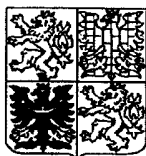


(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1994 - 2819

(22) Přihlášeno: 16.11.1994

(30) Právo přednosti:
17.11.1993 DE 1993/4339208

(40) Zveřejněno: 18.10.1995
(Věstník č. 10/1995)

(47) Uděleno: 17.07.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.09.2001
(Věstník č. 9/2001)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 67/14

C 07 C 69/78

C 07 C 69/62

(73) Majitel patentu:

CLARIANT GMBH, Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce vynálezu:

Billeb Gilbert Dr., Kelkheim, DE;
Tronich Wolfgang Dr., Eppstein, DE;

(74) Zástupce:

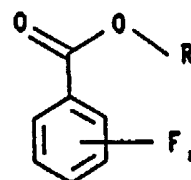
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

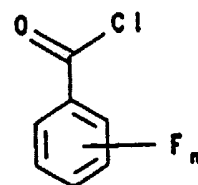
**Způsob výroby alkylesterů kyseliny
fluorbenzoové s vysokou čistotou a výtěžky**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové obecného vzorce I, ve kterém značí R alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a F_n značí 1 až 4 atomy fluoru, které jsou nezávisle na sobě vázané na aromatickém kruhu, při kterém se nechá reagovat fluorbenzoylchlorid obecného vzorce II, ve kterém má F_n výše uvedený význam, s alespoň stechiometrickým množstvím alkoholátu alkalického kovu vzorce R - OM, ve kterém má R výše uvedený význam a M značí alkalický kov ze skupiny zahrnující lithium, sodík a draslík, v odpovídajícím alkoholu R - OH při teplotě v rozmezí -10 °C až 150 °C, rozpouštědlo se potom popřípadě oddestiluje a vytvořený chlorid alkalického kovu se oddělí zpracováním s vodou nebo filtrací.



(I)



(II)

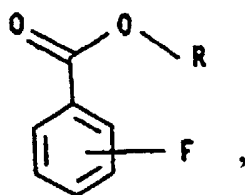
Způsob výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové s vysokou čistotou a výtěžky

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové, cenných meziproduktů pro výrobu farmaceutických prostředků a prostředků pro ochranu rostlin, s vysokou čistotou a výbornými výtěžky.

Dosavadní stav techniky

Alkylestery kyseliny fluorbenzoové vzorce



ve kterém značí R alkylovou skupinu,

jsou důležité meziprodukty pro výrobu farmaceutik a ochranných prostředků pro rostliny.

V literatuře jsou popsány některé způsoby výroby takovýchto esterů. Tak se například získá ethylester a methylester kyseliny 3-fluorbenzoové ze stříbrné soli kyseliny (Paterno a kol., Gazz. Chim. Ital. 12, 90). Tento způsob je ale vzhledem k použití drahé stříbrné soli vhodný nanejvýše pro výrobu množství v laboratorním měřítku.

Ethylester kyseliny 4-fluorbenzoové a odpovídající methylester vznikají při reakci kyseliny 4-fluorbenzoové s ethylalkoholem, popřípadě methylalkoholem za zavádění plynného chlorovodíku (Schmitt a kol., J. Prakt. Chem. 1 (2), 400; Bacon a kol., J. Org. Chem. 3, 281 (1938); Bowden a kol., H. Chem. Soc. 1940, 1249). Tato reakce poskytuje při dlouhých reakčních dobách pouze malé výtěžky a je kromě toho nevýhodná vzhledem k jako vedlejší reakce probíhající tvorbě alkylhalogenidů reakcí plynného chlorovodíku s alkoholy (viz příklad 1).

Ethylester a methylester kyseliny 2-fluorbenzoové a 4-fluorbenzoové se dále získají zahříváním 2-methoxykarbonylfenyldiazoniumtetrafluorborátu, popřípadě 4-methoxykarbonylfenyldiazoniumtetrafluorborátu (Bergmann a kol., Chem. Ber. 64, 1455 (1931); Schiemann a kol., Org. Synth. Coll. Vol. II, 299 (1943); Jap. pat. spis 05039233). Vzhledem k tomu, že je možno zde potřebné výchozí látky získat pouze s vysokými náklady, nejsou tyto reakce technicky snadno proveditelné a poskytují kromě toho většinou pouze nízké výtěžky.

Pouze laboratorně vhodnou variantou této reakce je reakce ethylnitritu s ethylhexafluorsilikátem kyseliny 4-aminobenzoové (Wiley a kol., J. Am. Chem. Soc. 71, 1863 (1949)) a reakce methylesteru kyseliny 2-aminobenzoové s nitrosoniumtetrafluorborátem (Milner a kol., Synth. Commun. 22 (1), 73 (1992)).

Methylester kyseliny 4-fluorbenzoové se může také vyrobit palladiem katalysovanou alkoxykarbonylací 4-jodfluorbenzenu, který je však dostupný pouze za technicky neakceptovatelnou cenu (Carpentier a kol., Tetrahedron Lett. 32 (36), 4705 (1991)). Při tom se získá ale jako vedlejší

produkt 9 % methylesteru kyseliny 4-methoxybenzoové. Variantou této reakce jsou reakce 4-jodfluorbenzenu s ethylalkoholem a oxidem uhelnatým na zeolitových katalysátorech nebo za katalysy palladiem, které však poskytují pouze 62%, popřípadě 76% výtěžky (JP 04046139; JP 03197441), jakož i reakce 4-fluorbrombenzenu s methyljodidem a oxidem uhelnatým na kobaltových katalysátorech (Itoh a kol., Nol. Catal. 48 (1), 11 (1988).

Pouze pro laboratorní měřítko vhodné metody výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové jsou elektrochemické redukce esterů kyseliny 2,6-difluorbenzoové (Hebri a kol., Synth. Commun. 21 (22), 2377 (1991) a anodická oxidace kyseliny 2-(4-fluorbenzoát) octové (4-F-C₆H₄COOCH₂-COOH) (Thomas a kol., Chem. Ber. 118 (7), 2777 (1985).

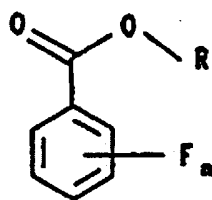
V literatuře jsou dále popsány způsoby výroby alkylesterů kyseliny 4-fluorbenzoové reakcí odpovídajících chloridů kyseliny fluorbenzoové s alkoholy (FR 2541282; Smith a kol., J. Am. Chem. Soc. 79, 875 (1957); Spratt a kol., Anal. Chem. 56 (12), 2038 (1984). Při této reakci se však jako vedlejší reakce vyskytuje tvorba alkylchloridů (viz příklad 1), což snižuje výtěžky a vede k ekologicky nepřijatelným odpadním plynům. Kromě toho probíhá tato reakce často pomalu a vyžaduje vyšší teploty, které ještě zvýhodňují tvorbu alkylchloridů. Použití aminů ve formě rozpouštědel jako katalysátorů, jak je popsáno v této literatuře, urychluje sice reakci, je však vzhledem ke tvorbě aminhydrochloridů z aminů a vznikající kyseliny chlorovodíkové technicky nevhodné. Hydrochloridy se musejí totiž nákladně regenerovat na volné aminy. Kromě toho je potom kvalita produktu tak špatná, že je nutné nákladné destilativní zpracování (viz příklad 2).

Vzhledem k uvedenému je tedy potřebné vypracovat nový způsob výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové, který by neměl popsané nevýhody, který by vycházel z lehce dostupných surovin, požadované sloučeniny by se získávaly ve vysokých výtěžcích a způsob by se dal technicky realizovat bez vysokých nákladů.

30 Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu tedy je způsob výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové obecného vzorce I

35



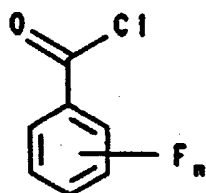
(I),

ve kterém

40 R značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a

F_n značí 1 až 4 atomy fluoru, které jsou nezávisle na sobě vázané na aromatickém kruhu,

jehož podstata spočívá v tom, že se nechá reagovat fluorbenzoylchlorid obecného vzorce II



(II),

ve kterém má F_n výše uvedený význam,

s alespoň stechiometrickým množstvím alkoholátu alkalického kovu vzorce



ve kterém má R výše uvedený význam a M značí alkalický kov ze skupiny zahrnující lithium, sodík a draslík,

v odpovídajícím alkoholu $R-OH$ při teplotě v rozmezí $-10^\circ C$ až $150^\circ C$, rozpouštědlo se potom popřípadě oddestiluje a vytvořený chlorid alkalického kovu se oddělí zpracováním s vodou nebo filtrací.

Reakce se účelně provádí tak, že se pro jeden mol reagovaného chloridu kyseliny použije 1,0 až 5,0 mol, obzvláště 1,0 až 3,0 mol, výhodně 1,0 až 1,5 mol alkoholátu. Tento se výhodně předloží v takovém množství odpovídajícího alkoholu, aby obsah alkoholátu v roztoku byl v rozmezí 1 až 60 %, obzvláště 10 až 50 %, výhodně 20 až 40 %. Chlorid kyseliny se přikapává za případného chlazení při teplotě v rozmezí $-10^\circ C$ až teplota varu použitého alkoholu, obzvláště $10^\circ C$ až teplota varu použitého alkoholu. Potom se reakční směs dále míchá při teplotě v rozmezí $-10^\circ C$ až teplota varu reakční směsi pod zpětným chladičem, obzvláště v rozmezí $10^\circ C$ až teplota varu pod zpětným chladičem, výhodně v rozmezí 10 až $40^\circ C$. V mnoha případech se osvědčilo zředění reakční směsi vodou a izolování produktu oddělením fází nebo filtrací. Při tom se ukázalo jako vhodné před přidávkou vody oddestilovat přebytečný alkohol.

Další možnost spočívá v tom, že se produkt izoluje odfiltrováním alkalické soli a následujícím oddělením alkoholu destilací.

Uvedený způsob se vyznačuje ve srovnání se způsoby, známými z literatury, vysokými výtěžky, přičemž bez čištění surového produktu se může dosáhnout vysoké čistoty. Obzvláště překvapivé je při tomto způsobu to, že nenastává obávaná nukleofilní výměna fluor-methoxy, která je popsána například Wiliamsem a kol., J. Org. Chem. 42, 3414 (1977) a v mnoha jiných literárních odkazech. Při tomto způsobu se netvoří také žádné alkyhalogenidy, takže se nemusejí klást žádné zvláštní požadavky na čištění odpadních plynů. Edukty jsou levné a dosažitelné v průmyslových množstvích. 3-Fluorbenzoylchlorid se například vyrobí chlorací postranního řetězce 3-fluortoluenu a následujícím zmýdlením nebo reakcí kyseliny 3-fluorbenzoové s thionylchloridem. Výtěžky na jednotku prostoru za jednotku času jsou ve všech stupních vysoké.

Příklady provedení vynálezu

5 Následující příklady provedení slouží k objasnění postupu, bez toho, že by byl tento postup na ně omezen.

Chloridy kyseliny fluorbenzoové, používané pro srovnávací příklady, se vyrobí chlorací postranního řetězce odpovídajících fluortoluenů a následujícím zmýdelněním.

10

Příklad 1 (srovnávací)

Reakce alkoholů s 3-fluorbenzoylchloridem

15 a) 600,0 g (3,78 mol) 3-fluorbenzoylchloridu se předloží při teplotě místnosti. V průběhu 3 hodin se přikape 130,0 g (4,06 mol) methylalkoholu, přičemž se teplota udržuje chlazením na 30 °C. Po asi 15 minutách nastane vyvíjení chlorovodíku. Během dávkování se v odpadních plynech zjistí pomocí plynové chromatografie >10 % objemových methylchloridu. Po ukončení dávkování se reakční směs míchá ještě po dobu 15 minut při teplotě
20 30 °C a potom k dosažení úplné přeměny ještě po dobu 30 minut za varu pod zpětným chladičem. Potom se přebytečný methylalkohol a rozpuštěná kyselina chlorovodíková oddestilují.

25

Výtěžek: 537,1 g (3,48 mol) methylesteru kyseliny 3-fluorbenzoové (92,2 % teorie).

b) 638,0 g (4,02 mol) 3-fluorbenzoylchloridu se předloží při teplotě místnosti. V průběhu 2 hodin se přikape 195,0 g (4,22 mol) ethylalkoholu, přičemž se teplota zvýší na 52 °C. Po asi 15 minutách nastane vyvíjení chlorovodíku. Během dávkování se v odpadních plynech zjistí pomocí plynové chromatografie >0,5 % objemových ethylchloridu. Po ukončení
30 dávkování se reakční směs míchá po dobu 12 hodin při teplotě 55 °C bez toho, že by se dosáhlo úplné přeměny na chlorid kyseliny. Po dalších 2 hodinách při teplotě 95 °C je přeměna kvantitativní. Potom se přebytečný ethylalkohol a chlorovodík oddestilují ve vakuu.

35

Výtěžek: 642,1 g (3,82 mol) ethylesteru kyseliny 3-fluorbenzoové (95 % teorie).

c) V dalších pokusech se předloží methylalkohol, popřípadě ethylalkohol a dávkuje se chlorid kyseliny, mění se teploty a doby, přičemž se vždy pozoruje tvorba methylchloridu, popřípadě ethylchloridu. Výtěžky se nezlepší.

40

Příklad 2 (srovnávací)

Reakce za přítomnosti tributylaminu

45

Při teplotě místnosti se předloží 112,0 g (3,5 mol) methylalkoholu a 583,0 g (3,15 mol) tri-n-butylaminu. Během 2 hodin se při teplotě místnosti přikape 500,0 g (3,15 mol) 3-fluorbenzoylchloridu, přičemž není pozorován vývin žádného plynu. Po ukončení dávkování se reakční směs míchá po dobu 20 minut při teplotě 80 °C. Po této době je přeměna kvantitativní.
50 Směs se zředí 1500 ml vody a 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, organická fáze se oddělí a promyje se 100 ml vody do neutrální reakce.

Výtěžek: 468,2 g surového methylesteru kyseliny 3-fluorbenzoové (82 % teorie) o čistotě 91,5 % a obsahu tributylaminu 6,4 %.

55

Zalkalizováním vodné fáze a následujícím oddělením fází se získá zpět 600 g vodného tributylaminu, který se však musí pro další pokusy ještě vysušit.

5 Příklad 3

Reakce methylátu sodného s 3-fluorbenzoylchloridem

- 10 a) Při teplotě místnosti se předloží 1427 g (7,66 mol) 29% roztoku methanolátu sodného v methylalkoholu a během 3 hodin se přikape 1200 g (7,56 mol) 3-fluorbenzoylchloridu, přičemž se teplota udržuje chlazením na teplotě místnosti. Tvoří se při tom suspenze bezbarvých krystalů. Není pozorována tvorba žádných odpadních plynů. Obsah methylchloridu v plynovém prostoru v baňce je hluboko pod 0,1 % objemových. Reakční směs se 15 míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti, přičemž po této době je přeměna kvantitativní. Potom se přebytečný methylalkohol za normálního tlaku oddestiluje a získaný zbytek se smísí s 1500 g vody. Organická fáze produktu se oddělí.

Výtěžek: 1131 g (7,33 mol) methylesteru kyseliny 3-fluorbenzoové (97 % teorie)

20 Čistota: 99,9 % (plynová chromatografie, organické součásti)

Obsah vody: 0,5 %.

- 25 b) Analogický experiment při teplotě varu pod zpětným chladičem dává stejné výsledky.

Příklady 4 až 9

Další reakce

30

Analogicky jako je popsáno v příkladě 3a) se provádějí následující reakce:

Příklad 4

35

Reakce 3-fluorbenzoylchloridu s ethanolátem sodným v ethylalkoholu podle příkladu 3a) dává výtěžek 97 % teorie při čistotě 99,8 % (plynová chromatografie), obsah vody je 0,4 %.

40

Příklad 5

Reakce 3-fluorbenzoylchloridu s n-propanolátem sodným v n-propylalkoholu podle příkladu 3a) dává výtěžek 97 % teorie při čistotě 99,8 % (plynová chromatografie), obsah vody je 0,5 %.

45

Příklad 6

Reakce 3-fluorbenzoylchloridu s isopropanolátem sodným v isopropylalkoholu podle příkladu 3a) dává výtěžek 96 % teorie při čistotě 99,7 % (plynová chromatografie), obsah vody je 0,5 %.

50

Příklad 7

55 Reakce 3-fluorbenzoylchloridu s methanolátem sodným v methylalkoholu podle příkladu 3a) dává výtěžek 97 % teorie při čistotě 99,8 % (plynová chromatografie), obsah vody je 0,4 %.

Příklad 8

Reakce 3-fluorbenzoylchloridu s methanolátem sodným v methylalkoholu se provede analogicky jako je popsáno v příkladě 3a), přičemž se před odstraněním přebytečného alkoholu odfiltruje chlorid sodný. Po oddělení alkoholu se získá produkt o stejné kvalitě při stejném výtěžku.

Příklad 9

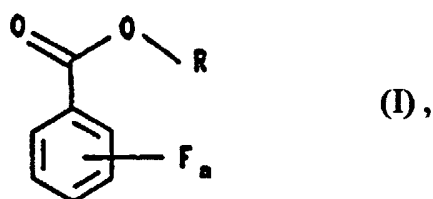
Reakce 2,6-difluorbenzoylchloridu s methanolátem sodným v methylalkoholu podle příkladu 3a) dává výtěžek 94 % teorie při čistotě 99,7 % (plynová chromatografie), obsah vody je 0,5 %.

Příklad 10

Reakce 2,4-difluorbenzoylchloridu s methanolátem sodným v methylalkoholu podle příkladu 3a) dává výtěžek 96 % teorie při čistotě 99,5 % (plynová chromatografie), obsah vody je 0,6 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

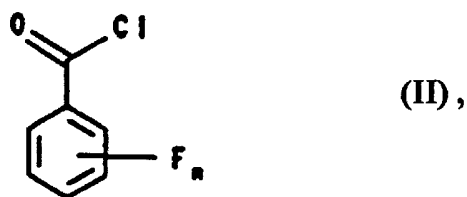
1. Způsob výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové obecného vzorce I



ve kterém

R značí alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy a

F_n značí 1 až 4 atomy fluoru, které jsou nezávisle na sobě vázané na aromatickém kruhu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat fluorbenzoylchlorid obecného vzorce II



ve kterém má F_n výše uvedený význam,

s alespoň stechiometrickým množstvím alkoholátu alkalického kovu vzorce



5

ve kterém má R výše uvedený význam a M značí alkalický kov ze skupiny zahrnující lithium, sodík a draslík,

10

v odpovídajícím alkoholu $R-OH$ při teplotě v rozmezí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, rozpouštědlo se potom popřípadě oddestiluje a vytvořený chlorid alkalického kovu se oddělí zpracováním s vodou nebo filtrací.

15

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se nechají reagovat uvedené výchozí sloučeniny za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí R methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu nebo isopropylovou skupinu.

20

3. Způsob podle nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se nechají reagovat uvedené výchozí sloučeniny za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí F_n 1 až 2 atomy fluoru.

25

4. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že se předloží alkoholát alkalického kovu vzorce ROM v alkoholu vzorce ROH , ve kterých mají R a M výše uvedený význam a přikape se chlorid kyseliny při teplotě v rozmezí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota varu alkoholu, obzvláště v rozmezí $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota varu alkoholu.

30

5. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že koncentrace alkoholátu alkalického kovu v alkoholu činí 1 až 60 % hmotnostních, obzvláště 10 až 50 % hmotnostních, výhodně 20 až 40 % hmotnostních.

35

6. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se pro jeden mol chloridu kyseliny použije 1,0 až 5,0 mol, obzvláště 1,0 až 3,0 mol, výhodně 1,0 až 1,5 mol alkoholátu.

40

7. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se reakční směs dodatečně míchá při teplotě v rozmezí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota varu alkoholu, obzvláště v rozmezí $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota varu alkoholu, výhodně v rozmezí $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

45

8. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že se produkt izoluje zředěním reakční směsi vodou a oddělením fází.

9. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že se před přidavkem vody přebytečný alkohol oddestiluje.

10. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se produkt izoluje odfiltrováním soli alkalického kovu a následujícím destilativním odstraněním alkoholu.

Konec dokumentu
