



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0861/93

(51) Int.Cl.6

C 07 C 63/70

(22) Indleveringsdag: 21 jul 1993

(24) Løbedag: 18 sep 1987

(41) Alm. tilgængelig: 21 jul 1993

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 17 jul 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4902/87

(30) Prioritet: 19 sep 1986 DE 3631906

(73) Patenthaver: *Bayer Aktiengesellschaft; D-W-5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Uwe *Petersen; DE, Michael *Schriewer; DE, Ernst *Kysela; DE, Klaus *Grohe; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

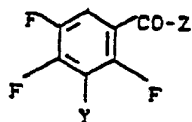
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af trifluorbenzoesyrederivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

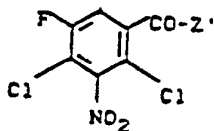
861-93

Trifluorbenzoesyrederivater med formlen



(Ie)

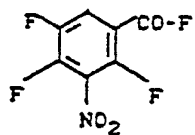
i hvilken Y betyder chlor, brom, fluor eller iod, og Z betyder hydroxy, chlor eller fluor, kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen



(III)

861-93

hvor Z' betyder fluor eller chlor, overføres i 2,4,5-tri-
fluor-3-nitrobenzoylfluorid med formlen

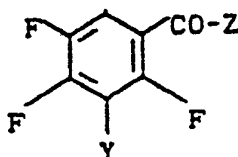


(IV)

som forsæbes til 2,4,5-trifluor-3-nitrobenzoesyre med formlen

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af trifluorbenzoesyrederivater med formlen

5



(Ie)

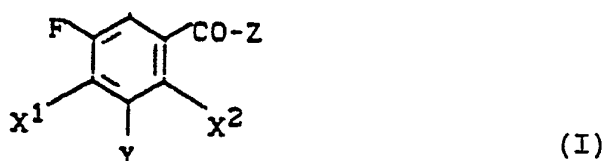
i hvilken Y betyder chlor, brom, fluor eller iod, og Z betyder hydroxy, chlor eller fluor. Disse trifluorbenzoesyrederivater (Ie) er værdifulde mellemprodukter til fremstilling af antibakterielt højvirksomme quinoloncarboxylsyre-
 10 af cycloaracyleringsmetoden, såsom beskrevet f.eks. i europæisk patentansøgning nr. 126.355, tysk patentansøgning nr. 3.420.743 og europæisk patentansøgning nr. 183.129 og nr. 184.035. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

3-Chlor-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid kan fremstilles via en chlorering af 2,4,5-trifluorbenzoesyre. En ulempe
 20 ved denne fremgangsmåde er, at der herved fremkommer en blanding af kernechlorerede benzoesyrer, fra hvilken blanding 3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoesyren efter oparbejdning skal isoleres ved flere gange omkrystallisering. Efter omdannelse til syrechlorid kan der derefter via en chlor-fluor-ombytningsreaktion også fremstilles 3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoylfluorid, jvf. tysk patentansøgning nr. 3.420.796. En
 25 anden fremgangsmåde går ud på at fremstille 3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid ud fra 3-chlor-4-fluoranilin via en 11-trinsmetode. En ulempe ved denne fremgangsmåde er den omstændelige vej, ved hvilken nogle trin ydermere kun forløber med dårligt udbytte, jvf. europæisk patentansøgning nr. 183.129. En analog fremgangsmåde angår fremstillingen af 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid, jvf. europæisk patentansøgning nr. 183.129 og nr. 184.035. 2,3,4,5-tetrafluorbenzoesyre fremstilles via delvis kostbare trin ud fra tetra-
 35 chlorphthaloylchlorid, jvf. Zhurnal Obshchei Khimii 36, 139

[1966], ud fra tetrafluoranthranilsyre, jvf. Bull. Chem. Soc. Jap. 45 2909 [1972], eller ud fra tetrafluorbenzen, jvf. Tetrahedron 23, 4719 [1967] og Z. Naturforsch. 31 B, 1667 [1976].

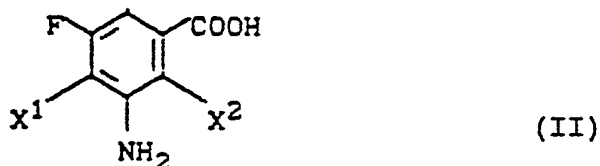
5 Forbindelser med den almene formel

10



hvor X^1 og X^2 er ens eller forskellige og betyder chlor
 15 eller fluor, Y betyder chlor, brom, fluor eller iod, og Z
 betyder hydroxy, chlor eller fluor, kan fremstilles ved, at
 forbindelser med formlen

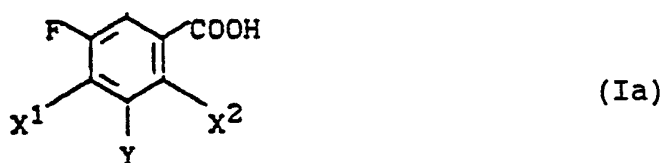
20



25

hvor X^1 og X^2 har den ovenfor anførte betydning, via en
 Sandmeyer- henholdsvis Balz-Schiemann-reaktion omdannes til
 forbindelser med formlen

30

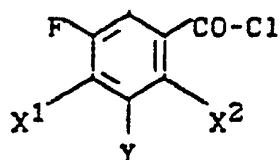


35

3

hvor X^1 og X^2 og Y har den ovenfor anførte betydning, hvorpå disse carboxylsyrer eventuelt omsættes til et syrechlorid med formlen

5

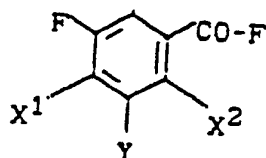


(Ib)

10

hvor X^1 , X^2 og Y har den ovenfor anførte betydning, og dette syrechlorid, såfremt mindst én af grupperne X^1 eller X^2 betyder chlor, eventuelt ved en fluoreringsreaktion via en forbindelse med formlen

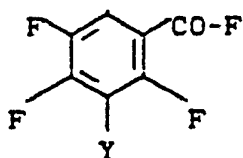
20



(Ic)

25 hvor X^1 , X^2 og Y har den ovenfor anførte betydning, omsættes til en forbindelse med formlen

30



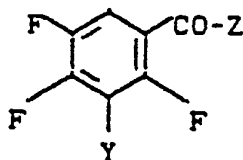
(Id)

35 hvor Y har den ovenfor anførte betydning.

Alternativt kan de her omhandlede trifluorbenzoesyre-

derivater med formlen

5



(Ie)

hvor Y og Z har den ovenfor anførte betydning, fremstilles ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

10 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes der således f.eks. en carboxylsyre som udgangsmateriale. Det er imidlertid overraskende, at fremgangsmåden med dette udgangsmateriale kan forløbe med det høje udbytte, som opnås. I denne forbindelse kan der henvises til Advanced Organic
15 Chemistry, 3. Ed., 1985, John Wiley and Sons, side 647, samt til Organic Reactions, vol. V. side 193-228, hvor det på side 198 fastslås, at den vigtigste indflydelse af andre grupper på ringen med hensyn til udbyttet er forøgelsen af saltets opløselighed (hvorved udbyttet formindskes). I en
20 række af isomere - uden hensyn til naturen af den anden gruppe - er o-diazoniumsaltet i almindelighed det bedst opløselige, hvorfor de opnåede udbytter er de laveste. p-Iso-meren fås sædvanligvis i højeste udbytte, omtrentlig som for m-isomeren.

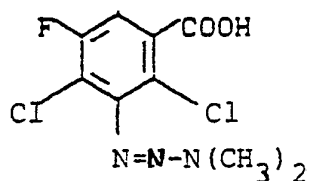
25 Bestemte grupper, f.eks. carboxyl og hydroxyl, har tendens til en forøgelse af opløseligheden, og omdannelsen af disse grupper til de tilsvarende ester- eller ethergrupper forøger udbyttet af diazoniumfluorboratet. Dette illustreres ved det forhold, at man ved et forsøg på at fremstille dia-
30 zoniumfluorboratet af 3-aminophenoler udelukkende kan isolere den m-isomere, og kun i mindre end 50%'s udbytte.

Det nævnte forhold er yderligere bekræftet på side 207 (venstre spalte i tabellen) (19%'s udbytte ved o-carboxylsyre-substitution), samt på side 208, sidste afsnit,
35 og på side 209 angives det i første afsnit, at man ved fluor-substituerede ringsystemer må regne med dårlige udbytter af

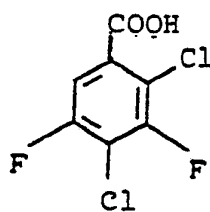
den ønskede forbindelse på grund af dannelsen af biprodukter.

Balz-Schiemann-reaktionen til fremstilling af 2,4-dichlor-5-fluor-benzoesyre er kendt fra DE offentliggørelsesskrift nr. 3.142.856 (side 10, linie 14-17); 2,4-dichlor-5-fluor-benzoesyre fås imidlertid ved diazotering og påfølgende kobling med dimethylamin og omsætning med flussyre. De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse opnåede forbindelser kan således

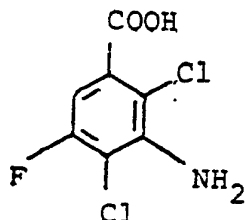
- f.eks. via triacenforbindelsen med formlen



- ikke fremstilles. Der må gås frem som angivet i nærværende beskrivelse, jf. den følgende omtale af Balz-Schiemann-reaktionen. Ifølge DE offentliggørelsesskrift indføres carboxylgruppen først efter omsætningen af NH_2 -gruppen, og forsøg har vist, man ved fremgangsmåden ifølge DE skriftet ikke kan fremstille f.eks. forbindelsen med formlen



ud fra forbindelsen med

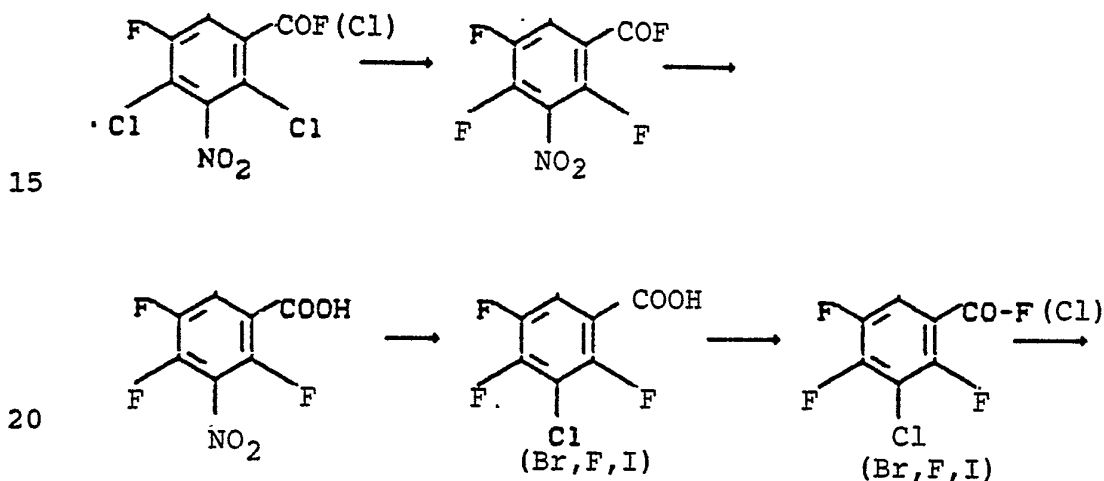


formlen

Fordelen ved den her omhandlede fremgangsmåde i forhold til kendte fremgangsmåder er, at den selektivt forløbende omsætning forløber ud fra simpelt tilgængelige forstadier med få reaktionstrin til de ønskede mellemprodukter.

5 Herved kan forbindelserne fremstilles på en økonomisk mere gunstig måde.

Reaktionsforløbet for den her omhandlede fremgangsmåde kan f.eks. til fremstilling af 3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid ud fra 2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre beskrives
10 ved det følgende reaktionsskema:



Som opløsningsmidler kan anvendes eddikesyre, eddikesyreethylester, alkoholer, såsom methanol, ethanol,
25 propanol eller isopropanol, glycolmonomethylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid, pyridin, acetone, vand eller også blandinger af disse opløsningsmidler.

Der arbejdes ved temperaturer fra ca. 0°C til ca. 120°C, fortrinsvis ved temperaturer fra ca. 20°C til ca. 80°C, og normaltryk ved den kemiske reduktion, og ved temperaturer fra ca. 0°C til ca. 60°C og et tryk på ca. 1 til 30 bar, fortrinsvis ved temperaturer fra ca. 0°C til ca. 30°C og et tryk fra ca. 1 til 10 bar, ved den katalytiske reduktion.

35 Omdannelsen af 3-nitrobenzoesyrerne (V) til tetrahalogenbenzoesyrerne (If) forløber via en Sandmeyer-reaktion,

når der skal indføres chlor, brom eller iod, jvf. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, bd. V/3, side 846 [1962] og bd. V/4, side 438 og 641, [1960] eller via en Balz-Schiemann-reaktion, når der skal indføres fluor, jvf.
5 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, bd. V/3, side 214 [1962].

Ved Sandmeyer-reaktionen diazoteres 3-aminbenzoesyren i en mineralsyre, såsom svovlsyre, saltsyre eller hydrogenbromidsyre, ved tilsætning af natriumnitrit ved temperaturer
10 fra ca. $+10^{\circ}\text{C}$ til ca. $+10^{\circ}\text{C}$, og den overskydende salpetersyring fjernes ved tilsætning af amidosulfonsyre eller urinstof. Diazoniumsaltopløsningen sønderdeles ved omsætning med en opløsning af kobber(I)chlorid i koncentreret saltsyre, kobber(I)bromid i koncentreret hydrogenbromidsyre eller
15 kaliumiodid i vand til dannelselse af den tilsvarende chlor-, brom- eller iodforbindelse. Sønderdelingen gennemføres først under isafkøling, hvorpå der opvarmes til stuetemperatur, og reaktionen afsluttes eventuelt ved, at temperaturen øges til ca. 80°C for at bringe nitrogenudviklingen til ophør.

20 Ved Balz-Schiemann-reaktionen omdannes diazoniumsaltopløsningen ved hjælp af tetrafluorborsyre eller natriumtetrafluorborat til diazoniumtetrafluorborat, som termisk ved ca. 80 til 180°C , fortrinsvis ved ca. 100 til 150°C , ved tør sønderdeling, i blanding med kvartssand eller indif-
25 ferente højt kogende opløsningsmidler, såsom chlorbenzen, toluen, xylen, ligroin eller dioxan, kan sønderdeles til den tilsvarende 3-fluorbenzoesyre. Diazoteringen kan også ske i hydrogenfluoridsyre ved ca. 0 til 10°C og efterfølgende opvarmning til ca. 50 til 80°C i en autoklav under tryk
30 indtil nitrogenfraspaltning, eller den termiske sønderdeling kan ske efter tilsætning af egnede dipolære opløsningsmidler, såsom dimethylsulfoxid.

Tetrahalogenbenzoesyrerne (If) forekommer her som faste stoffer, der kan omsættes med et chloreringsmiddel,
35 såsom thionylchlorid, til tetrahalogenbenzoylchloriderne, og disse kan omsættes med hydrogenfluorid til tetrahalogen-

benzoylfluoriderne.

Fremstillingen af forbindelsen (IV) ud fra forbindelsen (III) kan ske ved fluorering ved kaliumfluorid.

Mængden af det anvendte kaliumfluorid afhænger af antallet af chloratomer, der skal ombyttes. Til 1 chloratom anvendes der mindst 1 mol kaliumfluorid, almindeligvis dog 1,1 til 1,5 mol. Der anvendes maksimalt 2 mol kaliumfluorid pr. 1 mol chlor. Derudover er mængden af kaliumfluorid praktisk taget uden indflydelse på fluoreringsgraden, og fremgangsmåden bliver uøkonomisk. Der kan dog spares på en del af det dyre kaliumfluorid, når benzoylchlorid først fluoreres med hydrogenfluoridsyre, og det derved i højt udbytte fremkommende benzoylfluorid anvendes med kaliumfluorid til chlor-fluor-ombytningsreaktionen. På grund af den kraftigere aktivering, der skyldes den mere elektronegative fluorcarbonylgruppe, dens højere termiske stabilitet og den formindskede kaliumchloridbelastning i reaktionsblandingen, fører denne totetrinsfluorering alt i alt til en forbedret balance ved kernefluoreringen. Ved tilsætning af en katalysator, såsom 18-krone-6, kan udbyttet forbedres yderligere.

Som opløsningsmidler ved kernefluoreringen kan der anvendes de til fluoreringsreaktioner kendte indifferente opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, diethylsulfon og andre. Det er dog især fordelagtigt at anvende tetramethylensulfon (Sulfolan).

Reaktionstemperaturen ligger mellem 160 og 260°C afhængig af den ønskede fluoreringsgrad, og der arbejdes fortrinsvis ved temperaturer fra ca. 180°C til ca. 220°C.

De ved den her omhandlede fremgangsmåde fremstillede forbindelser er værdifulde mellemprodukter til antibakterielt virksomme quinoloncarboxylsyre ved cycloaracyleringsmetoden.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 12,3,4-Trichlor-5-fluor-benzoesyre

5 a) 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoesyre

Under isafkøling og omrøring sættes der til 34 ml koncentreret svovlsyre dråbevis 40 ml koncentreret salpetersyre. Til denne nitreringsblanding tilføres der portionsvis
10 20,9 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre, hvorved temperaturen stiger til 45-50°C. Derpå opvarmes der i yderligere 3 timer til 90-100°C, og den til stuetemperatur afkølede blanding hældes på 350 ml isvand, hvorefter bundfaldet skilles fra ved sugning og vaskes med vand. Det fugtige råprodukt opløses
15 varmt i 30 ml methanol, og opløsningen tilsættes 150 ml H₂O. Bundfaldet skilles i kold tilstand fra ved sugning, vaskes med CH₃OH/H₂O og tørres under formindsket tryk ved 80°C. Der fås 21,2 g rå 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoesyre. Denne forbindelse er tilstrækkelig ren til de videre
20 omsætninger. Smp.: 192°C (fra toluen/petroleumsether).

b) 3-Amino-2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre

254 g (1 mol) 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoesyre
25 hydrogeneres i 1,8 liter ethanol i nærværelse af 60 g Raney-nikkel ved 11-20°C og et hydrogentryk på 10 bar, hvorpå der filtreres og koncentrerer under formindsket tryk. Den dejagtige remanens æltes med vand, det udkrystalliserede produkt skilles fra ved sugning, vaskes med vand og tørres.

30 Udbytte: 197 g (88% af det teoretiske).

Smp.: 175-177°C, fra toluen: 184-187°C.

c) 2,3,4-Trichlor-5-fluorbenzoesyre

35 A. 86,1 g (0,38 mol) 3-amino-2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre opløses i 1020 ml 50%'s svovlsyre ved ca. 100°C.

Opløsningen filtreres eventuelt over en glasfritte og afkøles straks under god omrøring i et isbad. Diazoteringen af den fremkomne suspension sker ved $+5^{\circ}\text{C}$ til 0°C ved tildrypning af en opløsning af 33,8 g (0,49 mol) natriumnitrit i 170 ml vand i løbet af 1 time. Derpå tilsættes der portionsvis 12,7 g amidosulfonsyre (skummer kraftigt), og der efterrøres i 15 minutter.

B. Der gås ud fra en opløsning af 16,8 g (0,17 mol) kobber(I)chlorid i 485 ml 17% saltsyre ved $+5^{\circ}\text{C}$ til $+10^{\circ}\text{C}$, og den til $+5^{\circ}\text{C}$ til 0°C afkølede opløsning A tilsættes portionsvis fra en skilletragt. For at slå det fremkomne skum ned omrøres der intensivt, og efter behov tilsættes der lidt methylenchlorid. Temperaturen får lov at komme op på stuetemperatur i løbet af ca. 2 timer under efterrøring, derpå skilles der fra ved sugning, vaskes med vand og tørres ved 70°C i et tørreskab med luftcirkulation.

Udbytte: 87 g (94% af det teoretiske).

Smp.: $157-169^{\circ}\text{C}$, efter omkrystallisation fra toluen: $166-170^{\circ}\text{C}$.

20

Produktet omsættes videre uden yderligere rensning.

Eksempel 2

25 2,3,4-Trichlor-5-fluorbenzoylchlorid

737 g (3,02 mol) 2,3,4-trichlor-5-fluorbenzoesyre sættes til 1,5 liter thionylchlorid ved stuetemperatur, og der opvarmes i 16 timer under tilbagesvaling, indtil gasudviklingen er ophørt. Overskud af thionylchlorid skilles fra ved destillering, og remanensen destilleres.

Udbytte: 694,6 g (87,8% af det teoretiske).

Kogepunkt: $100-108^{\circ}\text{C}/0,8-2$ mbar.

Indhold af ønsket forbindelse: 98,5%.

35

Eksempel 32,3,4-Trichlor-5-fluorbenzoylfluorid

- 5 Der går ud fra 480 g (1,83 mol) 2,3,4-trifluor-5-fluorbenzoylchlorid og 240 g (12 mol) hydrogenfluorid ved ÷5 til 0°C i en autoklav med omrøring og med kontinuerlig trykaflastning, apparaturet lukkes tryktæt og opvarmes trinvis, svarende til HCl-udviklingen, til 70°C. Det fremkommende
- 10 hydrogenchlorid bringes kontinuerligt ned i tryk ved 4 til 5 bar. Efter endt HCl-udvikling afkøles der, overtrykket fjernes, og reaktionsblandingen fraktioneres.
- Udbytte: 413 g (92% af det teoretiske).
- Kogepunkt: 114-116°C/16 mbar, $n_D^{20} = 1,5560$.

15

Eksempel 43-Chlor-2,4,5-trifluorbenzoylfluorid

- 413 g (1,66 mol) 2,3,4-trichlor-5-fluorbenzoylfluorid opvarmes i 6 timer til 180°C sammen med 392 g (6,76 mol)
- 20 kaliumfluorid og 870 ml tør sulfolan. Derpå destillationsrenses der under formindsket tryk indtil sulfolanens kogepunkt (ca. 145°C/20 mbar), og det fremkomne rådestillat (362 g) fraktioneres endnu en gang.
- Udbytte: 287 g (73,8% af det teoretiske).
- 25 Kogepunkt: 67°C/18 mbar, $n_D^{20} = 1,4760$
- Indhold af ønsket forbindelse: 98,8%.

Eksempel 530 3-Brom-2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre

- A. 50 g (0,22 mol) 3-amino-2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre diazoteres som beskrevet i eksempel 1c i 600 ml 50%'s svovlsyre med 20 g (0,29 mol) natriumnitrit i 100 ml
- 35 vand.

B. Opløsning A sættes dråbevis i løbet af ca. 50

minutter ved $\pm 10^{\circ}\text{C}$ til en opløsning af 15 g (0,1 mol) kobber(I)bromid i 200 ml 48%'s vandig hydrogenbromidsyre under god omrøring, hvorved reaktionsproduktet udfælder under opskumning. For at formindske skumdannelsen tilsættes der
 5 100 ml methylenchlorid, og der efteromrøres uden afkøling. Efter 3 timer afkøles der, bundfaldet skilles fra ved sugning, vaskes med vand og tørres under formindsket tryk ved 70°C .

- 10 Udbytte: 58,3 g (92% af det teoretiske).
 Smp.: $163-169^{\circ}\text{C}$, efter omkrystallisation fra toluen:
 $175-178^{\circ}\text{C}$.

Råproduktet er tilstrækkeligt rent til den efterfølgende reaktion.
 15

Eksempel 6

3-Brom-2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid

- 20 58,3 g (0,2 mol) 3-brom-2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre opvarmes i 350 ml thionylchlorid i 4 timer under tilbagesvaling, indtil gasudviklingen er ophørt. Overskydende thionylchlorid skilles fra ved destillering, og remanensen fraktioneres.
- 25 Udbytte: 43,7 g (70% af det teoretiske).
 Kogepunkt: $108-110^{\circ}\text{C}/0,9-1,3$ mbar.
 Indhold af ønsket forbindelse: 98,2%.

Eksempel 7

- 30 3-Brom-2,4,5-trifluorbenzoylfluorid

20 g (0,0653 mol) 3-brom-2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid, 17 g (0,3 mol) kaliumfluorid og 50 g sulfolan opvarmes i 22 timer til 150°C i nærværelse af katalytiske
 35 mængder (ca. 20 mg) 18-krone-6. Derpå formindskes trykket, og der fradestilleres indtil sulfolanens kogepunkt (ca.

145°C/20 mbar). Rensningen sker ved fornyet destillation af rådestillatet (15 g, 86%).

Udbytte: 12,6 g (75% af det teoretiske).

Kogepunkt: 62°C/2 mbar.

5 Indhold af ønsket forbindelse: 94,4%.

Eksempel 8

2,4-dichlor-5-fluor-3-iodbenzoesyre

10 11,2 g 3-amino-2,4-dichlor-5-fluorbenzoesyre diazoteres ved 0 til 5°C i 30 ml halvkonsentreret saltsyre ved tilsætning af 20 ml 2,5 molær natriumnitritopløsning. Eventuelt forekommende overskud af nitrit fjernes ved tilsætning af urinstof. Under isafkøling tilsættes der dråbevis en
15 vandig opløsning af 9,1 g kaliumiodid. Efter endt tilsætning opvarmes der i 1 time til 70 til 80°C. Derpå afkøles der, hvorefter det faste stof isoleres og omkrystalliseres fra toluen/petroleumsether (1:1).

Udbytte: 10,0 g (59,7% af det teoretiske).

20 Smp.: 185-186°C.

Eksempel 9

2,4-Dichlor-5-fluor-3-iod-benzoesyrechlorid

25

10,0 g 2,4-dichlor-5-fluor-3-iodbenzoesyre og 9,5 ml thionylchlorid koges i så lang tid, at der ikke længere afgives gas. Derpå fjernes rester af thionylchlorid under formindsket tryk. Tilbage bliver 10,2 g råt syrechlorid,
30 der kan anvendes uden yderligere rensning.

Eksempel 10

En blanding af 35,3 g (0,1 mol) 2,4-dichlor-5-fluor-
35 3-iodbenzoylchlorid, 26 g (0,45 mol) tørt kaliumfluorid og
20 mg 18-krone-6 i 67,5 g tør sulfolan opvarmes i 15 timer

til 90°C. Derpå røres blandingen i det samme rumfang vand, den organiske fase isoleres og destilleres. Der fås 4 g produktblanding med et kogepunkt 120-130°C/20 mbar og med følgende sammensætning:

- 5 5% 2,4,5-trifluor-3-iodbenzoylfluorid,
20% 4(2)-chlor-2(4),5-difluor-3-iodbenzoylfluorid,
4% 2,4-dichlor-5-fluor-3-iodbenzoylchlorid,
2% 4(2)-chlor-2(4),5-difluor-3-iodbenzoesyre,
67% sulfolan.

10

Eksempel 11

2,4,5-Trifluor-3-nitrobenzoylfluorid

a) 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoylchlorid

15

254 g (1 mol) 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoesyre opvarmes under tilbagesvaling i 700 ml thionylchlorid under tilsætning af 3 dråber dimethylformamid indtil endt gasudvikling. Overskud af thionylchlorid skilles fra ved destillering, og remanensen fraktioneres under formindsket tryk.

20

Udbytte: 237,1 g (87% af det teoretiske).

Kogepunkt: 107-115°C/0,5-0,7 mbar.

Smp.: 40-42°C.

25

b) 2,4,5-Trifluor-3-nitrobenzoylfluorid

27,3 g (0,1 mol) 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoylchlorid opvarmes i 24 timer til 100°C med 26 g (0,44 mol) tørt kaliumfluorid og 20 mg 18-krone-6 i 68 g tør sulfolan. Derpå fraktioneres den rå blanding.

30

Udbytte: 5 g (indhold af ønsket forbindelse: 81%, svarende til 17% af det teoretiske).

Kogepunkt: 80-90°C/1 mbar.

35

Eksempel 122,4,5-Trifluor-3-nitrobenzoesyre

3,5 g (0,02 mol) 2,4,5-trifluorbenzoesyre ledes ved
5 5-10°C til en blanding af 6,8 ml koncentreret svovlsyre og
8 ml 98%'s salpetersyre og efterrøres uden afkøling. Tempe-
raturen stiger til 70°C. Der opvarmes i 5 timer til 80 til
90°C, hvorpå der tilsættes yderligere 8 ml 98%'s salpetersyre
og opvarmes i 2 timer til 80°C. Derpå ledes blandingen til
10 100 ml isvand, ekstraheres godt med dichlormethan, tørres
med natriumsulfat og koncentrerer. Den tilbageblivende olie
krystalliserer igennem. Der udrøres med letbenzin, det faste
produkt skilles fra ved sugning og tørres.

Udbytte: 0,5 g, smp.: 106°C.

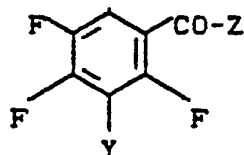
15 Massespektrum: m/e 221 (M^+), 204 ($M^+ - OH$), 191 ($M^+ - NO$),
158, 130, 30 (NO).

Det tilsvarende aminoderivat kan fremstilles ved
fremgangsmåden ifølge eksempel 1b).

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af trifluorbenzoesyre-derivater med formlen

5

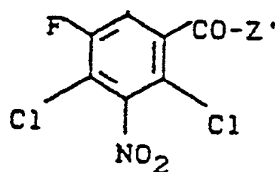


(Ie)

10

i hvilken Y betyder chlor, brom, fluor eller iod, og Z betyder hydroxy, chlor eller fluor, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen

15

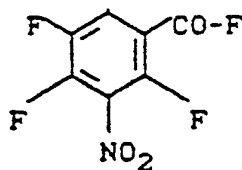


(III)

20

hvor Z' betyder fluor eller chlor, overføres i 2,4,5-trifluor-3-nitrobenzoylfluorid med formlen

25

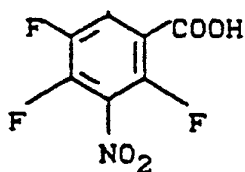


(IV)

30

som forsæbes til 2,4,5-trifluor-3-nitrobenzoesyre med formlen

35

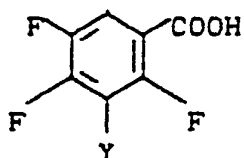


(V)

17

og derpå efter reduktion af nitrogruppen via en Sandmeyer- eller Balz-Schiemann-reaktion omdannes til en forbindelse med formlen

5

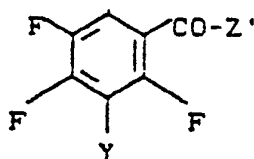


(If)

10

hvor Y har den ovenfor anførte betydning, og denne carboxylsyre med formlen (If) eventuelt overføres i en forbindelse med formlen

15



(Ig)

20

hvor Y og Z' har den ovenfor anførte betydning.