



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214683
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07:D 261/08
//A 01 N 43/80

- (22) Přihlášeno 19 12 79
(21) (PV 9052-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 12 78
(971158) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 31 08 81
(45) Vydáno 15 09 84

- (72) Autor vynálezu HOWE ROBERT KENNETH, BRIDGETON, MISSOURI, LIU KOU CHANG, WOODHAVEN, NEW YORK (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu MONSANTO COMPANY, ST. LOUIS, MISSOURI (Sp. st. a.)

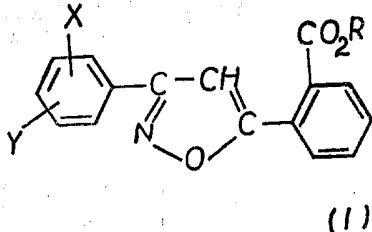
(54) Způsob výroby 3-aryl-isoxazol-5-yl-benzoové kyseliny a jejích esterů

1

2

Tento vynález se týká nových 3'-(substituovaných fenyl)spiro[isobenzofuran-1-(3H),5'-(4'H)-isoxazol]-3-onů, způsobu jejich výroby a rovněž i jejich použití jako herbicidních prostředků a regulátorů růstu rostlin, zvláště pro regulaci sójových bobů. Tento vynález se také týká použití nových sloučenin jako meziproductů při výrobě jistých isoxazol-5-yl-benzoátů, které jsou účinné jako herbicidy a regulátory růstu rostlin.

Tento vynález se týká způsobu výroby isoxazol-5-yl-benzoátů, které se používají v zemědělství jako účinné prostředky k regulaci růstu rostlin. Isoxazol-5-yl-benzoáty vyráběné podle tohoto vynálezu mají následující obecný vzorec I,

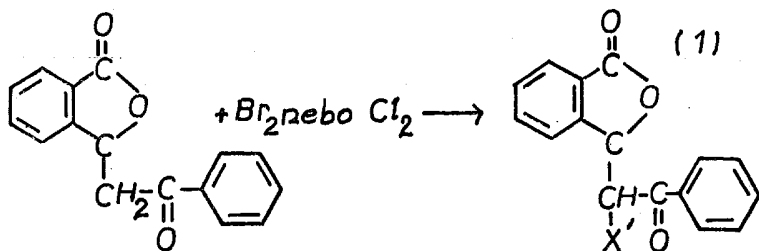


v němž

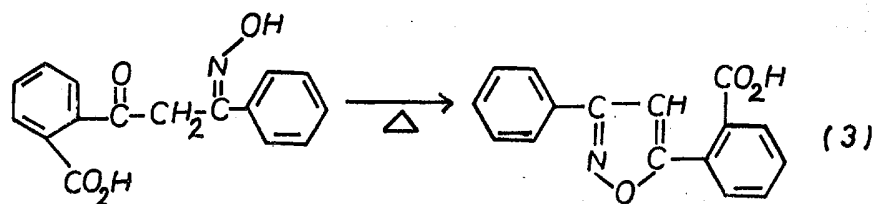
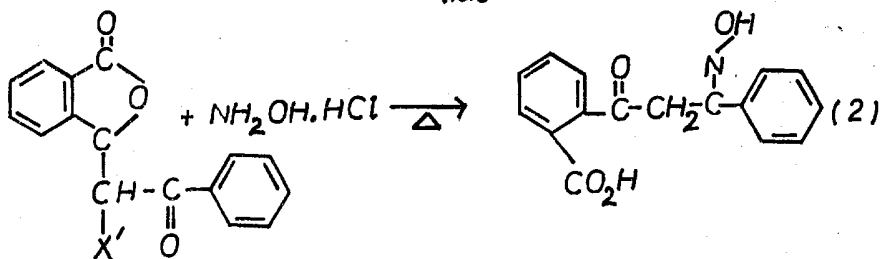
R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, chloru, fluoru, methylovou, methoxylovou, trifluormethylovou, fenoxyllovou, fenylovou a kyano-ovou skupinu.

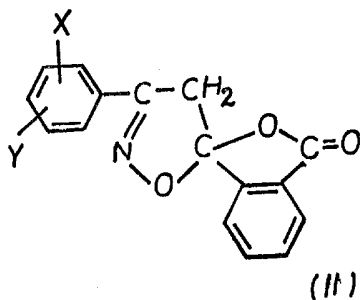
Takové isoxazol-5-yl-benzoáty lze vyrobit postupem popsaným v belgickém patentu č. 837 454. Tento způsob však zahrnuje následující tři stupně:



kde $X' = \text{Cl}$ nebo Br



Podle vynálezu se 3-aryl-isoxazol-5-yl-benzoová kyselina a její estery vyrábějí tak, že se spiro-sloučenina obecného vzorce II,



v němž X a Y mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



v němž R má shora uvedený význam, za kyselých podmínek při teplotě, která se pohybuje mezi teplotou místnosti a teplotou varu sloučeniny obecného vzorce III.

Ze shora uvedeného vyplývá, že způsob podle vynálezu je jednostupňový, zatímco způsob uvedený v belgickém patentu č. 837 454 vyžaduje tři stupně. Snížení počtu stupňů je výhodné, neboť se tím ušetří lidská práce i celkové náklady.

Použití specifické kyseliny není kritické.

Použití silnějších kyselin však zvyšuje reakční rychlost. Výhodnými jsou tedy silné kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, sírová, methansulfonová, toluensulfonová a podobné.

Ačkoliv se reakce může provádět při teplotě místnosti, s výhodou se provádí při teplotě varu nebo blízko teploty varu hydroxylové sloučeniny.

Reakci lze provádět za tlaku vyššího, než je tlak atmosférický. S výhodou se však reakce provádí za atmosférického tlaku.

Je třeba poznamenat, že vynález se týká vedle výroby příslušných esterů také výroby 3-aryl-isoxazol-5-yl-benzoové kyseliny.

Volná kyselina se vyrábí jedním ze dvou následujících způsobů.

Podle prvního způsobu se spiro-sloučenina štěpí vodnou kyselinou bez přítomnosti jakéhokoliv alkoholu. Jinými slovy, postupuje se podle shora uvedené reakce s tím, že R znamená atom vodíku. Podle druhého způsobu se volná kyselina vyrábí zpracováním spiro-sloučeniny s alkoholem za nízkých teplot. Za nízkých teplot, anebo při krátkém zpracovávání je výroba volné kyseliny výhodnější. Může se tedy vytvářet směs, která obsahuje volnou kyselinu i její ester. Množství esteru, které se vyrobí podle nového způsobu, závisí na teplotě zpracovávání a na délce reakční doby. Jestliže se vyrábí ester, zpracování se provádí s výhodou při teplotě varu nebo blízko teploty varu hydroxy-sloučeniny po dostatečně dlouhou dobu tak, aby se spiro-sloučenina převedla na ester. Za těchto podmínek se vyrobí jen nepatrné množství volné kyseliny. Jestliže se při zpracování používají nižší teploty, vyrobí se větší množství volné kyseliny. Jestliže se vyrábějí estery, pak je výhodné používat nadbytek hydroxysloučeniny.

Bylo nalezeno, že spiro-sloučeniny jsou v hydroxysloučenině obvykle rozpustné. Jestliže se spiro-sloučenina nerozpouští snadno v uvedené hydroxysloučenině, pak se s výhodou používá inertní rozpouštědlo.

Pro ilustraci nových aspektů tohoto vynálezu jsou uvedeny následující příklady. Jsou uvedeny pro ilustraci a nikoliv jako omezení rozsahu vynálezu.

Příklad 1

Výroba methyl-2-[3-pentafluorfenyl]-5-isoxazolyl]benzoátu.

Roztok 3'-(pentafluorfenyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),5'(4'H)isoxazol]-3-onu (3,9 g, 0,0106 molu), koncentrované kyseliny sírové (0,3 ml) a methanolu (100 ml) se vaří 30 hodin pod zpětným chladičem, ochladí se a vlije se do 600 ml ledové vody. Směs se extrahuje 1 litrem etheru. Organický extrakt se pak promyje dvakrát vodou, vysuší se nad síranem vápenatým a ve vakuu se oddestiluje. Získá se 3,8 g krystalů, t. t. 96,5 až 98 °C. Rekrystalizací suro-

vého esteru ze směsi toluenu s hexanem se vyrobí 2,96 g čistého produktu ve formě bezbarvých krystalů, t. t. 97 až 98 °C.

Analýza — pro $C_{17}H_{18}F_5NO_3$

vypočteno:

55,30 % C, 2,18 % H;

nalezeno:

55,27 % C, 2,21 % H.

Příklad 2

Výroba methyl-2-[3-(p-trifluormethylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Methyl-2-[3-(p-trifluormethylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoát se vyrábí postupem podle příkladu 1. Výtěžek bezbarvého oleje je 82 %. Olej se krystaluje ze směsi toluen-hexan. Vyrobí se 2,7 g bílých krystalů, t. t. 90,5 až 92 °C.

Analýza — pro $C_{18}H_{12}F_3NO_3$

vypočteno:

62,25 % C, 3,48 % H;

nalezeno:

62,28 % C, 3,51 % H.

Příklad 3

Výroba methyl-2-[3-(o-methylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Methyl-2-[3-(o-methylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoát se vyrábí postupem podle příkladu 1. Získá se bezbarvý olej ve výtěžku 95 %. Olej (3,99 g) se čistí chromatografií na koloně silikagelu, eluce směsí toluen-ethylacetát (50 : 50). Jedna frakce obsahovala 2,49 g čistého produktu, $n_D^{25,8} = 1,6017$.

Analýza — pro $C_{18}H_{15}NO_3$

vypočteno:

73,71 % C, 5,15 % H;

nalezeno:

73,52 % C, 5,20 % H.

Příklad 4

Výroba methyl-2-[3-[3-(trifluormethyl)fenyl]-5-isoxazolyl]benzoátu.

Směs 2 g (0,006 molu) 3'-(m-trifluormethylfenyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),5'-(4'H)isoxazol]-3-onu, 2 ml koncentrované kyseliny sírové a 50 ml methanolu se vaří 17 hodin pod zpětným chladičem. Roztok se pak vlije do 100 g ledu a extrahuje se dvakrát 300 ml etheru. Etherové roztoky se spojí, promyjí se dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem vápenatým. Odstraněním rozpouštědla se získají 2 g bezbarvé

viskózní kapaliny, která krystaluje z hexanu při 0 °C. Získají se tak bezbarvé krystaly s t. t. 46 až 48 °C.

Příklad 5

Výroba methyl-2-[3-(p-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Roztok 6,3 g (0,020 molu) 3'-(p-chlorfenyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),5'(4'H)-isoxazol]-3-onu, 2 ml koncentrované kyseliny sírové a 300 ml methanolu se míchá za varu pod zpětným chladičem 20 hodin. Ochlazený roztok se vlije do vody (3 litry) a extrahuje se etherem. Spojené organické extrakty se promyjí dvakrát vodou, vysuší se nad síranem vápenatým a ve vakuu se oddestilují. Získá se 5,8 g bezbarvých krystalů (88 %) produktu. Krystalizací z hexanu se vyrobí 5,4 g analyticky čistého vzorku, t. t. 89,5 až 91 °C.

Analýza — pro $C_{17}H_{12}NClO_3$

vypočteno:

65,14 % C, 3,86 % H;

nalezeno:

65,14 % C, 3,90 % H.

Příklad 6

Výroba methyl-2-[3-(2,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Methyl-2-[3-(2,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]benzoát se vyrobí ve výtěžku 94 % stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 5. Rekrystalizací 4,7 g surového produktu jednou z hexanu a jednou z heptanu se vyrobí 3,3 g čistých krystalů benzoátu, t. t. 94 až 96 °C.

Analýza — pro $C_{17}H_{11}NCl_2O_3$

vypočteno:

58,64 % C, 3,18 % H;

nalezeno:

58,66 % C, 3,19 % H.

Příklad 7

Výroba ethyl-2-[3-(2,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Roztok 4 g (0,011 molu) 3'-(2,4-dichlorfenyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),5'(4'H)-isoxazol]-3-onu, 2 ml koncentrované kyseliny sírové a 200 ml ethanolu se vaří pod zpětným chladičem 19 hodin. Potom se směs ochladí a vlije se do ledové vody. Výsledná směs se extrahuje dvakrát etherem. Etherový roztok se promyje dvakrát vodou, vysuší se nad síranem vápenatým a odpaří se ve vakuu. Získá se olej. Olej se rozpustí v horkém hexanu. Získá se 4,2 g krystalické pevné látky (96,9 %). Rekrystalizací

zací z hexanu se vyrobí 3,1 g čistého produktu, t. t. 85 až 86 °C.

Analýza — pro $C_{18}H_{13}NCl_2O_3$

vypočteno:

59,69 % C, 3,62 % H;

nalezeno:

59,66 % C, 3,64 % H.

Příklad 8

Výroba methyl-2-[3-(3-fenoxyfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Methyl-2-[3-(3-fenoxyfenyl)-5-isoxazolyl]benzoát se vyrábí podle příkladu 5. Výtěžek světle hnědého oleje je 95 %. Chromatografií na silikagelu směsí cyklohexan-ethylacetát (50 : 50) se vyrobí čistý produkt ve formě bezbarvého oleje, IČ spektrum (chloroform): 1722 cm^{-1} , $n_D^{26,8} = 1,6217$.

Analýza — pro $C_{23}H_{17}NO_4$

vypočteno:

74,38 % C, 4,61 % H;

nalezeno:

74,20 % C, 4,68 % H.

Příklad 9

Výroba butyl-2-[3-(3-trifluormethylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Butyl-2-[3-(3-trifluormethylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoát se vyrábí postupem podle příkladu 5 (až na to, že se místo methanolu použije butanol). Získá se 94,8 % světle žlutého oleje. Olej se rozpustí (5,54 g oleje) v 25 ml hexanu a roztok se ochladí suchým ledem. Vyrobí se tak bílá pevná látka (za nízké teploty). Tato pevná látka za teploty místnosti roztaje. Chromatografií na silikagelu, elucí ethylacetátem se získá 3,8 g čistého produktu ve formě bezbarvého oleje, IČ spektrum (chloroform): 1720 cm^{-1} , $n_D^{26,6} = 1,5412$.

Analýza — pro $C_{21}H_{18}F_3NO_3$

vypočteno:

64,78 % C, 4,66 % H;

nalezeno:

64,78 % C, 4,66 % H.

Příklad 10

Výroba pentyl-2-[3-(3-trifluormethylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Roztok 3'-(m-trifluormethylfenyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),5'(4'H)isoxazol]-3-onu (10 g, 0,03 molu) a koncentrované kyseliny sírové (1 ml) v pentylalkoholu (150 ml) se vaří 14 hodin pod zpětným chladi-

čem. Směs se ochladí a vlije do 300 ml ledové vody. Směs se extrahuje 600 ml etheru. Etherový roztok se promyje dvakrát vodou, vysuší se nad síranem vápenatým a odpaří se ve vakuu. Získá se 12,05 g produktu ve formě žlutého oleje (99 %). Olej se chromatografuje na silikagelu, eluce ethylacetátem. Vyrobí se 8,4 g bezbarvého oleje, IČ spektrum (chloroform): 1725 cm^{-1} , $n_D^{25} = 1,537$.

Analýza — pro $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NF}_3\text{O}_3$

vypočteno:

65,50 % C, 5,00 % H;

nalezeno:

65,33 % C, 5,06 % H.

Příklad 11

Výroba ethyl-2-[3-(3-trifluormethylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoátu.

Ethyl-2-[3-(3-trifluormethylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoát se vyrobí ve výtěžku 97,7 proc. ve formě viskózního oleje, jestliže se postupuje podle způsobu popsaného v příkladu 10 [na místo pentylalkoholu se použije ethanol]. Krystalizací 5,3 g oleje ze směsi heptan-toluen se získá 3,7 g bezbarvých krystalů, t. t. 28 až 30 °C.

Analýza — pro $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$

vypočteno:

63,16 % C, 3,91 % H;

nalezeno:

63,13 % C, 3,93 % H.

Příklad 12

Výroba 2-[3-(3-trifluormethylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoové kyseliny.

Směs 0,28 g 3'-(3-trifluormethylfenyl)-spiro[isobenzofuran-1(3H),5'(4'H)]isoxazol-3-onu, 0,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, 10 ml vody a 6 ml dioxanu se míchá za varu pod zpětným chladičem jednu hodinu. Směs se ochladí. Odfiltrováním se získá 0,25 g bílé pevné látky, t. t. 176,5 až 178 °C, výtěžek 89 %.

Příklad 13

Výroba 2-[3-(2-methylfenyl)-5-isoxazolyl]benzoové kyseliny.

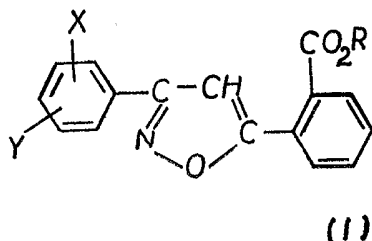
Směs 0,26 g 3'-(2-methylfenyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),5'(4'H)]isoxazol-3-onu, 4 ml vody, 4 ml dioxanu a 0,10 ml koncentrované kyseliny sírové se míchá jednu hodinu za varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs nechá ochladit a zředí se 15 ml vody. Výsledný olej se míchá několik minut. Vyrobí se 0,24 g bílé pevné látky, t. t. 162 až 163,5 °C, výtěžek 92 %.

Shora uvedené příklady popisují účinný způsob výroby isoxazol-5-yl-benzoové kyseliny a jejích esterů, které jsou užitečné jako herbicidy a regulátory růstu rostlin.

Ačkoliv je tento vynález popsán s ohledem na specifické modifikace, jeho detaily nejsou konstruovány jako omezení, neboť je zřejmé, že existují různé ekvivalenty, změny a modifikace, které se neodchylují od ducha a rozsahu tohoto vynálezu. Tomu je nutno rozumět tak, že takováto uspořádání jsou zahrnuta v tomto vynálezu.

PREDMĚT VYNÁLEZU

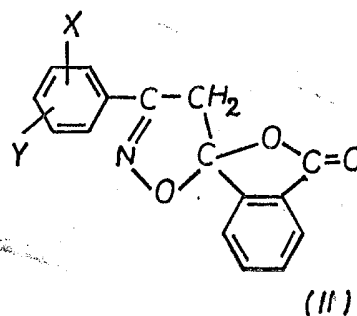
1. Způsob výroby 3-aryl-isoxazol-5-yl-benzoové kyseliny a jejích esterů obecného vzorce I,



v němž

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku,

X a Y jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, chloru, fluoru, methylovou, methoxylovou, trifluormethylovou, fenoxyllovou, fenylovou a kyanovou skupinu, vyznačující se tím, že se spiro-sloučenina obecného vzorce II,



v němž X a Y mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,

ROH

(III)

v němž R má shora uvedený význam, za kyselé podmínky při teplotě, která se pohybuje mezi teplotou místnosti a teplotou varu sloučeniny obecného vzorce III.

2. Způsob výroby podle bodu 1, vyznačující se tím, že se spiro-sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III při teplotě varu sloučeniny obecného vzorce III.

3. Způsob výroby podle bodu 1, vyznačující se tím, že se spiro-sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III v přítomnosti kyseliny sírové.