



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61901 (13) C2

(51) 7 C07C63/68, C07C25/13

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54)	СПОСІБ	ОДЕРЖАННЯ	2,3,4,5-ТЕТРАФТОРБЕНЗОІЛФТОРИДУ	ТА	2,3,4,5-ТЕТРАФТОРБЕНЗОТРИФТОРИДУ
------	--------	-----------	---------------------------------	----	----------------------------------

1

2

(21) 98073427

(22) 01 07 1998

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Коломійцев Олександр Олександрович, Мале-
тіна Ірина Ісааківна, Ягупольський Юрій Львович,
Ягупольський Лев Мусійович, Пінчук Олександр
Михайлович, Марченко Анатолій Павлович, Кой-
дан Георгій Миколайович, Попудненко Вадим Гри-
горович

(73) Інститут органічної хімії НАН України

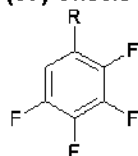
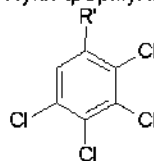
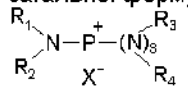
(56) Якобсон Г. Г., Одинов В. Н., Ворожцов-мл
Н. Н. ЖОХ, 1966, Т. 36, №1, с. 139-142

Койдан Г. Н., Марченко А. П., Кудрявцев А. А., Пін-

чук А. М. ЖОХ, 1982, Т. 52, №9, с. 2001-2011

JP, 04-049264, A, 18 02 1992

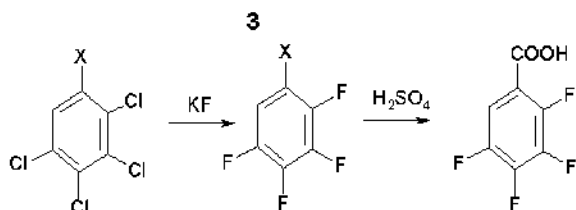
(57) Спосіб одержання сполуки формули

де R означає -COF або -CF₃, шляхом обробки спо-
луки формулиде R' означає -COCl або -CF₃, фторидом калію в
присутності каталізатора при підвищеній темпера-
турі, який відрізняється тим, що як каталізатор
використовують четвертинні амідфосфонієві солі
загальної формулиде R₁-R₄ = CH₃-C₂₁H₄₃, C₆H₅, R₁=R₂=R₃=R₄ або
R₁≠R₂≠R₃≠R₄,X = Cl, Br, J, PO₄³⁻, SO₄²⁻, CO₃²⁻, CH₃COO⁻,а як співкаталізатор застосовують одну із наступ-
них сполук фреон-11, фреон-12, фреон-112, фре-
он-113, диметилформамід, N-метилпіролідон, ди-
метилацетамід, диметилсульфоксид, діалкілові
ефіри, хлороформ, метиленхлорид, моноглім, диг-
лім, гексаметапол, гексаетилфосфортриамід,
ацетонітрил, діоксан, пентафторетан, перфторал-
кани, тетрагідрофуран при мольному
співвідношенні компонентів, яке дорівнює 2,3,4,5-
тетрахлорбензоїлхлорид або 2,3,4,5-
тетрахлорбензотрифто-
рид каталізатор співкаталізатор = 1 (0,01-
0,1) (0,01-0,02) при температурі 160-205 °CИзобретение относится к химии ароматиче-
ских фторзамещенных соединений, к производ-
ным тетрафторбензойной кислоты и бензотриф-
торида, конкретно к усовершенствованному спо-
собу получения 2,3,4,5-тетрафторбензоилфторида
и 2,3,4,5-тетрафторбензотрифторида, являющие-
ся важными промежуточными продуктами в синте-
зе лекарственных препаратов. Широко известно
применение фторсодержащих хинолоновых со-
единений в качестве эффективных антибиотиковНаиболее универсальный метод их синтеза,
также как и синтез новых лекарственных препара-
тов этого класса предполагает использование в
качестве исходного соединения производных
2,3,4,5-тетрафторбензойной кислоты (ТФБК). По-
этому это соединение производится в многотон-
нажном масштабе. ТФБК получают гидролизом
2,3,4,5-тетрафторбензоилфторида водой или -
бензотрифторида 60%-ным олеумом при повы-
шенной температуре

(13) C2

(11) 61901

(19) UA



где $X = \text{LF}_3, \text{COCl}$

Описанные в патентной литературе методы синтеза 2,3,4,5-тетрафторбензойной кислоты основаны на обмене атомов хлора в тетрахлорфталонитриле [1] или тетрахлорфталондихлориде [2] при температуре 230°C в отсутствие растворителя

Образующийся в первой из этих реакций тетрафторфталонитрил превращается в 2,3,4,5-тетрафторбензойную кислоту в две стадии (смысление в тетрафторфталевую кислоту с последующим ее декарбоксилированием). В результате фторирования тетрахлорфталондихлорида образуется тетрафторфталондихлорид, который может быть превращен в тетрафторбензойную кислоту (ТФБК) в две стадии. Эти методы получения ТФБК многостадийны и малоприемлемы для ее многотоннажного производства. Учитывая канцерогенные свойства производных тетрахлорфталевой кислоты, многостадийность методов получения ТФБК на их основе, а также необходимость для синтеза хинолонкарбоновых антибиотиков превращения ТФБК в ее галогенангидрид, эти методы неприемлемы для многотоннажного производства ТФБК и ее галогенангидридов.

Наиболее близким по технической сущности и получаемым результатам является способ получения 2,3,4,5-тетрафторбензоилфторида и бензотрифторида, выбранный нами в качестве прототипа, является способ, заключающийся в том, что тетрахлорбензоилхлорид (ТХБХ) фторируют в среде сульфолана фторидом калия в присутствии катализаторов межфазного переноса, четвертичных аммониевых, фосфониевых или пиридиниевых солей, при температуре 220-230°C. Этот способ позволяет получать целевой продукт с выходом 74,6% [3].

Недостатками способа являются

1) проведение реакции требует применения растворителя - сульфолана, что значительно удорожает процесс и делает его затруднительным, сложным;

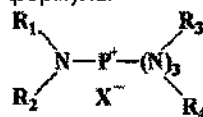
2) фторирование исходного протекает при высокой температуре 220-230°C, что приводит к значительному смолообразованию вследствие деструкции растворителя и целевого продукта. Это приводит к потерям при регенерации растворителя, снижает выход и также ухудшает экологию процесса.

В основе предлагаемого изобретения лежит задача упростить процесс получения 2,3,4,5-тетрафторбензоилфторида и 2,3,4,5-тетрафторбензотрифторида и сделать его экологически чистым.

Поставленная задача достигается предлагаемым способом получения 2,3,4,5-тетрафторбензоилфторида (2,3,4,5-тетрафторбензотрифторида) путем обработки 2,3,4,5-тетрахлорбензоилхлорида (ТХБХ) - (1а),

61901

(2,3,4,5-тетрахлорбензотрифторида) (ТХБТФ) - (1б) фторидом калия при температуре 160-200°C в присутствии катализатора (2), выбранного из ряда четвертичных амидофосфониевых солей общей формулы



где $R_1-R_4 = \text{CH}_3-C_{21}\text{H}_{43}, \text{C}_6\text{H}_5$ или $R_1=R_2=R_3=R_4$,

$X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{PO}_4^{3-}, \text{SO}_4^{2-}, \text{CO}_3^{2-}, \text{CH}_3\text{COO}^-$,

и сокатализатора (3) - одно из следующих органических соединений (фреон-11, фреон-12, фреон-112, фреон-113, диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилацетамид, диметилсульфоксид, диалкиловые эфиры, хлороформ, метиленхлорид, моноглим, диглим, гексаметапол, гексаэтилфосфортриамид, ацетонитрил, диоксан, пентафторэтан, перфторалканы, тетрагидрофуран) при мольном соотношении компонентов равном 2,3,4,5-тетрахлорбензоилхлорид или (2,3,4,5-тетрахлорбензотрифторид) катализатор сокатализатор = 1 (0,01-0,1) (0,01-0,02) соответственно.

Отличительными признаками предлагаемого способа является применение в качестве катализаторов тетракис(диалкиламидо)фосфониевых солей вышеприведенной общей формулы, высоко термически стабильных соединений, которые являются более эффективными катализаторами межфазного переноса, чем применявшиеся ранее для обмена атомов галогена на фтор четвертичные аммониевые или фосфониевые соли наряду с сокатализатором - одно из следующих органических соединений (фреон-11, фреон-12, фреон-112, фреон-113, диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилацетамид, диметилсульфоксид, диалкиловые эфиры, хлороформ, метиленхлорид, моноглим, диглим, гексаметапол, гексаэтилфосфортриамид, ацетонитрил, диоксан, пентафторэтан, перфторалканы, тетрагидрофуран).

Приведенные амидофосфониевые соли в качестве межфазных катализаторов в процессах получения полифторароматических соединений ранее не использовались. Сокатализ вышеприведенными органическими соединениями в процессах фторирования хлорароматических соединений также не использовался. Данные соли легко получают из треххлористого фосфора, вторичных аминов и галоидных алкилов [4]. Ряд соединений этого типа был описан в литературе (симметричные соли $(R_2N)_4P^+ X^-$, где все $R = \text{Et}, \text{Bu}$, $X = \text{Br}$), остальные соли с радикалами C_5-C_{21} синтезированы нами впервые.

Использование заявляемой комбинации $(R_2N)_4P^+ X^-$ /сокатализатор - одно из следующих органических соединений (фреон-11, фреон-12, фреон-112, фреон-113, диметилформамид, N-метилпирролидон, диметилацетамид, диметилсульфоксид, диалкиловые эфиры, хлороформ, метиленхлорид, моноглим, диглим, гексаметапол, гексаэтилфосфортриамид, ацетонитрил, диоксан, пентафторэтан, перфторалканы, тетрагидрофуран) позволяет приводить реакцию без растворителя.

теля и снизить температуру до 160-200°C при сохранении высокого выхода целевого продукта

Изобретение иллюстрируется следующими примерами

Пример 1

Получение 2,3,4,5-тетрафторбензотрифторида (Б)

а) В металлический реактор из нержавеющей стали емкостью 5л, снабженный мешалкой и головкой для ректификации загружают 2000г (7,04моль) 2,3,4,5-тетрахлорбензотрифторида, 40г (0,1моль) бромид тетракис (диэтиламино) фосфония, 1060г (18,3моль) высушенного и распыленного фторида калия и 0,12моль сокатализатора. Реакционную массу нагревают при перемешивании в течение 28ч при 200°C. Затем подключают к системе вакуума и в течение 3ч отгоняют из реакционной среды продукт с температурой кипения 60-75°C при давлении 60мм рт.ст. Общий выход продукта составляет 1650г (95,4%). Согласно хроматографического анализа смесь состояла из 67%, дифтордихлорбензотрифторида и 29%, фтортрихлорбензотрифторида.

б) Полученная смесь была непосредственно использована на втором этапе фторирования.

В аналогичный металлический реактор загружают 1650г вышеназванной смеси дифтордихлор- и фтортрихлорбензотрифторида, 66г (0,165моль) бромид тетракис (диэтиламино) фосфония, 970г (16,7моль) высушенного распыленного фторида калия и 0,12моль сокатализатора. Реакционную массу нагревают при перемешивании в герметично закрытом реакторе 32ч при температуре 200°C. При этом в аппарате развивается давление до 2,8атм. Реактор разгерметизируют и отгоняют продукт. Выход 1050г (70%). Анализ чистоты продукта ведут методом ГЖХ на приборе "Chrom 5" с набивной колонкой (длина 2м), заполненной хроматоном N-AW с неподвижной фазой SE-30 (5% от веса носителя). Во всех опытах были получены образцы 2,3,4,5-тетрафторбензотрифторида с температурой кипения 121-122°C и чистотой 99,0-99,7%. Температурный режим, количество сокатализатора, время реакции, тип катализатора и его

количество, выход в % указаны в табл

Пример 2

2,3,4,5-Тетрафторбензоилфторид (А)

В металлический реактор из нержавеющей стали емкостью 0,5л, снабженный мешалкой и головкой для ректификации загружают 150г (0,53моль) 2,3,4,5-тетрахлорбензоилхлорида, 122г (2,1моль) высушенного распыленного фторида калия, 15г бромид тетракис (диэтиламино) фосфония, как катализатора и 0,0059моль сокатализатора. Смесь нагревают при перемешивании в герметично закрытом реакторе при температуре 160°C в течение 12ч. Продукт извлекают метиленихлоридом (150мл x 3), растворитель отгоняют при атмосферном давлении. Хроматографический анализ остатка показывает, что образовавшаяся смесь состоит из 75%, дифтордихлорбензоилфторида и 25% фтортрихлорбензоилфторида, трифторхлорбензоилфторида и тетрафторбензоилфторида. Остаток после отгонки растворителя, представляющий собой смесь продуктов частичного фторирования вышеназванного состава и катализатора фторирования, загружают в аналогичный реактор из нержавеющей стали 81г (1,4моль) высушенного распыленного фторида калия и 0,0086моль сокатализатора, герметично закрывают и прогревают реакционную массу при 205°C при перемешивании в течение 20ч. При этом в аппарате развивается давление до 1,5атм. Реактор разгерметизируют, подключают вакуум и отгоняют смесь, состоящую из 2,3,4,5-тетрафторбензоилфторида и 2,3,4-трифтор-5-хлорбензоилфторида, которую фракционируют. Выход 2,3,4,5-тетрафторбензоилфторида 78,4г (75,8%). Анализ чистоты продукта ведут методом ГЖХ на приборе "Chrom 5" с набивной колонкой длиной 2м, заполненной хроматоном N-AW с неподвижной фазой SE-30 (5% от массы носителя). Во всех опытах получают образцы с $t_{кип}$ 45-47°C/40мм рт.ст., $n_D^{20} = 1,4373$. Условия проведения реакции с использованием других катализаторов приведены в табл

Таблица

Условия проведения реакций фторирования ТХБХ и ТХБТФ

Пример	Исходное соединение	Катализатор	Молярное соотношение компонентов ТХБХ (ТХБТФ) катализатор сокатализатор		Температура (°C)		Время (ч)		Выход (%)
			1 стадия	2 стадия	1 стадия	2 стадия	1 стадия	2 стадия	
3	ТХБТФ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Cl^-$	1 0,014 0,017	1 0,025 0,018	190	190	35	35	75,0
4	ТХБТФ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,014 0,0	1 0,025 0,0	190	190	35	35	45,0
5	ТХБТФ	$[(C_4H_9)_2N]_3P^+N(C_2H_5)_2Br^-$	1 0,01 0,01	1 0,02 0,01	190	200	25	25	75,3
6	ТХБТФ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Cl^-$	1 0,07 0,01	1 0,07 0,01	190	200	30	28	75,6
7	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,05 0,015	1 0,05 0,015	160	195	10	15	73,1
8	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,05 0,015	1 0,05 0,015	160	195	12	15	73,1
9	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,1 0,03	1 0,1 0,03	170	195	10	19	73,1
10	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Cl^-$	1 0,1 0,04	1 0,1 0,04	170	195	10	19	71,5
11	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_3P^+N(C_4H_9)_2Br^-$	1 0,1 0,04	1 0,1 0,04	170	195	10	19	75,7
12	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_3P^+N-C_2H_5Br^-$ $C_{10}H_{21}$	1 0,01 0,01	1 0,01 0,01	170	205	5	12	76,7
13	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,01 0,02	1 0,01 0,02	170	195	12	25	59,7
14	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,01 0,01	1 0,01 0,01	170	195	17	30	62,9
15	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,005 0,005	1 0,005 0,005	170	195	17	30	58,3
16	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,02 0,02	1 0,02 0,02	170	195	17	30	51,4
17	ТХБХ	$[(C_2H_5)_2N]_4P^+Br^-$	1 0,02 0,01	1 0,02 0,01	160	195	14	27	70,8

Таким образом, предлагаемый способ получения 2,3,4,5-тетрафторбензоилфторида и 2,3,4,5-тетрафторбензотрифторида позволяет снизить температуру фторирования, улучшить экологию процесса за счет исключения дорогостоящего растворителя - сульфолана без снижения выхода целевых продуктов

Список использованной литературы

1 N Ishikawa, T Tanabe Kogyo Kagaku Zasshi

1970 Vol 73, N 2 P 447-8, CA 1970 Vol 72, N 26 P 12 - 133351y

2 Г Г Яковсон, В Н Одинокое, Н Н Ворожцов - мл ЖОХ 1966 Т 36, N 1 С 139-142

3 Патент Японии 04 4,9264 [92 49,264] Оpub 18 02 1992, CA 1992 Vol 117, N 5 P 882 - 48085t

4 Г Н Койдан, Й П Марченко, А А Кудрявцев, А М Пинчук ЖОХ 1982 Т 52, N 9 С 2001-2011