

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

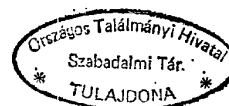
(11) (13)
193335 B

(22) A bejelentés napja: 85.07.17. (21) 2749/85
(33) DE:
(32) 84.07.18.
(31) P 34 26 482.5

(51) Int.Cl.
C 07 C 69/716

(41) (42) A közzététel napja: 1986.06.30.

(45) Megjelent: 1988.12.26.



(72) Feltalálói:
dr. GROHE Klaus, Odenthal, DE

(73) Szabadalmás:
BAYER AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS HALOGÉNEZETT AROIL-ECETÉSZTER-SZÁRMAZÉ- KOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű halogénezett aroil-ecet-észterek előállítására — a képletben

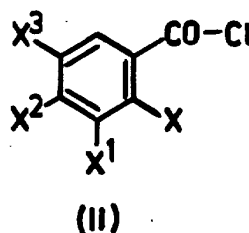
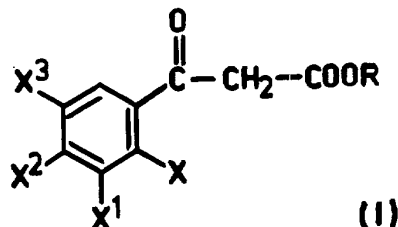
R jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,
X jelentése halogénatom, előnyösen klór-
atom vagy fluoratom,

X¹ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
előnyösen fluoratom,

X² jelentése halogénatom, előnyösen klóratom
vagy fluoratom és

X³ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
előnyösen fluoratom.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik,
hogy a (II) általános képletű benzoil-klorid — a képletben X, X¹, X² és X³ jelentése a fentiekben megadott — vízmentes alumínium-klorid jelenlétében diklór-etilénnel reagáltatják, a képződő aril-triklór-etil-ketont dehidroklórozzák és a keletkező aril-diklór-vinil-ketont alkoholáttel és ezt követően vizes sávval kezelik.



A találmány tárgya eljárás halogénezett aroil-ecetsav-észterek előállítására, amelyek értékes közbelső termékek a nagyhatékony-ságú antibakteriális gyógyszerek szintézisének.

Felismertük, hogy a (I) általános képletű halogénezett aroil-ecet-észtereket — a kép-
letben

R jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,
X jelentése halogénatom, előnyösen klór-
atom vagy fluoratom,

X¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, elő-
nyösen fluoratom,

X² jelentése halogénatom, előnyösen klór-
atom vagy fluoratom és

X³ jelentése hidrogénatom vagy halogén-
atom, előnyösen fluoratom —

állítjuk elő, ha a (II) általános képletű benzoil-kloridot — a képletben X, X¹, X² és X³ jelentése a már megadott — a (III) képletű diklór-etilénnel vízmentes alumínium-klorid jelenlétében a (IV) általános képletű aril-triklór-etilén-ketonná alakítjuk — a képletben X, X¹, X² és X³ jelentése a már megadott — és ezt hidrogénnel hasítjuk és a (V) általános képletű aril-diklór-vinil-ketonná alakítjuk — a képletben X, X¹, X² és X³ jelentése a már megadott — és ezt a vegyületet alkohollal, majd vizes savval kezeljük. A reakció lefolyását a „A” reakcióvázlat szemlélteti.

A találmány szerinti eljárásnak sok előnye van. Így például nem szükséges a (IV) általános képletű ketonokat tisztítani és a nyers termékeket közvetlenül termikusan, adott esetben katalitikus mennyiségű trifenil-foszfin jelenlétében, vagy sztöchiometrikus mennyiségű trietil-aminnal a (V) általános képletű vegyületté dehidroklórozhatjuk. Ezután a (V) általános képletű vegyületet desztillálással nagy vákuumban tisztítjuk.

Ismert, hogy az aroil csoportban halogénezett aroil-ecetszttert állíthatunk elő, ha a megfelelő halogénezett aroil-halogenidet malon-észterrel magnézium-etilát jelenlétében aroil-malonészterre alakítjuk és ezt egy alkoxi-karbonil-csoport szelektív hasításával az aroil-ecetsztterre szappanosítjuk és dekarboxilezzük (3 142 854 sz. NSZK-beli közzétételi irat).

Ennek az eljárásnak azonban hátrányai is vannak. Így például további szappanosítással és dekarboxilezéssel több — kevesebb acetofenon képződik.

Ha kiindulási anyagként az (I) képletű 2,4-diklór-5-fluor-benzoil-kloridot alkalmazzuk, akkor a reakció menetét a B reakcióvázlat szemlélteti.

A (4) képletű aroil-ecetsztter közbelső terméként szolgál az antibakteriális széles kemoterápiás hatású ciprofloxacín előállításához (3 142 854 sz. NSZK-beli közzétételi irat), amelyet a C reakcióvázlat szerint állítunk elő.

A (I) általános képletben R előnyös jelentése metilcsoport vagy etilcsoport.

A találmány szerint alkalmazható fluor- és klórtartalmú benzoil-kloridok vagy a meg-

felelő karbonsavak ismertek, így például a 3 142 856 sz. NSZK-beli közzétételi iratból.

Példaként a következő vegyületeket soroljuk fel:

5 2,4-diklór-5-fluor-benzoil-klorid,

2,4,5-trifluor-benzoil-klorid,

2,3,4,5-tetrafluor-benzoil-klorid,

2,4,5-triklór-benzoil-klorid,

2,3,4,5-tetraklór-benzoil-klorid,

10 2,4,5-trifluor-3-klór-benzoil-klorid.

A (II) általános képletű halogénezett benzoil-kloridnak a (III) képletű diklór-etilénnel a (IV) általános képletű vegyületté történő átalakítását előnyösen közömbös hígítószerben folytatjuk le. Így például metilén-klorid- és szén-dioxidban.

Az átalakítást 10—40°C előnyösen 20—30°C hőmérsékleten folytatjuk le. Előnyösen normál nyomáson dolgozunk.

20 A találmány szerinti eljárás lefolytatásakor 1 mól (II) általános képletű karbonsav-kloridhoz 1 mól vízmentes alumínium-kloridot adagolunk. Előnyös 5—10%-os felesleg.

25 1 mól (II) általános képletű benzoil-kloridhoz 1 mól (III) képletű diklór-etilén-szükséges. Előnyös, ha 1 mól (II) általános képletű vegyülethez 1,5—3 mól diklór-etilént alkalmazunk.

30 Dehidroklórozáskor a (IV) általános képletű aril-triklór-etil-etonokat katalitikus mennyiségű (kb. 100 g nyerstermékhez 0,1 g) trifenil-foszfinnal hevítjük 80—180°C, előnyösen 120—150°C hőmérsékleten, addig,

35 amíg a gázfejlődés befejeződik. Ezután az elegyet közvetlenül nagy vákuumban ledesztilláljuk, amikor is a (V) általános képletű aril-diklór-vinil-etonokat nagy kitermeléssel és nagy tisztaságban állítjuk elő.

40 A sósav lehasítását sztöchiometrikus mennyiségű tercier bázissal, így például trietil-aminnal, oldószerben, így például metilén-kloridban vagy toluolban is elvégezhetjük. A már szobahőmérsékleten lezajló reakció befejeződése után vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószer ledesztillálása után a (V) általános képletű vinil-ketont vákuumban történő desztillálással szárítjuk.

45 A (V) általános képletű aril-diklór-vinil-ketonnak az alkohollal történő átalakításához két g-atom nátriumot vagy 2 mól nátrium-alkoholátot feloldunk vízmentes alkoholban, előnyösen metil- vagy etil-alkoholban. Ezután erős hűtés közben 1 mól diklór-vinil-ketont hozzáadunk. Amikor az exoterm reakció befejeződik, az elegyet kb. 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, és az alkoholt vákuumban eltávolítjuk. Metilén-kloridban feloldjuk, hígított kénsavval osszerázzuk, az aroil-ecetszttert elválasztjuk és vákuumban történő desztillálással tisztítjuk.

1. példa

45 Az (1) képletű vegyület előállítására 2,4-diklór-5-fluor-benzoil-ecetsav-etil-észter

4,6 g nátriumot feloldunk 80 ml abszolút etanolban és hűtés közben (jég/metanol) és keverés közben 0—5°C hőmérsékleten apránként hozzáadunk 28,8 g (0,1 mól) 2,2-diklór-vinil-(2,4-diklór-5-fluor-fenil)-ketont. Az exoterm reakció befejeződése után az elegyet még 30 percig keverjük szobahőmérsékleten, az oldószert vákuumban leszivatjuk, és a maradékot 100 ml metilén-kloridban feloldjuk. Az elegyet 100 ml 2n kénsavoldattal jól összerázzuk, választótölcsérben elválasztjuk a metilén-kloridos oldatot, és 3 x 50—50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az összeöntött metilén-kloridos oldatokat 100 ml telített konyhasó oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Ezután az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A barna olajos maradék állás közben kikristályosodik. Vákuum desztillálással 22,3 g (79,9%) 2,4-diklór-5-fluor-benzoil-ecetsav-etil-észtert állítunk elő, amelynek forráspontja 125—126°C/16 Pa. A szintelen kristályok olvadáspontja 44—45°C.

A kiindulási anyagként alkalmazott 2,2-diklór-vinil-(2,4-diklór-5-fluor-fenil)-ketont a következőképpen állítjuk elő:

A (2) képletű vegyület előállítása

84 g vízmentes alumínium-kloridot szuszpendálunk 300 ml metilén-kloridban és jeges hűtés közben és keverés közben egymás után cseppenként hozzáadagolunk 136,5 g (0,6 mól) 2,4-diklór-5-fluor-benzoil-kloridot és 97 g (1 mól) 1,1-diklór-etilént, amikor is a 30°C hőmérsékletet nem lépjük túl. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük és egy kb. 600 g jégből és 60 ml tömény sósavból készített elegyre öntjük, majd a szerves fázist elválasztjuk és háromszor extraháljuk 100 ml metilén-kloriddal. A metilén-kloridos oldatot 100 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot (218,8 g) 0,34 g trifenil-foszfinnal hevítjük egészen addig, amíg a 130—140°C hőmérsékleten lezajló élénk sósavgáz fejlődés (kb. 3/4 óra) befejeződik. Vákuumban végzett desztillálással 167,1 g (96,4%) 2,2-diklór-vinil-(2,4-diklór-5-fluor-fenil)-ketont állítunk elő, amelynek forráspontja 121—123°C/13 Pa, olvadáspontja 64—65°C.

2. példa

A (3) képletű vegyület előállítása

2,4-diklór-5-fluor-benzoil-ecetsav-metil-észter előállítása

9,2 g nátriumot feloldunk 100 ml abszolút etanolban és hűtés közben (jég/metanol) és keverés közben 0—10°C hőmérsékleten apránként hozzáadagolunk 57,6 g (0,2 mól) 2,2-diklór-vinil-(2,4-diklór-5-fluor-fenil)-ketont. A narancsos-barna szuszpenziót 40 percig szobahőmérsékleten keverjük és ezután az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kb. 200 ml metilén-klorid és 100 ml 2n kénsav oldatban felvesszük, majd jól összerázzuk, a fázisokat elválasztjuk és a kénsavas oldatot 80—80 ml metilén-kloriddal

háromszor extraháljuk. Az összeöntött diklór-metános oldatokat 50 ml telített konyhasó oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban a metilén-kloridot leszivatjuk. Így 53 g barna szilárd termékét állítunk elő, amelynek olvadáspontja 78—83°C. A vákuumban végzett desztillálással 48 g (90,6%) 2,4-diklór-5-fluor-benzoil-ecetsav-metil-észtert állítunk elő, amelynek forráspontja 134—137°C/15—17 Pa. A szintelen kristályok olvadáspontja 77—79°C. (A desztillációs maradék: 4,1 g sötétbarna részben kikristályosodott olaj). A nyerstermék tisztítása könnyűbenzin tonsil keverékkel is lehetséges.

3. példa

A (4) képletű vegyület előállítása

2,4,5-trifluor-benzoil-ecetsav-etil-észter előállítása

3,85 g nátriumot feloldunk 65 ml abszolút etanolban és állandó hűtés közben (jég/metanol) és keverés közben 5—10°C hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 21,2 g 2,2-diklór-vinil-(2,4,5-trifluor-fenil)-ketont. Az exoterm reakció befejeződése után az elegyet még 30 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd az oldószert vákuumban leszivatjuk és a maradékot 100 ml metilén-kloridban feloldjuk. Az elegyet 50 ml 2n kénsav oldattal jól összerázzuk, a metilén-kloridos fázist választótölcsérben elválasztjuk és ezt 50—50 ml metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. Az összeöntött diklór-metános oldatokat 100 ml telített konyhasó oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és az olajos maradékot enyhe vákuumban frakcionáljuk. Így 16,8 g (82,2%) 2,4,5-trifluor-benzoil-ecetsav-etil-észtert állítunk elő, amelynek forráspontja 98—100°C/15 Pa. Az olvadáspont 63—64°C.

A kiindulási anyagként alkalmazott 2,2-diklór-vinil-(2,4,5-trifluor-fenil)-ketont a következőképpen állítjuk elő:

(5) képletű vegyület előállítása

18,5 g vízmentes alumínium-kloridot szuszpendálunk 75 ml szárított metilén-kloridban és a szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadunk 10 ml metilén-kloridban feloldott 21 g 2,4,5-trifluor-benzoil-kloridot és 37,5 g 1,1-diklór-etilént, amikor is a hőmérséklet a 15°C-t nem lépheti túl. Az elegyet 2 órán keresztül keverjük kb. 15°C hőmérsékleten, majd egy éjszaka keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután az elegyet 150 g jég és 15 ml tömény sósavra öntjük. A szerves fázisokat elválasztjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos oldatot vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és a hígítószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot (44 g) 0,1 g trifenil-foszfinnal hevítjük egészen addig, amíg a 130—140°C hőmérsékleten az élénk gázfejlődés befejeződik (kb. 45 perc). A vákuumban végzett desztillálással 23,8 g (72,8%), 2,2-diklór-vinil-(2,4,5-trifluor-

or-fenil)-ketont állítunk elő, amelynek forráspontja 132—134°C/1400 Pa.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű halogénezett aroil-ecet-észterek előállítására — a képletben

R jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy fluoratom,

X¹ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, előnyösen fluoratom,

X² jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy fluoratom és

X³ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, előnyösen fluoratom —,

azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű benzoil-kloridot — a képletben X, X¹, X² és X³ jelentése a tárgyi körben megadott — vízmentes alumínium-klorid jelenlétében diklór-etilénnel reagáltatjuk, a képződő (IV) általános képletű aril-triklór-etil-ketont dehidroklórozzuk és a keletkező (V) általános képletű aril-diklór-vinil-ketont R csoportot tartalmazó alkoholáttal és ezt követően vizes savval kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a benzoil-kloridnak a diklór-etilénnel történő reagáltatását 10—40°C, előnyösen 20—30°C hőmérsékleten folytatjuk le.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a benzoil-kloridnak a diklór-

-etilénnel történő reagáltatását 1 mól benzoil-kloridra számítva 1 mól vízmentes alumínium-klorid jelenlétében folytatjuk le.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a benzoil-kloridnak a diklór-etilénnel történő reagáltatását 1 mól benzoil-kloridra számítva 1,5—3 mól diklór-etilén alkalmazásával folytatjuk le.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aril-triklór-etilén-ketont dehidroklórozását katalitikus mennyiségű tri-fenil-foszfin jelenlétében folytatjuk le.

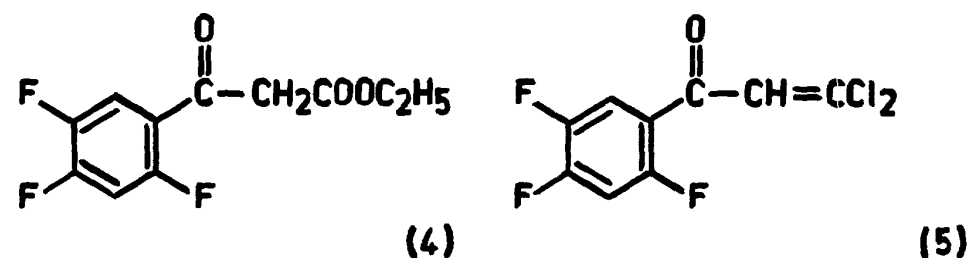
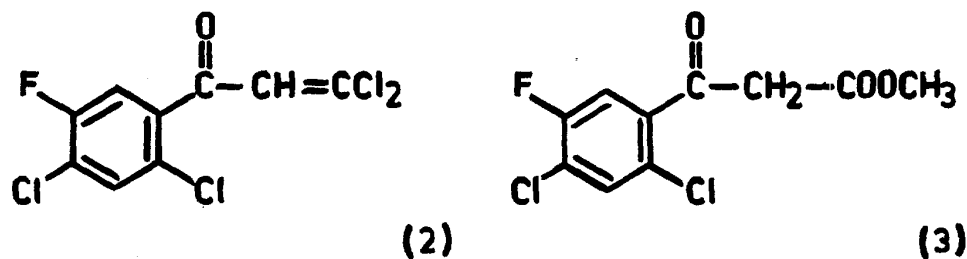
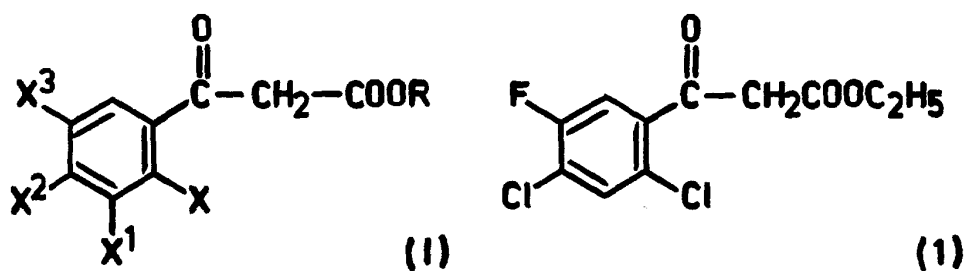
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aril-triklór-etil-ketont dehidroklórozását sztöchiometrikus mennyiségű tercier bázis jelenlétében oldószerben folytatjuk le.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aril-diklór-vinil-ketont vízmentes alkoholban 2 mól nátrium-alkoholáttal és ezt követően hígított vizes kén-savval kezeljük.

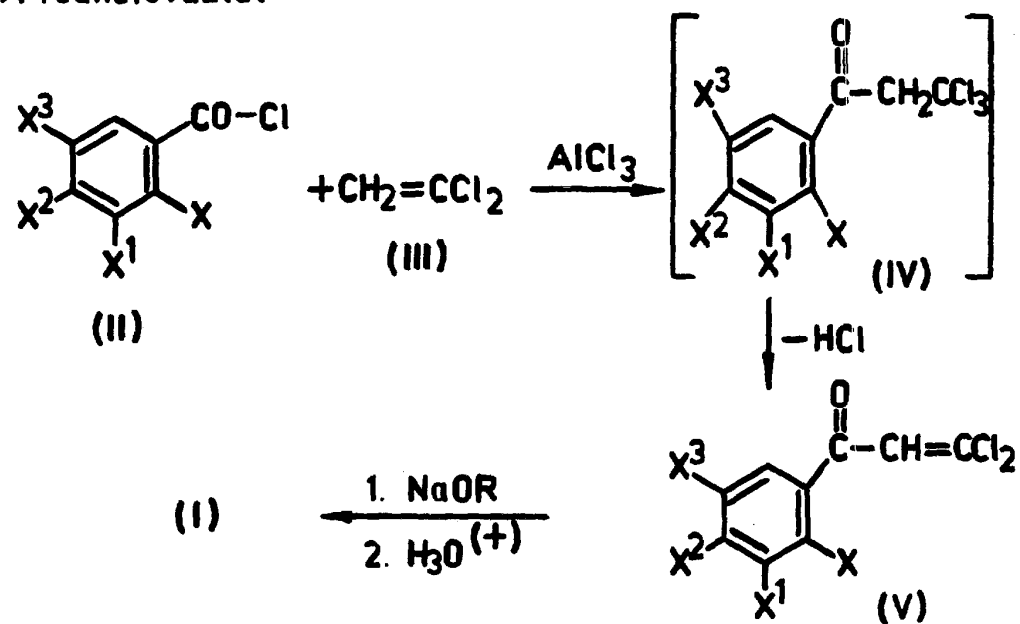
8. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dehidroklórozást 80—180°C hőmérsékleten folytatjuk le.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 mól (II) általános képletű karbonsav-kloridhoz 1 mól vízmentes alumínium-kloridot adagolunk.

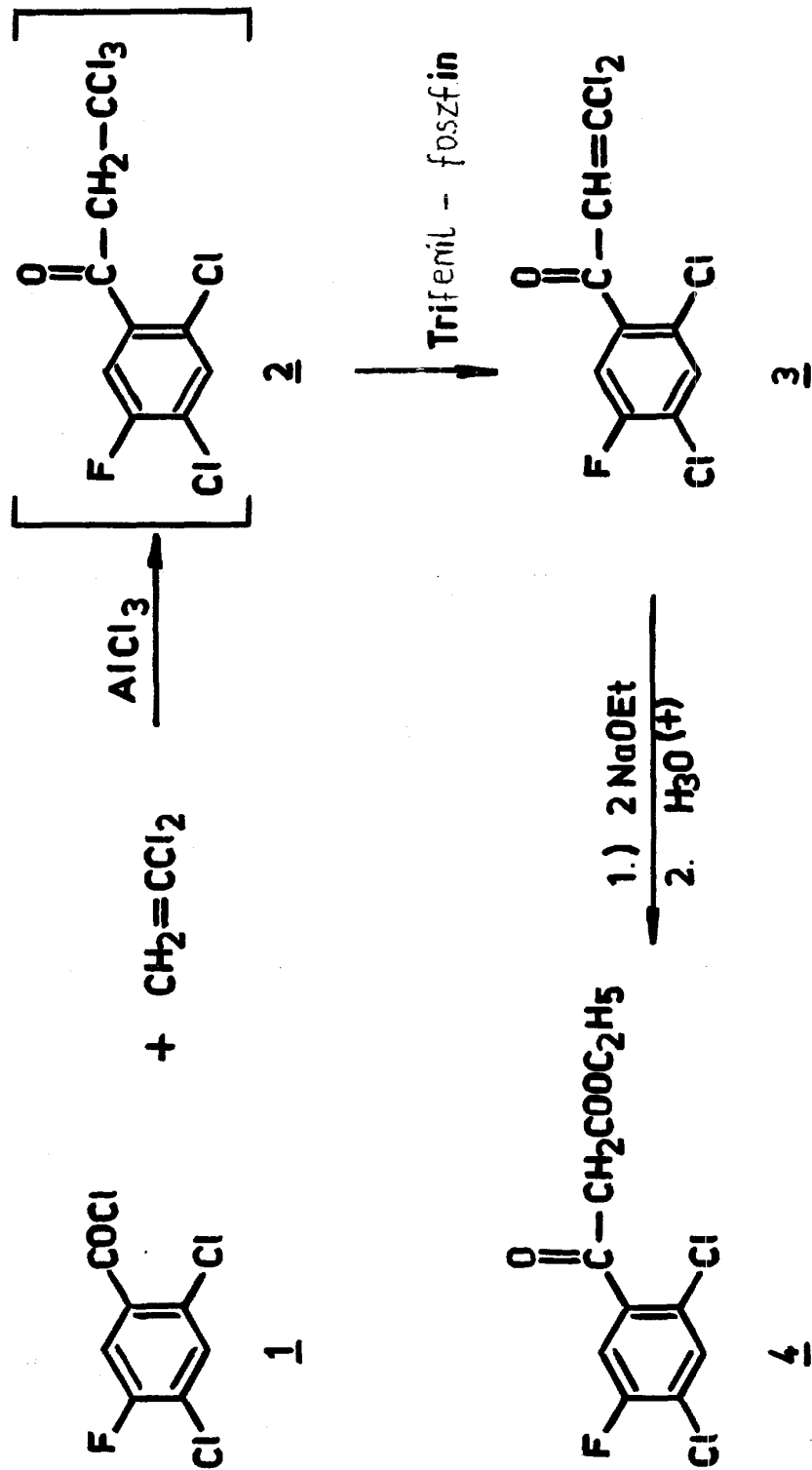
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót szén-diszulfidban vagy metilén-kloridban folytatjuk le.



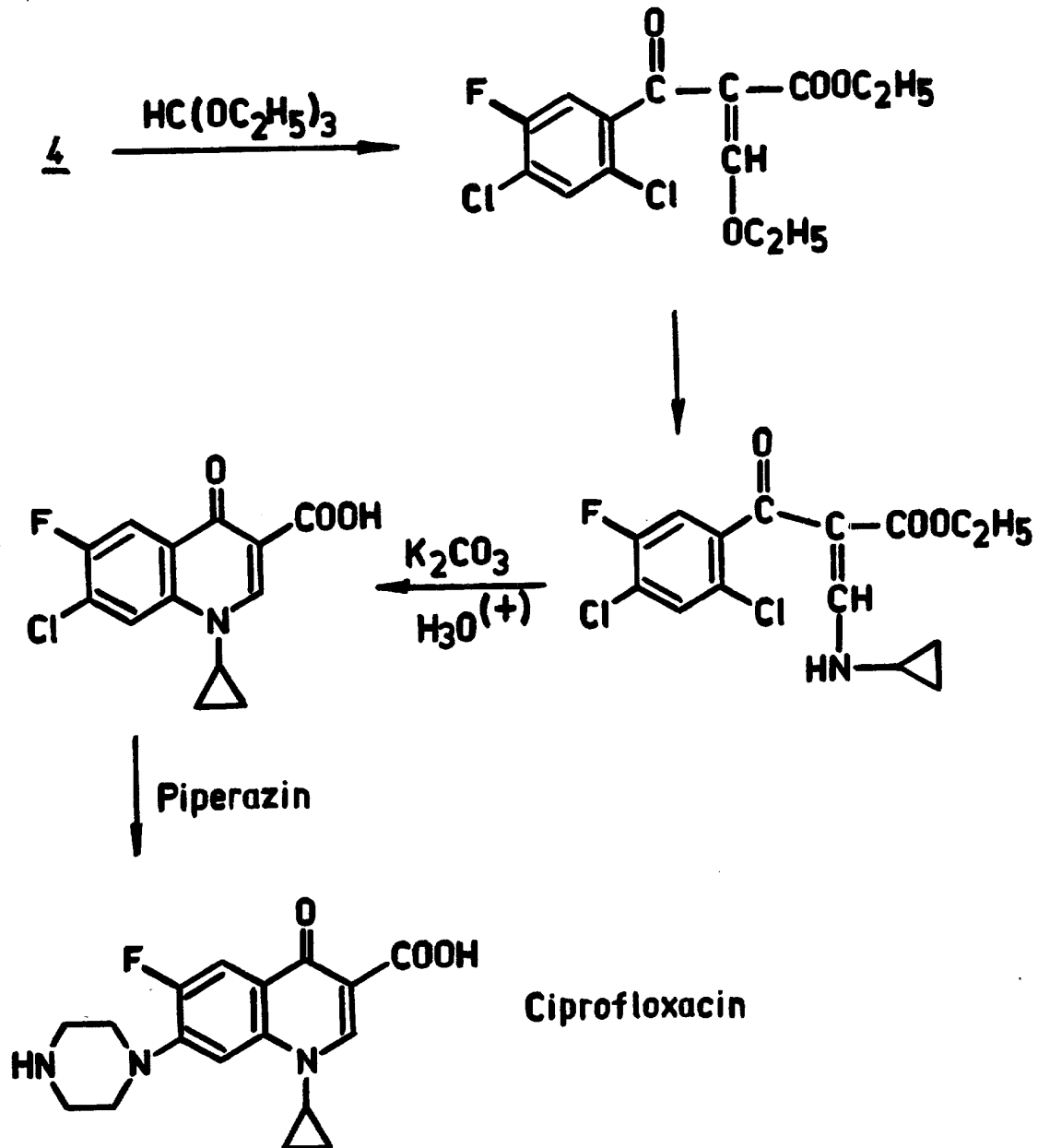
A reakcióvázlat



B reakcióvázlat



C reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 5803. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod