



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 293 344 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

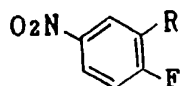
5(51) C 07 C 205/11
C 07 C 201/12

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 339 504 1	(22)	06.04.90	(44)	29.08.91
(71)	Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/25, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Deutsch, Jens, Dr. rer. nat.; Niclas, Hans-Joachim, Prof. Dr. sc. nat.; Heyer, Thomas, Dr. rer. nat.; Zölch, Lothar, Dr. rer. nat., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Organische Chemie, O - 1199 Berlin; VEB Chemiekombinat Bitterfeld, O - 4400 Bitterfeld, DE				
(74)	Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Organische Chemie, Rudower Chaussee 5, O - 1199 Berlin, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 4-Nitrofluorbenzenen				

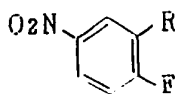
(55) 4-Nitrofluorbenzen; Halogenaustausch; Kaliumfluorid;
Polyethylenglycol
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
4-Nitrofluorbenzenen der allgemeinen Formel I aus
entsprechenden 4-Nitrochlorbenzenen. Erfindungsgemäß
erfolgt die Umsetzung der 4-Nitrochlorbenzene mit einfach
getrocknetem Kaliumfluorid in Dimethylsulfoxid bzw.
Dimethylformamid und in Gegenwart von Polyethylenglycol
5090. Die 4-Nitrofluorbenzene sind als Zwischenprodukte
für Pflanzenschutzmittel und Pharmaka, beispielsweise zur
Herstellung von antibakteriell wirksamen Präparaten,
verwendbar. Formel I



I

Patentansprüche:

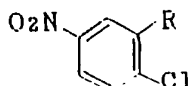
1. Verfahren zur Herstellung von 4-Nitrofluorbenzenen der allgemeinen Formel I,



I,

in der

R ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe oder einen Esterrest darstellt, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein 4-Nitrochlorbenzen der allgemeinen Formel II,



II,

in der

R die oben genannte Bedeutung hat, mit Kaliumfluorid in einem Lösungsmittel unter Zusatz eines Polyethylenglycols mit einem mittleren Molgewicht von 5090 in einem Temperaturbereich von 50 bis 220°C umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittel ein dipolar aprotisches Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 80 und 185°C erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Nitrofluorbenzenen aus entsprechenden 4-Nitrochlorbenzenen. Die Zielprodukte sind als Zwischenprodukte für Pflanzenschutzmittel und Pharmaka, beispielsweise zur Herstellung von antibakteriell wirksamen Präparaten, verwendbar.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß Fluoraromaten durch thermische Zersetzung von Diazoniumsalzen in Fluorwasserstoffsäure hergestellt werden können (H. Meinert, Fluorchemie, Akademie-Verlag, Berlin 1979, S. 137). Weiterhin ist bekannt, daß verschiedene Nitrofluorbenzene in polaren aprotischen Medien mittels Kaliumfluorid erhältlich sind (J. Am. Chem. Soc. **78**, 6034 [1956]). Diese Substitutionsmethode wird immer dann angewandt, wenn das auszutauschende Halogenatom durch Akzeptorsubstituenten in 2- und/oder 4-Position aktiviert ist.

Der Erfolg der Austauschmethode hängt jedoch von mehreren Voraussetzungen ab. Dazu zählen hohe Reaktionstemperaturen, sehr lange Reaktionszeiten, ein oftmals beträchtlicher Überschuß an Kaliumfluorid und wasserfreie Lösungsmittel (Aust. J. Chem. **20**, 1663 [1967]). Besonders problematisch erscheint die Bereitstellung von extrem trockenem Kaliumfluorid mit möglichst großer Oberfläche. Einige Hersteller bieten dafür ein spezielles sprügetrocknetes Präparat an. Eine in der Literatur beschriebene Gefriertrocknung (Tetrahedron Lett., **1989** 1271), die von verdünnter wäßriger Kaliumfluoridlösung ausgeht, erfordert einen hohen Aufwand.

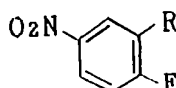
In letzter Zeit wurden verbesserte Halogenaustauschverfahren bekannt, bei denen das für die Fluorierung erforderlich solvatfreie Fluoridion durch die Anwendung teurer Katalysatoren, wie quartärer Ammoniumsalze (GB-PS 2 058 067), Kronether (DE-OS 2803259) oder Cäsiumfluorid (DE-OS 2724367) erzeugt wird. Die ebenfalls bekannte Anwendung von Polyethylenglycolen der Molgewichte 300 und 400 führte nur zu geringen Umsätzen (Chemistry Letters **1978**, 283).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung von 4-Nitrofluorbenzenen zu entwickeln, das die Nachteile der bisher bekannten Verfahren vermeidet und von einem preiswerten und in großen Mengen verfügbaren Katalysator ausgeht.

Darlegung des Wesens der Erfindung

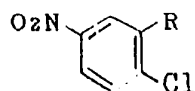
Aufgabe der Erfindung ist es, durch Wahl eines geeigneten Katalysators das Ziel der Erfindung zu erreichen. Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 4-Nitrofluorbenzenen der allgemeinen Formel I,



I

in der

R ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe oder einen Esterrest darstellt, indem erfindungsgemäß ein 4-Nitrochlorbenzen der allgemeinen Formel II,



II

in der

R die oben genannte Bedeutung hat, mit Kaliumfluorid in einem Lösungsmittel unter Zusatz eines Polyethylenglycols mit einem mittleren Molgewicht von 5090 in einem Temperaturbereich von 50 bis 220°C, vorzugsweise bei 80 bis 185°C, umgesetzt wird. Das Verfahren besteht im weitesten Sinne darin, daß das 4-Nitrochlorbenzen mit einer überschüssigen Menge Kaliumfluorid in einem Lösungsmittel unter Zusatz des Katalysators Polyethylenglycol 5090 mehrere Stunden erwärmt wird. Geeignete Lösungsmittel sind dipolar aprotische Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Sulfolan.

Als Katalysator wird ein Polyethylenglycol mit der mittleren Molmasse 5090 verwendet.

Die Reaktion wird im Temperaturbereich von 50 bis 220°C, vorzugsweise bei 80 bis 185°C, durchgeführt.

Erfindungsgemäß wird das Kaliumfluorid in eine Lösung des 4-Nitrochlorbensens und des Katalysators eingetragen, einige Zeit bei den angegebenen Reaktionstemperaturen gerührt und danach abgekühlt. Anschließend wird im Falle destillierbarer Endprodukte der Niederschlag abgetrennt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Im Falle gut kristallisierender Endprodukte gießt man den Reaktionsansatz in Wasser und saugt den erhaltenen Niederschlag ab. Zur weiteren Reinigung wird das Reaktionsprodukt entweder direkt umkristallisiert oder es wird mit einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise n-Hexan, extrahiert und anschließend das extrahierte Produkt umkristallisiert.

Die Zielprodukte wurde gaschromatographisch untersucht und mit authentischem Material verglichen. Danach weisen die erhaltenen Rohprodukte durchschnittlich 5% Verunreinigungen auf. Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Kaliumfluorid wird lediglich durch mehrstündiges Erhitzen im Vakuum von 12 Torr auf etwa 80°C aktiviert.

Der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Katalysator wurde bezüglich seiner Wirksamkeit mit anderen Katalysatoren verglichen. Zu diesem Zweck wurde 3,4-Dichlor-nitrobenzen mit Kaliumfluorid in Gegenwart verschiedener Polyethylenglycols umgesetzt. Die in der Tabelle aufgeführten Testergebnisse zeigen, daß die mit Polyethylenglycol 5090 erreichbaren Ausbeuten an 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzen am höchsten sind.

Tabelle 1: Vergleichsuntersuchungen zur Umsetzung von 3,4-Dichlor-nitrobenzen mit Kaliumfluorid in Gegenwart verschiedener Polyethylenglycole

Polyethylenglycol (PEG)	Ausbeute an 3-Chlor-4-fluor-nitrobenzen ¹⁾
PEG 5090	57 %
PEG 3000	49 %
PEG 200	21 %
ohne PEG	32 %

¹⁾ Reaktionsbedingungen: 0,1 mol 3,4-Dichlor-nitrobenzen, 3 Moläquivalente KF und 1,5 g PEG werden in 30 ml DMF 30 h unter Rückfluß erhitzt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

3-Chlor-4-fluor-nitrobenzen

19,2 g (0,1 mol) 3,4-Dichlor-nitrobenzen werden in 35 ml getrocknetem Dimethylformamid gelöst, 1,5 g Polyethylenglycol 5090 zugegeben und in der so bereiteten Lösung 26,1 g (= ca. 0,45 mol) trockenes, fein gepulvertes Kaliumfluorid suspendiert. Anschließend rührt man 27 Stunden unter Rückfluß bei Feuchtigkeitsausschluß, läßt danach erkalten, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid gründlich aus. Die vereinigten Filtrate werden fraktioniert destilliert. Man erhält zunächst 26,5 ml (76% der eingesetzten Menge) Dimethylformamid bei K_{P12} 41–42°C zurück. Danach destilliert das Zielprodukt.

Ausbeute: 12,45 g (71%), K_{P12} 104–105°C, Schmp. 40–43°C

Beispiel 2

3-Chlor-4-fluor-nitrobenzen

19,2 g (0,1 mol) 3,4-Dichlor-nitrobenzen werden in 20 ml getrocknetem Dimethylsulfoxid gelöst, 1,5 g Polyethylenglycol 5090 zugegeben und in der so bereiteten Lösung 7 g (= ca. 0,12 mol) trockenes, fein gepulvertes Kaliumfluorid suspendiert. Anschließend rührt man 13 Stunden bei einer Innentemperatur von 153°C und Feuchtigkeitsausschluß, läßt danach erkalten, versetzt mit 250 ml gesättigter Kochsalzlösung und schüttelt dreimal mit je 75 ml Diethylether aus. Die vereinigten organischen Extrakte werden einmal mit 250 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, nach Phasentrennung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das so erhaltene Rohprodukt wird im Vakuum über eine kurze Dornkolonne fraktioniert.

Ausbeute: 14,7 g (84%), K_{P12} 104–105°C, Schmp. 40–43°C

Beispiel 3

2-Fluor-5-nitro-benzonitril

18,26 g (0,1 mol) 2-Chlor-5-nitro-benzonitril werden in 20 ml getrocknetem Dimethylformamid gelöst, 1,5 g Polyethylenglycol 5090 zugegeben und in der so bereiteten Lösung 8,7 g (= ca. 0,15 mol) trockenes, fein gepulvertes Kaliumfluorid suspendiert. Anschließend rührt man 11 Stunden bei einer Innentemperatur von 100°C unter Feuchtigkeitsausschluß, läßt danach erkalten, gießt in 200 ml Wasser, saugt den erhaltenen Niederschlag ab und wäscht ihn zweimal mit je 10 ml Wasser aus. Man erhält 15,15 g (91 % der Theorie) rohes 2-Fluor-5-nitro-benzonitril vom Schmp. 69–72°C. Die weitere Reinigung erfolgt durch Extraktion mit n-Hexan unter Verwendung eines Soxhlet-Apparates und Umkristallisation des extrahierten Produktes aus Ethanol.

Ausbeute: 13,25 g (80%), Schmp. 73–75°C

Beispiel 4

2-Fluor-5-nitro-benzonitril

18,26 g (0,1 mol) 2-Chlor-5-nitro-benzonitril werden in 19 ml getrocknetem Dimethylsulfoxid gelöst, 1,5 g Polyethylenglycol 5090 zugegeben und in der so bereiteten Lösung 7 g (= ca. 0,12 mol) trockenes, fein gepulvertes Kaliumfluorid suspendiert. Anschließend rührt man 13 Stunden bei einer Innentemperatur von 80°C unter Feuchtigkeitsausschluß, läßt danach erkalten, gießt in 200 ml Wasser, saugt den erhaltenen Niederschlag ab und wäscht ihn zweimal mit je 10 ml Wasser aus. Man erhält 15,95 g (96 % der Theorie) rohes 2-Fluor-5-nitro-benzonitril vom Schmp. 70–74°C, das aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 13,95 g (84%), Schmp. 73–75°C

Beispiel 5

2-Fluor-5-nitro-benzoesäuremethylester

21,55 g (0,1 mol) 2-Chlor-5-nitro-benzoesäuremethylester werden in 30 ml getrocknetem Dimethylformamid gelöst, 1,5 g Polyethylenglycol 5090 zugegeben und in der so bereiteten Lösung 17,4 g (= ca. 0,3 mol) trockenes, fein gepulvertes Kaliumfluorid suspendiert.

Anschließend rührt man 12 Stunden bei einer Innentemperatur von 140°C unter Feuchtigkeitsausschluß, läßt danach erkalten, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid gründlich aus. Die vereinigten Filtrate werden fraktioniert destilliert. Man erhält zunächst 22,5 ml (75 % der eingesetzten Menge) Dimethylformamid zurück.

Ausbeute: 10,55 g (53%), $K_{p0,8-1}$ 122–126°C, Schmp. 42–44°C

Beispiel 6

4-Fluor-nitrobenzen

15,76 g (0,1 mol) 4-Chlor-nitrobenzen werden in 16 ml getrocknetem Dimethylsulfoxid gelöst, 1,5 g Polyethylenglycol 5090 zugegeben und in der so bereiteten Lösung 7 g (= ca. 0,12 mol) trockenes, fein gepulvertes Kaliumfluorid suspendiert.

Anschließend rührt man 13 Stunden bei einer Innentemperatur von 185°C und Feuchtigkeitsausschluß. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 2.

Das erhaltene Rohprodukt wird im Vakuum über eine kurze Dornkolonne fraktioniert.

Ausbeute: 10,0 g (71%), K_{p13-14} 90–92°C