

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **229913**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **411889**

(22) Data zgłoszenia: **09.04.2015**

(51) Int.Cl.

C07C 65/10 (2006.01)

C07C 69/84 (2006.01)

C07C 67/10 (2006.01)

A01N 31/14 (2006.01)

(54) **Nowy ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowy kwasu salicyłowego, sposób wytwarzania estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowego kwasu salicyłowego oraz zastosowanie estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowego kwasu salicyłowego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

10.10.2016 BUP 21/16

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

28.09.2018 WUP 09/18

(73) Uprawniony z patentu:

**ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET
TECHNOLOGICZNY W SZCZECINIE,
Szczecin, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ALICJA ANNA WODNICKA, Szczecin, PL
ELŻBIETA HUZAR, Szczecin, PL
HALINA KWIECIEŃ, Szczecin, PL
MARIA KRAWCZYK, Warszawa, PL
PAULINA JADWIGA ROKOSZ, Białogard, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Renata Zawadzka

PL 229913 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są estry 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowe kwasu salicyłowego, sposób wytwarzania estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowego kwasu salicyłowego oraz zastosowanie estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowego kwasu salicyłowego.

Pochodne kwasu salicyłowego są szeroko stosowane jako składniki wielu leków oraz kosmetyków. Salicyłany posiadają m. in. właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz antyseptyczne. Wśród pochodnych kwasu salicyłowego, które są stosowane w medycynie można wymienić kwas acetylosalicyłowy, salicylan metylu, salicylan fenylu oraz salicylan 2-naftyłu. W kosmetykach wykorzystuje się właściwości promieniochronne salicylanu 2-etyloheksylu i salicylanu homomentylu. Estry kwasu salicyłowego stosowane są również w preparatach kosmetycznych jako substancje zapachowe.

W literaturze opisano dotychczas wiele metod otrzymywania estrów kwasu salicyłowego, które przebiegają według mechanizmu substytucji nukleofilowej. W metodach tych najczęściej jako substraty stosuje się kwas salicyłowy oraz alkohole. Proces prowadzi się zwykle w temperaturze wrzenia zastosowanego alkoholu w obecności katalitycznych ilości kwasu mineralnego (np. H_2SO_4). Reakcje te prowadzi się zwykle z dużym nadmiarem alkoholu, który jednocześnie pełni rolę rozpuszczalnika.

Kwas salicyłowy zalicza się do kwasów fenolowych ze względu na obecność w jego strukturze grupy hydroksylowej i karboksylowej. Taka budowa cząsteczki wpływa na to, że w reakcji substytucji nukleofilowej mogą brać udział obydwie grupy. W celu przeprowadzenia reakcji na grupie karboksylowej zwykle grupę hydroksylową zabezpiecza się. Kwasy fenolowe przeprowadza się w pochodne eterowe. Najczęściej tworzone są etery metylowe, alkoksymetyłowe, *t*-butylowe, benzylowe i silylowe. Znana jest metoda syntezy estrów kwasów fenolowych opisana przez K.-I. Nihei, A. Nihei i I. Kubo w *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003, **13**, 3993–3996, przebiegająca w trzech etapach. Pierwszy z nich polega na zabezpieczeniu grupy hydroksylowej w reakcji kwasu fenolowego z bromkiem benzylu. W następnym etapie otrzymaną pochodną poddaje się reakcji estryfikacji, po czym w reakcji hydrogenolizy w obecności katalizatora palladowego (10% $Pd(OH)_2$ osadzony na węglu aktywnym) usuwa się grupę blokującą. Metoda otrzymywania estrów kwasu salicyłowego została opatentowana przez E. F. Grethera i R. B. Du Valla, U.S. Patent 2,116,347, 1938. Według tej metody, w wyniku reakcji salicylanu sodu z 2-bromo-alkanianami etylu, otrzymuje się estry 1-etoksy-1-oksoalkan-2-yłowe kwasu salicyłowego. Mieszaninę reagentów w stosunku równomolowym poddaje się działaniu temperatury w zakresie od 125 do 200°C w czasie od 15 do 40 godzin. Surowy produkt po ochłodzeniu przemywa się wodą i ekstrahuje benzenem, a gotowe estry 1-etoksy-1-oksoalkan-2-yłowe kwasu salicyłowego wydziela się z ekstraktu na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przedmiotem wynalazku są nowe estry 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowe kwasu salicyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil o 2–4 atomach węgla.

Sposób wytwarzania estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowego kwasu salicyłowego, według wynalazku, charakteryzuje się tym, że poddaje się reakcji kwas salicyłowy z 2-bromoalkanianem metylu w rozpuszczalniku, w obecności węglanu potasu jako czynnika odwadniającego. Następnie produkt wydziela się poprzez wylanie mieszaniny reakcyjnej do wody z lodem i oddzielenie produktu poprzez sączenie lub ekstrakcję, otrzymując ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowy kwasu salicyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil o 2–4 atomach węgla.

Jako 2-bromoalkanian metylu stosuje się 2-bromobutanian metylu lub 2-bromopentanian metylu lub 2-bromoheksanian metylu. Jako rozpuszczalnik stosuje się *V,V*-dimetyloformamid lub aceton lub keton etylowo-metyłowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze 50–100°C. Stosunek molowy kwasu salicyłowego do 2-bromoalkanianów metylu wynosi 1:1, a stosunek molowy kwasu salicyłowego do węglanu potasu wynosi od 1:0,55 do 1:1,5. Reakcje prowadzi się w czasie od 1 godziny do 48 godzin. W przypadku kiedy surowy produkt wydziela się poprzez ekstrakcję, prowadzi się ją chlorkiem metylenu, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik.

Zastosowanie estrów 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowych kwasu salicyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil o 2–4 atomach węgla jako substancji aktywnych do produkcji środków ochrony roślin o działaniu fungicydowym.

Zastosowanie estrów 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowych kwasu salicyłowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil o 2-4 atomach węgla jako substancji promieniochronnych do produkcji kosmetyków.

Sposób pozwala uzyskać estry 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowe kwasu salicyłowego o wysokiej czystości i z wysoką wydajnością w wyniku jednoetapowej syntezy. Zaletą tej metody są łagodne warunki prowadzenia procesu oraz prosty sposób wydzielenia produktu. Metoda jest ekonomiczna i łatwa do przeniesienia na większą skalę.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe estry 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowe kwasu salicyłowego wykazały działanie fungistatyczne. W testach *in vitro* wykonanych przy stężeniu 200 ppm na pożywce PDA hamowały rozwój najczęściej spotykanych grzybów – patogenów roślin uprawnych. Największą aktywność wykazały wobec grzybni *Botyitis cinerea*, sprawcy szarej pleśni ograniczając jej wzrost liniowy od 87 do 97%. Hamowały również rozwój grzybni *Rhizoctonia solani* oraz *Phytophthora cactorum* i innych. Wykazały również działanie promieniochronne w zakresie UVB porównywalne z działaniem salicylanu homomentylu. Wykonane badania potwierdziły możliwość wykorzystania otrzymanych nowych pochodnych kwasu salicyłowego jako substancji aktywnych w preparatach o działaniu fungicydowym oraz substancji właściwościach promieniochronnych w kosmetykach.

Rozwiązanie według wynalazku objaśnione jest w przykładach wykonania zilustrowane wzorem.

P r z y k ł a d I

Przykład ilustruje otrzymanie estru 1-metoksy-1-oksobut-2-yłowego kwasu salicyłowego.

Kwas salicyłowy (2,5 g, 0,018 mol) i 2-bromobutanian metylu (3,26 g, 0,018 mol) ogrzewano w *N,N*-dimetyloformamidzie (50 ml) w obecności bezwodnego węglanu potasu (1,37 g, 0,010 mol) przez 1 godzinę w temperaturze 100°C, intensywnie mieszając. Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody z lodem i pozostawiono na dobę w temperaturze 4°C. Produkt w postaci białego osadu odsączono. Otrzymano czysty ester 1-metoksy-1-oksobut-2-yłowy kwasu salicyłowego (3,85 g, 89,3%) w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 27°C. Analiza MS (*m/z* [%]) = 238 (M⁺, 78), 207 (6), 206 (12), 178 (10), 138 (15), 122 (10), 121 (93), 120 (100), 93 (19), 92 (35), 69 (6), 65 (25), 64 (6), 63 (6), 59 (15).

P r z y k ł a d II

Przykład ilustruje otrzymanie estru 1-metoksy-1-oksopent-2-yłowego kwasu salicyłowego.

Kwas salicyłowy (2,5 g, 0,018 mol) i 2-bromopentanian metylu (3,51 g, 0,018 mol) ogrzewano w *N,N*-dimetyloformamidzie (50 ml) w obecności bezwodnego węglanu potasu (1,37 g, 0,010 mol) przez 1 godzinę w temperaturze 92°C, intensywnie mieszając. Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody z lodem i pozostawiono na dobę w temperaturze 4°C. Produkt ekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu. Ekstrakty połączone i suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, po czym rozpuszczalnik oddestylowywano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano ester 1-metoksy-1-oksopent-2-yłowy kwasu salicyłowego (3,75 g, 82,1%) w postaci oleju o barwie jasno żółtej. Analiza MS (*m/z* [%]) = 252 (M⁺, 84), 221 (6), 220 (10), 192 (12), 138 (28), 122 (11), 121 (94), 120 (100), 115 (14), 93 (21), 92 (32), 83 (11), 73 (10), 65 (26), 64 (6), 63 (5), 59 (9), 55 (15).

P r z y k ł a d III

Przykład ilustruje otrzymanie estru 1-metoksy-1-oksoheks-2-yłowego kwasu salicyłowego.

Kwas salicyłowy (2,5 g, 0,018 mol) i 2-bromoheksanian metylu (3,76 g, 0,018 mol) ogrzewano w *N,N*-dimetyloformamidzie (50 ml) w obecności bezwodnego węglanu potasu (1,37 g, 0,010 mol) przez 1 godzinę w temperaturze 94°C, intensywnie mieszając. Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody z lodem i pozostawiono na dobę w temperaturze 4°C. Produkt ekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu. Ekstrakty połączone i suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, po czym rozpuszczalnik oddestylowywano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano ester 1-metoksy-1-oksoheks-2-yłowy kwasu salicyłowego (3,71 g, 87,6%) w postaci oleju o barwie jasno żółtej. Analiza MS (*m/z* [%]) = 266 (M⁺, 84), 235 (5), 234 (7), 206 (11), 138 (37), 129 (16), 122 (10), 121 (94), 120 (100), 97 (14), 93 (17), 92 (24), 87 (6), 69 (17), 65 (21), 59 (6), 55 (8).

P r z y k ł a d IV

Przykład ilustruje otrzymanie estru 1-metoksy-1-oksopent-2-yłowego kwasu salicyłowego.

Kwas salicyłowy (2,5 g, 0,018 mol) i 2-bromopentanian metylu (3,51 g, 0,018 mol) ogrzewano w acetonie (50 ml) w obecności bezwodnego węglanu potasu (2,48 g, 0,018 mol) przez 48 godzin w temperaturze 50°C, intensywnie mieszając. Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody z lodem i pozostawiono na dobę w temperaturze 4°C. Produkt ekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu. Ekstrakty połączone i suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, po czym rozpuszczalnik oddestylowywano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano ester 1-metoksy-1-oksopent-2-yłowy kwasu salicyłowego (0,72 g, 15,8%) w postaci oleju o barwie jasno żółtej. Analiza MS (*m/z* [%]) = 252 (M⁺, 27), 138 (11), 122 (6), 121 (73), 120 (100), 115 (6), 93 (12), 92 (18), 83 (5), 73 (6), 65 (19), 59 (8), 55 (12).

Przykład V

Przykład ilustruje otrzymanie estru 1-metoksy-1-okso-pent-2-yłowego kwasu salicyłowego.

Kwas salicyłowy (2,5 g, 0,018 mol) i 2-bromopentanian metylu (3,51 g, 0,018 mol) ogrzewano w ketonie etylowo-metyłowym (50 ml) w obecności bezwodnego węgla potasu (3,73 g, 0,027 mol) przez 6 godzin w temperaturze 80°C, intensywnie mieszając. Mieszaninę poreakcyjną wylano do wody z lodem i pozostawiono na dobę w temperaturze 4°C. Produkt ekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu. Ekstrakty połączone i suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, po czym rozpuszczalnik oddestylowywano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano ester 1-metoksy-1-okso-pent-2-yłowy kwasu salicyłowego (1,28 g, 28,2%) w postaci oleju o barwie jasno żółtej. Analiza MS (m/z [%]) = 252 (M^+ , 39), 192 (6), 138 (13), 122 (7), 121 (79), 120 (100), 115 (6), 93 (15), 92 (24), 83 (6), 73 (6), 65 (24), 64 (7), 63 (7) 59 (12), 55 (13).

Przykład VI

Przykład ilustruje właściwości fungicydowe estrów 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowych kwasu salicyłowego.

Test *in vitro* obejmował ocenę hamowania wzrostu grzybni na pożywce PDA pod wpływem badanego związku. Jako bioindykatory stosowano następujące grzyby - patogeny roślin uprawnych: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium culmorum*, *Fusarium graminearum*, *Phytophthora infestans*, *Phytophthora cactorum*, *Rhizoctonia solani*.

Na szalki Petriego zawierające zestaloną pożywkę PDA zatrutą badaną substancją w stężeniu 200 mg/l наносono materiał infekcyjny grzyba testowego z hodowli ok. 6-8 dniowej. Po kilku dniach oceniano wzrost liniowy kolonii w porównaniu do rozrostu grzybni w próbie kontrolnej. Ocenę działania fungicydowego estrów 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowych kwasu salicyłowego (doświadczenie *in vitro*) przedstawiono w tabeli 1. Działanie grzybobójcze wyrażono w procentach.

Tabela 1

Nazwa związku	Skuteczność hamowania wzrostu grzybni [%]						
	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Fusarium culmorum</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	<i>Phytophthora cactorum</i>	<i>Phytophthora infestans</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
Ester 1-metoksy-1-okso-but-2-yłowy kwasu salicyłowego	33,3	97,0	0,0	11,4	33,3	38,0	87,5
Ester 1-metoksy-1-okso-pent-2-yłowy kwasu salicyłowego	45,8	86,7	8,0	27,3	27,8	56,0	70,8
Ester 1-metoksy-1-okso-heks-2-yłowy kwasu salicyłowego	43,8	86,7	12,0	18,2	87,0	42,0	62,5

Przykład VII

Przykład ilustruje właściwości promieniochronne estrów 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yłowych kwasu salicyłowego.

Test *in vitro* obejmował ocenę właściwości promieniochronnych w zakresie promieniowania UV-B. W kuwetach kwarcowych o długości drogi optycznej 10 mm umieszczano roztwory badanych substancji w alkoholu etylowym i rejestrowano widmo absorpcyjne w zakresie długości fali A od 290 do 320 nm. W badaniach zastosowano roztwory o stężeniu 16 µg/ml. Wyznaczono wartość wskaźnika ochrony przeciwśłonecznej SPF:

$$SPF = CF \times \sum_{\lambda=290nm}^{320nm} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times A(\lambda)$$

gdzie:

CF - współczynnik korekcyjny wyznaczony doświadczalnie (16,39)

EE(λ) x I(λ) - najmniejsza dawka promieniowania wywołująca rumień

A(λ) - wartość absorbancji roztworu badanej substancji

Wartość współczynnika korekcyjnego wyznaczono doświadczalnie, przyjmując, że wskaźnik ochrony przeciwslonecznej SPF dla substancji odniesienia – salicylanu homomentylu (*Homosalate*) wynosi 4. Ocenę właściwości promieniochronnych estrów 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yloych kwasu salicylowego oraz substancji odniesienia (doświadczenie *in vitro*) ilustruje tabela 2, w której zestawiono wyznaczone wartości *SPF*.

Tabela 2

Nazwa związku	SPF
Ester 1-metoksy-1-oksobut-2-yloy kwasu salicylowego	4,08
Ester 1-metoksy-1-oksopent-2-yloy kwasu salicylowego	4,11
Ester 1-metoksy-1-oksoheks-2-yloy kwasu salicylowego	3,92
Salicylan homomentylu (<i>Homosalate</i>)	4,00

Zastrzeżenia patentowe

1. Nowy ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yloy kwasu salicylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil o 2–4 atomach węgla.
2. Sposób wytwarzania estru 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yloy kwasu salicylowego, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas salicylowy z 2-bromoalkanianem metylu w rozpuszczalniku, w obecności węgla potasu, po czym produkt wydziela się poprzez wylanie mieszaniny reakcyjnej do wody z lodem i oddzielenie produktu poprzez sączenie lub ekstrakcję, otrzymując ester 1-metoksy-1-oksoalkan-2-yloy kwasu salicylowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil o 2–4 atomach węgla.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako 2-bromoalkanian metylu stosuje się 2-bromobutanian metylu lub 2-bromopentanian metylu lub 2-bromoheksanian metylu.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się *N,N*-dimetyloformamid lub aceton lub keton etylowo-metylowy.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50–100°C.
6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosunek molowy kwasu salicylowego do 2-bromoalkanianów metylu wynosi 1:1.
7. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosunek molowy kwasu salicylowego do węgla potasu wynosi od 1:0,55 do 1:1,5.
8. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w czasie od 1 godziny do 48 godzin.
9. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że ekstrakcję prowadzi się chlorkiem metylenu, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik.
10. Zastosowanie związków według zastrz. 1 jako substancji aktywnych do produkcji środków ochrony roślin o działaniu fungicydowym.
11. Zastosowanie związków według zastrz. 1 jako substancji promieniochronnych do produkcji kosmetyków.

