



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 683691 A5

⑤① Int. Cl.⁵: C 07 D 493/10
C 07 D 519/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 1859/90

㉔ Anmeldungsdatum: 01.06.1990

㉔ Priorität(en): 10.06.1989 GB 8913415

㉔ Patent erteilt: 29.04.1994

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.04.1994

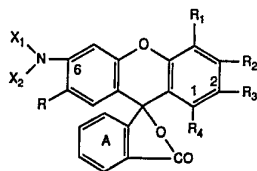
㉔ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

㉔ Erfinder:
Bedeckovic, Davor, Dr., Biel-Benken BL
Pool, Jerry Lee, Greensboro/NC (US)
Williams, Brian John, Poynton/Stockport/Ches (GB)
Garner, Robert, Dr., Greenmount/Bury/Lancs (GB)
Henshall, John Barry, Dr.,
Chorlton-cum-Hardy/Manchester (GB)

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Fluoranverbindungen.**

⑤⑦ Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung einer Fluoranverbindung der Formel

(1)

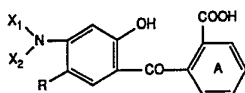


worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂ sowie die im Ring A gegebenenfalls vorhandenen Substituenten die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

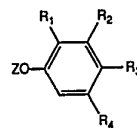
(a) eine Ketosäure der Formel

(2)



mit einem substituierten Phenolderivat der Formel

(3)



umsetzt, worin Z Wasserstoff, Niederalkyl, Formyl oder Niederalkanoyl bedeutet und A, R, R₁, R₂, R₃, R₄, X₁ und X₂ die angegebenen Bedeutungen besitzen,

- (b) das Reaktionsprodukt zu einer wässrig-organischen Lauge aus einem unpolaren organischen Lösungsmittel und einer Base bei einer Temperatur von 50 bis 90 °C gibt,
- (c) die organische Phase abtrennt und
- (d) das organische Lösungsmittel entfernt, wobei man das Fluoran der Formel (1) erhält.

Durch dieses Verfahren kann die Verfahrensdauer insgesamt verkürzt, das Herstellungsverfahren vereinfacht sowie die Ausbeute und die Qualität der Fluorane verbessert werden.

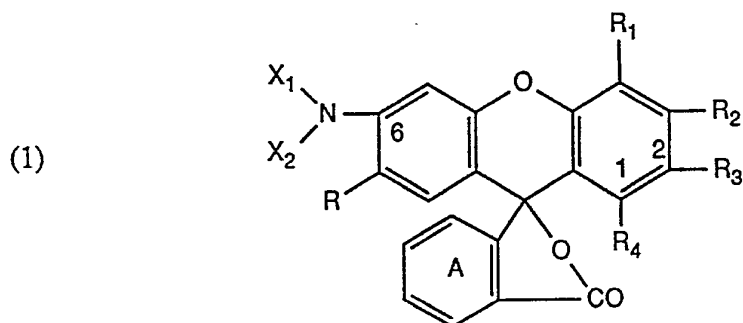


Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Fluoranverbindungen, vor allem von 2,6-Diaminofluoranen, die in 2-Stellung eine durch einen aliphatischen, cycloaliphatischen oder vorzugsweise durch einen araliphatischen oder aromatischen Rest einfach oder zweifach substituierte Aminogruppe aufweisen.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass die Verfahrensdauer insgesamt verkürzt, das Herstellungsverfahren vereinfacht sowie die Ausbeute und Qualität der Fluorane verbessert werden kann, wenn man nach dem Kondensationsschritt und vor der Bildung des Fluorans eine saure oder alkalische Behandlung bei einer Temperatur von 50 bis 90°C durchführt.

Die vorliegende Erfindung stellt somit ein Verfahren zur Herstellung von Fluoranverbindungen zur Verfügung, entsprechend der Formel



worin

R, R₁, R₂ und R₄ jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy,

R₃ Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy oder -NX₃X₄ bedeuten, oder

(R₁ und R₂) oder (R₃ und R₄) jeweils paarweise mit den an sie gebundenen Kohlenstoffatomen einen kondensierten Benzolkern bilden,

X₁, X₂ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff, gegebenenfalls durch Cyan, Halogen, Hydroxy, Tetrahydrofuryl oder Niederalkoxy substituiertes Alkyl mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen, oder unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkylgruppen substituiertes Cycloalkyl mit insgesamt 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aralkyl,

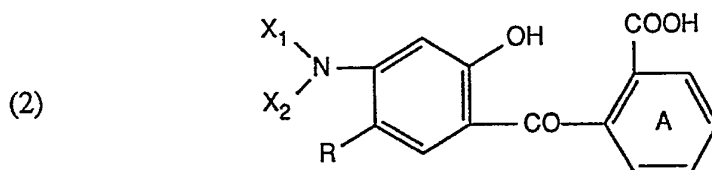
X₃ und X₄ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff, einen aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest oder

(X₁ und X₂) oder (X₃ und X₄) jeweils unabhängig voneinander zusammen mit dem an sie gebundenen Stickstoff einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bedeuten, und

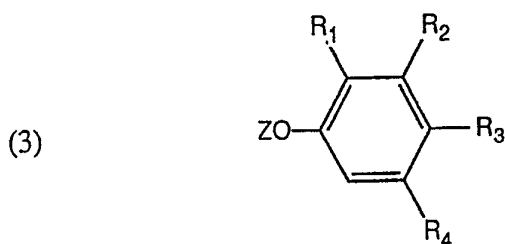
der Ring A gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Niederalkyl, Niederalkylthio, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, Mononiederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkylcarbonylamino substituiert ist.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) eine Ketosäure der Formel



mit einem substituierten Phenolderivat der Formel



umsetzt, worin

Z Wasserstoff, Niederalkyl, Formyl oder Niederalkanoyl bedeutet und

A, R, R₁, R₂, R₃, R₄, X₁ und X₂ die angegebene Bedeutung haben,

(b₁) das Umsetzungsprodukt zu einer wässrig-organischen Lösung aus einem unpolaren organischen Lösungsmittel und einer Base bei einer Temperatur von 50 bis 90°C gibt, oder

(b₂) das Umsetzungsprodukt einer wässrig-organischen Lösung enthaltend ein unpolares organisches Lösungsmittel und verdünnte Schwefelsäure zugibt und anschliessend die Base bei einer Temperatur von 50 bis 90°C hinzufügt,

(c) die organische Phase abtrennt und

(d) das organische Lösungsmittel entfernt, wobei man das Fluoran der Formel (1) erhält.

Vorzugsweise steht Z für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Formyl oder Acetyl. Ganz bevorzugt bedeutet Z Wasserstoff oder vor allem Methyl.

Bei der Definition der Fluoranreste bedeuten Niederalkyl, Niederalkoxy und Niederalkythio solche Gruppen oder Teile mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatomen. Solche Gruppen sind beispielsweise: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Amyl, Isoamyl oder Hexyl; Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy oder tert-Amyloxy; sowie Methylthio, Ethylthio, Propylthio oder Butylthio.

Halogen bedeutet gewöhnlich Fluor, Brom, oder vorzugsweise Chlor.

R, R₁, R₂ und R₄ stehen vorzugsweise für Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere Methyl, Niederalkoxy, Brom oder Chlor.

Bevorzugt steht R₃ für Halogen, Niederalkyl oder -NX₃X₄.

Alkylgruppen X₁, X₂, X₃ und X₄ können geradkettig oder verzweigt sein und bedeuten beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl, Amyl, Isoamyl, n-Hexyl, 2-Ethylhexyl, 3,5,5-Trimethylhexyl, n-Heptyl, n-Octyl, Isooctyl, n-Nonyl, Isononyl oder n-Decyl.

X₁, X₂, X₃ und X₄ als substituierte Alkylgruppen stehen vorzugsweise für Cyanalkyl, Halogenalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl, jeweils vorzugsweise mit insgesamt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bei solchen Gruppen handelt es sich beispielsweise um: β-Cyanethyl, β-Chlorethyl, γ-Chlorpropyl, β-Hydroxyethyl, γ-Hydroxypropyl, β-Methoxyethyl, β-Ethoxyethyl oder γ-Methoxypropyl, sowie Tetrahydrofurfuryl.

Als Cycloalkyl bedeuten X₁, X₂, X₃ und X₄ gewöhnlich Cyclopentyl, Cycloheptyl oder vorzugsweise Cyclohexyl. Die Cycloalkylreste können eine oder mehrere C₁-C₄-Alkylgruppen, vorzugsweise Methylgruppen, und insgesamt 5 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen.

Als Aralkyl können X₁, X₂, X₃ und X₄ Phenethyl, Phenylisopropyl oder vorzugsweise Benzyl bedeuten. Als Arylrest bedeutet X vorzugsweise Naphthyl oder ganz bevorzugt Phenyl.

Bevorzugte Substituenten im Aralkyl- und Arylteil der Reste X sind beispielsweise Halogen, Cyan, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Carboxymethoxy. Derartige araliphatische und aromatische Reste sind zum Beispiel Methylbenzyl, 2,4- oder 2,5-Dimethylbenzyl, Chlorbenzyl, Dichlorbenzyl, Cyanbenzyl, Toly, Xyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Methoxyphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, Trifluormethylphenyl oder Carboxymethoxyphenyl.

Heterocyclische Reste -NX₁X₂ und -NX₃X₄ sind zum Beispiel Pyrrolidino, Piperidino, Pipecolino, Morpholino, Thiomorpholino oder Piperazino, zum Beispiel N-Methylpiperazino. Bevorzugte gesättigte heterocyclische Radikale -NX₁X₂ und -NX₃X₄ sind Pyrrolidino, Piperidino oder Morpholino.

Die Substituenten X₁ und X₂ sind vorzugsweise Cyclohexyl, Toly, Benzyl, Cyanniederalkyl, zum Beispiel β-Cyanethyl oder vorzugsweise Niederalkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isoamyl oder n-Hexyl. -NX₁X₂ ist vorzugsweise auch Pyrrolidiny oder N-C₁-C₅-Alkyl-N-tetrahydrofurfurylamino wie z.B. N-Ethyl-N-tetrahydrofurfurylamino.

Die Substituenten X₃ und X₄ bedeuten vorzugsweise Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, Cyclohexyl, gegebenenfalls durch Halogen, Niederalkyl, insbesondere Methyl, Methoxy, Carbomethoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Benzyl.

Der Ring A ist vorzugsweise nicht weiter substituiert. Eventuell vorhandene Substituenten sind vor allem Halogen, Niederalkoxy-carbonyl oder Niederalkylamino. Der Ring A ist vorzugsweise unsubstituiert oder durch Halogen substituiert.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens setzt man die Reaktionsteilnehmer der Formeln (2) und (3) vorzugsweise in molaren Mengen ein.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Herstellung von Fluoranen der Formel (1) erfolgt zweckmässig in vier Stufen, wobei die erhaltenen Zwischenstufen ohne Isolierung weiterverwendet werden können.

Die erste Stufe, bei der die Ketosäure der Formel (2) mit dem substituierten Phenolderivat der Formel (3) umgesetzt wird, erfolgt zweckmässig in konzentrierter oder rauchender Schwefelsäure oder Mischungen davon, vorteilhafterweise im Temperaturbereich von 0° bis 120°C, vorzugsweise von 0 bis 65°C und ganz bevorzugt von 5 bis 45°C. Die Reaktionszeit des Kondensationsschrittes hängt gewöhnlich von der Temperatur und den Ausgangsstoffen ab und beträgt im allgemeinen von ½ Stunde bis 10 Stunden, vorzugsweise von 1 bis 5 Stunden. Die Kondensationstemperatur kann 2–3 Stunden bei 25 bis 40°C und anschliessend 2–4 Stunden bei 45 bis 65°C betragen. Die konzentrierte Schwefelsäure weist eine Konzentration von, z.B., 50–100%, vorzugsweise 90–98% auf. Der SO₃-Anteil der rauchenden Schwefelsäure beträgt vorzugsweise 20–22 Gewichtsprozent. Nach Beendigung der ersten Stufe wird das Reaktionsprodukt direkt in ein wässrig-organisches Medium bei einer Temperatur von 50 bis 90°C, vorzugsweise 75 bis 85°C, eingetragen. Vorzugsweise erfolgt dieser zweite Schritt entweder durch Zugabe der in der ersten Stufe erhaltenen, schwefelsäurehaltigen Lösung zu jenem basehaltigen Medium oder zuerst zu jenem, verdünnte Schwefelsäure enthaltenden Medium mit anschliessender Zugabe der Base.

Die Reaktionszeit des zweiten Schrittes beträgt im allgemeinen 15 bis 120 Minuten, vorzugsweise 25 bis 60 Minuten.

Bei dem organischen Bestandteil des Mediums handelt es sich um ein geeignetes unpolares Lösungsmittel wie zum Beispiel Benzol, Monochlorbenzol, Dichlorbenzol, Trichlorbenzol, Nitrobenzol oder vorzugsweise Toluol oder Xylol.

Als Basen kommen zum Beispiel Alkalihydroxyde wie zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydroxyd, Ammoniak, Alkalicarbonat oder -hydrogencarbonat, Ammoniumcarbonat oder Ammoniumhydrogencarbonat, Dialkyl- oder Trialkylamine oder Dialkanol- oder Trialkanolamine und Mischungen davon in Frage. Als Base ist Natriumhydroxyd am bevorzugtesten.

Zur Gewinnung des erwünschten Endproduktes wird die nach der Neutralisation und dem Ringschluss (Cyclisierung) erhaltene organische Phase abgetrennt und das organische Lösungsmittel entfernt, z.B. durch Wasserdampfdestillation, wobei sich das Endprodukt der Formel (1) abscheidet.

So wird das Endprodukt in allgemein bekannter Weise durch Abtrennen des Niederschlags und Waschung und Trocknung des Filterkuchens oder durch Behandlung mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol und gegebenenfalls Umkristallisation des Produktes z.B. aus Toluol isoliert.

In einer besonders geeigneten Ausführungsform des neuen Verfahrens kondensiert man die Ketosäure der Formel (2) und das Phenolderivat der Formel (3) in einer Mischung aus konzentrierter und rauchender Schwefelsäure im Temperaturbereich von 10 bis 40°C, vorzugsweise 1 bis 3 Stunden lang, und neutralisiert die erhaltene Reaktionsmasse (a) durch Eintragen in ein wässrig-organisches Medium, das Toluol oder Xylol und eine Base, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxyd, und eine Temperatur von 70 bis 85°C aufweist oder (b) in ein wässrig-organisches Medium, das Toluol oder Xylol enthält, und anschliessend mit einer Base versetzt, z.B. Natriumhydroxyd, bei 60 bis 90°C, vorzugsweise 70 bis 85°C, und schliesslich die Toluol- oder Xylolphase abtrennt und das Fluoran der Formel (1) durch Entfernen des Lösungsmittels isoliert.

Als Ausgangsverbindungen werden zum Beispiel folgende Ketosäuren der Formel (2) eingesetzt:

2-(4'-Dimethylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Diethylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Di-n-butylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Di-n-pentylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-N-Methyl-N-cyclohexylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-N-Phenyl-N-methylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-N-o-, m- oder p-Tolyl-N-methylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-N-o-, m- oder p-Tolyl-N-ethylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-N-Pyrrolidino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-N-Piperidino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-N-Methyl-N-n-ethylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-N-Ethyl-N-isoamylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Dibenzylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Dimethylamino-5'-methyl-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Diethylamino-5'-methyl-2'-hydroxybenzoyl)-3,4,5,6-tetrachlorbenzoesäure,
 2-(4'-Dimethylamino-5'-methyl-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Di-β-ethoxyethylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Di-β-cyanethylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-(N-Tetrahydrofurfuryl-N-ethylamino)-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-(N-Methyl-N-n-propylamino)-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,

2-(4'-(N-Methyl-N-isopropylamino)-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-(N-Ethyl-N-n-hexylamino)-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Dimethylamino-5'-methyl-2'-hydroxybenzoyl)4,5-dichlorbenzoesäure,
 2-(4'-Phenylamino-2'-hydroxybenzoyl)benzoesäure,
 2-(4'-Diethylamino-2'-hydroxybenzoyl)-3,4,5,6-tetrachlorbenzoesäure,
 2-(4'-Diethylamino-2'-hydroxybenzoyl)-4/5-tert-butyl-benzoesäure.

Als Vertreter substituierter Phenolderivate der Formel (3) kommen zum Beispiel in Frage:
 4-Ethylaminophenol, 4-n-Octylaminophenol, 4-tert-Butylphenol,

4-n-Octylamino-1-methoxybenzol,
 4-Dibenzylamino-1-methoxybenzol,
 4-(4'-Chlorphenylamino)-1-methoxybenzol,
 4-(2'-Chlorphenylamino)-1-methoxybenzol,
 4-(3'-Trifluorphenylamino)-1-methoxybenzol,
 4-Phenylamino-3-methyl-1-methoxybenzol,
 4-N-Methyl-N-phenylamino-1-methoxybenzol,
 4-(2',4'-Dimethylanilino)-1-methoxy-3-methylbenzol,
 4-(3',4'-Dichloranilino)-1-methoxybenzol,
 4-Dibenzylamino-3-methyl-1-methoxybenzol,
 4-Dibenzylamino-2-methyl-1-methoxybenzol,
 4-Phenethylamino-1-methoxybenzol,
 4-Cyclohexylamino-1-methoxybenzol,
 4-Xylylamino-1-methoxybenzol,
 4-p-Toluidino-1-methoxybenzol, 4-(4'-n-Butylphenylamino)-1-methoxybenzol,
 2,4-Dimethyl-1-methoxybenzol,
 3-Chlor-4-methyl-1-methoxybenzol,
 4-tert-Butyl-1-methoxybenzol,
 2-Methoxynaphthalin, 3-Methyl-4-chlor-1-methoxybenzol,
 3-Chlor-1-methoxybenzol, 4-Chlor-1-methoxybenzol.

Bevorzugte, mittels des erfindungsgemässen Verfahrens hergestellte Fluoranverbindungen sind solche, die durch basische Gruppen substituiert sind und die Formel (1) aufweisen, worin R, R₁ und R₄ jeweils unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Methyl, X₁ und X₂ jeweils unabhängig C₁-C₈-Alkyl, Cyclohexyl, Toly oder Benzyl, -NX₂ Pyrrolidino oder Piperidino, R₃ -NX₃X₄, X₃ C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Chlorphenyl, Trifluormethylphenyl, Toly, Xylol oder Benzyl, X₄ Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl bedeuten und der Ring A unsubstituiert ist. Am bevorzugtesten sind solche Fluoranverbindungen der Formel (1), in denen R, R₁ und R₄ Wasserstoff, R₂ Wasserstoff oder Methyl, X₁ und X₂ jeweils Niederalkyl oder Cyclohexyl, oder -NX₂ Pyrrolidino, R₃ -NX₃X₄, X₃ Phenyl, Toly, Chlorphenyl, Xylol, Trifluormethylphenyl oder Benzyl und X₄ Wasserstoff, Methyl oder Benzyl bedeuten.

Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt darin, dass sie technisch leicht durchführbar ist und Endprodukte in hoher Reinheit und sehr guter Ausbeute ohne Zwischenisolierung der Phthalidverbindung ergibt.

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt darin, dass eine mindestens fünffache Erniedrigung des Anteils organischer Abfallprodukte im Abwasser erreicht wird. Je nachdem welches Neutralisationsverfahren verwendet wird, lässt sich weiterhin eine bis zu 90%ige Erniedrigung des im Abwasser enthaltenen Anteils anorganischer Salze erreichen.

Die durch das erfindungsgemässe Verfahren hergestellten Fluoranverbindungen der Formel (1) sind im allgemeinen farblos oder höchstens schwach gefärbt. Es handelt sich hierbei um besonders geeignete, schnellentwickelnde Farbbildner zur Verwendung in einem wärmeempfindlichen oder in einem druckempfindlichen Aufzeichnungsmaterial, das auch ein Kopiermaterial sein kann. Beim Zusammenbringen dieser Farbbildner vorzugsweise mit einem Säureentwickler, das heisst einem Elektronenakzeptor, erhält man auf Ton und Phenolsubstraten farbstarke sowie sublimations- und lichtechte orange, rote, violette, grüne, graue oder schwarze Färbungen.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert, wobei Prozentzahlen Gewichtsprozente darstellen, falls nichts anderes angegeben ist.

Beispiel 1:

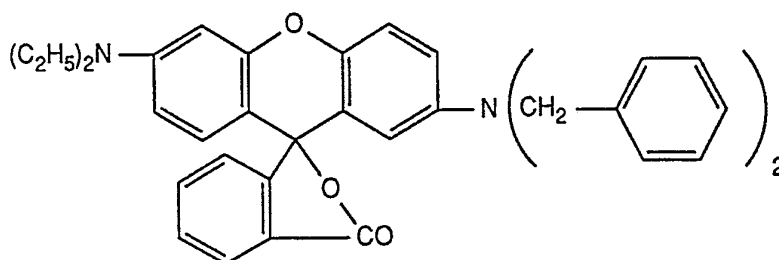
In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 123,7 g Schwefelsäure (98%) und 76,3 g Oleum (22%) vorgelegt. Die Temperatur steigt auf 40°C, worauf man auf 25°C kühlt. Man gibt 47,9 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei dafür gesorgt wird, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Anschliessend gibt man 53,3 g N,N-Dibenzyl-4-anisidin zu. Man lässt die Temperatur auf 30-35°C steigen und hält sie 2 Stunden. Danach erwärmt man die Reaktionsmasse 1 Stunde lang auf 60°C und hält sie 3 Stunden. Anschliessend gibt man die Reaktionsmasse aus dem Kondensationsschritt innerhalb einer Stunde zu einer Mischung aus 222 ml Wasser, 263 ml Natriumhydroxydlösung und 200 ml Toluol und hält die Temperatur bei 80-85°C. Nach der Phasentrennung

wäscht man die organische Phase mit heissem Wasser und entfernt das Lösungsmittel durch Wasserdampfdestillation, worauf das Produkt ausfällt.

Zur Isolierung des Produkts wird filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet, wobei man 71 g der Verbindung der Formel

5

10 (11)



15

mit einem Schmelzpunkt von 173–174°C erhält. Die Ausbeute beträgt 82% der Theorie bezüglich der 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure.

20 Beispiel 2:

In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 110 g Schwefelsäure (98%) und 90 g Oleum (20%) vorgelegt. Die Temperatur steigt auf 40°C. Man kühlt auf 20–22°C. Man gibt 47,9 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man dafür sorgt, dass die Temperatur 30°C nicht überschreitet. Man rührt die Masse bis zur vollständigen Auflösung und versetzt anschließend mit 53,3 g N,N-Dibenzyl-4-methoxy-anilin, wobei man erneut darauf achtet, dass die Temperatur 30°C nicht überschreitet, und hält diese Temperatur anschließend 2 Stunden lang. Danach erhöht man die Temperatur 1 Stunde auf 60–62°C. Man hält die Reaktionsmasse 3 Stunden bei dieser Temperatur und kühlt dann auf 30–40°C. Nach dem Kondensationsschritt gibt man ¼ der Reaktionsmasse innerhalb 1 Stunde zu einer Mischung mit einer Temperatur von 70°C auf 50 ml heisses Wasser und 50 ml Toluol. Danach gibt man gleichzeitig 138,7 ml kaltes Wasser und die restlichen ¾ der Reaktionsmasse zu. Man versetzt innerhalb von 15 Minuten mit 21,3 g Natriumhydroxydlösung, wobei man die Temperatur bei 80–85°C hält und danach die Masse 20 Minuten lang rührt und sich 1 Stunde absetzen lässt.

Nach der Phasentrennung gibt man eine Mischung aus 9,0 g Natriumhydroxydlösung und 6 g Wasser innerhalb 15 Minuten und bei 80–85°C zur Toluollösung und rührt die Mischung mit einem pH von 10–11 30 Minuten bei 80–85°C.

Man trennt die Toluolphase erneut ab, wäscht mit heissem Wasser und destilliert das Lösungsmittel ab. Das Produkt fällt als kristalline Suspension aus und wird zur Isolierung filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 72,0 g 2-Dibenzylamino-6-diethylamino-2'-fluorbenzophenon mit einem Schmelzpunkt von 173–174°C.

40 Beispiel 3:

151,1 g Schwefelsäure (98%) und 48,9 g Oleum (22%) werden in einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer vorgelegt. Die Temperatur steigt auf 40°C. Man kühlt auf 25°C. Innerhalb einer Stunde gibt man 47,9 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man die Temperatur bei 30°C hält. Man rührt zur vollständigen Auflösung und kühlt auf 25°C. Man gibt 39,9 g 2-Methyl-4-methoxy-2',4'-dimethyldiphenylamin zu, wobei man die Temperatur unter 30°C hält. Man hält 2½ Stunden bei dieser Temperatur.

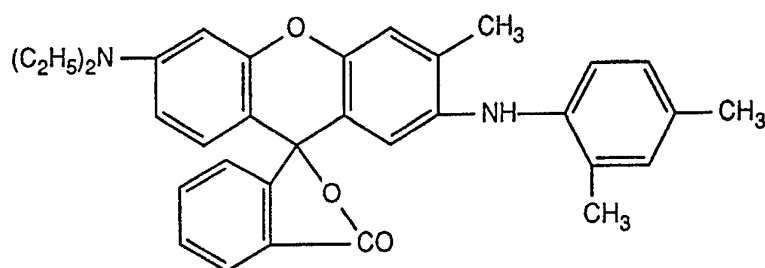
Danach gibt man die Masse innerhalb 60 Minuten zu einer Mischung bei einer Temperatur von 80°C aus 448 ml Wasser, 138,6 g Toluol und 400 g Natriumhydroxydlösung (47%), hält die Temperatur 30 Minuten bei 80–85°C und lässt die Masse anschließend weitere 30 Minuten absetzen. Nach der Phasentrennung wäscht man die Toluolphase mit Wasser und trennt erneut, woraufhin das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert wird. Während der Destillation des Lösungsmittels fällt ein kristallines Produkt aus. Man filtriert ab, wäscht mit Methanol und trocknet.

Man erhält 65.5 g der Verbindung der Formel

60

65

(12)



mit einem Schmelzpunkt von 171°C. Die Ausbeute beträgt 85% der Theorie.

Beispiel 4:

In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 151,1 g Schwefelsäure (98%) und 48,9 g Oleum (22%) vorgelegt. Die Temperatur steigt auf 40°C. Innerhalb einer Stunde gibt man 47,9 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man die Temperatur unterhalb von 30°C hält. Anschliessend gibt man 36,9 g 2-Methyl-4-methoxy-2',4'-dimethyldiphenylamin zu, wobei man die Temperatur unterhalb von 30°C hält. Man hält die Reaktionsmasse weitere 2½ Stunden unter Rühren bei dieser Temperatur. Nach dem Kondensationsschritt gibt man die Reaktionsmasse innerhalb 1 Stunde bei 75–80°C zu einer Mischung aus 69,8 g Schwefelsäure (50%) und 34,8 g Toluol. Anschliessend gibt man 156 g Natriumhydroxydlösung (10%) zu. Man kühlt unter Rühren auf 65°C und lässt 1 Stunde absetzen.

Nach der Phasentrennung gibt man 104,4 g Toluol und 200 g Natriumhydroxydlösung (30%) bei 75–80°C zur organischen Phase. Unter Zugabe von 50 g Wasser rührt man die Masse 15 Minuten und lässt sodann 60 Minuten bei 75–80°C absetzen.

Man trennt die Toluolphase ein zweites Mal ab, stellt mit 8 g Natriumhydroxydlösung (30%) einen pH-Wert von 10,5–11,5 ein, erwärmt auf 80–85°C, rührt 30 Minuten bei 80–85°C und lässt 15 Minuten absetzen.

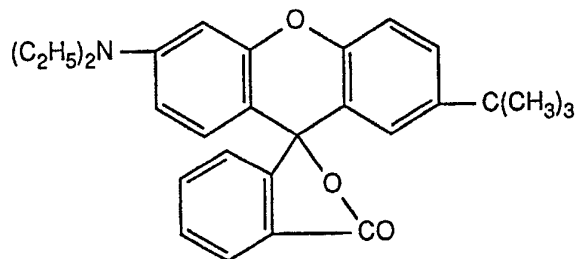
Man trennt die Toluolphase ein drittes Mal ab und destilliert das Toluol ab, woraufhin das kristalline Produkt ausfällt. Es wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 64 g der Fluor-anverbindung der Formel (12) (82,5% der Theorie).

Beispiel 5:

In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 160 g Schwefelsäure (81%) vorgelegt. Die Aussentemperatur wird auf 70°C eingestellt. Innerhalb 1 Stunde gibt man 62,6 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man dafür sorgt, dass die Aussentemperatur bei 70°C bleibt. Innerhalb von 15 Minuten gibt man bei dieser Temperatur 46,8 g 4-tert-Butylphenol zu und hält die Aussentemperatur 2 Stunden bei 70°C. Innerhalb 1 Stunde erhöht man die Temperatur auf 120°C und hält sie weitere 3 Stunden. Anschliessend kühlt man auf 40°C und gibt die Reaktionsmasse innerhalb 1 Stunde unter Rühren zu einer Mischung mit einer Temperatur von 80°C aus 200 g heissem Wasser und 38,2 g Toluol. Man hält die Temperatur 30 Minuten bei 80–85°C. Man lässt die Masse anschliessend absetzen und trennt die organische Phase ab.

Innerhalb 1 Stunde gibt man die organische Phase bei einer Temperatur von 80–85°C zu einer Mischung aus 114,5 g Toluol, 100 g heissem Wasser und 35,5 g Natriumhydroxydlösung (47%). Man rührt die Neutralisationsmasse weitere 30 Minuten und lässt dann 30 Minuten absetzen. Nach der zweiten Phasentrennung wäscht man die organische Phase mit heissem Wasser und destilliert das Lösungsmittel bei 250 mm Hg und 60–65°C azeotrop ab. Man wäscht das kristallisierte Produkt mit Methanol und trocknet, wobei man 72 g der Verbindung der Formel

(13)



mit einem Schmelzpunkt von 174–175,5°C erhält. Die Ausbeute beträgt 84,4% der Theorie.

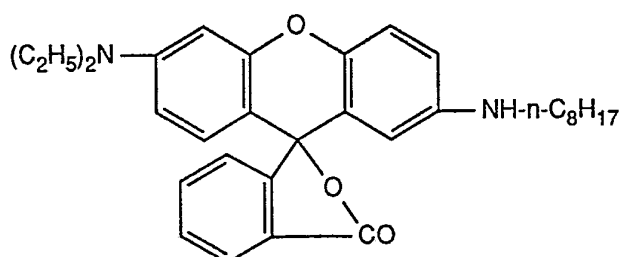
Beispiel 6:

In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 275,8 g Schwefelsäure (98%) und 88,2 g Oleum (22%) vorgelegt. Die Temperatur steigt auf 34°C und man kühlt auf 25°C. Man gibt 77,3 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man dafür sorgt, dass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Dann gibt man 64,0 g N-n-Octyl-4-anisidin zu und hält die Masse 2 Stunden bei 30°C. Danach erhitzt man die Reaktionsmasse 1 Stunde auf 50°C und hält sie 90 Minuten bei dieser Temperatur. Anschliessend gibt man die Reaktionsmasse aus dem Kondensationsschritt innerhalb 1 Stunde zu einer Mischung von 70°C aus 525 ml Wasser, 260 ml Natriumhydroxydlösung und 200 ml Toluol und erhöht die Temperatur auf 80–85°C. Man rührt 30 Minuten bei 80–85°C und lässt absetzen. Nach der Phasentrennung wäscht man die organische Phase mit heissem Wasser und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum bei 150 mmHg, woraufhin das Produkt ausfällt.

Zur Isolierung des Produktes wird filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet, wobei man 102 g der Verbindung der Formel

15

20 (14)



25

mit einem Schmelzpunkt von 126°C erhält. Die Ausbeute beträgt 83% der Theorie.

Beispiel 7:

30

In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 275,8 g Schwefelsäure (98%) und 88,2 g Oleum (22%) vorgelegt. Die Temperatur steigt auf 34°C und man kühlt auf unter 30°C. Man gibt 77,3 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure unter Rühren zu, wobei man dafür sorgt, dass die Temperatur nicht über 30°C steigt. Danach gibt man 64,0 g N-n-Octyl-4-anisidin zu und hält 2 Stunden bei 30°C. Danach erhitzt man die Reaktionsmasse innerhalb 1 Stunde auf 50°C und hält sie 90 Minuten bei dieser Temperatur. Danach behandelt man die Reaktionsmasse aus dem Kondensationsschritt mit 400 g Wasser, wobei man die Temperatur auf 75–80°C ansteigen lässt. Man gibt die verdünnte Reaktionsmischung zu 140 g Toluol und 102 g Wasser. Anschliessend gibt man bei einer Temperatur von 75–80°C 196 g Natriumhydroxydlösung (47%) zu. Man rührt die Neutralisationsmasse 30 Minuten bei 80–85°C und lässt 15 Minuten absetzen. Nach der Phasentrennung wäscht man die organische Phase mit heissem Wasser und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum bei 250 mmHg ab, woraufhin das Produkt ausfällt.

35

40

Zur Isolierung des Produkts wird filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet, wobei man 103,5 g 2-n-Octylamino-6-diethylamino-6-fluoran mit einem Schmelzpunkt von 126°C erhält.

45

Beispiel 8:

In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 151,2 g Schwefelsäure (98%) und 48,8 g Oleum (22%) vorgelegt. Die Temperatur steigt auf 34°C. Innerhalb 1 Stunde gibt man 47,9 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man die Temperatur unter 30°C hält. Danach gibt man 32,6 g 2-Methyl-4-methoxydiphenylamin zu und hält die Temperatur unter 30°C. Man hält die Reaktionsmasse unter Rühren weitere 2½ Stunden bei dieser Temperatur. Nach dem Kondensationsschritt behandelt man die Reaktionsmasse mit 120 g Wasser und 21,7 g Toluol. Danach gibt man Natriumhydroxydlösung (30%) in zwei Portionen von 66,0 g bzw. 60 g zu. Man hält die Masse bei 70°C unter Rühren und lässt im Anschluss an die Zugabe der jeweiligen Portion der Natriumhydroxydlösung 1 Stunde absetzen.

50

55

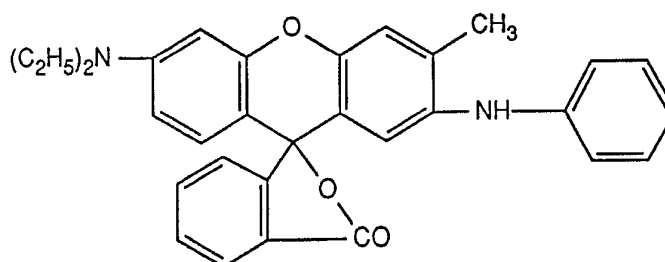
Nach jeder Zugabe der Natriumhydroxydlösung trennt man die Toluolphase ab. Schliesslich destilliert man das Toluol ab, woraufhin das kristallisierte Produkt ausfällt. Es wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

60

Ausbeute: 63,5 g der Fluoranverbindung der Formel

65

(15)



mit einem Schmelzpunkt von 193–195°C. Die Ausbeute beträgt 87% der Theorie.

Beispiel 9:

In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 151,2 g Schwefelsäure (98% und 48,8 g Oleum (22%) vorgelegt. Die Temperatur steigt auf 34°C. Man kühlt auf 25°C. Innerhalb 1 Stunde gibt man 47,9 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man die Temperatur bei 30°C hält. Man rührt die Masse bis zur vollständigen Auflösung und kühlt auf 25°C. Man gibt 32,6 g 2-Methyl-4-methoxydiphenylamin zu, wobei man die Temperatur unter 30°C hält. Man hält die Reaktionsmasse 4 Stunden bei dieser Temperatur.

Danach gibt man die Masse unter Rühren innerhalb von 60 Minuten zu einer Mischung mit einer Temperatur von 80°C aus 300 ml Wasser, 195,5 g Toluol und 125,9 g Natriumhydroxydlösung (47%) und hält die Temperatur 2 Stunden bei 80–82°C und lässt die Masse sodann weitere 30 Minuten absetzen. Nach der Phasentrennung wäscht man die Toluolphase mit Wasser und trennt dann erneut, woraufhin das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert wird. Während der Destillation des Lösungsmittels fällt ein kristallisiertes Produkt aus. Das Produkt wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 66,0 g 2-Phenylamino-3-methyl-6-diethylamino-2,3-dihydrofluoren mit einem Schmelzpunkt von 193–195°C. Die Ausbeute beträgt 91% der Theorie.

Beispiel 10:

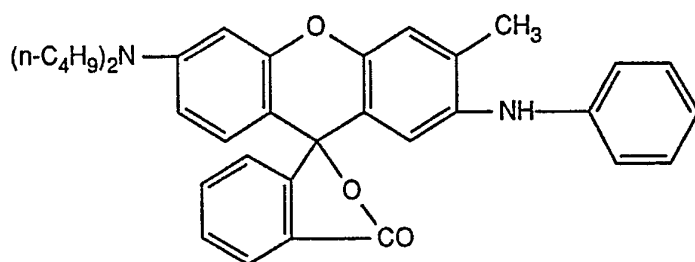
In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 90 g Schwefelsäure (78%) vorgelegt. Man stellt die Temperatur auf 30°C ein. Danach gibt man innerhalb 1 Stunde 31,3 g 4-Diethylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man dafür sorgt, dass die Temperatur während der Zugabe 30°C nicht überschreitet. Dann gibt man innerhalb von 15 Minuten 18,8 g 4-tert.-Butylphenol zu. Die Temperatur wird zuerst auf 50°C eingestellt, 3 Stunden gehalten und sodann innerhalb 1 Stunde auf 120°C erhöht und weitere 3 Stunden gehalten. Man kühlt die Reaktionsmasse auf 30°C und gibt sie innerhalb von 60 Minuten unter Rühren zu einer Mischung mit einer Temperatur von 80–85°C aus 327 ml Wasser, 200 ml Toluol und 160 g Natriumhydroxydlösung (47%). Man hält die Temperatur 1 Stunde bei 80–85°C. Danach lässt man die Mischung absetzen und trennt die organische Phase ab. Die letztere wäscht man mit heissem Wasser und destilliert das Lösungsmittel mit Wasserdampf ab. Anschließend wird filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet, wobei man 36 g 2-tert.-Butyl-6-diethylamino-2,3-dihydrofluoren mit einem Schmelzpunkt von 174–175°C erhält.

Beispiel 11:

In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 200 g Schwefelsäure-Monohydrat vorgelegt. Innerhalb 1 Stunde gibt man 56,6 g 4-Di-n-butylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man die Temperatur bei 25–30°C hält. Danach gibt man 32,6 g 2-Methyl-4-methoxydiphenylamin zu und hält die Temperatur unter 30°C. Man hält die Reaktionsmasse 4 Stunden unter Rühren bei dieser Temperatur. Nach dem Kondensationsschritt behandelt man die Reaktionsmasse mit 620 g Wasser, 250 ml Toluol und 270 ml Natriumhydroxydlösung (50%) bei 80°C und nach Zugabe von 180 ml Schwefelsäurelösung innerhalb von 30 Minuten lässt man 1 Stunde absetzen. Die Toluolphase wird abgetrennt und das Toluol abdestilliert. Das kristallisierte Produkt fällt aus und wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 70,8 g der Fluoranverbindung der Formel

(16)



mit einem Schmelzpunkt von 180–182°C. Die Ausbeute beträgt 87% der Theorie.

Beispiel 12:

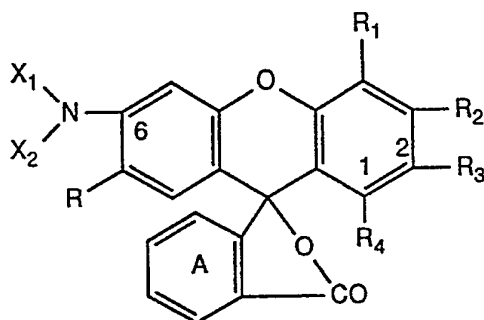
In einem Reaktionskolben mit Rührer und Thermometer werden 200 g Schwefelsäure-Monohydrat vorgelegt. Innerhalb 1 Stunde gibt man 56,6 g 4-Di-n-butylamino-2-hydroxybenzophenon-2'-carbonsäure zu, wobei man die Temperatur bei 25–30°C hält. Danach rührt man 15 Minuten bei 25–30°C. Anschließend gibt man 35,4 g 2-Methyl-4-methoxydiphenylamin zu und hält 4 Stunden bei 25–30°C. Nach dem Kondensationsschritt gibt man die Reaktionsmasse unter Rühren innerhalb 1 Stunde zu einer Mischung mit einer Temperatur von 80°C aus 300 ml Wasser und 250 ml Toluol. Danach gibt man 400 ml Wasser und 60 ml Natriumhydroxydlösung (50%) zu. Man hält die Masse unter Rühren bei 70°C und lässt 10 Minuten absetzen. Die Toluolphase wird abgetrennt und das Toluol abdestilliert. Das kristallisierte Produkt fällt aus, wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 71,3 g 2-Phenylamino-3-methyl-6-di-n-butylaminofluoran mit einem Schmelzpunkt von 180–182°C. Die Ausbeute beträgt 87,6% der Theorie.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Fluoranverbindungen der Formel

(1)



worin

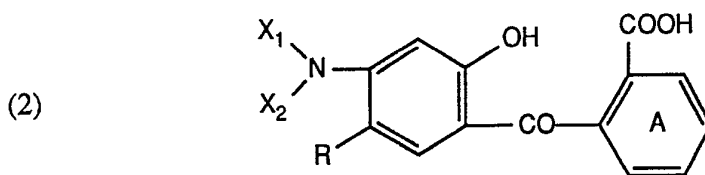
R, R₁, R₂ und R₄ jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl oder Niederalkoxy, R₃ Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy oder –NX₃X₄ bedeuten, oder (R₁ und R₂) oder (R₃ und R₄) jeweils paarweise mit den an sie gebundenen Kohlenstoffatomen einen kondensierten Benzolkern bilden,

X₁, X₂ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff, gegebenenfalls durch Cyan, Halogen, Hydroxy, Tetrahydrofuryl oder Niederalkoxy substituiertes Alkyl mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen, oder unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch C₁–C₄-Alkylgruppen substituiertes Cycloalkyl mit insgesamt 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Aralkyl,

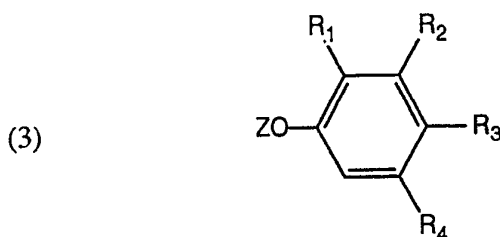
X₃ und X₄ jeweils unabhängig voneinander, Wasserstoff, einen aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Rest oder

(X₁ und X₂) oder (X₃ und X₄) jeweils unabhängig voneinander zusammen mit dem an sie gebundenen Stickstoff einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bedeuten, und der Ring A gegebenenfalls durch Halogen, Nitro, Niederalkyl, Niederalkylthio, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, Mononiederalkylamino, Diniederalkylamino oder Niederalkylcarbonylamino substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) eine Ketosäure der Formel



mit einem substituierten Phenolderivat der Formel



umsetzt, worin Z Wasserstoff, Niederalkyl, Formyl oder Niederalkanoyl bedeutet und A, R, R₁, R₂, R₃, R₄, X₁ und X₂ die angegebene Bedeutung haben,

(b₁) das Umsetzungsprodukt zu einer wässrig-organischen Lösung aus einem unpolaren organischen Lösungsmittel und einer Base bei einer Temperatur von 50 bis 90°C gibt, oder

(b₂) das Umsetzungsprodukt einer wässrig-organischen Lösung enthaltend ein unpolares organisches Lösungsmittel und verdünnte Schwefelsäure zugibt und anschliessend die Base bei einer Temperatur von 50 bis 90°C hinzufügt,

(c) die organische Phase abtrennt und

(d) das organische Lösungsmittel entfernt, wobei die Fluoranverbindungen der Formel (1) erhalten werden.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z Wasserstoff oder Methyl bedeutet.

3. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ Halogen, Niederalkyl oder -NX₃X₄ bedeutet.

4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R, R₁, R₂ und R₄ jeweils unabhängig Wasserstoff, Chlor oder Methyl, X₁ und X₂ jeweils unabhängig C₁-C₈-Alkyl, Cyclohexyl, Tolyl oder Benzyl oder -NX₁X₂ Pyrrolidino oder Piperidino, R₃ -NX₃X₄, X₃ C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Chlorphenyl, Trifluoromethylphenyl, Tolyl, Xylol oder Benzyl und X₄ Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl bedeuten und der Ring A unsubstituiert ist.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionskomponenten der Formeln (2) und (3) 2-(4'-Di-n-butylamino-2'-hydroxybenzoyl)-benzoesäure und 4-Phenylamino-3-methyl-1-methoxybenzol sind.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Zugabe (b) des Umsetzungsproduktes bei einer Temperatur von 75 bis 90°C durchgeführt wird.

7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Zugabe (b) des Umsetzungsproduktes in einem verdünnte Schwefelsäure enthaltenden wässrig-organischen Medium durchgeführt und die Base nachträglich zugegeben wird.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ketosäure der Formel (2) und das Phenolderivat der Formel (3) in Gegenwart einer Mischung von konzentrierter und rauchender Schwefelsäure bei einer Temperatur von 10 bis 40°C umsetzt, das Umsetzungsprodukt zu einem wässrig-organischen Medium, welches Toluol oder Xylol enthält und eine Base enthält und eine Temperatur von 70 bis 85°C aufweist, zugibt, die entstandene Toluol- oder Xylolphase trennt und die Fluoranverbindung der Formel (1) durch Entfernung des Lösungsmittels isoliert.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ketosäure der Formel (2) und das Phenolderivat der Formel (3) in Gegenwart einer Mischung von konzentrierter und rauchender Schwefelsäure bei einer Temperatur von 10 bis 40°C umsetzt, das Umsetzungsprodukt zu einem wässrig-organischen Medium, welches Toluol oder Xylol enthält und eine Temperatur von 60 bis 90°C aufweist, zugibt, nachträglich das Medium mit einer Base bei 60 bis 90°C behandelt und schliesslich die entstandene Toluol- oder Xylolphase abtrennt und die Fluoranverbindung der Formel (1) durch Entfernung des Lösungsmittels isoliert.

10. Verfahren gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man das Umsetzungsprodukt zu einem wässrig-organischen Medium, welches Toluol bei 70 bis 85°C enthält, zugibt und nachträglich die Base bei 70 bis 85°C hinzufügt.