

MAGYAR
NÉPKÜZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

181737

Bejelentés napja: 1980. VII. 10. (1719/80)

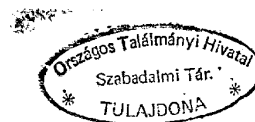
Közzététel napja: 1982. XII. 28.

Megjelent: 1985. IV. 30.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃:

C 07 C 43/20



Fejtalálók:

dr. Héja Gergely vegyész-mérnök 10%, dr. Korbonits Dezső vegyész-mérnök 10%, Pálosi Endre vegyész-mérnök 10%, dr. Kiss Pál vegyész-mérnök 8%, dr. Gönczi Csaba vegyész-mérnök 8%, Szvoboda Györgyné üzem-mérnök 4%, Márványos Ede vegyész-mérnök 4%, Kun Judit vegyész-mérnök 3%, Szomor Tiborné vegyész-mérnök 3%, dr. Szabó Gábor vegyész-mérnök 10%, Kállay Tamás vegyész-mérnök 10%, Ledniczky László vegyész-mérnök 20%, Budapest

Szabadalmaz:

Chinoín Gyógyszer- és
Vegyészeti Termékek Gyára Rt.,
Budapest

Eljárás difeniléter-származékok előállítására

2

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, vagy COR² csoport, ahol

R² jelentése 1–6 szénatomszámú egyenes, vagy elágazó láncú alkil-csoport.

R¹ és R² jelentése e leírásban mindig a fenti.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerek és növényvédőszer gyártásánál fontos közbenő termékek, illetve a növényvédelemben mint inszekticidek önmagukban hatásos vegyületek. Ipari jelentőségük miatt a vegyületek szintézisére sok eljárás ismeretes.

Igy 3-fenoxi-benzil-alkoholt 3-hidroxi-toluolból állítottak elő, úgy, hogy 3-hidroxi-toluolból éterezéssel először 3-fenoxi-toluolt képeztek, majd a metil-csoportot oxidációval és ezt követő redukcióval hidroximetil-csoporttá alakították. A 3-fenoxi-toluol oxidációját a metil-csoport részleges halogénezésével és a kapott molekula hidrolízisével és redukciójával is leírták (4 065 505. számú Amerikai Egyesült Államok-beli, 170 866. számú magyar szabadalmi leírás; 2 605 678., 2 757 031., 2 604 473., 2 604 474., 2 651 371., 2 402 457., 2 741 764., 2 744 603., 2 707 232., 2 704 512 számú NSZK-beli közzétételi iratok és 809 867 számú belga szabadalmi leírás).

A 61443/73. számú japán közzétételi irat szerint 3-hidroxi-benzil-acetát és halogén-benzolok reakciójával végezték el az éterképzést réz katalizátor jelenlétében, amikor a 3-fenoxi-benzil-alkohol acetátja képződik.

Az (I) általános képletű észtereket általában 3-hidroxi-toluolból előállított 3-fenoxi-benzil-alkohol és a megfelelő savkomponens észterezésével állítottak elő. (Chem. Soc. Revs. 7, 473 (1978); Aldrichimica Acta, Vol. 9. No. 3., 49 (1976) stb.) Néhány származékot a 3-fenoxi-toluolból készített 3-fenoxi-benzil-halogenidek és karbonsav-fémsók egymásra hatásával is előállították. Ilyenkor mindig több komponensből álló elegyeket kaptak, melyekből csak több kémiai művelet kombinációjával lehetett egységes terméket nyerni (2 707 232., számú NSZK-beli közzétételi irat; 809 867., számú belga szabadalmi leírás).

Az ismertett módszerek közös hátránya, hogy a kiindulási anyagok – izomermentes tiszta 3-hidroxi-toluol vagy 3-hidroxi-benzil-alkohol – nehezen hozzáférhetőek. A 3-fenoxi-toluol oxidációja ezen túlmenően nem vezet egységes termékhez. A halogénezéskor képződő reakcióelegy szétválasztása körülményes.

Ismeretes, hogy az olcsó és nagy mennyiségben rendelkezésre álló benzaldehidből előállítható 3-bróm-benzil-alkohol alkálikus körülmények között bomlik [Chem. Ber. 63, 855 (1930)], így ez a vegyület az Ullmann-reakció (éter-képzés) kiindulási anyaga.

181737

gaként nem jöhet számításba. Ezt a hátrányt igyekeztek kiküszöbölni úgy, hogy kiindulásul a kevésbé bomlékony 3-klór-benzil-alkoholt használták, amelyet fenol-alkálisóval réz-só katalizátor mellett étereztek 3-fenoxi-benzil-alkohollá (03023/79. számú japán közzétételi irat). Az éterképzéshez szükséges hosszú reakcióidő alatt (24 órás melegítés) akkor is károsodott a kiindulási anyag, nemkívánatos mellékreakciók mentek végbe és a 3-fenoxi-benzilalkoholra megadott nyeredék csak 38%.

Találmányunk tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy a (II) általános képletű észtereket fenol-alkáli sóval reagáltatjuk, majd kívánt esetben az így képződött difenilétereket az észtercsoport hidrolízisével az (I) általános képletű vegyületek speciális esetét képező 3-fenoxi-benzil-alkohollá alakítjuk.

A találmányunk értelmében az éterképzést előnyösen úgy valósítjuk meg, hogy a (II) általános képletű észtereket alkáli-fenoláttal vízmentes oldószeres közegben, illetve ömledékben valamely fémkatalizátor jelenlétében melegítjük. Előnyös, ha kálium-fenolátot alkalmazunk 10–50 mól % feleslegben. Oldószerként apoláros szerves oldószereket – előnyösen xilolt – vagy poláros oldószereket – előnyösen piridint, fenolt – vagy ezek elegyét alkalmazhatjuk. Ha ömledékben dolgozunk, hígítószerként előnyösen fenolt alkalmazhatunk.

Katalizátorként rezet és/vagy réz(I)-sókat, előnyösen réz(I)-kloridot alkalmazhatunk 0,05–0,3 mól% mennyiségben.

Az éterképzést 130–210 °C hőmérséklet határok között, előnyösen 140–180 °C között hajtjuk végre.

Az éterképzés során képződött 3-fenoxi-benzil-alkohol-észtereket kívánt esetben ismert módszerekkel – savas, vagy lúgos hidrolízissel – alakítjuk 3-fenoxi-benzil-alkohollá, előnyösen vizes-szerves oldószeres, különösen előnyösen vizes-metanolos közegben. A hidrolízist ion-cserélő műgyanta katalizátor segítségével is igen előnyösen elvégezhetjük. Sav katalizátorként ásványi savakat, előnyösen sósavat, vagy kénsavat, vagy savas ioncserélő gyantát, bázis katalizátorként alkálil hidroxidokat, előnyösen nátrium-hidroxidot, vagy kálium-hidroxidot használhatunk.

Eljárásunk (II) általános képletű kiindulási anyagait benzaldehid halogénezésével 3-halogén-benzaldehiden, majd ennek redukciójával 3-halogén-benzil-alkoholon keresztül állítjuk elő ismert módszerekkel, utóbbinak savanhidriddel, vagy savhalogeniddel végzett acilezése kitűnő termeléssel szolgáltatja az észtereket.

Találmányunk alapja az a meglepő felismerés, hogy 3-halogén-benzil-alkoholok karbonsavakkal acilezett származékainál az aromás halogén csoport lazitottsága jelentősen megnövekszik a 3-halogén-benzil-alkoholokhoz képest, ami a nyeredék jelentős növekedése mellett a reakcióidő nagymértékű csökkentettségében nyilvánul meg.

Igy míg a 3-bróm-benzil-acetát káliumfenoláttal xilolban kevés piridin és réz(I)-klorid jelenlétében forralva három óra alatt 77%-os nyeredéssel eredményezi a 3-fenoxi-benzil-acetátot, addig a 3-bróm-benzil-alkohol hasonló körülmények között csak nyomokban adja a kívánt 3-fenoxi-benzil-alkoholt.

A 3-klór-benzil-acetát káliumfenoláttal fenolos ömledékkel 160 °C-on 5 óra alatt 73%-os nyeredéssel étereződik, a 3023/79 számú japán közzétételi irat 2. példája szerint a 3-klór-benzil-alkohol éterezése 176–178 °C-on 24 órás melegítést igényel, és a nyeredék csak 38%.

Eljárásunk részleteit a példákban mutatjuk be.

Példák

1. példa

10,35 g (0,11 mól) fenolt, 6,15 g (0,11 mól) kálium-hidroxidot és 35 cm³ xilolt összemérünk. A vizet keverés és forralás közben azeotróposan kidesztilláljuk. Ezután hozzáadunk 5 cm³ piridint és 0,5 g réz(I)kloridot, majd keverés és forralás közben 15 perc alatt 22,91 g (0,1 mól) 3-bróm-benzil-acetátot csépegtetünk az elegyhez. További 3 órát forraljuk keverés közben a reakcióelegyet. Lehűtés után a reakcióelegyet megsűrjük, a szűrletet 25 cm³ 15%-os nátrium-klorid oldat és 2 cm³ 40%-os nátrium-hidroxid oldat elegyével mossuk. A szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot vákuumban desztillálva 18,65 g 3-fenoxi-benzil-acetátot kapunk. Forrpont 142–5 °C 53,2 Pa-on; n_D²⁰: 1,5621; Termelés 77%.

2. példa

28,29 g (0,3 mól) fenolt, 11,2 g (0,2 mól) kálium-hidroxidot és 20 cm³ xilolt összemérünk. A vizet keverés és forralás közben azeotróposan kidesztilláljuk, majd a xilolt is ledesztilláljuk. Ezután 1,0 g réz(I)kloridot és 1,0 g aktivált rezet adunk a reakcióelegyhez és 180 °C-os olajfürdőn keverés közben 25 perc alatt belecsepegtetünk 22,91 g (0,1 mól) 3-bróm-benzil-acetátot. Még két órát keverjük a fenti hőmérsékleten. Lehűlés után a reakcióelegyhez 50 cm³ 15%-os nátrium-klorid oldatot adunk és megsűrjük. A szűrletet kétszer 30 cm³ toluollal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 30 cm³ 15%-os nátrium-klorid oldat és 10 cm³ 40%-os nátrium-hidroxid-oldat elegyével mossuk. A szerves fázist bepároljuk a maradékot vákuumban desztilláljuk. 17,2 g 3-fenoxi-benzilacetátot kapunk, mely 142–5 °C-on forr 53,2 Pa-on; n_D²⁰: 1,5621, Termelés 71%.

3. példa

18,07 g (0,192 mól) fenolt, 8,42 g (0,15 mól) kálium-hidroxidot és 20 cm³ xilolt összemérünk. A vizet keverés és forralás közben azeotróposan kidesztilláljuk, majd a xilolt is ledesztilláljuk. Ezután 1,0 g réz(I)kloridot és 1,0 g aktivált rezet adunk a reakcióelegyhez és 160 °C-os olajfürdő hőmérsékleten 1 óra 10 perc alatt belecsepegtetünk 18,07 g (0,1 mól) 3-klór-benzilacetátot, majd 4 órát keverjük a fenti hőmérsékleten. Lehűtés után a reakcióelegyhez 25 cm³ toluolt adunk, megsűrjük, 25 cm³ toluollal mossuk. A szűrledéket 30 cm³ 15%-os nátrium-klorid

oldat és 2 cm³ 40%-os nátrium-hidroxid oldat elegyével mossuk. A szerves fázist bepároljuk, a maradékot vákuumban desztilláljuk. 17,68 g 3-fenoxi-benzil-acetátot, kapunk, mely 138–144 °C-on forr 40 Pa-on. n_D^{20} : 1,562, Termelés 73%.

4. példa

2,42 g (0,01 mól) 3-fenoxi-benzil-acetátot 5 cm³ metanolt és 5 cm² 2 normál nátrium-hidroxid oldatot visszafolyó hűtő alatt forralunk 3 órán át. Ezután az elegyből a metanolt kidesztilláljuk a szerves fázist 30 cm³ diklórmétánban oldjuk, 10 cm³ normál sósav oldattal és 10 cm³ vízzel mossuk, bepároljuk, 1,90 g 3-fenoxi-benzil-alkoholt kapunk. n_D^{20} : 1,593; Termelés 95%.

5. példa

2,42 g (0,01 mól) 3-fenoxi-benzil-acetátot 5 cm³ metanolt és 5 cm² 2 normál sósav oldatot visszafolyó hűtő alatt 3 órát forralunk. Ezután az elegyből a metanolt kidesztilláljuk. A szerves részt 30 cm³ diklór-metánban oldjuk, 10 cm³ vízzel, 10 cm³ 1 N nátrium-hidroxid oldattal, 10 cm³ vízzel mossuk, bepároljuk. 1,8 g 3-fenoxi-benzil-alkoholt kapunk. n_D^{20} : 1,593; Termelés 90%.

6. példa

2,42 g (0,01 mól) 3-fenoxi-benzil-acetátot 10 cm³ metanolt, 10 cm³ vizet és 0,2 g savas ioncserélő gyantát (Nafion H) visszafolyó hűtő alatt keverés közben 9 órát forralunk. Lehűtés után az elegyet szűrjük, bepároljuk. A maradékot 30 cm³ diklór-metánban oldjuk 10 cm³ normál nátrium-hidroxid oldattal, 10 cm³ vízzel mossuk, bepároljuk. 1,8 g 3-fenoxi-benzil-alkoholt kapunk. n_D^{20} : 1,593; Termelés 90%.

7. példa

55,7 g (0,298 mól) 3-bróm-benzil-alkohol 50 cm³ benzollal készült oldatához forralás közben 20 perc alatt, belecsepegtetünk 36,5 g (0,357 mól) ecetsav-anhidridet. További 6 órát forraljuk visszafolyó hűtő alatt. Lehűtés után 100 cm³ benzollal hígítjuk, 100 cm³ vízzel alaposan kimossuk. A szerves részt elválasztjuk, bepároljuk, a maradékot vákuumban desztilláljuk. 62,8 g (92%) 3-bróm-benzil-acetátot nyerünk, mely 100–104 °C-on forr 53,2 Pa-on. n_D^{20} : 1,5435.

8. példa

84,4 g (0,592 mól) 3-klór-benzil-alkohol 40 cm³ benzollal készült oldatához forralás közben 15 perc alatt belecsepegtetünk 61,55 g (0,6 mól) ecetsav-anhidridet. További 6 órát forraljuk visszafolyó hűtő

alatt. Lehűtés után a reakcióelegyet 100 cm³ benzollal hígítjuk, 100 cm³ vízzel alaposan kimossuk. A szerves részt elválasztjuk, bepároljuk. 105,2 g 3-klór-benzil-acetátot kapunk, mely éterképzésre alkalmas. n_D^{20} : 1,5226; Termelés 96%.

9. példa

Ugy járunk el, mint az 1. példában, csak 3-bróm-benzil-acetát helyett 28,5 g 3-bróm-benzil-2-etil-butanoátot használunk. A termék 23,8 g 3-fenoxi-benzil-2-etil-butanoát. Forrpont 160 °C 26 Pa-on. Termelés 80%.

10. példa

Ugy járunk el, mint a 4. példában, csak (3-fenoxi-benzil)-acetát helyett 2,98 g (3-fenoxi-benzil)-2-etil-butanoátot használunk. A termék 1,92 g 3-fenoxi-benzil-alkohol. n_D^{20} : 1,5935. Termelés 95%.

11. példa

321 g 3-bróm-benzaldehyd, 220 ml 30%-os formalin és 600 ml metanol oldatába keverés közben 50 °C hőmérsékleten belecsepegtetjük 300 g kálium-hidroxid 300 ml vízzel készült oldatának harmadát. 1 óra után a hőmérsékletet 60 °C-ra emeljük és belecsepegtetjük a lúgoldat második harmadát. Egy órai keverés után a hőmérsékletet 70 °C-ra emeljük és ezen a hőmérsékleten belecsepegtetjük a lúgoldat maradékát. Még 1 órán át keverjük 70 °C-on, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegy pH-ját tömény sósavval 7,5–8 közé állítjuk, miközben a hőmérsékletét 40 °C alatt tartjuk. A reakcióelegyből 500 ml metanolt desztillálunk ki, majd a maradékhoz 500 ml vizet adunk és 2 x 150 ml 1,2-diklór-etánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat azeotrópos desztillációval víztelenítjük, majd a diklóretanos oldathoz forralás és keverés közben 200 ml ecetsav-anhidridet csepegtetünk. 6 órai forralás után az elegyet lehűtjük, 500 ml vízzel, 500 ml 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk és bepároljuk. A maradékot vákuumban desztilláljuk. A termék 287,2 g 3-bróm-benzil-acetát: forrpont 123–125 °C 1200 Pa-on; n_D^{24} 1,5406. Termelés 72%.

12. példa

71 g 3-klór-benzil-alkoholt, 60 ml ecetsavat és 1 g p-toluolszulfonsavat 5 órán át forralunk, majd az ecetsav feleslegét ledesztilláljuk. A maradékot 100 cm³ 1,2-diklóretánban oldjuk, az oldatot 10%-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk és bepároljuk. A maradékot vákuumban desztilláljuk. A termék 85,5 g 3-klór-benzil-acetát, forráspont 105–110 °C 933,4 Pa-on; n_D^{25} 1,5185. Termelés: 93%.

13. példa

Ugy járunk el, mint a 12. példában csak 3-klór-benzil-alkohol helyett 93,5 g 3-bróm-benzil-alkoholt használunk. A termék 105,3 g (92%) 3-bróm-benzil-acetát, forrpon 100–104 °C. n_D^{20} 1,5430.

14. példa

370 g 3-bróm-benzaldehyd, 900 cm³ metanol és 300 g 40%-os formalin oldatába keverés közben 48–52 °C hőmérsékleten beecsepegtetjük 380 g kálium-hidroxid 300 ml vízben levő oldatát. A reakcióelegyet 3,5 órán át keverjük 50–55 °C közötti hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyhez 60 g kálium-hidroxid 40 ml vízben levő oldatát csepegtetjük 55 °C-on, majd 60 °C-on keverjük 1,5 órán át. Szobahőmérsékletre való hűtés után 250 ml 1:1 arányú vizes sósavval a reakcióelegy pH-ját 9-re tompítjuk. A reakcióelegyből a metanolt kidesztilláljuk, a maradékhoz 2 liter vizet adunk és 2 x 400 ml 1,2-diklóretánnal extraháljuk. A diklóretán ledesztillálása után a maradékot vákuumban frakcionáljuk. A termék 333 g (81%) 3-bróm-benzil-alkohol; forrpon 120–122 °C (266–399 Pa-on).

15. példa

136 g 2-etil-butánsav, 147,5 g 3-klór-benzil-alkohol és 1 g p-toluol-szulfonsav 300 ml toluolban levő oldatát a vízleválás befejeződéséig forraljuk. Lehűlés után az oldatot 15% konyhasót és 10% nátrium-karbonátot tartalmazó vizes oldattal mossuk és bepároljuk. A termék 249 g (100%) (3-klór-benzil)-2-etil-butanoát, mely a 16. példában közvetlenül felhasználható.

16. példa

Ugy járunk el, mint a 3. példában csak 3-klór-benzil-acetát helyett 24 g (3-klór-benzil)-2-etil-butanoátot használunk. A termék 20,8 g (3-fenoxi-benzil)-2-etil-butanoát, forrpon 160 °C 26 Pa-on.

17. példa

Ugy járunk el, mint a 15. példában, csak 3-klór-benzil-alkohol helyett 192,6 g 3-bróm-benzil-alkoholt használunk. A termék 293 g (100%)

3-bróm-benzil-2-etil-butanoát, amely a 9. példában leírt eljáráshoz közvetlenül felhasználható.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, — ahol

10 R¹ jelentése hidrogénatom, vagy COR² csoport, ahol

R² jelentése 1–6 szénatomszámú egyenes, vagy elágazó láncú alkilcsoport —

15 azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű észtereket — ahol

R² jelentése a fenti

X jelentése klóratom, vagy brómatom —

20 fenol-alkáli sóval reagáltatjuk, majd kívánt esetben az így képződött difenilétereket az észtercsoport hidrolízisével az (I) általános képletű vegyületek speciális esetét képező 3-fenoxi-benzil-alkohollá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű észtereket — ahol

30 R² és X jelentése a fenti —

oldatban fenol-nátrium, vagy fenol-kálium-sóval réz és/vagy réz(I)só, előnyösen réz(I)klorid jelenlétében vízmentes közegben melegítjük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az éterképzést apoláros — előnyösen xilol — vagy poláros — előnyösen piridin, vagy fenol — jelenlétében hajtjuk végre.

40 4. A 2–3. igénypontok szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az éterképzést 130–210 °C hőmérséklet határok között, előnyösen 140–180 °C között hajtjuk végre.

5. Az 1–4. igénypontok szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a hidrolízist sav, vagy bázis katalizátor segítségével — előnyösen ásványi savval, igen előnyösen kénsavval, vagy sósavval, vagy alkáli-hidroxiddal, előnyösen kálium-hidroxiddal, vagy nátrium-hidroxiddal, vagy savas ioncserélő gyantával végezzük el.

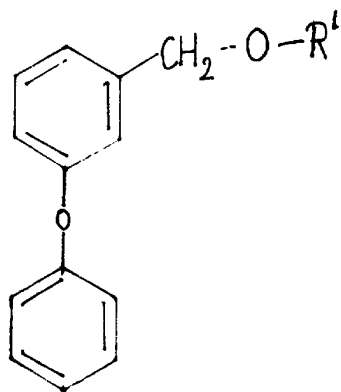
50 6. Az 5. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a hidrolízist víz és szerves oldószer elegyében, előnyösen vizes alkoholokban, igen előnyösen vizes metanolban végezzük el.

1 ábraoldal

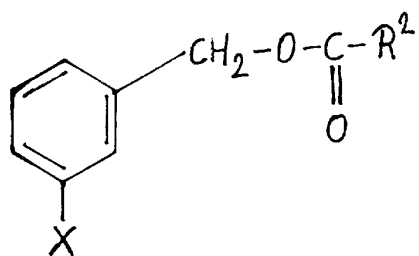
A kiadásért felel: a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

84.4439 — Zrínyi Nyomda, Budapest

1/1



(I.)



(II.)