

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 155084 B



(21) Patentansøgning nr.: 0467/77

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 47/575
C 07 C 45/42

(22) Indleveringsdag: 03 feb 1977

(41) Alm. tilgængelig: 06 aug 1977

(44) Fremlagt: 06 feb 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 feb 1976 GB 4577/76 02 jul 1976 GB 27675/76

(71) Ansøger: *SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.; Carel van Bylandtlaan 30; Haag, NL

(72) Opfinder: Herbert Paul *Rosinger; GB, Derek Alexander *Wood; GB, Roger Arthur *Sheldon; NL

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af meta-aryloxy-benzaldehyder

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer. Kirk-Othmer: Encyclopedia
of Chemical Technology, 2. ed, vol 3, 1964, s. 362

DK 155084 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af meta-aryloxy-benzaldehyder, hvilke forbindelser er værdifulde mellemprodukter, f.eks. ved fremstillingen af pesticider indeholdende en meta-aryloxy-benzylgruppe. Sådanne pesticider er f.eks. meta-aryloxybenzylestere af substituerede cyclopropan-carboxylsyre og chlorphenyl-eddikesyre, som har fremragende insecticide egenskaber.

En mulig vej til fremstilling af et meta-aryloxy-benzaldehyd er at halogenere den tilsvarende meta-aryloxy-toluen til dannelsen af benzylhalogenidet og derefter omdanne dette halogenid til benzaldehydet. Således er det f.eks. kendt fra Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 2. udg. bind 3, 1964, s. 362, at fremstille benzaldehyd ud fra benzylchlorid ved Sommelet-reaktionen, f.eks. ved at omsætte benzylchlorid med hexamethylentetramin og hydrolysere det resulterende produkt under sure betingelser til dannelsen af benzaldehyd. Selv om denne syntesevej i princippet er tilfredsstillende, lider den imidlertid af forskellige mangler, nemlig (i) nødvendigheden af at regulere betingelserne for halogeneringstrinnet til opnåelse af det maksimale udbytte af benzylhalogenid på bekostning af det samlede udbytte af andre halogenerede produkter (f.eks. benzalhalogenid og ringhalogenerede produkter), og (ii) udbyttet af benzylhalogenid overstiger sjældent 70%.

Det har nu vist sig, at disse ulemper kan afhjælpes i betydelig grad ved at anvende en modificeret fremgangsmåde, som gør det muligt at omdanne blandinger af sidekædehalogenerede meta-aryloxy-toluener, nemlig en blanding af benzyl- og benzalhalogenider, til aldehydet. Den foreliggende opfindelse angår derfor en fremgangsmåde til fremstilling af meta-aryloxy-benzaldehyder, som er ejendommelig ved, at man i et første trin omsætter en blanding af de tilsvarende meta-aryloxy-benzyl- og -benzalhalogenider med ammoniak og formaldehyd eller med hexamethylentetramin og i et andet trin hydrolyserer det resulterende produkt under sure betingelser til dannelsen af meta-aryloxy-benzaldehydet.

I stedet for ammoniak og formaldehyd kan man i det første trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvende hexamethylentetramin, og det vil forstås, at anvendelsen af hexamethylentetramin giver et lignende resultat på grund af den kemiske ligevægt, der består mellem hexamethylentetramin og ammoniak og formaldehyd. Ammoniak og formaldehyd kan således betragtes som forløbere for hexamethylentetramin, eller hexamethylentetramin kan betragtes som danner af ammoniak og formaldehyd.

Selv om vandige betingelser ikke er essentielle for det første trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og der kan opnås omsætning i et ikke-vandigt opløsningsmiddel såsom chloroform, kan vandige betingelser bekvemt anvendes af hensyn til hydrolyse-reaktionen i fremgangsmådens andet trin. Vandig ammoniak, vandigt formaldehyd eller vandigt hexamethylentetramin kan derfor anvendes. Det første trin i fremgangsmåden er en exoterm reaktion, og der kræves derfor sædvanligvis ingen varme til at initiere reaktionen; reaktionstemperaturer i området fra 10 til 150°C kan bekvemt anvendes i praksis.

Produktet fra første trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen er en blanding indeholdende et benzylhalogenidcomplexsalt og i det væsentlige uændret benzalhalogenid; begge disse produkter kan isoleres og derefter underkastes en hydrolyseprocedure, men det har vist sig, at dette er unødvendigt, og at en hydrolyse af reaktionsblandingen fra det første trin forløber glat og effektivt. Hydrolysen udføres fortrinsvis ved en pH-værdi i området fra 3 til 6,5, og bedre resultater opnås ved en pH-værdi i området fra 5 til 6. Den syre, som anvendes til opnåelse af disse pH-værdier, kan være en organisk eller uorganisk syre, og velegnede eksempler herpå er eddikesyre, phosphorsyre, saltsyre eller svovlsyre; eddikesyre har vist sig at være særdeles velegnet hertil, især 50 vægtprocents eddikesyre. Hydrolysen kan udføres ved at tilbagesvale den syrnede reaktionsblanding eller på en hvilken som helst anden bekvem måde; temperaturer i området fra 80 til 200°C er almindeligvis velegnede, og temperaturer i området fra 80 til 120°C foretrækkes.

Det har vist sig, at det første trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan udføres i nærværelse af den syre, som anvendes ved hydrolysetrinnet, og at der på denne måde opnås bedre udbytter. F.eks. kan det første trin udføres ved at sætte benzyl- og benzalhalogenidet til en opløsning af hexamethylentetramin opløst i eddikesyre og tilbagesvale den resulterende blanding.

Det har også vist sig, at hydrolysereaktionen kan lettes ved tilstedeværelse af en mineralsyre, f.eks. saltsyre, og denne kan tilsættes i det første eller det andet trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen, eller, om ønsket, mod slutningen af hydrolysereaktionen.

En betydelig fordel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er, at den kan anvendes på blandinger af benzyl- og benzalhalogenider i et hvilket som helst forhold. Da de eksisterende økonomiske synteseveje til fremstilling af benzylhalogenidet resulterer i den samtidige dannelse af noget dihalogenid, dvs. noget benzalhalogenid, muliggør den foreliggende opfindelse, at disse blandinger kan omdannes til det tilsvarende benzaldehyd, uden at det er nødvendigt at fraskille og fjerne dihalogenidet. Det er bemærkelsesværdigt, at dihalogenidet ikke i nogen kendelig grad påvirkes under reaktionen i første trin i fremgangsmåden ifølge opfindelsen, og at det sammen med benzylhalogenidcomplexet hydrolyseres til dannelse af det ønskede aldehyd i det andet trin.

Fortrinlige resultater med hensyn til aldehydudbytte er opnået med blandinger af benzyl- og benzalbromidet og benzyl- og benzalchloridet.

Blandingen af benzyl- og benzalhalogenid kan fremstilles på en hvilken som helst bekvem måde, men det har vist sig, at en sådan blanding let kan fremstilles ved en halogeneringsreaktion på den tilsvarende toluen. Den blanding af meta-aryloxybenzylhalogenid og -benzalhalogenid, der anvendes som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan fremstilles ved en fremgangsmåde, som omfatter halogenering ved forhøjet temperatur i nærværelse af en fri radi-

kal-initiator. Temperaturen ved halogeneringsreaktionen afhænger i meget høj grad af arten af det halogen, der anvendes, og behovet for at undgå ringhalogenering af toluenen. Et sædvanligt temperaturområde ved halogeneringsreaktionen er 50 - 250°C.

Hvad angår bromeringen, har det vist sig, at der opnås gode resultater ved at bringe meta-aryloxy-toluenen i kontakt med gasformigt brom ved en temperatur i området 180 - 250°C, fortrinsvis i nærværelse af ultraviolet lys som fri radikal-initiator. Til opnåelse af maksimale samlede udbytter af benzyl- og benzalbromid anvendes fortrinsvis et molært overskud af det gasformige brom, f.eks. mindst 10%'s overskud og almindeligvis mindst 25%'s overskud beregnet på den molære mængde af udgangstoluenen; molært overskud i området fra 10 til 30% kan almindeligvis anvendes. Anvendelsen af et sådant overskud af brom medfører uundgåeligt dannelsen af en større andel af benzalbromidet, end når der anvendes en stœkiometrisk mængde eller et lille molært underskud af brom. Da imidlertid fremgangsmåden ifølge opfindelsen let kan omdanne både mono- og dibromider til det tilsvarende aldehyd, frembryder nærværelsen af en større andel dibromid i den resulterende bromerede blanding ingen problemer. Der kan ad denne vej opnås samlede udbytter af benzyl- og benzalbromider på over 90%.

Med hensyn til chloreringen af meta-aryloxy-toluenen har det vist sig, at der opnås gode resultater, når meta-aryloxy-toluenen i et ikke-polært opløsningsmiddel ved en temperatur i området fra 40 til 100°C bringes i kontakt med gasformigt chlor, idet den fri radikal-initiator fortrinsvis er et peroxid eller en azo-initiator, f.eks. benzoylperoxid eller azo-isobutyronitril (AIBN). Det ikke-polære opløsningsmiddel, der anvendes til denne chlore-ringsreaktion, skal være et sådant, der ikke fremmer dannelsen af ringchlorerede produkter og i sig selv er i det væsentlige upåvirket af de herskende chloreringsbetingelser. Almindeligvis er halogenerede carbonhydrider tilfredstillende opløsningsmidler til denne reaktion, f.eks. carbontetrachlorid og chlorbenzen. Der er opnået fortrinlige resultater med carbontetrachlorid som opløsningsmiddel. Til fremme af sidekædechloreringen af toluenen og undertrykkelse af ringchlorering har det vist sig hensigts-

mæssigt at undgå, at chloreringen af toluenen sker ved høje koncentrationer, f.eks. over 60 vægtprocent toluen i opløsningsmidlet; koncentrationer i området fra 5 til 50 vægtprocent har vist sig almindeligvis at være hensigtsmæssige. Endvidere bør omdannelsen af toluenen ikke lades løbe til ende, da dette har tilbøjelighed til at give uønskede chloreringsprodukter; reaktionen bør således afbrydes ved en omdannelse i området 95 - 99%, beregnet på meta-aryloxy-toluen, hensigtsmæssigt 98 eller 99%. Ligesom ved bromeringsreaktionen er de samlede udbytter af mono- og dichlorid sædvanligvis på over 90% og ofte over 95%.

Arten af meta-aryloxy-substituenten i udgangsmaterialet og i produktet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ikke essentiel, men det kommercielt mest vigtige produkt, set på baggrund af dets betydning ved syntesen af syntetiske pesticid virksomme pyrethroider, er meta-phenoxy-benzaldehyd.

Det vil derfor forstås, at den foreliggende opfindelse tilvejebringer en værdifuld syntesevej til meta-phenoxy-benzaldehyd ud fra meta-phenoxy-toluen uden behov for isolering af et bestemt som mellemprodukt optrædende chlorid eller bromid til omdannelse til aldehydet. En vigtig fordel ved fremgangsmåden er dens flexibilitet med hensyn til dens evne til at omdanne en blanding i et hvilket som helst forhold mellem meta-phenoxy-benzylhalogenid og meta-phenoxy-benzalhalogenid (dvs. en blanding af mono- og dihalogenidet) til det ønskede aldehyd.

Nedenstående eksempler 1b, 2, 3, 4 og 8 belyser opfindelsen, medens eksemplerne 1a og 5-7 belyser fremstillingen af de som udgangsmaterialer anvendte forbindelser.

Eksempel 1.

a) Fremstilling af meta-phenoxy-benzyl- og -benzalbromid.

430 g (2,337 mol) 3-phenoxytoluen behandles med en strøm af brom (473 g, 2,956 mol) under nitrogenatmosfære i en 5 liters beholder, som indeholder en ultraviolet lyskilde, og som er således udformet, at bromet indføres nær ved UV-kilden, og reaktanterne cirkuleres kraftigt. Bromet er således til stede i et 26,5%'s molært overskud i forhold til phenoxytoluen. Når tilsætningen er tilendebragt (ca. 3 timer), lades reaktionsblandingen afkøle natten over, medens den skylles med en strøm af nitrogen. Herved fås 627 g bromeringsprodukt med følgende sammensætning:

3-phenoxytoluen (uomdannet)	2,1%
3-phenoxybenzylbromid	61,5%
3-phenoxybenzalbromid	36,4%.

b) Fremstilling af meta-phenoxy-benzaldehyd.

Bromeringsblandingen hidrørende fra ovenstående punkt a) sættes til 1 liter iseddikesyre og 350 g hexamethylentetramin (2,5 mol), hvorefter der tilsættes 1 liter vand. Blandingen holdes under tilbagesvaling (105°C) i 4 timer, hvorpå der tilsættes 500 ml koncentreret saltsyre og derpå, 5 minutter senere, 700 ml vand, og blandingen tilbagesvales i yderligere 15 minutter.

Efter afkøling til stuetemperatur ved neddykning i isvand ekstraheres reaktionsblandingen med 3 x 500 ml methyldichlorid. De kombinerede ekstrakter vaskes til neutral reaktion (pH-værdi 7 - 8) med mættet natriumbicarbonatopløsning og vaskes derefter én gang med 1 liter iskold vandig 10% saltsyre og én gang igen

med 1 liter vand. Efter tørring over vandfrit natriumsulfat afdestilleres methylen-dichloridet, og det tilbageværende produkt afgasses til konstant vægt under højvakuum (0,1 mm Hg), hvorved fås 430,5 g (2,172 mol) 3-phenoxy-benzaldehyd.

NMR-Analyse af dette produkt viser, at det har en renhed på 95%, og gas-væskechromatografisk analyse viser, at al benzylbromidet og benzalbromidet har reageret. Udbyttet af 3-phenoxy-benzaldehyd (2,172 mol) er 93% af det teoretiske, beregnet på det som udgangsprodukt anvendte 3-phenoxytoluen (2,337 mol).

Eksempel 2.

Fremstilling af meta-phenoxy-benzaldehyd ud fra det tilsvarende benzyl- og benzalbromid.

33,65 g bromeret m-phenoxytoluen, fremstillet som beskrevet i eksempel 1 a), sættes til en opløsning af 16,8 g hexamethylen-tetramin i 140 ml chloroform. Blandingen omrøres natten over, hvorpå den filtreres; herved fås 41,5 g produkt, som opløses i 35 ml eddikesyre og 35 ml vand og opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer. Efter tilsætning af koncentreret saltsyre (27 ml) opretholdes tilbagesvalingen i yderligere 0,5 time. Den afkølede reaktionsblanding ekstraheres med methylenchlorid (3 x 20 ml), og den organiske ekstrakt vaskes neutral med vandig natriumbicarbonatopløsning, hvorefter opløsningsmidlet afdampes, og remanensen destilleres, hvorved fås 14,6 g (61% af det teoretiske) m-phenoxybenzaldehyd i form af en farveløs væske med kogepunkt 140 - 141°C/1 mm Hg.

Eksempel 3.

Fremstilling af meta-phenoxy-benzaldehyd ud fra det tilsvarende benzyl- og benzalchlorid.

En blanding af 3-phenoxybenzylchlorid og 3-phenoxybenzalchlorid (50 g), indeholdende 60% monochlorid og 40% dichlorid, sættes til

en opløsning af 35 g hexamethylentetramin opløst i 100 ml eddikesyre. Der tilsættes 100 ml vand, og blandingen opvarmes i 4 timer under tilbagesvaling. Derpå tilsættes koncentreret saltsyre, og blandingen tilbagesvales i yderligere 15 minutter.

Efter afkøling til stuetemperatur ekstraheres reaktionsblandingen med methylenchlorid (3 x 50 ml). De kombinerede ekstrakter vaskes til neutral reaktion med vandig natriumbicarbonatopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes derefter, hvorved fås 41,9 g (97% af det teoretiske) 3-phenoxybenzaldehyd.

Eksempel 4.

Fremstilling af meta-phenoxy-benzaldehyd ud fra det tilsvarende benzyl- og benzalbromid.

En opløsning af formaldehyd (40%, 50 ml) afkøles til 10°C og behandles derefter med 25 ml 35%'s vandig ammoniakopløsning i 15 minutter. 25 g rå bromidblanding, fremstillet som beskrevet i eksempel 1 a), tilsættes, og blandingen omrøres i 4 timer under nitrogenatmosfære. Blandingen syrnes derefter med 50 ml eddikesyre og opvarmes i 3 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling ekstraheres reaktionsblandingen med 25 ml toluen, og ekstrakten vaskes til neutral reaktion med natriumbicarbonatopløsning. Toluenopløsningen af rå 3-phenoxybenzaldehyd fortyndes med en lige så stor mængde ethanol og omrøres derefter med en mættet vandig opløsning af natriumbisulfit. Den resulterende bisulfitforbindelse frafiltreres og vaskes med toluen, indtil den er fri for farvede urenheder. Efter vakuumtørring fås herved 20,5 g rensat 3-phenoxybenzaldehyd-bisulfitforbindelse, som ved behandling med fortyndet mineralsyre giver det rene 3-phenoxybenzaldehyd. Udbyttet, baseret på bromidblandingen, er 77% af det teoretiske.

Eksempel 5 - 7.

Fremstilling af en blanding af meta-phenoxybenzylchlorid og meta-phenoxybenzalchlorid.

Chlor bobles til en tilbagesvalende opløsning (80°C) af 10 g meta-phenoxy-toluen og 0,25 g initiator i 100 ml carbontetrachlorid som opløsningsmiddel. Der udføres en serie forsøg med forskellige reaktionstider og forskellige initiatorer, og resultaterne fremgår af nedenstående tabel I.

Af disse resultater vil det ses, at selektiviteten (dvs. summen af vægtprocenten af mono- og dichlorid) afhænger af tilstedeværelsen af en fri radikal-initiator og på undgåelsen af fuldstændig omdannelse af toluenet (jfr. eksempel 6, hvor selektiviteten er relativt ringe, når reaktionen får lov at forløbe til fuldstændig omdannelse).

Ved en anden serie forsøg vises det, at selektiviteten også afhænger af toluenkoncentrationen i opløsningsmidlet, nemlig at selektiviteten forringes med tiltagende toluenkoncentrationer.

Tabel I

Eksempel	Initiator	Reaktionstid, timer	Omdannelse af toluen, %	Produktsammensætning, vægtprocent			Selektivitet (%) (mono- + dichlorid
				Monochlorid	Dichlorid	Urenheder **)	
V*	AIBN	0,75	77	84,5	14,9	0,6	99,4
		1,00	93	74,5	24,2	1,3	98,7
		1,50	99	54,9	42,0	3,1	96,9
VI*	AIBN	3,00	100	2,7	66,3	30,9	69,0
VII	BP	1,00	98	67,3	32,1	0,6	99,4
Kontrol	ingen	1,00	14	61,0	11,0	28,0	72,0
		3,00	27	65,0	8,5	26,5	73,5
		7,00	47	64,0	9,4	26,6	73,4

*) med nitrogenskylning; AIBN = azoisobutyronitril, BP = benzoylperoxid

**) kernechlorerede produkter.

Eksempel 8.

Fremstilling af meta-phenoxy-benzaldehyd ud fra det tilsvarende benzyl- og benzalchlorid.

En opløsning af formaldehyd (40%, 150 ml) afkøles til 10°C og behandles derefter i 15 minutter med 75 ml 35%'s vandig ammoniakopløsning. En blanding af 3-phenoxybenzylchlorid og 3-phenoxybenzalchlorid indeholdende 70% monochlorid og 30% dichlorid (50 g) tilsættes, og blandingen omrøres i 3 timer under nitrogenatmosfære. Blandingen syrnes derefter med 150 ml eddikesyre, omrøres i yderligere 3 timer i kulden og tilbagesvales derefter i 4 timer. Efter afkøling ekstraheres reaktionsblandingen med 100 ml toluen, og ekstrakten vaskes til neutral reaktion med natriumbicarbonatopløsning. Toluenopløsningen af rå 3-phenoxybenzaldehyd fortyndes med en lige så stor mængde ethanol og omrøres derefter med en mættet vandig opløsning af natriumbisulfit. Det resulterende bisulfitaddukt frafiltreres og vaskes med toluen. Efter vakuumtørring fås herved 63,0 g rensset 3-phenoxybenzaldehyd-bisulfitforbindelse, som ved behandling med fortyndet mineralsyre giver det rene 3-phenoxybenzaldehyd. Udbyttet, beregnet på chloridblandingen, er 95% af det teoretiske.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af meta-aryloxy-benzaldehyder, k e n d e t e g n e t ved, at man i et første trin omsætter en blanding af de tilsvarende meta-aryloxy-benzyl- og -benzalhalogenider med ammoniak og formaldehyd eller med hexamethylentetramin og, i et andet trin, hydrolyserer det resulterende produkt under sure betingelser til dannelse af meta-aryloxy-benzaldehydet.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det første trin udføres under vandige betingelser.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at hydrolysetrinnet udføres ved en pH-værdi i området 3 - 6,5.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3,

k e n d e t e g n e t ved, at hydrolysetrinnet udføres i nærværelse af eddikesyre.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 3,

k e n d e t e g n e t ved, at hydrolysetrinnet udføres i nærværelse af mineralsyre.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 3-5,

k e n d e t e g n e t ved, at den syre eller de syrer, som anvendes i hydrolysetrinnet, er til stede i fremgangsmådens første trin.