

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 159845 B

(21) Patentansøgning nr.: 5913/87

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 C 217/84

(22) Indleveringsdag: 11 nov 1987

(24) Løbedag: 26 mar 1982

(41) Alm. tilgængelig: 11 nov 1987

(44) Fremlagt: 17 dec 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1403/82

(30) Prioritet: 30 mar 1981 JP 47816/81 01 sep 1981 JP 138044/81 28 okt 1981 JP 173364/81

09 nov 1981 JP 180046/81 09 nov 1981 JP 180047/81 10 nov 1981 JP 180547/81

12 nov 1981 JP 182024/81 12 nov 1981 JP 182025/81 28 dec 1981 JP 211414/81

02 feb 1982 JP 15899/82

(71) Ansøger: \*Sumitomo Chemical Company Limited; No. 15, Kitahama 5-chome; Higashi-ku; Osaka-shi; Osaka-fu, JP

(72) Opfinder: Eiki \*Nagano; JP, Shunichi \*Hashimoto; JP, Ryo \*Yoshida; JP, Hiroshi \*Matsumoto; JP, Hiromichi \*Oshio; JP, Katsuzo \*Kamoshita; JP

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

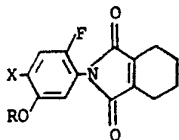
(54) 1-Amino-2-fluor-4-halogenbenzenderivater og en fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5913-87

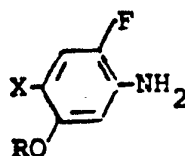
Der fremstilles en forbindelse med den almene formel I



hvor X betegner chlor eller brom, R' betegner hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl eller C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> alkynyl, og Z betegner nitro, amino eller 3,4,5,6-tetrahydrophthalimido med det forbehold, at når Z betegner nitro eller amino, betegner R' ikke hydrogen, og at når Z betegner 3,4,5,6-phthalimido, betegner R' hydrogen.

DK 159845 B

Den foreliggende opfindelse angår 1-amino-2-fluor-4-halogenbenzen-derivater med den almene formel II

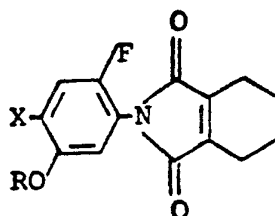


II

- 5 hvor X betegner chlor eller brom, og R betegner C<sub>1-8</sub>-alkyl, C<sub>3-4</sub>-alkenyl eller C<sub>3-4</sub>-alkynyl, samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er nyttige som mellemprodukter til fremstilling af herbicide tetrahydrophthalimider med den almene for-

10 mel I



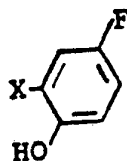
I

hvor X og R har den ovenfor anførte betydning.

- 15 Tetrahydrophthalimider med den almene formel I fås ved omsætning af en forbindelse ifølge opfindelsen med 3,4,5,6- tetrahydrophthalsyreanhydrid i fraværelse eller nærværelse af et inert opløsningsmiddel (fx benzen, toluen, xylen, 1,4-dioxan, eddikesyre, propionsyre) under opvarmning. Omsætningen udføres sædvanligvis ved en temperatur på
- 20 70-200°C i et tidsrum på 0,5-5 timer. Molforholdet mellem forbindelsen ifølge opfindelsen og tetrahydrophthalsyreanhydridet er fortrinsvis 1:1,0-1:1,1.

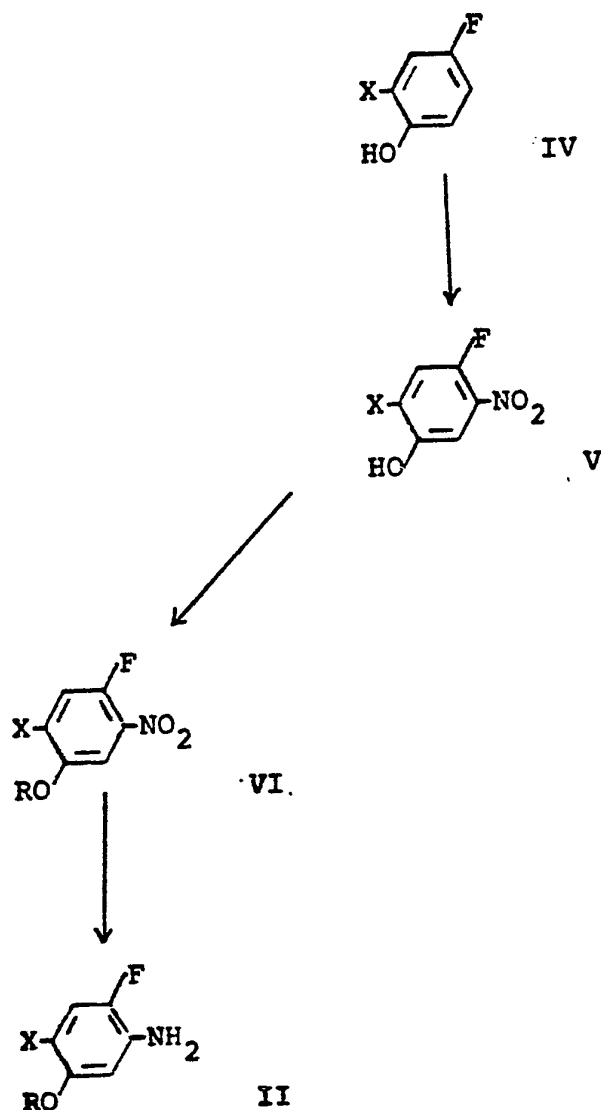
Forbindelser ifølge opfindelsen kan fremstilles ud fra en phenol med den almene formel IV

25



IV

hvor X har den ovenfor anførte betydning, i henhold til nedenstående reaktionsskema

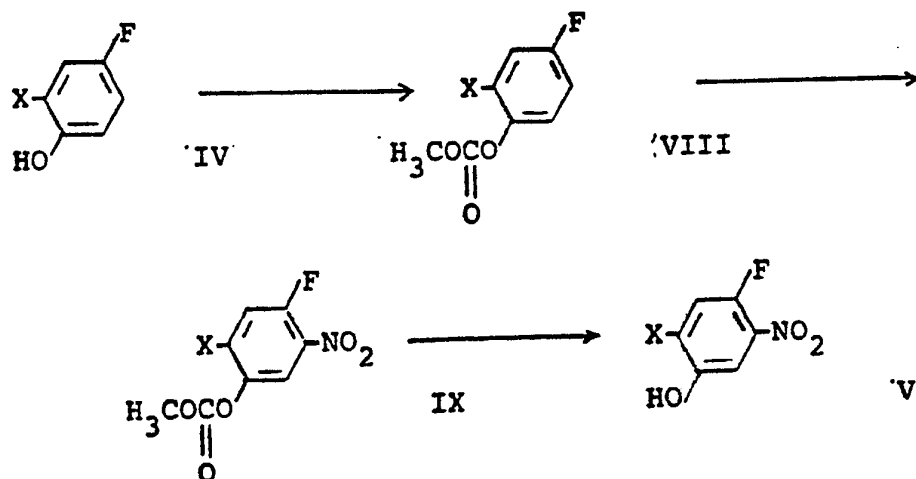


hvor X og R hver har den ovenfor anførte betydning.

- 5 En forbindelse ifølge opfindelsen kan således fremstilles ud fra phenolen med den almene formel IV ved nitrering, idet den resulterende nitrophenol med den almene formel V udsættes for alkylering, alkenylering eller alkynylering, og det resulterende alkoxy-, alkenyloxy- eller alkynyloxy-nitrobenzen med den almene formel VI reduceres.
- 10

Omdannelse af phenolen med den almene formel IV til nitrophenolen med den almene formel V kan udføres ved at udsætte phenolen for en i og

for sig kendt nitreringsfremgangsmåde. Sædvanligvis er den indirekte nitrering, der består af de følgende tre trin, imidlertid gunstig til opnåelse af den selektive nitrering i den ønskede stilling.



5

hvor X har den ovenfor anførte betydning. Således omdannes phenolen med den almene formel IV til alkalimetalsaltet deraf ved behandling med en vandig opløsning af et alkalimetahydroxid (fx natriumhydroxid eller kaliumhydroxid), og det resulterende salt omsættes med et alkylhalogenformiat såsom methylchlorformiat i vand ved en temperatur på 0-10°C. Den således fremstillede carbonsyreester med den almene formel VIII nitreres med en blanding af koncentreret svovlsyre og koncentreret salpetersyre ved stuetemperatur. Det således vundne nitrobenzen med den almene formel IX hydrolyseres med en vandig alkalisk opløsning såsom en vandig natriumhydroxidopløsning ved en temperatur på 20-120°C, hvorved fås nitrophenolen med den almene formel V.

Alkyleringen, alkenyleringen eller alkynyleringen til omdannelse af nitrophenolen med den almene formel V til alkoxy-, alkenyloxy- eller alkynyloxy-nitrobenzenet med den almene formel VI kan udføres ved behandling af nitrophenolen med et alkalimetalscarbonat (fx kaliumcarbonat), et alkalimetahydrid (fx natriumhydrid) eller et alkalimetalkoxid (fx natriummethoxid) og omsætning af det resulterende alkalimetalsalt med halogenid med formlen RY, hvor R og Y hver har den

ovenfor anførte betydning, i et polært opløsningsmiddel (fx vand, dimethylformamid, acetonitril, acetone eller dimethylsulfoxid), sædvanligvis ved en temperatur på 10-200°C, fortrinsvis 30-100°C. Anvendelsen af en faseovergangskatalysator såsom tetrabutylammoniumbromid  
5 er gunstig for en gnidningsløs fuldførelse af omsætningen.

Reduktion af alkoxy-, alkenyloxy- eller alkynyloxy-nitrobenzenet med den almene formel VI til forbindelsen ifølge opfindelsen kan udføres på forskellige måder. Når fx R i forbindelsen med den almene formel VI betegner C<sub>1-8</sub>-alkyl, kan der anvendes en i og for sig kendt reduktionsfremgangsmåde til omdannelse af en nitrogruppe til en aminogruppe, idet der anvendes et reduktionsmiddel såsom natriumsulfid eller jernpulver eller katalytisk reduktion. En typisk fremgangsmåde omfatter indføring af 3 mol hydrogen i et reaktionssystem, der omfatter én mol af forbindelsen med den almene formel VI og en  
10 1/10-1/100 mol platindioxid, ved stuetemperatur under atmosfæretryk. En anden typisk fremgangsmåde omfatter blanding af en eddikesyreopløsning, der indeholder én mol af forbindelsen med den almene formel VI, med en 5%'s eddikesyreopløsning, der indeholder 2-5 mol jernpulver såsom reducerende eller elektrolytisk jern, og reaktionen udføres  
15 ved en temperatur på fra 80-100°C.

Opfindelsen angår yderligere en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen II, hvilken fremgangsmåde består i en selektiv reduktion af en forbindelse med formlen VI som angivet ovenfor.

25 Når R i forbindelsen med den almene formel VI betegner C<sub>3-4</sub>-alkenyl eller C<sub>3-4</sub>-alkynyl, kan der anvendes reduktion med jernpulver. Fx kan en eddikesyreblending, der indeholder én mol af forbindelsen med den almene formel VI, blandes med en 5%'s eddikesyreopløsning, der indeholder 2-5 mol jernpulver såsom reducerende eller elektrolytisk  
30 jern, ved en temperatur på 80-100°C, hvorefter omsætningen udføres ved en temperatur på 80-120°C, fortrinsvis 90-110°C, i et tidsrum på 0,5-5 timer.

Phenolen med den almene formel IV er kendt (jfr. Finger et al.: J.Am.Chem.Soc., 81, 94 (1959)).

Fremstilling af forbindelser ifølge opfindelsen samt anvendelse deraf ved fremstilling af tetrahydrophthalimider med den almene formel I er illustreret i nedenstående eksempler:

#### EKSEMPEL 1

- 5 Fremstilling af en forbindelse ifølge opfindelsen ( $X=Cl$ ;  $R=iso-C_3H_7$ )

En suspension af 13,5 g 4-chlor-2-fluor-5-isopropoxynitrobenzen og 0,4 g platindioxid i 300 ml ethanol udsattes for katalytisk reduktion med hydrogen ved stuetemperatur og atmosfæretryk, hvorved en bestemt mængde hydrogen blev absorberet. Den resulterende blanding blev fil-  
10 treret for at fjerne uopløselige stoffer, og filtratet blev inddampet. Remanensen blev rensset ved silicagelchromatografi, hvilket gav 5,6 g 4-chlor-2-fluor-5-isopropoxyphenyl-anilin.  $n_D^{24,5} = 1,5360$ .

NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,3 (6H, d,  $J=6Hz$ ), 3,7 (2H, m,  $J=1,5Hz$ ), 4,35 (1H, q,  $J=6Hz$ ), 6,45 (1H, d,  $J=7Hz$ ), 7,1 (1H, d,  $J=10Hz$ ).  
15

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{max} = 3450$  og  $3550\text{ cm}^{-1}$ .

#### EKSEMPEL 2

Fremstilling af en forbindelse ifølge opfindelsen ( $X=Cl$ ;  $R = CH=CCH_2$ )

En suspension af 3,5 g elektrolytisk jernpulver i en 5%'s vandig eddikesyreopløsning blev opvarmet til  $90^\circ C$ , og en opløsning af 5,7 g  
20 4-chlor-2-fluor-5-(2-propynyloxy)nitrobenzen i 40 ml eddikesyre tilsattes dråbevis ved samme temperatur. Den resulterende blanding blev omrørt ved  $90-105^\circ C$  i 1 time og lodes derefter afkøle til stuetemperatur. Der tilsattes 200 ml vand. Uopløselige stoffer blev frafil-  
25 treret, og filtratet blev neutraliseret efterfulgt af ekstrahering med ethylacetat. Ekstrakten blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet. Remanensen blev vasket med petroleumsether og carbonte-

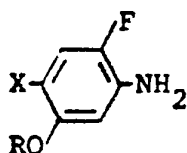
trachlorid, hvilket gav 3,6 g 4-chlor-2-fluor-5-(2-propynyloxy)anilin, smeltepunkt 61,0-61,5°C.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2,5 (1H, t, J=2Hz), 3,4-4,2 (2H, m, J=16Hz), 4,15 (2H, d, J=2Hz), 6,5 (1H, d, J=8Hz), 6,95 (1H, d, J=10Hz).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3460, 3360, 3280 og 2100 cm<sup>-1</sup>.

Eksempler på forbindelser ifølge opfindelsen, der er fremstillet på samme måde som ovenfor beskrevet, er vist i tabel 1

Tabel 1



| X  | R                                    | Fysisk egenskab                |             |
|----|--------------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Cl | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -      | n <sub>D</sub> <sup>24,5</sup> | 1,5503      |
| Br | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -      | n <sub>D</sub> <sup>25,0</sup> | 1,5680      |
| Cl | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -    | n <sub>D</sub> <sup>24,5</sup> | 1,5386      |
| Br | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -    | n <sub>D</sub> <sup>26,0</sup> | 1,5618      |
| Br | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -  | n <sub>D</sub> <sup>25,0</sup> | 1,5547      |
| Cl | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> - | n <sub>D</sub> <sup>19,0</sup> | 1,5598      |
| Cl | CH=CCH <sub>2</sub> -                | smp.                           | 61,0-61,5°C |
| Cl | CH=CCH-<br>CH <sub>3</sub>           | smp.                           | 67,0-68,0°C |
| Cl | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -  | n <sub>D</sub> <sup>24,5</sup> | 1,5360      |

Anvendelse af forbindelser ifølge opfindelsen til fremstilling af tetrahydrophthalimider med den almene formel I er illustreret i nedenstående eksempler 3 og 4.

## EKSEMPEL 3

1,3 g 4-chlor-2-fluor-5-isopropoxyanilin og 1,12 g 3,4,5,6-tetrahydrophthalsyreanhydrid blev opløst i 10 ml eddikesyre og opvarmet under tilbagesvaling i 3 timer. Den resulterende blanding lodes afkøle til stuetemperatur og hældtes i vand efterfulgt af ekstrahering med ether. Etherekstrakten blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og filtreret. Filtratet blev koncentreret under reduceret tryk, og remanensen blev rensset ved silicagelchromatografi, hvilket gav 1,0 g N-(4-chlor-2-fluor-5-isopropoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydrophthalimid, smeltepunkt 81-82°C.

NMR-Spektrum ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,35 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1,75 (4H, m), 2,3 (4H, m), 4,4 (1H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 6,65 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7,1 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ).

## EKSEMPEL 4

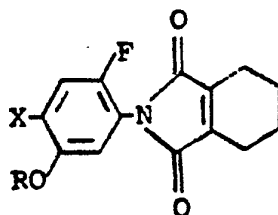
2,0 g 4-brom-2-fluor-5-isopropoxyanilin og 1,23 g 3,4,5,6-tetrahydrophthalsyreanhydrid opløstes i 10 ml eddikesyre og opvarmedes under tilbagesvaling i 3 timer. Den resulterende blanding lodes afkøle til stuetemperatur og hældtes i vand efterfulgt af ekstrahering med ether. Etherekstrakten blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat og filtreret. Filtratet blev indampet under reduceret tryk, og remanensen blev rensset ved silicagelchromatografi, hvilket gav 1,6 g N-(4-brom-2-fluor-5-isopropoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydrophthalimid, smeltepunkt 116,5-117,5°C.

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,35 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1,75 (4H, m), 2,3 (4H, m), 4,4 (1H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 6,75 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7,35 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ).

Eksempler på det fremstillede tetrahydrophthalimid med den almene formel I er vist i tabel 2.



Tabel 2



|    | X  | R                                    | Fysisk egenskab              |               |
|----|----|--------------------------------------|------------------------------|---------------|
| 5  | Cl | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -  | smp.                         | 81-82°C       |
|    | Br | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -  | smp.                         | 116,5-117,5°C |
|    | Cl | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -      | smp.                         | 90-91°C       |
|    | Cl | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -    | n <sub>D</sub> <sup>22</sup> | 1,5472        |
| 10 | Cl | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> - | smp.                         | 56-57°C       |
|    | Cl | CH≡CCH <sub>2</sub> -                | smp.                         | 136,4°C       |
|    | Cl | CH≡CCH-<br>CH <sub>3</sub>           | smp.                         | 115-116°C     |
|    | Br | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -      | smp.                         | 110-111°C     |
| 15 | Br | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -    | smp.                         | 76-77°C       |

Fremstilling af de i eksempel 1 og 2 anvendte forbindelser med den almene formel VI er illustreret i nedenstående eksempel 5.

#### 20 EKSEMPEL 5

Fremstilling af alkoxy-nitrobenzenet med den almene formel VI (X=Cl; R=iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)

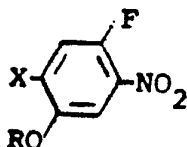
Til en opløsning af 19,1 g 2-chlor-4-fluor-5-nitrophenol i 100 ml acetonitril sættes 8 g vandfrit kaliumcarbonat. Efter omrøring ved  
 25 stuetemperatur i flere minutter tilsættes 25 g isopropyliodid, og den resulterende blanding blev opvarmet under tilbagesvaling i 3 timer. Efter afkøling til stuetemperatur tilsættes vand, og reaktionsblandingen ekstraheredes med ether. Etherekstrakten blev vasket med en

5%’s vandig natriumhydroxidopløsning og vand i den nævnte rækkefølge, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og filtreret. Filtratet blev indampet under reduceret tryk, og remanensen blev omkrystalliseret af ethanol, hvilket gav 13,5 g 4-chlor-2-fluor-5-isopropoxynitrobenzen, smeltepunkt 61,3-62,4°C.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,42 (6H, d, J=7Hz), 4,3-4,8 (1H, m), 7,28 (1H, d, J=10Hz), 7,48 (1H, d, J=6Hz).

Nogle af de alkoxy-, alkenyloxy- eller alkynyloxynitrobenzener med den almene formel VI, der blev fremstillet på samme måde som ovenfor beskrevet, er vist i tabel 3.

Tabel 3



|    | X  | R                                                | Fysisk egenskab                |             |
|----|----|--------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 15 | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | smp.                           | 47-48°C     |
|    | Br | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | smp.                           | 46-46,5°C   |
|    | Cl | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | smp.                           | 46-47°C     |
|    | Br | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | smp.                           | 46,8-47,4°C |
|    | Br | -CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | smp.                           | 65,5-66,5°C |
| 20 | Cl | -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>              | n <sub>D</sub> <sup>17,0</sup> | 1,5601      |
|    | Cl | -CH <sub>2</sub> C≡CH                            | smp.                           | 88-89°C     |
|    | Cl | -CHC≡CH                                          | smp.                           | 87-88°C     |
|    |    | CH <sub>3</sub>                                  |                                |             |
| 25 | Cl | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -              | smp.                           | 61,3-62,4°C |

## EKSEMPEL 7

Fremstilling af nitrophenolen med den almene formel V (X=Cl)

83,4 g 2-chlor-4-fluorphenol sættes til en opløsning af 27,7 g natriumhydroxid i 450 ml vand, og der tilsættes dråbevis 69,2 g methylchlorformiat ved en temperatur på under 10°C. Udfældede krystaller blev indsamlet ved filtrering og vasket med vand, hvilket gav 134,8 g methyl-(2-chlor-4-fluorphenyl)formiat, smeltepunkt 69-71°C.

Det ovenfor vundne methyl-(2-chlor-4-fluorphenyl)formiat (134,8 g) blev suspenderet i 50 ml koncentreret svovlsyre. Til suspensionen sættes en blanding af 50 ml koncentreret svovlsyre og 50 ml koncentreret salpetersyre ved ca. 30°C, og blandingen omrøres i 1 time ved denne temperatur. Reaktionsblandingen blev hældt i isvand, og udfældede krystaller blev indsamlet og vasket med vand. Dette gav 143 g methyl-(2-chlor-4-fluor-5-nitrophenyl)formiat, smeltepunkt 53-55°C.

Det ovenfor vundne produkt blev kombineret med 27 g natriumhydroxid og 300 ml vand, og den resulterende blanding blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer. Udfældede uopløselige stoffer blev filtreret under anvendelse af infusoriejord, og filtratet blev syrnet med koncentreret saltsyre. Udfældede krystaller blev filtreret og vasket med vand, hvilket gav 76,3 g 2-chlor-4-fluor-5-nitrophenol, smeltepunkt 106-107°C.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, D<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7,25 (1H, d, J=10Hz), 7,64 (1H, d, J=6Hz).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3370 cm<sup>-1</sup>.

## EKSEMPEL 8

Fremstilling af nitrophenolen med den almene formel V ( $X=Br$ )

- 28 g 2-brom-4-fluorphenol sættes til en opløsning af 7 g natriumhydroxid i 100 ml vand, og der tilsættes dråbevis methylchlorformiat ved en temperatur på under  $10^{\circ}\text{C}$ . Udfældede krystaller blev indsamlet ved filtrering og vasket med vand, hvilket gav 41 g methyl-(2-brom-4-fluorphenyl)formiat, smeltepunkt  $80,7^{\circ}\text{C}$ .

- Det således vundne methyl-(2-brom-4-fluorphenyl)formiat blev suspenderet i 13 ml koncentreret svovlsyre. Til suspensionen sættes en blanding af 13 ml koncentreret svovlsyre og 13 ml koncentreret salpetersyre ved ca.  $30^{\circ}\text{C}$ . Blandingen blev omrørt i 30 minutter og hældt i isvand. Udfældede krystaller blev grundigt vasket med vand, hvilket gav gule krystaller af methyl-(2-brom-4-fluor-5-nitrophenyl)formiat (38,3 g), smeltepunkt  $63,5-64,5^{\circ}\text{C}$ .

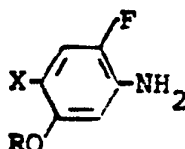
- Det således vundne produkt blev opvarmet under tilbagesvaling sammen med 6,2 g natriumhydroxid og 100 ml vand i 3 timer. Uopløselige stoffer blev frafiltreret, og filtratet blev syrnet med saltsyre. Udfældede krystaller blev indsamlet ved filtrering og vasket med vand, hvilket gav 25 g 2-brom-4-fluor-5-nitrophenol, smeltepunkt  $126-127^{\circ}\text{C}$ .

- NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7,42 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7,65 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 3450 \text{ cm}^{-1}$ .

## PATENTKRAV

1. 1-Amino-2-fluor-4-halogenbenzenderivat,  
k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel II

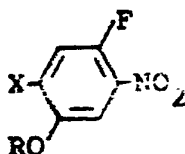


II

5

hvor X betegner chlor eller brom, og R betegner C<sub>1-8</sub>-alkyl, C<sub>3-4</sub>-alkenyl eller C<sub>3-4</sub>-alkynyl.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af et 1-amino-2-fluor-4-halogenbenzenderivat med den almene formel II ifølge krav 1,  
10 k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter selektiv reduktion af en forbindelse med den almene formel VI



VI

hvor X og R er som defineret i krav 1.