

Sposób wytwarzania estrów alkilowych, pochodnych kwasu (*R*)-(+)-2-fenoksypropionowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania pochodnych kwasu (*R*)-(+)-2-fenoksypropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę metoksyłową, nitrową lub grupę alkilową od C_1 do C_4 .

Kwasy fenoksyalkanokarboksylowe należą do grupy powszechnie stosowanych w rolnictwie herbicydów oraz regulatorów wzrostu i rozwoju roślin. W Polsce stosowane są przede wszystkim do ochrony przed chwastami upraw zbóż, lnu, traw nasiennych. Są one również półproduktami do syntezy wielu innych pestycydów o dużym znaczeniu praktycznym, a także leków. Posiadają one właściwości przeciwbólowe i przeciwzapalne, oraz regulujące gospodarkę lipidową organizmu, a także przeciwdziałają zależnej od prostaglandyn agregacji płytek krwi. Jak do tej pory są niezastąpione w praktyce rolniczej ze względu na swoją wysoką skuteczność, niską toksyczność w stosunku do innych organizmów, głównie stałocieplnych, i dość szybką biodegradację w środowisku. Dotyczy to kwasów 2-fenoksypropionowych, takich jak: mecoprop, dichlorprop, diclofop i inne.

Kwasy 2-fenoksypropionowe i ich pochodne ze względu na chiralny atom węgla występują w dwóch enancjometrycznych formach (*R*) i (*S*). Za aktywność biologiczną odpowiada przeważnie jeden enancjomer i jest nim enancjomer o konfiguracji (*R*), drugi jest zwykle związkiem niepotrzebnym - zanieczyszczającym środowisko. W praktyce związki te stosowane są głównie w postaci mieszanin racemicznych ze względu na brak enancjoselektywnych, wydajnych przemysłowych metod syntezy właściwego enancjomeru, Stosowane dotychczas metody otrzymywania aktywnych enancjomerów są mało efektywne, kosztowne i na dużą skalę najczęściej nieopłacalne. Jedną z metod otrzymywania enancjomeru (*R*)-(+)-kwasu 2-fenoksypropionowego jest

metoda Wiliamsona polegająca na podstawieniu anionem fenolanowym atomu chloru w kwasie (S)-(-)-2-chloropropionowym lub jego estrze. Stosowane substraty (S)-(-)-2-chloropropionowy kwas lub ester są związkami trudnodostępnymi i drogimi. Inną metodą jest podstawienie fenolanem grupy tosyłanowej w estrze etylowym kwasu (S)-(-)-2-tosyloksypropionowego uzyskanego w reakcji (S)-(-) młecznanu etylu z p-toluenosulfochlorkiem. Reakcje z fenolanem prowadzi się w acetonitrylu w jego temperaturze wrzenia, czyli około 70°C wobec węglanu potasowego mieszając substraty w czasie od 12 do 15 godzin. Wadą tego sposobu jest długi czas prowadzenia reakcji, stosowanie dużych ilości palnego i toksycznego rozpuszczalnika oraz niezbyt wysokie wydajności, a także trudności z wyodrębnianiem produktu. Ponadto nadmiar enancjomeryczny e.e. wynosi około 80%. W skali większej niż laboratoryjna tworzą się w procesie wyodrębniania produktu duże ilości alkalicznych wód ściekowych zawierających sole fenoli i kwasu p-toluenosulfonowego.

Interesującą metodą jest zastosowanie mikrofal w reakcji (S)-(-)-2-tosyloksymłecznanu etylu z fenolem, co skraca czas jej prowadzenia do kilkunastu minut, jednak czyni ją trudną do przeprowadzenia w skali przemysłowej. Metody kinetycznego rozdziału racematu z wykorzystaniem enzymów dają produkty z niskimi nadmiarami enancjomerycznymi i jak dotychczas są nieopłacalne na większą skalę niż laboratoryjna.

Wad tych jest pozbawiony sposób według wynalazku polegający na tym że w celu otrzymania pochodnych kwasu (R)-(+)-2-fenoksypropionowego o wzorze ogólnym 1, w którym R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę metoksyłową, nitrową lub grupę alkilową od C_1 do C_4 poddaje się reakcji ester metylowy lub etylowy kwasu (S)-(-)-2-alkilo lub arylosulfonyloksypropionowego o wzorze ogólnym 2 w którym R_6 oznacza grupę metylową lub etylową natomiast R_7 oznacza metyl, trifluorometyl, etyl, fenyl, 4-metylofenyl, 4-chlorofenyl, z fenolem o wzorze ogólnym 3, w którym R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 mają podane wyżej znaczenie w obecności bezwodnego węglanu potasowego lub sodowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się i ogrzewa w temperaturze 100 – 130 °C, korzystnie w 115°C w czasie od 2 do 6 godzin, korzystnie 4 godziny bez dodatku rozpuszczalników. Produkt wydziela się w znany sposób, korzystnie przez destylację pod zmniejszonym

ciśnieniem. Produkty uzyskuje się z wysokimi wydajnościami i o wysokim stopniu czystości, oraz wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.

Sposób według wynalazku został przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład 1. Reakcję prowadzi się w dwóch etapach. W pierwszym etapie otrzymuje się ester etylowy kwasu (S)-(-)-2-(sulfonyloksy)propionowego Wzór 2. W tym celu do ochłodzonego roztworu 0,424 mola (S)-(-) mleczanu etylu lub metylu i równomolowej ilości chlorku sulfonylu, rozpuszczonych w 45 ml chlorku metylenu, wkroplono 55,8 g (0,552 mol) trietyloaminy. Mieszano w temperaturze 0°C przez 5 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do wody z lodem i zakwaszono 15% roztworem kwasu solnego. Fazę wodną trzykrotnie wyekstrahowano chlorkiem metylenu. Połączone fazy organiczne przemyto wodą i odparowano rozpuszczalniki na wyparce. Produkt oczyszczano przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany ester etylowy kwasu (S)-(-)-2-(sulfonyloksy)propionowego wykorzystywany jest do drugiego etapu tj. do otrzymywania pochodnych estrów kwasów (R)-(+)-2-fenoksypropionowych. W reaktorze umieszczono 0,003 mola estru etylowego kwasu (S)-(-)-2-(tosyloksy)propionowego, równomolowe ilości 2,4-dichlorofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono mieszając substraty przez 4 godziny w temp. 110°C. Po ochłodzeniu, do temp. pokojowej przeprowadzono ekstrakcję mieszaniny reakcyjnej chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem stosując pompę olejową.

Przykład 2. W reaktorze umieszczono 0,003 mola estru metylowego kwasu (S)-(-)-2-(tosyloksy)propionowego, równomolowe ilości 2-chlorofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono przez 5 godzin w temp. 105°C. Po ochłodzeniu do dodano wody i przeprowadzono ekstrakcję mieszaniny poreakcyjnej chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano na pompie olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład 3. W reaktorze umieszczono 0,003 mola estru etylowego kwasu (S)-(-)-2-(etylosulfonyloksy)propionowego, równomolowe ilości 2,6-dimetoksyfenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono przez 5 godzin w temp. 115°C. Po ochłodzeniu do mieszaniny poreakcyjnej przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem stosując pompę olejową.

Przykład 4. W reaktorze umieszczono 0,004 mola estru etylowego kwasu (S)-(-)-2-(benzenosulfonyloksy)propionowego, równomolowe ilości 3,4-dichlorofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono mieszając substraty przez 4 godziny w temp. 120°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano na pompie olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład 5. W reaktorze umieszczono 0,004 mola estru etylowego kwasu (S)-(-)-2-(trifluoromesyloksy)propionowego, równomolowe ilości 4-nitrofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono mieszając substraty przez 6 godzin w temp. 120°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano na pompie olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład 6. W reaktorze umieszczono 0,005 mola estru metylowego kwasu (S)-(-)-2-(mesyloksy)propionowego, równomolowe ilości 4-chloro-2-metylofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono mieszając substraty przez 4 godziny w temp. 110°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano na pompie olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład 7. W reaktorze umieszczono 0,005 mola estru etylowego kwasu (S)-(-)-2-(4-chlorobenzenosulfonyloksy)propionowego, równomolowe ilości 4-bromofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono mieszając substraty przez 5 godzin w temp.105°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano na pompie olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

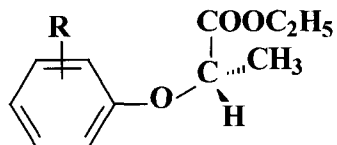
Przykład 8. W reaktorze umieszczono 0,003 mola estru etylowego kwasu (S)-(-)-2-(mesyloksy)propionowego, równomolowe ilości 2,5-dichlorofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono mieszając substraty przez 4 godziny w temp.125°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano na pompie olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład 9. W reaktorze umieszczono 0,003 mola estru metylowego kwasu (S)-(-)-2-(etanosulfonyloksy)propionowego, równomolowe ilości 4-chloro-3,5-dimetylofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono mieszając substraty przez 5 godziny w temp.115°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano na pompie olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład 10. W reaktorze umieszczono 0,003 mola estru etylowego kwasu (S)-(-)-2-(mesyloksy)propionowego, równomolowe ilości 3-bromofenolu i bezwodnego węgla potasowego. Reakcję prowadzono mieszając substraty przez 4 godziny w temp.130°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Fazę organiczną suszono bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowano na wyparce. Pozostałość destylowano na pompie olejowej pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykłady związków otrzymanych według wynalazku wraz z danymi fizykochemicznymi podano w Tabeli.

Tabela . Własności i wydajności pochodnych kwasu (*R*)-(+)-2-fenoksypropionowego otrzymanych według wynalazku.



Nr Związku	R	Temp. [°C]	Czas [godz.]	Wyd. [%]	$[\alpha]_D^{25}$ [°] (CH ₂ Cl ₂) c = 5	e.e. [%]
1a	H	120	4	91.8	36.85	94.4
1b	2-Cl	115	6	84.0	28.1	91.6
1c	4-Cl	115	4	85.4	28.89	94.8
1d	2,4-Cl ₂	115	4	90.8	25.22	93.9
1e	2,5-Cl ₂	110	4	91.3	38.54	91.5
1f	2,6-Cl ₂	115	5	90.8	26.54	-
1g	3,4-Cl ₂	115	6	92.8	40.83	92.2
1h	3,5-Cl ₂	110	6	91.0	35.62	95.3
1i	4-Cl-2-CH ₃	110	4	90.6	26.21	96.2
1j	4-Cl-3,5-(CH ₃) ₂	115	5	84.1	29.23	93.1
1k	3-Br	110	5	80.0	31.05	93.0
1l	4-Br	110	4	78.0	29.15	90.9
1m	2,4-Br ₂	115	4	77.8	28.54	-
1n	3-NO ₂	115	5	74	34.60	92.1
1o	4-NO ₂	115	4	72.2	36.90	88.7
1p	2,6-(OCH ₃) ₂	110	4	86.8	34.38	-

PRACOWNIA BADAWCZA
 ul. J. J. Kochańska
 00-663 Warszawa
 Al. Niepodległości 222 lok. 20
 Regon 012465801 NIP 526-106-17-31

Muller