

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 407

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 33/40

(21) PV 9216-83.X

(22) Přihlášeno 08 12 83

(30) Právo přednosti od 13 12 82 HU (4005/82)

(40) Zveřejněno 14 11 89

(45) Vydáno 04 06 91

(72) Autor vynálezu

SOÓS RUDOLF dr.ing., NEMES JÓSEF ing.,
SZELESTEI MIKLÓS ing., SCHLER ISTVÁN,
VIDRA LÁSZLÓ, BUDAPEŠT,
SZÉKELY ISTVÁN dr., DUNAKESZI (HU)

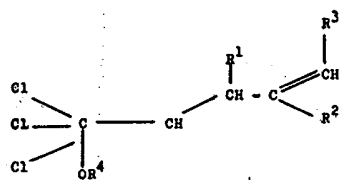
(73) Majitel patentu

CHINOLIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK
GYÁRA R.T. BUDAPEŠT (HU)

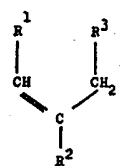
(54)

Způsob výroby trichlormethylkarbinolů

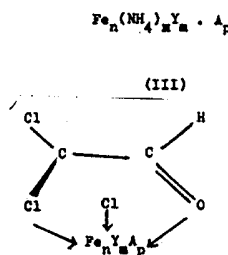
(57) Řešení se týká způsobu výroby trichlormethylkarbinolů a jejich O-acylderivátů obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo R^1 a R^2 nebo R^1 a R^3 spolu tvoří alkylenový zbytek se 3 atomy uhlíku, R^4 znamená alkanoylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atom vodíku, reakcí chloralu a olefinů obecného vzorce II, kde R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam tak, že se v chloralu rozpustí katalyzátor obecného vzorce III, kde Y znamená zbytek halogenidu, sulfátu, fosfátu nebo oxalátu, A znamená H_2O nebo R_3N , kde R znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, n znamená celé číslo 1 až 3, m znamená celé číslo 1 až 3, p znamená celé číslo 1 až 8 a x znamená 0 nebo 3, ke vzniklému komplexu obecného vzorce IV, kde Y, A, n, m, p mají svrchu uvedený význam, se přidá olefin obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, čímž vzniká v komplexu obecného vzorce IV komplex obecného vzorce V, kde R^1 , R^2 , R^3 , n, m, x, p, Y a A mají shora uvedený význam, z něhož vzniká pochodem s dosažením rovnovážného stavu výsledný produkt obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají svrchu uvedený význam, načež se na roztok komplexu obecného vzorce V působí kyselým nebo acylačním činidlem a produkt se popřípadě destiluje.



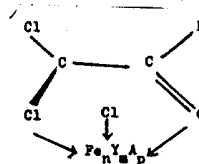
(I)



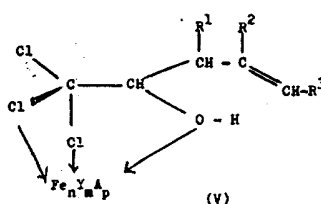
(II)



(III)

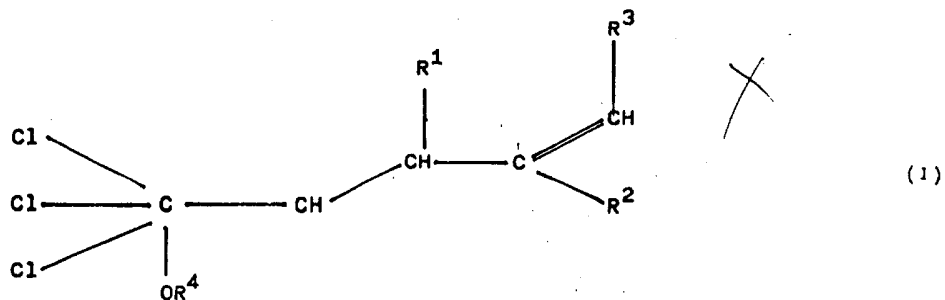


(IV)



(V)

Vynález se týká způsobu výroby trichlormethylkarbinolů a jejich O-acylderivátů obecného vzorce I



kde

R^1 , R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

R^1 a R^2 nebo

R^1 a R^3 spolu tvoří alkylenový zbytek se 3 atomy uhlíku, zbývající je pak alkyl s 1 až 4 C-atomy nebo vodík,

R^4 znamená alkanoylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atom vodíku,

reakcí chloralu a olefinů obecného vzorce II



kde

R^1 , R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam,

tak, že se v chloralu rozpustí katalyzátor obecného vzorce III



kde

Y znamená zbytek halogenidu, sulfátu, fosfátu nebo oxalátu,

A znamená H_2O nebo R_3N , kde

R znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

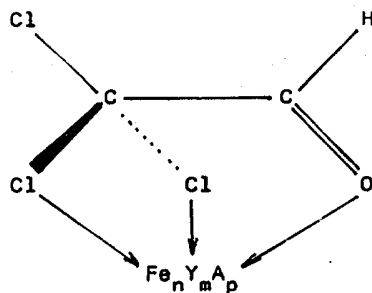
n znamená celé číslo 1 až 3,

m znamená celé číslo 1 až 3,

p znamená celé číslo 1 až 8 a

x znamená 0 nebo 3,

ke vzniklému komplexu obecného vzorce IV

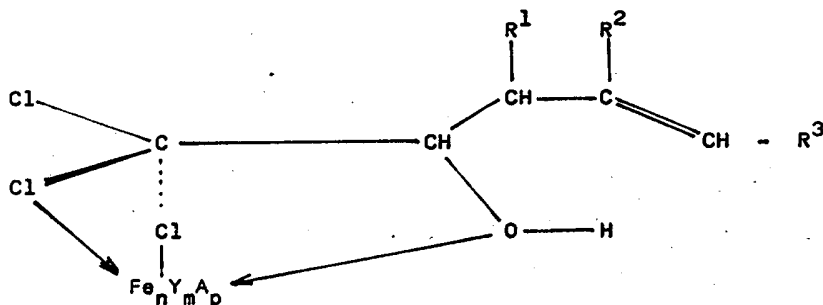


(IV)

kde

Y, A, n, m, p mají svrchu uvedený význam,

se přidá olefin obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam, čímž vzniká z komplexu obecného vzorce IV komplex obecného vzorce V



(V)

kde R^1 , R^2 , R^3 , n, m, x, p, Y a A mají svrchu uvedený význam,

z něhož vzniká pochodem s dosažením rovnovážného stavu výsledný produkt obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají svrchu uvedený význam tím, že se roztok komplexu obecného vzorce V působí kyselým a popřípadě acylačním činidlem a produkt se popřípadě destiluje.

Sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu je možno užít například při výrobě Permetrinu a dalších pyrethroidních insekticidů (Coll. Czech. Chem. Commun. 1959, 24, 2230).

Je známo, že nenasyčené trichlormethylkarbinoly je možno získat reakcí chloralu a olefinu za přítomnosti chloridu hlinitého jako katalyzátoru (Bull. Chim. Soc. France 1956, 204-208). V této reakci vzniká při použití isobutenu a chloralu směs 1,1,1-trichlor-2-hydroxy-4-methyl-3-pentenu a 1,1,1-trichlor-2-hydroxy-4-methyl-4-pentenu. Autoři vysvětlují vznik isomerů tím způsobem, že chlorid hlinitý jako katalyzátor způsobuje vznik reaktivního "trichlormethyloxocarbeniového" meziprojektu, jehož působením vzniká 3-pantenový isomer. Také kyselina chlorovodíková, která je ve směsi přítomna katalyzuje přeměnu chloralu a olefinu.

V tomto případě je to tedy "trichlormethylhydroxykarbeniový" ion, který je reaktivním meziprojektu a z něhož vzniká po ztrátě protonu 4-pentenový isomer. Tato reakce, katalyzovaná chloridem hlinitým však má některé podstatné nevýhody při provedení v průmyslovém měřítku. Největší nevýhoda spočívá v tom, že se tvoří směs isomerů, v níž však není ani poměr isomerů stálý. Čirý 3-enový a 4-enový isomer není možno získat v čistém stavu.

Podle US patentového spisu 4 117 247 je možno získat 3-enový isomer v čistém stavu isomerací při použití anorganických nebo organických kyselin nebo přechodných kovů skupiny 6B, 7B nebo 8. Podle dalších sledování je však i v tomto případě nutné překry-

talování. 3-enový isomer se sice získá v poměru 4:1, pak však nastane rovnovážný stav a v kyselém prostředí dochází ke vzniku dehtovitých látek. Citlivost katalyzátoru typu chloridu hlinitého na vodu také činí potíže. Voda, přítomná v chloralu reaguje s chloridem hlinitým za vzniku kyseliny chlorovodíkové a tím se stává, že skutečné množství katalyzátoru v reakční směsi není známo. Reakce proto často proběhne pouze částečně, takže při dalším zpracování směsi se může uvolnit velké množství isobutenu, což je velmi nebezpečné.

Použití chloridu hlinitého je nevýhodné také z hlediska nutnosti následného odstranění katalyzátoru. Po ukončení reakce je zapotřebí katalyzátor odstranit promýváním reakční směsi vodou.

Podle US patentového spisu č. 4 117 247 je možno při reakci isobutenu s chloralem jako katalyzátory kromě jako katalyzátory kromě chloridu hlinitého užít ještě následující sloučeniny:

- a) Lewisovy kyseliny v obecném smyslu,
- b) anorganické kyseliny,
- c) organické kyseliny.

Byla zkoumána použitelnost chloridu železitého, který je v obecném smyslu možno považovat za Lewisovu kyselinu při reakci chloralu a isobutenu. Bylo prokázáno, že v důsledku katalýzy reakce mezi chloralem a isobutenem nevzniká sloučenina obecného vzorce I, ale sloučenina s jinými vlastnostmi. Ve výtěžku 65 % byl izolován produkt, jehož fyzikálně chemické vlastnosti (teplota tání 112–114 °C, $R_f = 0,55$ v n-hexanu) se zcela liší od vlastností požadovaného 1,1,1-trichlor-4-methyl-4-penten-2-olu (olej, $R_f = 0,37$ v benzenu).

Vynález se zakládá na zjištění, že při použití komplexu chloridu železitého s triethylaminem nebo komplexu železa (sulfát železnatoamonný, hexahydrát chloridu železitého a podobně) se vytváří v prakticky kvantitativním výtěžku odpovídající 1,1,1-trichlor-4-methylpenten-2-ol obecného vzorce I. Vhodným katalyzátorem pro svrchu uvedený typ reakce tedy není katalyzátor typu Lewisovy kyseliny jako příjemce elektronů, nýbrž zásadité, neutrální nebo kyselé sloučeniny trojvazného železa nebo komplexy dvojvazného železa nebo odpovídající soli.

Je třeba zdůraznit, že se z chloralu a hexahydrátu chloridu železitého v průběhu reakce vytváří komplex, v němž karbonylová skupina chloralu je aktivována k adici "en"-typu a v důsledku toho se vytvářejí komplexy obecného vzorce IV a V.

Na rozdíl od reakce, probíhající za přítomnosti chloridu hlinitého se za přítomnosti komplexu železa vytváří reaktivní intermediární komplex, který aktivuje II-elektronový systém karbonylové sloučeniny tak, že na jedné straně dojde k určitému typu vazby chloridu železitého, při němž se zvyšuje elektronegativita kyslíku a na druhé straně se vyvolá orientace jednoho nebo dvou atomů chloru skupiny CCl_3 na centrum železitého komplexu.

Poznatky, získané o působení katalyzátoru, byly získány uskutečněním reakce v obráceném směru. Bylo zjištěno, že 1,1,1-trichlor-4-methyl-4-penten-2-ol se rozkládá po zahřátí na teplotu 80 až 90 °C za sníženého tlaku 2 000 Pa za přítomnosti 5 % katalyzátoru a vytváří se chloral. Reakci je možno provádět také při použití koordinačního komplexu trojvazného železa obecného vzorce II, přičemž dochází mechanismem "retro-en" k rozkladu na isobuten a chloral.

Zjištěný chloral byl uvolněn tak, že rovnovážný stav komplexu byl porušen destilací.

Při jednoduchém provedení způsobu podle vynálezu se postupuje tak, že se katalyzátor ze skupiny sloučenin trojvazného železa (například hexahydrát chloridu železité-

ho) rozpustí v chloralu, načež se roztok zchladí na teplotu -20 až 10°C a pak se přidá olefin takovou rychlostí, aby teplota nepřestoupila 15°C .

Adiční reakce chloralu je exothermní, je však možno ji řídit zvláště upraveným přidáváním olefinu. Jedna z výhod způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že katalyzátor není citlivý na vodu, takže je dokonce možné použít katalyzátor s obsahem krystalické vody.

V případě použití chloridu hlinitého nemá přítomnost vody za následek pouze snížení účinnosti katalyzátoru, nýbrž kyselina solná, vznikající při rozkladu katalyzátoru, katalyzuje také polymeraci chloralu, takže může dojít až k úplnému ztuhnutí reakční směsi.

Další výhoda použití neutrálního a zejména zásaditého katalyzátoru spočívá v tom, že nedochází k polymeraci chloralu. K této polymeraci může dojít zvláště působením protonů nebo Lewisových kyselin jako katalyzátorů, při použití zásaditých nebo neutrálních komplexů železa jako katalyzátorů však k polymeraci nedochází.

Doba reakce závisí na typu použitého olefinu. Terminální olefiny reagují nejrychleji, v tomto případě je reakce po přidání olefinu téměř okamžitě a úplně ukončena.

Při provádění způsobu podle vynálezu je velmi důležité následné zpracování reakční směsi.

Vzhledem k reversibilitě reakce v přítomnosti katalyzátoru železa je zapotřebí katalyzátor po ukončení reakce odstranit. Nejjednodušším způsobem odstranění je promytí kyselým roztokem (například 1 N kyselinou chlorovodíkovou). Při promytí kyselým roztokem snadno vznikne fáze, obsahující produkt a vodná fáze. Po oddělení obou vrstev je pouze zapotřebí vodu, rozpuštěnou ve výsledném produktu opět odstranit, například destilací za sníženého tlaku.

Přestože je tento způsob technicky velmi jednoduchý, je spojen se ztrátami. Při promytí kyselým roztokem může být strženo až 5 % výsledného produktu. Úplné ukončení odvodnění se také velmi nesnadno stanoví.

Reversibilní účinek katalyzátoru je také možno odstranit tvorbou derivátů typu esterů.

V případě, že se ke svrchu získané reakční směsi přidá anhydrid kyseliny, vznikne za přítomnosti katalyzátoru na bázi komplexu železa přímo 1,1,1-trichlor-2-acyloxy-4-methyl-4-penten, který se přímo užije pro další zpracování nebo je možno jej izolovat v čistém stavu.

V tomto případě je možno užít esterifikace. Vzhledem k tomu, že komplex obsahuje hydroxyskupinu, vhodnou pro esterifikaci, není zapotřebí použít běžné protonové katalyzátory například koncentrovanou kyselinou sírovou nebo činidla, které váže kyselinu.

Po ukončení esterifikace je možno reakční směs bezprostředně použít pro další reakci. Produkt je však také možno izolovat s dobrým výtěžkem extrakcí (promytí vodou) v čistém stavu, protože acylovaný produkt je ve vodě prakticky nerozpustný.

Další podrobnosti způsobu podle vynálezu budou zřejmé z následujících příkladů.

Příklad 1

K 97,5 ml (1 mol) bezvodého chloralu se přidá 0,5 g hexahydrátu chloridu železitého. Do vzniklého žlutého roztoku se přidá 58 až 59 g isobutenu tak, aby teplota nepřekročila $15 - 20^{\circ}\text{C}$. K reakční směsi se pak přidá směs 35 ml vody a 15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Obě fáze se od sebe oddělí. Organická fáze se nejprve promyje vodou, pak se směsí s benzenem a zbaví vody za sníženého tlaku 13 kPa. Tímto způsobem

se získá 194,6 g 1,1,1-trichlor-4-methyl-4-penten-2-olu ve výtěžku 96,5 %. Obsah látky 98,2 %. Produkt je možno dále čistit destilací ve vakuu.

Analytické údaje:

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 4,97 (široké s, 1H, CHO)
4,08-4,4 (dq, 2H, =CH₂)
2,25-3,0 (m, 2H CH₂CHOCH)
1,93 - (s, 3H, CH₃)

Chromatografie na tenké vrstvě R_f = 0,37 (benzen).

Silikagel G se vyvíjí kyselinou fosfomolybdenovou.

Plynová chromatografie:

OV-225 (15), 120 °C - 10 °C/minuta : 225,2 sek.

Příklad 2

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se k reakční směsi jako katalyzátor přidá 0,5 g dihydrátu síranu železnatého. Tímto způsobem se získá 189,5 g 1,1,1-trichlor-4-methyl-4-penten-2-olu ve výtěžku 94 %. Charakteristické analytické údaje tohoto výsledného produktu jsou totožné s údaji, které se týkají produktu z příkladu 1.

Příklad 3

V 3,9 ml (0,04 molu) chloralu se rozpustí 0,1 g hexahydrátu chloridu železitého, načež se při teplotě 10 až 25 °C přidá 3,95 ml (0,04 molu) cyklohexenu. Reakční směs se míchá 2 hodiny, načež se přidá 20 ml vody a 4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Fáze se od sebe oddělí a vodná vrstva se extrahuje tetrachlormethanem. Organické fáze se slíjí, vysuší, zfiltrují a pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Tímto způsobem se získá 7,6 g 1,1,1-trichlormethyl-(cyklohex-2-en-1-yl)karbinolu. Výtěžek je 82,8 %.

Analytické údaje:

Chromatografie na tenké vrstvě: R_f = 0,71 (benzen).

Silikagel se vyvíjí kyselinou fosfomolybdenovou.

Příklad 4

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se k rozložení reakční směsi místo směsi vody a kyseliny chlorovodíkové přivádí v průběhu jedné hodiny při teplotě nižší než 35 °C celkem 124 ml (1,3 molu) anhydridu kyseliny octové tak, že po přidání prvních 10 ml se přidají tři kapky koncentrované kyseliny sírové. Směs se pak přidá k 200 ml dichlorethanu, promyje se směsí 40 ml vody a 15 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, pak se vysuší, zfiltruje a organické rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Získaný surový produkt (270 g) se čistí frakční destilací. Jako hlavní frakce při destilaci se odebere frakce s teplotou varu 94 až 98 °C při tlaku 1,3 kPa. Tímto způsobem se získá 228,2 g 4,4-dimethyl-2,6-bis(trichlormethyl)-1,3-dioxanu.

Výtěžek je 93 %.

Analytické údaje:

Chromatografie na tenké vrstvě: R_f = 0,88 (benzen).

¹H-NMR (CHCl₃): 2,2 (x, s, 3H, CH₃CO)
4,87 (široký s, 2H, =CH₂)
5,7 (dd, 1H, CH OAv).

Příklad 5

Srovnávací příklad:

Přeměna chloralu a isobutenu za přísně bezvodých podmínek za přítomnosti bezvodého chloridu železitého jako katalyzátoru.

Ke směsi 78,5 g (48,5 ml, 0,5 M) chloralu a 0,5 g bezvodého chloridu železitého se přidá 29 g (0,5 g molu) isobutenu při teplotě 40 °C. K reakční směsi se přidá 200 ml etheru. Pak se směs zfiltruje, etherová fáze extrahuje vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří. Získaný viskózní olej se smísí se 3 ml n-hexanu. Vzniklá krystalická látka se oddělí filtrací, dvakrát se promyje vody 20 ml n-hexanu a pak se suší při teplotě místnosti. Tímto způsobem se získá 57,0 g 4,4-dimethyl-2,6-bis-(trichlormethyl)-1,3-dioxanu.

Takto získaný produkt se nechá překrystalizovat ze směsi n-hexanu a etheru v poměru 10 : 1. Tímto způsobem se získá 50,8 g čistého výsledného produktu. Výtěžek je 58 %. Chromatografie na tenké vrstvě:

Rozpouštědlo: n-hexan

Vyvíjecí roztok: 20% ethanolový roztok kyseliny fosfomolybdenové.

$$R_f = 0,55$$

¹H-NMR: 5,06 singlet, 4,325 dublet x dublet, 1,99 dublet, 1,425 singlet.

MS: 350,9; teplota tání: 112 až 114 °C.

Příklady 6 až 12

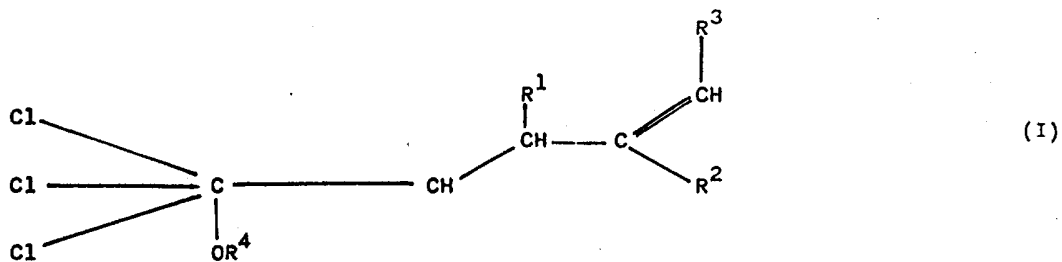
Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se užijí katalyzátory, uvedené v následující tabulce:

Příklad	Molární poměr chloralu a isobutenu	Katalyzátor	Množství katalyzátoru v %	Výtěžek
6	1/1	$\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5,0	93-94
7	1/1	bezvodý chlorid železitý a triethylamin 1 mol/1 mol	5,0	45-46
8	1/1	bezvodý chlorid železitý a triethylamin 1 mol/ 2 moly	5,0	80-82
9	1/1	$\text{FeSO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	5,0	78
10	1/1	$\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$	5,0	74-75
11	1/1	$\text{FeBr}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5,0	94-95
12	1/1	$[\text{NH}_4]_3[\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	5,0	92-93

Charakteristické analytické konstanty takto získaných výsledných produktů jsou v souladu s analytickými konstantami produktu, získaného způsobem podle příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby trichlormethylkarbinolů a jejich O-acylderivátů obecného vzorce I



kde

R^1 , R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

R^1 a R^2 nebo

R^1 a R^3 spolu tvoří alkylenový zbytek se 3 atomy uhlíku, zbývající je pak vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku

R^4 znamená alkanoylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atom vodíku, reakcí chloralu a olefinů obecného vzorce II



kde

R^1 , R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam,

vyznačující se tím, že se v chloralu rozpustí katalyzátor obecného vzorce III



kde

Y znamená zbytek halogenidu, sulfátu, fosfátu nebo oxalátu,

A znamená H_2O nebo R_3N , kde

R znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku,

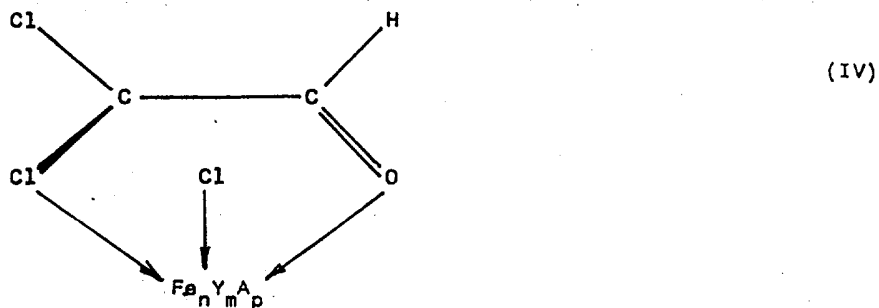
n znamená celé číslo 1 až 3,

m znamená celé číslo 1 až 3,

p znamená celé číslo 1 až 8 a

x znamená 0 nebo 3,

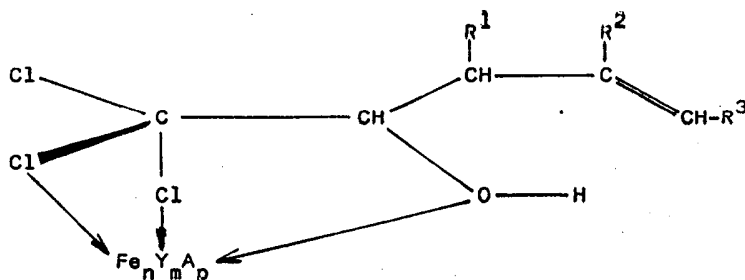
ke vzniklému komplexu obecného vzorce IV



kde

Y, A, n, m, p mají svrchu uvedený význam,

se přidá olefin obecného vzorce II, v němž R^1 , R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam, čímž vzniká z komplexu obecného vzorce IV komplex obecného vzorce V



kde

R^1 , R^2 , R^3 , n, m, x, p, Y a A mají svrchu uvedený význam,

z něhož vzniká pochodem s dosažením rovnovážného stavu výsledný produkt obecného vzorce I, v němž R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají svrchu uvedený význam, načež se na reakční směs, obsahující částečně nezreagovaný komplex obecného vzorce V působí kyselým nebo acylačním činidlem a produkt se popřípadě destiluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako katalyzátor užíje sůl vzorce $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $FeSO_4 \cdot 2H_2O$ nebo $Fe(NH_4)_2SO_4 \cdot 6H_2O$.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kyselého činidla použije minerální kyseliny s vodou, načež se z reakční směsi po rozkladu komplexu I oddělí vodná fáze, produkt, který se nachází v organické fázi se vysuší a čistí destilací.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako olefinu užíje isobutylenu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se katalyzátor užíje v množství 0,001 až 7,5 % hmotnostních vztaženo na množství výchozího chloralu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kyselého činidla k rozkladu komplexu užíje směsi kyseliny chlorovodíkové a vody.