

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

87760

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 43/14

Zgłoszono: 27.12.72 (P. 159868)

Pierwszeństwo: 07.01.72 Japonia

Int. Cl.² C07C 43/17

Zgłoszenie ogłoszono: 30.10.73

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1977

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Meiji Seika Kaisha Ltd., Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych eterów alkilo-2,3,3-trójjodoallilowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych eterów alkilo-2,3,3-trójjodoallilowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową taką, jak: metylowa, etylowa, n-propylowa lub izopropylowa.

Wytwarzane sposobem według wynalazku etery alkilo-2,3,3-trójjodoallilowe są nowymi związkami, wykazującymi szerokie działanie przeciwbakteryjne i znajdują zastosowanie jako środki dezynfekujące i bakteriobójcze.

Według wynalazku te nowe związki wytwarza się na drodze przyłączenia jodu do eterów alkilo-3-jodo-2-propinyłowych o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Reakcja przyłączenia przebiega selektywnie przy użyciu eterów alkilo-3-jodo-2-propinyłowych o ogólnym wzorze 2 jako substancji wyjściowych i dlatego produkty końcowe o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się z dużymi wydajnościami i o dużej czystości. Oczyszczanie produktów jest bardzo łatwe na skalę przemysłową, a ponadto substancje wyjściowe są tanie.

Niektóre związki o ogólnym wzorze 2 są znane. Większość z nich łatwo wytwarza się. I tak na przykład eter metylo-3-jodo-2-propinyłowy /R oznacza grupę metylową we wzorze 2/, to jest jedną z substancji wyjściowych o ogólnym wzorze 2, można wytwarzać sposobem opisanym przez R. Lespiau's, Ann. Chim. (Paris), Vol, 11, str. 269 (1897).

2

Etery alkilo-3-jodo-2-propinyłowe o ogólnym wzorze 2, otrzymuje się z alkoholu propargilowego przez poddanie reakcji z siarczanem lub sulfonianem alkilu w obecności ługu z wytworzeniem eteru alkilo 2-propinyłowego o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, po czym uzyskany eter poddaje się zonojodowaniu.

W sposobie według wynalazku produktami pośrednimi nie są halogenek propargilowy lub eter dwuhalopropylometylowy, lecz alkilowanie alkoholu propargilowego prowadzi do eteru alkilo-2-propinyłowego. W szczególności, eter alkilo-2-propinyłowy otrzymuje się z bardzo dużą wydajnością na drodze reakcji alkoholu propargilowego stosowanego w wodnym roztworze lub bez rozpuszczalnika z siarczanem lub sulfonianem alkilu w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego.

Związek o ogólnym wzorze 3 można również otrzymywać w reakcji halogenku propargilu lub estru propargilowego kwasu sulfonowego z odpowiednim alkoholem w obecności ługu, przy czym metoda ta jest bardzo niekorzystna.

Eter alkilo-2-propinyłowy o ogólnym wzorze 3 oczyszcza się przez destylację przed jodowaniem, ale można go stosować także w stanie surowym albo po rozpuszczeniu w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym lub w wodzie. Do eteru alkilo-2-propargilowego dodaje się roztwór 1—2 moli wodorotlenku metalu alkalicznego w wodzie lub niższym alkoholu, mieszaninę miesza się w tem-

peraturze otoczenia lub bliskiej tej temperatury i wprowadza się zazwyczaj wodny roztwór 1—1,2 mola jodu lub mieszaninę jodu z jodkiem potasowym. Prowadzi to do zonojodowania do eteru alkilo-3-jodo-2-propinyłowego o wzorze 2 z dużą wydajnością.

Alternatywnie, związek o ogólnym wzorze 2 można otrzymywać przez działanie solą kompleksową miedzi na związek o ogólnym wzorze 3. Sól miedzi lub wodorotlenek miedziawy przeprowadza ten związek w acetylenek miedziowy, który poddaje się monoiodowaniu jodem uzyskując związek o ogólnym wzorze 2.

Te same wyniki, można osiągnąć stosując roztwór soli jodoniowej, zawierający jod i jodek potasowy; zamiast jodu. Jako rozpuszczalnik stosuje się zwykle wodę lub niższy alkohol.

Zgodnie z omówionymi, sposobami, selektywne monoiodowanie związku o ogólnym wzorze 3 przebiega z dużą wydajnością. Jod bardzo łatwo przyłącza się do wiązania acetylenowego, dzięki czemu dominuje reakcja przyłączenia prowadząca do odpowiedniego eteru alkilo-2,3-jodoallilowego. W wyniku aktywacji końcowego atomu węgla przy wiązaniu acetylenowym, pod wpływem zasadowego katalizatora, takiego jak wodorotlenek metalu alkalicznego, jony miedzi lub jony soli kompleksowej miedzi, pierwszy etap reakcji monoiodowania przebiega selektywnie, przy czym powstanie eteru alkilo-2,3-jodoallilowego w wyniku niepożądanego reakcji ubocznej można bardzo wyraźnie zmniejszyć.

Opisane powyżej monoiodowanie można również przeprowadzić na drodze reakcji związku o ogólnym wzorze 3 z jodem w ciekłym amoniaku przy użyciu organicznej aminy, takiej jak morfolina lub trójetylamina, jako zasadowego katalizatora.

Nowy eter alkilo-2,3,3-trójjodoallilowy o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się przez wprowadzenie prawie równoważnej ilości jodu do związku o ogólnym wzorze 2, który oczyszcza się uprzednio np. przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem albo stosuje się w postaci surowej w roztworze odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, po czym mieszaninę miesza się w temperaturze około 50—80°C.

Odpowiednim dla tej reakcji rozpuszczalnikami jest związek, który nie reaguje z jodem. Przykładem takiego rozpuszczalnika jest chloroform, dwuchlorometan, czterochlorek węgla, dioksan, niższe alkohole, kwas octowy i woda.

Reakcja przyłączania jodu nawet w niskich temperaturach (poniżej temperatury pokojowej) promowana jest przez wystawienie mieszaniny reakcyjnej na działanie światła w czasie przebiegu reakcji, co prowadzi do skrócenia czasu reakcji. Napromienienie światłem doprowadza do minimum powstawanie produktów rozpadu i często produkt otrzymuje się z bardzo dobrą wydajnością.

Zastosowanie nadmiaru jodu, zazwyczaj około 1,1—1,5 również może skrócić czas reakcji, nie wpływa jednak w takiej mierze na reakcję rozkładu termicznego. Zakończenie reakcji można określać przez miareczkowanie nieprzereagowanego jodu standardowym roztworem tiosiarczanu sodowego.

Po zakończeniu reakcji, nadmiar jodu usuwa się, dodając wodny roztwór tiosiarczanu sodowego, wy-

trząsa się mieszaninę i oddziela warstwę wodną. Końcowy produkt można uzyskać przez przemycie warstwy rozpuszczalnika wodą, zateżenie i krystalizację, a w końcu przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika. Jeśli produkt jest ciekły, wówczas oleistą pozostałość oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem lub czystą substancję wydziela się chromatograficznie na tlenku glinu.

Eter metylo-2,3,3-trójjodoallilowy otrzymuje się na przykład przez przyłączenie jodu do eteru metylo-3-jodo-2-propinyłowego.

Eter metylo-2,3,3-trójjodoallilowy topi się w temperaturze 43,5—44,5°C i wykazuje szerokie działanie przeciwbakteryjne przeciw mikroorganizmom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, wskazanym w tabeli I.

Tabela I
Przeciwbakteryjne działanie eteru metylo-2,3,3-trójjodoallilowego

Bakteria	Minimalne stężenie hamujące rozwój, mcg/ml
Staphylococcus aureus 209-p	6,25
Streptococcus hemolyticus	12,5
Diplococcus pneumoniae Type I	10-1
Bacillus subtilis PC1 219	10-1
Salmonella typhi 0-901-W	3,12
Escherichia coli Communis	10-1
0-16	6,25
0-20	0,78
0-78	3,12
0-83	12,5
0-135	3,12
0-139	12,5
0-142	6,25
Mycobacterium tuberculosis H37RV	10-1
El-tor vibrio	3,12
Trichophyton asseroides	1,56
Aspergillus fumigatus	
Saito	3,12
Candida albicans	
Totuka	3,12
Cryptococcus neoformans 301	0,78

Związek wykazuje niską toksyczność dla drobiu i świń na co wskazują podane w tabeli II wartości LD₅₀ dla myszy.

Tabela II
Toksyczność LD₅₀ u myszy

Podawanie doustne	powyżej 1000 mg/Kg
Podawanie dootrzewnowe	50—100 mg/Kg

Jak wiadomo LD₅₀ lub przeciętna dawka śmiertelna oznacza dawkę, przy której ginie połowa testowanych zwierząt i im większa wartość LD₅₀, tym mniejsza jest toksyczność badanej substancji.

Niżej podane przykłady ilustrują wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Otrzymywanie eteru metylo-2,3,3-trójjodoallilowego:

16 g eteru metylo-3-jodo-2-propinyłowego rozpuszcza się w 80 ml chloroformu i dodaje się 25,4 g sproszkowanego jodu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną na łaźni w temperaturze 70°C, po czym pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 70°C i wytrząsa się, stopniowo dodając 1 n roztwór wodny tiosiarczanu sodowego aż do zaniku zabarwienia jodu. Wodną warstwę usuwa się, a warstwę chloroformu przemywa się wodą, rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje się 30 g surowych kryształów. Surowe kryształy krystalizuje się z metanolu i otrzymuje się 29,5 g, to jest z wydajnością 79%, prawie bezbarwnych, od podłużnych do płaskich, kryształów o temperaturze topnienia 43,5–44,5°C. Wyniki analizy elementarnej. Wartości obliczone dla $C_8H_9OJ_3/450$: C-10,07 i H-1,12, wartości oznaczone: C-9,62 i H-1,31. Widmo NMR (CCl_4): δ /ppm/, 3,32 /singlet, 3H, CH_2O -, 4,04 /singlet, 2H, $-CH_2O$ -. Uwaga: wartości δ uzyskano przy użyciu tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego.

Przykład II. Otrzymywanie eteru etylo-2,3,3-trójjodoallilowego.

16 g eteru etylo-3-jodo-propinyłowego o temperaturze wrzenia 50–52°C/4 mmHg rozpuszcza się w 100 ml chloroformu i dodaje się 20 g jodu. Mieszaninę miesza się i napromienia światłem lampy wolframowej o mocy 500 W do zastosowań fotograficznych. W trakcie reakcji mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze poniżej 10°C, chłodząc lodem. Gdy zabarwienie jodu prawie zaniknie, do mieszaniny dodaje się 1 n wodnego roztworu tiosiarczanu sodowego i miesza się w celu usunięcia nieprzereagowanego jodu. Warstwę chloroformu przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym.

Rozpuszczalnik odparowuje się i uzyskuje się 32 g oleistej substancji, która jest prawie czystym eterem etylo-2,3,3-trójjodoallilowym /R oznacza grupę etylową we wzorze 1/. W wyniku destylacji otrzymanego oleju pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się ciecz o temperaturze wrzenia 108–110°C przy 0,27 mmHg. Widmo NMR: ($CDCl_3$): δ /ppm/, 1,36 /triplet, $J=7$ cps, 3H, $-CH_3$ -, 4,19 /singlet, 2H, $-O-CH_2$ -.

Przykład III. Otrzymywanie eteru izopropylo-2,3,3-trójjodoallilowego.

2,8 g eteru izopropylo-3-jodo-2-propinyłowego o temperaturze wrzenia 63–65°C/6 mmHg rozpuszcza się w 30 ml chloroformu i dodaje się 3,2 g jodu. Przeprowadza się taką samą reakcję i obróbkę mieszaniny reakcyjnej, jak to opisano w przykładzie II. Z chloroformowego ekstraktu odparowuje się chloroform i uzyskuje się 4,65 g, to jest z wydajnością 77,5% kryształów. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się 3,25 g bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 43,5–44°C. Wyniki analizy elementarnej. Wartości obliczone dla $C_8H_9OJ_3$ /477,8/: C-15,07 i H-1,90, wartości oznaczone: C-15,07 i H-1,82.

Przykład IV. Otrzymywanie eteru n-propylo-2,3,3-trójjodoallilowego.

8,4 g eteru n-propylo-3-jodo-2-propinyłowego o temperaturze wrzenia 69–70°C/5,2 mmHg rozpuszcza się w 50 ml chloroformu i dodaje się 9,5 g jodu. Przeprowadza się taką samą reakcję i obróbkę mieszaniny reakcyjnej, jak w przykładzie II. W końcu, z ekstraktu odparowuje się chloroform i uzyskuje się 17,3 g oleistej substancji. Olej ten rozpuszcza się w metanolu i krystalizuje. Otrzymuje się 12,8 g jasno-żółtych kryształów o temperaturze topnienia 33,5 do 34°C. Wyniki analizy elementarnej. Wartości obliczone dla $C_8H_9OJ_3$ /447,8/: C-15,07 i H-1,90, wartości oznaczone: C-15,05 i H-1,89.

Przykład V. Otrzymywanie eteru metylo-3-jodopropargilowego.

44,8 g alkoholu propargilowego i 93,4 g 96%-owego wodorotlenku potasowego rozpuszcza się w 80 ml wody. Wodny roztwór miesza się w temperaturze około 15°C i w ciągu około 1 godziny wkrapla się do niego 100,8 g siarczanu dwumetylu, po czym mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 60°C. Do reaktora dołącza się kolumnę destylacyjną i mieszając w temperaturze 60°C zbiera się destylat. W końcu temperaturę łaźni podnosi się do 80°C i zbiera się cały destylat. Otrzymuje się 61 g destylatu o temperaturze wrzenia 58 do 65°C. Produkt identyfikuje się jako eter metylopropargilowy (czystość 78%, wydajność 96%), zawierający małą ilość metanolu (chromatografia gazowa i NMR).

Widmo NMR ($CDCl_3$): δ /ppm/: 4,07 /dublet, $J=2$ cps, 2H, $-CH_2O$ -, 3,36 /singlet, 3H, $-O-CH_3$ -, 2,48 /triplet, $J=2$ cps, 1H, $HC=C$ -. Ponadto widmo NMR wskazuje sygnał przy 3,27 ppm dla protonu grupy metylowej metanolu.

7 g uzyskanego eteru metylopropargilowego, zawierającego około 22% metanolu, miesza się z roztworem 11,2 g wodorotlenku potasowego w 20 ml wody. Mieszaninę miesza się starannie w temperaturze pokojowej i w kilku porcjach dodaje się 25,4 g jodu. Mieszaninę miesza się w ciągu około 1 godziny w temperaturze pokojowej. Produkt ekstrahuje się 50 ml chloroformu. Warstwę chloroformu przemywa się wodą i odwadnia nad bezwodnym siarczanem sodowym. Chloroform odparowuje się i uzyskuje się 15 g bezbarwnej, przezroczystej cieczy, która jest prawie czystym eterem metylo-3-jodo-2-propinyłowym (we wzorze 2, R oznacza grupę metylową). Produkt oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się 13 g (to jest z wydajnością 95,5%) będącej czystym produktem cieczy o temperaturze wrzenia 39–40°C/2 mmHg.

Działając w tych samych warunkach odpowiednimi reagentami na alkohol propargilowy otrzymuje się z wydajnością 84,5% eter etylo-3-jodo-2-propinyłowy o temperaturze wrzenia 50–52°C/4 mmHg, z wydajnością 51,0% eter izopropylo-3-jodo-2-propinyłowy o temperaturze wrzenia 63–65°C/6 mmHg oraz z wydajnością 74,5% eter n-propylo-3-jodo-2-propinyłowy o temperaturze wrzenia 69–70/5,2 mmHg.

Przykład VI. Otrzymywanie eteru metylo-2,3,3-trójjodoallilowego.

16 g eteru metylo-3-jodo-2-propinyłowego rozpuszcza się w 80 ml chloroformu i dodaje się 25,4 g sproszkowanego jodu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną na łaźni w temperaturze 70°C i pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Następnie ogrzewa się ją do temperatury 70°C i wytrząsając, dodaje się 1 n, wodnego roztworu tiosiarczanu sodowego aż do zaniku zabarwienia jodu. Warstwę wodną oddziela się, a warstwę chloroformową przemywa się wodą i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskuje się 30 g surowych kryształów.

Surowe kryształy krystalizuje się z metanolu i otrzymuje się 29,5 g, to jest z wydajnością 79%, prawie bezbarwnych, podłużnych do płaskich kryształów o temperaturze topnienia 43,5—44,5°C. Wyniki analizy elementarnej. Wartości obliczone dla $C_4H_5OJ_3/450$: C-10,07, H-1,12, wartości oznaczone: C-9,62 i H-1,32.

Widmo NMR $/CCl_4/\delta/ppm$: 3,32/singlet, $3H, CH_3$ O-, 4,04 /singlet, 2H, $-CH_2-O-$ /. Uwaga! Wartości widma NMR oznaczono przy użyciu tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego.

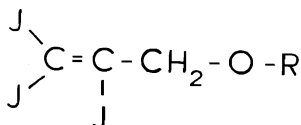
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych eterów alkilo-2,3,3-trójjodoallilowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową taką, jak metylowa, etylowa, n-propylowa lub izopropylowa, **znamienny tym**, że eter alkilo-3-jodo-2-propinyłowy o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z jodem.

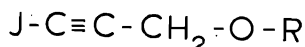
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50—80°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się poniżej temperatury pokojowej z jednoczesnym napromieniowaniem światłem.

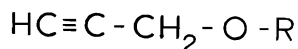
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się nadmiar jodu.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3