

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 883

Patent dodatkowy
do patentu —————

Zgłoszono: 10.12.73 (P. 167205)

Pierwszeństwo: —————

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP
C07d 89/14

Int. Cl.²
C07D 327/06

Twórcy wynalazku: Zygmunt Eckstein, Zdzisław Ejmocki, Czesław Dziedzic,
Stefan Fulde, Ryszard Andruski

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

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

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania amidów kwasu 2,3-dwuwodoro- 6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5.

Dotychczas związki tego typu otrzymuje się w oparciu o dwa podstawowe sposoby. Jeden z tych sposobów polega na reakcji odpowiednio podstawionego amidu kwasu α -chloroacetylooctowego z 2-merkaptetanolem, w środowisku alkalicznym, w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym lub w jego mieszaninie z wodą a uzyskany produkt pośredni N-podstawioną pochodną α -2-hydroksyetylotio/acetyloacetamidu, poddaje się cyklizacji bez wyodrębniania, usuwając odszczepiającą się wodę w postaci azeotropu z benzenem.

Drugi sposób, polega na kondensacji α -chloroacetylooctanu etylu z 2-merkaptetanolem także w środowisku alkalicznym i cyklizacji, którą prowadzi się w analogicznych warunkach, jak w sposobie pierwszym. Otrzymany ester etylowy kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego poddaje się hydrolizie w środowisku zasadowym i wydziela wolny kwas. Kwas ten jest stosowany jako bezpośredni surowiec w reakcji z odpowiednim izocyjanianem lub izotiocyjanianem alkilowym lub arylowym albo z chlorowcomrówczanem alkilowym.

W tym ostatnim przypadku zamiast wolnego kwasu można też stosować jego sól sodową lub potasową, a otrzymane produkty pośrednie poddaje się reakcji z odpowiednią aminą. Kwas 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowy-5, w zmodyfikowanej wersji tego sposobu, przeprowadza się w chlorek kwasowy, który następnie używa się do reakcji z aminami I- lub II-rzędowymi.

Jakkolwiek sposobami tymi uzyskuje się surowy produkt ze stosunkowo dobrą wydajnością, to jednak stopień jego czystości jest niewystarczający, a znaczne ilości substancji smolistych i oleistych obniżają jakość produktu końcowego. Zmusza to do stosowania dodatkowych operacji oczyszczających, jak przemycanie rozpuszczalnikami organicznymi, np. benzenem lub alkoholem metylowym, albo krystalizację. Sposób drugi i jego modyfikacje mimo większej prostoty technologicznej charakteryzuje się ponadto niezbyt wysokimi wydajnościami.

Istotą wynalazku jest prowadzenie procesu kondensacji odpowiednio podstawionego amidu kwasu α -chloroacetylooctowego z 2-merkaptotetanolem w środowisku kwaśnym, a odszczepiający się w reakcji chlorowódz usuwa przez przepuszczenie przez mieszaninę reakcyjną powietrza, lub gazu obojętnego lub też dodając soli litowców lub berylówców kwasów karboksylowych albo sulfonowych korzystnie mrówczanu, octanu, propionianu, benzeno- albo toluenosulfonianu sodowego, potasowego, amonowego lub wapniowego.

Sposób wytwarzania amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 według wynalazku polega na tym, że odpowiednio podstawiony przy azocie amid kwasu α -chloroacetylooctowego poddaje się kondensacji z 2-merkaptotetanolem, w środowisku kwaśnym w obecności rozpuszczalnika organicznego bez lub z dodatkiem wody, z jednoczesnym usuwaniem z mieszaniny reakcyjnej odszczepiającego się chlorowodoru za pomocą strumienia powietrza lub gazu obojętnego, np. azotu, dwutlenku węgla, albo wiążąc go działaniem litowcowych lub berylówcowych soli kwasów karboksylowych albo sulfonowych, korzystnie mrówczanem, octanem, propionianem, benzenosulfonianem, toluenosulfonianem sodowym lub potasowym, lub amonowym lub wapniowym. Otrzymaną N-podstawioną pochodną α -2-hydroksyetylotio/acetyloacetamidu, poddaje się cyklizacji w obecności katalitycznych ilości kwasu arylosulfonowego albo fosforowego, po oddzieleniu warstwy organicznej w przypadku gdy po kondensacji stosowana była woda, przez azeotropowe usuwanie wody.

Otrzymane w ten sposób amidy kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 są dostatecznie czyste. Wydajność procesu w sposobie według wynalazku wynosi ponad 95% wydajności teoretycznej.

Zaletą sposobu według wynalazku jest prostota procesu, wysoka czystość otrzymywanych produktów końcowych oraz nie powstawanie ciekłych i smolistych produktów pośrednich, a tak otrzymane amidy łatwo krystalizują z rozpuszczalników organicznych, np. z benzenu czy alkoholu metylowego. Poza tym istnieje możliwość regeneracji użytych kwasów, które dają się zawracać w obieg procesu kondensacji, a produktem odpadowym jest sól kuchenna.

Amidy kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 otrzymywane sposobem według wynalazku odznaczają się wysoką selektywnością grzybobójczego działania układowego i mają znaczenie przede wszystkim jako fungicydy, a ponadto jako stymulatory rozwoju roślin. Przykładowo anilid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 jest substancją aktywną preparatu, który ma szerokie zastosowanie w praktyce rolniczej głównie do zaprawiania nasion.

Sposób według wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania.

Przykład I. Do mieszaniny zawierającej 106 g α -chloroacetyloacetanilidu, 35 cm³ 2-merkaptotetanolu i 450 cm³ benzenu, podczas energicznego mieszania, wkrapla się zawiesinę 41 g octanu sodowego w 250 cm³ wody z taką szybkością, aby temperatura egzotermicznej reakcji nie przekroczyła 35°C. Po zakończeniu reakcji, co poznaje się po klarowności warstw, wyodrębniła się warstwę organiczną, dodaje 3 g kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewa do wrzenia, azeotropując benzenem powstającą w czasie cyklizacji wodę. Roztwór benzenowy przemywa się wodą, usuwa rozpuszczalnik, a surowy produkt pozostawia do krystalizacji. Postępując w ten sposób otrzymuje się 97,7 g (83,4%) surowego N-feniloamidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 84–90°C, który po krystalizacji z alkoholu metylowego topi się w temperaturze 98–99°C.

Przykład II. Postępując identycznie jak w przykładzie I i używając do reakcji 76 g α -chloroacetyloacetanilidu, 25,3 cm³ 2-merkaptotetanolu, 500 cm³ benzenu i 29,5 g bezwodnego octanu sodowego, otrzymuje się 83,9% wydajnością surowy N-feniloamid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 84–89°C.

Przykład III. Do mieszaniny 38 g α -chloroacetyloacetanilidu w 160 cm³ benzenu dodaje się 12,6 cm³ 2-merkaptotetanolu, a następnie wkrapla roztwór soli sodowej kwasu p-toluenosulfonowego, powstały z 31 g kwasu i 7,3 g wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 45 cm³ wody. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w granicach 40° ± 5°C w ciągu 2 godzin. Po tym czasie zamienia się chłodnicę zwrotną na nasadkę Deans-Starka i azeotropuje wodę. Po ochłodzeniu mieszaniny poreakcyjnej odsącza się osad, z którego można zregenerować kwas p-toluenosulfonowy z 96,4% wydajnością. Roztwór benzenowy przemywa się wodą, oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 40,5 g surowego N-feniloamidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 81–88°C, co stanowi 96,2% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Postępując identycznie jak w przykładzie I, używając do reakcji 63,6 g α -chloroacetyloacetanilidu, 21 cm³ 2-merkaptotetanolu, 24,6 g octanu sodowego w postaci nasyconego wodnego roztworu i 300 cm³ chlorku metylu. Kondensację prowadzi się w temperaturze wrzenia dwuchlorometanu, a po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury otoczenia wyosabia się warstwę organiczną, przemywa wodą i dodaje 2 g kwasu p-toluenosulfonowego, a następnie azeotropuje wodą powstałą w cyklizacji. Postępując dalej jak

w przykładzie I otrzymuje się surowy N-feniloamid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 z 81,7% wydajnością, o temperaturze topnienia 82–88°C.

Przykład V. Postępując identycznie jak w przykładzie IV i stosując bezwodny octan sodowy otrzymuje się N-feniloamid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 82–89°C, z wydajnością 74,2%.

Przykład VI. Postępując identycznie jak w przykładzie I, do kondensacji stosuje się 63,6 g α -chloroacetyloacetanilidu, 21,5 cm³ 2-merkaptioetanolu i 300 cm³ benzenu, a wydzielający się chlorowodór usuwa się przez przepuszczenie strumienia powietrza. Cyklizację natomiast prowadzi się w sposób identyczny jak w przykładzie I. W wyniku takiego postępowania otrzymuje się 59 g (83,7%) N-feniloamidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 79–85°C.

Przykład VII. Postępując identycznie jak w przykładzie I, do reakcji używa się 67,7 g α -chloroacetyloacet-4-metyloanilidu, 21,5 cm³ 2-merkaptioetanolu, 270 cm³ benzenu i 24,6 g octanu sodowego w 150 cm³ wody. Otrzymuje się 64,8 g (86,7% wydajności) surowego N-/4-metylofenylo/amidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, o temperaturze topnienia 85–89°C. Surowy amid poddaje się krystalizacji z mieszaniny cykloheksanu i ligroiny. Otrzymany czysty związek ma temperaturę topnienia 88–89°C. Jest ona zgodna z temperaturą topnienia podawaną w literaturze dla tego związku.

Przykład VIII. Do mieszaniny zawierającej 98,4 g α -chloroacetyloacet-3-chloroanilidu, 28 cm³ 2-merkaptioetanolu, 350 cm³ chlorku etylenu dodaje się, podczas energicznego mieszania 39,5 g rozdrobnionego bezwodnego octanu potasowego. Podczas dodawania octanu potasowego temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta do 39°C, którą utrzymuje się w ciągu 2,5 godzin. Po tym czasie odsącza się osad soli nieorganicznych, a do przesącza dodaje się 3 cm³ stężonego kwasu fosforowego i poddaje się go cyklizacji, usuwając w postaci azeotropu wydzielającą się wodę. Mieszaninę poreakcyjną ochładza się do temperatury około 20°C, przemywa wodą do uzyskania odczynu obojętnego i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 88,4 g N-/3'-chlorofenylo/amidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 (82% wydajności) o temperaturze topnienia 69–72°C, a po krystalizacji temperatura topnienia tego związku wynosi 78–79°C.

Przykład IX. Do procesu używa się 121 g α -chloroacetyloacet-3-metoksyanilidu, 35 cm³ 2-merkaptioetanolu, 450 cm³ toluenu i 41 g octanu sodowego w 250 cm³ wody. Postępując zgodnie z przykładem I, otrzymuje się surowy N-/3'-metoksyfenylo/amid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 z 84% wydajnością, którego temperatura topnienia wynosi 78–82°C. Czysty N-/3'-metoksyfenylo/amid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 topi się w 81–82°C.

Przykład X. Postępując identycznie jak w przykładzie I i stosując do reakcji 140 g α -chloroacetyloacet-3,4-dwuchloroanilidu, 35 cm³ 2-merkaptioetanolu, 41 g octanu sodowego w 250 cm³ wody oraz 450 cm³ benzenu, otrzymuje się 148,1 g technicznego 3,4-dwuchloroanilidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 101–105°C, co stanowi 97,5% wydajności teoretycznej. Związek ten poddaje się krystalizacji z cykloheksanem. Czysty związek ma temperaturę topnienia 105,5–106,5°C.

Przykład XI. Postępując zgodnie z przykładem I i używając do reakcji 22,5 g α -chloroacetyloacet-N-metyloanilidu, 7 cm³ 2-merkaptioetanolu, 85 cm³ toluenu i 8,2 g octanu sodowego w 50 cm³ wody, otrzymuje się z 87,5% wydajnością, surowy N-metylo-N-feniloamid kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 o temperaturze topnienia 107–111°C, który po krystalizacji z cykloheksanu topi się w temperaturze 111,5–112,5°C. Jest ona zgodna z temperaturą topnienia podawaną dla tego związku w literaturze.

Przykład XII. Postępuje się identycznie jak w przykładzie I i używa się do reakcji 10,2 g α -chloroacetyloacetmorfolidu, 3,5 cm³ 2-merkaptioetanolu, 4,9 g octanu potasowego w 20 cm³ wody i 50 cm³ benzenu.

Otrzymuje się 9,6 g (83,5% wydajności) surowego morfolidu kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5, który poddaje się destylacji pod ciśnieniem 0,4 mm Hg w temperaturze 169–172°C. Czysty związek destyluje się w temperaturze 172°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 polegający na kondensacji podstawionych przy azocie amidów kwasu α -chloroacetylooctowego z 2-merkaptioetanolem w obecności rozpuszczalnika organicznego z dodatkiem wody lub bez, przy czym uzyskany produkt pośredni, którym jest N-podstawiona pochodna α /2-hydroksyetylotio/acetyloacetamidu poddaje się cyklizacji w znany sposób, a produkt końcowy wyodrębnia się znanymi sposobami, z n a m i e n n y, t y m, że kondensację prowadzi się w środowisku kwaśnym a odszczepiający się chlorowodór usuwa się przez przepuszczenie przez mieszaninę reakcyjną powietrza, lub gazu obojętnego.

2. Sposób wytwarzania amidów kwasu 2,3-dwuwodoro-6-metylo-1,4-oksatiinokarboksylowego-5 polegający na kondensacji w środowisku kwaśnym podstawionych przy azocie amidów kwasu α -chloroacetylooctowego z 2-merkaptotetanolem w obecności rozpuszczalnika organicznego z dodatkiem wody lub bez, przy czym uzyskany produkt pośredni, którym jest N-podstawiona pochodna α -2-hydroksyetylotio/-acetyloacetamidu poddaje się cyklizacji w znany sposób a produkt końcowy wyodrębnia się znanymi sposobami, z n a m i e n n y t y m, że kondensację prowadzi się w środowisku kwaśnym a odszczepiający się chlorowodór usuwa się przez dodanie soli litowców lub berylowców kwasów karboksylowych lub sulfonowych korzystnie mrówczanu, octanu, propionianu benzeno- albo toluenosulfonianu sodowego, potasowego, amonowego lub wapniowego.