



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221934

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 65/105//
A 61 K 31/60

- (22) Přihlášeno 21 10 80
(21) (PV 7122-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 02 11 79
(90792) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 82
(45) Vydáno 15 03 85

- (72) Autor vynálezu DOLLING ULF H., WESTFIELD, NEW YORK (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu MERCK & CO. INC., RAHWAY, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu přípravy 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové kyseliny jako důležitého protizánětlivého a analgetického terapeutického přípravku.

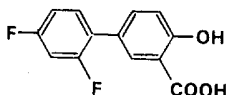
Dřívější použití chloridu paládía jako katalyzátoru při oxidaci olefinů vedlo podle Van Haldena et al. k metodě oxidační kopulace aromatických sloučenin se solemi paládía (viz Smidt, Chem. a Ind., Jan. 13, 1962, str. 54 až 61; a Van Helden a Verberg, Recueil, 84, str. 1 263 až 1 273 /1965/). Byly navrženy různé modifikace této oxidační kopulační metody a příbuzných kopulačních metod (viz Stephenson et al., J. Chem. Soc., str. 3 632 až 3 640 /1965/, Davidso a Triggs, J. Chem. Soc., str. 1 331 až 1 334 /1968/; Iataaki a Yoshimoto, J. Org. Chem., sv. 38, č. 1, str. 76 až 79 /1973/; Fujiuara et al., Bull., Chem. Soc., Jap., sv. 43, č. 3, str. 863 až 867 /1970/; Arzoumanidis a Rauch, Chemtech, listopad 1973, str. 700 až 702, a Rudenkov et al., Kinetika i Kataliz, sv. 18, č. 4, str. 915 až 920 /1977/).

Avšak bylo zjištěno, že metody podle stavu techniky nejsou při aplikaci na výrobu 5-(halogenfenyl)salicylové kyseliny nejen stechiometrické, tj. ne katalytické, avšak také neselektivní, tj. žádaný produkt vzniká v malém množství ve srovnání s jinými, nežádoucími produkty. Proto bylo zjištěno, že způsoby podle stavu techniky nejsou přijatelné. Problém, který se musí překonat při přípravě 5-(halogenfenyl)salicylové kyseliny přímou kopulací halogenbenzenu a alkylesteru kyseliny salicylové, například metylsalicylátu, spočívá ve velice nízké reaktivitě halogenbenzenu ve srovnání s velmi vysokou reaktivitou alkylesteru kyseliny salicylové. Takto je převládajícím produktem kopulační reakce například bis-(methylsalicylát).

Jako opak kopulačním metodám podle stavu techniky zajišťují nové kopulační metody podle vynálezu nejen produkt ve značně zlepšené selektivitě, ale také neobyčejně vysoký počet operativních použití katalyzátoru před jeho deaktivací, tj. počet časových period, po které je

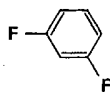
katalytický systém schopen přeměnit reakční složky na konečné produkty, než se deaktivuje. Nový zlepšený způsob podle vynálezu zahrnuje dvojstupňový postup, ve kterém se v prvním stupni výchozí látky oxidačně kopulují pomocí paládiového katalyzátoru, který zaručuje vysoký počet opětovných použití katalyzátoru před jeho deaktivací a dobrou selektivitu. Ve druhém stupni se alkylový ester hydrolyzuje za vzniku konečného produktu vzorce I.

Způsob přípravy 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové kyseliny vzorce I



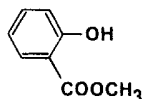
(I)

oxidační kopulací aromatických sloučenin za přítomnosti katalyzátoru na bázi paládía, se podle vynálezu provádí tak, že se spojí m-difluorbenzen vzorce II



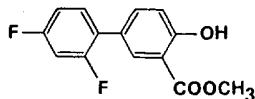
(II)

s metylesterem kyseliny salicylové vzorce III



(III)

při teplotě v rozmezí 80 až 150 °C, s výhodou 90 až 120 °C, pod kyslíkovou atmosférou, za tlaku v rozmezí atmosférického tlaku až 5,16 MPa a za přítomnosti paládiového katalytického systému obsahujícího katalytickou část zahrnující dvojmocné paládium společně s $C_{1-2}COO^-$ složkami a halogenovými složkami, jako bromem, chlorem a fluorem, přičemž molární procento, založeno na celkové molekulové hmotnosti složek, $C_{1-2}COO^-$ složek je 30 až 60 %, přičemž $C_{1-2}COO^-$ složky jsou tvořeny acetátem nebo propionátem paladnatým nebo acetátem nebo propionátem alkalického kovu a halogenové složky jsou tvořeny halogenovou solí paládía, lithia, sodíku nebo tetra(n-butyl)amonia, přičemž poměr celkového molárního množství $C_{1-2}COO^-$ složek a halogenových složek k molárnímu množství použitého paládía je v rozmezí 4:1 až 10:1, s výhodou 4:1, a 10 až 100 dílů molárních karboxylové kyseliny s 2 až 3 atomy uhlíku nebo kyseliny trifluoroctové urychlující reakci, na molární díl paládiového katalyzátoru a regenerační část zahrnující 0,1 až 8,0 dílů molárních fosfomolybdenovanadičné kyseliny na molární díl paládiového katalyzátoru a alespoň 20 dílů molárních etylénkarbonátu jako rozpouštěcího prostředku na molární díl paládiového katalyzátoru za vzniku metylesteru kyseliny 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové vzorce IV



(IV)

a tento produkt se hydrolyzuje na sloučeninu vzorce I.

Jedinečný paládiový katalyzátorový systém použitý v novém zlepšeném způsobu podle vynálezu poskytuje, jak uvedeno, dobrou selektivitu a vysoký počet opětovných použití katalyzátoru před jeho deaktivací. Tato charakteristika má za následek způsob výrazně zlepšené účinnosti a hospodárnosti.

Selektivita se týká schopnosti katalyzátorového systému vyrobit žádaný konečný produkt v pokud možno nejvyšším podílu ve srovnání s produkcí dalších, nežádoucích konečných produktů. Při přípravě 5-(halogenfenyl)salicylové kyseliny je podstatná charakteristika katalytického systému, poněvadž, jak již bylo dříve řečeno, vyrobí se obvykle 5-(halogenfenyl)salicylová kyselina pouze v nepatrných podílech, zatímco je bis(alkylester)salicylové kyseliny převládajícím produktem, společně s dalšími nežádoucími konečnými produkty.

Jak již bylo napsáno výše, bylo zjištěno, že paládiové katalytické systémy podle stavu techniky při aplikaci na přípravu 5-(halogenfenyl)salicylové kyseliny, jako ve způsobu podle vynálezu, zajišťují pouze jedno opětovné použití katalyzátoru před jeho deaktivací. Naopak je ve způsobu podle vynálezu možné zajistit více než 200 opětovných použití katalyzátoru před jeho deaktivací.

Když se zvýší selektivita nebo počet opětovných použití katalytického systému nebo obojí, zlepší se účinnost a hospodárnost způsobu podle vynálezu. Ve skutečnosti jsou celkové moly žádaného konečného produktu vyrobené na mol katalyzátoru, který je vyjádřením celkové účinnosti katalytického systému, produktem selektivity znásobené počtem opětovných použití katalyzátoru.

Při nové zlepšené metody podle vynálezu obsahuje katalytická část paládiového katalytického systému paládium Pd^{2+} , společně s $\text{C}_{1-2} \text{COO}^-$ tj. acetátem nebo propionátem, trifluoracetátem, trichloracetátem, pentafluorpropionátem nebo dalšími vhodně substituovanými C_{1-3} karboxyláty, s výhodou acetátem, halogenem, jako Br^- a F^- , s výhodou chlorem.

Předpokládá se, že selektivita katalyzátoru je zlepšena dosažením správné elektrofility katalyzátoru při získání správného poměru vázajících složek. Bylo zjištěno, že molární procento $\text{C}_{1-2} \text{COO}^-$ složky musí být v rozmezí 30 až 60 % celkové molekulové hmotnosti složek, aby se zajistila žádaná selektivita. Molární procento acetátové složky, například když další složkou je chlor, se získá ze vzorce:

$$\frac{\text{moly } \text{CH}_3\text{COO}^-}{\text{moly } \text{CH}_3\text{COO}^- + \text{moly } \text{Cl}^-} \times 100$$

Molární procento halogenové složky je 100 % minus molární procento $\text{C}_{1-2} \text{COO}^-$ složky a je 40 až 70 %.

S výhodou je molární poměr $\text{C}_{1-2} \text{COO}^-$ a halogenové složky 1:1.

$\text{C}_{1-2} \text{COO}^-$ složka je neúčinnější při použití acetátu paladnatého, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, nebo propionátu paladnatého v systému. Acetát nebo propionát alkalického kovu, s výhodou acetát sodný, CH_3COONa , se potom použije k zajištění dalšího množství $\text{C}_{1-2} \text{COO}^-$ složky. Halogen, s výhodou chlor, se zajišťuje použitím vhodné halogenové soli lithia, sodíku nebo tetra(n-butyl)amonia, s výhodou sodné soli. K zajištění druhé složky je výhodné použít chlorid sodný, NaCl . K zajištění nezbytných složek je však naopak také možné použít chlorid paladnatý, $\text{Pd}(\text{Cl})_2$ a acetát sodný. Proporcionální rovnováha složek je důležitější než jejich počáteční zdroj.

Použitím správné rovnováhy složek, jak popsáno výše, bylo možné zvýšit selektivitu katalytického systému z 15 % podle stavu techniky na 20 %.

Molární podíly $C_{1-2} COO^-$ a halogenových složek jsou popsány výše. Je však také podstatné, aby se použil správný molární poměr složek k paládium. Poměr celkového molárního množství složek, tj. součet $C_{1-2} COO^-$ a halogen, k molárnímu množství použitého paládía musí tedy být v rozmezí 4:1 až 10:1 a je výhodné rozmezí 4:1. Když jsou složkami acetát a chlor, jsou výhodné poměry paládium : acetát : chlor 1:2:2.

Množství použitého paládiového katalyzátoru, s výhodou jako acetátu, se pohybuje v rozmezí 0,1 až 4,0 dílů mol. na každých 500 dílů mol. halogenbenzenové sloučeniny použité jako výchozí látka. Avšak není podstatné, když se použije větší nebo menší množství katalyzátoru a zvolené množství závisí hlavně na ekonomice. Musí se rozlišit podle podstaty vynálezu, jaký je nutno vytvořit paládiový katalytický systém, aby měl podstatně lepší účinnost. Výchozí materiály, halogenbenzenová sloučenina a alkylester kyseliny salicylové, se použijí v přibližně stechiometrických množstvích, tj. na základě mol na mol, ačkoliv reakční kinetika, zejména protože je ovlivněna paládiovým katalytickým systémem, diktuje výhodný poměr výchozích látek. Bylo také zjištěno, že je vhodné udržovat tento žádaný poměr výchozích látek během průběhu reakce pomocí nepřetržitého přivádění alkylesteru kyseliny salicylové jako výchozího materiálu.

Další důležitou složkou katalytické části paládiového katalytického systému podle vynálezu je kyselina urychlující reakci. Tato kyselina má být spíše organická než minerální kyselina a vhodnou kyselinou je například octová, propionová a trifluorocetová kyselina. Kyselina urychlující reakci se použije v množství 10 až 100 dílů molárních na 1 díl mol. paládiového katalyzátoru.

Když je u některých dřívějších metod jedno opětovné použití katalyzátoru a reakce je spíše stechiometrická než katalytická, paládium se obvykle vysráží jako paládiová černá a teda nemůže déle fungovat jako katalyzátor. Naopak u nové zlepšené metody podle vynálezu je možná mnohonásobná regenerace katalyzátoru před konečnou deaktivací a tím je dán velmi vysoký počet opětovných použití katalyzátoru před jeho deaktivací.

Podle vynálezu zahrnuje regenerační část paládiového katalytického systému a) rozpouštěcí prostředek zahrnující etylénkarbonát, propylénkarbonát nebo sulfolan, s výhodou etylénkarbonát, a b) oxidační činidlo zahrnující fosfomolybdenovanadičnou kyselinu.

Fosfomolybdenovanadičné kyseliny jsou heteropolykyseliny vzorce $H_{3+12}(PMo_{12-n}V_nO_{40})$ kde n je 1 až 4. Výhodnou kyselinou tohoto typu je kyselina, kde n je 2, následujícího vzorce: $H_5PMo_{10}V_2O_{40}$. Pokud se týká podrobnější přípravy sloučenin tohoto typu, viz Kokorin. Zh. Obshch. Khim., 24, 966 (1954). Kyseliny tohoto typu se dosud používaly pro regeneraci paládiových komplexů (viz Matveev et al., Kinetika i Kataliz, sv. 18, č. 2, str. 380 až 386 /1977/ a Rudenkov et al., výše citovaný). Avšak v citované literatuře není zmínky o jedinečné regeneraci katalytického systému způsobem podle vynálezu, která poskytuje význačně zlepšený počet opětovných použití katalyzátoru před jeho deaktivací.

Množství použité fosfomolybdenovanadičné kyseliny je v rozmezí 0,1 až 3,0 dílů mol. na mol použitého katalyzátoru, ačkoliv se může použít množství v přebytku 3,0 molů, až 8,0 nebo více molů bez nepříznivého ovlivnění regenerace paládiového katalyzátoru.

Zbývá složka regenerační části paládiového katalytického systému použité při způsobu podle vynálezu, rozpouštěcí prostředek, s výhodou etylénkarbonát, se použije v množství alespoň 20 dílů mol. na 1 díl mol. použitého paládiového katalyzátoru. Avšak rozpouštěcí prostředek funguje v podstatě jako rozpouštědlo a tudíž se může použít značně v přebytku 20 dílů na díl paládiového katalyzátoru.

První stupeň nového zlepšeného způsobu podle vynálezu se provádí při teplotě v rozmezí 80 až 150 °C, s výhodou 90 až 120 °C. Reakce se provádí v kyslíkové atmosféře při tlaku v rozmezí atmosférického tlaku až 5,16 MPa.

Ve druhém stupni způsobu podle vynálezu se alkylester kyseliny 5-(halogenfenyl)salicylové získaný v prvním stupni hydrolyzuje a získá se příslušná salicylová kyselina. V tomto druhém stupni se používá běžného způsobu hydrolýzy. Například se alkylester může nejprve zahřívat pod zpětným chladičem s vodným roztokem hydroxidu sodného, ochladí se, okyselit, extrahuje toluenem a konečně krystaluje za vzniku žádané kyseliny.

Následuje seznam složek a množství použité v typickém prvním stupni reakce pro způsob podle vynálezu:

Sloučenina	Množství
m-difluorbenzen	510 mmolů
metylsalicylát	389 mmolů
acetát paladnatý	1 mmol
chlorid sodný	2 mmoly
fosfomolybdenovanadičná kyselina	1 mmol
etylénkarbonát	227 mmolů
kyselina octová	33 mmolů

Následující příklady slouží k ilustraci provádění způsobu podle vynálezu.

P ř í k l a d 1

Příprava 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové kyseliny

A. metyl 5-(2,4-difluorfenyl)salicylát

Autokláv vyložený sklem se naplní 224,5 mg (1 mmol) acetátu paladnatého, 292,3 mg (5,0 mmolu) chloridu sodného, 131,3 mg (1,6 mmolu) acetátu sodného, 3,5 g $\text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ (2,0 mmolů), 10 g etylénkarbonátu, 5,0 ml kyseliny octové, 60 ml (466 mmolů) metylsalicylátu a 50 ml (510 mmolů) m-difluorbenzenu. Směs se míchá 48 hodin při 90 °C a 1,38 MPa tlaku kyslíku. Roztok se ochladí na 25 °C a přebytek m-difluorbenzenu se odstraní destilací. Ke zbytku se potom přidá 50 ml vody a 150 ml toluenu;

pH se upraví vodným roztokem hydroxidu sodného (80 mmolů) na 7 až 8. Vrstvy se oddělí a vodný roztok se extrahuje 150 ml toluenu. Toluén a potom metylsalicylát (192 molů) se odstraní destilací. Zbytek se vloží do 60 ml horkého n-propanolu a po ochlazení vykristaluje 5-(2,4-difluorfenyl)salicylát. Filtrací se získá 7,92 g (30 mmolů) produktu, 3 000% výtěžek, vztaženo na acetát paladnatý.

B. 5-(2,4-difluorfenyl)salicylová kyselina

Produkt ze stupně A se suspenduje v 80 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (5%) a zahřívá 30 minut pod zpětným chladičem. Směs se okyselit vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se třikrát 150 ml toluenu. Spojené toluenové extrakty se koncentrují a vykristaluje 5-(2,4-difluorfenyl)salicylová kyselina. Filtrací se získá 29,4 mmolu konečného produktu, 98% výtěžek.

P ř í k l a d y 2 až 12

Opakuje se postup ze stupně A příkladu 1 ve dvanácti různých provedeních s proměnlivým množstvím reakčních složek a složek katalyzátoru s různou reakční dobou, teplotou a tlakem. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce:

Příklad číslo	Pd ^{a)} (OAc) ₂ (mmol)	Na ^{e)} OAc (mmol)	NaCl ^{a)} (mmol)	PMV ^{a)} (mmol)	EC ^{a)} (g)	AcOH ^{a)} (ml)	DFB ^{a)} (mmol)	MS ^{a)} (mmol)	Tepl. (°C)	Tlak kysl. (MPa)	Doba h	Moly prod. moly paládia
1	1,0	1,7	6,8	1,9	10,0	5,0	306	466	90	1,38	72	19,2
2	1,0	1,6	5,0	2,0	10,0	5,0	510	466	90	1,38	42	30,1
3	0,1	-	0,2	0,1	2,0	0,2	51	38,9	100	1,38	18	24,3
4	0,1	-	0,2	0,1	2,0	0,2	51	38,9	100	4,13	17	30,8
5	0,1	-	0,2	0,1	2,0	0,2	51	38,9	100	0,55	19	22,5
6	0,1	-	0,2 ^{b)}	0,1	2,0	0,2	51	38,9	100	4,13	17,8	13,5
7	1,0	1,6	5,0	1,9	10,0	5,0	510	466	90	1,38	70,5	32,6
8	0,1	-	0,2	0,1	2,0	0,2 ^{c)}	51	38,9	100	4,13	18	24,9
9	0,1	-	0,2	0,1	2,0	0,2	51	38,9	100	4,13	18	23,4
10	0,1	-	0,2	0,1	5,0	0,2	51	38,9	100	4,13	65	27,2
11	0,1	-	0,2	0,1	8,0	0,2	51	38,9	100	4,13	62	18,4
12	1,0	1,6	5,0	1,9	10,0	5,0	510	466	110	1,38	24	19,9

a) Použité zkratky mají následující význam: Pd (oAc)₂ = acetat paladnatý, NaOAc = acetat sodný, NaCl = chlorid sodný, PMV-fosfomolybdeno-
vanadičná kyselina, EC = etylénkarbonát, AcOH = kyselina octová, DFB = M-difluorbenzen a MS = metylsalicylát

b) Místo chloridu sodného bylo použito tetraethylamoniumchloridu

c) Místo kyseliny octové bylo použito trifluorocetové kyseliny

d) Produkt = metyl 5-(2,4-difluorfenyl)salicylát

P ř í k l a d 13 .

Příprava 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové kyseliny

A. Metyl 5-(2,4-difluorfenyl)salicylát

Autokláv vyložený sklem se naplní 44,9 mg (0,2 mmolu) acetátu paladnatého, 32,8 mg (0,4 mmolu) acetátu sodného, 46,8 mg (0,8 mmolu) chloridu sodného, 385,2 mg $H_5PMo_{10}V_2O_{40}$ (0,2 mmolu), 8 g etylénkarbonátu, 2,08 ml kyseliny propionové, 20 ml (155,6 mmolu) metylsalicylátu a 20 ml (204 mmolů) m-difluorbenzenu. Směs se míchá 8 hodin při 100 °C a 6,20 MPa tlaku kyslíku. Roztok se ochladí na 25 °C a přebytek m-difluorbenzenu se odstraní destilací. Ke zbytku se potom přidá 20 ml vody a 60 ml toluenu; pH se upraví vodným roztokem hydroxidu sodného (32 mmolů) na 7 až 8. Vrstvy se oddělí a vodný roztok se extrahuje 60 ml toluenu. Toluenu a potom metylsalicylát se odstraní destilací. Zbytek se vloží do 25 ml horkého n-propanolu a po ochlazení vykřystaluje 5-(2,4-difluorfenyl)salicylát. Filtrací se získá 0,5 g (2,4 mmolu) metyl-5-(2,4-difluorfenyl)salicylátu.

B. 5-(2,4-difluorfenyl)salicylová kyselina

Produkt ze stupně A se suspenduje v 8,0 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (5%) a zahřívá se 30 minut pod zpětným chladičem. Směs se okyslí vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a 3x se extrahuje 15,0 ml toluenu. Spojené toluenové extrakty se koncentrují a získá se 2,3 mmolu 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové kyseliny.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové kyseliny vzorce I



oxidační kopulací aromatických sloučenin za přítomnosti katalyzátoru na bázi paládía, vyznačený tím, že se spojí m-difluorbenzen vzorce II

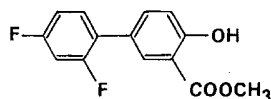


s metylesterem kyseliny salicylové vzorce III



při teplotě v rozmezí 80 až 150 °C, s výhodou 90 až 120 °C, pod kyslíkovou atmosférou, za tlaku v rozmezí atmosférického tlaku až 5,16 MPa a za přítomnosti paládiového katalytického systému obsahujícího katalytickou část zahrnující dvojmočné paládium společně s $C_{1-2} COO^-$

složkami a halogenovými složkami, jako bromem, chlorem a fluorem, přičemž molární procento, založené na celkové molekulové hmotnosti složek, $C_{1-2} COO^-$ složek je 30 až 60 %, přičemž $C_{1-2} COO^-$ složky jsou tvořeny acetátem nebo propionátem paladnatým nebo acetátem nebo propionátem alkalického kovu a halogenové složky jsou tvořeny halogenovou solí paládía, lithia, sodíku nebo tetra(n-butyl)amonía, přičemž poměr celkového molárního množství $C_{1-2} COO^-$ složek a halogenových složek k molárnímu množství použitého paládía je v rozmezí 4:1 až 10:1, s výhodou 4:1, a 10 až 100 dílů molárních karboxylové kyseliny s 2 až 3 atomy uhlíku nebo kyseliny trifluoroctové urychlující reakci, na molární díl paládiového katalyzátoru a regenerační část zahrnující 0,1 až 8,0 dílů molárních fosfomolybdenovanadičské kyseliny na molární díl paládiového katalyzátoru a alespoň 20 dílů molárních etylénkarbonátu jako rozpouštěcího prostředku na molární díl paládiového katalyzátoru za vzniku metylesteru kyseliny 5-(2,4-difluorfenyl)salicylové vzorce IV



(IV)

a tento produkt se hydrolyzuje na sloučeninu vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se používá paládiového katalyzátoru v množství 0,1 až 4,0 dílů molárních na 500 dílů molárních m-difluorbenzenu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že jako kyselina urychlující reakci se použije kyselina octová, trifluoroctová a propionová kyselina.