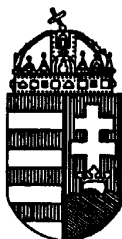


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 808 B

(21) A bejelentés száma: 3568/87
(22) A bejelentés napja: 1987. 08. 05.
(30) Elsőbbségi adatok:
8619375 1986. 08. 08. GB;

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 25/02
C 07 D 211/38

(40) A közzététel napja: 1989. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 04. 28. SZKV 91/4.

(72) Feltalálók:

HOWARTH Michael Scott,
TOMKINSON David Michael, Blackley,
Manchester (GB)

(73) Szabadalmas:

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES
PLC, London (GB)

(54) Eljárás fluor-benzol- és fluor-piridin-vegyületek előállítására

(57) KIVONAT

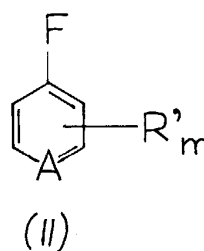
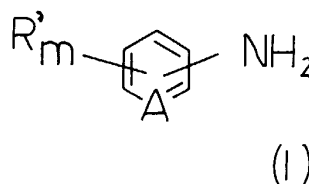
A találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű fluor-benzol- és fluor-piridin-vegyületek előállítására – a képletben

A =CH– vagy =N– csoportot jelent,

R' jelentése hidroxi-karbonil-csoport, halogénatommal szubsztituált benzilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, fluoratom, klóratom vagy nitrocsoport, és

m értéke 1 vagy 2 –

a megfelelő (I) általános képletű aminovegyületek – a képletben A, R' és m jelentése a fenti – hidrogén-fluorid jelenlétében végzett diazotálásával és a reakcióelegyben képződött diazóniumsó bontásával. A találmány szerint a diazóniumsót 40–130 °C hőmérsékleten, 4–35 bar nyomáson bontják, majd a terméket ismert módon elkülönítik.



A leírás terjedelme: 4 oldal, 2 rajz

HU 202 808 B

A találmány tárgya eljárás fluor-benzol- és fluor-piridin-vegyületek előállítására.

Ismert, hogy a fluor-benzol és szubsztituált származékai úgy állíthatók elő, hogy a megfelelő amino-benzol-vegyületet vízmentes hidrogén-fluoridban diazotálják, majd a képződött benzol-diazónium-fluoridot elbontják. A bontás során a diazóniumsót a nitrogén teljes mennyiségének eltávolításáig melegítik. Ez például akkor következhet be, amikor a hőmérséklet eléri a diazotálás reakcióelegyének forráspontját. Abban az esetben azonban, ha az aminvegyület az orto-helyzetben elektronvonzó szubsztituenst hordoz, a kívánt termékek ezzel az eljárással nem állíthatók elő megfelelő hozammal.

A J. Am. Chem. Soc. 72, 4809 (1950) közlemény a benzol-diazónium-fluoridok bontására és benzol-fluoridok előállítására vonatkozó széles körű kísérleti tapasztalatokat átfogóan ismerteti. A közlemény szerint ezzel az ismert eljárással az o-fluor-benzoesav mindössze 57%-os hozammal állítható elő. Hasonlóan kis hozammal képződnek a fluorvegyületek olyan amino-benzol-származékokból, amelyek az aminocsoporthoz viszonyított orto-helyzetben egy vagy több magányos elektrópárral rendelkező atomot tartalmazó csoportot hordoznak. Az ilyen aminovegyületek közé tartozik az o-klor-anilin, o-nitro-anilin, o-amino-fenol és o-anizidin. A felsorolt vegyületekből kiinduló szintézisek során a megfelelő diazónium-fluoridok bontásakor nitrogén egyáltalán nem vagy csak kis mennyiségben szabadult fel; a szintézis sikertelensége tehát annak volt tulajdonítható, hogy a vízmentes hidrogén-fluoridban atmoszferikus nyomáson elérhető forráshőmérsékleten a diazóniumsó nem bomlott el. Az idézett közleményben ismertetett eljárás reprodukálása során azt tapasztaltuk, hogy a kívánt termékek hozama nemhogy közepes, hanem ipari szintézisek szempontjából teljes mértékben elfogadhatatlan. (A 2-fluor-anilin diazotálására és fluorozására vonatkozó összehasonlító kísérletünket és annak eredményeit a 12. példában ismertetjük.)

Az idézett közlemény szerzői megkísérelték a diazónium-fluoridokat magas hőmérsékleten, atmoszferikusnál nagyobb nyomáson elbontani, ekkor azonban magas olvadáspontú szilárd anyagokból álló, bonyolult összetételű keverékeket kaptak. Ez a megállapítás a diazónium-fluoridok atmoszferikusnál nagyobb nyomáson megkísérelt bontásának várható kedvezőlen eredményre figyelmezteti a szakembereket.

A magas forráspontú hidrogén-fluorid fejlesztésének szokásos módja szerint a reakcióelegyhez vizet adnak; ekkor a reakcióelegy hőmérséklete a bomlás hőmérsékletére növelhető. A diazóniumsó bontása során azonban ebben az esetben nem kívánt hidrolízis termékek képződhetnek (például szalicilsav képződik), ami csökkenti a kívánt 2-fluor-benzoesav-származékok hozamát (Research Disclosure 24704, 1984). Hidrolízis termékek képződésére különösen akkor van lehetőség, ha a kiindulási anyag karboxilcsoportot vagy más elektronvonzó csoportot tartalmaz például a diazotálendő aminocsoporthoz viszonyítva orto-helyzetben.

A 2 173 188 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás szerint a fentiekben ismertetett módszert úgy módosítják, hogy a reakcióelegyhez a hidrogén-fluoridot oldó szerves oldószert adnak. Az oldószert hozzáadásának hatására nő a reakcióelegy forráspontja, így a diazónium-fluoridok bontási hőmérséklete is növelhető, ami a hozam növekedéséhez vezet. Az eljárás komoly hátrá-

nya azonban, hogy a reakcióelegy feldolgozása során a beadagolt szerves oldószert veszendőbe megy. A termék elkülönítéséhez ugyanis a reakcióelegyet jelentős mennyiségű vízzel kell hígítani; így a reakcióelegyhez adott, vízzel jól elegyedő szerves oldószert (jellemzően 1,2-dimetoxi-etán vagy dioxán) a termék elkülönítése után híg vizes oldat formájában áll rendelkezésre, amiből csak igen gazdaságtalan és költséges műveletekkel lenne regenerálható. Ezért a szerves oldószert gazdaságossági okok miatt nem regenerálják, hanem híg vizes oldat formájában hulladékként elvezetik. Az így a környezetbe jutó hulladék környezeti ártalmakat okozhat. Különösen érvényes ez a toxikus és feltételezetten rákkeltő hatású dioxán esetén.

A 4 075 252 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a reakcióelegyhez a hozam növelése érdekében ammónium-ionokat adnak ammónium-fluorid formájában. Megfelelő eredményeket azonban csak a képződött termék tömegével egyenértékű mennyiségű ammónium-fluorid felhasználásával érnek el. További hátrányt jelent, hogy – elsősorban nagyüzemi gyártáskor – az ammónium-fluorid könnyen a légterbe juthat, ami súlyos környezeti károsodásokhoz vezet.

Célul tűztük ki olyan eljárás kidolgozását, amellyel a fluor-benzol és fluor-piridin-vegyületek a 2 173 188 sz. nagy-britanniai és a 4 075 252 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban közöltekhez hasonló vagy azt meghaladó hozammal állíthatók elő, ugyanakkor azonban a fent ismertetett hátrányok kiküszöbölhetők.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a kívánt fluor-benzol- és fluor-piridin-vegyületek igen jó hozammal állíthatók elő, ha a diazónium-fluorid bontását atmoszferikusnál nagyobb nyomáson végezzük. A korábban idézett J. Am. Chem. Soc. 72, 4809 (1950) közleményben ismertetett kísérleti eredmények alapján ennek az ellenkezőjére számíthattunk.

A találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű fluor-benzol- és fluor-piridin-vegyületek előállítására – a képletben

A =CH– vagy =N– csoportot jelent,

R' jelentése hidroxikarbonil-csoport, halogénatommal szubsztituált benzilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, fluoratom, klóratom vagy nitrocsoport, és

m értéke 1 vagy 2 –,

a megfelelő (I) általános képletű aminovegyületek – a képletben A, R' és m jelentése a fenti – hidrogén-fluorid jelenlétében végzett diazotálásával és a reakcióelegyben képződött diazóniumsó bontásával. A találmány szerint a diazóniumsót 40–130 °C hőmérsékleten, 4–35 bar nyomáson bontjuk, majd a terméket ismert módon elkülönítjük.

A hidrogén-fluoridot és diazónium-fluoridot tartalmazó elegyre gyakorolt nyomásnak (ami adott esetben autogén nyomás is lehet) elég nagy értéknek kell lennie ahhoz, hogy az elegy forráspontja a diazóniumsó észszerű idő alatt történő bomlásához szükséges legalacsonyabb hőmérsékletet elérje. A pontos reakciókörülmények ennek megfelelően igen nagy mértékben függenek az elbontandó diazóniumsó jellegétől. Általánosságban azt tapasztaltuk azonban, hogy ez a hőmérséklet 40–130 °C, előnyösen 60–100 °C, célszerűen 70–90 °C, különösen előnyösen 75–85 °C lehet. A legutóbbi hőmérséklet-tartomány különösen előnyö-

sen alkalmazható benzol-diazónium-fluorid-2-karboxilát bontására.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazandó nyomás pontos értéke a diazónium-fluorid bomlási hőmérsékletétől (vagy hőmérséklet-tartományától) függően változik. A nyomást célszerűen arra a legkisebb értékre állítjuk be, amelyen a hidrogén-fluoridot tartalmazó reakcióelegy forráspontja már eléri vagy meghaladja a diazónium-fluorid bomlási hőmérsékletét.

A rendszer önnyomása (azaz az autogén nyomás) két nyomáskomponensből, azaz a hidrogén-fluorid gőznyomásából és a diazónium-fluorid bomlása révén képződő nitrogén nyomásából áll. Annak érdekében, hogy a nyomást megfelelően kis értéken tartsuk, rendszerint úgy járunk el, hogy a bomlás során képződő nitrogén egy részét vagy teljes mennyiségét eltávolítjuk; így a reakcióterben uralkodó nyomás kisebb lesz annál az értéknél, mint ami a nitrogén elvezetése nélkül elérhető lenne. Abban az esetben például, ha benzol-diazónium-fluorid-2-karboxilátot bontunk, és a fejlődő nitrogént lényegében teljes egészében eltávolítjuk a reakcióterből, a reakcióterben uralkodó nyomás 4,9–14 bar, előnyösen 5,6–7 bar, különösen előnyösen 6,3 bar körüli érték (például 6–6,7 bar) lehet. Ipari megvalósítás esetén költségmegtakarítást eredményezhet, ha az eljárást a fentiek szerint elérhető, viszonylag alacsony nyomáson végzzük.

Ha a fejlődő nitrogént nem távolítjuk el, a zárt reakcióterben uralkodó nyomás rendszerint 14–35 bar, előnyösen 14–21 bar, különösen előnyösen 17,5 bar körüli érték (például 15,4–19,6 bar) lehet.

A hőmérséklet változását a vízmentes hidrogén-fluorid gőznyomásának függvényében az 1. ábrán mutatjuk be. A függvény alapján meghatározható az eljárás során alkalmazandó nyomás. Éles bomlásponttal rendelkező diazónium-fluoridok bontásához például az adott bomláspontoz tartozó nyomásértéket állítjuk be. Ha a gyakorlatban a hidrogén-fluoridot tartalmazó reakcióelegy hőmérséklete az így beállított nyomáson nem elegendő a diazónium-fluorid elbontásához, a nyomást megfelelően változtatjuk.

A kiindulási aminvegyületet bármilyen ismert diazotálószerrel diazotálhatjuk. A diazotálószerrel előnyösen magában a reakcióelegyben állítjuk elő, például úgy, hogy főlegben vett hidrogén-fluoridban alkálifém-nitritet (így nátrium-nitritet) oldunk. 1 mól aminvegyületre vonatkoztatva rendszerint legalább 1 mól, előnyösen 1–1,25 mól, célszerűen körülbelül 1,1 mól diazotálószerrel használunk fel. A diazotálás hőmérséklete nem döntő jelentőségű tényező; a diazotálást például –5 °C és 20 °C közötti hőmérsékleteken, rendszerint szobahőmérsékleten végzzük. Az esetlegesen főlegben maradt diazotálószerrel karbamid vagy szulfaminsav beadagolásával bonthatjuk el.

A fluor-forrásként használt hidrogén-fluorid alkotja a reakcióközeget vagy legalább annak egy részét. A hidrogén-fluoridot rendszerint a diazotálószer fejlesztésére is használjuk úgy, hogy a hidrogén-fluoridot például alkálifém-nitrittel reagáltatjuk. Az (A) reakcióvázlapon bemutatott reakció szerint 1 mól aminvegyület átalakításához legalább 2 mól hidrogén-fluoridra van szükség; a hidrogén-fluorid fennmaradó mennyisége (rendszerint 20–30 mól) az oldószer szerepét tölti be.

A diazotált aminvegyület hidrolízisének visszaszorítása céljából előnyösen vízmentes hidrogén-fluoridot

használunk. Minthogy a diazotálás során kevés víz is képződik, a hidrolízist nem küszöbölhetjük ki teljes mértékben.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozósa nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

Benzol-diazónium-fluorid-2-karboxilát előállítása

A reakciót polipropilénből készített, mágneses keverővel ellátott, 300 ml űrtartalmú reakcióedényben végzzük. A reakcióedényhez termoelem és adagoló nyílás csatlakozik; a reakcióedényből a gázokat polipropilénből készült, Drikold-aceton keverékkel hűtött rövid hűtőn keresztül vezetjük el.

A reakcióedényt körülbelül –5 °C-ra hűtjük, és a reakcióedénybe 100 ml vízmentes hidrogén-fluoridot töltünk. A keverést megindítjuk, és a reakcióedénybe 20 perc alatt 18 g antranilsavat adagolunk be. Az antranilsav beadagolása közben a reakcióelegy hőmérsékletét külső hűtéssel –5 °C és 0 °C közötti értéken tartjuk. Az antranilsav beadagolása után az oldatot 10 percig –2 °C-on keverjük, majd a reakcióelegyhez 45 perc alatt 9,4 g nátrium-nitritet adunk. Eközben a reakcióelegy hőmérsékletét –5 °C és 0 °C közötti értéken tartjuk. A nátrium-nitrit beadagolása után az elegyet 30 percig 0 °C-on keverjük. Benzol-diazónium-fluorid-2-karboxilátot tartalmazó, a termék elkülönítése nélkül továbbfeldolgozásra közvetlenül alkalmas oldatot kapunk.

2. példa

2-Fluor-benzoesav előállítása

Inconel-ből készített, előhűtött, 300 ml űrtartalmú autoklávba betöltjük az 1. példa szerint kapott oldatot. Az autoklávot lezárjuk, 80 °C-ra melegítjük, és 6 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután az autoklávot lehűtjük és fesztelenítjük. Az elért maximális nyomás 17,5 bar. Az autokláv tartalmát főlegben vett zúzott jégre öntjük, és a jég teljes mennyiségének felolvadása után a vizes elegyet 250 ml, majd kétszer 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat bepároljuk, és a maradékot nagyteljesítményű folyadékromatográfiás módszerrel elemezzük. Az elemzési eredmények a következők:

	Tömeg, g	2-Fluor-benzoe- sav tartalom, tömeg%	Hozam, %
Első extraktum	17,6	92,8	88,8
Második és harmadik extraktum	1,1	90,8	5,4
			94,2

A 2-fluor-benzoesav 123 °C-on olvadó szilárd anyag.

3–11. példa

Az I. táblázatban felsorolt aminokat az 1. példában leírt módon diazotáljuk azzal az eltéréssel, hogy a vízmentes hidrogén-fluorid : amin molarányt az I. táblázatban megadott értékre állítjuk be.

Az így kapott, diazónium-fluorid vegyületet tartalmazó oldatokat a 2. példában leírtak szerint kezeljük, azzal a különbséggel, hogy a bontás hőmérsékletét az I. táblázatban megadott értékre állítjuk be. Az elért maximális nyomást, a terméket és az elért hozamot az I. táblázatban közöljük.

I. táblázat

A példaszám	Kiindulási amin	HF : amin molarány	Bontás hőmérséklete, °C	Maximális nyomás, bar	Termék	Hozm %	Fp.: °C/1,013 bar
3.	4,4'-Diamino-difenil-metán	33 : 1	60	28,7	4,4'-Difluor-difenil-metán	77,6	156*
4.	p-Toluidin	25 : 1	45	14,3	p-Fluor-toluol	71,4	116
5.	2-Metil-5-nitro-anilin	25 : 1	65	18,9	1-Fluor-2-metil-5-nitro-benzol	69,5	35**
6.	o-Fluor-anilin	25 : 1	110	28,7	1,2-Difluor-benzol	27,9	92
7.	3-Amino-piridin	25 : 1	55	20,7	3-Fluor-piridin	24,7	106
8.	p-Fluor-anilin	19 : 1	70	28	1,4-Difluor-benzol	70	88
9.	o-Klór-anilin	30 : 1	80	26,5	1-Fluor-4-klór-benzol	79	136
10.	m-Fluor-anilin	33 : 1	80	24,5	1,3-Difluor-benzol	72	82
11.	2,4-Diklór-anilin	45 : 1	115	14,7	1-Fluor-2,4-diklór-benzol	50	172

* 16 mbar nyomáson mért érték

** olvadáspont

12. példa

Megkíséreltünk 1,2-difluor-benzolt előállítani 2-fluor-anilinnel Ferm és Van der Werf módszerével [J. Am. Chem. Soc. 72, 4809 (1950)]. A szerzők által leírt módszert annyiban módosítottuk, hogy a hidrogén-fluorid oldószert vízzel 90 tömeg%-osra hígítottuk, és a bontást a szerzők által közöltnél magasabb hőmérsékleten végeztük.

135 g (6,75 mól) hidrogén-fluorid, 15 g víz és 20 g (0,18 mól) 2-fluor-anilin elegyét -20 °C-ra hűtöttük, és az elegyhez 30 perc alatt 13,1 g (0,19 mól) nátrium-nitritet adtunk. Az elegy hőmérsékletét a nátrium-nitrit beadagolásának szabályozásával és külső hűtéssel -20 °C-on tartottuk. A nitrit beadagolása után az elegyet további 30 percig ezen a hőmérsékleten tartottuk, majd enyhe melegítés közben a lombik tartalmát 4,5 órán át desztilláltuk. Az elért maximális belső hőmérséklet 88,5 °C volt. A kátrányos maradékot és a színtelen, homogén desztillátumot metilén-kloriddal extraháltuk, és az extraktumokat kapilláris gázkromatográfiás módszerrel vizsgáltuk. 1,2-Difluor-benzolt egyik extraktumban sem tudtunk kimutatni.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (II) általános képletű fluor-benzol- és fluor-piridin-vegyületek előállítására – a képletben A =CH– vagy =N– csoportot jelent, R' jelentése hidroxikarbonil-csoport, halogénatommal szubsztituált benzilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, fluoratom, klóratom vagy nitrocsoport, és m értéke 1 vagy 2 –, a megfelelő (I) általános képletű aminovegyületek – a

képletben A, R' és m jelentése a fenti – hidrogén-fluorid jelenlétében végzett diazotálásával és a reakcióelegyben képződött diazóniumsó bontásával, *azzal jellemezve*, hogy a diazóniumsót 40–130 °C hőmérsékleten, 4–35 bar nyomáson bontjuk, majd a terméket ismert módon elkülönítjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bontást 4,9–14 bar nyomáson végezzük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bontást 5,6–7 bar nyomáson végezzük.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bontást 6–6,7 bar nyomáson végezzük.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bontást 6,3 bar nyomáson végezzük.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bontást 14–35 bar nyomáson végezzük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bontást 14–21 bar nyomáson végezzük.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bontást 15,4–19,6 bar nyomáson végezzük.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bontást 17,5 bar nyomáson végezzük.

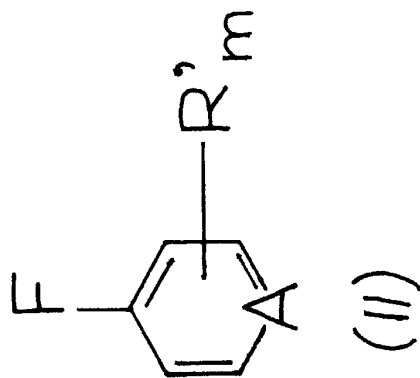
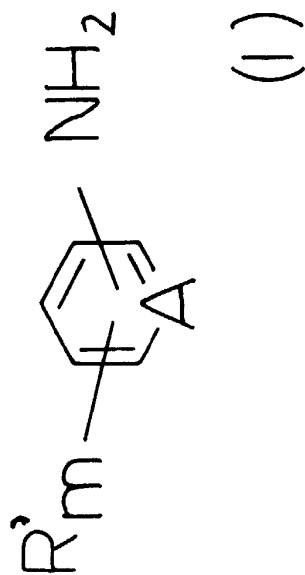
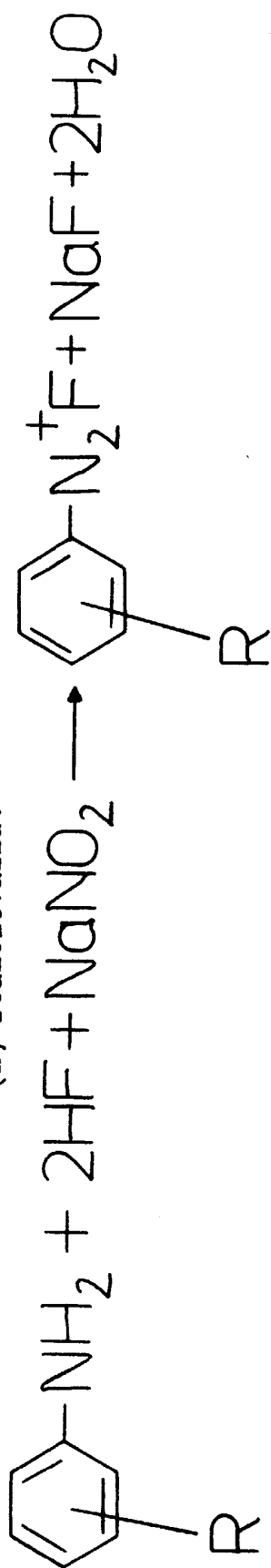
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-fluor-benzoesav előállítására a megfelelő aromás aminovegyület hidrogén-fluorid jelenlétében végzett diazotálásával és a reakcióelegyben képződött diazóniumsó bontásával, *azzal jellemezve*, hogy a diazóniumsót 4–35 bar nyomáson, 40–85 °C hőmérsékleten bontjuk.

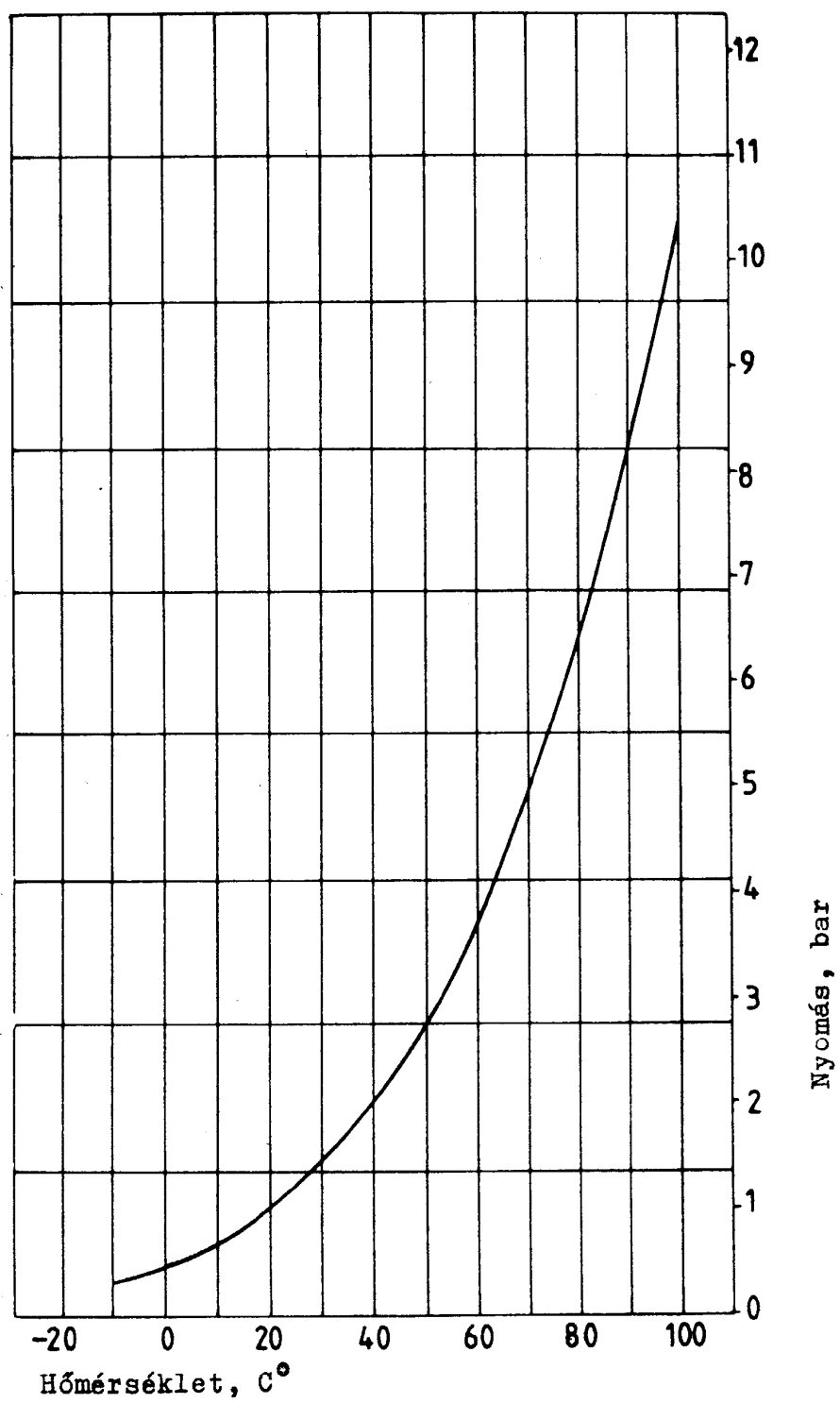
11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a diazóniumsót 40–100 °C-on bontjuk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a diazóniumsót 60–100 °C-on bontjuk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a diazóniumsót 75–85 °C-on bontjuk.

(A) reakcióvázlat





1. ábra