



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

223 105 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 99 02419
(22) A bejelentés napja: 1997. 03. 06.
(30) Elsőbbségi adatok:
196 09 765.7 1996. 03. 13. DE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 97/01128
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 97/33846

(51) Int. Cl.⁷

C 07 B 37/04

C 07 C 205/12

C 07 C 205/06

C 07 C 205/35

C 07 C 205/11

C 07 C 201/12

(40) A közzététel napja: 1999. 11. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2004. 03. 29.

(72) Feltalálók:

dr. Eicken, Karl, Wachenheim (DE)
Gebhardt, Joachim, Wachenheim (DE)
Rack, Michael, Heidelberg (DE)
dr. Rang, Harald, Altrip (DE)
Schäfer, Peter, Ottersheim (DE)

(73) Szabadalmaz:

BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/Rhein (DE)

(74) Képvisező:

Beliczay László, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

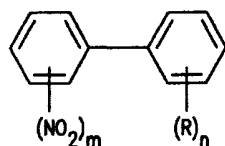
Eljárás nitro-bifenilek előállítására

KIVONAT

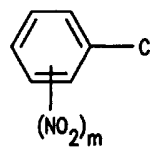
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű nitro-bifenilek előállítására – ahol m értéke 1 vagy 2, R halogénatom, $-R'$ vagy $-OR'$ általános képletű csoport, amelyben R' jelentése C-organikus csoport, amely a reakciókörülmények között inert csoportokat hordozhat, n értéke 0, 1, 2 vagy 3, és ha n értéke 2 vagy 3, akkor az R csoportok különbözőek is lehetnek – mely abból áll, hogy egy (II) általános képletű klór-nitro-benzolt palládiumkatalizátor és egy bázis jelenlétében egy oldószer-

ben (IIIa) általános képletű fenil-boronsavval, annak (IIIb) általános képletű alkil-észterével vagy egy anhidridjével reagáltatnak, amelyben R^1 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport.

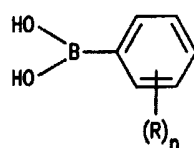
Az (I) általános képletű vegyületek olyan bifenilaminok előtermékeiként alkalmazhatók, melyek a maguk részéről gombaölő növényvédőszer-hatóanyagok közbenső termékei.



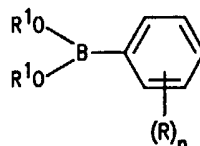
(I)



(II)



(IIIa)



(IIIb)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű nitro-bifenilek – amely képletben

m értéke 1 vagy 2;

R jelentése halogénatom, –R' vagy –OR' szubsztituens, ahol R' olyan szerves csoport, amely a reakciókörülmények között inert szubsztituenseket hozdozhat;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3, és abban az esetben, ha n jelentése 2 vagy 3, akkor az R csoportok jelentései különbözők is lehetnek –

előállítására, amelynek során egy (II) általános képletű klór-nitro-benzolt egy palládiumkatalizátor és egy bázis jelenlétében egy oldószerben egy (IIIa) általános képletű fenil-boronsavval vagy ennek egy (IIIb) általános képletű alkil-észterével – ahol R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport – vagy egy anhidridjével reagáltatunk.

A Synth. Commun. 11, 513 (1981) közleményből ismeretes, hogy a fenil-boronsav klór-benzollal tetra-kisz(trifenil-foszfán)-palládium és nátrium-etanolát jelenlétében nem kapcsolható össze bifenillé.

A Tetrahedron Letters, 32, 2277 (1991) közleményből az derül ki, hogy a fenil-boronsav és klór-benzol közötti kapcsolási reakció [1,4-bisz(difenil-foszfán)-bután]-palládium(II)-diklorid katalizátor alkalmazása mellett csupán 28%-os kitermeléssel megy végbe.

Ezért a jelen találmány feladatát az képezte, hogy nitro-bifenilek előállítására olyan eljárást bocsássunk rendelkezésre, amely könnyen hozzáférhető palládium-katalizátorokkal kivitelezhető.

Így találtuk a bevezetőben ismertetett eljárást.

A (IIIa) általános képletű fenil-boronsavak, ezek (IIIb) általános képletű észterei és (IIIc) általános képletű anhidridjei, melyeket a következőkben „III vegyületek”-nek nevezünk, általánosan ismertek, vagy önmagában ismert módon állíthatók elő (ezzel kapcsolatosan lásd például Org. Synth. Coll., IV. köt., 68. oldal).

Előnyös szerves R' csoportok:

– alkil- és alkenilcsoportok, különösen az 1–12 szénatomosak, mint a metil-, etil-, propil-, butil- és alilcsoport,

– alkil-karbonil- és alkoxi-karbonil-csoportok, különösen a 2–6 szénatomosak, mint az acetyl-, metoxi-karbonil- és etoxi-karbonil-csoport,

– cikloalkilcsoportok, különösen a 3–10 szénatomosak, mint a ciklopentil-, ciklohexil- és metil-ciklohexil-csoport, valamint

– fenil- és fenoxycsoport.

Az R' C-organikus csoportnak a reakciókörülmények között inert szubsztituensei a halogénatomok és emellett az alkil- és alkoxicsoportok.

További C-organikus R' csoportok:

– a ciano- és a formilcsoport (–CHO).

Az anhidridek normális körülmények között olyan termékek, amelyek két vagy több ekvivalensnyi (IIIa) általános képletű fenil-boronsav vízkilépés melletti összekapcsolódása útján képződnek, és B–O–B intermolekuláris kötések tartalmazznak. Előnyösek a (IIIc) általános képletű ciklikus anhidridek.

A III bórvegyületekre vonatkozó anyagmennyiség- adatokra vonatkozóan a következőket kell figyelembe

venni. Ezek a mennyiségi adatok mindig fenil-boronsav ekvivalens mennyiségekre vonatkoznak.

Általában olyan (IIIb) általános képletű alkil-észterek használhatók, melyekben az R¹ szubsztituens jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport. Előnyös (IIIb) általános képletű alkil-észterek a dimetil-észter és a dietil-észter.

Előnyös módon a találmány szerinti eljárásnál a (IIIa) általános képletű fenil-boronsavakból indulunk ki.

Továbbá előnyösen olyan III bórvegyületekből indulunk ki, amelyekben az R szubsztituens jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom, és különösen metilcsoport, fluor- vagy klóratom.

Kiindulási anyagként ezenkívül az olyan III bórvegyületek előnyösek, melyek (IIIa), (IIIb) vagy (IIIc) általános képletében n értéke 1, és különösen előnyösen 0.

Egész különösen előnyösek (IIIa) általános képletű kiindulási vegyületként a 4-metil-fenil-boronsav, a 4-fluor-fenil-boronsav és mindenképp a 4-klór-fenil-boronsav.

Előnyösen olyan (II) általános képletű nitro-klór-benzolokból indulunk ki, amelyek egyetlen nitrocsoportot tartalmazznak (m=1), különösen 4-nitro-klór-benzolból vagy mindenképp 2-nitro-klór-benzolból.

A III bórvegyületeket (fenil-boronsav ekvivalensben) a (II) általános képletű vegyületekre számítva normális körülmények között 20%-ig terjedő feleslegben, különösen előnyösen ekvimoláris mennyiségben használjuk.

Bázisként szerves bázisok, mint például terciér aminok használhatók. Előnyösen például trietil-amint vagy dimetil-ciklohexil-amint használunk.

Bázisként előnyösen alkálifém-hidroxidokat, alkáliföldfém-hidroxidokat, alkálifém-karbonátokat, alkáliföldfém-karbonátokat, alkálifém-hidrogén-karbonátokat, alkálifém-acetátokat, alkáliföldfém-acetátokat, alkálifém-alkoholátokat vagy alkáliföldfém-alkoholátokat használunk keverék formájában vagy különösen egyenként.

Bázisként különösen előnyösek az alkálifém-hidroxidok, alkálifém-karbonátok, alkáliföldfém-karbonátok és alkálifém-hidrogén-karbonátok.

Különösen előnyösek bázisként az alkálifém-hidroxidok, például a nátrium-hidroxid és a kálium-hidroxid, valamint az alkálifém-karbonátok és alkálifém-hidrogén-karbonátok, például a lítium-karbonát, nátrium-karbonát és kálium-karbonát.

A találmány szerinti eljárásnál a bázist előnyösen a III bórvegyületre számított 100–500, különösen előnyösen 150–400 mol% mennyiségben használjuk.

Alkalmas palládiumkatalizátorok a palládium-ligandum komplexek, amelyekben a palládium oxidációs foka 0, a palládium sói komplex ligandumok jelenlétében vagy adott esetben a hordozóanyagra felvitt fém-palládium, előnyösen komplex ligandumok jelenlétében.

Alkalmas komplex ligandumok a semleges ligandumok, mint a triaril-foszfánok, amelyeknek arilgyűrűi adott esetben szubsztituáltak lehetnek. A palládiumkomplexek vízdoldhatósága a következő szubsztituensekkel javítható: szulfonsav-só-csoportokkal, szulfonsavcsoportokkal, karbonsav-só-csoportokkal, karbonsavcsoportokkal, foszfonsav-só-csoportokkal, foszfonsavcsoportokkal, foszfóniumcsoportokkal, peralkil-ammónium-csoportokkal, hidroxicsopottokkal és poliétercsoportokkal.

A 0 oxidációs fokú palládiumot tartalmazó palládium-ligandum komplexek közül előnyösen a tetra-kisz(trifenil-foszfán)-palládiumot és emellett a tetra-kisz[tri(o-tolil)-foszfán]-palládiumot használjuk.

A palládiumnak azokban a sóiban, amelyeket komplex ligandumok jelenlétében használunk, a palládium normális körülmények között kétszeresen pozitív oxidációs fokon van jelen. Előnyösen palládium-acetátot vagy palládium-kloridot használunk.

Rendszerint az előzőekben említett komplex ligandumok, különösen a trifenil-foszfán 2–6 ekvivalens mennyiségét a palládiumsó egyekvivalensnyi mennyiségével kombináljuk [lásd például J. Org. Chem. 49, 5240 (1984)].

Az ilyen oldható palládiumkomplexek különösen általánosan ismertek [lásd például Angew. Chem. 105, 1589 (1993)], úgyhogy további leírásukra nincs szükség.

A fém-palládiumot előnyösen porított formában vagy hordozóanyagban használjuk, mint aktív szénre felvitt palládium, alumínium-oxidra felvitt palládium, bárium-karbonátra felvitt palládium, bárium-szulfátra felvitt palládium, kalcium-karbonátra felvitt palládium, alumínium-szilikátokra, például montmorillonitra felvitt palládium, szilícium-dioxidra felvitt palládium alakjában, minden esetben 0,5–12 tömeg% palládiumtartalommal. Ezek a katalizátorok a palládium és a hordozóanyag mellett további anyagokat, például ólmot tartalmazhatnak.

Különösen előnyös az adott esetben hordozóanyagra felvitt fém-palládium felhasználása mellett az előzőekben említett komplex ligandumok felhasználása is, különösen trifenil-foszfán, mint komplex ligandum jelenlétében aktív szénre felhordott fém-palládiumé, ahol a trifenil-foszfánban lévő fenilcsoportok összesen 1–3 sulfonátcsoportot hordoznak.

A fém-palládium egy ekvivalens mennyiségére számítva általában 1–3 ekvivalens mennyiségű nevezett komplex ligandumot használunk.

A találmány szerinti eljárásban a (II) általános képletű vegyületre számítva a palládiumkatalizátort 0,01–10, előnyösen 0,05–5, különösen előnyösen 0,1–3 mol%-ban használjuk.

A találmány szerinti eljárás vizes fázisból és szilárd fázisból – vagyis katalizátorból – álló kétfázisú rendszerben végezhető. A vizes fázis itt a víz mellett még egy vízben oldódó szerves oldószert is tartalmazhat.

A találmány szerinti eljáráshoz alkalmas szerves oldószerek például az éterek, mint például az 1,2-dimetoxi-etán, dietilén-glikol-dimetil-éter, tetrahidrofurán, dioxán és a terc-butil-metil-éter, szénhidrogének, például a hexán, heptán, ciklohexán, benzol, toluol és xilol, alkoholok, például a metanol, etanol, propanol, izopropil-alkohol, az etilén-glikol, butanol, *szek*-butanol és *terc*-butanol, ketonok, például az acetone, etil-metil-keton és dimetil-formamid, dimetil-acetamid és az N-metil-pirrolidon, egyenként vagy keverék alakjában.

Előnyös oldószerek az éterek, például az 1,2-dimetoxi-etán és a tetrahidrofurán, szénhidrogének, például a ciklohexán, toluol és xilol, alkoholok, például az etanol, propanol, izopropil-alkohol, butanol és a terc-butanol, egyenként vagy keverék alakjában.

Egy különösen előnyös kivitelezési módnál a találmány szerinti eljárásban vizet, egy vagy több vízben nem oldható oldószert és egy vagy több oldható oldószert használunk, például víz-toluol-etanol elegyet vagy víz-toluol-tetrahidrofurán elegyet, minden esetben előnyösen 1:2:1 arányban.

Az oldószert össz mennyisége normális körülmények között egy mol (II) általános képletű vegyületre számítva 300–500 és előnyösen 2000–700 g.

Az eljárás kivitelezése céljából a (II) általános képletű vegyületet, a III bórvegyületet, a bázist és a palládiumkatalizátort katalitikus mennyiségét célszerűen víz és egy vagy több inert szerves oldószert elegyéhez adjuk, és 0–150 °C, előnyösen 30–120 °C hőmérsékleten 1–50, előnyösen 2–24 órán át keverjük.

A reakció az ilyen eljárások kivitelezésére alkalmas szokásos berendezésben végezhető, úgyhogy erre vonatkozóan további adatok nem szükségesek.

A reakció befejezése után a szilárd anyagként jelen lévő palládiumkatalizátort például szűrővel elválasztjuk, és a nyersterméket megszabadítjuk az oldószertől, illetve oldószerektől.

A vízben teljesen nem oldódó termékek esetében a vízben oldódó palládiumkatalizátorokat vagy komplex ligandumokat a víznek a nyersterméktől történő elválasztásánál teljesen elkülönítjük.

Ezután a terméket a szakember által ismert és mindenkor termékekhez igazított módszerekkel, például átkristályosítással, desztillációval, szublimálással, zónaolvasztással, olvadékkristályosítással vagy kromatográfiával tovább tisztítjuk.

A reakció végén a szilárd anyag formájában lévő katalizátort könnyen elválasztható, regenerálható és újra felhasználható az eljárásban, ami által az eljárási költségek csökkenését érjük el, és a kapott termékeket megszabadítjuk a palládiumtól.

A találmány szerinti eljárással például a következő vegyületek állíthatók elő:

- 4'-fluor-2-nitro-bifenil,
- 4'-metil-2-nitro-bifenil,
- 4'-metoxi-2-nitro-bifenil,
- 4'-bróm-2-nitro-bifenil,
- 3'-fluor-2-nitro-bifenil,
- 3'-klór-2-nitro-bifenil,
- 3'-bróm-2-nitro-bifenil,
- 3'-metil-2-nitro-bifenil,
- 3'-metoxi-2-nitro-bifenil,
- 4'-fenil-2-nitro-bifenil,
- 4'-(trifluor-metil)-2-nitro-bifenil,
- 4'-fluor-4-nitro-bifenil,
- 4'-klór-4-nitro-bifenil,
- 4'-bróm-4-nitro-bifenil,
- 4'-metil-4-nitro-bifenil,
- 4'-ciano-4-nitro-bifenil,
- 2-nitro-bifenil,
- 4-nitro-bifenil.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületeket nagy kitermeléssel és jó tisztaságban szolgáltatja.

A találmány szerinti eljárással nyerhető nitro-bifenilek alkalmasak bifenil-aminok előtermékeiként, amelyek a maguk részéről gombaölő növényvédőszer-hatóanyagok közbelső termékei (lásd az EP-A 545099 számú szabadalmi iratot).

4'-Klór-2-nitro-bifenil-szintézise

1. példa

9,45 g 2-nitro-klór-benzol és 10,3 g 4-klór-fenilboronsav 60 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben és inert atmoszféra alatt hozzáadjuk 9,6 g nátrium-hidroxid 60 ml vízzel készült oldatát. Ezután az elegyhez hozzáadjuk 70 mg palládium(II)-acetát és 370 mg trifenil-foszfán elegyét. Az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett keverés közben addig forraljuk (70 °C-on), míg a 2-nitro-klór-benzol elreagál (körülbelül 8 óra). Lehűlés után a reakcióelegyhez 80 ml vizet és 80 ml terc-butil-metil-étert adunk, és a szerves fázist elválasztjuk. 10 g szilikagélen végzett szűrés és az oldószer elpárologtatása után a cím szerinti vegyület 13,95 g-ját kapjuk 95%-os tisztaságban (GC).

2. példa

4,7 g 2-nitro-klór-benzol és 5,6 g 4-klór-fenilboronsav 30 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készült oldatához keverés közben és inert atmoszféra alatt hozzáadjuk 8 g nátrium-karbonát 30 ml vízzel készült oldatát. Ezután a reakcióelegyhez 320 mg aktív szén palládiumot (10 tömeg%) és 320 mg trifenil-foszfánt adunk. Az elegyet keverés közben, visszafolyatós hűtő felhasználása mellett addig forraljuk, míg a 2-nitro-klór-benzol elreagál (körülbelül 22 óra). Lehűlés után a reakcióelegyhez 50 ml vizet és 50 ml terc-butil-metil-étert adunk, és a szerves fázist elválasztjuk. Szűrés és az oldószer elpárologtatása után 6,7 g cím szerinti vegyületet kapunk 92,7%-os tisztasággal (GC).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű nitro-bifenilek – amely képletben m értéke 1 vagy 2;

R jelentése halogénatom, –R' vagy –OR' általános képletű csoport;

R' jelentése C-organikus csoport, mely a reakciókörülmények között inert csoportokat hordozhat;

5 n értéke 0, 1, 2 vagy 3, és abban az esetben, ha n jelentése 2 vagy 3, akkor az R csoportok különbözők is lehetnek –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű klór-nitro-benzolt, egy bázist és egy palládiumkatalizátort, így (a) palládium-triaril-foszfán komplexet, melyben a palládium oxidációs foka 0, (b) palládiumsót trifenil-foszfán, mint komplexligandum jelenlétében, vagy (c) adott esetben hordozóra felvitt fémpalládiumot egy triaril-foszfán jelenlétében, oldószerben egy (IIIa) általános képletű fenil-boronsavval, annak egy (IIIb) általános képletű alkil-észterével – ahol R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport – vagy anhidridjével reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű vegyületként 2-nitro-klór-benzolt használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (IIIa) általános képletű fenil-boronsavból indulunk ki, amely csak a 4-helyzetben szubsztituált, és (II) általános képletű vegyületként 2-klór-nitro-benzolt használunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (IIIa) általános képletű fenil-boronsavat használunk, amely a 4-helyzetben fluor-, klóratomot vagy metilcsoportot hordoz.

30 5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (IIIa) általános képletű vegyületként 4-klór-fenil-boronsavból indulunk ki.

35 6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti (a) palládiumkatalizátorként tetrakis(trifenil-foszfán)-palládiumot használunk.

7. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igénypont szerinti (b) katalizátort használunk.

40 8. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti (c) palládiumkatalizátorként aktív szénre felvitt fémpalládiumot használunk olyan trifenil-foszfán jelenlétében, amelynek fenilcsoportjai összesen 1–3 szulfonátcsoporttal vannak szubsztituálva.

