



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 31/01

Zgłoszono: 05.VI.1965 (P 109 389)

Pierwszeństwo: 16.VI.1964 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 10.II.1968

MKP C 07 c



Współtwórcy wynalazku: Michel Léon Thominet, James A. Nicholson,
Franklin Robinson

Właściciel patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de
l'Ile-de-France Longjumeau (Francja)

Sposób wytwarzania kwasów trójfluorometylobenzoesowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kwasów trójfluorometylobenzoesowych o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, X oznacza atom wodoru, grupę nitrową, aminową lub atom chlorowca.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są ważnymi związkami pośrednimi, mającymi zastosowanie na przykład przy wytwarzaniu środków farmaceutycznych lub barwników.

Według wynalazku kwasy 2-alkoksy-5-trójfluorometylobenzoesowe wytwarza się z 2-chloro-5-trójfluorometyloaniliny. Grupę aminową dwuazuje się zwykłym sposobem i zastępuje grupą cyjanową na drodze reakcji Sandmeyera z zastosowaniem cyjanku miedziawego. W tej ostatniej reakcji ważne jest, aby mieszanina miała odczyn alkaliczny. Roztwór związku dwuazoniowego wlewa się zwykle do roztworu cyjanku miedziawego równocześnie z zasadą w ilości wystarczającej do zobojętnienia kwasu. Uzyskany 2-chloro-5-trójfluorometylobenzonitryl hydrolizuje się do odpowiedniego kwasu benzoowego przez ogrzewanie w obecności kwasu.

Reakcja ta jest bardzo wrażliwa na czas i temperaturę, a także moc kwasu podobnie jak we wszystkich przypadkach hydrolizy nitryli w obecności grup trójfluorometylowych. Warunki reakcji muszą być ściśle kontrolowane, by uniknąć hy-

2

drolizy grupy CF_3 . Korzystnie stosuje się 63% kwas siarkowy w temperaturze 155°C . Na ogół stosuje się temperaturę $150^\circ\text{--}160^\circ \text{C}$ i kwas o stężeniu 60—65%. Przy dużo niższej temperaturze lub 5 stężeniu kwasu hydroliza jest niecałkowita, a przy wyższej temperaturze zachodzi hydroliza grupy CF_3 .

Następnie estryfikuje się kwas 2-chloro-5-trójfluorometylobenzoesowy na przykład przez ogrzewanie z niższym alkanolem w obecności śladowych ilości kwasu mineralnego, przy czym korzystnym 10 środkiem estryfikującym jest dwuazometan, a ko-
rzystną grupą estrową jest grupa metylowa. Ester ten poddaje się reakcji z niższym alkanolanem 15 metalu alkalicznego (na przykład z metanolanem, etanolanem lub propanolanem sodowym lub potasowym i tym podobnymi), przy czym otrzymuje się kwas 2-alkoksy-5-trójfluorometylobenzoesowy (grupa estrowa zostaje zmydlona po rozcieńczeniu 20 mieszaniny reakcyjnej wodą i ogrzaniu). W razie potrzeby związek ten nitruje się w pozycji 3 stosując mieszaninę kwasu azotowego z siarkowym, a uzyskaną grupę nitrową redukuje się katalitycz-
nie otrzymując kwas 2-alkoksy-3-amino-5-trójfluorometylobenzoesowy. Grupę aminową zastępuje się 25 ewentualnie chlorowcem na drodze reakcji Sandmeyera.

Jak już wspomniano na wstępie związki otrzy-
mane sposobem według wynalazku służą jako 30

produkty wyjściowe do otrzymywania innych związków. I tak na przykład poddając te kwasy reakcji z różnymi aminami, takimi jak 2-dwutyloaminoetyloamina, 1-etylo-2-aminometylopirolidyna, 1-etylo-3-aminopiperidyna i tym podobne, zwykle w postaci ich chlorków kwasowych, a także z N-acylowaną pochodną imidazolu, otrzymuje się podstawione benzamidy mające szerokie zastosowanie jako środki przeciw wymiotom i środki uspokajające.

Poddając te kwasy reakcji z różnymi aminoantrachinonami, takimi jak 1,4-dwuaminoantrachinon, 4,4'-dwuaminoindantren, 4-amino-2-fenyl-10-1(N)-2(S)-tiazoloantrachinon, 2-(1,4-dwuamino-2-antrachinonylo)-4', 3'-tiazoloantrachinon, i tym podobne (przez reakcję chlorku kwasowego z aminą w roztworze nitrobenzenowym w obecności akceptora kwasu) otrzymuje się barwniki kadmowe o zwiększonej trwałości i barwach hipsochromowych.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu 2-metoksy-5-trójfluorometylobenzoesowego.

A. Mieszaninę 50 g 4-chloro-3-cyjanotrójfluorometylobenzenu i 465 ml 63% kwasu siarkowego ogrzewa się do temperatury 152°C w ciągu 15 minut i przez dalsze 22 minuty utrzymuje się temperaturę 150° ± 1°C. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do lodu i odsącza, a uzyskany biały osad płucze się wodą i ekstrahuje benzenem, po czym płucze się ekstrakt 2 × 75 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Wypłukany ekstrakt zakwasza się do wartości pH 3 i ekstrahuje benzenem, po czym usuwa się benzen. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z heksanu otrzymuje się kwas 2-chloro-5-trójfluorometylobenzoesowy o temperaturze topnienia 92,5°—93,5°C.

Dla $C_6H_4ClF_3O_2$ wyliczono: C — 42,77%; H — 1,80%;
znaleziono: C — 43,46%; H — 1,99%

B. W 20 ml mieszaniny metanolu z eterem w stosunku 1:1 rozpuszcza się 10 g kwasu 2-chloro-5-trójfluorometylobenzoesowego i do roztworu tego dodaje się powoli roztwór 1,8 g dwuazometanu w 150 ml eteru. Po 10 minutach w temperaturze pokojowej usuwa się rozpuszczalnik na łaźni parowej, otrzymując oleisty ester metylowy kwasu 2-chloro-5-trójfluorometylobenzoesowego, którego nie oczyszcza się przed użyciem w następnym etapie.

C. Surowy ester metylowy kwasu 2-chloro-5-trójfluorometylobenzoesowego dodaje się do alkoholowego roztworu metanolu sodowego (4,6 g sodu rozpuszczonego w 100 ml bezwodnego metanolu) i gotuje się mieszaninę w ciągu 60 godzin, po czym dodaje się 27 ml wody i kontynuuje się mieszanie przez 20 minut. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną niemal do stanu suchego, dodaje się 10 ml wody, zakwasza mieszaninę do wartości pH 3 i odsącza się surowy kwas 2-metoksy-5-trójfluorometylobenzoesowy. Po przekrystalizowaniu z heksanu temperatura topnienia produktu wynosi 103°—105°C.

Dla $C_9H_7F_3O_2$ wyliczono: C — 49,14%; H — 3,21%;
znaleziono: C — 48,98%; H — 3,26%.

Następne przykłady omawiają dalszą przeróbkę kwasu otrzymywanego według przykładu I.

5 Przykład II. W 27,8 g 20—23% kwasu siarkowego rozpuszcza się 5,92 g kwasu 2-metoksy-5-trójfluorometylobenzoesowego otrzymanego według przykładu I, po czym mieszając wkrapla się 6,85 g 90% kwasu azotowego. Temperatura wzrasta do 55°C i utrzymuje się podczas wkraplania, które trwa 55 minut. Następnie wylewa się mieszaninę reakcyjną na lód i odsącza, a uzyskany osad przekrystalizowuje się z wody otrzymując kwas 2-metoksy-3-nitro-5-trójfluorometylobenzoesowy o temperaturze topnienia 141—142°C.

15 Dla $C_9H_6F_3NO_3$ wyliczono: C — 40,78%; H — 2,28%; N — 5,28%;
znaleziono: C — 41,07%; H — 2,32%; N — 5,41%

20 Przykład III. W 20 ml kwasu octowego lodowatego rozpuszcza się 2 g kwasu 2-metoksy-3-nitro-5-trójfluorometylobenzoesowego otrzymanego według przykładu II, po czym dodaje się 200 mg tlenku platyny. Następnie redukuje się mieszaninę reakcyjną wstrząsając ją z wodorem pod ciśnieniem około 1 atmosfery, przesącza się ją w atmosferze azotu przez złożę Supercel i odparowuje do stanu suchego. Po przekrystalizowaniu pozostałości z czterochlorku węgla otrzymuje się kwas 2-metoksy-3-amino-5-trójfluorometylobenzoesowy o temperaturze topnienia 110°—112°C.

30 Dla $C_9H_6F_3NO_2$ wyliczono: C — 45,95%; H — 3,43%; N — 5,96%;
znaleziono: C — 46,02%; H — 3,50%; N — 5,88%

35 Przykład IV. Do 4,4 ml 28% kwasu solnego dodaje się 2,35 g kwasu 3-amino-2-metoksy-5-trójfluorometylobenzoesowego otrzymanego według przykładu III, a następnie dodaje się pokruszony lód ochładzając mieszaninę do temperatury 0°C, następnie dodaje się roztwór 0,7 g azotynu sodowego w 2 ml wody. Temperaturę utrzymuje się w wysokości 0°—5°C przez 10 minut dodając pokruszony lód. Uzyskany roztwór dwuazoniowy dodaje się szybko, mieszając, do roztworu chlorku miedziawego wytworzonego przez dodanie roztworu 0,67 g wodorosiarczyny sodowego i 0,44 g wodorotlenku sodowego w 10 ml wody, odsączenie tej mieszaniny i wprowadzenie otrzymanego osadu do 4,4 ml 28% kwasu solnego.

50 Dodanie roztworu dwuazoniowego powoduje obfite pienienie. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 45 minut ochładza do temperatury pokojowej i odsącza. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z wody otrzymuje się kwas 2-metoksy-3-chloro-5-trójfluorometylobenzoesowy o temperaturze topnienia 108,5°—110°C.

55 Dla $C_9H_5ClF_3O_2$ wyliczono: C — 42,46%; H — 2,37%;
znaleziono: C — 42,61%; H — 2,54%

60 Przykład V. Do 6 ml 28% kwasu bromowodorowego dodaje się 2,3 g kwasu 3-amino-2-metoksy-5-trójfluorometylobenzoesowego otrzymanego według przykładu III, po czym dodaje się pokruszony lód ochładzając mieszaninę do temperatury 0°C. Następnie dodaje się roztwór

0,7 g azotynu sodowego w 2 ml wody, po czym przez 10 minut utrzymuje się temperaturę 0—5°C dodając pokruszony lód. Uzyskany roztwór dwuazoniowy dodaje się szybko, mieszając, do roztworu bromku miedziawego wytworzonego przez dodanie roztworu 0,67 g wodorosiarczynu sodowego i 0,44 g wodorotlenku sodowego w 5 ml wody do roztworu 3,13 g siarczynu miedzi i 1,44 g bromku sodowego w 10 ml wody, odsączenie tej mieszaniny i wprowadzenie osadu do 6 ml 28% kwasu bromowodorowego.

Dodanie roztworu dwuazoniowego powoduje obfite pienienie. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie w temperaturze 65°C przez 35 minut, po czym ochładza się ją do temperatury pokojowej i odsącza. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z wody otrzymuje się kwas 2-metoksy-3-bromo-5-trójkfluorometylobenzoesowy o temperaturze topnienia 110—120°C.

Dla $C_9H_5BrF_3O_3$ wyliczono: C — 36,14%; H — 2,02%;
znaleziono: C — 36,81%; H — 2,70%;

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania kwasów trójkfluorometylobenzoesowych owzorce przedstawionym na rysun-

ku, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, a X oznacza atom wodoru, grupę nitrową, aminową lub atom chlorowca, znamienny tym, że ogrzewa się 4-chloro-3-cyjanotrójkfluorometylobenzen do temperatury 150—160°C z wodnym roztworem kwasu mineralnego o stężeniu 60—65%, wytworzony kwas 2-chloro-5-trójkfluorometylobenzoesowy estryfikuje się drogą reakcji z dwuazometanem lub niższym alkanolem, a otrzymany ester poddaje reakcji z niższym alkanolanem metalu alkalicznego uzyskując po zmydleniu grupy estrowej kwas 2-alkoksy-5-trójkfluorometylobenzoesowy, który ewentualnie nitruje się otrzymując kwas 2-alkoksy-3-nitro-5-trójkfluorometylobenzoesowy, który ewentualnie redukuje się katalitycznie do kwasu 2-alkoksy-3-amino-5-trójkfluorometylobenzoesowego, w którym z kolei ewentualnie zastępuje się grupą aminową atomem chlorowca na drodze reakcji dwuazowania i reakcji otrzymanej soli dwuazoniowej z halogenkiem miedziawym, przy czym w wyniku tej reakcji otrzymuje się kwas 2-alkoksy-3-chlorowco-5-trójkfluorometylobenzoesowy.

