

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 599 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 25/00 C 07 C 47/57⁵⁵
C 07 C 39/24 C 07 C 63/68
C 07 C 43/225 C 07 C 65/21
C 07 C 43/23 C 07 D 213/26
C 07 C 47/55 C 09 K 19/06

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 326 482 7	(22)	10.03.89	(44)	17.10.90
(31)	P3807910.0(32)	(32)	10.03.88	(33)	DE

(71) siehe (73)
(72) Reiffenrath, Volker; Krause, Joachim, Dr., DE
(73) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Darmstadt, DE
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten 2,3-Difluorbenzolen und deren Verwendung

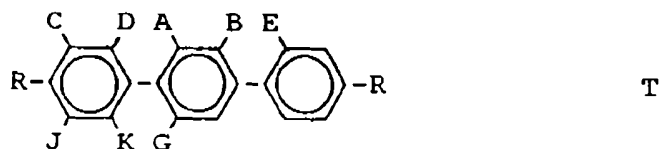
(55) 1,4-disubstituierte 2,3-Difluorbenzole; metallorganisches Reagens; Deprotonierung in der 4-Position; Elektrophil; Zwischenprodukte; Synthese; flüssigkristalline Verbindungen

(57) Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten 2,3-Difluorbenzolen, in dem man 1-substituierte 2,3-Difluorbenzole in der 4-Position mit einem metallorganischen Reagens deprotoniert und gegebenenfalls mit einem Elektrophil umsetzt sowie deren Verwendung als Zwischenprodukte zur Synthese von flüssigkristallinen Verbindungen.

Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten 2,3-Difluorbenzolen und deren Verwendung

Anwendungsgebiet der Erfindung:

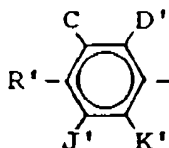
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
1,4-disubstituierten 2,3-Difluorbenzolen, wobei man
1-substituierte 2,3-Difluorbenzole in der 4-Position mit
einem metallorganischen Reagens deprotoniert und gegebe-
nenfalls mit einem Elektrophil umsetzt. Die Erfindung
betrifft ferner 1,4-disubstituierte 2,3-Difluorbenzole,
insbesondere solche, die nach dem obengenannten Verfahren
hergestellt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen
wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese flüssigkristalliner Ver-
bindungen dar. Ausgenommen von der Erfindung sind fluoriierte Oligo-
phenyle der Formel T,



worin

die terminalen Substituenten

R und R' jeweils unabhängig voneinander, gegebenen-
falls mit CN oder mit mindestens einem Ha-
logenatom substituierte, Alkyl- oder Alke-
nylreste mit bis zu 15 C-Atomen, worin eine
oder mehrere nicht benachbarte CH₂-Gruppen
dieser Reste auch durch -O-, -S-, -CO-,
-O-CO-, -CO-O-, -O-CO-O- oder -C≡C- ersetzt
sein können, einer dieser Reste R auch eine
Gruppe der Formel



5

bei einem der folgenden Paare von lateralen Substituenten beide Substituenten Fluor sind:

(A,B), (C,D), (C',D')

und alle übrigen lateralen Substituenten Wasserstoff oder Fluor bedeuten.

- 10 Diese Verbindungen sind Gegenstand der unveröffentlichten Patentanmeldungen P 38 07 956, P 38 07 862, GB 88 06 220 und WO 87-00515.

Standes der Technik

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

- 15 In der Präparativen Organischen Chemie sind Verfahren zur Metallierung von Aromaten von zunehmender Bedeutung. Es hat sich gezeigt, daß bei substituierten Aromaten aufgrund von Orientierungseffekten regioselektive Metallierungen möglich sind. So lassen sich beispielsweise 1,2- und 1,3-Difluorbenzol jeweils regiospezifisch in der ortho-Position zu 2,3- bzw. 2,6-Difluorphenyllithium metallieren.
- 20

Die lithiierten Verbindungen sind unterhalb von -50 °C stabil und stellen wertvolle Zwischenstufen bei der Synthese von vielen Difluoraromaten dar (A.M. Roe, Chem. Comm. 22, 582, 1965).

- 25 Ziel der Erfindung:

Der Erfindung lag die Problemstellung zugrunde, neue Verfahren zur Darstellung von Verbindungen, die wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese flüssigkristalliner Verbindungen darstellen, aufzufinden.

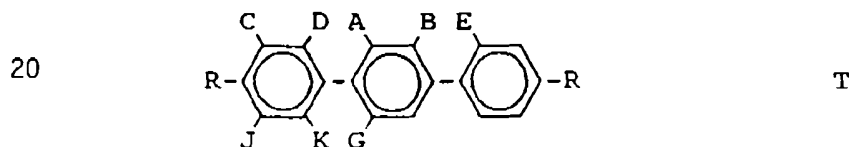
Darlegung des Wesens der Erfindung:

- 30 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß in der 1-Position geeignet substituierte 2,3-Difluorbenzole selektiv in der 4-Position metallierbar sind. Man kann also 1,4-disubstituierte 2,3-Difluorbenzole herstellen, indem man entweder in 1-Position substituierte 2,3-

5 Difluorbenzole mit einem metallorganischen Reagenz depro-
toniert und gegebenenfalls mit einem Elektrophil umgesetzt,
oder, ausgehend von 1,2-Difluorbenzol, zunächst, wie oben
beschrieben, in der einen ortho-Position deprotoniert,
dann mit einem Elektrophil umgesetzt und den Prozeß an-
schließend mit einem zweiten Äquivalent Base und gegebe-
nenfalls einem Elektrophil an der zweiten ortho-Position
(ortho zu F) wiederholt.

10 Die nach diesen Verfahren erhältlichen Verbindungen sind,
je nach Substitution wertvolle Zwischenstufen bei der
Synthese von flüssigkristallinen Verbindungen oder Ver-
bindungen, die als Komponenten flüssigkristalliner Phasen
deren dielektrische Anisotropie oder andere Parameter
verbessern. Sie sind jedoch ganz allgemein als Zwischen-
15 produkte in der industriellen organischen Chemie von
Interesse.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Her-
stellung von 1,4-disubstituierten 2,3-Difluorbenzolen,
ausgenommen fluoriertes Oligophenyle der Formel T,

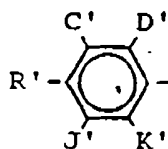


worin

die terminalen Substituenten

25 R und R' jeweils unabhängig voneinander, gegebenen-
falls mit CN oder mit mindestens einem Ha-
logenatom substituierte, Alkyl- oder Alke-
nylreste mit bis zu 15 C-Atomen, worin eine
oder mehrere nicht benachbarte CH₂-Gruppen
dieser Reste auch durch -O-, -S-, -CO-,
-O-CO-, -CO-O-, -O-CO-O- oder -C≡C- ersetzt

sein können, einer dieser Reste R ist auch eine Gruppe der Formel,



5

bei einem der folgenden Paare von lateralen Substituenten beide Substituenten Fluor sind:

(A,B), (C,D), (C',D')

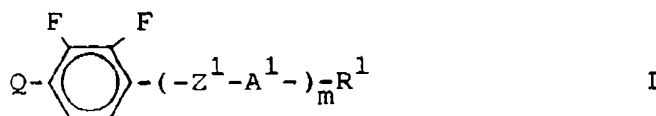
10

und alle übrigen lateralen Substituenten Wasserstoff oder Fluor bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man 1-substituierte 2,3-Difluorbenzole in der 4-Position mit einem metallorganischen Reagens deprotoniert und gegebenenfalls mit einem Elektrophil umsetzt.

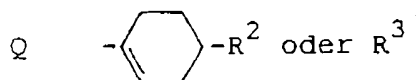
15

2. Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I

20



worin



R^2 H oder einen Alkyl- oder Alkenylrest mit jeweils 1 bis 15 C-Atomen, worin eine oder mehrere nicht benachbarte CH_2 -Gruppen durch O-Atome ersetzt sein können,

25

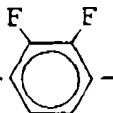
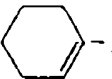
- R^3 M, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR⁴, -SR⁴, -COR⁴,
-CO-OR⁴ oder -O-COR⁴,
- M Li, Na oder K,
- R^4 H oder einen Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen,
- 5 Z^1 -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C- oder
eine Einfachbindung,
- A^1 jeweils unabhängig einen
a) 1,4-Cyclohexylenrest,
worin eine oder zwei nicht benachbarte CH₂-Grup-
pen durch O-Atome ersetzt sein können,
10 b) 1,4-Phenylenelement,
worin eine oder mehrere CH-Gruppen durch N
ersetzt sein können,
c) Rest aus der Gruppe 1,4-Cyclohexenylenelement,
15 Piperidin-1,4-diyl, Bicyclo(2,2,2)octylenelement,
Naphthalin-2,6-diyl, Decahydronaphthalin-2,6-
diyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin,
wobei der Rest b) ein- oder zweifach durch F,
Cl und/oder -CH₃ substituiert sein kann,
- 20 m 0, 1, 2 oder 3,
- R^1 einen Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Alkenylrest
mit jeweils 1-15 C-Atomen, worin eine oder
mehrere nicht benachbarte CH₂- bzw. CF₂-Gruppen
durch O- und/oder S-Atome ersetzt sein können,
25 R^1 in den Fällen
a) m gleich 0 auch F, Cl oder Br,
b) m gleich 0 und Q gleich -CN auch -OH,
c) m gleich 0 und Q gleich M auch M und
d) m ungleich 0 auch H

sein kann, mit der Maßgabe, daß Q und R¹ nicht gleichzeitig Reste, ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃ und -OH, sein dürfen, bedeuten,

5 wobei in Verbindungen, in denen alle A¹ Reste, ausgewählt aus der Gruppe unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch F substituiertes 1,4-Phenylen, bedeuten, mindestens ein Z¹ -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- oder -C≡C- bedeutet,

10 sowie deren reaktionsfähige Derivate, als Zwischenprodukte zur Synthese von flüssigkristallinen Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen, die ansonsten der Formel I entsprechen, worin aber Q H bedeutet, mit einem metallorganischen Reagens in der 4-Position deprotoniert und gegebenenfalls weiter mit einem Elektrophil, wie Halogen (gegebenenfalls mit anschließender Substitution des Halogenatoms gegen -CN), Ethylenoxid, einem Peroxid, Disulfid oder Schwefel (gegebenenfalls mit anschließender Veretherung oder Veresterung), einer reaktiven Carbonylverbindung oder Kohlendioxid (gegebenenfalls mit anschließender Veresterung oder Dehydratisierung), umsetzt.

25 Der Einfachheit halber bedeuten im folgenden A° -  -, R²-Che- R²-  -,

a, b und c die in Formel I für A¹ unter a, b und c definierten Reste, Nap Naphthalin-2,6-diyl, Pip Piperidin-1,4-diyl, Che Cyclohexenylen und BCO Bicyclo(2.2.2)octylen.

Die Verbindungen der Formel I umfassen dementsprechend Verbindungen der Teilformeln Ia bis Ih

	$R^3-A^{\circ}-R^1$	Ia
	$R^2-Che-A^{\circ}-R^1$	Ib
5	$R^3-A^{\circ}-Z^1-A^1-R^1$	Ic
	$R^2-Che-A^{\circ}-Z^1-A^1-R^1$	Id
	$R^3-A^{\circ}-Z^1-A^1-Z^1-A^1-R^1$	Ie
	$R^2-Che-A^{\circ}-Z^1-A^1-Z^1-A^1-R^1$	If
	$R^3-A^{\circ}-Z^1-A^1-Z^1-A^1-Z^1-A^1-R^1$	Ig
10	$R^2-Che-A^{\circ}-Z^1-A^1-Z^1-A^1-Z^1-A^1-R^1$	Ih

Darunter sind diejenigen der Teilformeln Ia bis If bevorzugt.

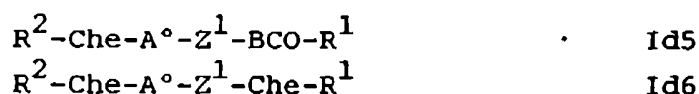
Die bevorzugten Verbindungen der Teilformel Ic umfassen solche der Unterformeln Ic1 bis Ic6

15	$R^3-A^{\circ}-Z^1-a-R^1$	Ic1
	$R^3-A^{\circ}-Z^1-b-R^1$	Ic2
	$R^3-A^{\circ}-Z^1-Nap-R^1$	Ic3
	$R^3-A^{\circ}-Z^1-Pip-R^1$	Ic4
	$R^3-A^{\circ}-Z^1-BCO-R^1$	Ic5
20	$R^3-A^{\circ}-Z^1-Che-R^1$	Ic6

Darunter sind diejenigen der Unterformeln Ic1, Ic2, Ic3, Ic5, und Ic6 besonders bevorzugt.

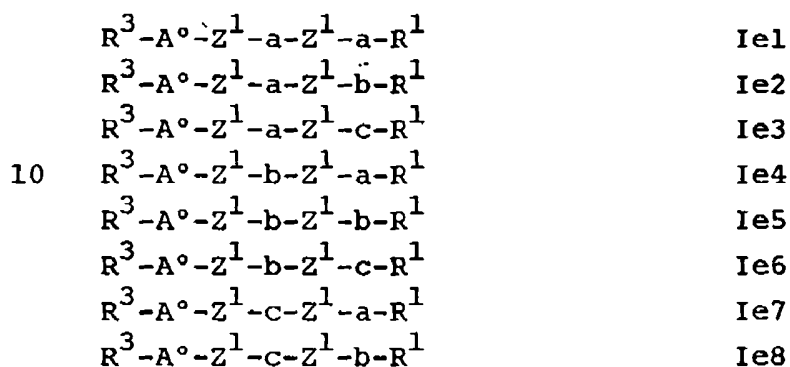
Die bevorzugten Verbindungen der Teilformel Id umfassen solche der Unterformeln Id1 bis Id6

25	$R^2-Che-A^{\circ}-Z^1-a-R^1$	Id1
	$R^2-Che-A^{\circ}-Z^1-b-R^1$	Id2
	$R^2-Che-A^{\circ}-Z^1-Nap-R^1$	Id3
	$R^2-Che-A^{\circ}-Z^1-Pip-R^1$	Id4



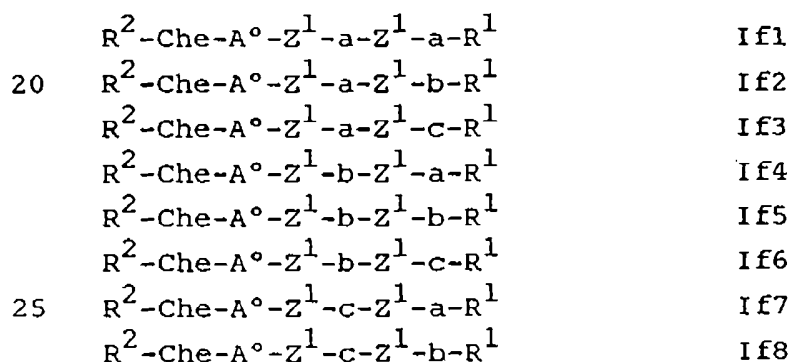
Darunter sind diejenigen der Unterformeln Id1, Id2, Id3, Id5 und Id6 besonders bevorzugt.

- 5 Die bevorzugten Verbindungen der Teilformel Ie umfassen solche der Unterformeln Ie1 bis Ie8



- 15 Darunter sind diejenigen der Unterformeln Ie1, Ie2, Ie4, Ie5, Ie7 und Ie8 besonders bevorzugt.

Die bevorzugten Verbindungen der Teilformel If umfassen solche der Unterformeln If1 bis If8



Darunter sind diejenigen der Unterformeln If1, If2, If4, If5, If7 und If8 besonders bevorzugt.

In den Verbindungen der vor- und nachstehend genannten Formeln bedeuten R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise einen Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy- oder einen Oxaalkylrest mit jeweils 1 bis 12 C-Atomen, R^1 auch einen Perfluoralkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen.

Falls R^1 und/oder R^2 Alkylreste und/oder Alkoxyreste bedeuten, so können diese geradkettig oder verzweigt sein. Vorzugsweise sind die geradkettig und bedeuten demnach bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, Hexoxy oder Heptoxy, ferner Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Octoxy, Nonoxy, Decoxy, Undecoxy.

Oxaalkyl bedeutet vorzugsweise geradkettiges 2-Oxapropyl (= Methoxymethyl), 2- (= Ethoxymethyl) oder 3-Oxabutyl (= 2-Methoxyethyl), 2-, 3- oder 4-Oxapentyl, 2-, 3-, 4- oder 5-Oxahexyl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Oxaheptyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Oxaoctyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Oxanonyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Oxadecyl.

Verzweigte Gruppen dieser Art enthalten in der Regel nicht mehr als eine Kettenverzweigung. Bevorzugte verzweigte Reste R^1 und R^2 sind Isopropyl, 2-Butyl (= 1-Methylpropyl), Isobutyl (= 2-Methylpropyl), 2-Methylbutyl, Isopentyl (= 3-Methylbutyl), 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 2-Ethylhexyl, 2-Propylpentyl, Isopropoxy, 2-Methylpropoxy, 2-Methylbutoxy, 3-Methylbutoxy, 2-Methylpentoxy, 3-Methylpentoxy, 2-Ethylhexoxy, 1-Methylhexoxy, 1-Methylheptoxy.

Falls R^1 und/oder R^2 Alkenylreste bedeuten, so können diese geradkettig oder verzweigt sein. Vorzugsweise sind sie geradkettig und haben 2 bis 10 C-Atome. Sie bedeuten demnach besonders Vinyl, Prop-1-, oder Prop-2-enyl, But-1-, 2- oder But-3-enyl, Pent-1-, 2-, 3-

oder Pent-4-enyl, Hex-1-, 2-, 3-, 4- oder Hex-5-enyl, Hept-1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder Hept-6-enyl, Oct-1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder Oct-7-enyl, Non-1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder Non-8-enyl, Dec-1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-,
5 8- oder Dec-9-enyl.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, in denen m gleich 0 und R^1 gleich Halogen wie F, Cl oder Br bedeutet. Weiterhin bevorzugt ist die Verbindung, in der Q CN, m 0 und R^1 OH bedeutet. Besonders bevorzugt sind auch Verbindungen, in den R^1 H bedeutet, wenn m von Null verschieden ist.
10

R^3 bedeutet vorzugsweise M, Halogen, -CN, $-CF_3$, $-OR^4$, $-COR^4$, $-CO-OR^4$ oder $-O-COR^4$. Insbesondere bevorzugt sind Li, K, F, Cl, Br, I, -CN, OR^4 , $-COR^4$ und $-CO-OR^4$.

15 M bedeutet vorzugsweise Li oder K.

R^4 bedeutet vorzugsweise H oder einen Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, insbesondere H oder einen unverzweigten Alkylrest wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl oder Dodecyl.

20 Z^1 bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$, insbesondere eine Einfachbindung, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ oder $-OCH_2-$.

a bedeutet vorzugsweise einen 1,4-Cyclohexylen- oder 1,3-Dioxan-2,5-diylrest.

25 b bedeutet vorzugsweise einen einfach durch F, Cl, -CN oder $-CH_3$ substituierten 1,4-Phenyl-, Pyridin 2,5-diyl- oder Pyrimidin-2,5-diyl-, sowie die stellungsisomeren Pyridin- und Pyrimidinreste. Insbesondere bevorzugt ist ein unsubstituierter oder substituierter 1,4-Phenylrest

und ein unsubstituierter Pyridin-2,5-diyl- oder Pyrimidin-2,5-diylrest.

c bedeutet besonders bevorzugt Che, Pip, Nap und BCO, insbesondere Che.

5 Bevorzugt enthalten die Verbindungen der Formel I nicht mehr als einen heterocyclischen Rest.

m bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2.

Insbesondere bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Teilformeln, in denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Z^1 , a, 10 b und c die angegebenen bevorzugten Bedeutungen besitzen.

Ganz besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen der Teilformel Ia sind demnach diejenigen der Teilformeln Ia1 bis Ia7

	$M-A^{\circ}-R^1$	Ia1
15	$Br-A^{\circ}-R^1$	Ia2
	$J-A^{\circ}-R^1$	Ia3
	$CN-A^{\circ}-R^1$	Ia4
	$HO-A^{\circ}-R^1$	Ia5
	$H-OC-A^{\circ}-R^1$	Ia6
20	$HO-OC-A^{\circ}-R^1$	Ia7

worin M Li oder K und R^1 einen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkoxyrest mit bis zu 12 C-Atomen bedeutet.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I, in denen Q M bedeutet, erfolgt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren 25 durch Deprotonierung von entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin Q aber H bedeutet.

Hierin sind metallorganische Reagenzien und Basensysteme, die solche Reagenzien enthalten, geeignet.

Unter den metallorganischen Reagenzien sind Alkyl- oder Arylmetallverbindungen oder Alkalimetallamide besonders
5 geeignet. Die Basensysteme enthalten zusätzlich noch einen Aktivator, vorzugsweise Komplexbildner wie Amine oder Amide, so z. B. Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), Tetramethylethyldiamin (TMEDA) oder N,N-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder Metallaustauschrea-
10 genzien wie z. B. Kalium-tert.-butanolat (KOT).

Die Reaktion wird in inerten Lösungsmitteln oder Gemischen davon wie Ethern und/oder Kohlenwasserstoffen bei tiefen Temperaturen, im allgemeinen unterhalb von -50 °C, unter Schutzgas durchgeführt.

15 Durch Umsetzung der auf diese Weise entstandenen metallorganischen Verbindungen mit einem Elektrophil sind Verbindungen der Formel I mit Substituenten ungleich M in der 4-Position zugänglich. Die Reaktionsbedingungen sind für die genannten Umsetzungen bekannt und können den Standard-
20 werken der Präparativen Organischen Chemie entnommen werden, z. B. HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart oder ORGANIC SYNTHESIS, J. Wiley, New York - London-Sydney. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten
25 Varianten Gebrauch machen.

Umsetzung mit Elektrophilen wie beispielsweise Brom, Bromcyan, tert. Butylhypobromit oder -chlorit, Iod oder Diiodmethan führt zu Verbindungen der Formel I in denen Q Halogen wie Cl, Br oder I bedeutet. Cyanverbindungen (Q = CN)
30 können hergestellt werden, indem man entsprechende Brom- oder Iodverbindungen der Formel I mit einem Metallcyanid

wie $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$, z. B. in Gegenwart von Pyridin in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methylpyrrolidin-2-on umgesetzt.

Phenole der Formel I ($\text{Q} = \text{OH}$) können hergestellt werden, indem man die entsprechenden metallorganischen Verbindungen ($\text{Q} = \text{M}$) mit Nitrobenzol oxidiert oder mit Sauerstoff (Einleiten von gasförmigen O_2 in die Reaktionslösung) oder einem Peroxid umsetzt. Ein bevorzugtes Peroxid ist beispielsweise Lithium-tert.-butylperoxid. Weiterhin liefert die Spaltung von Phenoletthern mit Lewissäuren ebenfalls Phenole.

Thiole und Thioether können hergestellt werden, indem man entsprechende metallorganische Verbindungen ($\text{Q} = \text{M}$) mit Schwefel bzw. einen Persulfid umsetzt.

Carbonsäuren der Formel I ($\text{Q} = \text{COOH}$) können hergestellt werden, indem man entsprechende metallorganische Verbindungen ($\text{Q} = \text{M}$) mit Kohlendioxid umsetzt, indem man beispielsweise getrocknetes, gasförmiges CO_2 in die Reaktionslösung einleitet oder die Lösung mit Trockeneis versetzt. Ether der Formel I (vgl. die Definitionen für R^1 , R^2 , R^3 , Z^1) können hergestellt werden, indem man entsprechende Hydroxybindungen verethert. Dabei wird die Hydroxyverbindung zweckmäßig zunächst in ein entsprechendes Metallderivat, z. B. durch Behandeln mit NaH , NaNH_2 , NaOH , KOH , Na_2CO_3 oder K_2CO_3 in das entsprechende Alkalimetallalkoholat oder Alkalimetallphenolat überführt. Dieses kann dann mit dem entsprechenden Alkylhalogenid, -sulfonat oder Dialkylsulfonat umgesetzt werden, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Aceton, 1,2-Dimethoxyethan, DMF oder Dimethylsulfoxid oder auch einem Überschuß an wäbriger oder wäbrig-alkoholischer NaOH oder KOH bei Temperaturen zwischen etwa 20° und 100°C .

Aus den Carbonsäuren sind die Nitrile durch Überführung in die Amide und anschließender Dehydratisierung erhältlich.

5 Ester der Formel I ($R^3 = -CO-OR^4$, $-O-COR^4$) können durch Veresterung entsprechender Carbonsäuren (oder ihren reaktionsfähigen Derivaten) mit Alkoholen (oder ihren reaktionsfähigen Derivaten) erhalten werden.

10 Als reaktionsfähige Derivate der genannten Carbonsäuren eignen sich insbesondere die Säurehalogenide, vor allem die Chloride und Bromide, ferner die Anhydride, Azide oder Ester, insbesondere Alkylester mit 1-4 C-Atomen in der Alkylgruppe.

15 Als reaktionsfähige Derivate der Alkohole kommen insbesondere die entsprechenden Metallalkoholate, vorzugsweise eines Alkalimetalls wie Na oder K, in Betracht.

Die Veresterung wird vorteilhaft in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt. Gut geeignet sind insbesondere Ether wie Diethylether, Di-n-butylether, THF, Dioxan oder Anisol, Ketone wie Aceton, Butanon
20 oder Cyclohexanon, Amide wie DMF oder Phosphorsäurehexamethyltriamid, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachlorethylen oder Dichlormethan und Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Sulfolan. Mit Wasser
25 nicht mischbare Lösungsmittel können gleichzeitig vorteilhaft zum azeotropen Abdestillieren des bei der Veresterung gebildeten Wassers verwendet werden. Gelegentlich kann auch ein Überschuß einer organischen Base, z. B. Pyridin, Chinolin oder Triethylamin als Lösungsmittel für die Veresterung angewandt werden. Die Veresterung kann auch in Abwesenheit eines Lösungsmittels,
30

z. B. durch einfaches Erhitzen der Komponenten in Gegenwart von Natriumacetat, durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich zwischen -50° und $+250^{\circ}$, vorzugsweise zwischen -20° und $+180^{\circ}\text{C}$. Bei diesen Temperaturen sind die Veresterungsreaktionen in der Regel nach
5 15 Minuten bis 48 Stunden beendet.

Besonders bevorzugt sind unter milden Bedingungen verlaufende Veresterungen. Dies kann durch Reaktion mit geeigneten wasserentziehenden Mitteln wie vorzugsweise
10 Dicyclohexylcarbodiimid in einem angegebenen inerten Lösungsmittel erreicht werden.

Im einzelnen hängen die Reaktionsbedingungen für die Veresterung weitgehend von der Natur der verwendeten Ausgangsstoffe ab. So wird eine freie Carbonsäure mit einem
15 freien Alkohol in der Regel in Gegenwart einer starken Säure, beispielsweise einer Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure, umgesetzt. Eine bevorzugte Reaktionsweise ist die Umsetzung eines Säureanhydrids oder insbesondere eines Säurechlorids mit einem Alkohol, vorzugsweise in einem basischen Milieu, wobei als Basen insbesondere Alkalimetallhydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalimetallcarbonate bzw. -hydrogencarbonate wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkalimetallacetate
20 wie Natrium- oder Kaliumacetat, Erdalkalimetallhydroxide wie Calciumhydroxid oder organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, Lutidin, Kollidin oder Chinolin von Bedeutung sind. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Veresterung besteht darin, daß man den Alkohol zunächst
25 30 in das Natrium- oder Kaliumalkoholat überführt, z: B. durch Behandlung mit ethanolischer Natron- oder Kalilauge, dieses isoliert und zusammen mit Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat unter Rühren in Aceton oder Diethylether suspendiert und diese Suspension mit einer Lösung

des Säurechlorids oder Anhydrids in Diethylether, Aceton oder DMF versetzt, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen etwa -25° und $+20^{\circ}$ C.

5 Aldehyde der Formel I ($Q = CHO$) können durch Umsetzung der entsprechenden metallorganischen Verbindungen ($Q = M$) mit N-Formylamiden, beispielsweise N-Formylpiperidin oder N-Formylmorpholin hergestellt werden. Weitere Synthesemöglichkeiten sind die Reduktion entsprechender Carbonsäuren oder die Oxidation entsprechender primärer Alkohole nach den Standardverfahren der Organischen Chemie.

15 Aus den Aldehyden sind auch Nitrile der Formel I durch Umwandlung in das Oxim mit anschließender Dehydratisierung, oder durch Umsetzung der Aldehyde mit Hydroxylamin-O-Sulfonsäure und anschließender thermischer Eliminierung von Schwefelsäure herstellbar.

Ketone der Formel I ($Q = COR^4$, $R^4 \neq H$) können durch Umsetzung der entsprechenden metallorganischen Verbindungen ($Q = M$) mit Aldehyden und anschließender Oxidation der entstandenen Alkohole hergestellt werden.

20 Verbindungen der Formel I mit $Q = R^2\text{-Che-}$ können durch Reaktion der entsprechenden Verbindungen mit $Q = M$ mit 4-substituierten Cyclohexanon und anschließender Dehydratisierung synthetisiert werden.

25 Auf der anderen Seite sind Verbindungen der Formel I herstellbar, indem man 2,3-Difluorbenzolderivate die in 1-Stellung durch Q substituiert sind, in der 4-Stellung deprotoniert und gegebenenfalls mit einem Elektrophil weiter umgesetzt. Dafür sind wegen möglicher Konkurrenzreaktionen, z. B. Addition an die Carbonylgruppe, nur wenige der für Q definierten Substituenten geeignet. Besonders geeignet für Q sind F , OR^4 ($R^4 \neq H$) und $R^2\text{-Che-}$.

Es können dann auch andere Elektrophile, wie im folgenden beschrieben, eingesetzt werden.

Zur Herstellung von alkylverknüpften Verbindungen der Formel I (z. B. $Z^1 = -CH_2-CH_2-$ oder $m = 0$ und $R^1 =$ Alkyl oder Oxaalkyl) können die metallorganischen Verbindungen mit entsprechenden Alkylhalogeniden, vorzugsweise Bromiden oder Iodiden umgesetzt werden. Ein anderer Syntheseweg ist beispielsweise die Umsetzung der metallorganischen Verbindungen mit Aldehyden, nachfolgender Dehydratisierung und abschließender Reduktion der entstandenen Doppelbindung.

Verbindungen der Formel I, in denen $Z^1 = -CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ bedeutet, können auf dem oben beschriebenen Weg synthetisiert werden: Keine Reduktion der Doppelbindung bzw. Oxidation der Doppelbindung zur Dreifachbindung durch Addition von Brom und Eliminierung von zwei Äquivalenten Bromwasserstoff.

Verbindungen der Formel I, in denen ein aromatisches System direkt mit dem Difluorphenylenrest verknüpft ist, können hergestellt werden, indem die metallorganischen Verbindungen zunächst durch einen Metall-Metall-Austausch in andere, vorzugsweise Übergangsmetallorganische Verbindungen überführt werden und anschließend unter katalytischen Bedingungen mit einem Aryl- oder Heteroarylhalogenid umgesetzt werden. Die transmetallierten Verbindungen sind aber auch aus den entsprechenden Halogeniden, beispielsweise Iodiden, durch Metall-Halogen-Austausch zugänglich. Bevorzugte Übergangsmetalle sind Ti, Zn, Cu, Zr, Ni und Pd, insbesondere Ti und Zn. Außer den Übergangsmetallen sind auch Mg, Al und Si bevorzugt. Es können aber auch andere Verbindungen der Formel I, deren Synthese weiter oben beschrieben ist, zur Erhöhung

der Reaktionsselektivität aus den entsprechenden transmetallierten Verbindungen hergestellt werden.

Beispielsweise werden zur Umsetzung mit aromatischen Halogenverbindungen die Lithium-2,3-difluorphenylverbindungen in Zink- (vgl. DE OS 36 32 410) oder Titanverbindungen (vgl. DE OS 37 36 489) überführt.

Aus diesen transmetallierten Verbindungen können dann beispielsweise Ketone der Formel I durch Umsetzung mit einem Carbonsäurechlorid unter Übergangsmetallkatalyse hergestellt werden.

Eine weitere wichtige Substanzklasse sind die 2,3-Difluorphenylboronsäuren und deren Ester. Sie können in Analogie zu A.M. Roe, Chem. Comm. 22, 582 (1965) dargestellt und zum Beispiel nach dort zitierter Literatur in Phenolderivate überführt werden.

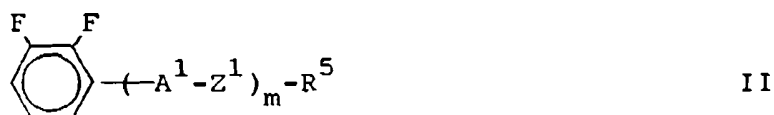
Verbindungen der Formel I, in denen ein 1,4-Phenyleneinheit oder ein 1,4-Cyclohexyleneinheit direkt mit dem Difluorphenyleneinheit verknüpft ist, können auch hergestellt werden, indem man die entsprechenden metallorganischen Verbindungen zunächst mit Cyclohexanon oder entsprechenden Derivaten davon umsetzt, anschließend dehydriert (Z^1 = Einfachbindung, A^1 = Cyclohexyleneinheit) und abschließend oxidiert bzw. reduziert.

Dioxanderivate der Formel I (A^1 bedeutet 1,4-Cyclohexyleneinheit, worin zwei CH_2 -Gruppen durch O-Atome ersetzt sind) werden zweckmäßig durch Reaktion eines entsprechenden Aldehyds mit einem entsprechenden 1,3-Diol (oder einem seiner reaktionsfähigen Derivate) hergestellt, vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels wie Benzol oder Toluol und/oder eines Katalysators z., B. einer starken Säure wie Schwefelsäure, Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure, bei Tem-

peraturen zwischen etwa 20° und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 80° und 120°. Als reaktionsfähige Derivate der Ausgangsstoffe eignen sich in erster Linie Acetale. Erfindungsgemäße Verbindungen, in denen ein Pyridinring direkt mit dem 2,3-Difluorphenylenrest verknüpft ist, können
5 beispielsweise durch Kopplung von 2-Brompyridinderivaten mit einer 2,3-Difluorphenylmetallverbindung, bsw. Titan, unter Übergangsmetallkatalyse hergestellt werden.

Analoge Pyrimidinverbindungen sind herstellbar aus
10 1-Cyano-2,3-difluorphenylenverbindungen durch Überführung in einen Imidoester und Reaktion mit einem entsprechenden Dialdehydacetal in Gegenwart von Ammoniak.

Die Ausgangsverbindungen zur Darstellung von Verbindungen der Formel I sind teilweise bekannt, so z. B. 1,2-Difluor-
15 3-isopropylbenzol (M. Attina et al., Tetrahedron Lett. 23, 3525) und 2,3-Difluorbenzylalkohol (EP 10879), teilweise neu. Die Neuen unter ihnen sind Verbindungen der Formel II,



20 worin

A^1, Z^1

und m den Definitionen gemäß Formel I entsprechen und

R^5 im Falle m ungleich 0

25 H oder einen Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Alkenylrest mit jeweils 1 bis 15 C-Atomen bedeutet, wobei in diesen Resten eine oder mehrere nicht benachbarte CH_2 - bzw. CF_2 -Gruppen durch O- und/oder S-Atome ersetzt sein können, ausgenommen H

für den Fall, daß $(-A^1-Z^1-)_{\overline{m}}$ einen unsubstituierten oder einen einfach durch F substituierten 1,4-Phenylrest bedeutet,

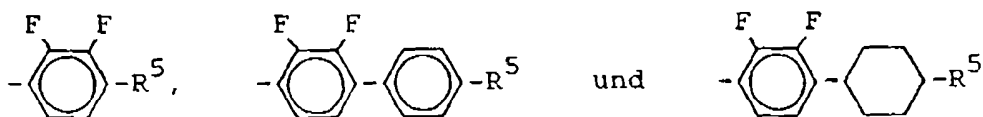
im Falle m gleich 0

- 5 einen unverzweigten Alkylrest mit 2 bis 15 C-Atomen oder einen Perfluor- oder Alkenylrest mit 2 bis 15 C-Atomen, wobei in diesen Resten eine oder mehrere nicht benachbarte CH_2 - bzw. CF_2 -Gruppen durch O- und/oder S-Atome ersetzt
10 sein können.

Sie sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung und können ihrerseits hergestellt werden, indem man 2,3-Difluorbenzol, wie oben beschrieben, metalliert und mit einem entsprechenden Elektrophil umgesetzt.

- 15 Hierbei können in wechselnden Mengen nebenbei auch die 1,4-dimetallierten 2,3-Difluorbenzole entstehen. Umsetzung mit einem Elektrophil ergibt dann daraus die entsprechenden symmetrischen 1,4-disubstituierten 2,3-Difluorbenzole.

- 20 Bevorzugte, erfindungsgemäße Verbindungen der Formel II sind



Ausführungsbeispiele:

- 25 Übliche Aufarbeitung bedeutet: Ansäuern mit verdünnter Salzsäure, Abtrennen der organischen Phase, Extraktion mit Diethylether, Dichlormethan oder Toluol, Trocknen der

organischen Phase, Eindampfen und Reinigen durch Chromatographie, Umkristallisation und/oder Destillation.

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

	n-BuLi	n-Butyllithium
5	t-BuOOH	tert. Butylperoxid
	DDQ	Dichlordicyanobenzochinon
	DMPU	N,N-Dimethylpropylenharnstoff
	Fp	Festpunkt
	I	Isotrop
10	K	Kristallin
	KOT	Kalium-tert.-butoxid
	Kp	Kochpunkt
	LiOOT	Lithium-tert.-butylperoxid
	N	Nematisch
15	S	Smektisch
	THF	Tetrahydrofuran
	TMEDA	Tetramethyldiamin
	pTsoH	p-Toluolsulfonsäure

Beispiel 1

20 Metallierung von Difluorbenzolderivaten

- a) Zu einer auf -70 °C gekühlten Lösung von 0,1 mol Difluorbenzolderivat in 200 ml THF wird langsam 0,1 mol n-BuLi (1,5 M in Hexan) zugetropft und noch 6 Stunden bei dieser Temperatur weitergerührt.
- 25 b) In Abänderung zur Vorschrift 1a) wird die Lösung des Difluorbenzolderivates mit 0,1 mol TMEDA versetzt und 1 Stunde bei -70 °C weitergerührt.

- c) Zu einer auf -90° bis -100°C gekühlten Lösung von 0,1 mol des Difluorbenzolderivates und 0,1 mol KOT in 200 ml THF wird 0,1 mol n-BuLi (1,5 M in Hexan) getropft und noch 5 Minuten bei dieser Temperatur weitergerührt.

Beispiel 2

Darstellung von 3-Pentyl-1,2-difluorbenzol

- Zu der nach 1c) hergestellten Lösung von 1,2-Difluorphenylkalium in THF wird 0,1 mol Pentylbromid und anschließend 13 ml DMPU zugetropft. Nach 60minütigem Rühren unterhalb -85°C wird innerhalb 30 Minuten auf -40°C erwärmt und bei dieser Temperatur mit Wasser versetzt. Anschließend wird wie üblich aufgearbeitet. Kp_{30} : 112°C

Analog werden hergestellt:

- 15 3-Methyl-1,2-difluorbenzol
3-Ethyl-1,2-difluorbenzol
3-Propyl-1,2-difluorbenzol, Kp_{30} : 72°C
3-Butyl-1,2-difluorbenzol
3-Hexyl-1,2-difluorbenzol
20 3-Heptyl-1,2-difluorbenzol
3-Octyl-1,2-difluorbenzol, Kp_{25} : 145°
3-[2-(Cyclohexyl)-ethyl]-1,2-difluorbenzol
3-[2-(trans-4-Pentylcyclohexyl)-ethyl]-1,2-difluorbenzol,
 $Kp_{0,5}$: 135°C .

Beispiel 3

Darstellung von 4-Pentyl-2,3-difluor-iodbenzol

3-Pentyl-1,2-difluorbenzol wird nach 1a) oder 1b) metalliert. Bei -70 °C wird eine Lösung von 0,1 mol Iod in
5 100 ml Diethylether langsam hinzugegeben. Anschließend wird noch 1 Stunde bei -70 °C weitergerührt, auf 0 °C erwärmt und die Lösung mit Wasser versetzt. Nach dem Waschen mit Natriumhydrogensulfit-Lösung und verdünnter Natronlauge wird wie üblich aufgearbeitet.

10 Analog werden hergestellt:

4-Methyl-2,3-difluor-iodbenzol

4-Ethyl-2,3-difluor-iodbenzol

4-Propyl-2,3-difluor-iodbenzol

4-Hexyl-2,3-difluor-iodbenzol

15 4-Heptyl-2,3-difluor-iodbenzol

4-Octyl-2,3-difluor-iodbenzol.

Beispiel 4

Darstellung von 4-Propyl-2,3-difluorbenzoesäure

3-Propyl-1,2-difluorbenzol (erhältlich nach Beispiel 2)
20 wird, wie in 1c) beschrieben, metalliert. Bei -70 °C wird langsam 20 g Trockeneis zugegeben. Anschließend wird auf -20 °C erwärmt. Nach üblichem Aufarbeiten erhält man farblose Kristalle, Fp. 148 °C.

Analog werden hergestellt:

25 4-Methyl-2,3-difluorbenzoesäure

4-Butyl-2,3-difluorbenzoesäure

4-Pentyl-2,3-difluorbenzoesäure

- 4-Heptyl-2,3-difluorbenzoesäure
4-Methoxy-2,3-difluorbenzoesäure
4-Ethoxy-2,3-difluorbenzoesäure
4-Butoxy-2,3-difluorbenzoesäure
5 4-Pentoxy-2,3-difluorbenzoesäure
4-Heptoxy-2,3-difluorbenzoesäure
4-Octoxy-2,3-difluorbenzoesäure, Fp: 105 °C
- 4-(4-Methylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
4-(4-Ethylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
10 4-(4-Propylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
4-(4-Pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
4-(4-Heptylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
- 4-(4-Methylphenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
4-(4-Ethylphenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
15 4-(4-Propylphenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
4-(4-Pentylphenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
4-(4-Heptylphenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
4-(4-Methoxyphenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
4-(4-Propoxyphenyl)-2,3-difluorbenzoesäure
20 4-(4-Pentoxyphenyl)-2,3-difluorbenzoesäure.

Beispiel 5

Darstellung von 4-Ethoxy-2,3-difluorphenol

- 2,3-Difluor-ethoxybenzol (erhältlich durch Alkylierung von 2,3-Difluorphenol mit Kaliumcarbonat/Ethyliodid) wird
25 nach 1b) metalliert. Bei dieser Temperatur wird 0,12 mol LiOOT (Lösung in Hexan/Diethylether, hergestellt durch Zutropfen von 0,12 mol n-BuLi (1,5 M in Hexan), in eine Lösung von 0,12 mol t-BuOOH in 100 ml Diethylether bei
-5° bis 0 °C) bei -60° bis -65 °C hinzugetropft. Nach
30 30minütigem Rühren bei -60 °C wird innerhalb 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nach üblichem Aufarbeiten

(Umkristallisation aus Petrolether) erhält man farblose Kristalle, Fp. 73 °C.

Analog werden hergestellt:

- 4-Methyl-2,3-difluorphenol
- 5 4-Ethyl-2,3-difluorphenol
- 4-Propyl-2,3-difluorphenol
- 4-Butyl-2,3-difluorphenol
- 4-Pentyl-2,3-difluorphenol, $Kp_{0.5}$: 77 °C
- 4-Hexyl-2,3-difluorphenol
- 10 4-Octyl-2,3-difluorphenol
- 4-Nonyl-2,3-difluorphenol
- 4-Decyl-2,3-difluorphenol
- 4-Heptyl-2,3-difluorphenol
- 4-Methoxy-2,3-difluorphenol
- 15 4-Propoxy-2,3-difluorphenol
- 4-Butoxy-2,3-difluorphenol
- 4-Pentoxy-2,3-difluorphenol
- 4-Hexoxy-2,3-difluorphenol
- 4-Heptoxy-2,3-difluorphenol
- 20 4-Octoxy-2,3-difluorphenol
- 4-Nonoxy-2,3-difluorphenol
- 4-Decoxy-2,3-difluorphenol

- 4-(4-Methylcyclohexenyl)-2,3-difluorphenol
- 4-(4-Ethylcyclohexenyl)-2,3-difluorphenol
- 25 4-(4-Propylcyclohexenyl)-2,3-difluorphenol
- 4-(4-Pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorphenol
- 4-(4-Heptylcyclohexenyl)-2,3-difluorphenol

- 4-(4-Methylphenyl)-2,3-difluorphenol
- 4-(4-Ethylphenyl)-2,3-difluorphenol
- 30 4-(4-Propylphenyl)-2,3-difluorphenol
- 4-(4-Pentylphenyl)-2,3-difluorphenol
- 4-(4-Heptylphenyl)-2,3-difluorphenol

- 4-(4-Methoxyphenyl)-2,3-difluorphenol
4-(4-Propoxyphenyl)-2,3-difluorphenol
4-(4-Pentoxyphenyl)-2,3-difluorphenol
4-[3-(2-(trans-4-pentylcyclohexyl)-ethyl)-2,3-difluor-
5 phenol, Fp: 61 °C.

Beispiel 6

Darstellung von 3-[4-(4-Propylphenyl)-cyclohexenyl]-
1,2-difluorbenzol

- Zu der nach 1a) hergestellten Lösung von 1,2-Difluorphe-
10 nyllithium in THF/Hexan wird bei -70 °C eine Lösung von
0,1 mol 4-(4-Propylphenyl)-cyclohexanon in 50 ml THF
getropft. Danach wird unter Rühren innerhalb 2 Stunden
auf Raumtemperatur erwärmt. Nach üblichem Aufarbeiten
wird der Rückstand in 150 ml Toluol nach Zugabe von 1 g
15 p-TsOH 4 Stunden am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt.
Nach dem Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet (Umkri-
stallisation aus 150 ml Methanol/Ethanol 1:1).

Analog werden hergestellt:

- 3-[4-(4-Methylphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
20 3-[4-(4-Ethylphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
3-[4-(4-Pentylphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
3-[4-(4-Hexylphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
3-[4-(4-Heptylphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
3-[4-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
25 3-[4-(4-Ethoxyphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
3-[4-(4-Propoxyphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
3-[4-(4-Pentoxyphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
3-[4-(4-Heptoxyphenyl)-cyclohexenyl]-1,2-difluorbenzol
1,4-Di-(4-propylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
30 1,4-Di-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol

- 3-(4-Methylcyclohexenyl)-1,2-difluorbenzol
3-(4-Ethylcyclohexenyl)-1,2-difluorbenzol
3-(4-Propylcyclohexenyl)-1,2-difluorbenzol, $K_{p0,5}$: 91 °C
3-(4-Pentylcyclohexenyl)-1,2-difluorbenzol, $K_{p0,5}$: 123 °C
5 3-(4-Heptylcyclohexenyl)-1,2-difluorbenzol
- 4-Methyl-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
4-Ethyl-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
4-Propyl-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
4-Pentyl-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
10 4-Heptyl-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
4-Methoxy-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
4-Ethoxy-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
4-Propoxy-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
4-Pentoxy-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol
15 4-Heptoxy-1-(4-pentylcyclohexenyl)-2,3-difluorbenzol.

Beispiel 7

Darstellung von 4-Ethoxy-2,3-difluorbenzaldehyd

- Zu der nach 1b) hergestellten Lösung von 4-Ethoxy-2,3-difluorphenyllithium in THF/Hexan wird bei -60 °C eine
20 Lösung von 0,1 mol N-Formylpiperidin in 10 ml THF getropft. Danach wird innerhalb 1 Stunde auf -20 °C erwärmt. Nach dem üblichen Aufarbeiten (Umkristallisation aus Petrolether (Siedebereich 40°-60 °C) erhält man farblose Kristalle, Fp. 70 °C.

- 25 Analog werden hergestellt:

- 4-Methoxy-2,3-difluorbenzaldehyd
4-Propoxy-2,3-difluorbenzaldehyd
4-Pentoxy-2,3-difluorbenzaldehyd
4-Heptoxy-2,3-difluorbenzaldehyd
30 4-Methyl-2,3-difluorbenzaldehyd

4-Ethyl-2,3-difluorbenzaldehyd
4-Propyl-2,3-difluorbenzaldehyd
4-Pentyl-2,3-difluorbenzaldehyd
4-Heptyl-2,3-difluorbenzaldehyd.

5 Beispiel 8

Darstellung von 4-Ethoxy-2,3-difluorbenzonitril

4-Ethoxy-2,3-difluorbenzaldehyd (erhältlich nach Beispiel 7) wird nach J. Streith und C. Fizet, Helv. Chim. Acta 59, 2796 (1976) mit Hydroxylamin-O-Sulfonsäure
10 umgesetzt, Fp: 45 °C.

Analog werden hergestellt:

4-Methoxy-2,3-difluorbenzonitril
4-Propoxy-2,3-difluorbenzonitril
4-Pentoxy-2,3-difluorbenzonitril
15 4-Heptoxy-2,3-difluorbenzonitril
4-Methyl-2,3-difluorbenzonitril
4-Ethyl-2,3-difluorbenzonitril
4-Propyl-2,3-difluorbenzonitril
4-Pentyl-2,3-difluorbenzonitril
20 4-Heptyl-2,3-difluorbenzonitril.

Beispiel 9

Darstellung von 4-Cyano-2,3-difluorphenol

Zu einer Lösung von 0,1 mol Aluminium(III)chlorid in
100 ml Toluol wird langsam bei Raumtemperatur eine Lösung
25 von 0,1 mol 4-Ethoxy-2,3-difluorbenzonitril in 100 ml
Toluol innerhalb 30 Minuten zugetropft. Anschließend wird
5 Stunden zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen wie
üblich aufgearbeitet, Fp: 145 °C.

Beispiel 10

Darstellung von 4-Brom-2,3-difluorbenzonitril

Eine nach 1c) hergestellte Lösung von 1,2-Difluorphenyl-
kalium wird tropfenweise mit 0,1 mol Trimethylsilyl-
5 chlorid versetzt, danach wiederum nach 1c) metalliert
und, wie in Beispiel 7 beschrieben, bei -70 °C in den
Aldehyd überführt. Die Umwandlung in das Nitril erfolgt
nach Beispiel 8. Der Austausch der Silylgruppe gegen ein
Br-Atom erfolgt durch Umsetzung mit Brom.

10 Beispiel 11

Darstellung von 3-Propenyl-1,2-difluorbenzol

Zu der nach 1b) hergestellten Lösung von 1,2-Difluorphe-
nyllithium in THF wird eine Lösung von 0,13 mol Propional-
dehyd in 30 ml THF getropft. Anschließend wird auf 0 °C
15 erwärmt und wie üblich aufgearbeitet. Das entstandene
Rohprodukt des Carbinols wird in 80 ml Toluol gelöst und
mit 1 g p-TsOH 1 Stunde am Wasserabscheider zum Sieden
erhitzt. Danach werden 0,2 ml konzentrierte Schwefelsäure
zugesezt und nochmals 1 Stunde, wie oben, erhitzt. Ab-
20 schließend wird wie üblich aufgearbeitet, Kp_{30} : 105 °C.

Analog werden hergestellt:

- 3-Butenyl-1,2-difluorbenzol
- 3-Pentenyl-1,2-difluorbenzol
- 3-Hexenyl-1,2-difluorbenzol
- 25 3-Heptenyl-1,2-difluorbenzol
- 3-Octenyl-1,2-difluorbenzol.

Beispiel 12

Darstellung von 3-Propyl-1,2-difluorbenzol

- In eine mit 5 g Pd/C suspendierte Lösung von 0,13 mol 3-Propenyl-1,2-difluorbenzol (erhältlich nach Beispiel 11) in 100 ml THF wird bei Raumtemperatur bis zur Sättigung Wasserstoff eingeleitet. Nach 3stündigem Rühren wird wie üblich aufgearbeitet, Kp_{30} : 72 °C.

Analog werden hergestellt:

- 3-Butyl-1,2-difluorbenzol
- 10 3-Pentyl-1,2-difluorbenzol
- 3-Hexyl-1,2-difluorbenzol
- 3-Heptyl-1,2-difluorbenzol
- 3-Octyl-1,2-difluorbenzol.

Beispiel 13

- 15 Darstellung von 3-(4-Pentylphenyl)-1,2-difluorbenzol

Eine Lösung von 0,225 mol 3-(4-Pentylcyclohexenyl)-1,2-difluorbenzol (analoges Beispiel 6) und 0,55 mol DDQ in 1,5 l Toluol wird 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird wie üblich aufgearbeitet, $Kp_{0,5}$: 125 °C.

- 20 Analog werden hergestellt:

- 3-(4-Methylphenyl)-1,2-difluorbenzol
- 3-(4-Ethylphenyl)-1,2-difluorbenzol
- 3-(4-Propylphenyl)-1,2-difluorbenzol
- 3-(4-Heptylphenyl)-1,2-difluorbenzol

Beispiel 14

Darstellung von 3-(4-Methylcyclohexyl)-1,2-difluorbenzol

3-(4-Methylcyclohexenyl)-1,2-difluorbenzol (analoges Beispiel 6) wird, wie in Beispiel 12 beschrieben, hydriert.

5 Analog werden hergestellt:

3-(4-Ethylcyclohexyl)-1,2-difluorbenzol

3-(4-Propylcyclohexyl)-1,2-difluorbenzol

3-(4-Pentylcyclohexyl)-1,2-difluorbenzol

3-(4-Heptylcyclohexyl)-1,2-difluorbenzol.

10 Beispiel 15

Darstellung von 4-Methyl-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol

3-Methyl-1,2-difluorbenzol wird nach 1a) metalliert (10 mmol). Nach Zugabe von 10 mmol Chlortriisopropyl-
15 orthotitanat wird auf -20 °C erwärmt und 15 Minuten weitergerührt. Danach wird mit 80 mg Tetrakis(tri-phenylphosphin)palladium(0) und 10 mmol 2-Brom-5-methylpyridin versetzt. Abschließend wird noch
18 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt und wie
20 üblich aufgearbeitet.

Analog werden hergestellt:

4-Ethyl-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol

4-Propyl-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol

4-Pentyl-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol

25 4-Heptyl-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol

4-Methoxy-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol

4-Ethoxy-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol.

Ep.: 73 °C

4-Propoxy-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol

4-Pentoxy-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol

4-Heptoxy-1-(5-methylpyridin-2-yl)-2,3-difluorbenzol.

5 Beispiel 16

Darstellung von trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure
4-ethoxy-2,3-difluorphenolat

10 10 mmol trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäurechlorid und
10 mmol 4-Ethoxy-2,3-difluorphenol werden in 20 ml Di-
chlormethan gelöst. Nach Zugabe von 15 mmol Pyridin wird
6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie üblich aufge-
arbeitet (Umkristallisation aus Methanol), K 48 N 62.5 I.

Analog werden hergestellt:

15 trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-methoxy-2,3-
difluorphenolat

trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-propoxy-2,3-
difluorphenolat

trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-pentoxy-2,3-
difluorphenolat

20 trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-heptoxy-2,3-
difluorphenolat

trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-octoxy-2,3-
difluorphenolat

25 trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-methyl-2,3-
difluorphenolat

trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-ethyl-2,3-
difluorphenolat

trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-propyl-2,3-
difluorphenolat

30 trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-pentyl-2,3-
difluorphenolat

trans-4-Pentyl-cyclohexancarbonsäure 4-heptyl-2,3-difluorphenolat.

Beispiel 17

5 Darstellung von 4'-Heptyloxy-2,3-difluor-biphenyl-4-carbonsäure

0,1 mol 2,3-Difluor-4'-heptyloxybiphenyl wird nach 1b) metalliert. Man rührt 3 Stunden bei -78 °C und kippt dann das Reaktionsgemisch in einem Schwung auf 200 g gestoßenes Trockeneis. Anschließend wird wie üblich aufgearbeitet.

10 Beispiel 18

Darstellung von 4-Hydroxy-2,3-difluor-4'-heptyloxybiphenyl

0,1 mol 2,3-Difluor-4'-heptyloxybiphenyl (hergestellt durch Metallierung von 2,3-Difluorbenzol nach 1b) und Umsetzung mit Heptyloxcyclohexanon sowie anschließende
15 Dehydratisierung mit Toluol/pTSOH am Wasserabscheider (analog Beispiel 6) und Aromatisierung mit DDQ (analog Beispiel 13)) wird nach 1b) metalliert (3 Stunden Rühren bei -78 °C). In der Zwischenzeit gibt man zu einer Lösung von 0,12 mol tert.-Butylhydroperoxid in 50 ml Ether
20 innerhalb von 30 Minuten 70 ml einer 2n Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Ether zu. Die so bereitete Lösung tropft man vorsichtig zu der auf -78 °C gekühlten Lösung des metallierten 2,3-Difluor-4'-heptyloxybiphenyls, läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen und rührt
25 dann nochmals 2 Stunden. Anschließend wird wie üblich aufgearbeitet.

Beispiel 19

Darstellung von 4-Ethoxy-2,3-difluorphenol 0,02 mol

0,02 mol 2,3-Difluorethoxybenzol werden nach 1b metalliert.
Anschließend werden 0,02 mol Trimethylborat bei einer
5 Temperatur von etwa -55° bis -60 °C während 0,5 h zuge-
tropft. Die entstandene Suspension wird noch 0,5 h wei-
tergerührt, wobei die Temperatur auf etwa -20° ansteigt.
Man gibt 1,5 ml 98%ige Essigsäure hinzu. Nach etwa
15 min wird auf etwa -35° abgekühlt und eine Lösung von
10 30%iger $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ (5 ml/2 ml) hinzuge tropft. Nach 2 h
Rühren unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur wird
die organische Phase separiert und die wäßrige mit
Methyl-tert.butylether extrahiert. Abschließend wird
mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und
15 eingedampft.

Analog werden hergestellt:

4-Methyl-2,3-difluorphenol
4-Ethyl-2,3-difluorphenol
4-Propyl-2,3-difluorphenol
20 4-Butyl-2,3-difluorphenol
4-Pentyl-2,3-difluorphenol, $\text{Kp}_{0,5}$: 77 °C
4-Hexyl-2,3-difluorphenol
4-Octyl-2,3-difluorphenol
4-Nonyl-2,3-difluorphenol
25 4-Decyl-2,3-difluorphenol
4-Heptyl-2,3-difluorphenol
4-Methoxy-2,3-difluorphenol
4-Propoxy-2,3-difluorphenol
4-Butoxy-2,3-difluorphenol
30 4-Pentoxy-2,3-difluorphenol
4-Hexoxy-2,3-difluorphenol
4-Heptoxy-2,3-difluorphenol

4-Octoxy-2,3-difluorphenol

4-Nonoxy-2,3-difluorphenol

4-Decoxy-2,3-difluorphenol

4-(4-Methylphenyl)-2,3-difluorphenol

5 4-(4-Ethylphenyl)-2,3-difluorphenol

4-(4-Propylphenyl)-2,3-difluorphenol

4-(4-Pentylphenyl)-2,3-difluorphenol

4-(4-Heptylphenyl)-2,3-difluorphenol

4-(4-Methoxyphenyl)-2,3-difluorphenol

10 4-(4-Propoxyphenyl)-2,3-difluorphenol

4-(4-Pentoxyphenyl)-2,3-difluorphenol.

Beispiel 20

Darstellung von 3-(trans-4-Pentylcyclohexyl)-methylenoxy-1,2-difluorbenzol

15 Ein Gemisch aus 2,3-Difluorphenol (0,03 mol), (trans-4-Pentylcyclohexyl)methyliodid (0,035 mol), Kaliumcarbonat (0,03 mol) und N-Methylpyrrolidin-2-on (10 ml) wird 24 Stunden auf 100 °C erwärmt. Anschließend wird wie üblich aufgearbeitet. $Kp_{0,5}$: 120 °C.

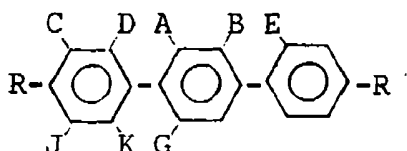
20 Beispiel 21

Darstellung von 4-Octyloxy-1-[2-(trans-4-pentylcyclohexyl)-oxoethyl]-2,3-difluorbenzol

0,03 mol 3-Octyloxy-1,2-difluorbenzol werden nach 1a) metalliert. Anschließend wird eine Suspension von 0,03 mol
25 Zinkbromid in 20 ml THF langsam zugegeben und das Gemisch auf -10 °C erwärmt. Danach werden 50 mg $Ni(Ph_3P)_2Cl_2$ und eine Lösung von 0,03 mol 2-(trans-4-Pentylcyclohexyl)-essigsäurechlorid in 20 ml THF zugegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, wie üblich aufgearbeitet und aus Methanol/Ethanol (1:1) umkristallisiert,
30 Fp: 59 °C, K 59 S_A (55) I.

1. Verfahren zur Herstellung von 1,4-disubstituierten 2,3-Difluorbenzolen, ausgenommen fluorierte Oligophenyle der Formel T,

5



T

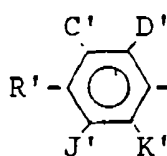
worin

die terminalen Substituenten

10

R und R' jeweils unabhängig voneinander, gegebenenfalls mit CN oder mit mindestens einem Halogenatom substituierten, Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 15 C-Atomen, worin eine oder mehrere nicht benachbarte CH₂-Gruppen dieser Reste auch durch -O-, -S-, -CO-, -O-CO-, -CO-O-, -O-CO-O- oder -C≡C- ersetzt sein können, einer dieser Reste R auch eine Gruppe der Formel,

15



20

bei einem der folgenden Paare von lateralen Substituenten beide Substituenten Fluor sind:

(A,B), (C,D), (C',D')

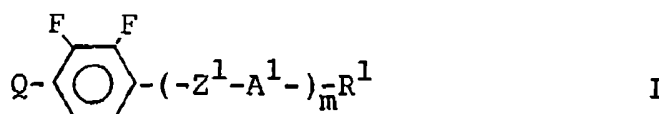
25

und alle übrigen lateralen Substituenten Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- 5 a) 1-substituierte 2,3-Difluorbenzole in der 4-Position mit einem metallorganischen Reagens deprotoniert und gegebenenfalls mit einem Elektrophil umgesetzt, oder
- 10 b) Verbindungen, die ansonsten der Formel I entsprechen, worin aber Q H bedeutet, mit einem metallorganischen Reagens in der 4-Position deprotoniert und gegebenenfalls weiter mit einem Elektrophil, wie Halogen (gegebenenfalls mit anschließender Substitution des Halogenatoms gegen -CN), Ethylenoxid, einem Peroxid, Disulfid oder Schwefel (gegebenenfalls mit anschließender Veretherung oder Veresterung),
- 15 einer reaktiven Carbonylverbindung oder Kohlendioxid (gegebenenfalls mit anschließender Veresterung oder Dehydratisierung), umgesetzt.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I



worin



R² H oder einen Alkyl- oder Alkenylrest mit
jeweils 1 bis 15 C-Atomen, worin eine oder
mehrere nicht benachbarte CH₂-Gruppen durch
O-Atome ersetzt sein können,

10 R³ M, F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -OR⁴, -SR⁴, -COR⁴,
-CO-OR⁴ oder -O-COR⁴,

M Li, Na oder K,

R⁴ H oder einen Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen,

15 Z¹ -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C- oder
eine Einfachbindung,

A¹ jeweils unabhängig einen
a) 1,4-Cyclohexylenrest,
worin eine oder zwei nicht benachbarte CH₂-
Gruppen durch O-Atome ersetzt sein können,

28.11.1958-30.11.1958

b) 1,4-Phenylene,rest,
 worin eine oder mehrere CH-Gruppen durch N ersetzt
 sein können,
 c) Rest aus der Gruppe 1,4-Cyclohexenyl, 1,4-Piperidinyl,
 Bicyclo(2,2,2)octyl, Naphthalin-2,6-diyl, Decahydronaphthalin-2,6-diyl
 oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin, wobei der Rest b) ein-
 oder zweifach durch F, Cl und/oder -CH₃ substituiert sein
 kann,

m 0, 1, 2 oder ,

R¹ einen Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Alkenylrest mit
 jeweils 1-15 C-Atomen, worin eine oder mehrere nicht be-
 nachbarte CH₂- bzw. CF₂-Gruppen durch O- und/oder S-Atome
 ersetzt sein können, R¹ in den Fällen

- a) m gleich 0 auch F, Cl oder Br,
- b) m gleich 0 und Q gleich -CN auch -OH,
- c) m gleich 0 und Q gleich M auch M und
- d) m ungleich 0 auch H

sein kann, mit der Maßgabe, daß Q und R¹ nicht gleichzeitig
 Reste, ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CF₃ und -CH₃, sein
 dürfen, bedeuten,

wobei in Verbindungen, in denen alle Reste R¹, ausgewählt
 aus der Gruppe unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch
 F substituiertes 1,4-Phenyl bedeuten, mindestens ein Z¹
 -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- oder -C≡C- bedeutet,

sowie deren reaktionsfähige Derivate, gekennzeichnet dadurch,
 daß man sie als Zwischenprodukte zur Synthese von flüssigkri-
 stallinen Verbindungen einsetzt.