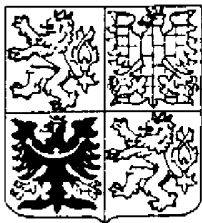


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 16.11.94
(32) 17.11.93
(31) 93/4339209
(33) DE
(40) 18.10.95

(21) 2819-94

(13) A3

6(51)

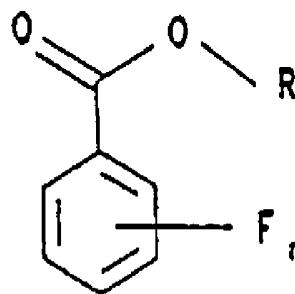
C 07 C 67/14
C 07 C 69/78
C 07 C 69/62

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am
Main, DE;

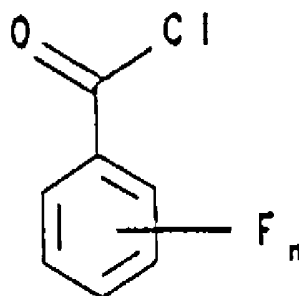
(72) Cosmo Robert dr., Darmstadt, DE;
Tronich Wolfgang dr., Eppstein, DE;

(54) Způsob výroby alkylesterů kyseliny
fluorbenzoové s vysokou čistotou a výtěžky

(57) Je popsán způsob výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové obecného vzorce I, ve kterém značí R alkylovou skupinu 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)

Úřad
patentního
vládnictví

Číslo	5 8 3 8 6
Došlo	1 6 X I 9 4

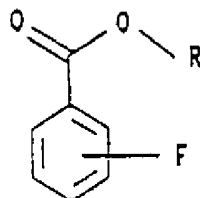
Způsob výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové s vysokou čistotou a výtěžky

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové, cenných meziproductů 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 meziproducty 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 (Viley 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-jod-

fluorbenzenu, 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 ($4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_2\text{COOH}$) (Thomas a kol., Chem. Ber. 118 (7), 2777 (1985)).

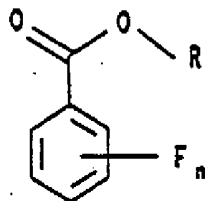
V literatuře jsou dále popsány způsoby výroby alkylesterů kyseliny 4-fluorbenzoové reakcí odpovídajících chloridů kyseliny fluorbenzoové s alkoholy (FR 2541282 ; Smith a kol., J. Am. Chem. Soc. 79, 875 (1957) ; Spratt a kol., Anal. Chem. 56 (12), 2038 (1984)). Při této reakci se však jako vedlejší reakce 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 zvyšují 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.

Podstata vynálezu

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



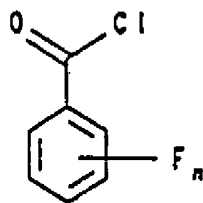
(I)

ve kterém

R značí alkylovou skupinu 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)

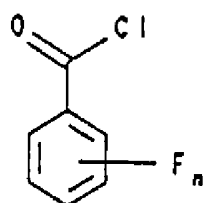
ve kterém má F_n výše uvedený význam,
s alespoň stechiometrickým množstvím alkoholátu alkalického
kovu vzorce



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 °C až 150 °C, rozpouštědlo se potom popřípadě
oddestiluje a vytvořený chlorid alkalického kovu se oddělí
zpracováním s vodou nebo filtrací.

Reakce s účelně provádí tak, že se pro jeden mol rea-
govaného chloridu kyseliny použije 1,0 až 5,0 mol, obzvlášt-
tě 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 %. Chlo-
rid kyseliny se přikapává za případného chlazení při teplotě
v rozmezí -10 °C až teplota varu použitého alkoholu, ob-
zvláště 10 °C až teplota varu použitého alkoholu. Potom se
reakční směs dále míchá při teplotě v rozmezí -10 °C až
teplota varu reakční směsi pod zpětným chladičem, obzvláště
v rozmezí 10 °C až teplota varu pod zpětným chladičem, vý-



(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 °C až 150 °C , rozpouštědlo se potom popřípadě
oddestiluje a vytvořený chlorid alkalického kovu se oddělí
zpracováním s vodou nebo filtrací.

Reakce s účelně provádí tak, že se pro jeden mol rea-
govaného chloridu kyseliny použije 1,0 až 5,0 mol, obzvláš-
tě 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 % , obzvlášť 10 až 50 % , výhodně 20 až 40 % . Chlo-
rid kyseliny se přikapává za případného chlazení při teplotě
v rozmezí -10 °C až teplota varu použitého alkoholu, ob-
zvlášť 10 °C až teplota varu použitého alkoholu. Potom se
reakční směs dále míchá při teplotě v rozmezí -10 °C až
teplota varu reakční směsi pod zpětným chladičem, obzvlášť
v rozmezí 10 °C až teplota varu pod zpětným chladičem, vý-

vidajících fluortoluenů a následujícím zmýdelněním.

P ř í k l a d 1 (srovnávací)

Reakce alkoholů s 3-fluorbenzoylchloridem

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 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.

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 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.

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 nelepší.

P ř í k l a d 2 (srovnávací)

Reakce za přítomnosti tributylaminu

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. 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 % .

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

P ř í k l a d 3

Reakce methylátu sodného s 3-fluorbenzoylchloridem

a) Při teplotě místnosti se předloží 1427 g (7,66 mol) 29% roztoku ethanolátu sodného v methyllalkoholu 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 suspence bezbarvých krystalů. Není pozorována tvorba žádných odpadních plynů. Obsah methylchloridu v plynovém prostoru v baňce je hluboko pod 0,1 % objemových. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti, přičemž po této době je přeměna kvantitativní. Potom se přebytečný methyllalkohol 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)

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

Obsah vody : 0,5 % .

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

P ř í k l a d y 4 až 9

Další reakce

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

P ř í k l a d 4

Reakce 3-fluorbenzoylchloridu s ethanolátem sodným v ethyllalkoholu podle příkladu 3a) dává výtěžek 97 % teo-

rie při čistotě 99,8 % (plynová chromatografie) , obsah vody je 0,4 % .

P ř í k l a d 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 % .

P ř í k l a d 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 % .

P ř í k l a d 7

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 % .

P ř í k l a d 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.

P ř í k l a d 9

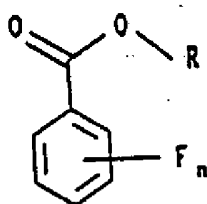
Reakce 2,6-difluorbenzoylchloridu s methanolátem sodným v methylalkoholu podle příkladu 3a) dává výtěžek 94 % teorie při čistotě 99,7 % (plynová chromatografie) , obsah vody je 0,5 % .

P ř í k l a d 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 % .

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby alkylesterů kyseliny fluorbenzoové obecného vzorce I



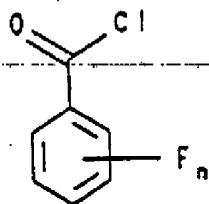
(I) ,

ve kterém

R značí alkylovou skupinu a

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

v y z n a ě u j í c í s e t í m , 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

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.

2. Způsob podle nároku 1,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , 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.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se nechají reagovat uvedené výchozí sloučeniny za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí F_n 1 až 2 atomy fluoru.

4. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 3,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se předloží alkoholát alkalického kovu vzorce ROM v alkoholu vzorce H, ve kterých mají R a M výše uvedený význam a přikape se chlorid kyseliny při teplotě v rozmezí -10°C až teplota varu alkoholu, obzvláště v rozmezí 10°C až teplota varu alkoholu.

5. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že koncentrace alkoholátu alkalického kovu v alkoholu činí 1 až 60 % hmotnost-

ních, obzvláště 10 až 50 % hmotnostních, výhodně 20 až 40 % hmotnostních.

6. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 5 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , 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.

7. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 6 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakční směs
dodatečně míchá při teplotě v rozmezí -10°C až teplota
varu alkoholu, obzvláště v rozmezí 10°C až teplota varu
alkoholu, výhodně v rozmezí 10 až 40°C .

8. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 7 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reakční směs pro
zpracování zředí vodou a produkt se izoluje oddělením fází.

9. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 8 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se před přidavkem
vody přebytečný alkohol oddestiluje.

10. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 6 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se produkt izoluje
odfiltrováním soli alkalického kovu a následujícím destila-
tivním odstraněním alkoholu.