



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 01611

(22) A bejelentés napja: 1992. 05. 15.

(30) Elsőbbségi adatok:

91/10962.9 1991. 05. 21. GB

(40) A közzététel napja: 1992. 11. 30.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 03. 02.

(11) Lajstromszám:

214 325 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 47/14

C 07 C 45/41

(72) Feltaláló:

Lee, Stanley Arnold, Macclesfield, Cheshire (GB)

(73) Szabadalmaz:

Imperial Chemical Industries Plc., London (GB)

(74) Képviselő:

dr. Tóth-Urbán László és dr. Jalsovszky
Györgyné, Budapest

(54)

Eljárás trifluor-acetaldehid és hidrátja előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás trifluor-acetaldehid vagy hidrátja előállítására oly módon, hogy egy trifluor-ecetsav-(1-6 szénatomos alkil)-észtert hidroxiltartalmú oldószerben, legfőljebb 30 °C hőmérsékleten legfőljebb 3 mólekvalens alkálifém-bórhidriddel redukálnak, majd kívánt vagy adott esetben, trifluor-acetaldehid előállítására a kapott termékből ismert módon eltávolítják a hidroxiltartalmú oldószert.

HU 214 325 B

A találmány tárgya új eljárás trifluor-acetaldehid, valamint trifluor-acetaldehid-hidrát előállítására.

A trifluor-acetaldehid szobahőmérsékleten gázhal-mazállapotú anyag. Ez a vegyület hidroxiltartalmú oldószerekkel könnyen képez adduktokat – így vízzel hidrátot, alkoholokkal, például metanollal vagy etanollal pedig hemiacetált. A trifluor-acetaldehidet rendszerint a fluorál-hidrát néven ismert vizes oldata formájában tárolják és hozzák forgalomba. A trifluor-aldehid számos gyógyhatású vegyület – köztük például a 189 305 sz. európai közrebocsátási iratban ismertetett humán leukocita-elasztáz inhibitorok – előállításának értékes kiindulási anyaga.

A trifluor-acetaldehid, illetve hidroxiltartalmú oldószerekkel képezett adduktumainak előállítására már több eljárást kidolgoztak. Az ismert megoldások szerint a trifluor-acetaldehid előállítása rendszerint extrém hőmérsékleten és/vagy speciális körülmények között (például gőzfázisban, toxikus reagensek jelenlétében, vagy igen alacsony hőmérsékleten, vízmentes körülmények között végrehajtott reakciókat igényel).

Az egyik ismert megoldás szerint a trifluor-acetaldehidet klorál gőzfázisban, hidrogén-fluoriddal végrehajtott fluorozásával állítják elő. Ilyen eljárást ismertet például a 156 470 sz. európai közrebocsátási irat. Noha ez az eljárás nagyüzemi kivitelezésre alkalmas, hátrányt jelent, hogy a reakcióterméket részlegesen fluorozott aldehid-vegyületek szennyezik, amelyek jelenléte a végtermék gyógyszeripari célú felhasználása szempontjából kedvezőtlen.

Más megoldás szerint az 1,1,1-trifluor-2-klór-2-bróm-etánt tömény kénsav és higany(II)-oxid jelenlétében hidrolizálják. Ilyen eljárást ismertet például a 183 467 sz. csehszlovákiai szabadalmi leírás (Chem. Abstr. 94, 156316j).

A megoldás hátránya, hogy környezetszennyező reagenseket igényel, ezért nagyüzemi megvalósításra kevéssé alkalmas.

A trifluor-acetaldehid előállítására más módszereket is közöltek már a szakirodalomban. Így például Pierce és Kane olyan eljárást ismertetett [J. Am. Chem. Soc. 76, 300 (1954)], amelynek során a trifluor-ecetsav észterét vízmentes körülmények között, -70°C -on lítium-alumínium-hidriddel redukálják. Thenappan és Burton [J. Org. Chem. 55, 4639 (1990)] az utóbbi eljárás olyan változatát ismertetette, amelynek során trifluor-ecetsav-etil-észtert vízmentes körülmények között, -78°C -on diizobutil-alumínium-hidriddel (DIBAL) redukálnak. A megoldások közös hátránya, hogy veszélyes redukálószer alkalmazását és igen alacsony hőmérséklet fenntartását igénylik, ami korlátozza azok nagyüzemi alkalmazhatóságát.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a trifluor-ecetsav-észterek hidroxiltartalmú oldószerben alkálifém-bórhidrid redukálószerrel reagáltatva egyszerűen átalakíthatók a megfelelő aldehid-származékká.

A találmány tárgya tehát eljárás trifluor-acetaldehid vagy hidrátja előállítására oly módon, hogy egy trifluor-ecetsav-(1–6 szénatomos alkil)-észtert hidroxiltartalmú oldószerben, legfőleg 30 $^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten legfőleg

3 mólekivivalens alkálifém-bórhidriddel reagáltatunk, majd kívánt vagy adott esetben, trifluor-acetaldehid előállítására a kapott termékből ismert módon eltávolítjuk a hidroxiltartalmú oldószert. Az utóbbi lépést például a J. of Fluorine Chem. 30, 153–158 (1985) közleményben leírtak szerint végezhetjük.

A találmány szerinti eljárásnak számos előnye van. Az eljárás könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokat igényel, nagyüzemi méretekben egyszerűen megvalósítható, és más halogénezett acetaldehidektől mentes terméket szolgáltat. Az utóbbi körülmény különösen jelentős előny akkor, ha a trifluor-acetaldehidet gyógyszeripari minőségű vegyületek előállítására kívánjuk felhasználni.

Trifluor-ecetsav-(1–6 szénatomos alkil)-észtereként például metil-, etil- vagy propil-észtert, különösen előnyösen etil-észtert használhatunk.

Alkálifém-bórhidridként például kálium-, lítium- vagy (különösen előnyösen) nátrium-bórhidridet használhatunk.

Hidroxiltartalmú oldószerként például vizet, rövid szénláncú alkoholokat (így metanolt vagy etanolt) vagy ezek elegyeit használhatjuk adott esetben közömbös szerves oldószerrel vagy hígítószerrel, például éterrel [(így tetrahidrofuránnal, dioxánnal, metil-terc-butil-éterrel, bisz(2-metoxi-etil)-éterrel /más néven dietilenglikol-dimetil-éterrel vagy diglimmel/ vagy dimetoxi-etánnal)] kombinálva. Ha oldószerként vizet vagy víz és közömbös szerves oldószer elegyét használjuk, termékként a trifluor-acetaldehid hidrátja képződik, míg ha a hidroxiltartalmú oldószer egy alkohol (adott esetben közömbös szerves oldószerrel és/vagy vízzel elegyítve), a megfelelő hemiacetál képződésére (is) lehetőség van. Hidroxiltartalmú oldószerként különösen előnyösen használhatunk vizet éter-típusú oldószerrel, célszerűen tetrahidrofuránnal vagy 2-metoxi-etil-éterrel elegyítve.

A reakció hőmérséklete előnyösen -10°C és 30°C közötti érték (így $10-30^{\circ}\text{C}$), különösen előnyösen -10°C és 20°C közötti érték (így -10°C és 10°C közötti érték) lehet.

A képződött vegyületet ismert módszerekkel különíthetjük el, és ismert módszerekkel (például frakcionált desztillálással) tisztíthatjuk.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a reakcióban felhasznált oldószer vagy oldószerek jellegétől függően a frakcionált desztilláció során esetenként az oldószer vagy oldószerek egy része a termékkel együtt desztillálhat. Ennek következtében esetenként a frakcionált desztillációt meg kell ismételni, vagy oldószermentes termék előállítására más tisztítási módszereket kell alkalmaznunk. Így például ha tiszta (oldószermentes) trifluor-acetaldehid-hidrátra van szükség, a tisztítást Husted és Ahlbrecht módszerével (J. Am. Chem. Soc. 74, 5422–5426 /1952/) végezhetjük.

Noha nincs akadálya annak, hogy a találmány szerinti eljárásban a bórhidrid reagenst főleg (például körülbelül 2–3 mólekivivalensnyi főleg) használjuk, rendszerint az az előnyös, ha a kiindulási anyag redukálására körülbelül 1 mólekivivalens bórhidrid redukálószer (például körülbelül 1 mólekivivalens nátrium-bórhidridet) alkalmazunk. A bórhidrid redukálószer

mennyisége tehát előnyösen a kiindulási anyagra vonatkoztatva 1–3 mólekivivalens lehet. Szakember számára nyilvánvaló, hogy 1 mólekivivalens nátrium-bórhidrid az 1 mól észter redukálásához szükséges nátrium-bórhidrid sztöchiometrikus mennyiségét jelenti, azaz 1 mól észterre vonatkoztatva 0,25 mól nátrium-bórhidridet jelent.

A bórhidrid redukálószerként előnyösen részletekben adjuk a trifluor-ecetsav-észterhez. A bórhidrid redukálószer rendszerint a hidroxiltartalmú oldószerben (vagy a többkomponensű oldószereleg egy vagy több komponensében) oldva adagoljuk be. Így például trifluor-acetaldehid-hidrát előállítására az alkálifém-bórhidridet (például nátrium-bórhidridet) előnyösen vizes oldat formájában adjuk a kiindulási észterhez.

A kiindulási anyagokként felhasználható trifluor-ecetsav-észterek ismert, kereskedelembe beszerezhető vegyületek, vagy ismert módszerekkel állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárás különösen előnyösen alkalmazható trifluor-acetaldehid-hidrát előállítására.

Rendkívül meglepő az a tapasztalatunk, hogy a trifluor-ecetsav-észterek bórhidridekkel a megfelelő aldehiddé redukálhatók. A szakirodalomból – köztük a szerves kémia alapjait ismertető szakkönyvekből – jól ismert, hogy a karboxi-alkil-csoportok kálium- vagy nátrium-bórhidriddel általában nem redukálhatók (lásd például Vogel /szerk./: Practical Organic Chemistry, 341. oldal); ezzel szemben az aldehidek és hidrátjaik alkálifém-bórhidridekkel kezelve a megfelelő alkoholokká redukálódnak. Ismert például, hogy a triklór-acetaldehid (klorál) hidrátja kálium-bórhidriddel reagáltatva már enyhe körülmények között (így 20–30 °C-on, vizes közegben) is a megfelelő alkohollá, azaz 2,2,2-triklór-etanolá redukálódik.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesebben ismertetjük.

1. példa

142 g trifluor-ecetsav-etil-észter 500 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához 1 óra alatt 11,5 g nátrium-bórhidrid 100 ml vízzel készített oldatát adjuk. A redukálószer beadagolása alatt az elegyet 15–18 °C-on tartjuk. A redukálószer beadagolása után az elegyhez még 10 ml vizet adunk, és az elegyet 30 percig keverjük. Ezután az elegybe keverés közben 10 ml tömény vizes sósavoldatot csepegtetünk, majd a kapott, 2 és 3 közötti pH-értékű oldathoz 15 g nátrium-kloridot adunk. A szerves fázist elválasztjuk, és atmoszferikus nyomáson frakcionáltan desztilláljuk. 36 g trifluor-acetaldehid-hidrátot kapunk 60 tömeg%-os vizes oldat formájában; fp.: 104–105 °C.

Ebből a termékből a J. Am. Chem. Soc. 74, 5422–5426 (1952) közleményben leírt eljárással állíthatunk elő tiszta trifluor-acetaldehidet vagy trifluor-acetaldehid-hidrátot.

2. példa

250 g trifluor-ecetsav-etil-észter 500 ml bisz-(2-metoxi-etil)-éterrel készített oldatába lassú ütemben,

keverés közben, 0 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten 15,05 g nátrium-bórhidrid 37,5 ml vízzel készített oldatát adjuk. A nátrium-bórhidrid-oldat beadagolása után a reakcióelegyet még fél órán át keverjük, majd gáz-folyadék kromatográfiás úton elemezzük. Az elemzési eredmények szerint a reakció nem ment teljes mértékben végbe. A reakcióelegyhez keverés közben, –5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten újabb 1,51 g nátrium-bórhidridet adunk 4 ml vízben oldva, és a reagens beadagolása után az elegyet még fél órán át keverjük. Az elegyet gáz-folyadék kromatográfiás úton újból elemezzük, majd az elegyhez újabb 1,51 g nátrium-bórhidridet adunk. A reagens beadagolása után az elegyet még 1 órán át keverjük, majd az elegyhez 2,4 ml tömény kénsav és 12 ml víz elegyét adjuk. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrletet atmoszferikus nyomáson frakcionáltan desztilláljuk. A 100–105 °C forráspontú frakció 155,6 g fluorál-hidrátot tartalmaz vízben oldva. A frakció NMR-spektrumelemzési adatai szerint a terméket a trifluor-

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás trifluor-acetaldehid vagy hidrátja előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy trifluor-ecetsav-(1–6 szénatomos alkil)-észtert hidroxiltartalmú oldószerben, legfőljebb 30 °C hőmérsékleten legfőljebb 3 mólekivivalens alkálifém-bórhidriddel redukálunk, majd kivánt vagy adott esetben, trifluor-acetaldehid előállítására a kapott termékből ismert módon eltávolítjuk a hidroxiltartalmú oldószert.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy trifluor-ecetsav-(1–6 szénatomos alkil)-észterként trifluor-ecetsav-etil-észtert használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkálifém-bórhidridként nátrium-bórhidridet használunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidroxiltartalmú oldószerként vizet használunk, adott esetben inert szerves oldószerral vagy hígítószerral elegyítve.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidroxiltartalmú oldószerként vizet használunk egy éterrel elegyítve.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy éterként tetrahydrofuránt vagy bisz-(2-metoxi-etil)-étert használunk.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót –10 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alkálifém-bórhidridet részletekben adjuk a trifluor-ecetsav-(1–6 szénatomos alkil)-észterhez.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1–3 mólekivivalens alkálifém-bórhidridet használunk.