

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219932
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 11 80
(21) (PV 7447-80)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 125/067
C 07 D 307/78
//A 01 N 47/10

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 11 79

(CI-1984) Maďarská lidová republika

(72)
Autor vynálezu

LUGOSI GYÖRGY, FELSÖGÖD, SIMAY ANTAL dr., BODNÁR JÁNOS,
TURCSÁN ISTVÁN, JELINEK ISTVÁN, SOMFAI ÉVA dr.,
SIMÁNDI LÁSZLÓ, BUDAPEŠT (MLR)

(73)
Majitel patentu

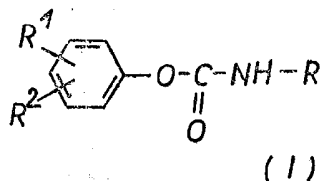
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů fenylesterů karbamové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů fenylesterů karbamové kyseliny acylací příslušných fenolů.

Fenylestery karbamové kyseliny vyrobiteľné způsobem podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I



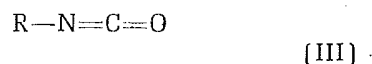
kde R znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, cyklohexylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu se 7 až 16 atomy uhlíku, jakož i alespoň jednu alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituované deriváty uvedených skupin, R¹ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R² atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě jsou alkylové a/nebo

2

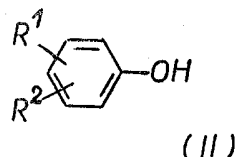
alkoxylové skupiny ve významu R¹ a R² spojeny do kruhu vazbou C—C.

Většina sloučenin obecného vzorce I nachází použití v zemědělství jako prostředky pro ochranu rostlin.

Je obecně známé, že sloučeniny obecného vzorce I se většinou vyrábějí adicí isokyanátu obecného vzorce III



na fenolové deriváty obecného vzorce II



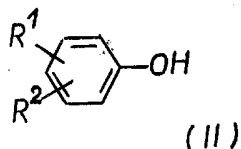
kde R, R¹ a R² mají shora uvedený význam. Nedostatkem uvedeného způsobu je skutečnost, že silně toxické isokyanáty, napadající sliznice, vyvolávají problémy bezpečnosti práce a ochrany zdraví, čímž se technologický proces značně komplikuje. Nedostatkem je dále silně exotermický charakter adiční reakce, vyvolávající — zejména u isokyanátů s nízkou teplotou varu — další technologické problémy, popřípadě vytváří mož-

nost pro průběh nežádoucích vedlejších reakcí. Doprava a skladování některých isokyanátů vyžadují speciální opatření a speciální obaly, což způsobuje vícenáklady. Možnost opatření isokyanátů je ve světovém měřítku omezena.

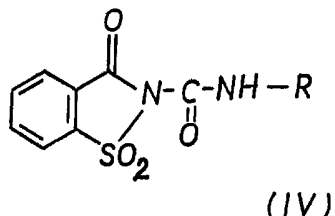
Sloučeniny obecného vzorce I lze principiálně vyrábět též reakcí sloučenin obecného vzorce II s polysubstituovanými chloridy karbamové kyseliny. Polysubstituované chloridy karbamové kyseliny jsou však — na rozdíl od svých disubstituovaných analogů — nestálé látky, které se za odštěpení chlorovodíku rozpadají na isokyanáty. Tyto nestálé sloučeniny mohou vznikat též adicí chlorovodíku na isokyanáty, nelze však počítat s tím, že jsou schopné acylovat nukleofilní činidla, například sloučeniny obecného vzorce II, bez předchozího odštěpení chlorovodíku. Nedostatky uvedené v souvislosti s isokyanáty kromě toho trvají i u monosubstituovaných chloridů karbamové kyseliny.

Další možnosti výroby sloučenin obecného vzorce I je reakce sloučenin obecného vzorce II s fosgenem a následující acylace získaných derivátů esterů chlormravenčí kyseliny s aminy obecného vzorce $R-NH_2$, kde R má shora uvedený význam. Nedostatkem tohoto způsobu je nutnost pracovat s neobvykle jedovatým fosgenem.

Nyní bylo zjištěno, že deriváty fenylesterů karbamové kyseliny obecného vzorce I lze vyrábět o velké čistotě a s dobrým výtěžkem tím způsobem, že se fenoly obecného vzorce II



kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, acylují deriváty N-karbamoylsacharinu obecného vzorce IV



kde R má shora uvedený význam, v přítomnosti báze.

Jako báze lze použít anorganické báze, zejména hydroxidy alkalických kovů, jejich uhličitany a hydrogenuhličitany, hydroxidy kovů alkalických zemin, jejich uhličitany a hydrogenuhličitany, avšak též organické báze, jako terciární aminy, zejména triethylamin. Báze se používá alespoň v ekvimolárním množství, vztaženo na acylační činidlo,

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce IV se provádí v organickém rozpouštědle nebo v prostředí vodného organického rozpouštědla. Jako organická rozpouštědla přicházejí v úvahu uhlovodíky, nižší ketony nebo estery (aceton, methylethylketon, ethylacetát), ethery (dioxan, tetrahydrofuran), chlorované uhlovodíky (chloroform, dichlorethan), nižší amidy kyselin (formamid, dimethylformamid). S výhodou se používají rozpouštědla, v nichž je rozpustná alespoň jedna z výchozích látek a báze, vznikající sloučenina obecného vzorce I však rozpustná není nebo je v roztoku v takové formě, že při jejím vysrážení nevypadnou společně jiné složky. Při použití anorganickýchází se za účelem čištění produkt v případě nutnosti rozplaví ve vodě. S ohledem na skutečnost, že solné adukty, vznikající z organickýchází jsou rozpustné v organických rozpouštědlech, je výhodnější používat organické báze, zejména v systémech, v nichž je vzniklá sloučenina obecného vzorce I nerozpustná, zatímco organická báze a adukt sacharinu jsou rozpustné.

Reakce sloučenin obecného vzorce II a IV lze provádět při teplotách 0 až 100 °C. Výhodná je reakce při teplotě místnosti. Vzniklé konečné produkty se výhodně oddělí krystalizací nebo vystrážením vhodným rozpouštědlem, zatímco sacharin, odštěpený v reakci, zůstává ve formě své soli s zází a popřípadě se může jednoduše oddělit a opět použít k výrobě acylačního činidla obecného vzorce IV.

Novost způsobu spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce I až dosud daly vyrobit pouze adičními reakcemi nebo dvoustupňovými substitučními reakcemi, zatímco způsobem podle vynálezu výroba sloučenin obecného vzorce I probíhá v jednom stupni substituční reakcí. Tím je možné vyrábět sloučeniny ve vodném prostředí.

Způsob podle vynálezu je výhodný též proto, že oproti známým způsobům se nepoužívají toxická kapalná nebo tuhá acylační činidla. Deriváty N-karbamoylsacharinu jsou tuhé, krystalické sloučeniny, jež se snadno skladují a manipulují. S nimi prováděná acylační reakce je méně exotermická než například reakce isokyanátů. Tím nevznikají škodlivé vedlejší reakce a sloučeniny obecného vzorce I lze získat o velké čistotě a s dobrým výtěžkem.

Vynález je dále blíže objasněn na základě příkladů provedení.

Příklad 1

4,3 g (0,025 molu) methyl-N-(3-hydroxy-fenyl)karbamátu se nechá reagovat v 15 ml acetonu v přítomnosti 2,56 g (0,025 molu) triethylaminu se 7,3 g (0,025 molu) sulfimidu kyseliny N-fenylkarbamoylbenzoové (t. t. 184 až 186 °C) při 40 °C 15 minut. K reak-

ní směsi se přidá 40 ml vody a ochladí na 5 až 10 °C. Po půl hodině se produkt odfiltruje, promyje a vysuší. Získá se 5,5 g 3-methoxykarbonylamino-fenyl-N-fenylkarbamátu, tajícího při 150 až 152 °C. Sulfamid benzoové kyseliny lze z matečného louhu vysrážet chlorovodíkovou kyselinou.

Příklad 2

3,35 g (0,025 molu) 2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-olu se nechá reagovat v 15 ml acetonu v přítomnosti 2,56 g (0,025 molu) triethylaminu a 6 g (0,025 molu) sulfimidu N-methylkarbamoylbenzoové kyseliny při 50 °C po dobu 15 minut. Reakční směs se zředí 100 ml vody a ochladí na teplotu místnosti. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a pak vysuší. Získá se 3,1 g 2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-N-methylkarbamátu, který taje při 150 až 152 °C. Sulfimid benzoové kyseliny lze z matečného louhu reagovat vysrážením kyselinou.

Příklad 3

1,5 g sulfimidu N-methylkarbamoylbenzoové kyseliny se suspenduje ve směsi 1,0 g 2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-olu, 5 ml acetonu a 5 ml vody. Při teplotě místnosti se přikape za míchání během 20 minut 0,6 g triethylaminu rozpuštěného ve směsi 2 ml acetonu a 1 ml vody. Pak se k reakční směsi přikape během 30 minut 20 ml vody. Po 1 1/2hodinovém míchání se krystaly odfiltrují, promyjí vodou a pak vysuší. Získá se 0,745 g 2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-N-methylkarbamátu, který taje při 150 až 152 °C.

Příklad 4

4,3 g (0,025 molu) methyl-N-(3-hydroxyfenyl)karbamátu se povaří v 15 ml acetonu v přítomnosti 2 g (0,0145 molu) uhlíkatu draselného se 7,3 g (0,025 molu) sulfimidu N-fenylkarbamoylbenzoové kyseliny (t. t. 184 až 186 °C) po dobu 15 minut pod zpětným chladičem. K reakční směsi se přidá 40 ml vody a ochladí na 55 až 10 °C. Po jedné hodině se sraženina odfiltruje, promyje a vysuší. Získá se 5,8 g 3-methoxykarbonylamino-fenyl-N-fenylkarbamátu, který taje při 150 až 152 °C.

Příklad 5

4,5 g (0,025 molu) ethyl-N-(3-hydroxyfenyl)karbamátu se nechá reagovat v 15 ml acetonu v přítomnosti 2,56 g (0,025 molu) triethylaminu se 7,3 g (0,025 molu) sulfimidu N-fenylkarbamoylbenzoové kyseliny při 40 °C po dobu 15 minut. Po přidání 40 ml vody se směs ochladí na 5 °C. Po 30minutovém stání se produkt odfiltruje, promyje a vysuší. Získá se 5,7 g 3-ethoxykarbonylami-

nofenyl-N-fenylkarbamátu, který taje při 117 až 119 °C.

Příklad 6

4,3 g (0,025 molu) methyl-N-(3-hydroxyfenyl)karbamátu se nechá reagovat v 15 ml acetonu v přítomnosti 2,56 g (0,025 molu) triethylaminu se 7,9 g (0,025 molu) sulfimidu N-(3-methylfenyl)karbamoylbenzoové kyseliny při 30 °C po dobu 30 minut. Po přidání 50 ml vody se směs ochladí na 5 až 10 °C. Po 30minutovém stání se produkt odfiltruje, promyje a vysuší. Získá se 5,3 g 3-methoxykarbamoyl-fenyl-3'-methylfenylkarbamátu, který taje při 140 až 142 °C. Z matečného louhu lze regenerovat vysrážením kyselinou chlorovodíkovou 3,5 g (76 %) sulfimidu benzoové kyseliny. To je možné ve všech shora uvedených příkladech.

Příklad 7

5 g sulfimidu N-methylkarbamoylbenzoové kyseliny se suspenduje ve směsi z 2,67 g 2-chlorfenolu a 50 ml acetonu, suspenze se ochladí na 5 °C a pak se za stálého míchání přidá po kapkách roztok 2,9 g triethylaminu ve 30 ml acetonu. Během přidávání (2 hodin) nepřekročí teplota směsi 6 °C. Reakční směs se při uvedené teplotě míchá 12 hodin a poté se přidá 240 ml destilované vody. Nato se směs extrahuje třikrát 30 ml etheru. Spojené etherové extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a pak odpaří ve vakuu při nejvýše 30 °C. Získá se 3,13 g 2-chlorfenyl-N-methylkarbamátu, který po překrystalování z n-pentanu taje při 90 až 91 °C.

Příklad 8

5 g sulfimidu N-methylkarbamoylbenzoové kyseliny se suspenduje ve směsi z 2,6 g 2-methoxyfenolu a 50 ml acetonu. Za stálého míchání se přikape při teplotě místnosti během 1 hodiny roztok 2,9 ml triethylaminu ve 30 ml acetonu. Reakční směs se míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá 240 ml destilované vody. Směs se extrahuje třikrát po 30 ml etheru. Spojené etherové extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a pak odpaří ve vakuu při teplotě nejvýše 30 °C. Získá se 2,43 g 2-methoxyfenyl-N-methylkarbamátu, který po překrystalování z n-pentanu taje při 90 až 92 stupňů Celsia.

Příklad 9

2,4 g sulfimidu N-methylkarbamoylbenzoové kyseliny se suspenduje ve směsi z 1,63 gramu 2-methoxy-4-kyanomethylenfenolu a 15 ml acetonu. Za stálého míchání se k suspenzi přikape při teplotě místnosti během jedné hodiny roztok 1,4 ml triethylaminu

v 5 ml acetonu. Směs se míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se k ní přidá 65 ml destilované vody. Směs se odstaví na 16 hodin při 5 °C, pak se vypadlý 2-methoxy-4-kyanomethylenfenyl-N-methylkarbamát odfiltruje a promyje vodou 5 °C teplou. Získá se 0,72 g produktu, který taje při 138 až 139 °C; Analýza:

Vypočteno:

C 59,99 % H 5,45 % N 12,72 %, nalezeno:

C 60,05 % H 5,52 % N 12,65 %.

Matečný loup se promyje třikrát po 10 ml etheru, spojené etherové extrakty se vysuší nad bezvodým síranem sodným a odpaří ve vakuu při nejvýše 30 °C. Získá se takto dalších 0,95 g produktu.

Příklad 10

5 g sulfimidu N-butylkarbamoylbenzoové kyseliny se suspenduje ve směsi z 1,67 g fenolu a 50 ml destilované vody. K suspenzi se přikape při teplotě místnosti za stálé-

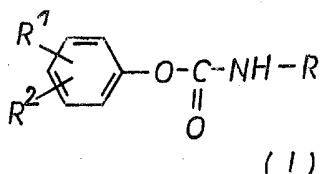
ho míchání během 5 hodin 0,71 g hydroxidu sodného v 50 ml destilované vody. Reakční směs se míchá další tři hodiny, poté extrahuje třikrát po 30 ml etheru a spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným, načež se odpaří ve vakuu při nejvýše 30 °C. Získá se fenyl-N-butylkarbamát, jehož teplota varu je 145 až 148 °C/270 Pa.

Příklad 11

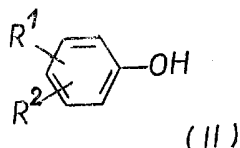
5 g sulfimidu N-terc.butylkarbamoylbenzoové kyseliny a 1,9 g 4-methylfenolu se zahřejí v 50 ml chloroformu až k teplotě varu. Pak se přidá za stálého míchání během jedné hodiny 2,5 ml triethylaminu ve 30 ml chloroformu po kapkách. Smě se pak povaří jednu hodinu a odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozmíchá se 100 ml etheru. Vypadlá triethylaminová sůl sulfimidu benzoové kyseliny se odfiltruje a filtrát odpaří ve vakuu při nejvýše 30 °C. Získá se 2,4 g 4-methylfenyl-N-terc.butylkarbamátu, který taje po překrystalování z petrolejového etheru při 130 až 132 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

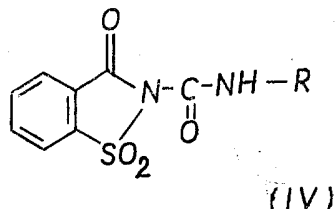
1. Způsob výroby derivátů fenylesterů karbamové kyseliny obecného vzorce I



kde R znamená alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, cyklohexylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu se 7 až 16 atomy uhlíku, jakož i alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituované deriváty uvedených skupin, R¹ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylaminovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R² atom vodíku, halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě jsou alkylové a/nebo alkoxylové skupiny ve významu R¹ a R² spojeny do kruhu vazbou C—C, O-acylací fenolových derivátů obecného vzorce II



kde R¹ a R² mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se k acylaci používá derivátů N-karbamoylsacharinu obecného vzorce IV



kde R má shora uvedený význam, v přítomnosti báze v organickém rozpouštědle nebo v prostředí vodního organického rozpouštědla nebo ve vodě.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se acylace provádí v přítomnosti alespoň ekvivalentního množství báze, vztaženo na acylační činidlo.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se použijí anorganické báze, zejména hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů, hydroxidy, uhličitany a hydrogenuhličitany kovů alkalických zemin, nebo terciární aminové báze, zejména triethylamin.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se acylace provádí při teplotách 0 až 100 °C, zejména při teplotě místnosti.

OPRAVA

k PVP č. 219 932 (51) Int. Cl.³ C 07 C 125/067, C 07 D 307/78,

//A 01 N 47/10

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 09 85

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
