

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 301 809

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2002-3563  
(22) Přihlášeno: 27.04.2001  
(30) Právo přednosti: 28.04.2000 JP 2000/131032  
16.03.2001 JP 2001/076073  
(40) Zveřejněno: 12.03.2003  
(Věstník č. 3/2003)  
(47) Uděleno: 19.05.2010  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 30.06.2010  
(Věstník č. 26/2010)  
(86) PCT číslo: PCT/JP2001/003707  
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 2001/083421

(13) Druh dokumentu: B6

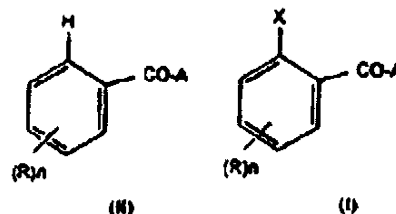
(51) Int. Cl.:  
C07C 231/12 (2006.01)  
B01J 27/13 (2006.01)  
C07C 51/363 (2006.01)  
C07C 315/04 (2006.01)  
C07C 319/20 (2006.01)  
C07D 239/34 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:  
GB 1 163 236 A.

(73) Majitel patentu:  
NIHON NOHYAKU CO., LTD., Tokyo, JP

(72) Původce:  
Kodama Hiroki, Sakai-shi, JP  
Katsuhira Takeshi, Kawachinagano-shi, JP  
Nishida Tateki, Tondabayashi-shi, JP  
Hino Tomokazu, Tondabayashi-shi, JP  
Tsubata Kenji, Kawachinagano-shi, JP

(74) Zástupce:  
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,  
14000



(54) Název vynálezu:  
**Způsob přípravy 2-halogenbenzoových kyselin  
a jejich derivátů**

(57) Anotace:  
Je popsán postup přípravy 2-halo genbenzoových kyselin obecného vzorce I, kde A je -OH, -OM, M je alkalický kov, -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> jsou každé nezávisle H, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkykarbonylová skupina, karboxylová skupina, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxykarbonylová skupina, případně substituovaná fenykarbonylová skupina nebo podobně; n je 0 až 4; X je Cl, Br nebo I nebo alternativně (R)<sub>n</sub> může být přítomné na atomech uhlíku benzenového kruhu, které sousedí navzájem a tvoří alkylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku za vzniku kondenzovaného kruhu, reakci benzoové kyseliny obecného vzorce II s halogeničným činidlem v přítomnosti Pd katalyzátoru.

CZ 301809 B6

## Způsob přípravy 2–halogenbenzoových kyselin a jejich derivátů

### Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká postupu přípravy 2–halogenbenzoových kyselin, které jsou užitečné jako výchozí materiál pro přípravu farmaceutických a pesticidních prostředků.

### Dosavadní stav techniky

2–Halogenbenzoové kyseliny jsou důležité jako výchozí materiál pro přípravu farmaceutických a pesticidních prostředků. Pokud se týká způsobu přípravy 2–halogenbenzoových kyselin, uvádí se: (1) postup, při kterém se podrobí 2–aminobenzoová kyselina Sandmeyerově reakci (J. Am. Chem. Soc., 1923, 51, 1971), (2), postup, při kterém se využije lithiace benzenové kyseliny za použití alkyllithia (J. Org. Chem., 1989, 54, 4372), (3) postup za použití soustavy jod–dýmavá kyselina sírová (Org. Synth., III, 796 (1955)), a (4) postup, za použití trifluoracetátu thalitého (J. Am. Chem. Soc., 2176 (1970), atd. Nehledě na shora uvedené, je znám postup zavedení atomu halogenu do benzenového kruhu za použití palladiového katalyzátoru. V tomto způsobu nicméně substrát musí mít (5) funkční skupinu, ve které je heteroatom, jako je atom dusíku nebo podobně, přímo vázán k benzenovému kruhu jako substituent, jak je uvedeno v J. Chem. Soc. Commun., 1970, 417 nebo (6) funkční skupinu, ve které je heteroatom vázán k benzylové poloze jako substituent, jak se uvádí v J. Organometal. Chem., 262, C11 (1984), přičemž tyto postupy vyžadují většinou použití stechiometrického množství palladia. Ačkoli některé z těchto postupů vyžadují použití palladia pouze v katalytickém množství, výraz „katalytické množství“ se týká množství, které není tak malé, ale je ještě dostatečně velké, že tvoří okolo 5 až 20 % množství substrátu. Na druhé straně, je také znám (7) způsob zavedení skupiny substituované na atomu uhlíku do benzenového kruhu substrátů benzoové kyseliny použitím palladiového katalyzátoru, jak je uvedeno v J. Org. Chem., 1998, 63, 5211, avšak v tomto typu reakcí se neuvádí žádná aglomerace a katalytický systém může být tvořen pouze kombinací soli mědi s kyslíkem.

Všechny tyto postupy jsou nicméně nevýhodné v tom, že postup (1) má za následek nebezpečí exploze a vzniká při něm velké množství odpadních kyselých vod; postup (2) vyžaduje nízkou teplotu, okolo 0 °C nebo nižší; při postupu 3 vzniká velké množství kyseliny sírové ve formě odpadní vody a je nedostatečný v regioselektivitě; postup (4) vyžaduje použití vysoce toxického kovu alespoň v ekvivalentním množství k výchozímu materiálu; postupy (5) a (6) nejsou aplikovatelné na kyselinu benzoovou, nebo vyžadují použití drahého palladiového katalyzátoru ve velkém množství a postup (7) není použitelný pro katalytickou halogenaci.

Jak bylo uvedeno shora, všechny předchozí postupy jsou průmyslově nevýhodné s ohledem na bezpečnost nebo s ohledem na problém odpadních vod nebo neumožňují realizovat halogenaci ve specifické poloze benzoové kyseliny. Tak je předmětem předkládaného vynálezu zabezpečit postup pro regioselektivní halogenační reakci, která umožní reakci probíhající při mírných podmínkách, za použití katalytického množství kovu.

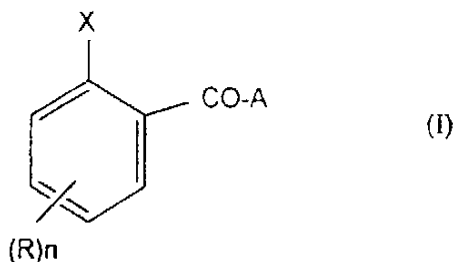
45

S cílem vyřešení shora uvedeného problému, provedli vynálezci předkládaného vynálezu rozsáhlé studie. Jejich výsledkem bylo nalezení regioselektivní halogenace reakcí kyseliny benzoové nebo jejího derivátu představovaného obecným vzorcem II, s halogenačním činidlem v přítomnosti katalytického množství palladiového katalyzátoru v přítomnosti nebo nepřítomnosti vhodného inertního rozpouštědla. S ohledem na výsledek uvedený shora byl uskutečněn předkládaný vynález.

50

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy 2-halogenbenzoových kyselin a jejich derivátů představovaných obecným vzorcem I



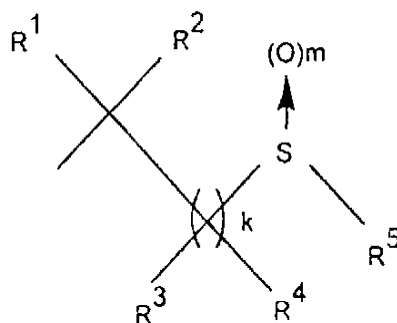
5

{kde X znamená atom chloru, atom bromu nebo atom jodu;

A znamená  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OM}$  (v tomto vzorci M znamená atom alkalického kovu) nebo  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{R}^7$  (v tomto vzorci  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$ , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku;  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alkylovou skupinu; fenylovou skupinu; fenylovou skupinu mající alespoň jeden, stejný nebo různý substituent, vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; skupinu představovanou následujícím vzorcem

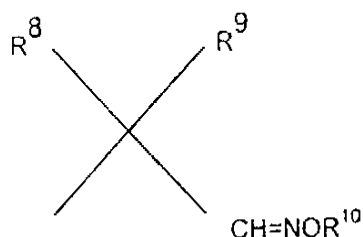
10

15

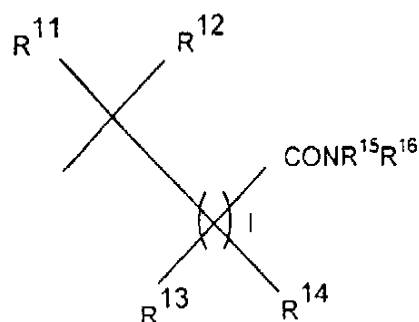


(v tomto vzorci  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$ , které mohou být stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $\text{R}^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, m znamená celé číslo 0 nebo 1 a k znamená celé číslo 1 nebo 2); skupinu představovanou následujícím obecným vzorcem

20



(v tomto vzorci  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  a  $\text{R}^{10}$ , které mohou být stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku); nebo skupinu představovanou následným obecným vzorcem:



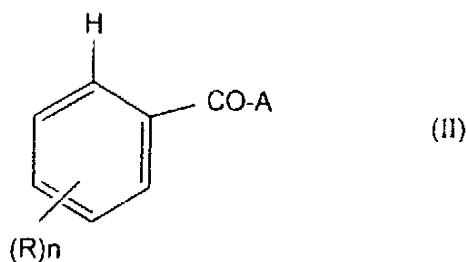
(v tomto vzorci  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$ , které mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a I znamená celé číslo 1 nebo 2);

5 R, které mohou být stejné nebo různé, představují atom vodíku; atom halogenu; kyanoskupinu; nitroskupinu; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;  $C_1$ - $C_6$  alkykarbonylovou skupinu; karboxylovou skupinu;  $C_1$ - $C_{12}$  alkoxykarbonylovou skupinu; fenykarbonylovou skupinu; fenykarbonylovou skupinu obsahující alespoň jeden, stejný nebo různý substituent, vybraný ze souboru, který tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy  
 10 uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; benzykarbonylovou skupinu; benzykarbonylovou skupinu obsahující na svém kruhu alespoň jeden stejný nebo různý substituent, vybraný ze souboru, který tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo skupinu  $-\text{CON}(R^{17})R^{18}$  (v tomto vzorci  $R^{17}$  a  $R^{18}$ , které mohou být stejné nebo různé znamenají atom vodíku; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; fenylovou skupinu; fenylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent, stejný nebo různý, vybraný ze souboru, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; pyridylovou skupinu; pyridylovou skupinu, obsahující na svém kruhu alespoň jeden substituent vybraný ze souboru, který tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku); benzylovou skupinu; nebo benzylovou  
 20 skupinu, obsahující na svém kruhu alespoň jeden substituent vybraný ze souboru, který tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku); a

30 n znamená celé číslo 0 až 4;

nebo alternativně,  $(R)_n$  může být vázáno k sousednímu atomu uhlíku na benzenovém kruhu za vzniku kondenzovaného kruhu obsahujícího alkylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, která může obsahovat alespoň jeden,  
 35 stejný nebo různý substituent R, kde R má význam uvedený shora}};

vyznačující se tím, že se nechá reagovat benzoová kyselina nebo její derivát obecného vzorce II



(kde A, R a n mají význam uvedený shora), s halogenačním činidlem v přítomnosti palladiového katalyzátoru.

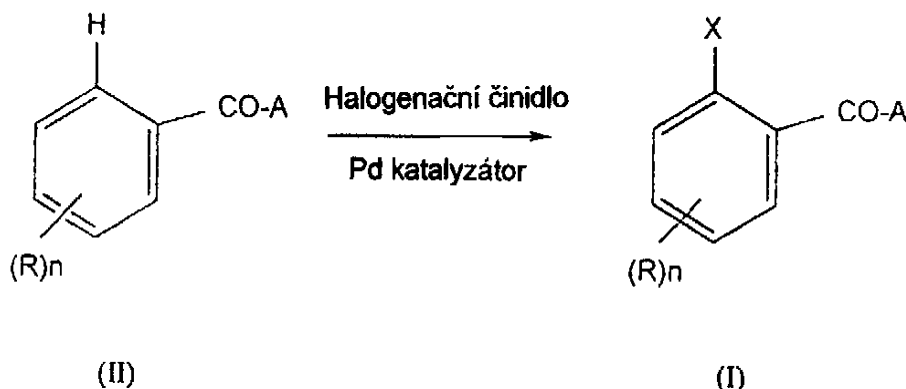
### 5 Způsob provedení vynálezu

V definici 2-halogenbenzoových kyselin a jejich derivátů, představovaných obecným vzorcem I, výraz „atom halogenu“ znamená atom chloru, atom bromu, atom jodu nebo atom fluoru; výraz „alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako je methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, n-hexyl a podobně; „halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ znamená alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, majícím 1 až 6 atomů uhlíku, substituovanou alespoň jedním, stejným nebo různým atomem halogenu; „alkylenová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku“ znamená alkylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, jako je propylen, trimethylen, methylpropylen, tetramethylen a podobně; „alkenylenová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku“ znamená alkenylenovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 3 až 4 atomy uhlíku a dvojnou vazbu v molekule;

„atom alkalického kovu“ znamená atom alkalického kovu, jako je sodík, draslík, lithium a podobně; a

„heteroaryloxyskupina“ znamená 6-člennou heterocyklickou aryloxyskupinu obsahující 1 až 3 atomy dusíku ve svém kruhu, jako je 2-pyridyloxyskupina, 3-pyridyloxyskupina, 4-pyridyloxyskupina, 3-pyridazyloxyskupina, 4-pyridazyloxyskupina, 2-pyrimidinyloxyskupina, 4-pyrimidinyloxyskupina, 5-pyrimidinyloxyskupina, 2-pyrazinyloxyskupina, 2-triazinyloxyskupina a podobně.

Postup podle předkládaného vynálezu pro přípravu 2-halogenbenzoových kyselin může být schematicky znázorněn následovně:



kde A, R, n a X mají význam uvedený shora.

2-Halogenbenzoové kyseliny představované obecným vzorcem I se mohou připravit reakcí kyseliny benzoové, představované obecným vzorcem II s různými halogenačními činidly, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, v přítomnosti nebo nepřítomnosti vhodného inertního rozpouštědla.

Jako palladiový katalyzátor se použijí například sloučeniny dvojmocného palladia, jako je octan palladnatý, chlorid palladnatý, dusičnan palladnatý a podobně a palladiové komplexy, získané koordinací ligandu, jako je acetonitril, trifenylfosfin, benzonitril nebo podobně ke shora uvedeným palladiovým sloučeninám. Tyto palladiové katalyzátory se mohou použít samotné nebo v směsi se dvěma nebo více.

Palladiový katalyzátor se použije v katalytickém množství vzhledem k benzoové kyselině obecného vzorce II, obvykle v množství okolo 1/100 000 ekvivalentu do 1/2 ekvivalentu, výhodně od 1/100 000 ekvivalentu do 1/10 ekvivalentu a dále výhodně od 1/10 000 ekvivalentu do 1/100 ekvivalentu vzhledem k benzoové kyselině obecného vzorce II.

Jako halogenační činidlo, které se může použít při této reakci se používají molekulové halogeny, jako je I<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, ICI a podobně a sloučeniny, mající atom halogenu vázaný k prvku, patřícím do 15. skupiny periodické tabulky, jako je N-chlorsukcinimid, N-jodsukcinimid, 1,3-dijodhydantoin, 1,3-dijod-5,5-dimethylhydantoin a podobně. Halogenační činidlo se může použít v množství od 1/2 ekvivalentu do přebytkového množství, vzhledem k benzoové kyselině obecného vzorce II, výhodně v množství okolo 1 ekvivalentu do okolo 3 ekvivalentů a dále výhodně od 1 ekvivalentu do 1,5 ekvivalentů, vztaheno na kyselinu benzoovou obecného vzorce II.

Inertní rozpouštědlo, použité v této reakci není nijak zvlášť omezeno, pokud významně nebrání průběhu reakce. Inertní rozpouštědla, která se mohou použít zahrnují rozpouštědla typu organických kyselin, jako je kyselina octová a podobně; rozpouštědla typu etherů, jako je dioxan, tetrahydrofuran (THF), diethylether a podobně; a amidová rozpouštědla, jako je dimethylformamid (DME), dimethylacetamid (DMA), N-methylpyrrolidon a podobně; rozpouštědla aromatického typu, jako je toluen a podobně; rozpouštědla esterového typu, jako je ethylacetát a podobně; rozpouštědla ketonového typu, jako je methylethylketon a podobně; halogenované uhlovodíky, jako je chloroform, dichlormethan a podobně; voda; a tak dále. Tato rozpouštědla se mohou použít samotná nebo ve směsi dvou nebo více rozpouštědel.

Tato reakce se provádí při teplotě v rozsahu od teploty místnosti do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodně při teplotě okolo 40 °C do teploty okolo 200 °C, a dále výhodně od teploty okolo 50 °C do okolo 120 °C.

Při této reakci se může použít, podle potřeby, sušící činidlo, přídavný katalyzátor, koordinační sloučenina, kovová sůl a podobně. Aditiva, která se mohou použít zahrnují například octan sodný, octan měďnatý, benzonitril, trifenylofosfin, kyselina jodistá, molekulová síta atd.

#### Příklady provedení vynálezu

Dále bude předkládaný vynález podrobněji vysvětlen s odkazem na typické příklady a srovnávací příklady. Tyto příklady však mají pouze ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah předkládaného vynálezu.

#### Příklad 1

Do 50 ml skleněného reaktoru se postupně vloží 50 mg octanu palladnatého, 0,3 g kyseliny o-toluoylové a 0,5 g N-jodsukcinimidu a poté 11 ml DMF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 100 °C po dobu 6 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vlije se do vody, a poté se příslušný produkt extrahuje s ethylacetátem. Po rozdělení směsi do vrstev se organická fáze promyje postupně vodným roztokem thiosíranu sodného a vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Tak se získá surový produkt.

Část surového produktu získaného shora se rozpustí v deuterio-DMSO a měří se jeho 400MHz-NMR. Výsledkem bylo zjištěno, že veškerý materiál zreagoval a konverze proběhla ze 100 %. Příslušná sloučenina, jmenovitě 2-jod-6-methylbenzoová kyselina má čistotu 92 %.

Regioselektivita jodace do 2-polohy je rovněž 100%.

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

5

#### Příklad 2

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se postupně vloží 50 mg octanu palladnatého, 0,3 g o-toluoylové kyseliny, 0,36 g ICl, 0,36 g octanu sodného, 1 ml kyseliny octové a 11 ml DMF. Poté se takto získaná směs zahřívá za míchání na teplotu 60 °C po dobu 4 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a postup příkladu 1 se opakuje získá se surový produkt. Produkt se analyzuje 400MHz-NMR stejným způsobem jako v příkladu 1, a bylo zjištěno, že poměr vzniku předmětné 2-jod-6-methylbenzoové kyseliny je 50 %.

15 Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100%.

#### Příklad 3

20 Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 0,07 g  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$ , 0,35 g o-toluátu sodného, 0,36 g ICl, 6 ml vody a 6 ml dioxanu. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na 100 °C po dobu 6 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, vlije se do vody a okyselí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a předmětná sloučenina se extrahuje ethylacetátem. Po rozdělení směsi na fáze se organická vrstva promyje postupně vodným roztokem thiosíranu sodného a vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Tak se získá surový produkt.

Stejná 400-MHz-NMR analýza jako v příkladu 1 ukazuje, že poměr vzniku předmětné 2-jod-6-methylbenzoové kyseliny je 40 %.

30

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100%.

#### Příklad 4

35

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 5 mg octanu palladnatého, 0,5 g mono-n-butyl-ftalátu, 0,51 g N-jodsukcinimidu a 11 ml DMF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na 100 °C po dobu 6 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zpracuje se stejným způsobem jako v příkladu 1 a získá se surový produkt. Stejná 400-MHz-NMR analýza jako v příkladu 1 ukazuje, že poměr vzniku předmětného monobutyl-6-jodftalátu je 45 %.

Regioselektivita jodace do 6-polohy je 100%.

45 Chemické posuny v  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ ): 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).

#### Příklad 5

50

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 50 mg octanu palladnatého, 0,3 g o-toluoylové kyseliny, 0,28 g jodu, 0,13 g jodisté kyseliny, 10 ml kyseliny octové a 1 ml vody. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 70 °C po dobu 4 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí a vlije se do vody a předmětný produkt se extrahuje ethylacetátem. Po separaci do vrstev se organická fáze promyje postupně vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným

55

vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Stejná 400-MHz-NMR analýza jako v příkladu 1 ukazuje, že poměr vzniku předmětné 2-jod-6-methylbenzoové kyseliny je 50 %.

5

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100%.

#### Příklad 6

10

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 50 g octanu palladnatého, 0,3 g kyseliny o-toluoylové, 3 g octanu sodného, 0,36 g ICl a 11 ml kyseliny octové. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na 100 °C po dobu 10 hodin. Po skončení reakce se kyselina octová oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje s ethylacetátem. Organická vrstva se promyje postupně s vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a tak se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Stejná 400-MHz-NMR analýza jako v příkladu 1 ukazuje, že poměr vzniku předmětné 2-jod-6-methylbenzoové kyseliny je 60 %.

15

20

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100%.

#### Příklad 7

25

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 82 mg octanu palladnatého, 0,5 g o-toluoylové kyseliny, 0,49 g N-chlorsukcinimidu a 18 ml DMF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 100 °C po dobu 5 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí a vlije se do vody a předmětný produkt se extrahuje ethylacetátem. Po separaci do vrstev se organická fáze promyje postupně vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Stejná 400-MHz-NMR analýza jako v příkladu 1 ukazuje, že poměr vzniku předmětné 2-chlor-6-methylbenzoové kyseliny je 83 %.

30

35

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100%.

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

#### Příklad 8

40

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 17 mg octanu palladnatého, 154 mg 1,3-dijod-5,5-dimethylhydantoinu, 0,4 g 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-benzanilidu v 15 ml THF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 70 °C po dobu 2,5 hodin. Po skončení reakce se kapalná reakční směs ochladí a vlije se do vody a předmětný produkt se extrahuje ethylacetátem. Po separaci do vrstev se organická fáze promyje postupně vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Stejná 400-MHz-NMR analýza jako v příkladu 1 ukazuje, že poměr vzniku předmětné 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-3-jod-4'-heptafluorizopropyl-2'-methylbenzanilidu je 88 %.

45

50

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100%.

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

55



## Příklad 9

5 Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 10 mg octanu palladnatého, 0,27 g N-chlor-sukcinimidu, 0,5 g 2-(4-fluorfenylkarbonyl)benzoové kyseliny a 20 ml THF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 70 °C po dobu 3 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vlije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Stejná 400-MHz-NMR analýza jako v příkladu 1 ukazuje, že poměr vzniku předmětné 2-chlor-6-(4-fluorfenylkarbonyl)benzoové kyseliny je 80 %.

15 Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100%.

<sup>1</sup>H-NMR chemické posuny (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).

20

## Příklad 10

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 23 mg octanu palladnatého, 0,23 g N-jodsukcinimidu, 0,57 g 2-(3-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methyl)naftoanilidu a 20 ml THF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 70 °C po dobu 2 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vlije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Čištěním surového produktu sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát/n-hexan = 1/8) se získá 0,57 g 1-jod-2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylamino-karbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methyl-3-naftoanilidu (výtěžek 70 %, teplota tání 228 až 230 °C).

35 Regioselektivita jodace do 1-polohy je 100%.

## Příklad 11

40 Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 14 mg octanu palladnatého, 0,23 g N-jodsukcinimidu, 0,34 g 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4-chlor-4'-heptafluorizopropyl-2'-methylbenzanilidu a 10 ml THF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 70 °C po dobu 2 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vlije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Čištěním surového produktu sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát/n-hexan = 1/8) se získá 0,32 g 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-3-jod-4-chlor-4'-heptafluorizopropyl-2'-methyl-3-methylbenzanilidu (výtěžek 78 %, teplota tání 225 °C).

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100%.

#### Příklad 12

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 2 mg octanu palladnatého, 1,72 g 1,3-dijod-5-dimethylhydantoinu, 4,8 g 2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfinylethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methyl)benzanilidu a 90 ml THF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 70 °C po dobu 5 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vlije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Čištěním surového produktu sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát/n-hexan = 1/3) se získá 5,5 g 3-jod-2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfinylethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methylbenzanilidu (výtěžek 92 %).

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100%.

<sup>1</sup>H-NMR chemické posuny (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).

#### Příklad 13

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 1,5 mg octanu palladnatého, 0,88 g 1,3-dijod-5,5-dimethylhydantoinu, 1,0 g methyl-2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfinylethylaminokarbonyl)benzoátu a 5 ml N-methylpyrrolidonu. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 90 °C po dobu 2 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vlije se do vody a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se postupně promyje vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt předmětné sloučeniny. Čištěním surového produktu sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát/n-hexan = 1/3) se získá 1,27 g methyl-3-jod-2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfinylethylaminokarbonyl)benzoátu (výtěžek 89,1 %, teplota tání 150,7 až 151,8 °C).

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100%.

#### Příklad 14

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 5 mg octanu palladnatého, 0,3 g o-tolueylové kyseliny, 0,5 g N-jodsukcinimidu a 11 ml DMF. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 100 °C po dobu 6 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vlije se do vody a předmětná sloučenina se extrahuje ethylacetátem. Směs se separuje na vrstvy, organická vrstva se postupně promyje vodným roztokem thiosíranu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku a se získá surový produkt. Část surového produktu se rozpustí v DMSO-d<sub>6</sub> a analyzuje se 400MHz-NMR. Bylo zjištěno, že poměr tvorby předmětné 2-jod-6-methylbenzoové kyseliny byl 79 %.

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100%.

#### Příklad 15

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 0,10 g octanu palladnatého, 0,40 g 2-methyl-2'-methylsulfinylbenzanilidu, 0,33 g 1,3-dijod-5,5-dimethylhydantoinu a 5 ml N,N-dimethylacet-

amidu. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 90 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se reakční směs filtruje přes Celit a filtrát se vlije do nasyceného vodného roztoku thiosíranu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje 0,1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a suší se nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Takto získaný koncentrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát/n-hexan = 1/2). Tak se získá 0,43 g (výtěžek 72 %) 2-jod-6-methyl-2'-methylsulfinylbenzanilidu.

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100%.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm δ): 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).

#### Příklad 16

2-Methyl-2'-nitrobenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 15 a získá se 2-jod-6-methyl-2'-nitrobenzanilid (výtěžek 39 %, teplota tání 114,8 °C).

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100 %.

#### Příklad 17

2,4-Dimethylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 15 a získá se 2-jod-4,6-dimethylbenzanilid (výtěžek 17 %). Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100 %.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm, δ): 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).

#### Příklad 18

2,4-Dimethyl-2'-methylsulfonylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 15 a získá se 2-jod-4,6-dimethyl-2'-methylsulfonylbenzanilid (výtěžek 14 %). Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100 %.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm, δ): 2,29 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,16 (s), 7,02 (1H, s), 7,26 (1H, dd), 7,51 (1H, s), 7,71 (1H, ddd), 7,95 (1H, dd), 8,70 (1H, dd), 9,56 (1H, bs).

#### Příklad 19

2,4-Dimethyl-2'-methylsulfinylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 15, s výjimkou, že množství octanu palladnatého se sníží na 3,3 mg a získá se 2-jod-4,6-dimethyl-2'-methylsulfinylbenzanilid (výtěžek 36 %, teplota tání 113,6 °C).

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100 %.

#### Příklad 20

N-(1,1-Dimethyl-2-methylthioethyl)-2-nitrobenzamid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 19, s výjimkou, že se použije N-(1,1-dimethyl-2-methylthioethyl)-2-jod-6-nitrobenzamid (výtěžek 43 %, teplota tání 114 až 115 °C).

Regioselektivita jodace do 2-polohy je 100 %.

#### Příklad 21

5

2-(1,1-Dimethyl-2-methylsulfinylethylaminokarbonyl)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yloxy)-2-methylpyridin-3-yl)benzamid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 19 a získá se 2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfinylethylaminokarbonyl)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yloxy)-2-methylpyridin-3-yl)-3-jodbenzamid (výtěžek 98 %).

10

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 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, t), 7,73 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,44 (1H, s).

15

#### Příklad 22

20

2-(1,1-Dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4-fluor-4'-heptafluorizopropyl-2'-methylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 20, s výjimkou, že množství octanu palladnatého se změní na 33 mg a reakční teplota se změní na 70 °C a získá se 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4-fluor-4'-heptafluorizopropyl-3-jod-2'-methylbenzanilid (výtěžek 79 %, teplota tání 218 až 220 °C).

25

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

#### Příklad 23

30

5-Chlor-2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se 5-chlor-2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-3-jod-2'-methylbenzanilid (výtěžek 80 %, teplota tání 227 °C).

35

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

#### Příklad 24

40

5-Brom-2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se 5-brom-2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-3-jod-2'-methylbenzanilid (výtěžek 75 %, teplota tání 205 až 207 °C).

45

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

#### Příklad 25

50

2-(1,1-Dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2',5-dimethylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-3-jod-2',5-dimethylbenzanilid (výtěžek 48 %, teplota tání 234 až 235 °C).

55

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

Příklad 26

5

2-(1,1-Dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-4-methoxy-2'-methylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-3-jod-4-methoxy-2'-methylbenzanilid (výtěžek 84 %, teplota tání 135 až 155 °C).

10

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

Příklad 27

15

2-(1,1-Dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methyl-4-trifluormethoxybenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-3-jod-4-trifluormethoxybenzanilid (výtěžek 86 %, teplota tání 213 až 214 °C).

20

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

Příklad 28

25

Anilid 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-naftalenkarboxylové kyseliny se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se anilid 2-(1,1-dimethyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-1-jod-2'-methyl-3-naftalenkarboxylové kyseliny (výtěžek 70 %, teplota tání 228 až 230 °C).

30

Regioselektivita jodace do 1-polohy je 100 %.

Příklad 29

35

Anilid 2'-methyl-8-(1-methyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-trifluormethoxy-1-naftalenkarboxylové kyseliny se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se anilid 7-jod-2'-methyl-8-(1-methyl-2-methylthioethylaminokarbonyl)-4'-trifluormethoxy-1-naftalenkarboxylové kyseliny (výtěžek 75 %, teplota tání 176 až 178 °C).

40

Regioselektivita jodace do 1-polohy je 100 %.

Příklad 30

45

2-(4-Chlor-2-methylfenoxy)-N-(1,1-dimethyl-2-methylthioethyl)benzamid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se 2-(4-chlor-2-methylfenoxy)-N-(1,1-dimethyl-2-methylthioethyl)-6-jodbenzamid (výtěžek 85 %, teplota tání 128 až 130 °C).

Regioselektivita jodace do 6-polohy je 100 %.

50

Příklad 31

55

2-(3-Chlor-5-trifluormethylpyridin-2-yloxy)-N-(1,1-dimethyl-2-methylthioethyl)benzamid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se 2-(3-chlor-5-trifluormethylpyridin-

2-yloxy)-N-(1,1-dimethyl-2-methylthioethyl)-6-jodbenzamid (výtěžek 81 %, teplota tání 83 až 85 °C).

Regioselektivita jodace do 6-polohy je 100 %.

5

#### Příklad 32

2-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-N-(1,1-dimethyl-2-methylthioethyl)benzamid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se 2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)-N-(1,1-dimethyl-2-methylthioethyl)-6-jodbenzamid (výtěžek 89 %, index lomu 1,5765 při 21,0 °C).

Regioselektivita jodace do 6-polohy je 100 %.

15

#### Příklad 33

N-(1,1-Dimethyl-2-methylthioethyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)benzamid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22 a získá se N-(1,1-dimethyl-2-methylthioethyl)-6-jod-2-(4-trifluormethyl)benzamid (výtěžek 61 %, teplota tání 194 až 196 °C).

Regioselektivita jodace do 6-polohy je 100 %.

25

#### Příklad 34

N-(1,1-Dimethyl-2-methylsulfinylethyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)benzamid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22, s výjimkou, že množství octanu palladnatého se sníží na 3,3 mg a získá se N-(1,1-dimethyl-2-methylsulfinylethyl)-6-jod-2-(4-trifluormethylfenyl)benzamid (výtěžek 64 %, teplota tání 155 až 158 °C).

Regioselektivita jodace do 6-polohy je 100 %.

35

#### Příklad 35

2-(1,1-Dimethyl-2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-4'-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropan-1-yloxy)-2'-methylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 22, s výjimkou, že množství octanu palladnatého se změní na 67 mg a reakční teplota se mění na 90 °C a získá se 2-(1,1-dimethyl-2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-4'-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropan-1-yloxy)-3-jod-2'-methylbenzanilid (výtěžek 78 %, teplota tání 188 °C).

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

45

#### Příklad 36

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 0,17 g octanu palladnatého, 0,40 g 2-(1,1-dimethyl-2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methylbenzanilidu, 0,15 g N-bromsukcinimidu a 5 ml tetrahydrofuranu. Směs se zahřívá při zpětném toku a za míchání 2 hodiny. Poté se reakční směs ochladí a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získaný koncentrát se čistí sloupcovou chromatografií na sílikagelu (hexan/ethylacetát = 1/1) a získá se 3-brom-2-(1,1-dimethyl-2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-4'-heptafluorizopropyl-2'-methylbenzanilidu (výtěžek 67 %, teplota tání 242,5 °C).

55

Regioselektivita bromace do 3-polohy je 100 %.

5 Příklad 37

2-(1,1-Dimethyl-2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-2'-methyl-4'-trifluormethoxybenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 36, s výjimkou, že se N-bromsukcinimid nahradí N-chlorsukcinimidem a získá se 3-chlor-2-(1,1-dimethyl-2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-2'-methyl-4'-trifluormethoxybenzanilid (výtěžek 63 %, teplota tání 197 °C).

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

15

Příklad 38

2-(2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-2'-methyl-4'-pentafluorethylbenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 36, s výjimkou, že se bromsukcinimid nahradí N-jodsukcinimidem a získá se 3-jod-2-(2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-2'-methyl-4'-pentafluorethylbenzanilid (výtěžek 53 %, teplota tání 110 °C).

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

25

Příklad 39

2-(1,1-Dimethyl-2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yloxy)-2-methylpyridin-3-yl)benzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 36, s výjimkou, že se N-bromsukcinimid nahradí N-jodsukcinimidem a získá se 2-(1,1-dimethyl-2-(N-methoxyimino)ethylaminokarbonyl)-N-(6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yloxy)-2-methylpyridin-3-yl)-3-jodbenzamid (výtěžek 83 %, teplota tání 220 °C).

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

35

Příklad 40

2-(2-(N,N-Dimethylaminokarbonyl)-1-methylethylaminokarbonyl)-2'-methyl-4'-trifluormethoxybenzanilid se zpracuje stejným způsobem jako v příkladu 39 a získá se 2-(2-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-1-methylethylaminokarbonyl)-3-jod-2'-methyl-4'-trifluormethoxybenzanilid (výtěžek 40 %, teplota tání 104 °C).

Regioselektivita jodace do 3-polohy je 100 %.

45

Příklad 41

Do stejného reaktoru jako v příkladu 1 se vloží 1,32 mg octanu palladnatého, 0,78 g 1,3-dijod-5,5-dimethylhydantoinu, n-butyl-2-(1,1-dimethyl-2-methylsulfinylethylaminokarbonyl)benzoát a 5 ml N,N-dimethylacetamidu. Takto získaná směs se zahřívá za míchání na teplotu 90 °C po dobu 30 minut, přidá se 0,56 g 1,3-dijod-5,5-dimethylhydantoinu a získaná směs se míchá při teplotě 90 °C po dobu 3,5 hodiny. Po skončení reakce se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku, přidá se vodný roztok thiosíranu a takto získaná směs se extrahuje s toluenem. Organická vrstva se promyje postupně 0,5N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vodným rozto-

55

kem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný surový produkt se promyje směsí hexan–ether a získá se 2,26 g n–butyl–2–(1,1–dimethyl–2–methylsulfinylethylaminokarbonyl)–3–jodbenzoátu (výtěžek 82 %, teplota tání 57,5 až 66,3 °C).

Regioselektivita jodace do 3–polohy je 100%.

#### 10 Srovnávací příklad 1

Podle metody popsané v referenční literatuře (7) J. Org. Chem., 1998, 63, 5211, se vloží 22 mg octanu palladnatého, 0,12 g kyseliny benzoové, 20 mg octanu mědi, 0,4 g molekulárních sít 4Å, 5 ml DMF a 0,75 g jodu (místo styrenu, který se použije v literatuře uvedené shora) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 100 °C po dobu 8 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí a vlije se do vody a předmětný produkt se extrahuje ethylacetátem. Po rozdělení směsi do vrstev se organická vrstva suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Tak se získá předmětná sloučenina jako surový produkt. Stejným způsobem jako v příkladu 1 provedená analýza 400 MHz–NMR stanoví, že poměr tvorby předmětné jodbenzoové kyseliny je 10 %.

<sup>1</sup>H–NMR chemické posuny (δ): 7,35 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,72 (1H, d), 7,99 (1H, d), 10,32 (1H, s).

#### 25 Srovnávací příklad 2

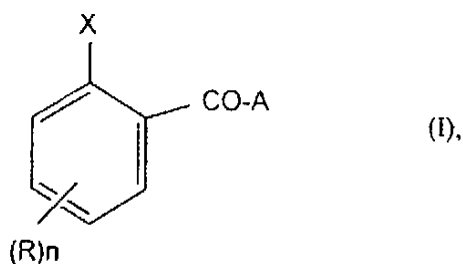
Reakce se provede za stejných podmínek, jak je popsáno v referenční literatuře (7) J. Org. Chem., 1998, 63, 5211, s výjimkou, že molární poměry byly stejné jako v příkladu 13. Tak se 5 mg octanu palladnatého, 0,3 g o–toluoylové kyseliny, 4,4 mg octanu mědi, 0,4 g molekulových sít 4Å a 11 ml DMF zahřívá za míchání na 100 °C po dobu 6 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí a vlije se do vody a předmětný produkt se extrahuje ethylacetátem. Po rozdělení směsi do vrstev se organická vrstva suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Tak se získá surový produkt. Stejným způsobem jako v příkladu 1 provedená analýza 400 MHz–NMR stanoví, že nevznikla žádná předmětná jodbenzoová kyselina a regenerované látky byly tvořeny 10 % látky neznámé struktury a 90 % výchozího materiálu.

Jak vyplývá ze srovnávacích příkladů 1 a 2, jodace (halogenace) nepostupuje vůbec nebo postupuje za získání velmi nízkého výtěžku produktu, pokud se použije metoda popsaná v referenční literatuře (7), což demonstruje, že metoda podle předkládaného vynálezu je zřetelně vynikající jako metoda halogenace.



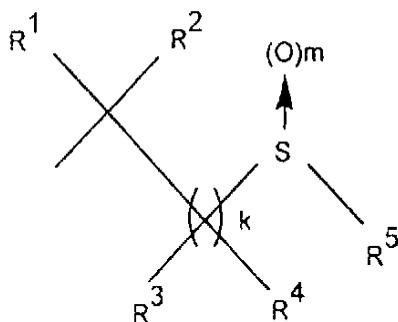
## PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob přípravy 2-halogenbenzoových kyselin a jejich derivátů obecného vzorce I

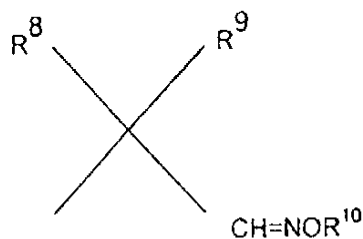


kde X znamená atom chloru, atom bromu nebo atom jodu;

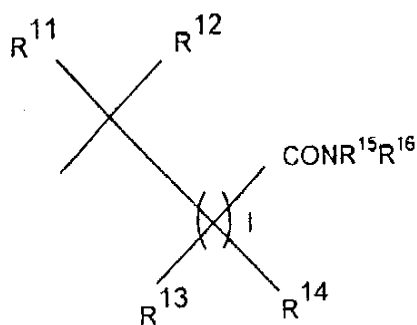
- A znamená  $-OH$ ,  $-OM$ , kde v tomto vzorci M znamená atom alkalického kovu nebo  $-N(R^6)R^7$ , kde v tomto vzorci  $R^6$  a  $R^7$ , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku;  $C_1-C_6$  alkylovou skupinu; fenylovou skupinu; fenylovou skupinu mající alespoň jeden, stejný nebo různý substituent, vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; skupinu představovanou následujícím vzorcem



- kde v tomto vzorci  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$ , které mohou být stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $R^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, m znamená celé číslo 0 nebo 1 a k znamená celé číslo 1 nebo 2; skupinu představovanou následujícím obecným vzorcem



- kde v tomto vzorci  $R^8$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$ , které mohou být stejné nebo různé a znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo skupinu představovanou následným obecným vzorcem



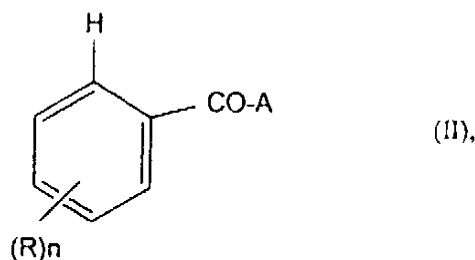
kde v tomto vzorci  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$ , mohou být stejné nebo různé a představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a 1 znamená celé číslo 1 nebo 2;

5  $R$ , které mohou být stejné nebo různé, představují atom vodíku; atom halogenu; kyanoskupinu; nitroskupinu; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;  $C_1-C_6$  alkykarbonylovou skupinu; karboxylovou skupinu;  $C_1-C_{12}$  alkoxykarbonylovou skupinu; fenyلكarbonylovou skupinu; fenyلكarbonylovou skupinu obsahující alespoň jeden, stejný nebo různý substituent, vybraný ze souboru, který tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; benzylkarbonylovou skupinu; benzylkarbonylovou skupinu obsahující na svém kruhu alespoň jeden stejný nebo různý substituent, vybraný ze souboru, který tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo skupinu  $-CON(R^{17})R^{18}$ , kde v tomto vzorci  $R^{17}$  a  $R^{18}$ , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; fenylovou skupinu; fenylovou skupinu obsahující alespoň jeden substituent, stejný nebo různý, vybraný ze souboru, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; pyridylovou skupinu; pyridylovou skupinu, obsahující na svém kruhu alespoň jeden substituent vybraný ze souboru, který tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; benzylovou skupinu; nebo benzylovou skupinu, obsahující na svém kruhu alespoň jeden substituent vybraný ze souboru, který tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; a

30  $n$  znamená celé číslo 0 až 4;

nebo alternativně,  $(R)_n$  může být vázáno k sousednímu atomu uhlíku na benzenovém kruhu za vzniku kondenzovaného kruhu obsahujícího alkylenovou skupinu se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylenovou skupinu obsahující 3 až 4 atomy uhlíku, která může obsahovat alespoň jeden, stejný nebo různý substituent  $R$ , kde  $R$  má význam uvedený shora,

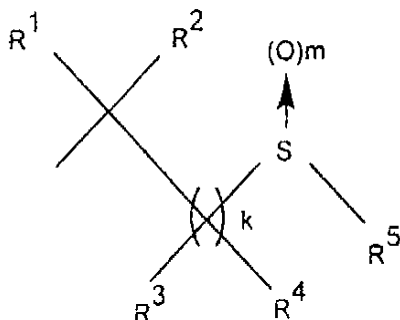
35 **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat benzoová kyselina nebo její derivát obecného vzorce II



kde A, R a n mají význam uvedený shora, s halogenačním činidlem v přítomnosti palladiového katalyzátoru.

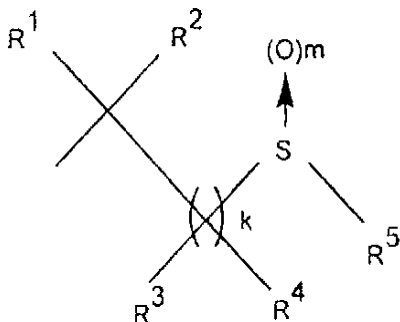
5 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se připraví sloučenina obecného vzorce I, kde A znamená -OH nebo -OM, kde v tomto vzorci M znamená atom alkalického kovu.

10 3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se připraví sloučenina obecného vzorce I, kde A znamená  $-N(R^6)R^7$ , kde v tomto vzorci  $R^6$  a  $R^7$ , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; fenylovou skupinu; fenylovou skupinu mající alespoň jeden, stejný nebo různý substituent, vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen-  
15 alkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku; skupinu představovanou následujícím vzorcem



20 kde v tomto vzorci  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$ , které mohou být stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $R^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, m znamená celé číslo 0 nebo 1 a k znamená celé číslo 1 nebo 2.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se připraví sloučenina obecného vzorce I, kde  $R^6$  a  $R^7$ , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce



25 kde v tomto vzorci  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$ , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,  $R^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, m znamená celé číslo 0 nebo 1 a k znamená celé číslo 1 nebo 2.

5. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že se připraví sloučenina obecného vzorce I, kde  $R^6$  a  $R^7$ , které mohou být stejné nebo různé, znamenají atom vodíku; alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; fenylovou skupinu; nebo fenylovou skupinu mající alespoň jeden, stejný nebo různý substituent, vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, kyanoskupina, nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkoxylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

10

15

---

Konec dokumentu

---