

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 640 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02152
(22) A bejelentés napja: 1992. 01. 23.
(30) Elsőbbségi adatok:
656 394 1991. 02. 14. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 92/00607
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/14701

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 317/14
C 07 C 315/00

(40) A közzététel napja: 1994. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 09. 30.

(72) Feltaláló:

Wehrenberg, Peter Karl, Oakland, Kalifornia (US)

(73) Szabadalmas:

ZENECA Ltd., London (GB)

(74) Képvisező:

Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó
Szabadalmi és Védjegy Iroda, Budapest

(54) **Eljárás trisubsztituált benzolszármazék közbenső termékek előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással a 2-nitro-4-(1-4 szénato-
mos alkil-szulfonil)-toluolt vagy a 2-nitro-4-(1-4 szén-

atomos alkil-szulfonil)-etil-benzolt állítanak elő 2-nitro-
toluol vagy 2-nitro-etil-benzol alkil-szulfonilezésével.

A találmány tárgya eljárás 2-nitro-4-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-toluol vagy 2-nitro-4-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-etil-benzol előállítására 2-nitro-toluol vagy 2-nitro-etil-benzol alkil-szulfonilezésével.

Ono és társai a „Dezaktivált benzolok Friedel-Crafts típusú metánszulfonilezése” [Chemistry Letters, 3. kötet, 335–398. oldal (1988)] című cikkükben leírják, hogy katalitikus mennyiségű trifluor-metánszulfonsav hozzáadásával, feleslegben alkalmazott metánszulfonsavanhidriddel az m-diklór-benzol metánszulfonilezhető. A kitanítás szerint a módszer más dezaktivált benzolszármazékoknál, például p-nitro-toluolnál is használható, ahol a kitermelés 55%-os. Általában úgy járnak el, hogy a metánszulfonsav és tionil-klorid oldatát visszafolyató hűtő alatt forralják egy órán át, hogy metánszulfonsavanhidridet kapjanak, majd a reakcióelegyet 25 °C-ra lehűtik és p-nitro-toluolt és trifluor-metánszulfonsavat adnak hozzá. Az elegyet 3 órán keresztül 120 °C-on melegítik, majd 50 °C-ra lehűtik és a szulfonilezett terméket hagyományos technikával kinyerik.

Az US 4 780 127 számú szabadalmi leírásban bizonyos 2-(2',4'-diszubsztituált benzoil)-1,3-ciklohexán-dion herbicideket ismertetnek.

A fent leírt herbicid vegyületek az (I) általános képletnek felelnek meg, ahol a képletben R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és R^7-R^{12} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot képvisel.

Ezek a herbicid hatású vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy egy (II) általános képletű diont, amelynek a képletében R^7-R^{12} jelentése a fenti, 1 mól (III) általános képletű diszubsztituált benzoil-kloriddal reagáltatunk, amelynek a képletében R^2 a fenti jelentésű.

A sav-kloridok könnyen előállíthatók a megfelelő karbonsavakból az irodalomban ismertetettek szerint. A karbonsavak pedig az analóg alkil-benzol oxidációjával állítható elő az (A) reakcióegyenlet szerinti módon, ahol a képletekben R jelentése metil- vagy etilcsoport és R^2 jelentése 1-4 szénszámú alkilcsoport. Mindkét eljárást ismerteti az US 4 780 127 számú szabadalmi leírás.

A találmány tárgya egy biztonságos, egyszerű, magas kitermeléssel megvalósítható, egy-lépéses eljárás a (IV) általános képletű 2-nitro-4-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-toluol vagy 2-nitro-4-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-etil-benzol előállítására, ahol R jelentése metil- vagy etilcsoport, előnyösen metilcsoport és R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport. A kívánt metil-szulfonilezett terméket magas, 95% fölötti kitermeléssel kapjuk.

A találmány szerinti eljárás magában foglalja egy mól 2-nitro-toluol vagy 2-nitro-etil-benzol, 1,0–20,0 mól 1-4 szénatomos alkil-szulfonsav és a benzolgyűrű alkilszulfonilezéséhez szükséges katalitikus mennyiségű katalizátor elegyének az előállítását. Ezután 1,0–4,0 mól tionil-kloridot adunk az elegyhez, miközben az elegyet 100 °C fölötti hőmérsékletre melegítjük.

A találmány szerinti eljárás értelmében 1,0 mól 2-nitro-toluolból vagy 2-nitro-etil-benzolból, 1,0–20,0 mól, előnyösen 1,0–10,0 mól, különösen 4,0–

10,0 mól 1-4 szénatomos alkil-szulfonsavból és katalitikus mennyiségű szulfonilező katalizátorból elegyet állítunk elő. A fent leírt elegybe 1,0–4,0 mól, előnyösen 2,0–3,0 mól tionil-kloridot adagolunk, előnyösen lassan vagy részletekben, előnyösen 1–4 óra alatt. Az első elegyet 50 °C fölötti, előnyösen 120 °C fölötti, különösen körülbelül 150 °C fölötti hőmérsékletre melegítjük, mielőtt a tionil-kloridot hozzáadjuk. Az elegy előmelegítése és a tionil-klorid lassú adagolása biztosítja a biztonságos reakciót, bár kémiaiilag nem szükségeszerűek.

A keletkező elegyet 100 °C fölötti, előnyösen 120 °C fölötti és előnyösen a 250 °C maximális hőmérséklet alatti hőmérsékletre melegítjük. A magasabb hőmérsékleteken nyomásálló reakcióedényt használhatunk.

A találmány szerinti eljárásban az alábbi alkil-szulfonilező katalizátorok használhatók: bórsav, bórsavanhidrid, trifluor-metánszulfonsav, cirkónium-oxidra felvitt kénsav, titán-tetraklorid, Nafion (trifluor-metánszulfonsav polimerizált formája, a du Pont cég terméke). Előnyös katalizátor a bórsav, bórsavanhidrid és a trifluor-metánszulfonsav.

100 °C feletti hőmérsékleten 2 mól 1-4 szénatomos alkil-szulfonsav és 1 mól tionil-klorid lép reakcióba egymással a (B) reakcióegyenlet szerint, így $R^2(SO_2)_2O$ képletű anhidrid keletkezik, ahol R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport.

120 °C feletti hőmérsékleten az anhidrid a 2-nitro-toluol vagy a 2-nitro-etil-benzol benzolgyűrűjét alkil-szulfonilezi a (C) reakcióegyenlet szerint, ahol R jelentése metil- vagy etilcsoport és R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport.

A fenti alkil-szulfonilező reakcióban nagyobb arányban keletkezik a 2-nitro-4-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-toluol(etil-benzol) izomer az 5- és 6-alkil-szulfonilezett izomerekhez képest. A 4-es helyzetben szubsztituált izomer mennyisége a kapott összes három izomer teljes tömegének 85–95%-a.

A 4-es helyzetben szubsztituált izomert a hagyományos módszerekkel könnyen elválaszthatjuk az 5-ös és 6-os helyzetben szubsztituált izomerektől. Így például a kívánt 4-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-izomert magas kitermeléssel választhatjuk el az 5-ös és 6-os helyzetben szubsztituált izomerektől valamilyen oldószerből, így metilén-kloridból való kristályosítással. Az 5- és 6-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-izomerek oldatban maradnak.

A fenti reakcióegyenletből az is látható, hogy 1 mól tionil-klorid szükséges 1 mól alkil-szulfonsavanhidrid létrehozásához, amely viszont 1 mól 2-nitro-toluolt vagy 2-nitro-etil-benzolt alkil-szulfonilezhet és 1 mól alkil-szulfonsav keletkezik a reakcióban. Azonban, amint az az 1., 2., 3. és 5. példában látható, még ha 2 mól tionil-kloridot is használunk (mint a technika állásában), a 2-nitro-toluol vagy a 2-nitro-etil-benzol nem fogy el teljesen. A találmány szerinti eljárás során további alkil-szulfonsavanhidrid előállításához előnyösen 0,5–2,0 mól további tionil-kloridra van szükség. Amint az világosan látható az 5. példában, ez a további tionil-klorid mennyiség lényegében a 2-nitro-toluol

vagy a 2-nitro-etil-benzol teljes konverzióját idézi elő. Továbbá, minthogy az (1–4 szénatomos alkil)-szulfonsavanhidridet in situ állítjuk elő és használjuk fel ebben az eljárásban, nincs szükség arra, hogy a reakcióelegyet 20 °C-ra lehűtsük, hozzáadjuk a tionil-kloridot, az elegyet az alkil-szulfonsavanhidrid előállítására céljából 1 órán át 120 °C-on melegítsük és végül a reakcióelegyet az alkil-szulfonilezés végrehajtása céljából melegítsük, ahogyan ezt a technika állása ismerteti.

Az alábbi példák szemléltetik a találmány szerinti eljárással előállított termék előnyeit és a jóval magasabb kitermelést a technika állásához képest.

1. példa

4-(Metil-szulfonil)-2-nitro-toluol előállítása az irodalomból ismert (Ono és munkatársai: *The Friedel-Crafts Type Methansulfonylation of Deactivation Benzenes*, *Chemistry Letters*, 3. kötet, 395–398. oldal, 1988.) eljárással

32,5 ml (0,5 mól) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ és 14,5 ml (0,2 mól) SOCl_2 elegyét forráspontra melegítjük, ezalatt az edény hőmérséklete eléri a 120 °C-ot. Gázfejlődés észlelhető. A reakcióelegyet 20 °C-ra lehűtjük, majd 11,8 ml (0,1 mól) 2-nitro-toluolt és 0,9 ml (0,01 mól) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ -t adunk hozzá. Az elegyet 120 °C-ra melegítjük. A reakciót Hewlett-Packard Model 5890 gázkromatográffal (GC) követjük nyomon. 6 óra múlva 35%-os a konverzió GC-vel mérve. A GC analízis azt jelezte, hogy 12 óra múlva a reakció 79%-os konverzióval 8% 6-metil-szulfonil-2-nitro-toluol, 69% 4-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol, valamint 21% reagálatlan 2-nitro-toluol keverékösszetételénél leállt. Ezután a reakcióelegyet jeges víz és metilén-klorid között megosztottuk. A szerves fázist MgSO_4 fölött megszártottuk, leszűrtük és lepároltuk. 22,6 g barna színű olajat kaptunk, amely kikristályosodott. Infravörös-, tömeg- és NMR-analízis alapján a kristályos reakciótermék 6-nitro-toluol, 6-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol és 4-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol keveréke.

2. példa

4-(Metil-szulfonil)-2-nitro-toluol előállítása magas hőmérsékleten

Az 1. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy a 2-nitro-toluol és a $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ beadagolása után a reakcióelegyet 160 °C-ra felmelegítjük. 15 perc múlva GC analízissel meghatározva a reakcióelegy összetétele 68% 2-nitro-toluol, 3% 6-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol és 28% 4-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol. A GC analízis azt jelezte, hogy 6 óra múlva a reakció 92%-os konverzióval, 8% 2-nitro-toluol, 9% 6-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol és 81% 4-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol összetételű reakcióelegyénél leállt.

3. példa

4-(Metil-szulfonil)-2-nitro-toluol előállítása B_2O_3 katalizátorral

65 ml (1,0 mól) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ és 29 ml (0,4 mól) SOCl_2 oldatát forrásponton melegítjük addig, amíg az edény hőmérséklete 120 °C-ra nem emelkedik (gázfej-

lődés), majd lehűtjük és 23,6 ml (0,2 mól) 2-nitro-toluolt adunk hozzá. Az elegy 5,0 ml-es részletéhez 0,07 g (0,001 mól) bórsavat (B_2O_3) adunk. A reakcióelegyet 15 percig 170 °C-on, olajfürdőben melegítjük. GC analízis szerint az összetétel: 42% 2-nitro-toluol, 6% 6-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol és 48% 4-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol.

A 3. példa szerinti eljárást megismételjük azzal az eltéréssel, hogy a B_2O_3 -t az alábbi katalizátorokkal helyettesítjük: Nafion H^+ (du Pont), $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{ZrO}$ és EPZG (Austin Chemical Co.). A konverzió 2–10%, hasonló termékmegosztás mellett.

A 3. példa szerinti eljárást megismételjük azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegyet 120 °C-ra melegítjük és titán-tetraklorid katalizátort használunk. A konverzió így 6%.

4. példa

4-(Metil-szulfonil)-2-nitro-toluol előállítása katalizátor nélkül

A 3. példa szerinti eljárást ismételjük meg katalizátor használata nélkül. 1 óra múlva 160 °C-on GC-analízissel nem észleltünk reakciót. További 15 percen át 205 °C-on történő melegítés után sem figyelhető meg reakció GC-analízissel.

5. példa

4-(Metil-szulfonil)-2-nitro-toluol előállítása a találmány szerinti eljárással: (CH_3SO_2)₂O in situ előállításával és további SOCl_2 alkalmazásával a reakció teljessé tétele céljából

34,5 ml (0,3 mól) 2-nitro-toluol, 97,5 ml (1,5 mól) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ és 2,01 g (0,029 mól) B_2O_3 oldatát 155 °C-ra melegítjük, majd a hőmérséklet csökkentése nélkül 4 óra alatt beadagolunk 43,5 ml (0,6 mól) tionil-kloridot. A reakcióelegyet további 3 órán keresztül melegítjük 155 °C-on. Ekkor a GC analízis 10% 6-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol, 78% 4-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol és 7% reagálatlan 2-nitro-toluol összetételt mutat. További 1,45 ml (0,6 mól) SOCl_2 -t adagolunk 1,5 óra alatt, majd ezt követően 1,5 órán keresztül 155 °C-on melegítjük a reakcióelegyet. A GC analízis 11% 6-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol, 86% 4-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluol és csak 1% 2-nitro-toluol összetételt jelez. A reakcióelegyet az 1. példa szerint dolgozzuk fel, így 53,8 g barna színű, kristályos szilárd anyagot kapunk, amely GC analízis szerint 10% 6-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluolt és 78% 4-(metil-szulfonil)-2-nitro-toluolt tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (IV) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése metil- vagy etilcsoport és

R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

a) elegyet készítünk 1,0 mól 2-nitro-toluolból vagy 2-nitro-etil-benzolból, 1,0–20,0 mól 1–4 szénatomos

alkil-szulfonsavból és valamilyen szulfonilező katalizátorból,

b) ehhez az első elegyhez 50 °C feletti hőmérsékleten 1,0–3,0 mol tionil-kloridot adunk, miközben

c) a keletkező elegyet 120 °C fölötti hőmérsékleten melegítjük, majd a kapott reakcióelegyből a kívánt terméket ismert módon kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R jelentése metilcsoport és R² jelentése metilcsoport.

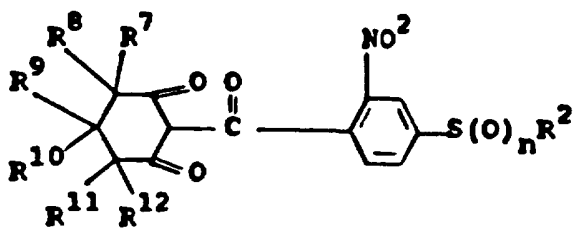
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R jelentése metilcsoport, R² jelentése metilcsoport és a szulfonilező katalizátor bórsav, bórsavanhidrid vagy trifluor-metánszulfonsav.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy R jelentése metilcsoport, R² jelentése metilcsoport, a katalizátor bórsav és a tionil-kloridot 120 °C fölötti hőmérsékleten adjuk az első elegyhez és a keletkező elegyet 150 °C-ra melegítjük fel.

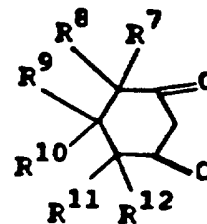
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1–4 szénatomos alkil-szulfonsavként 1,0–10 mól metánszulfonsavat alkalmazunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1,0–3,0 mól tionil-kloridot adunk az első elegyhez.

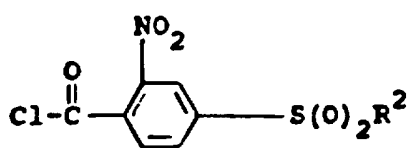
7. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bórsav vagy bórsavanhidrid katalizátort alkalmazunk.



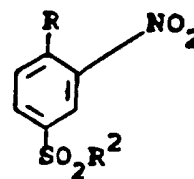
(I)



(II)



(III)



(IV)

