



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 20 587 T2 2005.11.10**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 222 159 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 20 587.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR00/02937**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 971 474.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/028974**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.11.2005**

(51) Int Cl.7: **C07C 201/08**

**C07C 319/20, C07C 319/14, C07C 67/31,
C07C 69/712, C07C 205/37, C07C 323/52,
C07D 307/79, C07D 333/54**

(30) Unionspriorität:

9913250 21.10.1999 FR

(73) Patentinhaber:

Rhodia Chimie, Courbevoie, FR

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Gesthuysen, von Rohr & Eggert,
45128 Essen**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**SCHLAMA, Thierry, F-69570 Dardilly, FR;
METTLING, Armand, F-68100 Mulhouse, FR;
KARRER, Philippe, F-68720 Zillisheim, FR**

(54) Bezeichnung: **Zwischenprodukte für die Herstellung von in 5-Position nitrierten Derivaten vom Typ Benzofuran oder Benzothiophen und ihre Verwendungen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue nitroaromatische Verbindungen und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0002] Die Erfindung betrifft gleichermaßen die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von in 5-Position nitrierten heterocyclischen Derivaten vom Typ Benzofuran oder Benzothiophen.

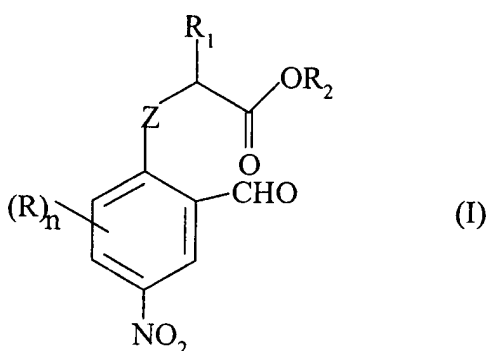
[0003] Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von 2-Alkyl-5-nitrobenzofuran.

[0004] Verbindungen bzw. Strukturen vom Typ Benzofuran oder Benzothiophen finden sich in zahlreichen, im pharmazeutischen Bereich verwendeten Molekülen. Insbesondere wird in der EP 0 471 609 A ein Verfahren zur Herstellung von 2-n-Butyl-5-nitrobenzofuran beschrieben, welches darin besteht, 2-Hydroxy-5-nitrobenzyltriphenylphosphoniumbromid mit Pentanylchlorid in Gegenwart von Pyridin reagieren zu lassen, wobei 2-Hydroxy-5-nitrobenzyltriphenylphosphoniumbromid ausgehend von 2-Hydroxy-5-nitrobenzylbromid und Triphenylphosphin erhalten wird.

[0005] Es wurde nun ein vollständig unterschiedlicher Syntheseweg gefunden, mit welchem unterschiedliche bzw. andersartige Zwischenprodukte erhalten werden.

[0006] Weiterhin ist es gemäß Jacobs et al. (J.A.C.S. 39, 8, Seite 2212) bekannt, die Nitrierung von o-Aldehydphenoxyessigsäure mit Hilfe von rauchender Salpetersäure bei einer Temperatur unterhalb von 5 °C durchzuführen.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft neue nitroaromatische Verbindungen der allgemeinen Formel: wobei:



- R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe oder eine Halogenphenylgruppe darstellt,
- R_2 ein Wasserstoffatom, eine Kohlenwasserstoff-

gruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, die eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe sein kann, eine Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe darstellt,

- Z ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom darstellt,
- R ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten darstellt,
- n eine ganze Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist, vorzugsweise gleich 0 ist,
- wobei, wenn n größer als 1 ist, zwei Gruppen R und 2 aufeinanderfolgende Atome des Benzolrings miteinander einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Ring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden können.

[0008] In der Formel (I) kann der Benzolring einen Substituenten tragen.

[0009] Die Erfindung schließt nicht die Gegenwart von Substituenten aller Art auf dem Benzolring mit der Maßgabe aus, daß diese nicht unter den erfindungsgemäßen Bedingungen reagieren.

[0010] Als bevorzugte Beispiele in bezug auf die Gruppen R können unter anderem genannt werden:

- Eine Hydroxylgruppe,
- eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl,
- eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- eine Estergruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- eine Alkylamidgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- eine Carboxamidgruppe,
- ein Halogenatom,
- eine Trifluormethylgruppe.

[0011] Die bevorzugten Verbindungen des erfindungsgemäßen Verfahrens entsprechen der Formel (I), in welcher R ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder eine Methoxy- oder Ethoxygruppe darstellt.

[0012] Wenn n größer 1 ist, können zwei Gruppen R und zwei aufeinanderfolgende Atome des Benzolrings miteinander einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Ring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 Kohlenstoffatomen, bilden. Somit bilden zwei Gruppen R vorzugsweise einen Benzolring.

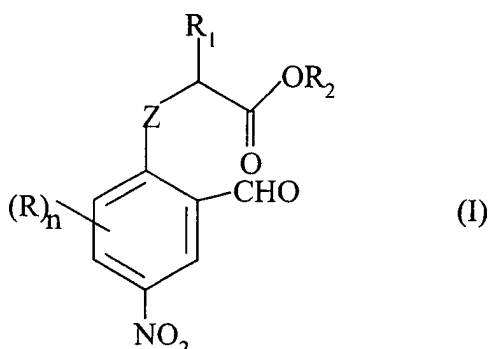
[0013] Die Gruppe R ist vorzugsweise eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

[0014] Die Erfindung schließt nicht aus, daß R_2 eine andere Gruppe, wie Cycloalkyl, Phenyl oder Arylalkyl, darstellt, wobei die Gruppe R_2 jedoch eliminiert

bzw. entfernt wird; aus wirtschaftlicher Sicht ist es interessant, wenn sie so einfach wie möglich, beispielsweise eine niedere Alkylgruppe, d. h. mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ist. R_2 kann gleichermaßen ein Wasserstoffatom darstellen, was dem Vorhandensein einer Carboxylgruppe entspricht.

[0015] In der Formel (I) stellt Z vorzugsweise ein Sauerstoffatom dar.

[0016] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung nitroaromatischer Verbindungen der Formel (I):



wobei:

– R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe oder eine Halogenphenylgruppe darstellt,

– R_2 ein Wasserstoffatom, eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, die eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe sein kann, eine Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe darstellt,

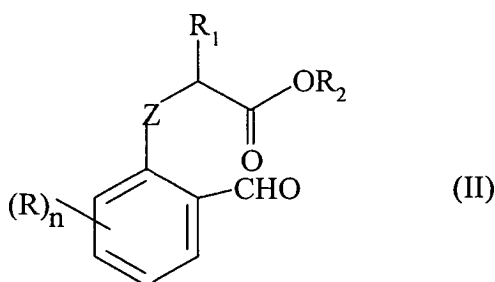
– Z ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom darstellt,

– R ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten darstellt,

– n eine ganze Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist, vorzugsweise gleich 0 ist,

– wobei, wenn n größer 1 ist, zwei Gruppen R und zwei aufeinanderfolgende Atome des Benzolrings miteinander einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Ring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden können,

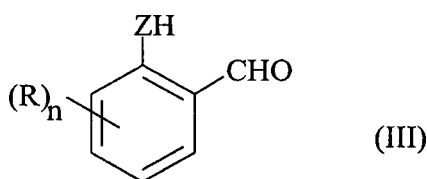
dadurch gekennzeichnet, daß die selektive Nitrierung in 4-Position mit Hilfe einer NO_2^+ -Quelle und in Gegenwart von Schwefelsäure einer aromatischen Verbindung durchgeführt wird, wobei die aromatische Verbindung der Formel (II) entspricht:



wobei in der Formel (II) R, R_1 , R_2 , Z und n die zuvor angegebene Bedeutung haben.

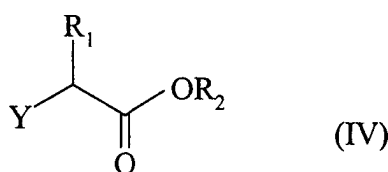
[0017] Die Erfindung betrifft gleichermaßen die Nitrierung einer Verbindung der Formel (II) in Säureform oder in Esterform, d. h. einer Verbindung der Formel (II), in welcher R_2 sowohl ein Wasserstoffatom als auch eine Kohlenwasserstoffgruppe sein kann.

[0018] Gemäß einer nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung der Formel (II) nach einem Verfahren erhalten, welches die Reaktion
– einer Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thio-benzaldehyd der Formel III



wobei in der Formel (III) R, Z und n die zuvor angegebene Bedeutung haben,

– und einer Carbonsäure oder ihres Derivats der Formel (IV), welche eine Abgangsgruppe enthält:



wobei in der Formel (IV):

– Y eine Abgangsgruppe darstellt, vorzugsweise ein Halogenatom oder eine Sulfonestergruppe der Formel $-\text{OSO}_2-\text{R}$, wobei R eine Kohlenwasserstoffgruppe ist,

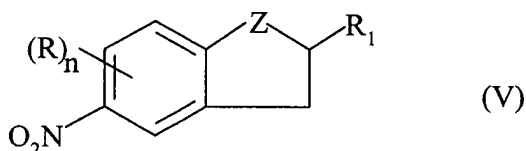
– R_1 und R_2 die zuvor angegebene Bedeutung haben, umfaßt.

[0019] In der Sulfonestergruppe stellt R eine Kohlenwasserstoffgruppe beliebiger Natur dar. Jedoch, wenn Y eine Abgangsgruppe ist, ist es aus wirtschaftlicher Sicht interessant, daß R eine einfache Natur aufweist und insbesondere eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, darstellt, es kann aber gleichermaßen beispielsweise eine Phenyl- oder Tolygruppe oder eine Trifluormethylgruppe darstellen. Unter den Gruppen Y ist die bevorzugte Gruppe eine Triflatgruppe, was einer eine Trifluormethylgruppe darstellende Gruppe R entspricht.

[0020] Als bevorzugte Abgangsgruppen wählt man vorzugsweise Wasserstoffatome, Brom, Chlor oder Iod, vorzugsweise ein Brom- oder Chloratom, aus.

[0021] Die Erfindung betrifft gleichermaßen die Verwendung der Formel (I) zur Herstellung einer hetero-

cyclischen Verbindung der allgemeinen Formel (V):



wobei in der Formel (V) R, R₁, Z und n die zuvor angegebene Bedeutung haben, durch eine gegebenenfalls durchgeführte Verseifung, wenn R₂ eine Esterfunktion ist, gefolgt von einer Cyclisierung (Ringbildung).

[0022] Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren hat man neue Zwischenprodukte, die der Formel (I) entsprechen, für die Herstellung bereitgestellt.

[0023] Sie wurden gemäß einer selektiven Nitrierungsreaktion in 4-Position der Verbindungen der Formel (II) erhalten, in welcher R₁ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe oder eine Halogenphenylgruppe darstellt.

[0024] Es wurde gefunden, daß es nur mit der Maßgabe möglich ist, eine selektive Nitrierungsreaktion in para-Position des O- oder S-Atoms durchzuführen, daß man von einer O- oder S-alkylierten phenolischen oder thiophenolischen Verbindung ausgeht.

[0025] Tatsächlich wurde gefunden, daß die Nitrierung nicht selektiv ist, wenn man von einer phenolischen Verbindung mit freien OH- oder SH-Gruppen ausgeht.

[0026] Es wurde gleichermaßen gefunden, daß die Nitrierung nur mit der Maßgabe unter guten Bedingungen stattfand, daß man die NO₂⁺-Quelle an Schwefelsäure gebunden hat.

[0027] Das erfindungsgemäße selektive Nitrierungsverfahren wird zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel (I) eingesetzt, in welcher R₁ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen; eine gegebenenfalls mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe oder eine Halogenphenylgruppe darstellt.

[0028] Somit können die Verbindungen der Formel (I) durch Nitrierung einer O- oder S-alkylierten Verbindung der Formel (II) durch Reaktion der letzteren mit einer NO₂⁺-Quelle, vorzugsweise in Gegenwart oder in Abwesenheit eines organischen Lösemittels, erhalten werden.

[0029] Zu diesem Zweck läßt man die Verbindung mit einer NO₂⁺-Quelle reagieren.

[0030] Man kann somit von Stickstoffdioxid NO₂, Distickstofftrioxid N₂O₃, Distickstofftetroxid N₂O₄ oder Stickstoffmonoxid NO, gemeinsam mit einem Oxidationsmittel, wie z. B. Salpetersäure, Stickstoffdioxid oder Sauerstoff, ausgehen. In dem Fall, in welchem das Reagenz unter den Reaktionsbedingungen gasförmig ist, wird es in das Milieu eingeblasen.

[0031] Man kann gleichermaßen salpetrige Säure, Nitrosyl- oder Nitrososulfat oder ein salpetriges Salz, vorzugsweise ein Alkalimetallsalz, besonders bevorzugt Natrium, gemeinsam mit einem Oxidationsmittel, vorzugsweise Salpetersäure, nennen.

[0032] Es ist gleichermaßen möglich, Alkylnitrite gemeinsam mit einem Oxidationsmittel, insbesondere solchen der Formel:



einzusetzen, wobei in der Formel (VI) R_a eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, darstellt.

[0033] Die Menge an NO₂⁺-Quelle ist mindestens gleich der stöchiometrischen Menge der O- oder S-alkylierten aromatischen Verbindung. Somit liegt das Verhältnis zwischen der Molanzahl der NO₂⁺-Quelle und der Molanzahl der O- oder S-alkylierten aromatischen Verbindung vorzugsweise zwischen 1,0 und 1,2.

[0034] Man kann vorzugsweise eine konzentrierte Salpetersäurelösung, vorzugsweise mit einer Konzentration zwischen 70 und 99 %, nennen.

[0035] Wie zuvor erwähnt, liegt die NO₂⁺-Quelle gemeinsam mit Schwefelsäure vor.

[0036] Eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, eine Sulfonitrierungsmischung (Schwefelsäure/Salpetersäure-Mischung mit 50 bis 98 Gew.-% Salpetersäure) einzusetzen.

[0037] Die Menge an Salpetersäure, berechnet als Molverhältnis der O- oder S-alkylierten aromatischen Verbindung/Salpetersäure, variiert im allgemeinen zwischen 0,9 und 1,1, vorzugsweise zwischen 0,95 und 1,05.

[0038] Die Menge an Schwefelsäure, berechnet als Molverhältnis der O- oder S-alkylierten aromatischen Verbindung/Schwefelsäure, variiert im allgemeinen zwischen 0,9 und 1,1, vorzugsweise zwischen 0,95 und 1,05.

[0039] Die Konzentration der Schwefelsäure liegt vorteilhafterweise zwischen 50 % und 98 %.

[0040] Zu diesem Zweck kann man Salpetersäure oder einen Vorläufer der Salpetersäure, wie z. B. Stickstoffperoxid, nennen.

[0041] Die Nitrierungsreaktion kann gegebenenfalls in einem organischen Lösemittel durchgeführt werden, welches unter den Reaktionsbedingungen inert ist.

[0042] Als Beispiele für bevorzugte organische Lösemittel kann man halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere perchlorierte Kohlenwasserstoffe, wie insbesondere Tetrachlormethan, Hexachlormethan und partiell bzw. teilweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, nennen.

[0043] Dichlormethan ist das bevorzugte Lösemittel.

[0044] Was die Konzentration der O- und S-alkylierten aromatischen Verbindung in dem Reaktionsmilieu betrifft, so liegt diese insbesondere zwischen 0,2 und 3 mol/l, vorzugsweise zwischen 0,3 und 1,5 mol/l.

[0045] Sie wird im allgemeinen in flüssiger Form gegeben.

[0046] Die Reaktion wird vorteilhafterweise bei einer Temperatur zwischen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise zwischen $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, und unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

[0047] Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen unter Atmosphärendruck durchgeführt.

[0048] Gemäß einer nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Ausführungsform führt man den Nitrierungsschritt unter kontrollierter Inertgasatmosphäre durch. Man kann eine Edelgasatmosphäre herstellen, vorzugsweise aus Argon; es ist aber wirtschaftlicher, Stickstoff zu verwenden.

[0049] Zahlreiche Ausführungsformen können in Betracht gezogen werden.

[0050] Eine erste Ausführungsform besteht darin, zunächst die Schwefelsäurelösung zu beladen bzw. einzusetzen und anschließend die O- oder S-alkylierte aromatische Verbindung und die Salpetersäure parallel hinzugeben.

[0051] Gemäß einer weiteren Ausführungsform setzt man die Schwefelsäurelösung und die Salpetersäure ein, dann fügt man die O- oder S-alkylierte aromatische Verbindung, vorzugsweise portionsweise oder in kontinuierlicher Weise durch Gießen, hinzu.

[0052] Eine weitere Ausführungsform beruht darauf,

die O- oder S-alkylierte aromatische Verbindung auf der einen Seite und die Schwefelsäure und die Salpetersäure auf der anderen Seite parallel auf dem Boden hinzuzuführen.

[0053] Die Reaktion dauert vorteilhafterweise zwischen 3 und 10 Stunden.

[0054] Am Ende der Reaktion erhält man das gewünschte Produkt der Formel (I)

[0055] Man gewinnt das Produkt mittels im technischen Bereich verwendeter, herkömmlicher Verfahren.

[0056] Man kann insbesondere eine Hydrolyse in Wasser, vorzugsweise unter Verwendung von Eis in einer Menge beispielsweise von 100 bis 150 Gew.-% der Verbindung der Formel (I), durchführen.

[0057] Man erhält einen Feststoff, welcher mittels herkömmlicher Verfahren der fest/flüssig-Trennung, vorzugsweise mittels Filtration, separiert wird.

[0058] Man erhält somit das gewünschte Produkt.

[0059] Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren geht man von einer Verbindung der Formel (II) aus, welche insbesondere gemäß einer O- oder S-Alkylierungsreaktion einer Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thiobenzaldehyd der Formel (III) mit einer Carbonsäure oder ihres Derivats der Formel (IV) erhalten werden kann.

[0060] Eine erste Ausführungsform besteht darin, eine aromatische Verbindung der Formel (III) mit einer Carbonsäure oder ihrem Derivat der Formel (IV) reagieren zu lassen, wobei die Reaktion in Gegenwart einer Base, vorzugsweise in einem organischen Lösemittel, durchgeführt wird.

[0061] Eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, die O- oder S-Alkylierungsreaktion in wässrigem Milieu in Gegenwart einer Base und eines Phasentransferkatalysators durchzuführen.

[0062] Unter den Verbindungen der Formel (III) ist Salicylaldehyd bevorzugt.

[0063] Was die Carbonsäure der Formel (IV) oder deren Derivat betrifft, so kann man insbesondere Ester von α -Halogen-carbonsäuren und vorzugsweise 2-Bromhexansäuremethyl- oder -ethylester nennen.

[0064] Das Molverhältnis zwischen der Verbindung der Formel (III) und der Verbindung der Formel (IV) liegt vorteilhafterweise zwischen 1 und 1,2.

[0065] Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren

führt man die Reaktion der Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thiobenzaldehyd der Formel (III) in versalzter Form und der Carbonsäure der Verbindung (IV) oder deren Derivat in einem organischen Lösemittel durch.

[0066] Man kann eine versalzte Form der Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thiobenzaldehyd nennen, welche vorab hergestellt wird; es ist aber gleichermaßen möglich, diese in-situ durch Reaktion der Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thiobenzaldehyd und der Base herzustellen.

[0067] Somit kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Base, welche anorganisch oder organisch sein kann, eingesetzt werden.

[0068] Für die Verwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren sind organische Basen, wie Alkali- oder Erdalkalisalze, vorzugsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid, welches Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid sein kann oder ein Alkalimetallcarbonat- oder Hydrogencarbonat, vorzugsweise Natriumcarbonat, besonders geeignet.

[0069] Es ist gleichermaßen möglich, eine organische Base, wie ein quarternäres Ammoniumhydroxid oder ein Amin, zu nennen.

[0070] Als Beispiele für quarternäre Ammoniumhydroxide können insbesondere Tetraalkylammonium- oder Trialkylbenzylammoniumhydroxide, deren Alkylgruppen, identisch oder verschieden, eine lineare oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, aufweisen, genannt werden.

[0071] Man wählt insbesondere Tetramethylammoniumhydroxid, Tetraethylammoniumhydroxid oder Tetrabutylammoniumhydroxid aus.

[0072] Erfindungsgemäß ist es gleichermaßen möglich, auf Trialkylbenzylammoniumhydroxide, insbesondere auf Trimethylbenzylammoniumhydroxid, zurückzugreifen.

[0073] Als Beispiele für Amine kann man unter anderem tertiäre Amine nennen.

[0074] Unter den verwendbaren Basen können tertiäre Amine und insbesondere solche gemäß der allgemeinen Formel (VII):



genannt werden, wobei:

– die Gruppen R_3 identisch oder verschieden, Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wie Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder heterocyclische Gruppen darstellen;

– 2 Gruppen R_3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 6 Atomen bilden; insbesondere wobei:

– die Symbole R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder eine Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe oder eine Pyridinylgruppe darstellen;

– zwei Gruppen R_3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden.

[0075] Als Beispiele für derartige Amine kann man Triethylamin, Tri-n-propylamin, Tri-n-butylamin, Methyl-dibutylamin, Methyl-dicyclohexylamin, Ethyl-diisopropylamin, N-N-Diethylcyclohexylamin, Dimethyl-4-aminopyridin, N-Methylpiperidin, N-Ethylpiperidin, N-n-Butylpiperidin, 1,2-Dimethylpiperidin, N-Methylpyrrolidin und 1,2-Dimethylpyrrolidin nennen.

[0076] Unter wirtschaftlichen Aspekten wählt man aus sämtlichen Basen vorzugsweise Natrium- oder Kaliumcarbonat aus.

[0077] Obwohl die eingesetzte Form der Base eine feste Form sein soll, kann man gleichermaßen eine gelöste Base nennen. Die Konzentration der basischen Ausgangslösung ist nicht kritisch. Die verwendete Alkalimetallhydroxidlösung weist im allgemeinen eine Konzentration zwischen 10 und 50 Gew.-% auf.

[0078] Die in das Reaktionsmilieu zugegebene Basenmenge wird unter Berücksichtigung der für die Versalzung der Hydroxyl- oder Thiofunktion der Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thiobenzaldehyd notwendigen Menge ausgewählt.

[0079] Man kann die Versalzung der Hydroxyl- oder Thiolgruppe der Ausgangsverbindung der Formel (III) gegebenenfalls in einem vorangehenden Schritt durchführen. Man kann somit die Verbindung der Formel (III) entweder durch Zugabe der Base und anschließender Reaktion bei einer Temperatur, welche vorteilhafterweise zwischen 0 °C und 100 °C, vorzugsweise zwischen 25 °C und 50 °C, liegt, oder durch gleichzeitige Zugabe der Base mit der Verbindung der Formel (IV) versalzen.

[0080] Im allgemeinen variiert die Basenmenge, berechnet als Verhältnis zur Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thiobenzaldehyd, zwischen 90 und 120 % der stöchiometrischen Menge.

[0081] Erfindungsgemäß findet die O- oder S-Alkylierungsreaktion vorteilhafterweise in flüssiger Phase statt, welche die Verbindung der Formel (III) und die Verbindung der Formel (IV) in Gegenwart einer Base enthält.

[0082] Eines der Ausgangsreagenzien kann als Re-

aktionslösemittel dienen, es ist aber gleichermaßen möglich, ein organisches Lösemittel zu nennen.

[0083] Man wählt ein organisches Lösemittel, welches weniger aktiv ist als die Ausgangsverbindung und welches diese vorzugsweise solubiliziert bzw. löst.

[0084] Als Beispiel für erfindungsgemäß geeignete Lösemittel kann man insbesondere gegebenenfalls halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe und aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Etheroxide nennen.

[0085] Als Beispiele für aliphatische Kohlenwasserstoffe kann man weiterhin aromatische Kohlenwasserstoffe und vorzugsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie insbesondere Benzol, Toluol, Xylole, Cumol und Benzin- bzw. Petrolfraktionen, welche aus Mischungen von Alkylbenzolen bestehen, insbesondere Fraktionen vom Typ Solvesso, genannt werden.

[0086] Was die aliphatischen oder aromatischen halogenierten Kohlenwasserstoffe betrifft, so kann man insbesondere Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan und Mono- oder Dichlorbenzol nennen.

[0087] Man kann gleichermaßen als organische Lösemittel aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Etheroxide, insbesondere Dipropyloxid, Diisopropyloxid, Dibutyloxid, Methyltertiobutylether, Ethylenglykoldimethylether (oder Glyme), Diethylenglykoldimethylether (oder Diglyme); Phenyloxid, Dioxan oder Tetrahydrofuran (THF) verwenden.

[0088] Als Beispiele für aprotische, polarere Lösemittel, welche gleichermaßen in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden können, kann man insbesondere aliphatische oder aromatische Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, Benzonitril; lineare oder cyclische Carboxamide, wie N,N-Dimethylacetamid (DMAC), Dimethylformamid (DMF), Diethylformamid oder 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) anführen.

[0089] Die bevorzugten Lösemittel sind DMAC oder DMF.

[0090] Man kann gleichermaßen eine Mischung der organischen Lösemittel verwenden.

[0091] Was die Konzentration der Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thiobenzaldehyd in dem Reaktionsmilieu anbelangt, so liegt diese vorzugsweise zwischen 2 Gew.-% und 50 Gew.-%.

[0092] Eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, Iodidionen hinzuzugeben, um die Reaktion zu beschleunigen. So kann man insbesondere Alkalimetalliodide, vorzugsweise Kaliumiodid, oder Tetraalkylammoniumiodide, vor-

zugsweise Tetrabutylammoniumiodid, nennen.

[0093] Die Menge an verwendetem Iodid, berechnet als Verhältnis zwischen Molanzahl des Iodsalzes und der Molanzahl der Verbindung der Formel (III) kann zwischen 0,05 und 0,2 variieren.

[0094] Die Temperatur der Reaktion der aromatischen Verbindung der Formel (III) mit einer Carbon säure der Formel (IV) oder deren Derivat liegt vorteilhafterweise zwischen 0 °C und 100 °C, vorzugsweise zwischen 25 °C und 50 °C.

[0095] Die Reaktion findet im allgemeinen unter Atmosphärendruck statt.

[0096] Gemäß einer nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Ausführungsform führt man das erfindungsgemäße Verfahren unter kontrollierter Inertgasatmosphäre durch. Man kann eine Edelgasatmosphäre herstellen, vorzugsweise Argon, es ist aber wirtschaftlicher, Stickstoff zu verwenden.

[0097] Aus praktischer Sicht ist das Verfahren einfach durchzuführen.

[0098] Eine erfindungsgemäße Ausführungsform besteht darin, sämtliche Reagenzien, die Base, das organische Lösemittel und gegebenenfalls die Iodidionen hinzuzuführen.

[0099] Man bringt das Milieu auf die gewählte Reaktionstemperatur.

[0100] Wie zuvor erwähnt, kann man die Versalzung in einem vorangehenden Schritt durchführen und die Verbindung der Formel (III), die Base und das organische Lösemittel hinzufügen, das Milieu auf die gewählte Temperatur bringen und anschließend die Verbindung der Formel (IV) und gegebenenfalls die Iodidionen hinzugeben; anschließend erwärmt man.

[0101] Man erhält das gewünschte Produkt, welches der Formel (II) entspricht.

[0102] Man gewinnt das erhaltene Produkt auf herkömmliche Weise.

[0103] Man kann beispielsweise die während der Reaktion gebildeten Salze durch Zugabe von Wasser entfernen und das Produkt in organischer Phase in einem Lösemittel, welches beispielsweise adäquat ist zu Isopropylether, extrahieren.

[0104] Das organische Lösemittel kann in herkömmlicher Weise mittels Evaporation bzw. Verdampfen entfernt werden.

[0105] Gemäß einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens läßt man die Verbindung

vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thiobenzaldehyd der Formel (III) mit einer Carbonsäure der Formel (IV) oder deren Derivat in wäßrigem Milieu in Gegenwart einer Base und eines Phasentransferkatalysators reagieren.

[0106] Unter dem Ausdruck "Phasentransferkatalysator" versteht man einen Katalysator, welcher in der Lage ist, ein Anion der wäßrigen Phase in die organische Phase zu überführen.

[0107] In bezug auf das erfindungsgemäße Verfahren kann man bekannte Phasentransferkatalysatoren nennen, insbesondere solche, welche in der Veröffentlichung von Jerry MARCH – Advanced Organic Chemistry, 3. Auflage, John Wiley & Sons, 1985, Seiten 320 ff., beschrieben sind.

[0108] Eine erste Kategorie von erfindungsgemäß geeigneten Phasentransferkatalysatoren stelle jene vom Typ Tris(etheramine) dar, welche in der Literatur und insbesondere in der FR-A-2 455 570 beschrieben sind.

[0109] Sie entsprechen der folgenden Formel:



wobei R_b eine Alkylgruppe mit 1 bis 24 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Alkylphenylgruppe, deren Alkylteil 1 bis 12 Kohlenstoffatome umfaßt, darstellt; A und B, identisch oder verschieden, eine lineare Alkandiyldgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen, wobei die Atome durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein können.

[0110] Als spezifische Beispiele für Katalysatoren, welche der Formel (VIII) entsprechen, kann man insbesondere Tris(3,3-dioxaheptyl)amin (TDA-1) nennen.

[0111] Die in dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt verwendeten Katalysatoren sind Oniumsalze und insbesondere quarternäre Ammonium- und/oder Phosphoniumsalze.

[0112] Die in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendbaren Oniumsalze sind solche, bei denen die Oniumionen insbesondere von Stickstoff, Phosphor, Arsen, Schwefel, Selen, Sauerstoff, Kohlenstoff oder Iod stammen und mit Kohlenwasserstoffresten koordiniert sind. Die von Stickstoff, Phosphor, Arsen stammenden Oniumionen sind vierfach koordiniert, die von Schwefel, Selen, Sauerstoff oder Kohlenstoff stammenden Oniumionen sind dreifach koordiniert, während die von Iod stammenden Oniumionen zweifach koordiniert sind.

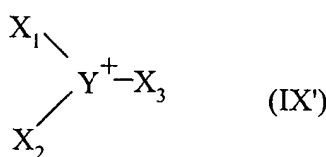
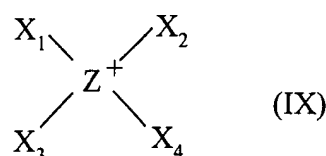
[0113] Die mit diesen verschiedenen Elementen ko-

ordinierten Kohlenwasserstoffreste sind Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, Cycloalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppen, wobei zwei koordinierte Kohlenwasserstoffreste gemeinsam eine einheitliche divalente (zweiwertige) Gruppe bilden können.

[0114] Die Natur der an diese organischen Kationen gebundenen Anionen ist nicht von kritischer Bedeutung. Sämtliche "harte" oder "intermediäre" Basen eignen sich als Anionen.

[0115] Als "harte" oder "intermediäre" Base versteht man solche Anionen, welche der herkömmlichen Definition von R. PEARSON in Journal of Chem. Ed. 45, Seiten 581 bis 587 (1968) entsprechen, wobei die Ausdrücke "hart" und "intermediär" die entsprechende Bedeutung der in diese Referenzschrift verwendeten Ausdrücke "hard" und "borderline" aufweisen.

[0116] Unter den in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendbaren Oniumionen eignen sich insbesondere solche, welche einer der folgenden Formel entsprechen:



wobei in diesen Formeln:

– Z N, P oder As darstellt;

– Y S, O, Se oder C darstellt;

– X_1 , X_2 , X_3 und X_4 , identisch oder verschieden, darstellen:

– eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer bzw. einem oder mehreren der folgenden Gruppen oder Atome: Phenyl, Hydroxyl, Halogen, Nitro, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxygruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen;

– eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen;

– eine Arylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer bzw. einem oder mehreren der folgenden Gruppen oder Atome: Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, wobei die Alkoxygruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, oder Halogen;

– wobei zwei der Gruppen X_1 bis X_4 gemeinsam eine lineare oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkadienylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden können.

[0117] Unter den "harten" oder "intermediären" Ba-

sen, welche das Anion der Oniumsalze bilden können, kann man die folgenden Ionen anführen: F^- , ClO_4^- , PF_6^- , BF_4^- , $SnCl_6^-$, $SbCl_6^-$, $B(Ph)_4^-$, PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$, $CH_3SO_3^-$, $Ph-SO_3^-$, HSO_4^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , Cl^- , Br^- , I^- und OH^- , wobei Ph eine Phenylgruppe darstellt und wobei sämtliche andere Anionen der Definition einer "harten" oder "intermediären" Base von PEARSON entsprechen.

[0118] Aus Gründen der Verfahrensvereinfachung sollten die Anionen ausgewählt sein aus PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , $H_3PO_4^-$, $CH_3SO_3^-$, $Ph-SO_3^-$, NO_3^- , SO_4^{2-} , PF_6^- , Cl^- , Br^- , I^- , wobei Ph die zuvor angegebene Bedeutung aufweist. Vorzugsweise wählt man die Anionen Br und Cl^- aus.

[0119] Als Beispiele für Oniumionen der Formel (IX) kann man die folgenden Kationen anführen:

- Tributylmethylammonium,
- Tetraethylammonium,
- Tetrabutylammonium,
- Dodecyltrimethylammonium,
- Methyltrioctylammonium,
- Heptyltributylammonium,
- Tetrahexylammonium,
- Tetraheptylammonium,
- Tetraoctylammonium,
- Benzyltrimethylammonium,
- Benzyltrimethylpropylammonium,
- Benzyltrimethyloctylammonium,
- Benzyltributylammonium,
- Benzyltriethylammonium,
- Phenyltrimethylammonium,
- Benzyltrimethyltetradecylammonium,
- Benzyltrimethylhexadecylammonium,
- Tetrabutylphosphonium,
- Trimethylpentylphosphonium,
- Trimethylphenylphosphonium,
- Diethylmethylphosphonium,
- Dicyclohexyldimethylphosphonium,
- Dimethyldiphenylphosphonium,
- Cyclohexyltrimethylphosphonium,
- Methyltribenzylphosphonium,
- Methyltri(4-methylphenyl)phosphonium,
- Ethyltri(n-propyl)phosphonium,
- Triethylpentylphosphonium,
- Hexadecyltributylphosphonium,
- Ethyltriphenylphosphonium,
- n-Butyltri(n-propyl)phosphonium,
- Tetraphenylphosphonium,
- Triphenyl(4-methylphenyl)phosphonium,
- Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium,
- Tetraphenylarsonium.

[0120] Als Beispiele für Oniumionen der Formel (IX') kann man folgende Kationen anführen:

- Triethylsulfonium,
- Triphenylsulfonium.

[0121] Unter den im Rahmen des erfindungsgemä-

ßen Verfahrens verwendbaren Oniumionen bevorzugt man meistens quaternäre Ammoniumionen und quaternäre Phosphoniumionen.

[0122] Insbesondere eignen sich Ammoniumionen, dessen vier Gruppen Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe sind.

[0123] Was die Auswahl des Anions betrifft, so bevorzugt man Br^- , Cl^- oder OH^- .

[0124] Die erfindungsgemäß geeigneten Katalysatoren sind Tributylbenzylammonium- oder Phosphoniumchlorid oder -bromid, Tetramethylammonium- oder Phosphoniumchlorid oder -bromid, Tetraethylammonium- oder Phosphoniumchlorid oder -bromid, Tetrabutylammonium- oder Phosphoniumchlorid oder -bromid.

[0125] Benzyltributylammoniumchlorid oder -bromid ist bevorzugt, wobei das Chlorderivat besonders bevorzugt ist.

[0126] Das Oniumsalz kann während des erfindungsgemäßen Verfahrens in festem Zustand oder in Form einer Lösung in einem seiner Lösemittel, meistens Wasser, hinzugegeben werden.

[0127] Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorteilhafterweise in Abwesenheit von Lösemittel durchgeführt.

[0128] Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Gegenwart einer in Wasser löslichen Base durchgeführt.

[0129] Man verwendet vorteilhafterweise Kalium- oder Natriumcarbonat oder Ammoniak.

[0130] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform verwendet man Kaliumcarbonat.

[0131] Die verwendete Basenmenge, berechnet als Verhältnis zwischen der Molanzahl der Verbindung der Formel (III) und der Molanzahl der Base, wird vorzugsweise zwischen 1 und 5 ausgewählt und beträgt besonders bevorzugt etwa 1,5.

[0132] Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren findet die O- oder S-Alkylierungsreaktion der Verbindung der Formel (III) in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators statt, wobei die eingesetzten, verschiedenen Reagenzien im allgemeinen in den nachfolgend definierten Größenverhältnissen eingesetzt werden.

[0133] Das Molverhältnis zwischen der Molanzahl der Verbindung der Formel (III) und der Molanzahl der Verbindung der Formel (IV) variiert vorzugsweise zwischen 1 und 1,2.

[0134] Was die Menge an verwendetem Katalysator betrifft, so variiert diese vorteilhafterweise derart, daß das Molverhältnis zwischen dem Katalysator und der Verbindung der Formel (III) zwischen 0,01 und 0,50, vorzugsweise zwischen 0,05 und 0,2 variiert. Die obere Grenze ist nicht kritisch und kann ohne Nachteile überschritten werden, denn der Katalysator kann zum Ende der Reaktion gegebenenfalls recycelt werden.

[0135] Wie zuvor erwähnt, wird die Reaktion in wäßrigem Milieu, vorteilhafterweise in Abwesenheit jeglicher organischer Lösemittel, durchgeführt.

[0136] Gemäß einer erfindungsgemäß bevorzugten Ausführungsform wählt man für die Verbindung der Formel (III) eine möglichst hohe Konzentration.

[0137] Die Menge an in dem Reaktionsmilieu vorhandenem Wasser beträgt im allgemeinen 30 bis 100 % des Gesamtgewichts der eingesetzten Reagenzien.

[0138] Die Reaktion wird vorteilhafterweise nach dem "Ein Topf"-Prinzip durchgeführt, wobei die Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien und der reagierenden Teilchen nicht kritisch ist.

[0139] Die Temperatur, bei welcher das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt wird, liegt im allgemeinen zwischen der Umgebungstemperatur und 80 °C. Vorzugsweise wird eine Temperatur zwischen 50 °C und 65 °C ausgewählt.

[0140] Der Reaktionsdruck ist nicht kritisch und ist im allgemeinen der Atmosphärendruck.

[0141] Um die zuvor angegebenen Temperaturen zu erreichen, arbeitet man vorzugsweise unter autogenem Druck.

[0142] Die Reaktionsdauer hängt von der Reaktionstemperatur und dem gewünschten Umsetzungsgrad ab. Wenn die Temperatur in der bevorzugten Zone liegt, kann die Reaktionsdauer in weiten Grenzen variieren, beispielsweise von 6 bis 10 Stunden.

[0143] Am Ende der Reaktion befindet sich die O- oder S-alkylierte aromatische Verbindung der Formel (II) in der organischen Phase oder bildet diese, wobei die organische Phase von der wäßrigen Phase, insbesondere mittels Dekantieren, getrennt werden kann.

[0144] Man kann die erhaltene Verbindung aus der organischen Phase mittels herkömmlich eingesetzter Verfahren isolieren, wie beispielsweise Destillation oder Extraktion mit Hilfe eines entsprechenden Lösemittels.

[0145] Erfindungsgemäß ist die Verbindung der Formel (I) ein Zwischenprodukt zur Herstellung der Verbindung der Formel (V).

[0146] In einem folgenden Schritt führt man gegebenenfalls eine Verseifung der Esterfunktion in eine Carboxylfunktion durch; dann führt man eine Cyclisierung (Ringbildung) des erhaltenen Produkts durch. Gemäß einer anderen Ausführungsform ist es in gleicher Weise möglich, die gegebenenfalls notwendige Verseifung der Verbindung der Formel (II) vor dem Nitrierungsschritt durchzuführen.

[0147] Zu diesem Zweck läßt man somit die Verbindung der Formel (I) mit einer Base in einem hydroorganischen Milieu reagieren.

[0148] Als Base kann man insbesondere Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid anführen, welche in Plättchenform oder in Form konzentrierter Lösungen, beispielsweise mit 40 %, bezogen auf Natriumcarbonat, eingesetzt werden.

[0149] Die Menge an verwendeter Base, berechnet als Verhältnis zwischen der Molanzahl der Verbindung der Formel (I) und der Molanzahl der Base, wird insbesondere zwischen 1 und 5, vorzugsweise zwischen 1 und 2, ausgewählt.

[0150] Die Base wird in wäßrigem oder hydroorganischem Milieu gelöst.

[0151] Man kann insbesondere ein polares organisches Lösemittel nennen.

[0152] Als Beispiele für erfindungsgemäß geeignete organische Lösemittel kann man vorzugsweise aliphatische Alkohole, wie Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol, Ethylenglykol; cycloaliphatische Alkohole, insbesondere Cyclohexanol und arylaliphatische Alkohole und besonders bevorzugt Benzylalkohol anführen. Man kann gleichermaßen Monomethyl-, Monoethyl-, Monopropyl-, Monobutylether, Ethylenglykol, welche unter der kommerziellen Bezeichnung Cellosolves[®] vertrieben werden, nennen.

[0153] Die Konzentration der Verbindung der Formel (I) in dem Reaktionsmilieu (Wasser + organische Lösemittel) variiert vorteilhafterweise zwischen 5 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 5 und 20 Gew.-%.

[0154] Das Volumenverhältnis zwischen dem organischen Lösemittel und Wasser kann beispielsweise zwischen 0,1 und 0,9 variieren, und es liegt vorzugsweise bei 0,1 bis 0,2.

[0155] Die Wahl des organischen Lösemittels und das Wasser/organisches Lösemittel-Verhältnis und derart bestimmt, daß die erhaltene Lösung homogen

ist.

[0156] Man führt die Verseifungsreaktion bei einer Temperatur zwischen der Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung, vorzugsweise bei einer Temperatur bei etwa 50 °C, durch.

[0157] Unter Umgebungstemperatur versteht man im allgemeinen eine Temperatur zwischen 15°C und 25 °C.

[0158] Gemäß einer praktischen Ausführungsform der Erfindung gibt man die Verbindung der Formel (I) in das wäßrige oder hydroorganische Milieu, dann gibt man die Base hinzu, und anschließend bringt man das Reaktionsmilieu auf die gewählte Temperatur.

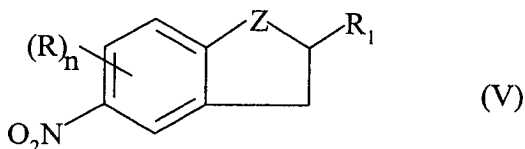
[0159] Am Ende der Reaktion neutralisiert man gegebenenfalls den Basenüberschuß mittels einer sauren Lösung, vorzugsweise einer Lösung einer anorganischen Säure oder eines anorganischen Salzes, wie beispielsweise Salzsäure oder Ammoniumchlorid.

[0160] Das erhaltene Produkt präzipitiert bzw. fällt aus, anschließend separiert man es mittels herkömmlicher Verfahren der festflüssig-Trennung, vorzugsweise mittels Filtration.

[0161] Man kann die Cyclisierung des erhaltenen Produkts gemäß der Lehre des Standes der Technik durchführen, beispielsweise in Essigsäureanhydrid und in Gegenwart von Natriumacetat (Brady, W. T.; Gu, Y.-Q., J. HeterocyclChem. 1988, 25, 969–971).

[0162] Was die Temperatur der Cyclisierungsreaktion betrifft, so wird diese vorteilhafterweise zwischen der Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Reaktionslösemittels ausgewählt.

[0163] Man erhält ein Derivat vom Typ Benzofuran oder Benzothiophen, welches in 4-Position nitriert ist und der Formel (V) entspricht:



wobei in der Formel (V) R, R₁, Z und n die zuvor angegebene Bedeutung haben, durch eine gegebenenfalls durchgeführte Verseifung der Verbindung der Formel (I), wenn R₂ eine Esterfunktion ist, gefolgt von einer Cyclisierung (Ringbildung).

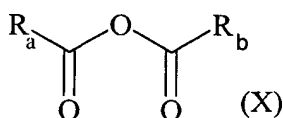
[0164] Eine weitere Ausführungsform der Cyclisierung der Verbindung der Formel (I) besteht darin, die Cyclisierung in einem ein Carbonsäureanhydrid ent-

haltendes Milieu in Gegenwart einer Base, welche ausgewählt ist aus Metall- oder Ammoniumcarbonaten und/oder -hydrogencarbonaten.

[0165] Als geeignete Basen kann man insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonate und -hydrogencarbonate nennen. Man kann Cäsiumcarbonat nennen, man bevorzugt jedoch Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat.

[0166] Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren führt man die Cyclisierung der aromatischen Verbindung vorzugsweise der Formel (I) in einem Carbonsäureanhydrid durch.

[0167] Dieses letztere entspricht insbesondere der folgenden Formel:



wobei in der Formel (X):

– R_a und R_b, identisch oder verschieden, eine gegebenenfalls substituierte monovalente (einwertige) Kohlenwasserstoffgruppe, welche eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, acyclische aliphatische Gruppe sein kann; eine gesättigte, ungesättigte oder aromatische, monocyclische carbocyclische Gruppe darstellen,

– R_a und R_b gemeinsam eine lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte divalente (zweiwertige) aliphatische Gruppe mit mindestens zwei Kohlenstoffatomen bilden können.

[0168] Die Gruppen R_a und R_b werden vorzugsweise derart ausgewählt, daß das Anhydrid unter den Reaktionsbedingungen flüssig ist.

[0169] Das verwendete Anhydrid kann gegebenenfalls cyclisch sein.

[0170] Genauer gesagt, kann man ein cyclisches Anhydrid mit 5 bis 10 Ringatomen nennen, welches gegebenenfalls eine Doppelbindung aufweisen kann, wobei eines der Atome durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann.

[0171] Die bevorzugt verwendeten cyclischen Anhydride sind gesättigt oder weisen eine Doppelbindung auf und besitzen 5 oder 6 Ringatome.

[0172] Der Ring kann mindestens einen Substituenten aufweisen. Als bevorzugte Beispiele für die Substituenten kann man insbesondere lineare oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl oder Halogenatome oder eine Trihalogenmethylgruppe nennen.

[0173] In bezug auf die Verwendung eines nichtcyclischen Anhydrids der Formel (X) stellen die Gruppen R_a und R_b , identisch oder verschieden, insbesondere dar:

– Eine lineare oder verzweigte, acyclische aliphatische Gruppe mit insbesondere 1 bis 24, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, welche gesättigt oder eine bis mehrere ungesättigte Bindungen auf der Kette, im allgemeinen 1 bis 3 ungesättigte Bindungen, welche einfache Doppeldingungen sein können, aufweist, wobei die Kohlenwasserstoffkette durch eine der folgenden Gruppen -O-; -CO- unterbrochen sein kann; und/oder Träger mindestens eines Substituenten, insbesondere -X; $-CX_3$, sein kann;

– eine gesättigte, ungesättigte oder aromatische carbocyclische Gruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls Träger mindestens eines Halogenatoms, vorzugsweise Chlor oder Brom, sein kann.

– In bezug auf die präzisierten Gruppen stellen R_a und R_b vorzugsweise dar:

– Eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls Träger in mindestens eines Halogenatoms ist;

– eine Cyclohexyl- oder Phenylgruppe, welche gegebenenfalls Träger in mindestens eines Halogenatoms oder einer Trihalogenmethylgruppe sein kann.

[0174] Als Beispiele für Anhydride kann man anführen:

- Essigsäureanhydrid,
- Propansäureanhydrid,
- Isobuttersäureanhydrid,
- Trichloressigsäureanhydrid,
- Trifluoressigsäureanhydrid,
- Benzoesäureanhydrid,
- Monochloracetylsäureanhydrid,
- Dichloracetylsäureanhydrid,
- Pivalinsäureanhydrid.

[0175] Unter den vorgenannten Anhydriden ist Essigsäureanhydrid bevorzugt.

[0176] Die Erfindung schließt nicht aus, daß das Carbonsäureanhydrid ausgehend von einer Carbonsäure in dem Milieu erzeugt wird.

[0177] Eine gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Ausführungsform weist ein organisches Lösemittel auf.

[0178] Zahlreiche Vorgaben bestimmen die Wahl des organischen Lösemittels.

[0179] Eine erste Eigenschaft des organischen Lösemittels ist, daß es in dem Reaktionsmilieu stabil ist.

[0180] Eine zweite Eigenschaft ist, daß das Lösemittel einen hohen Siedepunkt, vorzugsweise größer als oder gleich 50 °C, aufweist.

[0181] Als Beispiele für erfindungsgemäß geeignete Lösemittel kann man insbesondere gegebenenfalls halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe und aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Etheroxide nennen. Beispiele derartiger Lösemittel werden nachfolgend angeführt.

[0182] Als polarere, aprotische Lösemittel, welche in dem erfindungsgemäßen Verfahren gleichermaßen eingesetzt werden können, kann man insbesondere lineare oder cyclische Carboxamide, wie N,N-Dimethylacetamid (DMAC), N,N-Diethylacetamid, Dimethylformamid (DMF), Diethylformamid oder 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP); Dimethylsulfoxid (DMSO); Hexamethylphosphotriamid (HMPT); Tetramethylharnstoff; nitrierte Verbindungen, wie Nitromethan, Nitroethan, 1-Nitropropan, 2-Nitropropan oder deren Mischungen, Nitrobenzol; aliphatische oder aromatische Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril, Butannitril, Isobutannitril, Benzonnitril, Benzylcyanid; Tetramethylsulfon (Sulfolan) nennen.

[0183] Man kann gleichermaßen Mischungen der Lösemittel verwenden.

[0184] Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Cyclisierung der Ausgangsverbindung in Gegenwart einer Base und eines Carbonsäureanhydrids durchgeführt.

[0185] Genauer gesagt, variiert die Menge an Base, berechnet als Verhältnis zwischen der Molanzahl der Base und der Molanzahl der Ausgangsverbindung, welche vorzugsweise der Formel (I) entspricht, zwischen 0,05 und 1,0 und liegt vorzugsweise zwischen 0,1 und 0,2.

[0186] Die Menge an verwendetem Carbonsäureanhydrid ist derart, daß das Carbonsäureanhydrid/Verbindung der Formel (I)-Molverhältnis vorzugsweise zwischen 2 und 10 variiert.

[0187] Gemäß der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Ausführungsform, welche darin besteht, ein organisches Lösemittel zu verwenden, ist die Menge an verwendetem Carbonsäureanhydrid derart, daß das Carbonsäureanhydrid/Verbindung der Formel (I)-Molverhältnis vorzugsweise zwischen 1 und 3, besonders bevorzugt zwischen 1 und 2, variiert.

[0188] Was die Menge des eingesetzten organischen Lösemittels betrifft, so wird diese in Abhängigkeit von der Natur des gewählten organischen Lösemittels bestimmt.

[0189] Sie wird derart bestimmt, daß die Konzentration der Verbindung bzw. des Substrats in dem organischen Lösemittel vorzugsweise zwischen 1 und 10 mol/l, vorzugsweise zwischen 2 und 3 mol/l, liegt.

[0190] Die Cyclisierungsreaktion der Ausgangsverbindung findet bei einer Temperatur statt, welche vorwiegend zwischen 50 °C und 160 °C, vorzugsweise zwischen 100 °C und 140 °C, liegt.

[0191] Die Cyclisierungsreaktion wird im allgemeinen unter Atmosphärendruck, jedoch vorzugsweise unter einer kontrollierten Inertgasatmosphäre, durchgeführt.

[0192] Man kann eine Atmosphäre aus Edelgasen herstellen, vorzugsweise Argon; es ist jedoch wirtschaftlicher, Stickstoff zu verwenden.

[0193] Aus praktischer Sicht ist die Reaktion einfach durchzuführen.

[0194] Die Reihenfolge der Verwendung der Reagenzien ist nicht kritisch. Eine bevorzugte Ausführungsform besteht darin, daß gegebenenfalls vorhandene organische Lösemittel, die Verbindung bzw. das Substrat, das Carbonsäureanhydrid und anschließend die Base zu beladen bzw. hinzuzufügen; und man erwärmt diese auf die gewünschte Temperatur.

[0195] Am Ende der Reaktion erhält man das cyclisierte Produkt, welches der Formel (V) entspricht und welches in herkömmlicher Weise gewonnen werden kann.

[0196] Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von 2-n-Butyl-5-nitrobenzofuran.

[0197] Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfindung, ohne sie jedoch zu beschränken.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäure.

[0198] 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäure kann in folgender Weise hergestellt werden: In einen 250ml-Vierhalsreaktor, welcher mit einem halbmondförmigen Teflonrührer, einem Thermometer, einem 50ml-Tropftrichter, einem schlangenförmigen Kühler und einer Stickstoffzufuhr versehen ist, gibt man nacheinander 29,5 g 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäuremethylester und 148 ml Wasser.

[0199] Man gibt in 20 Minuten 8,4 g einer wäßrigen 50%igen Natriumhydroxidlösung hinzu.

[0200] Nach 15 Minuten unter Rühren bei einer Temperatur von etwa 25 °C wird das Reaktionsmilieu für zwei Stunden auf etwa 50 °C erwärmt.

[0201] Das erhaltene durchsichtige Milieu mit roter Färbung wird teilweise unter reduziertem Druck (20

mm Hg) verdampft (50 ml), um gebildetes Methanol zu entfernen, und anschließend mit 50 ml Wasser verdünnt.

[0202] Der pH-Wert des Reaktionsmilieus wird durch allmähliche Zugabe von 10,8 g konzentrierter Salzsäure um etwa 1,8 verändert, wobei die Temperatur auf etwa 45 °C unter Rühren beibehalten wird.

[0203] Nach einer Stunde unter Rühren wird die Temperatur für 20 Minuten auf etwa 55 °C gebracht und anschließend wird das Milieu bei Umgebungstemperatur für 12 Stunden belassen.

[0204] Das feste Produkt wird mittels Filtration über einer Glasfritte Nr. 3 abgetrennt und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, anschließend für 12 Stunden bei einer Temperatur von etwa 55 °C im Ofen getrocknet.

[0205] Man erhält somit 26,8 g 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäure in Form eines klaren gelben Feststoffs, welcher bei 110 bis 110 °C schmilzt und mittels potentiometrischer Analyse auf 97,5 % bezifert wurde.

[0206] Sein NMR-Spektrum ist das folgende: ¹H-RMN (d6-DMSO): δ 0,91 (t, 3H, CH₃); 1,38 (m, 2H, CH₂-CH₃); 1,51 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 2,02 (m, 2H, CH₂-CH); 5,24 (t, 1H, CH); 7,34 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH); 8,44 (d, J = 2 Hz, 1H, ArH); 8,47 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H, ArH); 10,42 (s, 1H, CHO); 13,45 (breiter Peak, 1H, COOH).

Beispiel 2: Herstellung von 2-(2-Formylphenoxy)hexansäure.

[0207] 2-(2-Formylphenoxy)hexansäure kann in folgender Weise hergestellt werden:

In einen 250ml-Vierhalsreaktor, welcher einen halbmondförmigen Teflonrührer, ein Thermometer, einen 50ml-Tropftrichter, einen schlangenförmigen Kühler und eine Stickstoffzufuhr aufweist, gibt man nacheinander 29,5 g 2-(2-Formylphenoxy)hexansäuremethylester und 148 ml Wasser.

[0208] Man gibt für 20 Minuten 10,4 g einer wäßrigen 50%igen Natriumhydroxidlösung hinzu.

[0209] Nach 15 Minuten unter Rühren bei einer Temperatur von etwa 25 °C wird das Reaktionsmilieu für zwei Stunden auf etwa 50 °C erwärmt.

[0210] Das erhaltene durchsichtige bzw. klare Milieu wird unter reduziertem Druck (20 mm Hg) teilweise verdampft (50 ml), um gebildetes Methanol zu entfernen, und anschließend mit 50 ml Wasser verdünnt.

[0211] Der pH-Wert des Reaktionsmilieus wird durch allmähliche Zugabe von 10,8 g konzentrierter

Salzsäure um etwa 1,8 verändert, wobei die Temperatur bei etwa 45 °C unter Rühren belassen wird.

[0212] Nach einer Stunde unter Rühren wird die Temperatur des Milieus für 20 Minuten auf etwa 55 °C gebracht, anschließend wird das Milieu für 12 Stunden bei Umgebungstemperatur belassen.

[0213] Der Feststoff wird mittels Filtration über einer Glasfritte Nr. 3 abgetrennt und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen und anschließend für 12 Stunden bei einer Temperatur von etwa 55 °C in einem Ofen getrocknet.

[0214] Man erhält so 27,4 g 2-(2-Formylphenoxy)hexansäure in Form eines klaren gelben Feststoffs, welcher mittels potentiometrischer Analyse auf 98 % bestimmt wurde.

Beispiel 3: Herstellung von 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäuremethylester.

[0215] 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäuremethylester kann in folgender Weise hergestellt werden: In einem 250ml-Vierhalskolben, welcher einen halbmondförmigen Teflonrührer, ein Thermometer, einen 50 ml-Tropftrichter, einen schlangenförmigen Kühler und eine Stickstoffzufuhr aufweist, gibt man 123 g einer 96%igen konzentrierten Schwefelsäure.

[0216] Das Reaktionsmilieu wird auf eine Temperatur von etwa 5 °C gekühlt, anschließend gibt man bei derselben Temperatur 30 g (0,12 mol) 2-(2-Formylphenoxy)hexansäuremethylester hinzu.

[0217] Nach 15 Minuten unter Rühren gibt man in 2 Stunden 15,9 g (0,126 mol) einer Sulfonitrierungsmischung (50/50) hinzu, wobei die Temperatur des Reaktionsmilieus bei etwa 5 °C belassen wird, dann gibt man in 30 Minuten 76,9 g Eis hinzu, was zu einem H₂SO₄-Gehalt von 60 % führt.

[0218] Die Reaktionsmischung wird über einer Glasfritte Nr. 3 nach 10 Minuten Rühren filtriert.

[0219] Das erhaltene Rohprodukt wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen.

[0220] Die dekantierte bzw. abgenommene organische Phase wird in einem Rotationsverdampfer bei 20 bis 70 °C unter 20 mm Quecksilber (Dauer: 2 Stunden) aufkonzentriert.

[0221] Man erhält somit 32,7 g eines festen gelb-beigefarbenen Produkts mit einer Ausbeute an 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäuremethylester von 92,4 %, welcher mittels Gasphasenchromatographie auf 96,7 % beziffert wurde.

[0222] Sein NMR-Spektrum ist das folgende:

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 0,91 (t, 3H, CH₃); 1,38 (m, 2H, CH₂-CH₃); 1,51 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 2,02 (m, 2H, CH₂-CH); 5,24 (t, 1H, CH); 7,34 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH); 8,44 (d, J = 2 Hz, 1H, ArH); 8,47 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H, ArH); 10,42 (s, 1H, CHO); 13,45 (breiter Peak, 1H, COOH).

Beispiel 4: Herstellung von 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäure.

[0223] 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäure

kann in folgender Weise hergestellt werden:

In einem 250ml-Vierhalskolben, welcher einen halbmondförmigen Teflonrührer, ein Thermometer, einen 50ml-Tropftrichter, einen schlangenförmigen Kühler und eine Stickstoffzufuhr aufweist, gibt man 123 g einer 96%igen konzentrierten Schwefelsäure.

[0224] Das Reaktionsmilieu wird auf eine Temperatur von etwa 5 °C gekühlt, anschließend gibt man bei derselben Temperatur 28,4 g (0,12 mol) 2-(2-Formylphenoxy)hexansäure hinzu.

[0225] Nach 15 Minuten unter Rühren gibt man in 2 Stunden 15,9 g (0,126 mol) Sulfonitrierungsmischung (50/50) hinzu, wobei die Temperatur des Reaktionsmilieus bei etwa 5 °C belassen wird, dann gibt man in 30 Minuten 76,9 g Eis hinzu, was zu einem H₂SO₄-Gehalt von 60 % führt.

[0226] Die Reaktionsmischung wird über einer Glasfritte Nr. 3 filtriert.

[0227] Der erhaltene Feststoff wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen.

[0228] Die dekantierte bzw. abgenommene organische Phase wird in einem Rotationsverdampfer bei 20 bis 70 °C unter 20 mm Quecksilber (Dauer: 2 Stunden) aufkonzentriert.

[0229] Man erhält somit 32,1 g eines gelb-beigefarbenen festen Produkts, welches eine Ausbeute an 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäure von 95 % aufweist, welche mittels Flüssigphasenchromatographie auf 97 % beziffert wurde.

[0230] Sein NMR-Spektrum ist das folgende:

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ 0,91 (t, 3H, CH₃); 1,38 (m, 2H, CH₂-CH₃); 1,51 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 2,02 (m, 2H, CH₂-CH); 5,24 (t, 1H, CH); 7,34 (d, J = 9 Hz, 1H, ArH); 8,44 (d, J = 2 Hz, 1H, ArH); 8,47 (dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz, 1H, ArH); 10,42 (s, 1H, CHO); 13,45 (breiter Peak, 1H, COOH).

Beispiel 5: Herstellung von 2-(2-Formylphenoxy)hexansäuremethylester

[0231] 2-(2-Formylphenoxy)hexansäuremethylester kann in folgender Weise hergestellt werden: In einem 11-Vierhalsreaktor, welcher einen halbmondformigen Rührer, ein Thermometer, einen schlangenförmigen Kühler und einen 500ml-Tropftrichter aufweist, gibt man nacheinander unter kontrollierter Atmosphäre 87,1 g (0,714 mol) Salicylaldehyd, 158,2 g (0,756 mol) 2-Bromhexansäuremethylester, 103,5 g (0,75 mol) Kaliumcarbonat und 5,9 g (0,0355 mol) Kaliumiodid.

[0232] Man gibt 400 g Dimethylformamid hinzu und das Gemisch wird unter Rühren auf eine Temperatur von etwa 80 °C für 4 Stunden erwärmt.

[0233] Nach Rückkehr auf eine Temperatur von etwa 25 °C wird die Reaktionsmischung über einer Glasfritte Nr. 3 filtriert und mit 50 g Dimethylformamid gewaschen.

[0234] Das Filtrat wird mittels Evaporation unter reduziertem Druck (25–40 mbar) aufkonzentriert, anschließend mit 100 ml Wasser verdünnt und nacheinander einmal mit 100 ml Dichlormethan und 50 ml Dichlormethan extrahiert.

[0235] Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen und mittels Evaporation unter reduziertem Druck bis zur Trockenheit aufkonzentriert.

[0236] Man erhält so 176,1 g einer klaren gelben Flüssigkeit, was einer Ausbeute von 98,6 % 2-(2-Formylphenoxy)hexansäuremethylester entspricht, welche mittels Gasphasenchromatographie auf 99,6 % beziffert wurde.

Beispiel 6: Herstellung von 2-(2-Formylphenoxy)hexansäuremethylester.

[0237] 2-(2-Formylphenoxy)hexansäuremethylester kann in folgender Weise hergestellt werden: In einem 21-Vierhalsreaktor, welcher einen halbmondformigen Rührer, ein Thermometer, einen schlangenförmigen Kühler und einen 1.000 ml-Tropftrichter enthält, gibt man nacheinander unter kontrollierter Atmosphäre 130,6 g (1,071 mol) Salicylaldehyd, 237,3 g (1,134 mol) 2-Bromhexansäuremethylester, 155,2 (1,125 mol) Kaliumcarbonat.

[0238] Man gibt 600 g Dimethylformamid hinzu und das Gemisch wird unter Rühren auf eine Temperatur von etwa 80 °C für 4 Stunden erwärmt.

[0239] Nach Rückkehr auf eine Temperatur von etwa 25 °C wird die Reaktionsmischung über einer Glasfritte Nr. 3 filtriert und mit 75 g Dimethylformamid

gewaschen.

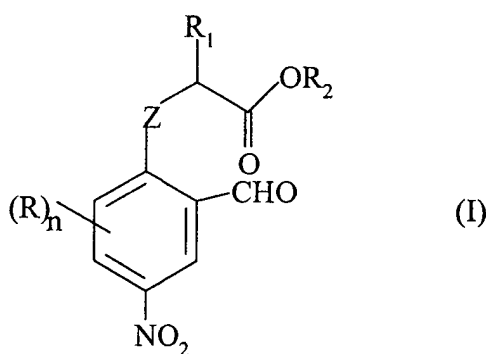
[0240] Das Filtrat wird mittels Evaporation unter reduziertem Druck (25–40 mbar) aufkonzentriert, anschließend mit 150 ml Wasser verdünnt und nacheinander einmal mit 150 ml Dichlormethan und 75 ml Dichlormethan extrahiert.

[0241] Die vereinigten organischen Phasen werden mit 75 ml Wasser gewaschen und mittels Verdampfen unter reduziertem Druck bis zur Trockenheit aufkonzentriert.

[0242] Man erhält somit 265 g einer klaren gelben Flüssigkeit, was einer Ausbeute von 98,9 % 2-(2-Formylphenoxy)hexansäuremethylester entspricht, welcher mittels Gasphasenchromatographie auf 99,6 % beziffert wurde.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung nitroaromatischer Verbindungen der Formel (I):

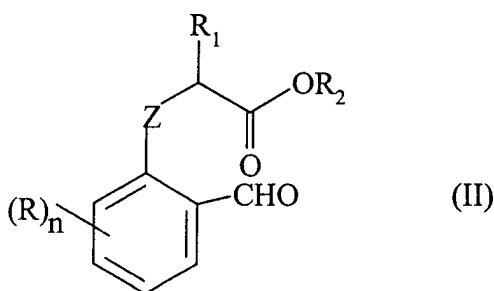


wobei:

- R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe oder eine Halogenphenylgruppe darstellt,
- R_2 ein Wasserstoffatom, eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, die eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe sein kann, eine Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe darstellt,
- Z ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom darstellt,
- R ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten darstellt,
- n eine ganze Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist, vorzugsweise gleich 0 ist,
- wobei, wenn n größer 1 ist, zwei Gruppen R und 2 aufeinanderfolgende Atome des Benzolrings miteinander einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Ring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden können,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine selektive Nitrierung einer aromatischen Verbindung in 4-Position mit Hilfe einer NO_2^+ -Quelle und in Gegenwart von Schwefelsäure durchführt, wobei die aromatische

Verbindung der Formel (II) entspricht:



wobei in der Formel (II) R, R₁, R₂, Z und n die zuvor angegebene Bedeutung haben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (II) entspricht, wobei R ein Wasserstoffatom oder eine der folgenden Gruppen darstellt:

- eine Hydroxylgruppe,
- eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl,
- eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- eine Estergruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- eine Alkylamidgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- eine Carboxamidgruppe,
- ein Halogenatom,
- eine Trifluormethylgruppe.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindung der Formel (II) entspricht, wobei R ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder eine Methoxy- oder Ethoxygruppe darstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindung der Formel (II) entspricht, wobei R₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindung der Formel (II) entspricht, wobei R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangsverbindung der Formel (II) entspricht, wobei Z ein Sauerstoffatom ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Nitrierung der Verbindung der Formel (II) durch Reaktion der letzteren mit einer NO₂⁺-Quelle in Abwesenheit oder in Gegenwart eines organischen Lösemittels, vorzugsweise eines aliphatischen halogenierten Kohlenwasserstoffs, besonders bevorzugt Dichlormethan, durchführt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Nitrierungsreagenz jede beliebige NO₂⁺-Quelle ist, vorzugsweise Stickstoffdioxid NO₂, Distickstofftrioxid N₂O₃, Distickstofftetroxid N₂O₄ oder Stickstoffmonoxid NO, gemeinsam mit einem Oxidationsmittel, wie z. B. Salpetersäure, Stickstoffdioxid oder Sauerstoff; salpetriger Säure; Nitrosylsulfat oder einem salpetrigem Salz, vorzugsweise einem Alkali-metallsalz, vorzugsweise Natrium; einem Alkylnitrit.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzte Menge an Nitrierungsreagenz eine Sulfonitrierungsmischung (Schwefelsäure/Salpetersäure-Mischung) ist.

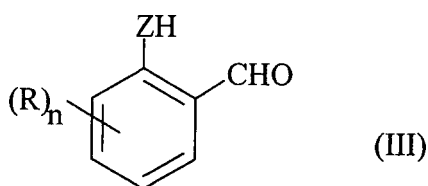
10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Salpetersäuremenge, berechnet als Molverhältnis der O- oder S-alkylierten aromatischen Verbindung/Salpetersäure, zwischen 0,9 und 1,1, vorzugsweise zwischen 0,95 und 1,05, variiert.

11. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Schwefelsäuremenge, berechnet als Molverhältnis der O- oder S-alkylierten aromatischen Verbindung/Schwefelsäure, zwischen 0,9 und 1,1, vorzugsweise zwischen 0,95 und 1,05, variiert.

12. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur für die Nitrierungsreaktion zwischen –10 °C und 20 °C, vorzugsweise zwischen –5 °C und 10 °C, liegt.

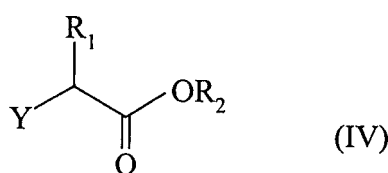
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel (II) erhalten wird durch Reaktion

- einer Verbindung vom Typ 2-Hydroxy- oder 2-Thio-benzaldehyd der Formel (III):



wobei in der Formel (III) R, Z und n die zuvor in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben,

- und einer Carbonsäure oder ihres Derivats der Formel (IV):



wobei in der Formel (IV):

- Y eine Abgangsgruppe darstellt, vorzugsweise ein Halogenatom oder eine Sulfonestergruppe der Formel –OSO₂-R, wobei R eine Kohlenwasserstoffgruppe ist,

– R_1 und R_2 die zuvor in einem der Ansprüche 1, 4 und 5 angegebene Bedeutung haben.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel (III) Salicylaldehyd ist und die Carbonsäure der Formel (IV) oder ihr Derivat 2-Bromhexansäuremethyl- oder -ethylester ist.

15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis zwischen der Verbindung der Formel (III) und der Verbindung der Formel (IV) zwischen 1 und 1,2 ausgewählt ist.

16. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine aromatische Verbindung der Formel (III) mit einer Carbonsäure der Formel (IV) oder ihrem Derivat reagieren läßt, wobei die Reaktion in Gegenwart einer Base, vorzugsweise in einem organischen Lösemittel, durchgeführt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Base eine anorganische Base sein kann, vorzugsweise ein Alkali- oder Erdalkalisalz, vorzugsweise ein Alkalimetall- und Erdalkalimetallhydroxid, welches Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid sein kann; ein Alkalimetallcarbonat oder -hydrogencarbonat, vorzugsweise Natriumcarbonat; oder eine organische Base sein kann, vorzugsweise ein quarternäres Ammoniumhydroxid oder ein tertiäres Amin.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzte Base Natrium- oder Kaliumcarbonat ist.

19. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion der Verbindung der Formel (III) in versalzter Form und der Verbindung der Formel (IV) in einem organischen Lösemittel durchgeführt ist, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffen, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Etheroxiden, aliphatischen oder aromatischen Nitrilen; linearen oder ringförmigen Carboxamiden, vorzugsweise N,N-Dimethylacetamid oder Dimethylformamid.

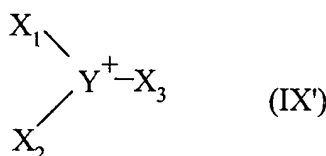
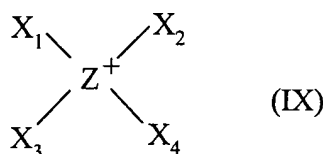
20. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man Iodidionen hinzugibt, vorzugsweise Alkalimetalliodide und bevorzugt Kaliumiodid.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion zwischen der Verbindung der Formel (III) und der Verbindung der Formel (IV) bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 100 °C, vorzugsweise zwischen 25 °C und 50 °C, durchgeführt wird.

22. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine aromatische Verbindung der Formel (III) und eine Carbonsäure oder ihr Derivat in wäßrigem Milieu in Gegenwart einer Base und eines Phasentransferkatalysators reagieren läßt.

23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Phasentransferkatalysator ein Tris(etheramin), vorzugsweise Tris(3,3-dioxaheptyl)amin, ist.

24. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Phasentransferkatalysator ein Oniumsalz ist, wobei das Onium einer der folgenden Formeln entspricht:



wobei in diesen Formeln

– Z N, P oder As darstellt;

– Y S, O, Se oder C darstellt;

– X_1 , X_2 , X_3 und X_4 , identisch oder verschieden, darstellen;

– eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer bzw. einem oder mehreren der folgenden Gruppen oder Atome: Phenyl, Hydroxyl, Halogen, Nitro, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl, wobei die Alkoxygruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen;

– eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen;

– eine Arylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer bzw. einem oder mehreren der folgenden Gruppen oder Atome: Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl, wobei die Alkoxygruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, oder Halogen;

– wobei zwei der Gruppen X_1 bis X_4 gemeinsam eine lineare oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkadienylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden können.

25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Anion dieser Oniumsalze ausgewählt ist aus den folgenden Ionen: F^- , ClO_4^- , PF_6^- , BF_4^- , $SnCl_6^-$, $SbCl_6^-$, $B(Ph)_4^-$, PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$, $CH_3SO_3^-$, $Ph-SO_3^-$, HSO_4^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , Cl^- , Br^- , I^- und OH^- , wobei Ph eine Phenylgruppe darstellt, wobei das Anion dieser Oniumsalze vorzugsweise ausgewählt ist aus den Ionen Br^- , Cl^- und OH^- .

26. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Phasentransferkatalysator ausgewählt ist aus Tributylbenzylammonium oder -phosphoniumchlorid oder -bromid, Tetramethylammonium oder -phosphoniumchlorid oder -bromid, Tetraethylammonium oder -phosphoniumchlorid oder -bromid, Tetrabutylammonium oder -phosphoniumchlorid oder -bromid und vorzugsweise Tributylbenzylammoniumchlorid oder -bromid darstellt.

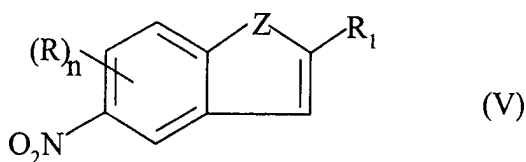
27. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Base ausgewählt ist aus Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und Ammoniak und vorzugsweise Kaliumcarbonat ist.

28. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis zwischen Katalysator und der Verbindung der Formel (III) zwischen 0,01 und 0,50, vorzugsweise zwischen 0,05 und 0,2, variiert.

29. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in wäßrigem Milieu durchgeführt wird.

30. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionstemperatur zwischen Umgebungstemperatur und 80 °C, vorzugsweise zwischen 50 °C und 65 °C, variiert.

31. Verfahren zur Herstellung einer heterocyclischen Verbindung der allgemeinen Formel (V)



wobei in der Formel (V) R, R₁, Z und n die zuvor in einem der Ansprüche 1 bis 4 und 6 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Cyclisierung (Ringbildung) der Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 beschrieben, durchführt, der eine gegebenenfalls durchgeführte Verseifung der Verbindung der Formel (I) vorangeht, wenn R₂ von H verschieden ist.

32. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß man die Cyclisierung der Verbindung der Formel (I) in Gegenwart von Natriumacetat und in wasserfreiem essigsäurem Milieu (Essigsäureanhydridmilieu) durchführt.

33. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß man die Cyclisierung der Verbindung der Formel (I) in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumcarbonat und in wasserfreiem essigsäurem Milieu (Essigsäureanhydridmilieu) durchführt.

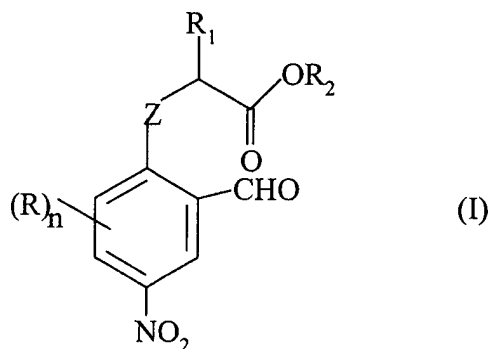
34. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß sie erhalten wird,
 – indem man eine Verbindung der Formel (II) durch Reaktion der Verbindung der Formel (III) und der Carbonsäure der Formel (IV) oder ihres Derivats in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls eines Phasentransferkatalysators durchführt,
 – indem man eine selektive Nitrierung der Verbindung der Formel (II) in 4-Position nach dem in einem der Ansprüche 1 bis 12 beschriebenen Verfahren durchführt,
 – indem man die erhaltene Verbindung der Formel (I) erforderlichenfalls einer Verseifung unterwirft für den Fall, daß R₂ von H verschieden ist,
 – indem man die Cyclisierung des erhaltenen Produkts durchführt.

35. Verfahren nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß sie erhalten wird,
 – indem man die Verbindung der Formel (II) durch Reaktion der Verbindung der Formel (III) und der Carbonsäure der Formel (IV) oder ihres Derivats in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls eines Phasentransferkatalysators herstellt,
 – indem man die erhaltene Verbindung der Formel (II) erforderlichenfalls einer Verseifung unterwirft für den Fall, daß R₂ von H verschieden ist,
 – indem man eine selektive Nitrierung der Verbindung der Formel (II), wobei in der Formel (II) R₂ ein Wasserstoffatom ist, gemäß dem in einem der Ansprüche 1 bis 12 beschriebenen Verfahren durchführt,
 – indem man die Cyclisierung des erhaltenen Produkts durchführt.

36. Verfahren nach Anspruch 34 oder 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyclisierung gemäß dem in einem der Ansprüche 32 und 33 beschriebenen Verfahren durchgeführt wird.

37. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel (V) 2-n-Butyl-5-nitrobenzofuran ist.

38. Neue nitroaromatische Verbindungen der allgemeinen Formel



wobei:

– R₁ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls mit

einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe oder eine Halogenphenylgruppe darstellt,

– R_2 ein Wasserstoffatom, eine Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, die eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe sein kann, eine Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Phenylalkylgruppe darstellt,

– Z ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom darstellt,

– R ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten darstellt,

– n eine ganze Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist, vorzugsweise gleich 0 ist,

– wobei, wenn n größer 1 ist, zwei Gruppen R und 2 aufeinanderfolgende Atome des Benzolrings miteinander einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Ring mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen bilden können,

39. Neue nitroaromatische Verbindungen nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Wasserstoffatom oder eine der folgenden Gruppen darstellt:

– eine Hydroxylgruppe,

– eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl,

– eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

– eine Estergruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

– eine Alkylamidgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

– eine Carboxamidgruppe,

– ein Halogenatom,

– eine Trifluormethylgruppe.

40. Neue nitroaromatische Verbindungen nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder eine Methoxy- oder Ethoxygruppe darstellt.

41. Neue nitroaromatische Verbindungen nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

42. Neue nitroaromatische Verbindungen nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

43. 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäure oder 2-(2-Formyl-4-nitrophenoxy)hexansäuremethyl- oder -ethylester.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen