

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144881 B

(21) Ansøgning nr. 5139/77	(51) Int.Cl. ³ C 07 C 17/22
(22) Indleveringsdag 18. nov. 1977	C 07 C 41/22
(24) Løbedag 18. nov. 1977	C 07 C 51/363
(41) Alm. tilgængelig 21. maj 1978	C 07 C 76/02
(44) Fremlagt 28. jun. 1982	C 07 C 43/29
(86) International ansøgning nr. -	C 07 C 25/13
(86) International indleveringsdag -	C 07 C 43/225
(85) Videreførelsesdag -	C 07 C 63/04
(62) Stamansøgning nr. -	C 07 C 79/12
(30) Prioritet 20. nov. 1976, 2652810, DE	

(71) Ansøger BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, 5090 Leverkusen, DE.

(72) Opfinder Heinz Foerster, DE: Hans Klusacek, DE: Arthur Wenz,
DE.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling
af aromatiske fluorforbindelser.

DK 144881 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af delvis kendte aromatiske fluorforbindelser, der kan anvendes som mellemprodukter ved syntesen af f.eks. insecticid og acaricid aktive stoffer og/eller
5 pharmaceutika (se f.eks. DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.547.534).

Det er allerede kendt, at aromatiske fluorforbindelser med kernebundet fluor teknisk kan fremstilles ud fra aromatiske aminer ved diazotering, f.eks. med natriumnitrit i vandfri flussyre ved 5°C, og efterfølgende opvarmning af diazoni-
10 umfluoridopløsningen (se DE-patent nr. 600.706).

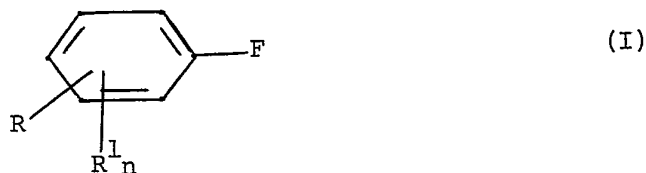
Denne fremgangsmåde har imidlertid den ulempe, at der dannes 2 mol reaktionsvand pr. mol dannet fluoraromat, der kan føre til forstærket dannelse af phenoliske forureninger, hvorved udbyttet sænkes, og renheden ikke svarer til de stillede
15 krav. Ved denne fremgangsmåde skal man arbejde med et stort overskud af flussyre for at trænge dannelse af uønskede phenoler tilbage. Genvindingen af overskydende flussyre i vandfri form er kun mulig under anvendelse af megen tid og store udgifter.

20 Desuden er det kendt, at man kan opnå aromatiske fluorer, når man omsætter N-aryl-triazener med vandig-koncentreret flussyre [se O. Wallach, *Annalen der Chemie*, 235 (1886), side 255-271]; f.eks. omsættes phenyldiazopiperidid med koncentreret vandig flussyre, og man får efter opvarmning af blandingen under nitrogenfraspaltning fluorbenzen og piperidiniumfluorid. Denne fremgangsmåde udviser imidlertid de allerede
25 ovenfor ved den teknisk gennemførte fremgangsmåde angivne ulemper, nemlig dårligt udbytte og forurening af fremgangsmådeprodukterne, først og fremmest med phenoler. Desuden er der
30 korrosionsproblemer ved arbejde med vandig-koncentreret flussyre.

Der er derfor stor interesse for en fremgangsmåde, der ikke lider af nogle af disse mangler, og som ikke blot giver produkterne i gode udbytter, men også i høj renhed.

35 Det har nu vist sig, at aromatiske fluorforbindelser med formlen

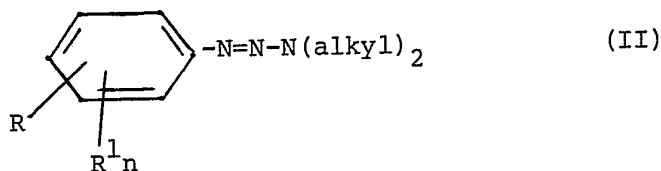
0



5

hvor R betyder alkyl, alkoxy, halogen, amino, nitro, acyl-
 amido, carboxy, benzyloxy eller aryloxy, hvorved benzyl- el-
 ler arylgruppen eventuelt kan være substitueret én eller fle-
 re gange, ens eller forskelligt med alkyl, alkoxy, halogen
 10 og/eller halogenalkyl, R^1 betyder alkyl og/eller halogen, og
 n betyder nul eller et helt tal fra 1 til 4, ved omsætning af
 N-aryl-N',N'-dialkyl-triazener med formlen

15



hvor R, R^1 og n har den ovenfor angivne betydning, og alkyl
 indeholder 1-4 carbonatomer, især methyl, med flussyre, kan
 20 opnås i særligt gode udbytter og med høj renhed, når man iføl-
 ge opfindelsen arbejder under anvendelse af et 5 til 25 ganges
 molært overskud af vandfri flussyre ved temperaturer mellem
 -20°C og $+150^{\circ}\text{C}$, eventuelt under nitrogen ved normalt tryk el-
 ler under forhøjet tryk.

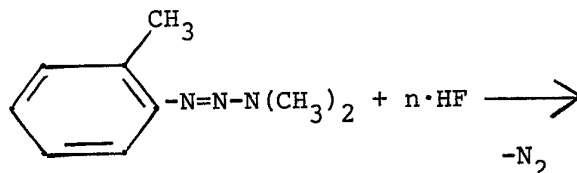
25

De ønskede slutprodukter af konstitutionen (I), der hid-
 til kun har kunnet fremstilles ifølge de ovenfor nævnte meto-
 der i dårligt udbytte og i forurenede form, kan ved den her om-
 handlede metode udvindes i meget gode udbytter og høj renhed.
 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan omsætningen gennem-
 30 føres med flussyre i homogen, flydende fase. Korrosionsproble-
 merne undgås ved, at der arbejdes i vandfrit medium, og des-
 uden tilbagetrænges dannelsen af phenoler. Overskuddet af flus-
 syre kan genvindes vandfrit ved simpel destillation og på ny
 sættes til reaktionen. Ikke mindst skal den brede anvendelig-
 35 hed af fremgangsmåden fremhæves.

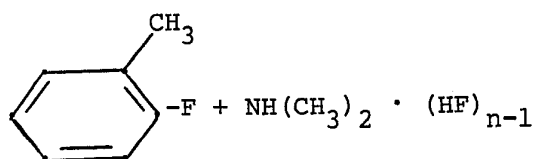
0

Anvender man N',N'-dimethyl-N-(2-methyl-phenyl)-triazen og vandfri flussyre som udgangsstoffer, kan reaktionsforløbet gengives ved hjælp af følgende formelskema:

5



10



De udgangsstoffer, der skal anvendes ifølge den her omhandlede fremgangsmåde, defineres entydigt ved hjælp af formelen (II). Heri betyder R fortrinsvis ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-6 carbonatomer, især 1-3 carbonatomer, ligekædet eller forgrenet alkoxy med 1-4, især 1-3 carbonatomer, fluor, chlor, brom, amino, nitro, acetamido, propionamido, butyrylamido, carboxy, benzyloxy eller phenyloxy, hvorved phenylgruppen fortrinsvis kan være substitueret én eller flere gange, ens eller forskelligt med fluor, chlor, trifluormethyl og/eller ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, især methyl eller ethyl, R¹ betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, især methyl eller ethyl, eller chlor, og n betyder 2, 3 eller 4.

De N-aryl-N',N'-dialkyltriazener, der skal anvendes som udgangsstoffer, kan fremstilles efter litteraturkendte metoder, idet man diazoterer aromatiske aminer med f.eks. natriumnitrit og omsætter de opståede aryldiazoniumsalte med dialkylaminer i vandig opløsning.

Som eksempler skal i enkeltheder nævnes:

N-[3-methoxy-, 4-methoxy-, 3-ethoxy-, 4-ethoxy-, 3-methyl-, 4-methyl-, 3-ethyl-, 4-ethyl-, 4-acetylamido-, 4-propionamido-, 4-butyrylamido-, 2-carboxy-, 3-carboxy-, 4-carboxy-, 2-chlor-,

0 2-brom-, 2-fluor-, 2-amino-, 3-nitro-, 4-nitro-, 4-chlor-2-
-methyl-, 4-chlor-2-ethyl-, 4-brom-2-methyl-, 4-brom-2-ethyl-,
2,4-dimethyl-, 2,4-diethyl-, 2,6-dimethyl-, 2,6-diethyl-, 2,6-
-dichlor-, 2,6-dibrom-, 2-fluor-6-methyl- eller 3-benzyloxy-
5 -phenyl]-, og N-[3-(2,6-dichlor-4-trifluormethylphenoxy)-phe-
nyl]-, N-[4-(3-methylphenoxy)-phenyl]- eller N-[3-(2,6-di-
chlor-4-trifluormethylphenoxy)-6-methyl-phenyl]-N',N'-dimethyl-
triazen.

Den vandfri flussyre, der yderligere skal anvendes som
10 udgangsmateriale, er et teknisk produkt med en renhed over 93%.

Den her omhandlede fremgangsmåde kan gennemføres uden
eller under medianvendelse af egnede opløsnings- eller fortyndingsmidler. Hertil hører først og fremmest pyridin og dime-
thylsulfoxid.

15 Der arbejdes imidlertid fortrinsvis uden anvendelse af
et opløsnings- eller fortyndingsmiddel.

De diazoniumfluorider, der dannes ud fra de her omhand-
lede anvendelige N-aryl-N',N'-dialkyltriazener ved omsætning
med vandfri flussyre, spaltes til fluorforbindelser med form-
20 len (I). Denne spaltning sker mellem -20 og $+150^{\circ}\text{C}$, fortrins-
vis mellem -10 og $+110^{\circ}\text{C}$. Særlig fordelagtigt sker spaltningen
imidlertid mellem 0°C og 80°C .

Arbejdes der over kogepunktet for hydrogenfluorid (ca.
 20°C), gennemføres reaktionen under egentrykket for hydrogen-
25 fluorider, dvs. ved forhøjet tryk og uden opløsningsmiddel.
Disse reaktionsbetingelser er de mest fordelagtige.

Det er imidlertid også muligt at arbejde under normal-
tryk og i nærværelse af et opløsnings- og fortyndingsmiddel.

Til gennemførelse af den her omhandlede fremgangsmåde
30 blandes triazenkomponenten og den vandfrie flussyre ved -10°C
til 0°C på den måde, at man begynder med et 10-20 ganges mo-
lært overskud i vandfri flussyre, og inddamper triazenkompo-
nenten under afkøling. Omsætningen sker på den måde, at man
opvarmer blandingen til reaktionstemperatur i en autoklav, og
35 idet blandingen føres gennem en til reaktionstemperatur forop-
varmet reaktionszone.

0

Den påfølgende oparbejdning sker ved alle varianter ved fradestillering af den overskydende flussyre og destillation af reaktionsblandingen. Til fraskillelse af dialkylaminhydrofluorid kan destillatet også vaskes med vand, eller reaktionsblandingen sættes til vand, den vandige fase udrystes med et organisk opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid, og den organiske fase oparbejdes som sædvanlig ved vaskning, tørring og destillation.

10 Fremgangsmådeprodukterne resulterer for det meste i farveløse til svagt gult farvede væsker, som kan identificeres og karakteriseres ved hjælp af deres brydningsindeks, deres kogepunkt eller gaschromatografisk.

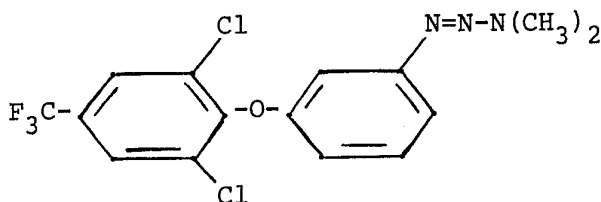
Som allerede nævnt ovenfor tjener de aromatiske fluorforbindelser, der kan fremstilles ved den her omhandlede fremgangsmåde f.eks. som mellemprodukter til syntese af insecticid aktive stoffer og/eller pharmaceutika. De følgende eksempler belyser den her omhandlede fremgangsmåde nærmere.

Fremstillingseksempler

20

Eksempel 1

a)



25

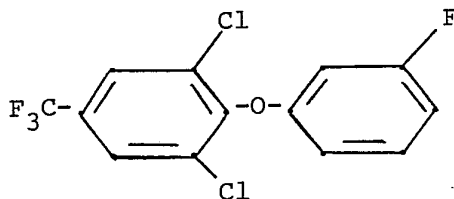
107 g (0,3 mol) 2,6-dichlor-4-trifluormethyl-3'-amino-diphenylether-hydrochlorid opløses i 400 ml vand og blandes med 30 ml koncentreret saltsyre. Hertil drypper man under afkøling ved 0°C en opløsning af 20,7 g (0,3 mol) natriumnitrit i 100 ml vand. Der efteromrøres i én time. Derpå lader man under afkøling ved 0°C denne opløsning løbe til en blanding af 39,2 g (0,35 mol) 40%'s dimethylaminopløsning, 60 g soda, 210 ml vand og 300 ml chloroform. Der omrøres i mindst 2 timer ved stuetemperatur. Derpå skilles faserne, den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes. Tilbage bliver

35

0

99 g (88% af det teoretiske) N-[3-(2,6-dichlor-4-trifluormethylphenoxy)-phenyl]-N',N'-dimethyltriazen af gulbrune krystaller med smp. 123°C.

5 b)



10

I en 2 liters omrøringsautoklav anbringes 300 ml vandfri flussyre, og ved -5°C til 0°C tilsættes 140 g (0,37 mol) af den under a) fremstillede forbindelse. Autoklaven lukkes, 3 bar nitrogen påtrykkes, og der opvarmes langsomt.

15

Tid (Min.)	Temperatur (°C)	Tryk-diagram (bar)
0	24	3
28	50	3,75
20 35	78	5,5 afspændt til 5,2
36	78	5,9 afspændt til 5,2
37	78	5,7 afspændt til 5,2
39	80	5,7 afspændt til 5,2
54	80	5,35
25 79	80	5,35

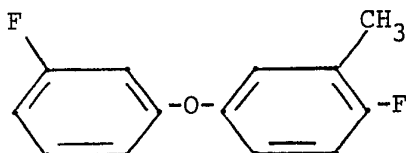
Derpå afkøles, afspændes, og blandingen overføres til et destillationsapparat af specialstål. 248 g af den overskydende flussyre fradestilleres til en badtemperatur på 100°C, 30 derpå destilleres i vakuum. Samlet overgang af et farveløst, tofase destillat ved 132-135°C/3-5 mm Hg (120 g), remanens 18,5 g. Destillatet optages i methylenchlorid, vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes (101 g). I vakuum fraktionsdestilleres, og man får 95 g (80% af det teoretiske) af 35 en ifølge gaschromatogram 99,6%'s 2,6-dichlor-4-trifluormethyl-

0

-3'-fluor-diphenylether med kogepunkt $109-111^{\circ}\text{C}/0,08$ mm Hg.

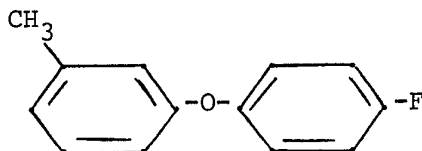
Eksempel 2

5



Til 200 ml 100%'s flussyre dryppes ved -5 til 0°C
 10 126 g N-[4-(3-fluorphenoxy)-2-methylphenyl]-N',N'-dimethyl-
 -triazen, og derpå opvarmes reaktionsblandingen i autoklaven
 til 100°C . Blandingen henstår i én time ved 100°C , hvorved
 der opstår en stigning i trykket til 12,3 atm. Efter afkøling
 optages 154 g af den mørkt farvede tofasede remanens i methy-
 15 lenchlorid, og den organiske fase vaskes med vand, tørres og
 inddampes. 96 g af substansen destilleres i vakuum, og såle-
 des opnås 75 g (74% af det teoretiske) 3-fluor-4'-fluor-3'-
 -methyldiphenylether med kogepunkt $114^{\circ}\text{C}/0,25$ mm Hg.

20 Eksempel 3



25

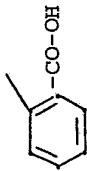
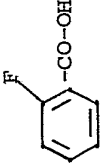
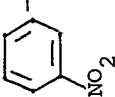
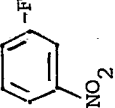
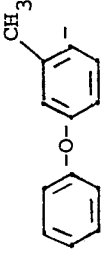
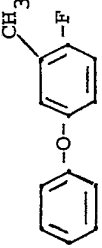
400 ml (20 mol) vandfri flussyre afkøles i en 3 liters
 autoklav til ca. -30°C , derpå sætter man under yderligere af-
 køling 485 g (1,9 mol) N-[4-(3-methyl-phenoxy)-phenyl]-N',N'-
 -dimethyltriazen i løbet af 30 minutter under omrøring. Ende-
 30 lig opvarmes langsomt i en lukket autoklav til ca. 100°C .

0	Tid	-	Temperatur	-	Tryk-diagram
	(min.)		(°C)		(bar)
	0		20		0
	30		45		0
5	60		55		0
	90		75		0
	120		90		5
	150		100		12
	180		100		25
10	210		100		29
	240		100		31
	270		100		34

Der afkøles (20°C, 19 bar), blandingen anbringes på
15 ca. 5 kg is og ekstraheres med methylenchlorid. Methylenchloridekstrakterne tørres og inddampes. Tilbage bliver 362 g af en mørk olie, som fraktionsdestilleres. Man får 260 g (68% af det teoretiske) 4-fluor-3'-methyl-diphenylether med
20 kp. 94-97°C/0,14 mm Hg og 43 g af en sort harpiksagtig remans.

Analogt med et af de foregående eksempler kan de følgende forbindelser fremstilles:

Eksem- pel nr.	Triazener med formlen $R=N-N(CH_3)_2$	Arylfluorid (slutprodukt)	Reaktionstem- peratur °C Kogepunkt °C	Udbytte (% af det teoretiske)
4			50-60; 112	68
5			45-50; 143-144	70
6			85-95; 114-115	59
7			80-85; 47	63
8			100; 155	56
9			25-30; 153-154	54
10			25-30; 117-119/- 0,45 mm Hg	88

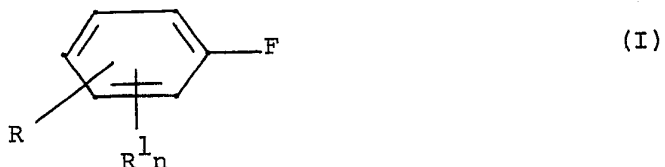
Eksem- pel nr.	Triazener med formlen $R-N=N-N(CH_3)_2$	Arylfluorid (slutprodukt)	Reaktionstem- peratur $^{\circ}C$ Kogepunkt $^{\circ}C$	Udbytte (% af det teoretiske)
11			70-80; 114	64
12			80-90; 82-83/ 15 mm Hg	60
13			80-100; 83-84/ 0,1 mm Hg	65

0

P a t e n t k r a v .

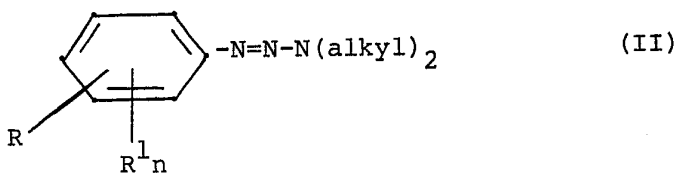
1. Fremgangsmåde til fremstilling af aromatiske fluorforbindelser med formelen (I)

5



10 hvori R betyder alkyl, alkoxy, halogen, amino, nitro, acylamido, carboxy, benzyloxy eller aryloxy, hvorved benzyl- eller arylgruppen eventuelt kan være substitueret én eller flere gange, ens eller forskelligt med alkyl, alkoxy, halogen og/eller halogenalkyl, R¹ betyder alkyl og/eller halogen, og n betyder
 15 nul eller et helt tal fra 1 til 4, ved omsætning af N-aryl-N',N'-dialkyl-triazener med formelen

20



hvori R, R¹ og n har den ovenfor angivne betydning, og alkyl indeholder 1-4 carbonatomer, med flussyre, k e n d e t e g n e t
 ved, at man arbejder under anvendelse af et 5 til 25 ganges molært
 25 lært overskud af vandfri flussyre ved temperaturer mellem -20°C og +150°C, eventuelt under nitrogen ved normalt tryk eller under forhøjet tryk.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 30 ved, at man arbejder uden opløsningsmiddel ved forhøjet tryk og en temperatur, der ligger over kogepunktet for hydrogenfluoridsyre.

Fremdragne publikationer:

35