOLOGICZNY W SZCZECINIE,
Szczecin, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ALICJA WODNICKA, Szczecin, PL
MONIKA GAWROŃSKA,
Gorzów Wielkopolski, PL
MONIKA KOWALEWSKA, Szczecin, PL
MARIA KRAWCZYK, Warszawa, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Monika Wielecka

PL 236828 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego oraz sposób wytwarzania estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowego kwasu 3,5-dichlorosalicylowego. Ester może być stosowany jako substancja aktywna do produkcji środków ochrony roślin o działaniu fungicydowym.

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie stosowaniem kwasu salicylowego i jego pochodnych w ochronie upraw i plonów. Wynika to z aktywności fungicydowej tych związków. Kwas salicylowy działa wobec wielu szczepów grzybów, będących patogenami roślin. Substancja ta wykazuje aktywność wobec *Botrytis cinerea* (Y. Y. Wang, B. Q. Li, G. Z. Qin, L. Li i S. P. Tian, *Scientia Horticulturae* 2011, **129**(2), 183–188), *Fusarium oxysporum* (S. Mandal, N. Mallick i A. Mitra, *Plant Physiology and Biochemistry* 2009, **47**(7), 642–649), *Penicillium expansum* (A. C. da Rocha Neto, C. Luiz, M. Maraschin i R. M. Di Piero, *International Journal of Food Microbiology* 2016, 221, 54–60) oraz *Rhizopus stolonifera* (S. Panahirad, F. Zaare-Nahandi, R. Safaralizadeh i S. Alizadeh-Salteh, *Journal of Food Safety* 2012, **32**(4), 502–507). Wymienione gatunki grzybów mogą powodować duże straty w uprawach i przechowywalnictwie jabłek, brzoskwiń, czereśni, truskawek, pomidorów i innych owoców i warzyw. Kwas salicylowy oraz jego chloropochodne wykazują aktywność wobec *Eutypa lata* powodującego choroby grzybicze winorośli (B. Amborabé, P. Fleurat-Lessard, J. Chollet i G. Roblin, *Plant Physiology and Biochemistry* 2002, **40**(12), 1051–1060) oraz wobec wirusa mozaiki tytoniu (TMV) (F. P. Silverman, P. D. Petracek, D. F. Heiman, C. M. Fledderman i P. Warrior, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2005, **53**, 9775–9780).

Synteza pochodnych kwasów hydroksykarboksylowych przysparza niekiedy wiele trudności. Nukleofilowy charakter grupy hydroksylowej i karboksylowej sprawia, że w reakcji substytucji nukleofilowej konkurują one ze sobą. Selektywne podstawienie grupy karboksylowej uzyskuje się w kilku następujących po sobie etapach: zablokowanie grupy hydroksylowej, przeprowadzenie właściwej reakcji, a następnie usunięcie grupy zabezpieczającej. W celu zablokowania grupy hydroksylowej przekształca się je w wiązanie estrowe bądź eterowe. Wiązanie estrowe najczęściej tworzy się poprzez reakcję grupy hydroksylowej kwasu z bezwodnikiem octowym, jednak odblokowanie wymaga przeprowadzenia hydrolizy. Jest to niekorzystne w sytuacji, kiedy w strukturze związku występują inne wiązania estrowe. W związku z tym częściej w celu zablokowania grupy hydroksylowej stosuje się reakcję O-alkilowania, prowadzącą do otrzymania eterów. Najczęściej tworzone są etery metylowe, alkoksymetylowe, *t*-butylowe, benzylowe i silylowe.

W literaturze opisane są metody otrzymywania prostych estrów kwasu 3,5-dichlorosalicylowego, takich jak ester metylowy czy etylowy, polegająca na reakcji kwasu z nadmiarem alkoholu w obecności katalitycznych ilości kwasu mineralnego. Brakuje doniesień literaturowych dotyczących wprowadzania do cząsteczki kwasu 3,5-dichlorosalicylowego fragmentów zawierających inne grupy funkcyjne.

Ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego według wynalazku o ogólnym Wzorze, w którym R oznacza alkil o 2 lub 3 atomach węgla.

Sposób wytwarzania estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowego kwasu 3,5-dichlorosalicylowego, według wynalazku, charakteryzuje się tym, że kwas 3,5-dichlorosalicylowy z 2-bromoalkanianem metylu w rozpuszczalniku poddaje się reakcji w temperaturze 92–96°C w czasie od 1 godziny do 2 godzin, w obecności bezwodnego węglanu potasu. Stosunek molowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego do 2-bromoalkanianów metylu wynosi 1:1. Stosunek molowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego do węglanu potasu wynosi od 1:0,4 do 1:0,55. Produkt wydziela się poprzez wylanie mieszaniny reakcyjnej do wody z lodem i oddzielenie produktu poprzez sączenie lub ekstrakcję. Otrzymuje się ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego o ogólnym Wzorze, w którym R oznacza alkil o 2 lub 3 atomach węgla.

Jako 2-bromoalkanian metylu stosuje się 2-bromobutanian metylu lub 2-bromopentanian metylu.

Jako rozpuszczalnik stosuje się *N,N*-dimetyloformamid.

Ekstrakcję prowadzi się chlorkiem metylenu, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik.

Sposób pozwala uzyskać estry 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowe kwasu 3,5-dichlorosalicylowego o wysokiej czystości i z dobrą wydajnością w wyniku jednoetapowej syntezy. Zaletą tej metody są łagodne warunki prowadzenia procesu oraz prosty sposób wydzielania produktu. Metoda jest ekonomiczna i łatwa do przeniesienia na większą skalę.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe estry 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowe kwasu 3,5-dichlorosalicylowego wykazały działanie fungistatyczne. Badania prowadzono na najczęściej spo-

tykanych grzybach, patogenach roślin uprawnych – *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum*, *Phytophthora infestans*, *Rhizoctonia solani*. W testach *in vitro* obserwowano ograniczenie wzrostu grzybni na zestalonej pożywce PDA potraktowanej roztworem badanej substancji o stężeniu 200 mg/l. Otrzymane związki wykazały słabą aktywność wobec gatunków *A. alternata*, *B. cinerea*, *R. solani* oraz *P. infestans*. Ograniczały wzrost liniowy grzybni tych gatunków od 22 do 49%. Badane związki nie były aktywne wobec *F. culmorum*.

Rozwiązanie według wynalazku objaśnione jest w przykładach wykonania i zilustrowane wzorem.

Przykład I

Przykład ilustruje otrzymanie estru 1-metoksy-1-oksobut-2-ylowego kwasu 3,5-dichlorosalicylowego.

Kwas 3,5-dichlorosalicylowy (2,5 g, 12 mmol) i 2-bromobutanian metylu (2,15 g, 12 mmol) ogrzewano w *N,N*-dimetyloformamidzie (50 ml) w obecności bezwodnego węgla potasu (0,61 g, 4,8 mmol) przez 1 godzinę w temperaturze 92–96°C, intensywnie mieszając. Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody z lodem i pozostawiono na dobę w temperaturze 4°C. Produkt w postaci białego osadu odsączono. Otrzymano czysty ester 1-metoksy-1-oksobut-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego (1,59 g, 43,2%) w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 55–56°C. Analiza MS (*m/z* [%]) = 308 ($M^+ + 2$; 18), 306 (M^+ , 26), 191 (15), 190 (44), 189 (82), 188 (67), 187 (100), 134 (20), 132 (31), 97 (27), 59 (39).

Przykład II

Przykład ilustruje otrzymanie estru 1-metoksy-1-oksopent-2-ylowego kwasu 3,5-dichlorosalicylowego.

Kwas 3,5-dichlorosalicylowy (2,5 g, 12 mmol) i 2-bromopentanian metylu (2,32 g, 12 mmol) ogrzewano w *N,N*-dimetyloformamidzie (50 ml) w obecności bezwodnego węgla potasu (0,91 g, 6,6 mmol) przez 2 godziny w temperaturze 92–96°C, intensywnie mieszając. Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody z lodem i pozostawiono na dobę w temperaturze 4°C. Produkt ekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu. Ekstrakty połączono i suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, po czym rozpuszczalnik oddestylowywano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano ester 1-metoksy-1-oksopent-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego (3,49 g, 90,7%) w postaci beżowego osadu o temperaturze topnienia 46–48°C. Analiza MS (*m/z* [%]) = 322 ($M^+ + 2$; 26), 320 (M^+ , 40), 260 (11), 207 (14), 205 (21), 191 (21), 190 (66), 189 (100), 188 (97), 187 (100), 159 (12), 134 (28), 132 (44), 115 (25), 99 (11), 97 (33), 83 (19), 73 (23), 59 (34), 55 (32).

Przykład III

Przykład ilustruje właściwości fungicydowe estrów 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowych kwasu 3,5-dichlorosalicylowego.

Test *in vitro* obejmował ocenę hamowania wzrostu grzybni na pożywce PDA pod wpływem badanego związku. Jako bioindykatory stosowano następujące grzyby – patogeny roślin uprawnych: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum*, *Phytophthora infestans* oraz *Rhizoctonia solani*.

Na szalki Petriego zawierające zestaloną pożywkę PDA zatrutą badaną substancją w stężeniu 200 mg/l nanoszono materiał infekcyjny grzyba testowego z hodowli ok. 8-dniowej. Po kilku dniach oceniano wzrost liniowy kolonii w porównaniu do rozrostu grzybni w próbie kontrolnej. Ocenę działania fungicydowego estrów 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowych kwasu 3,5-dichlorosalicylowego (doświadczenie *in vitro*) przedstawiono w tabeli. Działanie grzybobójcze wyrażono w procentach.

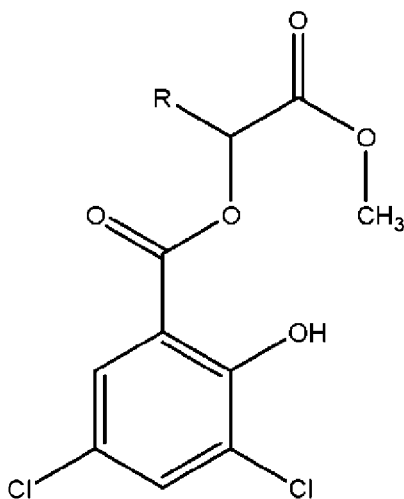
Tabela

Nazwa związku	Skuteczność hamowania wzrostu grzybni [%]				
	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Fusarium culmorum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Phytophthora infestans</i>
ester 1-metoksy-1-oksobut-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego	26,1	48,8	1,6	49,0	42,0
ester 1-metoksy-1-oksopent-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego	23,8	22,2	0,0	47,0	49,0

Zastrzeżenia patentowe

1. Ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego o ogólnym Wzorze, w którym R oznacza alkil o 2 lub 3 atomach węgla.
2. Sposób wytwarzania estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowego kwasu 3,5-dichlorosalicylowego, **znamienny tym**, że kwas 3,5-dichlorosalicylowy z 2-bromoalkanianem metylu w rozpuszczalniku poddaje się reakcji w temperaturze 92–96°C w czasie od 1 godziny do 2 godzin, w obecności bezwodnego węgla potasu, przy czym stosunek molowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego do 2-bromoalkanianów metylu wynosi 1:1, a stosunek molowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego do węgla potasu wynosi od 1:0,4 do 1:0,55, zaś produkt wydziela się poprzez wylanie mieszaniny reakcyjnej do wody z lodem i oddzielenie produktu poprzez sączenie lub ekstrakcję, otrzymując ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-ylowy kwasu 3,5-dichlorosalicylowego o ogólnym Wzorze, w którym R oznacza alkil o 2 lub 3 atomach węgla.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako 2-bromoalkanian metylu stosuje się 2-bromobutanian metylu lub 2-bromopentanian metylu.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się *N,N*-dimetyloformamid.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że ekstrakcję prowadzi się chlorkiem metylenu, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik.

Rysunek



WZÓR