



BREVET DE INVENȚIE

(12)

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **92-01355**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **27.10.92**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate:

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
29.12.95 BOPI nr. **12/95**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4.870.186

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

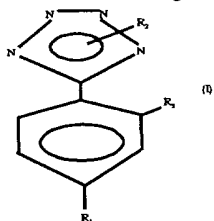
(71) Solicitant: Merck & Co Inc., Harlow, Essex, GB

(73) Titular: Merck & Co Inc, Whitehouse Station, New Jersey, US

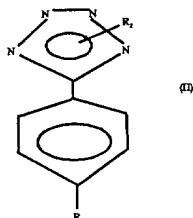
(72) Inventatori: Shuman Richard F, King Anthony O., Anderson Robert K., US

(54) Procedeu pentru prepararea benzenilor 1-substituiți cu grupe tetrazol și intermediari pentru realizarea procedeuului

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea benzenilor 1-substituiți cu grupe tetrazol cu formula generală I :



în care R_1 , R_2 și R_3 au diferite semnificații, prin tratarea unui aril tetrazol cu formula generală II :



cu un alchilitiu, într-un solvent aprotic, cu formarea unui intermediar *orto*-litiat; urmată de reacția acestuia, cu o halogenură metalică $M(L)_n$, în tetra-

hidrofuran sau dietileter, la o temperatură cuprinsă între -30° și 0°C , pentru a da un compus transmetalat, în care metalul M este ales dintr-un

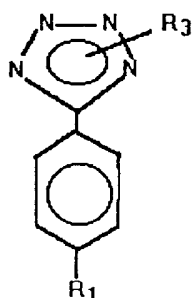
grup constând din Zn, Mg, Cu, B, Al și Cd, iar ligandul L este ales dintr-un grup constând din Cl, Br sau I, iar numărul de liganzi (n) corespunde valenței metalului; după care urmează tratarea cu un electofil E_2 , care poate fi: benzaldehidă, alcanal, halogenură de alchil, unde halogenul este Br, Cl sau I, halogenură de fenil, *o*-, *m*- sau *p*-alchilfenilhalogenură, halogenură de *o,p*-dialchilfenil, halogenură de *m*- sau *p*-alcoxfenil; *o*-, *m*- sau *p*-halobifenil; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-cianofenil; halogenură de *m*- sau *p*-carboxialchil/fenil; halogenură de *p*-nitrofenil sau de *p*-clorfenil, tratarea efectuându-se în prezența unui catalizator de nichel sau paladiu fosfinat, care este activat, dacă este necesar, cu un reactiv Grignard, cum ar fi CH_3MgCl , PhMgCl sau hidruură de diizobutilaluminu (R_2AlH), într-un solvent aprotic, selectat dintr-un grup constând din tetrahidrofuran, 2-metiltetrahidrofuran și dietileter, la o temperatură cuprinsă între -40°C și 79°C , timp de reacție între 0,5 și 16 h.

Revendicări: 5

RO 110339 B1



Invenția se referă la un procedeu pentru prepararea benzenilor-1-substituiți cu grupe tetrazol-5-il substituite cu formula generală (I):



în care: R₁ este hidrogen, *t*-butil, fenoxi, fenil, dialchilamino cu 1-6 atomi de carbon sau trialsilil; R₂ este α -hidrogen sau tritil; R₃ este α -hidroxibenzil, -hidroxialchil cu 1-6 atomi de carbon, alchil cu 1-6 atomi de carbon, fenil, *o*-, *m*- sau *p*-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon, *o*-, *p*-dialchilfenil cu 1-6 atomi de carbon, *o*-, *m*-, sau *p*-alcoxiifenil cu 1-6 atomi de carbon, *m*- sau *p*-bifenil, *o*-, *m*- sau *p*-cianfenil, *m*- sau *p*-carboxi-alchil/fenil cu 1-6 atomi de carbon, *m*- sau *p*-nitrofenil, *o*-, *m*- sau *p*-clorfenil, brom, iod sau 2-propan-1-il, compuși având proprietăți antihipertensive.

Se știe, că sistemul renină-angiotensină (RAS) joacă un rol central în reglarea presiunii normale a sângelui și pare a fi implicat în mod critic în dezvoltarea hipertensiunii, și menținerea hipertensiunii precum și în atacul de cord congestiv. Angiotensiunea II (AII) este un hormon octapeptidic, produs în principal în sânge în timpul clivajului angiotensinei I de către enzima care transformă angiotensina (ACE) localizată pe endoteliul vaselor de sânge din plămâni, rinichi și multe alte organe. El este produsul final al sistemului renină-angiotensină (RAS) și este un vasoconstrictor arterial puternic, care își exercită acțiunea sa prin interacțiunea cu receptorii specifici prezenți pe membranele celulare. Unul din modurile posibile de control (RAS) este antagonismul de receptor antiotensină II. O serie de peptide analoage angiotensinei II (AII) sunt cunoscute că inhibă efectul acestui hormon prin blocarea competitivă a receptorilor, însă aplicațiile lor experimentale și clinice au fost limitate prin activitatea parțial

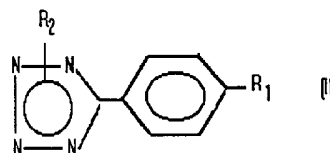
agonistă și lipsa observației orale. (M. Antonaccio Clin. Exp. Gypertens. A4, 27-46 (1982); D.H.P. Streeton și C.H. Aderson Jr. Handbook of Hypertension, Clinical Pharmacology of Antihypertensive Drugs, A.S. Doyle ed. Vol. 5, pp. 246-271, Elsevier Science Publisher, Amsterdam, The Netherlands (1984).

Recent, au fost descriși o serie de compuși non-peptidici în calitate de oponenti A II. Ilustrativ pentru astfel de compuși sunt aceia descriși în brevetele US 4207324; 4340598; 4582847 și 4880804 în brevetele europene 028834; 245637; 253310; 323841 și 291969. Toate aceste referințe descriu compuși conținând imidazoli substituiți și compuși triazolici care sunt în general legați printr-o punte alchil mai mică la un fenil substituit, de preferință, la un radical bifenil conținând un acid carboxilic sau un acid carboxilic sau un echivalent acid. Brevetul european 245637 descrie derivații acidului 4,5,6,7-tetrahidro-2H-imidazo-(4,5-c)piridin-6-carboxilic și analogii acestuia drept agenți antihipertensivi.

Se cunosc procedee pentru prepararea 1-(tetrazol-5-il)-2-(4-tolil)-benzenului prin cuplarea *p*-tolilzincului cu 1-cian-2-benzen, când se obține aductul bifenil care este apoi la tetrazol cu azidă de trimetilstaniu urmată de reacția cu aductul bifenil pentru a da tetrazolul dorit și produsele secundare corespunzătoare de staniu (brevet US 4870186).

Acest procedeu prezintă dezavantaje prin aceea că, îndepărtarea acestor produse secundare este dificilă datorită toxicității staniului.

Invenția elimină aceste dezavantaje, elaborând un procedeu care, constă în tratarea unui ariltetrazol cu formula (II):

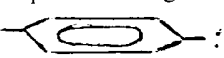


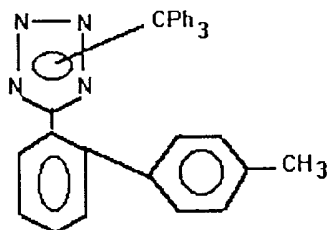
cu un alchilitiu, într-un solvent aprotic, cu

formarea unui intermediar *orto*-litiat; urmată de reacția acestuia cu o halogenură metalică $M(L)_n$, în tetrahidrofuran sau dietileter, la o temperatură cuprinsă între -30 și 0°C , pentru a da un compus transmetalat, în care metalul M este ales dintr-un grup constând din Zn, Mg, Cu, B, Al și Cd, iar ligandul L este ales dintr-un grup constând din Cl, Br sau I, iar numărul de liganzi (n) corespunde valenței metalului; după care urmează tratarea cu electrophil E_2 , care poate fi: benzaldehida, alcanol cu 1-6 atomi de carbon, halogenură de alchil cu 1-6 atomi de carbon, unde halogenul este Br, Cl sau I, halogenură de fenil, *o*-, *m*- sau *p*-alchilfenilhalogenură cu 1-6 atomi de carbon, halogenură de *o*-, *p*-dialchilfenil cu 1-6 atomi de carbon, halogenură de *m*-, sau *p*-alcoxifenil cu 1-6 atomi de carbon, *o*-, *m*- sau *p*-halobifenil, halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-cianofenil, halogenură de *m*- sau *p*-carboxi-alchil/fenil cu 1-6 atomi de carbon, halogenură de *m*- sau *p*-nitrofenil, halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-clorfenil unde halogenura în arilhalogenură de mai sus este Br sau I, brom, iod sau 3-brompropenă, tratarea efectuându-se, fie în prezența, fie în absența unui catalizator de nichel sau paladiu fosfinat, care este activat, dacă este necesar, cu un reactiv Grignard cum ar fi CH_3MgCl , PhMgCl sau hidrură de diizobutilaluminu (R_2AlH), într-un solvent aprotic selectat dintr-un grup constând din tetrahidrofuran, 2-metiltetrahidrofuran și dietileter, la o temperatură de reacție cuprinsă între -40 și 79°C pentru un timp de reacție cuprins între 0,5 și 16 h.

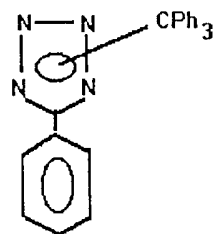
În procedeul de mai sus solventul aprotic este tetrahidrofuran sau dietileter; alchillitiu este alchillitiu cu 1-6 atomi de carbon cu catenă alchil lineară sau ramificată; E_2 este halogenură de fenil; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-alcoxifenil cu 1-6 atomi de carbon, 3- sau 4- halobifenil; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-cianfenil; halogenură de *m*- sau *p*-carboxi-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon; unde halogenura este definită drept bromură sau iodură; halogenură de metal este ZnCl_2 , MgCl_2 sau CuCl_2 ; iar

catalizatorul de nichel sau paladiu fosfinat este $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ sau $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; și R_3 este fenil; *o*-, *m*- sau *p*-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon; *o*-, *p*-dialchilfenil cu 1-6 atomi de carbon; *o*-, *m*- sau *p*-alcoxifenil cu 1-6 atomi de carbon; 3- sau 4-bifenil; *o*-, *m*- sau *p*-cianfenil; *m*- sau *p*-carboxi-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon.

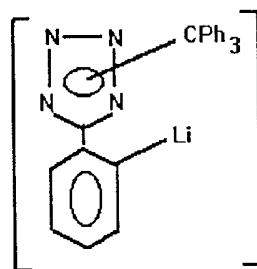
Prin procedeul, conform invenției, se prepară compuși cu formula generală (I), în care, R_1 este hidrogen; R_2 este tritil și R_3 este CH_3 —  :



prin tratarea (2-tritil-tetrazol-5-il)benzenul:

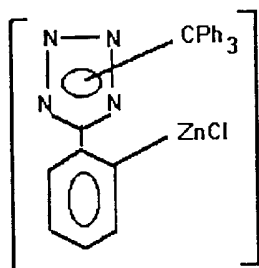


cu *n*-butillitiu, în tetrahidrofuran, la o temperatură cuprinsă între -20 și -10°C , timp de 1,5 h, după care se transmetalează speciile liliate rezultate:

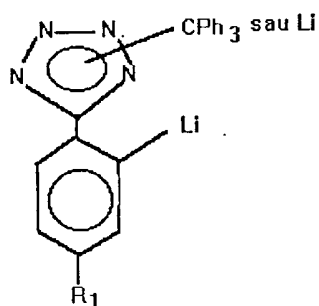


5

cu clorură de zinc, în tetrahidrofuran la 0°C și se cuplează speciile transmetalate:



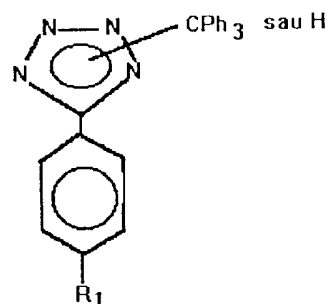
cu 4-iodotoluen, în prezența unui catalizator de nichel fosfinat activat, care este derivat din clorură de bis(trifenilfosfină)nichel (II) și CH₃MgCl, în tetrahidrofuran, la 20°C, intermediarul *orto*-litiatului cu formula:



în care: R₁ este hidrogen, *t*-butil, fenoxi, fenil, dialchilamino cu 1-6 atomi de carbon sau trimetilsilil; se obține prin tratarea unui

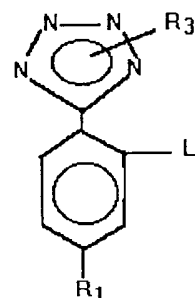
6

ariltetrazol cu formula:



cu un alchillitiu, într-un solvent aprotic, la o temperatură cuprinsă între -40°C și -10°C, timp de 0,5 până la 5 h.

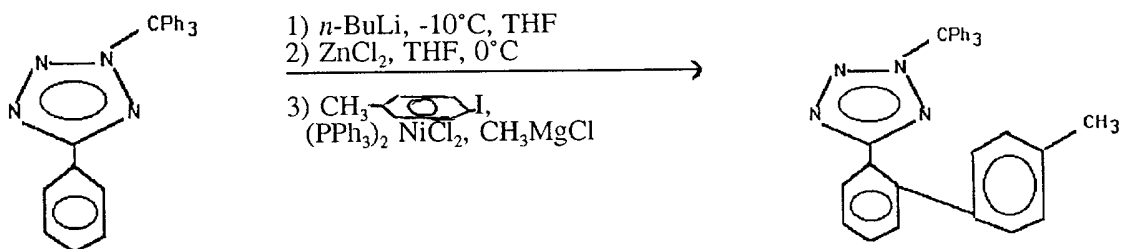
Intermeriari pentru realizarea procesului au formula generală:



în care: R₁ este hidrogen, *t*-butil, fenoxi, fenil, dialchilamine cu 1-6 atomi de carbon sau trimetilsilil și R₃ este litiu sau tritil. Invenția prezintă avantaje prin aceea că, realizează un procedeu mai ușor de realizat și cu randamente ridicate.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției.

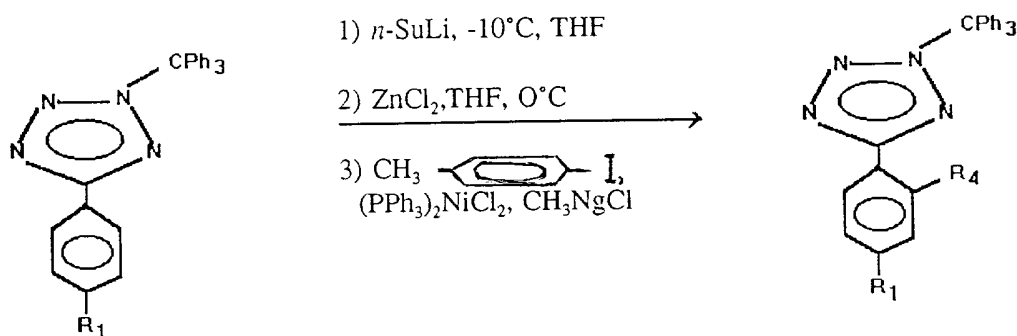
Exemplul 1. Prepararea 1-(2-trilitetrazol-5-il)-2-(4-tolil-benzenului)



(25,0 g) (2-tritiltetrazol-5-il)benzenul se dizolvă în (250 ml) tetrahidrofuran uscat și soluția tetrazolului a fost răcită la -20°C și se adaugă (28,3 ml, 2,5 M) *n*-butillitiu în hexan. Amestecul a fost încălzit treptat la -10°C , timp de o oră și apoi maturat la această temperatură timp de încă 30 min. Se adaugă apoi o soluție 51,3 ml de 1,4 M clorură de zinc în tetrahidrofuran la reactivul arillitiu preparat mai sus, menținând soluția reactivului de litiu la $\leq 0^{\circ}\text{C}$. Într-un alt balon s-a preparat soluție de catalizator de nichel activat după cum urmează. La o soluție de (2,5 g) $(\text{PPh}_3)_2\text{NiCl}_2$ în (35 ml) tetrahidrofuran la 0°C , se adaugă (2,5 ml, 3 M) clorură de metilmagneziu în tetrahidrofuran urmat de tratarea în (17,5 g) *p*-iodtoluen. Soluția de catalizator se încălzește la 20°C și soluția de reactiv de zinc se adaugă cu o astfel de viteză pentru a menține temperatura de reacție între 20 și 25°C . Zece ore după adăugarea reactivului de zinc, reacția a fost completă, amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și se adaugă 8,0g SuperCel (material auxiliar de filtrare), urmat de adăugarea de (15 ml) hidroxid de amoniu concentrat, timp de 30 min. Soluția heterogenă a fost maturată la 0°C timp de o oră și filtrată. Turta filtrată a fost spălată cu (50 ml) tetrahidrofuran. Filtratul a fost spălat cu un amestec de (80 ml) clorură de sodiu saturată și (30 ml) NaHCO_3 și straturile separate. Stratul de tetrahidrofuran a

fost uscat cu (30 g) NaCO_3 anhidră și filtrat. Volumul filtrantului a fost redus la 150 ml și se adauga (300 ml) ciclohexan. Tetrahidrofuranul se distilă în vid, în timp ce temperatura amestecului este menținută la $40-45^{\circ}\text{C}$. Se adaugă periodic ciclohexan pentru a menține volumul la 200 ml. Când cantitatea de tetrahidrofuran scade la $\leq 3\%$, distilarea este stopată și amestecul este răcit la temperatura camerei. Se adaugă apoi (150 ml) hexan și amestecul se maturează din nou la 0°C , timp de o oră. Produsul a fost colectat și spălat cu (100 ml) hexan. Randamentul este 28,8 g (94%) 1-2(tritiltetrazol-5-il)-2-(4-tolil)-benzen.

Exemplele 2 - 12. Se utilizează, în esență, procedeul descris în exemplul 1, cu deosebirea că se substituie 4-iodtoluenul cu cantitățile echivalente de reactiv E_2 , în care E_2 este benzaldehidă, alcanol cu 1-6 atomi de carbon, helogenură de alchil cu 1-6 atomi de carbon, unde halogenul este brom, clor sau iod; halogenură de aril, în care arilul este definit ca fenil sau fenil substituit cu *o*-, *m*- *p*-alchil cu 1-6 atomi de carbon, *o,p*-dialchil cu 1-6 atomi de carbon, *o*-, *m*- sau *p*-alcoxi cu 1-6 atomi de carbon, *m*- sau *p*-fenil, *o*-, *m*- sau *p*-ciano, *m*- sau *p*-carboxi-alchil cu 1-6 atomi de carbon, *m*- sau *p*-nitro, *o*-, *m*- sau *p*-cloro și halogenura este brom, sau iod, brom iod sau 3-brompropenă, prezentați în tabelul de mai jos:



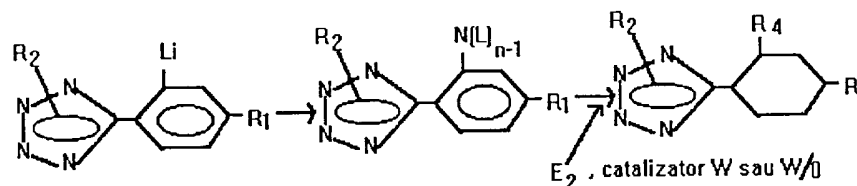
Ex.nr.	E ₂	R ₁	R ₄
2	iodură de fenil		fenil
3	<i>o</i> -iod toluen		<i>o</i> -tolil
4	<i>m</i> -iod toluen		<i>m</i> -tolil
5	<i>p</i> -iod toluen		<i>p</i> -tolil
6	<i>p</i> -iod anisol		<i>p</i> -anisil
7	3-ciano-1-iod benzen		<i>m</i> -cianofenil
8	4-ciano-1-iod benzen		<i>p</i> -cianofenil
9	1-iod-2,4-dietilbenzen		2,4-dietilfenil
10	3-etoxi-1-iod benzen		<i>m</i> -etoxifenil
11	metil 4-iod benzoat		4-metoxicarbonilfenil
12	metil 3-iod benzoat		3-metoxicarbonilfenil

După cum rezultă din exemple, în prima etapă în tratarea unui (tetrazol-5-il)benzen sau a unui derivat N-tritil protejat cu un alchillitiu cu 1-6 atomi de carbon liniar sau ramificat, într-un solvent aprotic, la o temperatură între -40 și 10°C, timpul de reacție fiind cuprins între 30 de min și 5 h. Litierea (tetrazol-5-il) benzenului este directă, substituentul tetrazolic determinând litierea nucleului benzenic în poziția *orto*, Schema 1. De preferință, reactivii alchillitiu sunt *n*-butillitiu, *sec*-butillitiu, *t*-butillitiu; solvenții aprotici preferați sunt tetrahidrofuran, 2-metiltetrahidrofuran sau dietil eterul; timpul de reacție preferat este între 30 min și 2 h; temperatura de reacție preferată este între -20 și 0°C.

Etapa a doua a procedurii constă din reacția intermediarului *orto*-litiat, fie direct, fie după transmetalare, cu un electrofil. Amestecul de reacție conținând intermediarul *orto*-lilitat este răcit de la -78°C la -80°C și electrofilul E₁ este adăugat ușor. Timpul de reacție este cuprins între 10 min și 5 h și temperatura de reacție cuprinsă între -78 și 25°C. În mod alternativ, intermediarul *orto*-lilitat reacționează cu o halogenură metalică, unde metalul este selecționat din grupa conținând Zn, Mg, Cu, S, Al și Cd, pentru a da

intermediarul transmetalat care apoi reacționează cu un electrofil E₂, fie în prezența, fie în absența unui catalizator de fosfinat de nichel sau paladiu activat, când este necesar, cu un reactiv Grignard sau o hidruură de aluminiu, la o temperatură de reacție cuprinsă între -40 și 70°C, pentru un timp de reacție de 30 min la 16 h pentru a da produsul dorit *orto*-substituit. Acest procedeu în două etape descrește timpul și crește randamentul de obținere a produsului, cum ar fi 1-(2-tritiltetrazol-5-il)-2-(4-tolil)benzen.

Procedeu mai preferat, este generarea unui arillitiu prin tratarea formei protejate sau neprotejate a tetrazolului cu *n*-butillitiu la o temperatură cuprinsă între -20 și 10°C pentru un interval de timp cuprins între 30 min și 2 h în tetrahidrofuran, 2-metiltetrahidrofuran sau dietil eter. Intermediarul este apoi reacționat cu clorură de zinc în tetrahidrofuran în timp ce temperatura se menține între -10 și 0°C. Catalizatorul de nichel, (PPh₃)₂ și electrofilul, *p*-iodtoluen, în tetrahidrofuran la 0°C, este activat cu clorură de metilmagneziu. Soluția de catalizator activat este adăugată la produsul transmetalat, clorura de arilzinc și temperatura de reacție este menținută între 20 și 25°C, timpul de reacție fiind de la 30 min la 16 h. Schema 1 de reacție este indicată mai jos:



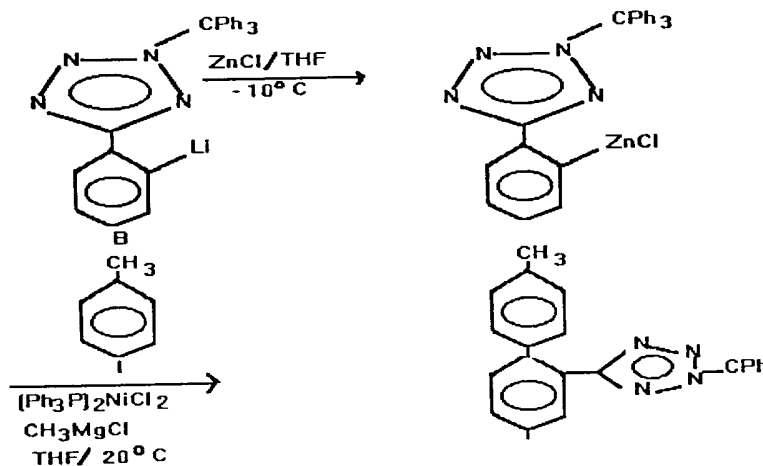
unde, R_1 este hidrogen, *t*-butil, fenoxi, fenil, 15
dialchilamino cu 1-6 atomi de de carbon sau
trimetilsilil; R_2 este hidrogen sau tritol; R_3 este
 α -hidroxibenzil, trimetilsilil ,tiofenil, tiometil,
carboxil, 2-hidroxietil, azidă, trimetilstanil,
alchil cu 1-6 atomi de carbon, iodură sau, 20
respectiv bromură; E_2 este benzaldehidă,
alcanol cu 1-6 atomi de carbon, halogenură de
alchil cu 1-6 atomi de carbon, unde halogenul
este brom, clor sau iod; halogenură de aril, în
care arilul este definit ca fenil sau fenil 25
substituit cu *o*-, *m*- sau *p*-alchil cu 1-6 atomi
de carbon, *o,p*-dialchil cu 1-6 atomi de
carbon, *o*-, *m*, sau *p*-alcoxi cu 1-6 atomi de
carbon, *m*- sau *p*-fenil, *o*-, *m*, sau *p*-ciano,
m- sau *p*-carboxi-alchil cu 1-6 atomi de carbon, 30
m- sau *p*-nitro, *o*-, *m*- sau *p*-cloro și halogenura
este brom sau iod sau 3-brompropenă; R_4 este
 α -hidroxibenzil, α -hidroxialchil cu 1-6 atomi
de carbon, alchil cu 1-6 atomi de carbon, fenil,
o-, *m*- sau *p*-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon, 35
o,p-dialchilfenil cu 1-6 atomi de carbon, *o*-,
m- sau *p*-alcoxi fenil cu 1-6 atomi de carbon,

3- sau 4-bifenil, *o*-, *m*- sau *p*-cianofenil, *m*- sau
p-(carboxi-alchil)fenil cu 1-6 atomi de carbon,
p- sau *m*-nitrofenil, *o*-, *m*- sau *p*-clorfenil,
bromură, iodură sau respectiv 2-propenil-1-il.

M este: Zn, Mg, Cu, S, Al sau Cd; L
este: Cl, Br sau I; n este 1, 2 sau 3;
catalizatorul este format din complecși de Ni și
Pd fosfinați cum ar fi, $NiL_2(PPh_3)_2$,
 $PdL_2(PPh_3)_4$, unde L este așa cum a fost definit
mai sus.

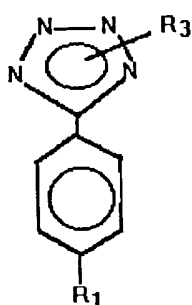
Schema 1, ilustrează versatilitatea
speciilor de arillitiu, arătând adiția
electrofilului direct la arillitiu precum și
abilitatea de a se transmite și apoi de a se
alchila sau arila cu electrofilul potrivit în
prezența sau absența unui catalizator.

Ruta preferată utilizată în prepararea 1-
(2-tritiltetrazol-5-il)benzen este ilustrată în
schema 2, și care utilizează *orto*-litierea (2-
tritiltetrazol-5-il)benzenului urmată de trans-
metalarea speciilor litiare și cuplarea cu 4-
iodtoluen în prezența unui catalizator de nichel
fosfinat activat cu CH_3MgCl .



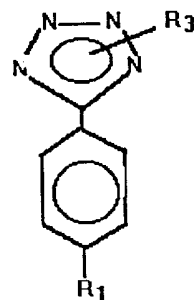
Revendicări

1. Procedeu pentru obținerea 20
compuşilor cu formula generală (I):



(I)

în care, R₁ este hidrogen; *t*-butil; 30
fenoxi; fenil; dialchilamino cu 1-6 atomi de
carbon sau trimetilsilil; R₂ este hidrogen sau
tritol; R₃ este α -hidroxibenzil; α -hidroxialchil
cu 1-6 atomi de carbon; alchil cu 1-6 atomi de
carbon; fenil; *o*-, *m*- sau *p*-alchilfenil cu 1-6
atomi de carbon; *o*-, *p*-dialchilfenil cu 1-6
atomi de carbon, *o*-, *m*- sau *p*-alcoxi- 35
fenil cu 1-6 atomi de carbon; *m*- sau *p*-bifenil; *o*-, *m*- sau
p-cianfenil; *m*- sau *p*/carboxialchil/fenil cu 1-6
atomi de carbon; *m*- sau *p*-nitrofenil; *o*-, *m*- sau
p-clorfenil; brom; iod sau 2-propen-1-il;
caracterizat prin aceea că, constă în tratarea
unui ariltetrazol cu formula generală (II):

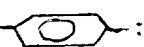


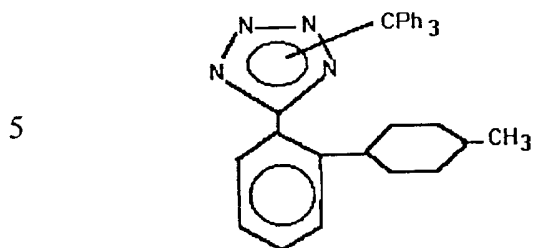
(II)

cu un alchillitiu, într-un solvent aprotic, cu
formarea unui intermediar *orto*-litiat; urmată de
reacția acestuia cu o halogenură metalică
M(L)_n, în tetrahidrofuran sau dietileter, la o
temperatură cuprinsă între -30°C și 0°C, pentru
a da un component transmetalat, în care
metalul M este ales dintr-un grup constând din
Zn, Mg, Cu, B, Al și Cd, iar ligandul L este
ales dintr-un grup constând din Cl, Br sau I, iar
numărul de liganzi (n) corespunde valenței
metalului; după care urmează tratarea cu
electrofil E₂, care poate fi: benzaldehidă;
alcanol cu 1-6 atomi de carbon; halogenură de alchil
cu 1-6 atomi de carbon, unde halogenul este
Br, Cl sau I; halogenură de fenil; *o*-, *m*- sau *p*-
alchilfenilhalogenură cu 1-6 atomi de carbon;
halogenură de *o*, *p*-dialchilfenil cu 1-6 atomi
de carbon; halogenură de *m*- sau *p*-alcoxi-
fenil cu 1-6 atomi de carbon; *o*-, *m*- sau *p*-

halobifenil; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-cianofenil; halogenură de *m*- sau *p*-carboxialchil/fenil cu 1-6 atomi de carbon; halogenură de *m*- sau *p*-nitrofenil; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-clorfenil unde halogenura în arilhalogenură de mai sus este Br sau I; brom; iod; sau 3-brompropenă; tratarea efectuându-se, fie în prezența unui catalizator de nichel sau paladiu fosfinat, care este activat, dacă este necesar cu un reactiv Grignard cum ar fi: CH_3MgCl , PhMgCl sau hidrură de diizobutilaluminiu (R_2AlH), într-un solvent aprotic selectat dintr-un grup constând dintetrahidrofuran, 2-metiltetrahidrofuran și dietileter, la o temperatură de reacție cuprinsă între -40 și 79°C , pentru un timp de reacție cuprins între 0,5 și 16 h.

2. Procedeu, conform revedicării 1, caracterizat prin aceea că, în reacții utilizați: solventul aprotic este tetrahidrofuran sau dietileter; alchilitiu este alchilitiu cu 1-6 atomi de carbon cu catena alchil lineară sau ramificată; E_2 este halogenura de finil; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon; *o*-, *p*-dialchilfenil cu 1-6 atomi de carbon; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-alcoxifenil cu 1-6 atomi de carbon; 3- sau 4-halobifenil; halogenură de *o*-, *m*- sau *p*-cianfenil; halogenură de *m*- sau *p*-carboxialchilfenil cu 1-6 atomi de carbon; unde halogenura este definită drept bromură sau iodură; halogenura de metal este ZnCl_2 , MgCl_2 sau CuCl_2 ; iar catalizatorul de nichel sau paladiu fosfinat este $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ sau $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; iar R_3 este fenil; *o*-, *m*- sau *p*-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon, *o*-, *p*-dialchilfenil cu 1-6 atomi de carbon; *o*-, *m*- sau *p*-alcoxifenil cu 1-6 atomi de carbon; 3- sau 4-bifenil; *o*-, *m*- sau *p*-cianfenil; *m*- sau *p*-carboxi-alchilfenil cu 1-6 atomi de carbon.

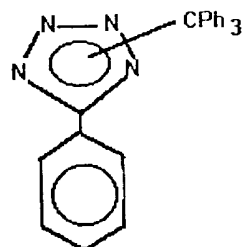
3. Procedeu, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, compusul cu formula generală (I), în care R este hidrogen, R_2 este tritil și R_3 este CH_3 :



10

se tratează (2-tritiltetrazo-5-il)benzenul:

15

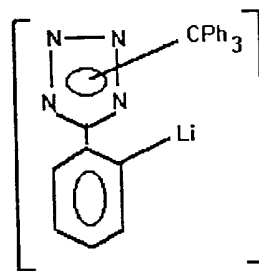


20

25

cu *n*-butillitiu, în tetrahidrofuran, la o temperatură cuprinsă între -20 și -10°C , timp de 1,5 h, după care se transmetalează speciile litiat rezultate:

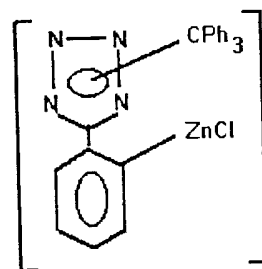
30



35

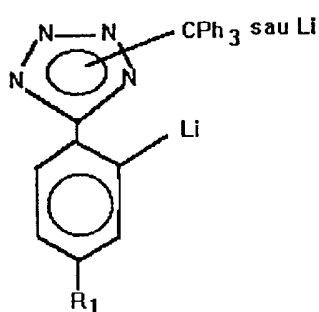
cu clorură de zinc, în tetrahidrofuran la 0°C și se cuplează speciile transmetalate:

40

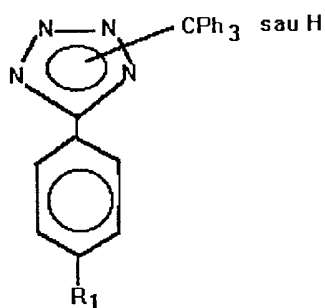


cu 4-iodtoluen, în prezența unui catalizator de nichel fosfinat activat, care este derivat din clorură de *bis*(trifenilfosfină)nichel (II) și CH_3MgCl , în tetrahidrofuran, la 20°C .

4. Procedeu, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că, intermediarul *ortho*-litiat cu formula:



în care: R_1 este hidrogen, *t*-butil, fenoxi, fenil, *di*-alchilamino cu 1-6 atomi de carbon sau trimetilsilil; se obține prin tratarea unui ariltetrazol cu formula:

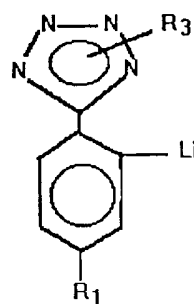


Președintele comisiei de invenții: chim.Ștefan Rodica
Examinator: ing.Orășeanu Cornelia

Grupa 1

cu un alchillitiu, într-un solvent aprotic, la o temperatură cuprinsă între -40 și -10°C , timp de 0,5 până la 5 h.

5. Intermediar, în procedeu, conform revendicărilor 1 și 4, caracterizat prin aceea că, are formula generală:



în care: R_1 este hidrogen, *t*-butil, fenoxi, fenil, *di*-alchilamino cu 1-6 atomi de carbon, sau trimetilsilil, și R_3 este litiu sau tritil.

Preț lei 3900