



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

[22] Přihlášeno 29 12 80
[21] (PV 9361-80)

[40] Zveřejněno 27 08 82

[45] Vydáno 15 09 85

219719

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 241/52

(75)
Autor vynálezu

LOJKA JAROMÍR ing., BRNO, PICKA KAREL RNDr., NOVÁ VČELNICE,
NOVÁČEK LIBOR RNDr. PhMr. CSc., BRNO, BEŠTOVÁ JANA ing.,
SÁDLO LUBOŠ ing., TOMANEC JAROMÍR ing., PARDUBICE, BORÁK
JINDŘICH ing., BOHUMÍNSKÝ LADISLAV, SEMĚNKOVÁ LIBUŠE RNDr.,
BRNO

(54) Způsob přípravy N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamidu

1

2

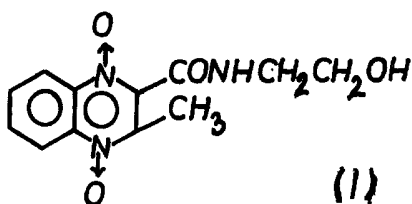
Způsob přípravy N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamidu, který se užívá jako neantibiotický stimulator užitečnosti hospodářských zvířat. Postup přípravy podle vynálezu spočívá v tom, že na alkylester kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové se působí 2-aminoethanolem v přítomnosti bazického katalyzátoru, který též reaguje s vodou, jímž je alkoholát kovu 2. a 3. skupiny periodické soustavy. Tím dojde současně k odstranění zbytkové vlhkosti v rozpouštědlech a reagentech, a tak je umožněno dosažení vysokých výtěžků N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxidu neznečištěného produkty hydrolýzy.

Vynález se týká způsobu přípravy N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamidu, který má uplatnění jako neantibiotický stimulátor užítkovosti hospodářských zvířat. Z dosud v praxi používaných stimulátorů chinoxalinové řady vykazuje nejlepší zdravotně hygienické parametry při vysoké stimulační účinnosti [Biol. chem. Vet. **16**, 305 (1980)].

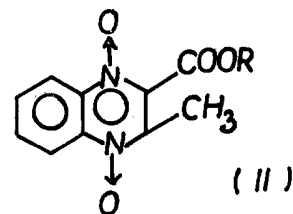
N-(2-Hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamid lze připravit reakcí benzofurazan-1-oxidu s N-(2-hydroxyethyl)amidem kyseliny acetoctové za různých podmínek [US pat. 3 660 391, čs. autorské osvědčení č. 197 356, NSR zveřej. spis 2 035 480], dále několikastupňovou syntézou, jejímž posledním stupněm je reakce báze se solemi 3-aminoethylesteru kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové [NSR zveřej. spis 2 212 932]. Zmíněné postupy vycházejí z vysoce toxického diketenu. Potřebu diketenu umožňuje vyloučit metoda spočívající v kondenzaci benzofurazan-1-oxidu s reakční směsí, získanou zahříváním esteru kyseliny acetoctové s 2-aminoethanolem [španěl. pat. 476 376], postup však poskytuje nízký výtěžek značně znečištěného produktu, vzhledem k převažujícím vedlejším reakcím; tento fakt vyplývá z přednostní reakce 2-aminoethanolu s ketoskupinou esteru kyseliny acetoctové v prvním stupni. Další metoda přípravy N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamidu využívá reakce snadno dostupných alkylesterů kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové s 2-aminoethanolem v přítomnosti bazických katalyzátorů [čs. autorské osvědčení č. 206 031].

Tento způsob poskytuje vysoké výtěžky, průběh reakce a čistota produktu je však velmi závislá na stupni odvodnění reakčního prostředí a reagentů, neboť výchozí estery kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové velmi snadno podléhají hydrolyze. Potřeba pečlivé absolutizace rozpouštědel a 2-aminoethanolu, resp. odstranění produktů hydrolyzy ze surového produktu, představuje komplikaci při využití této metody ve výrobním měřítku.

Uvedené nevýhody dosavadních postupů odstraňuje způsob přípravy N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamidu vzorce I



podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že na alkylester kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové obecného vzorce II



kde R značí alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, se působí 2-aminoethanolem v přítomnosti takového bazického katalyzátoru, který se kromě vlastní katalytické účinnosti vyznačuje schopností reakce s vodou, čímž současně dojde k odstranění zbytkové vlhkosti v rozpouštědle a reagentech, takže se eliminuje možnost uplatnění konkurenční bazicky katalyzované hydrolyzy výchozího esteru.

Tak je umožněno dosažení vysokých výtěžků N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamidu, přičemž surový reakční produkt neobsahuje produkty hydrolyzy. Podle vynálezu lze jako katalyzátory použít především alkoholáty kovů 2. a 3. skupiny periodické soustavy, např. methanolát hořečnatý, vápenatý, isopropylalkoholát hlinitý apod., pomocí kterých lze současně z reakční směsi odstranit vodu prakticky kvantitativně reakcí, která je ireverzibilní, resp. jejíž rovnovážný stav je příznivý ve smyslu spotřeby vody.

Zmíněné báze lze do reakční směsi přidat přímo, nebo je před nasazením alkylesteru kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové připravit reakcí alkoholu použitého jako rozpouštědlo, resp. 2-aminoethanolu, s jinými vhodnými látkami, jako např. volnými kovy, hydridy, alkoholáty s alkylovým zbytkem odlišným od alkoholu použitého jako prostředí, alkylmagnesiumhalogenidy nebo jinými organokovovými sloučeninami apod. Uvedené látky lze používat i v různých kombinacích navzájem, případně s bázemi, které samy o sobě nemají schopnost reakčního prostředí a reagenty zbavovat zbytkové vlhkosti.

Jako reakční prostředí lze použít nadbytek 2-aminoethanolu, případně jiných organických rozpouštědel, která nežádoucím způsobem nereagují s reagenty nebo katalyzátorem. Zvláště výhodné jsou alkoholy, zejména methanol. Protože rozpustnost výchozích esterů kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové v alkoholech se liší podle alkylového zbytku esteru, je často výhodné použít jako reakční prostředí směs alkoholu s dalším organickým rozpouštědlem, které zlepšuje rozpustnost výchozího esteru v reakční směsi. Mezi taková rozpouštědla patří např. uhlovodíky, zejména aromatické a ethery, zejména cyklické. Některé možnosti praktického provedení ilustrují následující příklady.

Příklad 1

V 1000 ml methanolu se za refluxu rozpustí 4,8 g kovového hořčíku (0,2 mol). Pak se přidá 55 g 2-aminoethanolu (0,9 mol), 198,6 g ethylesteru kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové (0,8 mol) a směs se míchá při 60 °C 3 hodiny. Produkt se potom z ještě horké reakční směsi odsaje, promyje 300 ml methanolu a usuší. Výtěžek N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamidu činí 208 g, tj. 98,8 % teorie. T. t. 208 až 210 °C, tenkovrstvou chromatografií [silikagel, mobilní fáze butylalkohol—kyselina octová—voda v objemovém poměru 4 : 1 : 2] lze prokázat nepřítomnost produktů hydrolýzy (kyselina 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylová, resp. její hořečnatá sůl).

Příklad 2

Ke směsi 1000 ml methanolu a 0,9 mol 2-aminoethanolu se za míchání přilije roztok 0,15 mol ethylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu. Pak se přidá 0,8 mol esteru kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové a směs se míchá 5 hodin při 50 až 60 °C. Suspenze se potom ochladí na teplotu místnosti, přidá se 0,15 mol kyseliny

octové a po krátkém promíchání se produkt odsaje. Výtěžek činí 95 % teorie, vlastnosti produktu jsou shodné jako v příkladu 1.

Příklad 3

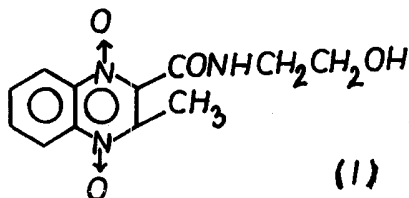
Ke směsi 500 ml methanolu, 500 ml toluenu a 0,9 mol 2-aminoethanolu se přilije roztok methanolátu hořečnatého v množství odpovídajícím 110 molárních procent na přítomnou vlhkost, pak se přidá 0,1 mol hydroxidu, resp. kysličníku vápenatého, 0,8 mol esteru kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové, směs se vyhřeje na 50 až 60 °C a při této teplotě se míchá 3 hodiny. Separace, výtěžek i vlastnosti produktu jsou analogické jako v příkladu 1.

Příklad 4

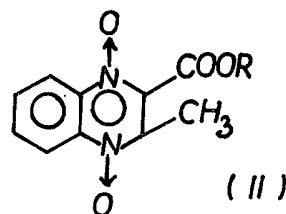
Postupuje se analogicky jako v příkladu 2 s tím rozdílem, že místo organohořečnatého činidla se přidá 0,05 mol hydridu vápenatého a 0,05 mol roztoku isopropylalkoholátu hlinitého v isopropylalkoholu a před separací produktu se místo kyseliny octové použije kyseliny chlorovodíkové. Výtěžek a vlastnosti produktů jsou analogické příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy N-(2-hydroxyethyl)-3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxamidu vzorce I



reakcí alkylesteru kyseliny 3-methylchinoxalin-1,4-dioxid-2-karboxylové obecného vzorce II



kde R značí alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku s 2-aminoethanolem v přítomnosti bazického katalyzátoru, vyznačený tím, že jako katalyzátor je přítomen alespoň jeden alkoholát kovu 2. nebo 3. skupiny periodické soustavy.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakce provádí v prostředí alkoholu nebo směsi alkoholu s uhlovodíkem a/nebo etherem.