

12038 A

63833

57.245/SZE

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

K I V O N A T

Eljárás aromás tiol-észterek előállítására

MONSANTO COMPANY, St. LOUIS, Missouri,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 08. 01.

Elsőbbsége: 1990. 12. 07. (07/623,821),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/05472

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/10475

Eljárás aromás tiolészter előállítására oly módon, hogy valamely alkil- vagy ariltiolt vizes alkálifém-hidroxid-oldattal elegyitenek, majd fázistranszfer katalizátor jelenlétében, aromás oldószerben, aromás savhalogeniddel reagáltatják. Bisz-tiol-észterek előállítására disavhalogenidek felhasználásával kerülhet sor.

57.245/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

63833

19038

A

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

1980
C/D 01/13/85

Eljárás aromás tiol-észterek előállítására

MONSANTO COMPANY, St. LOUIS, Missouri,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

JANOSKI Helen Lea, St. CHARLES, Missouri,

PULWER Mitchell Joel, St. LOUIS, Missouri,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 08. 01.

Elsőbbsége: 1990. 12. 07. (07/623,821),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/05472

E nemzetközi közzététel száma: WO 92/04488

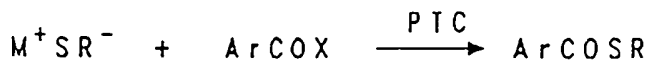
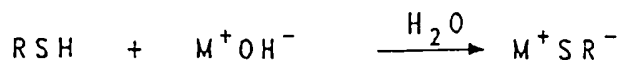
A jelen találmány aromás tiol-észterek, ezen belül bisz-tiol-észterek előállítására vonatkozik.

Jól ismert, hogy a savkloridok és alkoholok észterezési reakciója valamely bázis, így például nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében vizes oldatban hajtható végre. Még egy kétfázisú rendszer esetében is, mikor a szükségszerű csökkent oldhatóság miatt a reakció gyorsan végbemegy. Mindamellett, amikor tiol-észtert kívánunk előállítani, és ennek megfelelően alkohol helyett merkaptánt használunk fel, a reakció nem játszódik le ugyanolyan körülmények között. Különböző és kevésbé hatékony vízmentes reakciókörülmények kerülnek alkalmazásra. Így például a 4.692.184 számú (Lee 1987. 09. 08.) amerikai szabadalmi leírás 141., valamint 146 - 149. kiviteli példájában kerül ismertetésre piridin-karbotioátok előállítására szolgáló eljárás; azonban mindössze 17,21 %-os kitermelésről számolnak be a szerzők. A piridin-karboxil-kloridot a kívánt alkil-tiollal és tetrahydrofuránnal elegyítették kálium-tercier-butoxid jelenlétében, és a keletkezett piridin-karbotioátot elválasztották.

Mindezek alapján a tudományos gyakorlatban továbbra is fennáll az igénye egy megnövelt kitermelést hozó, javított előállítási eljárásnak, amely ezen túlmenően kevésbé költséges oldószer és/vagy bázis felhasználásával jár.

A jelen találmány tárgya olyan aromás tiol-észter előállítási eljárás, amelynek során valamely alkil- vagy aril-tiol-vegyületet alkálifém-hidroxid vizes oldatával elegyítünk, majd

az ily módon keletkezett iont valamely fázis transzfer katalizátor (PTC = phase transfer catalyst) jelenlétében valamely aromás savhalogeniddel aromás oldószerben reagáltatjuk. Mindezt reakcióegyenletekkel az alábbiak szerint írhatjuk le:



A jelen találmány szerinti eljárás egyik előnye, hogy lényegében az összes kívánt tiol-észter a reakcióelegy szerves fázisában lesz jelen. A fázis transzfer katalizátort és valamennyi alkil-tiol- vagy alkálifém-hidroxid-felesleget tartalmazó vizes fázis könnyen elválasztható, és a további újabb reakciókhoz újra felhasználható. Ily módon a reakcióból származó anyagvesztés és hulladékanyag mennyisége a minimálisra csökkenthető.

A jelen találmány szerinti eljárásban a legtöbb fázis transzfer katalizátor működtethető. A katalizátorok közül azonban a kvaterner ammóniumsók előnyösek, így például benzil-triethyl-ammónium-hidroxid, tetra-n-propil-ammónium-klorid, tetra-n-butyl-ammónium-klorid, tetrapentil-ammónium-klorid, trisz(dioxa-3,6-heptil)-amin, metil-tributyl-ammónium-hidroxid vagy trikaprilil-metil-ammónium-klorid.

A katalizátorok vizes oldat formájában vagy szilárd alakban alkalmazhatók.

A felhasználásra kerülő szerves oldószert oly módon kell kiválasztani, hogy képes legyen az aromás savhalogenidet ciót. Előnyös, hogyha az oldószer vízzel nem elegyedő. Példaként az alábbi oldószereket említjük, azonban a találmány nem korlátozódik csupán ezekre: metilén-klorid, ciklohexán, metil-ciklohexán és toluol. Az oldószerek keverékei közül például az Aromás 150 szintén alkalmazható. Az optimális oldószer a kívánt termék és a kiválasztott katalizátor tulajdonságainak figyelembevételével, rutin kísérletekkel kiválasztható.

Az a hőmérséklet-tartomány, amelyen belül a reakció kivitelezhető, körülbelül 5°C , és a kiválasztott oldószer forráspontja között van, előnyösen körülbelül 10°C és körülbelül 50°C közötti, még előnyösebben 25°C .

A környezeti nyomás előnyös, de nem követelmény. A kémiai reakció körülbelül 1 és körülbelül 12 óra közötti időtartamon belül lényegében teljes mértékben lezajlik, attól függően, hogy milyen reakcióhőmérsékleten hajtjuk végre azt. Az előnyös hőmérsékleten ahhoz, hogy a reakció nagyobb mint 90 % mértékben lejátszódjon, minimálisan körülbelül 2,5 órára van szükség.

A felhasználásra kerülő alkálifém-hidroxid előnyösen nátrium- vagy kálium-hidroxid, amely vizes oldat formájában kerül alkalmazásra. Bármely koncentrációban felhasználható, azonban előnyösen körülbelül 10 - 20 % közötti koncentrációju vizes oldat formájában előnyös.

A jelen találmány szerinti eljárás során felhasználható alkil-tiolok közül példaként a metán-tiolt, etán-tiolt, propán-tiolt vagy bután-tiolt említjük. Az aril-tiolok közül például a benzil-merkaptán alkalmazható. Bizonyos helyettesített alkil- vagy aril-tiolok is felhasználhatók, ha azok helyettesítő csoportja vagy csoportjai észrevehetően nem befolyásolják a reakciólépést.

Az aromás savhalogenidet a kívánt termék szerint választjuk ki. Ennek megfelelően lehet benzol-származék, például benzoil-klorid, vagy pedig heteroaromás származék, mint például piridin-karbonil-halogenid. Tartalmazhat egynél több savhalogenid-csoportot, így lehet dikarbonsav-halogenid. A piridin-karbonil-halogenidek közül előnyös a 2-difluor-metil-4-(2-metil-propil)-6-trifluor-metil-3,5-piridin-dikarbonil-klorid. Ennek a piridinnek a tiol-észterei a technika állásához tartozó 4.692.184 számú amerikai szabadalmi bejelentés szerint herbicidekként használatosak. Az ilyen bisz-tiol-észterek egyike a dimetil-2-difluor-metil-4-(2-metil-propil)-6-trifluor-metil-3,5-piridin-dikarbonil-tioát, amelyre a későbbiekben a herbicidek közös elnevezésével, a "ditiopir"-ral hivatkozunk.

A reagensek molaránya nem kritikus, mindamellett előnyös, hogyha az alkil- vagy aril-tiolt moláris feleslegben alkalmazzuk az azzal reagáló, aromás savhalogenidhez képest. Még előnyösebben, körülbelül 30 mól%-os feleslegben alkalmazzuk. A bázis legalább moláris mennyiségben kell, hogy jelen legyen

valamennyi észterezési reakció során, tehát, ha 1 mól monosav-halogenid reagál 1 mól alkil-tiollal, legalább 1 mól alkálifém-hidroxid kell, hogy jelen legyen. Azonban előnyös körülbelül 5 és 30 % közötti felesleg alkalmazása, legelőnyösebb, ha 10 % felesleget adunk hozzá.

A kiválasztott fázis transzfer katalizátort első lépésben az alkil- vagy aril-tiol és az alkálifém-hidroxid keverékének vizes oldatában oldjuk, illetve az aromás savhalogeniddel vagy szerves oldószerrel együtt adagoljuk a reakciókeverékhez. Vagy a szerves oldószert és az aromás savhalogenidet adagolhatjuk a vizes keverékhez, vagy pedig a vizes elegyet adhatjuk a szerves fázishoz. Az adagolt mennyiséget a kiválasztott sorrendnek megfelelően alakítjuk.

A kivánt aromás tiol-észtert a reakcióelegyből hagyományos módszerekkel választjuk el. Például a vizes és szerves fázisokat elkülöníthetjük, és a termék előállítására céljából a szerves oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk.

A most következő kiviteli példák a jelen találmány szerinti megoldás szemléltetésére szolgálnak, és semmiféleképpen nem jelentik az oltalmi kör korlátozását az ismertetett speciális reagensekre vagy reakciókörülményekre. A példák során használt jelölések jelentései az alábbiak:

A336:

trikaprilil-metil-ammónium-klorid;

Tris:

trisz(dioxa-3,6-heptil)-amin;

BTE:

benzil-trietil-ammónium-hidroxid;

TP:

tetrapropil-ammónium-klorid;

TB:

tetra-n-butyl-ammónium-klorid;

MTBA:

metil-tributil-ammónium-hidroxid és

TPENT:

tetrapentil-ammónium-klorid.

A meciklohexán pedig metil-ciklohexánt jelent.

1. példa

Ditiopir előállítása

0,5 g metán-tiolt adunk 4,3 g 10 %-os nátrium-hidroxid-oldathoz állandó keverés közben, 25°C hőmérsékleten. Az elegyhez 0,1 g A336-ot adunk. A 4.692.184 számú amerikai szabadalmi leírás 141. számú kiviteli példájában leírtak szerint előállított 2-difluor-metil-4-(2-metil-propil)-6-trifluor-metil-3,5-piridin-dikarbonil-klorid 2 g-ját 2 g metilén-kloridban oldjuk, majd az elegyhez adjuk. A kapott 20 %-os alkil-tiol felesleggel rendelkező elegyet és a 20 %-os feleslegben alkalmazott bázist 12 órán át 25°C hőmérsékleten erőteljesen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomás alkalmazásával eltávolítjuk, ily

módon olajszerű anyaghoz jutunk, amely állás közben megszilárdul. A szilárd anyagot NMR-spektrummal analizálva a kívánt terméket, a ditiopirt azonosítottuk.

Kitermelés: 100 %.

A most következő példák az 1. példában ismertetett általános eljárási módszer szerint kerültek végrehajtásra, az alkalmazott mólarányok, reakciókörülmények és katalizátorok az I. táblázatban láthatók. A 13., 14. és 15. számú példa esetében a 10 % nátrium-hidroxid-oldat helyett 20 % kálium-hidroxid-oldatot használunk.

A példa száma	oldószer	katalizátor mennyisége	katalizátor felesleg tiol	bázis	hőmér- séklet melés (óra)	kiter- melés %
2. ciklohexán	Tris	1%	10%	25	7	54
3. ciklohexán	BTE	1%	10%	25	6.5	50
4. ciklohexán	TP	1%	10%	25	7	47
5. ciklohexán	BTE	2%	10%	25	5	57
6. ciklohexán	TP	2%	10%	25	5	63
7. ciklohexán	TP	4%	10%	25	4	58
8. ciklohexán	TP	5%	30%	25	1.5	84
9. meciklohexán	TP	5%	30%	25	2.5	99
10. meciklohexán	TP	5%	30%	25	2.5	99
11. toluol	TB	5%	30%	65	1.5	99
12. ciklohexán	TB	5%	30%	65	1.0	83
13. aromás 150	TB	5%	30%	25	1.5	97
14. toluol	MTBA	4%	12%	25	2.5	89
15. toluol	TPENT	1%	12%	25	2.5	87

50

16. példa

Összehasonlító példa a ditiopir előállítására

Az 1. példában ismertetett eljárási lépéseket hajtjuk végre azzal az eltéréssel, hogy nem használunk fel fázis transzfer katalizátort, azonban 100 %-os metán-tiol felesleget és 100 %-os nátrium-hidroxid felesleget alkalmazunk. 12 órás reakcióidő elteltével a szerves fázisban nem volt kimutatható ditiopir.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás aromás tiol-észter előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy

a) valamely alkil- vagy aril-tiolt vizes alkálifém-hidroxid-oldattal elegyítünk, majd

b) az a) lépésben kapott terméket fázis transzfer katalizátor jelenlétében, aromás oldószerben, valamely aromás savhalogéniddel reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett alkil-tiol metán-tiol, etán-tiol, propán-tiol vagy bután-tiol.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett alkil-tiol metán-tiol.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett aril-tiol benzil-merkaptán.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy annak a) és b) eljárási lépéseit 5°C és a felhasznált szerves oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy annak a) és b) eljárási lépéseit 10°C és 50°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy annak a) és b) eljárási lépéseit 25°C hőmérsékleten hajtjuk végre.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett fázis transzfer katalizátor kvaterner ammóniumsó.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett fázis transzfer katalizátor benzil-trietil-ammónium-hidroxid, tetra-n-propil-ammónium-klorid, tetra-n-butil-ammónium-klorid, tetrapentil-ammónium-klorid, trisz(dioxa-3,6-heptil)-amin, metil-tributil-ammónium-hidroxid vagy trikaprilil-metil-ammónium-klorid.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett alkálifém-hidroxid nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett alkálifém-hidroxid moláris feleslegben van jelen az említett alkil-tiolhoz képest.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett alkil vagy ariltriol moláris feleslegben kerül felhasználásra az említett aromás savkloridhoz viszonyítva.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett alkil- vagy aril-tiol 1-200 mól%-os feleslegben kerül felhasználásra az említett aromás savhalogenidhez viszonyítva.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett alkil- vagy aril-tiol-észter kb. 30 mól%-os feleslegben kerül felhasználásra az említett aromás savhalogenidhez viszonyítva.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a felhasznált szerves oldószer metilén-klorid, ciklohexán, metil-ciklohexán vagy toluol.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kiindulási aromás savhalogenid, disavhalogenid és legalább két mólekvalens alkil-tiol-észter kerül felhasználásra, ily módon aromás bisz-tiol-észtert állítunk elő.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett aromás savhalogenid 3,5-piridin-dikarbonil-klorid.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett 3,5-piridin-dikarbonil-klorid 2-difluor-metil-4-(2-metil-propil)-6-trifluor-metil-3,5-piridin-dikarbonil-klorid.

19. Eljárás a dimetil-2-difluor-metil-4-(2-metil-propil)-trifluor-metil-3,5-piridin-dikarbonil-klorid előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) metán-tiolt vizes alkálifém hidroxid oldattal elegyítünk, majd

b) az a) lépésben kapott terméket fázistranszfer katalizátor jelenlétében aromás oldószerben 2-difluor-metil-4-(2-metil-propil)-6-trifluor-metil-3,5-piridin-dikarbonil-kloriddal reagáltatjuk.

20. Az 1-19. igénypontok bármelyike szerinti eljárás,

- 13 -

azzal jellemezve, hogy az eljárás lényegében a reakció teljes befejeződéséig végezzük, és a kívánt tiol-észtert ezt követően a reakcióelegyből elválasztjuk.

*Magyarországi
Doktorok*

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvéd
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1064 Budapest, Dózsa Gy. u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664