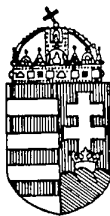


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 017 B

(21) A bejelentés száma: 5712/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 08. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 39 28 812 1989. 08. 31. DE

(51) Int. Cl.⁵
C 07 F 3/02

(40) A közzététel napja: 1991. 04. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 07. 28. SZKV 93/07

(72) Feltalálók:

dr. Kober, Reiner, Fussgönheim (DE)
dr. Seele, Rainer, Fussgönheim (DE)
dr. Zierke, Thomas, Böhl-Iggelheim (DE)
dr. Isak, Heinz, Mutterstadt (DE)
dr. Karbach, Stefan, Neustadt (DE)
dr. Wegner, Günter, Speyer (DE)

(73) Szabadalmas:

BASF Ag., Ludwigshafen/Rhein (DE)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54) Eljárás (aril-metil)-magnézium-halogenidek éteres oldatainak előállítására

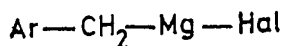
(57) KIVONAT

A találmány tárgya az (I) általános képletű (aril-metil)-magnézium-halogenidek – ahol

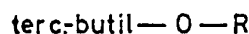
Ar jelentése fenilcsoport, amely egy-három fluor-, klór- vagy brómatommal, 1–8 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatomként fluor- és/vagy klór-atomot tartalmazó 1–6 szénatomos halogén-alkil-, 1–6 szénatomos halogén-alkoxi-csoporttal, 1–6 szénatomos alkoxi-csoporttal, 2–6 szénatomos alkenil-csoporttal, 3–6 szénatomos cikloalkil-cso-

porttal, trimetil-szilil-csoporttal vagy adott esetben az itt megnevezett atomokkal szubsztituált fenil-, illetve fenoxycsoporttal szubsztituált, és

Hal jelentése klóratom vagy brómatom – éteres oldatainak előállítására, amelyben egy (aril-metil)-halogenidet reagáltatnak magnéziummal a szokásos Grignard-eljárás szerint oldószerként egy (III) általános képletű étert alkalmazva, ahol R 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent.



(I)



(III)

A találmány tárgya javított eljárás az (I) általános képletű (aril-metil)-magnézium-halogenidek – a képletben Ar jelentése fenilcsoport, amely egy-három fluor-, klór- vagy brómatommal, 1–8 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatomként fluor- és/vagy klóratomot tartalmazó 1–6 szénatomos halogén-alkil-, 1–6 szénatomos halogén-alkoxi-csoporttal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, 2–6 szénatomos alkenilcsoporttal, 3–6 szénatomos cikloalkil-csoporttal, trimetil-szilil-csoporttal vagy adott esetben az itt megnevezett atomokkal szubsztituált fenil-, illetve fenoxi-csoporttal szubsztituált, és

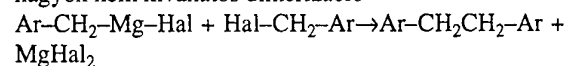
Hal jelentése klóratom vagy brómatom –

éteres oldatainak előállítására egy (II) általános képletű (aril-metil)-halogénidnek valamilyen éterben, mint oldószerben magnéziummal való reagáltatásával.

Az (I) általános képletű (aril-metil)-magnézium-halogenideket és előállításukat részletesen ismerteti a Houben–Weyl: Methoden der organischen Chemie, XIII/2a, 48–526. o., Thieme Verlag, Stuttgart, 1973. kézikönyv.

A szokásosan (aril-metil)-Grignard-vegyületeknek nevezett (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás számos speciális esetre, különböző megvalósítási formákban általánosan ismert (például Houben–Weyl, Bd. XIII/2a, S.79, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973). Éteres típusú oldószerként, főleg dietil-éter szolgál, bár ez illékonyága, alacsony lobbánáspontja és rendkívül robbanásveszélyes peroxidok képzésére való hajlama miatt a gyártástechnológiában szigorú biztonságvédelmi intézkedéseket igényel.

Más éterek, így a tetrahydrofuran [J. Am. Chem. Soc., 95, 5919 (1973); Bull. Chem. Soc., Jap., 50, 2379 (1977)] és az 1,2-dimetoxi-etán (2 149 087 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali irat) ezzel szemben az (aril-metil)-halogénidek Grignard-reakciójához csak kivételesen bizonyultak alkalmasnak, mert a Grignard-reakciót ebben az esetben a nagyon nem kívánatos dimerizáció



kíséri. Így, említett hátrányai ellenére, reakcióközegként főleg a dietil-étert használjuk, mert ebben az esetben a dimerizáció a legkevésbé jelentkezik zavaróan.

A találmány ezért feladatául tűzött ki az (I) általános képletű vegyületek előállítására egy olyan javított eljárást, amelynél visszaszorul a nem kívánatos dimerizáció, jó kitermelés érhető el az (I) általános képletű vegyületekből, és amely biztonságtechnikailag, és ezzel gazdaságilag előnyösebb, mint az oldószerként dietil-étert alkalmazó munkamódszer.

Ennek megfelelően javított eljárást találtunk az olyan (I) általános képletű (aril-metil)-magnézium-halogenidek éteres oldatainak előállítására, amelyek képletében

Ar a fenti jelentésű

Hal klóratomot vagy brómatomot jelent,

egy (II) általános képletű (aril-metil)-halogénidnek magnéziummal, oldószerként valamilyen éterben való reagáltatásával, azzal jellemezve, hogy oldószerként egy olyan (III) általános képletű étert használunk, amelynek képletében

R 1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent.

Az eddigi megfigyelések azt mutatják, hogy a találmány szerinti eljárás sikere független az Ar csoport természetétől, amennyiben az nem tartalmaz a reakciókörülmények között reaktív szubsztituenseket.

(II) általános képletű kiindulási vegyületekként, amelyek közül az (aril-metil)-klorid-vegyületeket általánosan előnyben részesítjük, ennek a csoportnak alapvegyületei jönnek számításba, ezek közül is mindegyiknél a benzil-halogenidek, valamint ezek mellett a (naftil-metil)-halogenidek és az (antril-metil)-halogenidek, amelyek három olyan szubsztituent tartalmazhatnak, amelyek a Grignard-reakció körülményei között közömbösen viselkednek.

Példák a (II) általános képletű olyan vegyületekre, amelyek a növényvédő szerek, gyógyszerek és festékek szerves szintézisének területén történő felhasználásuk folytán különös jelentőségre tettek szert:

benzil-klorid, 4-klór-benzil-klorid, 4-fluor-benzil-klorid, 3-bróm-benzil-klorid, 4-metil-benzil-klorid, 4-metoxi-benzil-klorid, 2,5-dimetoxi-benzil-klorid, 2-(klór-metil)-naftalin, 2-(klór-metil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalin.

A találmány szerint alkalmazandó oldószer mennyisége – az oldószer közül előnyben részesítjük a terc-butil-metil-étert – általában a (II) általános képletű kiindulási vegyület mennyiségének a 3–30-szorosan, előnyösen a 8–15-szöröse.

A célszerű forgácsok alakjában alkalmazott magnézium mennyisége a (II) általános képletű kiindulási vegyület teljes átalakításához legalább 1 mól a (II) általános képletű vegyület 1 móljára számítva. A kitermelés növeléséhez és a dimerizáció további visszaszorításához célszerű azonban a 2,5:1-től egészen a 20:1-ig, különösen a 5:1-től a 12:1-ig terjedő Mg : (II) általános képletű vegyület molarány.

A reakcióhőmérséklet előnyösen a –10 °C-tól a 100 °C-ig, különösen a 0 °C-tól a 60 °C-ig terjedő tartományban vannak, amikor is általában légköri nyomásnál, valamint védőgáz (például nitrogén) atmoszférában dolgozunk.

Célszerű a reakció kezdetén töményebb oldatban dolgozni, és az oldószer fennmaradó mennyiségét fokozatosan utóadagolni.

A Grignard-reakciót egyébként a szokásos módon hajtjuk végre, ezért közelebbi részletek megadása felesleges.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a találmány szerint kapott Grignard-oldatai stabilak, és ebben a formában közvetlenül alkalmazhatók további reakciókhoz. Például a (2-klór-benzil)-magnézium-kloridból és a (4-fluor-fenil)-klór-metil-ketonból a 2-(4-fluor-fenil-1-klór-3-(2-klór-fenil)-propán-2-olt nyerjük, amelyből a cisz-2-(4-fluor-fenil)-1-(2-klór-fenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propén gombaölő szer (lásd a 2 652 313 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali iratot) állítható elő.

Példák

18 g terc-butil-metil-éterben 2,9 g (0,12 mól) mag-

néziumhoz 25 °C-on, nitrogén-atmoszférában 1,5 óra alatt hozzáadjuk 16 g (0,1 mól) 2-klór-benzil-klorid 30 g terc-butil-metil-éterrel készített oldatát, miután a reakciót némi 1,2-dibróm-etánnal beindítottuk. A reakció teljessé tétele érdekében még további 3 órán át kevertetjük a reakcióelegyet, 35 °C-on.

Ezután vízzel elegyítjük a reakcióelegyet. Ekkor a Grignard-vegyület 2-klór-toluolra és némi 2-klór-benzil-alkoholra hidrolizál. A szerves fázist ezután HPLC-analízis segítségével megvizsgáljuk a 2-klór-toluol és 2-klór-benzil-alkohol kitermelésére, mert e kettő

együttesen felel meg a Grignard-vegyületre számított kitermelésnek, továbbá megvizsgáljuk az elegyet az át nem alakult 2-klór-benzil-kloridra, valamint a nem kívánatos 1,2-di-(2-klór-fenil)-etán kitermelésére is.

A kísérletet megismételjük 14,4 g (0,6 mól magnéziummal, és ugyanolyan módon 14,5 g (0,1 mól) 4-fluor-benzil-kloridot ugyancsak 14,4 g (0,6 mól) magnéziummal viszünk Grignard-reakcióba. Összehasonlítás céljából ezeket a reakciókat oldószerként más étereket alkalmazva is elvégezzük.

E kísérletek részletei és az eredmények a következő táblázatban láthatók:

Kísérlet száma	(II) általános képletű kiindulási vegyület	Éter	Mg(II) általános képletű vegyület mól-arány	A (II) általános képletű vegyületre számított %-os ⁺ átalakítás	A Grignard-vegyületre számított %-os ⁺ kitermelés	dimer-képződés ⁺⁺ %-a ⁺
a találmány szerinti módszerrel						
1	2-Cl-Ph-CH ₂ Cl	terc-butil-metil-éter	1,2	>95	75–80	10–15
2	2-Cl-Ph-CH ₂ Cl	terc-butil-metil-éter	6,0	95	85–90	0–5
3	4-F-Ph-CH ₂ Cl	terc-butil-metil-éter	6,0	>98	64,7	25,6
összehasonlítás céljából						
4	4-F-Ph-CH ₂ Cl	tetrahidrofurán	1,2	99,8	49,9	47
5	2-Cl-Ph-CH ₂ Cl	tetrahidrofurán	1,2	>73	0–5	>68
6	2-Cl-Ph-CH ₂ Cl	1,2-dimetoxi-etán	1,2	>95	0–5	>90
7	2-Cl-Ph-CH ₂ Cl	dibutil-éter	1,2	68	0–5	44
8	2-Cl-Ph-CH ₂ Cl	diizopropil-éter	1,2	61	0–5	35
9	2-Cl-Ph-CH ₂ Cl	dietil-éter	1,2	98,7	85–90	<5
10	4-F-Ph-CH ₂ Cl	tetrahidrofurán	6,0	99,8	56	40
11	2-Cl-Ph-CH ₂ Cl	tetrahidrofurán	6,0	>95	0–5	>90

⁺ relatív felületszázalékok

⁺⁺ 1,2-di-(4-klór-fenil)-etán, illetve 1,2-di(4-fluor-fenil)-etán

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű (aril-metil)-magnézium-halogenidek –

a képletben

Ar jelentése fenilcsoport, amely egy-három fluor-, klór- vagy brómatommal, 1–8 szénatommal alkilcsoporttal, halogénatomként fluor- és/vagy klóratomot tartalmazó 1–6 szénatomos halogén-alkil-, 1–6 szénatomos halogén-alkoxi-csoporttal, 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal, 2–6 szénatomos alkenilcsoporttal, 3–6 szénatomos cikloalkil-csoporttal, trimetil-szilil-csoporttal vagy adott esetben az itt megnevezett atomokkal szubsztituált fenil-, illetve fenoxicsoporttal szubsztituált, és

40 Hal jelentése klóratom vagy brómatom – éteres oldatainak előállítására egy (II) általános képletű (aril-metil)-halogenidnek – Ar és Hal a fenti – magnéziummal való reagáltatásával, *azzal jellemezve*, hogy oldószerként egy (III) általános képletű étert – a képletben R 1–3 szénatomos alkilcsoport jelent – használunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű kiindulási vegyület 1 mól-jára számítva 2,5-től 20 mól-ig terjedő mennyiségű magnéziumot használunk.

50 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (II) általános képletű kiindulási vegyületet használunk, amely képletében Hal jelentése klóratom.

