



HU000229963B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 963**(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 00592**(22) A bejelentés napja: **2001. 04. 27.**(40) A közzététel napja: **2003. 07. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2015. 03. 30.**(51) Int. Cl.: **C07C 513/63** (2006.01)**C07C 63/70** (2006.01)**C07C 65/34** (2006.01)**C07C 673/07** (2006.01)**C07C 69/80** (2006.01)**C07C 231/12** (2006.01)**C07C 233/65** (2006.01)**C07C 319/20** (2006.01)**C07C 323/40** (2006.01)**C07D 213/75** (2006.01)**C07D 239/34** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/JP 01/03707**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

**WO 0183421**

(30) Elsőbbségi adatok:

**2000-131032** **2000. 04. 28.** **JP****2001-076073** **2001. 03. 16.** **JP**

(73) Jogosult(ak):

**Nihon Nohyaku Co., Ltd., Tokió (JP)**

(72) Feltaláló(k):

**Katsuhira, Takeshi, Osaka (JP)****Nishida, Tateki, Osaka (JP)****Kodama, Hiroki, Osaka (JP)****Hino, Tomokazu, Osaka (JP)****Tsubata, Kenji, Osaka (JP)**

(74) Képviselő:

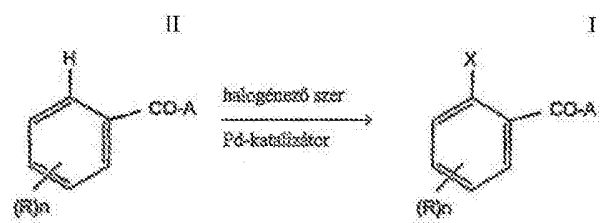
**Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Jogi  
Iroda Kft., Budapest**

(54)

**Eljárás 2-halogén-benzoésavak előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 2-halogén-benzoésav előállítására oly módon, hogy egy (II) általános képletű benzoésavat halogénező szerrel reagáltatunk palládium katalizátor jelenlétében, ahol A hidroxil-, -OM csoport, ahol M alkálifém, -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> csoport, ahol R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált fenilcsoport; R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, karboxil-, 1-12 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy adott esetben szubsztituált fenilkarbonil-csoport; n értéke 0-4; X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, vagy (R)<sub>n</sub> jelen lehet a benzil-csoportot képező szomszédos szénatomokon, és 3-4 szénatomos alkilén- vagy 3-4 szénatomos alkenilén-kondenzált gyűrűt képezhetnek.



## Eljárás 2-halogén-benzoosavak előállítására

A jelen találmány tárgya eljárás gyógyszerek és peszticid szerek gyártásánál kiindulási anyagként használható 2-halogén-benzoosavak előállítására.

A 2-halogén-benzoosavak gyógyszerek és peszticid anyagok gyártásának fontos kiindulási anyagai. A 2-halogén-benzoosav előállítására vonatkozó eljárás tekintetében az alábbiakat írták le az irodalomban: (1) eljárás, amelyben 2-amino-benzoosavat Sandmeyer-féle reakciónak tesznek ki (J. Am. Chem. Soc., 1923, 51, 1971), (2) benzoosav alkil-lítiummal történő lítiumozását felhasználó eljárás (J. Org. Chem., 1989, 54, 4372), (3) eljárás jód-fluorid kénsav felhasználására (Org. Synth., III, 796 (1955)), és (4) eljárás tallium(III)-trifluor-acetát felhasználására (J. Am. Chem. Soc., 2176 (1970)), stb. A fentiekben kívül ismeretes egy olyan eljárás, melynek során halogénatomot benzolgyűrűbe vezetnek palládium-katalizátor alkalmazásával. Ebben az eljárásban azonban (5) a kiindulási anyagnak olyan funkció csoportot kell tartalmaznia, amelyben egy heteroatom, pl. nitrogén-atom, szubsztituensként közvetlenül egy benzolgyűrűhöz kapcsolódik (J. Chem. Soc. Commun., 1970, 417), vagy (6) olyan funkció csoportot, amelyben egy heteroatom szubsztituensként egy benzilhelyzethez kapcsolódik (J. Organometal. Chem., 262, C11 (1984)). Ezek az eljárások leggyakrabban sztöchiometrikus mennyiségű palládium alkalmazását teszik szükségessé. Bár az eljárások közül néhányban a palládiumot csak katalitikus mennyiségben használják, a „katalitikus mennyiség” nem annyira kicsi, és még mindig kb. 5-20 %-át teszi ki a kiindulási anyag mennyiségének. Ismeretes másrészt egy (7) eljárás, amelynek segítségével azén szubsztituenset vezetnek a benzoosavak benzolgyűrűjébe palládium-katalizátor alkalmazásával (J. Org. Chem., 1998, 63, 5211), azonban az ilyen típusú reakciókban halogénezést nem említene, és a katalizátor ciklust csak réz-só oxigénnel való egyesítésével képezhetik.

A JP-A-5 051 348 eljárást ismerteti 3,4-difluorbenzoosav halogénezésére alkálifém-hidroxid és halogénezőszert alkalmazásával.

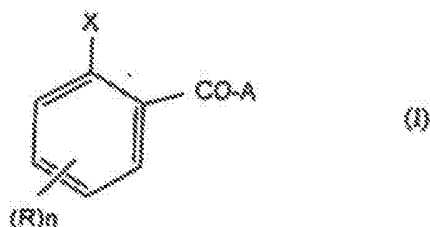
Ezen eljárások azonban egyaránt károsak annyiban, hogy az (1) eljárásnál robbanásveszély áll fenn, és nagy mennyiségű savas szennyvíz keletkezik; a (2) eljárásnál 0 °C-ra vagy ennél alacsonyabb hőmérsékletre van szükség; a (3) eljárás során nagy mennyiségű kénsav keletkezik szennyvízként, és a regio szelektivitás szempontjából nem kielégítő; a (4) eljárásban nagy mennyiségű toxikus fémot kell használni, legalább a kiindulási anyaghoz képest ekvivalens mennyiségben; az (5) és (6) eljárás benzoosavakhoz nem alkalmazható, vagy a költséges palládium-katalizátor alkalmazását teszi szükségessé nagy mennyiségben, és a (7) eljárás nem alkalmazható katalitikus halogénezésre.

Az összes korábbi fenti eljárás iparilag káros biztonsági szempontból vagy a szennyvíz problémája szempontjából, vagy nem alkalmasak a benzoosav speciális helyzetében halogénezésre. Így a találmány tárgya olyan eljárás létrehozása, amely regio szelektív halogénezési reakciót tesz lehetővé, és így a reakció enyhe körülmények között, katalitikus mennyiségű fém alkalmazásával vihető véghez.

A fenti probléma megoldása céljából a jelen feltalálók kiterjedt tanulmányokat végeztek. Ezek eredményeképpen regio szelektív halogénezést értünk el oly módon, hogy benzoosavat vagy származékát, amelyek a (II) képlettel jellemezhetők, halogénező szerrel reagáltatjuk katalitikus mennyiségű palládium-katalizátor jelenlét-

ében, és adott esetben megfelelő inert oldószer jelenlétében. A fenti eredmények alapján a jelen találmánnyal elértük célunkat.

A jelen találmány tárgya tehát eljárás (I) általános képletű 2-halogén-benzoészav előállítására --



ahol

X jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom;

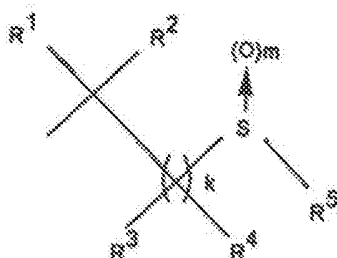
A jelentése -OH, -OM, ahol

M jelentése alkálifématom,

vagy

-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, ahol

R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, vagy legalább egy, azonos vagy különböző szubsztituensekkel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitrocsoport, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport; vagy



képletű csoport, ahol

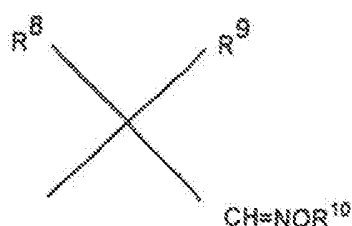
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>5</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

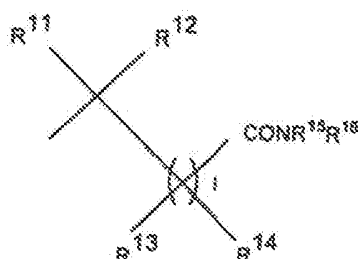
m értéke 0 vagy 1; és

k értéke 1 vagy 2;

vagy az alábbi képletű csoport



ahol  $R^8$ ,  $R^9$  és  $R^{10}$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy



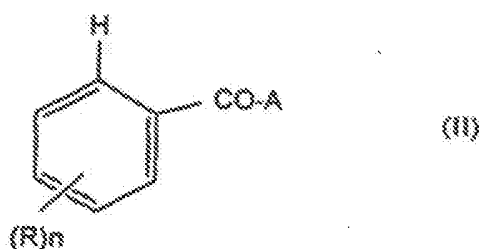
képletű csoport, ahol

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  és  $R^{16}$  azonos vagy különböző hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és  $l$  értéke 1 vagy 2;

$R$  jelentése azonos vagy különböző hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, karboxil-, 1-12 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-karbonil- vagy legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenil-karbonil-csoport, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-, benzil-karbonil-csoport, vagy olyan benzil-karbonil-csoport, amely a gyűrűn legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenssel van helyettesítve, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)- vagy halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport; vagy  $-\text{CON}(R^{17})(R^{18})$ , ahol

$R^{17}$  és  $R^{18}$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-, piridilcsoport, vagy legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenszt tartalmazó piridilcsoport, ahol a szubsztituens lehet hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)- vagy benzilcsoport, vagy a gyűrűn legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenszt hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituens lehet

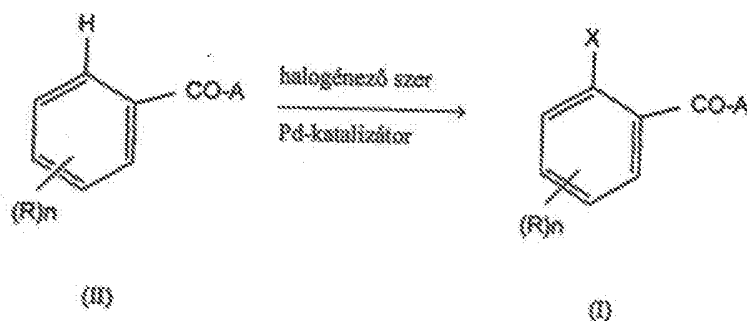
halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)- vagy halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport; és  
 $n$  értéke 0 és 4 közötti egész szám;  
 vagy  $(R)_n$  a szomszédos benzolgyűrűn levő szénatomhoz kapcsolódhat, és így kondenzált gyűrűt képez, amely 3-4 szénatomos alkilén- vagy 3-4 szénatomos alkenilén-csoportból áll, és amely legalább egy azonos vagy különböző  $R$  szubsztituenszt hordozhat, ahol  $R$  jelentése a fenti;  
 oly módon, hogy egy (II) általános képletű benzoecsavat,



ahol  $A$ ,  $R$  és  $n$  jelentése a fenti, palládium katalizátor jelenlétében halogénező szerrel reagáltatunk.

Az (I) általános képletű találmány szerinti 2-halogén-benzoecsavak esetében a halogénatom kifejezés klór-, bróm-, jód- vagy fluoratomot jelent; az 1-6 szénatomos alkil jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. metil-, etil-,  $n$ -propil-, izopropil-,  $n$ -butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-,  $n$ -pentil-,  $n$ -hexil-csoport stb.; a halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely legalább egy azonos vagy különböző halogénatommal szubsztituált; a 3-4 szénatomos alkilén jelentése egyenes vagy elágazó láncú 3-4 szénatomos alkilén-csoport, pl. propilén-, trimetilén-, metil-propilén-, tetrametilén-csoport stb.; a 3-4 szénatomos alkenilén-csoport kifejezés jelentése egyenes vagy elágazó láncú 3-4 szénatomos alkenilén-csoport, amely a molekulában egy kettős kötést tartalmaz; az alkálifématom lehet pl. nátrium, kálium vagy lítium; a heteroaril-oxi-csoport 6-tagú heterociklusos, 1-3 nitrogénatomot a gyűrűben tartalmazó aril-oxi-csoport, pl. 2-piridil-oxi-, 3-piridil-oxi-, 4-piridil-oxi-, 3-piridazinil-oxi-, 4-piridazinil-oxi-, 2-pirimidinil-oxi-, 4-pirimidinil-oxi-, 5-pirimidinil-oxi-, 2-pirazinil-oxi-, 2-triazinil-oxi-csoport.

A 2-halogén-benzoecsavak előállítására szolgáló eljárást az 1. reakcióvázlattal mutathatjuk be, ahol  $A$ ,  $R$ ,  $n$  és  $X$  jelentése a fenti.



Azaz, az (I) képletű 2-halogén-benzoessavat úgy állítjuk elő, hogy egy (II) képletű benzoessavat különböző halogénező szerrel palládium katalizátor és adott esetben inert oldószer jelenlétében reagáltatunk.

Palládium katalizátorként alkalmas például a kétértékű palládiumvegyület, pl. palládium-acetát, palládium-klorid, palládium-nitrát, és a palládiumkomplexet úgy kapjuk, hogy egy ligandumot, pl. acetonitrilt, trifenil-foszfint, benzonitrilt a fent említett palládiumvegyülethez koordinálunk. Ezeket a palládium katalizátorokat önmagukban vagy kettő vagy több elegye formájában használhatjuk.

A (II) általános képletű benzoessavhoz viszonyított katalitikus mennyiségben használjuk a palládium katalizátort, rendszerint kb. 1/100.000 ekvivalens – 1/2 ekvivalens, előnyösen kb. 1/100.000 ekvivalens – 1/10 ekvivalens, továbbá előnyösen kb. 1/10.000 ekvivalens – 1/100 ekvivalens mennyiségben, a (II) képletű benzoessavra vonatkoztatva.

Halogénező szerként a reakcióban molekuláris halogént, pl. jód-, klór-, brómgázt vagy jód-kloridot használhatunk, és alkalmazhatunk olyan vegyületeket, amelyek a halogénatomot a periódusos rendszer 15-ös csoportjához tartozó elemhez kapcsolva tartalmazza, pl. N-klór-szukcinimid, N-jód-szukcinimid, 1,3-dijód-hidantoin, 1,3-dijód-5,5-dimetil-hidantoin. A halogénező szert 1/2 ekvivalenstől a (II) képletű benzoessavra vonatkoztatva feleslegig terjedő mennyiségben használhatjuk, előnyösen kb. 1 ekvivalenstől kb. 3 ekvivalensig, továbbá előnyösen kb. 1 ekvivalenstől 1,5 ekvivalensig a (II) képletű benzoessavra vonatkoztatva.

A reakció során használt inert oldószer nem különösebben döntő, hacsak nagyban nem akadályozza a reakció lejárásodását. Inert oldószerként használhatunk szerves sav típusú oldószereket, pl. ecetsavat, éter típusú oldószereket, pl. dioxánt, tetrahydrofuránt, dietil-étert; amid típusú oldószereket, pl. dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, N-metil-pirrolidont; aromás típusú oldószereket, pl. toluolt; észter típusú oldószereket, pl. etil-acetátot; keton típusú oldószereket, pl. metil-etil-ketont; halogénezett szénhidrogén típusú oldószereket, pl. kloroformot, diklór-metánt, valamint vizet. Az oldószerek önmagukban vagy kettő vagy több elegye formájában használhatók.

Ezt a reakciót szobahőmérséklettől a használt oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékletig, előnyösen kb. 40 – 200 °C-on, továbbá előnyösen kb. 50 – 120 °C-on végezzük.

A reakcióban használhatunk szárítószert, oldódást elősegítő szert, kiegészítő katalizátort, koordinációs vegyületet, fémsót. Adalékokként használhatunk pl. nátrium-acetátot, réz-acetátot, benzonitrilt, trifenil-foszfint, perjódosavat, molekulaszitát stb.

A találmány további részleteit a következő kiviteli és összehasonlító példákkal szemléltethetjük. A példák nem korlátozó jellegűek.

#### 1. példa

Egy 50 ml-es fűvegreaktorba egymást követően 50 mg palládium-acetátot, 0,3 g orto-tolilsavat és 0,5 g N-jód-szukcinimidet adagolunk, majd hozzáadunk 11 ml dimetil-formamidot. Az így kapott elegyet keverés közben 6 órát melegítjük 100 °C-on, majd a reakció befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és vízbe öntjük, majd a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Miután az elegy fázisokra oszlik, a szerves fázist egymást követően vizes nátrium-tioszulfáttal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így nyers terméket kapunk. A nyers termék egy részét feloldjuk deuterio-DMSO-ban, és mérjük a 400 MHz-es NMR-jét. Ennek eredményeképpen azt találjuk, hogy a

kiindulási anyag kimerítő mértékben elfogyott, és a konverzió 100 %-os. A célvegyület, azaz a 2-jód-6-metil-benzoecsav tisztasága 92 %-os.

A jódózás regioselektivitása a 2-es helyzetben 100 %-os.

Kémiai eltolódások az  $^1\text{H}$ -NMR-ben ( $\delta$ ): 2,27 (3H, s), 7,03 (1H, t), 7,26 (1H, d), 7,65 (1H, d), 11,8 (1H, s).

## 2. példa

Az 1. példához hasonló reaktorba egymást követően 50 mg palládium-acetátot, 0,3 g orto-tolilsavat, 0,36 g jód-kloridot, 0,36 g nátrium-acetátot, 1 ml ecetsavat és 11 ml DMF-et adagolunk. Ezután az így kapott elegyet keverés közben 60 °C-on melegítjük 4 óra hosszat. A reakció befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és az 1. példa szerinti eljárást megismételve nyers terméket kapunk. A terméket 400 MHz-NMR-rel analizálva az 1. példában leírt módon, azt találjuk, hogy a cél 2-jód-6-metil-benzoecsav képződése 50 %-os arányban megy végbe.

A 2-es helyzetben a jódózás regioselektivitása 100 %-os.

## 3. példa

Az 1. példában leírt reaktorba 0,07 g  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ -et, 0,35 g nátrium-o-toluátot, 0,36 g jód-kloridot, 6 ml vizet és 6 ml dioxánt vezetünk. Az így kapott elegyet keverés közben 100 °C-on 6 órát melegítjük. A reakció befejezése után lehűtjük szobahőmérsékletre, vízbe öntjük, híg sósavval megsavanyítjuk, és a kapott vegyületet etil-acetáttal extraháljuk. Az elegyben keletkező fázisok szétválasztása után a szerves fázist egymás után vizes nátrium-tioszulfát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így nyers terméket kapunk. Az 1. példában említett 400 MHz-es NMR analízissel azt találjuk, hogy a 2-jód-6-metil-benzoecsav képződése 40 %-os. A jódózás regioselektivitása a 2-es helyzetben 100 %-os.

## 4. példa

Az 1. példában említett reaktorba 5 mg palládium-acetátot, 0,5 g mono-n-butil-ftalátot, 0,51 g N-jód-szukcinimidet és 11 ml DMF-et vezetünk. Az így kapott elegyet keverés közben 100 °C-on 6 órát melegítjük. A reakció befejezése után lehűtjük szobahőmérsékletre, és az 1. példában leírt módon kezelve nyers terméket kapunk. Az 1. példa szerinti 400 MHz-es NMR analízissel azt találjuk, hogy a monobutil-6-jód-ftalát keletkezése 45 %-os. A jódózás regioselektivitása a 6-os helyzetben 100 %-os.

Kémiai eltolódások  $^1\text{H}$ -NMR-ben ( $\delta$ ): 0,88 (3H, t), 1,35 (2H, q), 1,62 (2H, q), 4,18 (2H, q), 7,24 (1H, t), 7,90 (1H, d), 8,05 (1H, d), 10,70 (1H, s), 12,51 (1H, s).

## 5. példa

Az 1. példa szerinti reaktorba 50 mg palládium-acetátot, 0,3 g orto-tolilsavat, 0,28 g jódot, 0,13 g perjósavat, 10 ml ecetsavat és 1 ml vizet adagolunk. Az így kapott elegyet keverés közben 70 °C-on 4 órát melegítjük. A reakció befejezése után az elegyet lehűtjük, vízbe öntjük, a célvegyületet etil-acetáttal extraháljuk. Miután fázisok keletkeznek, a szerves fázist egymás után vizes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, nyers terméket kapunk. Az 1. példa szerinti 400 MHz-es NMR analízissel azt találjuk, hogy a 2-jód-6-metil-benzoecsav képződésének aránya 50 %-os. A jódózás regioselektivitása a 2-es helyzetben 100 %-os.

## 6. példa

Az 1. példában leírt reaktorba 50 mg palládium-acetátot, 0,3 g orto-tolilsavat, 3 g nátrium-acetátot, 0,36 g jód-kloridot és 11 ml ecetsavat adagolunk. Az így kapott elegyet keverés közben 100 °C-on 10 órát melegítjük. A reakció befejezése után az ecetsavat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymás után vízes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vízes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva nyers terméket kapunk. Az 1. példa szerinti 400 MHz-es NMR analízissel azt találjuk, hogy a 2-jód-6-metil-benzoecsav képződése 60 %-os. A jódosítás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %-os.

## 7. példa

Az 1. példa szerinti reaktorba 82 mg palládium-acetátot, 0,5 g orto-tolilsavat, 0,49 g N-klór-szukcinimidet és 18 ml dimetil-formamidot adagolunk. Az így kapott elegyet keverés közben 100 °C-on 5 óra hosszat melegítjük. A reakció befejezése után az elegyet lehűtjük, vízbe öntjük, és kapott terméket etil-acetáttal extraháljuk. A fázisok szétválasztása után a szerves fázist egymás után vízes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vízes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott terméket 400 MHz-es NMR analízissel analizáljuk az 1. példában leírt módon. Azt találjuk, hogy a 2-klór-6-metil-benzoecsav képződése 83 %-os. A klórozás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %-os.

<sup>1</sup>H-NMR kémiai eltolódás (δ): 2,43 (3H, s), 7,13 (1H, m), 7,24 (2H, m), 9,15 (1H, s).

## 8. példa

Az 1. példában leírt módon 17 mg palládium-acetátot, 154 mg 1,3-dijód-5,5-dimetil-hidantoint, 0,4 g 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet és 15 ml THF-et egy reaktorba helyezünk. Az elegyet keverés közben 70 °C-on 2,5 órát melegítjük. A reakció befejezése után a folyékony reakcióelegyet lehűtjük és vízbe öntjük, a kapott terméket etil-acetáttal extraháljuk. A fázisok szétválasztása után a szerves fázist egymást követően vízes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vízes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva nyers terméket kapunk. Ezt 400 MHz NMR-rel analizáljuk az 1. példában leírt módon, és azt találjuk, hogy a 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-3-jód-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilid képződése 88 %-os. A jódosítás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %-os.

<sup>1</sup>H-NMR kémiai eltolódás (δ): 1,42 (6H, s), 1,90 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,82 (2H, s), 6,10 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,98 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,56 (1H, s).

## 9. példa

Az 1. példában leírt reaktorba betöltünk 10 mg palládium-acetátot, 0,27 g N-klór-szukcinimidet, 0,5 g 2-(4-fluor-fenil-karbonil)-benzoecsavat és 20 ml dimetil-formamidot. Az így kapott elegyet keverés közben 70 °C-on 3 óra hosszat melegítjük. A reakció befejezése után az elegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymás után vízes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vízes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva nyers terméket kapunk. Az 1. példa szerinti 400 MHz-es NMR-rel analizálva a 2-klór-6-(4-fluor-fenil-karbonil)-benzoecsav képződése 80 %-os.

<sup>1</sup>H-NMR kémiai eltolódás (δ): 7,09 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,59 (1H, m), 7,75 (1H, m), 8,09 (1H, d), 10,72 (1H, s).

A klórozás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %-os.

#### 10. példa

Az 1. példában leírt reaktorba töltünk 23 mg palládium-acetátot, 0,23 g N-jód-szukcinimidet, 0,57 g 2-(3-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil)-naftoanilidet és 20 ml DMF-et. Az elegyet keverés közben 70 °C-on 2 órát melegítjük. A reakció befejezése után szobahőmérsékletre hűtjük, vízbe öntjük, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymást követően vizes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a nyers terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és n-hexán 1:8 arányú elegyével eluáljuk. 0,57 g 1-jód-2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-3-naftoanilidet kapunk 70 %-os termeléssel, op. 228-230 °C.

A jódózás regioszelektivitása az 1-es helyzetben 100 %-os.

#### 11. példa

Az 1. példa szerinti reaktorba töltünk 14 mg palládium-acetátot, 0,23 g N-jód-szukcinimidet, 0,34 g 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4-klór-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet és 10 ml DMF-et. A kapott elegyet keverés közben 70 °C-on 2 órát melegítjük. A reakció befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízbe öntjük, a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymást követően vizes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott nyers terméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és n-hexán 1:8 arányú elegyével eluálva 0,32 g 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-3-jód-4-klór-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet kapunk 78 %-os termeléssel, op. 225 °C. A jódózás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

#### 12. példa

Az 1. példa szerinti reaktorba töltünk 2 mg palládium-acetátot, 1,72 g 1,3-dijód-5,5-dimetil-hidantoint, 4,8 g 2-(1,1-dimetil-2-metil-szulfonil-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet és 90 ml THF-et. A kapott elegyet keverés közben 70 °C-on 5 óra hosszat melegítjük. A reakció befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízbe öntjük, a terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymást követően vizes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Etil-acetát és n-hexán 1:3 arányú elegyével eluálva 5,5 g 3-jód-2-(1,1-dimetil-2-metil-szulfonil-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet kapunk 92 %-os termeléssel. A jódózás regioszelektivitása a 3-as helyzetbe 100 %.

<sup>1</sup>H-NMR kémiai eltolódás (δ): 1,60 (6H, d), 2,21 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,85 (1H, d), 3,10 (1H, d), 6,68 (1H, s), 7,22 (1H, t), 7,42 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,45 (1H, s).

#### 13. példa

Az 1. példa szerinti reaktorba töltünk 1,5 mg palládium-acetátot, 0,83 g 1,3-dijód-5,5-dimetil-hidantoint, 1,0 g metil-2-(1,1-dimetil-2-metil-szulfonil-etil-amino-karbonil)-benzoátot és 5 ml N-metil-pirrolidont. Az így kapott elegyet keverés közben 90 °C-on 2 órát melegítjük. A reakció befejezése után lehűtjük szobahőmérséklet-

re, vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist egymást követően vizes nátrium-tioszulfát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva a kapott nyers terméket szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Etil-acetát és n-hexán 1:3 arányú elegyével eluálva 1,27 g metil-3-jód-2-(1,1-dimetil-2-metil-szulfonil-etil-amino-karbonil)-benzoátot kapunk 89,1 %-os termeléssel, op. 150,7 – 151,8 °C. A jódosítás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

#### 14. példa

Az 1. példa szerinti reaktorba töltünk 5 mg palládium-acetátot, 0,3 g orto-tolilsavat, 0,5 g N-jód-szukcinimidet és 11 ml DMF-et. A kapott elegyet keverés közben 100 °C-on melegítjük 6 óra hosszat. A reakció befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az elegy fázisokra különül el, a szerves fázist egymás után vizes nátrium-tioszulfát oldattal és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva nyers terméket kapunk. Ennek egy részét feloldjuk DMSO- $d_6$ -ban, és 400 MHz-NMR-rel analizáljuk. Ennek eredményeképpen a 2-jód-6-metil-benzoesav képződése 79 %-os. A jódosítás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %-os.

#### 15. példa

Az 1. példa szerinti reaktorba töltünk 0,10 g palládium-acetátot, 0,40 g 2-metil-2'-metil-szulfonil-benzanilidet, 0,33 g 1,3-dijód-5,5-dimetil-hidantoint és 5 ml N,N-dimetil-acetamidot. Az így kapott elegyet 90 °C-on 2 órát keverjük. Szobahőmérsékletre hűtjük, az elegyet celiten keresztül leszűrjük, a szűrletet telített vizes nátrium-tioszulfát oldatba öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 0,1 N vizes sósavval mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott koncentrátumot szilikagélén száraz oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, hexán és etil-acetát 1:2 arányú elegyével eluálva 0,43 g, 92 % 2-jód-6-metil-2'-metil-szulfonil-benzanilidet kapunk. A jódosítás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm,  $\delta$ ): 2,45 (3H, s), 3,00 (3H, s), 6,99 (1H, dd), 7,18-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, dd), 7,57 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 8,72 (1H, d), 10,62 (1H, bs).

#### 16. példa

2-Metil-2'-nitro-benzanilidet a 15. példa szerint kezelve 2-jód-6-metil-2'-nitro-benzanilidet kapunk 39 %-os termeléssel, op. 114,8 °C. A jódosítás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %.

#### 17. példa

2,4-Dimetil-benzanilidet a 15. példa szerint kezelve 17 %-os termeléssel 2-jód-4,6-dimetil-benzanilidet kapunk. A jódosítás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm,  $\delta$ ): 2,29 (3H, s), 2,40 (3H, s), 7,03 (1H, s), 7,18 (1H, ddd), 7,28 (1H, bs), 7,39 (2H, dd), 7,52 (1H, s), 7,63 (2H, dd).

#### 18. példa

2,4-Dimetil-2'-metil-szulfonil-benzanilidet a 15. példa szerint kezelve 2-jód-4,6-dimetil-2'-metil-szulfonil-benzanilidet kapunk 14 %-os termeléssel. A jódosítás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm,  $\delta$ ): 2,29 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,16 (s), 7,02 (1H, ss), 7,26 (1H, dd), 7,51 (1H, s), 7,71 (1H, ddd), 7,95 (1H, dd), 8,70 (1H, dd), 9,56 (1H, bs).

19. példa

2,4-Dimetil-2'-metil-szulfonil-benzanilidet kezelünk a 15. példa szerint, azzal a különbséggel, hogy a palládium-acetát mennyiségét 3,3 mg-ra csökkentjük, és így 2-jód-4,6-dimetil-2'-metil-szulfonil-benzanilidet kapunk 36 %-os termeléssel, op. 113,6 °C. A jódózás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %.

20. példa

N-(1,1-Dimetil-2-metil-tio-etil)-2-nitro-benzamidot a 19. példa szerint kezelünk, azzal a különbséggel, hogy jódózó szerként N-jód-szukcinimidet használunk, és N-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil)-2-jód-6-nitro-benzamidot kapunk 43 %-os termeléssel, op. 114-115 °C. A jódózás regioszelektivitása a 2-es helyzetben 100 %.

21. példa

2-(1,1-Dimetil-2-metil-szulfonil-etil-amino-karbonil)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluor-propán-2-il-oxi)-2-metil-piridin-3-il)-benzamidot a 19. példa szerint kezelve 2-(1,1-dimetil-2-metil-szulfonil-etil-amino-karbonil)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluor-propán-2-il-oxi)-2-metil-piridin-3-il)-3-jód-benzamidot kapunk 98 %-os termeléssel. A jódózás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm, δ): 1,61 (3H, s), 1,64 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,98 (1H, d), 3,13 (1H, d), 6,53 (1H, m), 6,82 (2H, m), 7,16 (1H, q), 7,73 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,44 (1H, s).

22. példa

2-(1,1-Dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4-fluor-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet a 20. példa szerint kezeljük, azzal a különbséggel, hogy a palládium-acetát mennyiségét 33 mg-ra, a reakció hőmérsékletét pedig 70 °C-ra változtatjuk, és így 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4-fluor-4'-heptafluor-izopropil-3-jód-2'-metil-benzanilidet kapunk 79 %-os termeléssel, op. 218-220 °C. A jódózás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

23. példa

5-Klór-2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet kezelünk a 22. példa szerint, és 5-klór-2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-3-jód-2'-metil-benzanilidet kapunk 80 %-os termeléssel, op. 227 °C. A jódózás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

24. példa

5-Bróm-2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet a 22. példa szerint kezelve 5-bróm-2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-3-jód-2'-metil-benzanilidet kapunk 75 %-os termeléssel, op. 205-207 °C. A jódózás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

25. példa

2-(1,1-Dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2',5-dimetil-benzanilidet a 22. példa szerint kezelve 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-3-jód-2',5-dimetil-benzanilidet kapunk 48 %-os termeléssel, op. 234-235 °C. A jódózás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

26. példa

2-(1,1-Dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-4-metoxi-2'-metil-benzanilidet a 22. példa szerint kezelve 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-3-jód-4-metoxi-2'-metil-benzanilidet kapunk 84 %-os termeléssel, op. 153-155 °C. A jódozás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

27. példa

2-(1,1-Dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-4-trifluor-metoxi-benzanilidet kezelünk a 22. példa szerint, és 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-3-jód-2'-metil-4-trifluor-metoxi-benzanilidet kapunk 86 %-os termeléssel, op. 213-214 °C. A jódozás regioszelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

28. példa

3-(1,1-Dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-2-naftalin-karbonsav-anilidet a 22. példa szerint kezelve 2-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-1-jód-2'-metil-3-naftalin-karbonsav-anilidet kapunk 70 %-os termeléssel, op. 228-230 °C. A jódozás regioszelektivitása az 1-es helyzetben 100 %.

29. példa

2'-Metil-8-(1-metil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-trifluor-metoxi-1-naftalin-karbonsav-anilidet a 22. példa szerint kezelve 7-jód-2'-metil-8-(1-metil-2-metil-tio-etil-amino-karbonil)-4'-trifluor-metoxi-1-naftalin-karbonsav-anilidet kapunk 75 %-os termeléssel, op. 176-178 °C. A jódozás regioszelektivitása az 1-es helyzetben 100 %.

30. példa

2-(4-Klór-2-metil-fenoxi)-N-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil)-benzamidot a 22. példa szerint kezelve 2-(4-klór-2-metil-fenoxi)-N-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil)-6-jód-benzamidot kapunk 85 %-os termeléssel, op. 128-130 °C. A jódozás regioszelektivitása a 6-os helyzetben 100 %.

31. példa

2-(3-Klór-5-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi)-N-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil)-benzamidot a 22. példa szerint kezelve 2-(3-klór-5-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi)-N-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil)-6-jód-benzamidot kapunk 81 %-os termeléssel, op. 83-85 °C. A jódozás regioszelektivitása a 6-os helyzetben 100 %.

32. példa

2-(4,6-Dimetoxi-pirimidin-2-il-oxi)-N-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil)-benzamidot a 22. példa szerint kezelve 2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il-oxi)-N-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil)-6-jód-benzamidot kapunk 89 %-os termeléssel, törésmutató 21 °C-on 1,5765. A jódozás regioszelektivitása a 6-os helyzetben 100 %.

33. példa

N-(1,1-Dimetil-2-metil-tio-etil)-2-(4-trifluor-metil-fenil)-benzamidot a 22. példa szerint kezelve N-(1,1-dimetil-2-metil-tio-etil)-6-jód-2-(4-trifluor-metil-fenil)-benzamidot kapunk 61 %-os termeléssel, op. 194-196 °C. A jódozás regioszelektivitása a 6-os helyzetben 100 %.

34. példa

N-(1,1-Dimetil-2-metil-szulfonil-etil)-2-(4-trifluor-metil-fenil)-benzamidot a 22. példa szerint kezelünk, azzal a különbséggel, hogy a palládium-acetát mennyiségét 3,3 mg-ra csökkentjük, és így N-(1,1-dimetil-2-

metil-szulfonil-etil)-6-jód-2-(4-trifluor-metil-fenil)-benzamidot kapunk 64 %-os termeléssel, op. 155-158 °C. A jódosítás regio szelektivitása a 6-os helyzetben 100 %.

**35. példa**

2-(1,1-Dimetil-2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-4'-(1,1,2,3,3,3-hexafluor-propán-1-il-oxi)-2'-metil-benzanilidet a 22. példa szerint kezelünk, azzal a különbséggel, hogy a palládium-acetát mennyiségét 67 mg-ra, a reakció hőmérsékletét pedig 90 °C-ra változtatjuk, és így 2-(1,1-dimetil-2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-4'-(1,1,2,3,3,3-hexafluor-propán-1-il-oxi)-3-jód-2'-metil-benzanilidet kapunk 78 %-os termeléssel, op. 188 °C. A jódosítás regio szelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

**36. példa**

Az 1. példa szerinti reaktorba töltünk 0,17 g palládium-acetátot, 0,40 g 2-(1,1-dimetil-2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet, 0,15 g N-bróm-szukcinimidet és 5 ml tetrahidrofuránt. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt keverés közben 2 órát melegítjük. Az elegyet hagyjuk lehűlni, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott koncentrátumot szilikagéllel száraz oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk. Hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva 0,31 g 3-bróm-2-(1,1-dimetil-2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-4'-heptafluor-izopropil-2'-metil-benzanilidet kapunk 67 %-os termeléssel, op. 242,5 °C. A brómozás regio szelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

**37. példa**

2-(1,1-Dimetil-2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-2'-metil-4'-trifluor-metoxi-benzanilidet a 36. példa szerint kezelünk, azzal a különbséggel, hogy N-bróm-szukcinimid helyett N-klór-szukcinimidet használunk, és 3-klór-2-(1,1-dimetil-2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-2'-metil-4'-trifluor-metoxi-benzanilidet kapunk 63 %-os termeléssel, p. 197 °C. A klórozás regio szelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

**38. példa**

2-(2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-2'-metil-4'-pentafluor-etil-benzanilidet a 36. példa szerint kezelünk, azzal a különbséggel, hogy N-bróm-szukcinimid helyett N-jód-szukcinimidet használunk, és így 3-jód-2-(2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-2'-metil-4'-pentafluor-etil-benzanilidet kapunk 53 %-os termeléssel, op. 110 °C. A jódosítás regio szelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

**39. példa**

2-(1,1-Dimetil-2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluor-propán-2-il-oxi)-2-metil-piridin-3-il)-benzamidot a 36. példa szerint kezelünk, azzal a különbséggel, hogy N-bróm-szukcinimid helyett N-jód-szukcinimidet használunk, és 2-(1,1-dimetil-2-(N-metoxi-imino)-etil-amino-karbonil)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluor-propán-2-il-oxi)-2-metil-piridin-3-il)-3-jód-benzamidot kapunk 83 %-os termeléssel, op. 220 °C. A jódosítás regio szelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

**40. példa**

2-(2-(N,N-Dimetil-amino-karbonil)-1-metil-etil-amino-karbonil)-2'-metil-4'-trifluor-metoxi-benzanilidet a 39. példa szerint kezelve 2-(2-(N,N-dimetil-amino-karbonil)-1-metil-etil-amino-karbonil)-3-jód-2'-metil-4'-trifluor-metoxi-benzanilidet kapunk 40 %-os termeléssel, op. 104 °C. A jódosítás regio szelektivitása a 3-as helyzetben 100 %.

#### 41. példa

Az 1. példa szerinti reaktorba töltünk 1,32 mg palládium-acetátot, 0,78 g 1,3-dijód-5,5-dimetil-hidantoint, n-butil-2-(1,1-dimetil-2-metil-szulfonil-etil-amino-karbonil)-benzoátot és 5 ml N,N-dimetil-acetamidot. Az elegyet 90 °C-on 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 0,56 g 1,3-dijód-5,5-dimetil-hidantoint, és az elegyet 90 °C-on 3,5 órát keverjük. A reakció befejezése után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, hozzáadunk vizes nátrium-tioszulfát oldatot, és az így kapott elegyet toluollal kétszer extraháljuk. A szerves réteget egymást követően 0,5 N vizes sósavval, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyers terméket hexán és éter elegyével mosva 2,26 g n-butil-2-(1,1-dimetil-2-metil-szulfonil-etil-amino-karbonil)-3-jód-benzoátot kapunk 82 %-os termeléssel, op. 57,5-66,3 °C. A jódoszás regioselectivitása a 3-as helyzetben 100 %.

##### 1. összehasonlító példa

A (7) irodalom szerinti módszerrel (J. Org. Chem., 1998, 63, 5211) 22 mg palládium-acetátot, 0,12 g benzooesavat, 20 mg rézacetátot, 0,4 g 4A molekulaszitát, 5 ml DMF-et és 0,75 g jódot (a fenti irodalom szerinti sztirol helyett) töltünk be, és keverés közben 100 °C-on 8 órát melegítjük. A reakció befejezése után az elegyet lehűtjük, vízbe öntjük, a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az elegy fázisokra válik külön, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A célvegyületet nyers terméként kapjuk. Az 1. példa szerinti 400 MHz-es NMR szerint a 2-jód-benzooesav képződése 10 %-os.

<sup>1</sup>H-NMR kémiai eltolódás (δ): 7,35 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,99 (1H, d), 10,32 (1H, s).

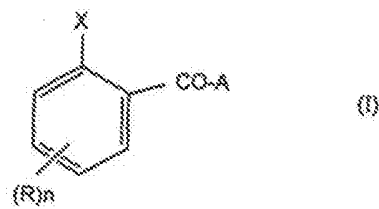
##### 2. összehasonlító példa

A reakciót a (7) irodalom szerinti körülmények között végezzük (J. Org. Chem., 1998, 63, 5211), azzal a különbséggel, hogy a 13. példa szerinti molarányokat használjuk. Így 5 mg palládium-acetátot, 0,3 g orto-tolilsavat, 4,4 mg rézacetátot, 0,5 g N-jód-szukcinimidet, 0,4 g 4A molekulaszitát és 11 ml DMF-et töltünk be, és keverés közben 100 °C-on melegítjük 6 órát. A reakció befejeződése után az elegyet lehűtjük, vízbe öntjük, a vegyületet etil-acetáttal extraháljuk. A reakcióelegy fázisokra válik, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyers terméket 400 MHz-NMR-rel analizáljuk az 1. példa szerint, és eszerint 2-jód-benzooesav nem képződik, a kinyert 10 % ismeretlen szerkezetű anyag, és 90 % kiindulási anyag.

Az 1. és 2. összehasonlító példa szerint a jódoszás (halogénezés) egyáltalán nem, vagy igen kis termeléssel megy végbe, amennyiben a (7) irodalom szerint dolgozunk, ezzel kimutatjuk, hogy a találmány szerinti eljárás nyilván jobb halogénezési módszer.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 2-halogén-benzooesav előállítására



– ahol

X jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom;

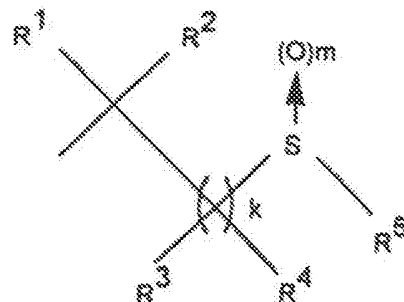
A jelentése –OH, –OM, ahol

M jelentése alkálifématom,

vagy

–N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, ahol

R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> azonos vagy különböző és jelentéstük hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, vagy legalább egy, azonos vagy különböző szubsztituensekkel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitrocsoport, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport; vagy



képletű csoport, ahol

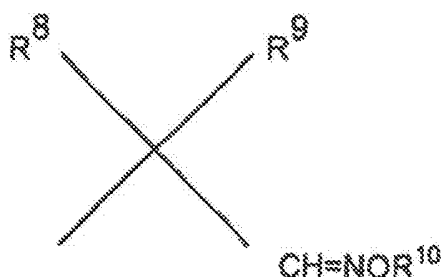
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> azonos vagy különböző, és jelentéstük hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>5</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

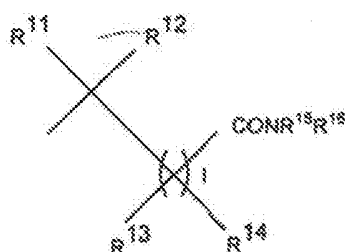
m értéke 0 vagy 1; és

k értéke 1 vagy 2;

vagy az alábbi képletű csoport



ahol  $R^8$ ,  $R^9$  és  $R^{10}$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy



képletű csoport, ahol

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  és  $R^{16}$  azonos vagy különböző hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és  $l$  értéke 1 vagy 2;

$R$  jelentése azonos vagy különböző hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, karboxil-, 1-12 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenil-karbonil- vagy legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenil-karbonil-csoport, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-, benzil-karbonil-csoport, vagy olyan benzil-karbonil-csoport, amely a gyűrűn legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenssel van helyettesítve, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)- vagy halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport; vagy  $-\text{CON}(R^{17})(R^{18})$ , ahol

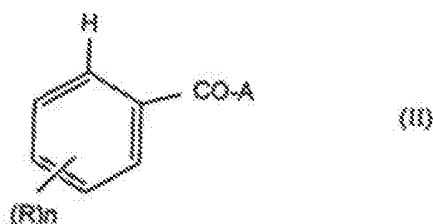
$R^{17}$  és  $R^{18}$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-, piridilcsoport, vagy legalább egy azonos vagy különböző szubsztituenssel tartalmazó piridilcsoport, ahol a szubsztituens lehet hidrogén- vagy halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)- vagy benzilcsoport, vagy a gyűrűn leg-

alább egy azonos vagy különböző szubsztituenset hordozó benzilcsoport, ahol a szubsztituens lehet halogénatom, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)- vagy halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport; és

n értéke 0 és 4 közötti egész szám;

vagy (R)<sub>n</sub> a szomszédos benzolgyűrűn levő szénatomhoz kapcsolódhat, és így kondenzált gyűrűt képez, amely 3-4 szénatomos alkilén- vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoportból áll, és amely legalább egy azonos vagy különböző R szubsztituenset hordozhat, ahol R jelentése a fenti;

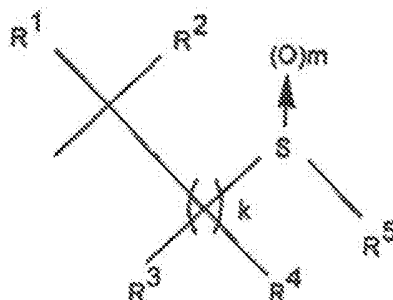
azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű benzoesavat,



ahol A, R és n jelentése a fenti, halogénezó szerrel reagáltatunk palládium katalizátor jelenlétében.

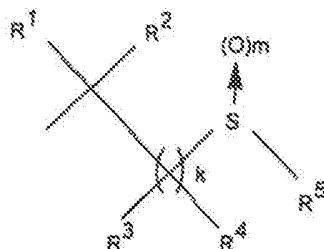
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy A jelentése -OH vagy -OM, ahol M jelentése alkálifématom.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy A jelentése -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, ahol R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, fenilcsoport vagy legalább egy azonos vagy különböző halogénatomot, cianocsoportot, nitrocsoportot, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxicsoprotot, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoportot, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoportot tartalmazó fenilcsoport vagy



képletű csoport - ahol R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, R<sup>5</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, m értéke 0 vagy 1, és k értéke 1 vagy 2.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy  $R^6$  és  $R^7$  azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy



képletű csoport, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $R^5$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,  $m$  értéke 0 vagy 1, és  $k$  értéke 1 vagy 2.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy  $R^6$  és  $R^7$  azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom, fenilcsoport vagy legalább egy azonos vagy különböző halogénatomot, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoportot tartalmazó fenilcsoport.