

Fémorganikus módszerek alkalmazása szén-14 izotóppal jelzett peszticid intermedierek szintéziseiben

FAIGLNÉ BIRKÁS Erzsébet¹*, KLING Ferenc¹, ALEXIN András¹, FUCHS Aliz¹,
THURNER Angelika² és FAIGL Ferenc²

¹Izotóp Intézet Kft. Szintézis üzletág, Konkoly-Thege Miklós út 29-33, 1121 Budapest, Magyarország

²MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A növényvédőszer kutatása, fejlesztése, engedélyeztetése során fontos szerepet játszanak az izotópjelzett hatóanyag molekulák. A jelzett vegyületeket elsősorban a peszticid metabolizmusának vizsgálataiban, illetve a szermaradványok élő szervezetekben, élelmiszerekben, környezetben történő kimutatásához használják fel. A jelzések történhetnek stabil vagy radioizotópokkal. A ¹⁴C-jelzett vegyületek különösen elterjedtek ezekben a vizsgálatokban az alábbi előnyök miatt:

- stabil jelzési pozíció,
- hosszú felezési idő (kb. 6000 év),
- nagyérzékenységű detektálási lehetőség.

A ¹⁴C-jelzés pozícióját a feltételezett metabolizmus alapján határozzák meg a farmakológusok. A megfelelő pozícióban jelzett molekulák szintézise általában nem valósítható meg az ipari vagy szokványos laboratóriumi eljárások analógiájára, hanem rendkívül egyszerű alapvegyületeken keresztül – [¹⁴C]szén-dioxidból kiindulva – kell felépíteni a célvegyületet. A szintéziseket néhány millimólos léptékben úgy kell kivitelezni, hogy a radiokémiai termelés a lehető legnagyobb legyen. Ehhez jó hozamú, nagy szelektivitású reakciókat kell választani. Emellett a szintézisek időigénye is nagyon fontos szempont, így sok esetben az optimális megoldást kell megtalálni a hozamok és az időigény figyelembe vételével.

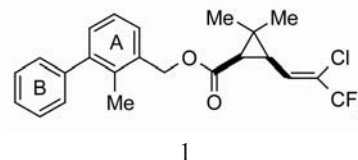
Ezen követelményeknek gyakran megfelelnek a fémorganikus vegyületekkel végzett reakciók. Különösen jól alkalmazható az irányított metallálás aktivált butil-lítiummal vagy lítium-amidokkal, illetve az átmeneti-fémekkel katalizálható keresztkapcsolási reakció.

Jelen közleményünkben két jellegzetes példán keresztül mutatjuk be ¹⁴C-jelzett peszticid intermedierek fémorganikus módszerek alkalmazásával történő előállítását. Mindkét esetben az volt a feladat, hogy ¹⁴C-jelzett benzolból ([U-¹⁴C]benzol) építsük fel a célmolekulákat. Az [U-¹⁴C]benzolt ismert eljárással bárium-[¹⁴C]karbonáttól acetilénen keresztül állítjuk elő, és számos növényvédőszer- és gyógyszerhatóanyag vagy intermedierjeik szintézisében használjuk kiinduló anyagként.

2. Eredmények

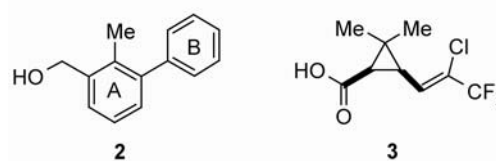
2.1. ¹⁴C-jelzett bifenthrin szintézisének fejlesztése

A bifenthrin (**1**) kémiai neve: (*Z*)-*cis*-3-(2-klór-3,3,3-trifluor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciklopropán-karbonsav 3-fenil-2-metilbenzil-észter, szerkezeti képlete az 1. ábrán látható.



1. Ábra. A bifenthrin szerkezete.

A Chemical Abstract és Beilstein adatbázisokban történő kutatások eredményeként megállapítottuk, hogy a célvegyület ¹⁴C-jelzésére nem található irodalmi adat. A biológiai vizsgálatokhoz az **1** észter alkoholkomponensének A gyűrűjében ¹⁴C-izotópot tartalmazó izotopomerre volt szükség. A feladat megoldásához hatékony eljárást kellett kifejleszteni az észter alkoholkomponensének (**2**, 2. ábra) szintézisére ¹⁴C-izotópjelzett benzolból kiindulva és



2. Ábra. A bifenthrin alkohol- és savkomponense.

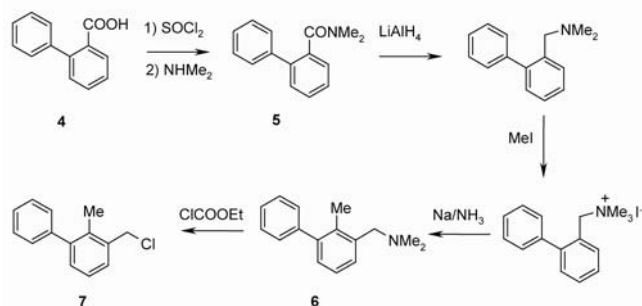
elő kellett állítani a radioizotópot nem tartalmazó savkomponens (cyhalotronsav, *cis*-(*Z*)-3-(2-klór-3,3,3-trifluor-1-propenil)-2,2-dimetil-ciklopropánkarbonsav, **3**) is, hiszen ez utóbbi sem kapható kereskedelmi forgalomban.

2.1.1. A ¹⁴C-jelzett **2** alkohol szintézise

A bifenthrin (**1**) előállításáról főleg szabadalmi leírásokban számolnak be.¹⁻³ A **2** alkohol előállítására ismert egyik eljárás szerint² 2-fenil-benzoészterből (**4**) indulnak ki, majd ebből savkloridon keresztül dimetilamid-származékot készítenek (**5**, 3. ábra). Lítium-alumínium-hidrides redukció után a *tercier* amin metil-jodiddal kvaternerezik és a söt cseppfolyós ammóniában oldott nátrium segítségével 3-dimetilaminometil-2-metil-1,1'-bifenillé (**6**) rendezik át. A **6** vegyületből klórhangyasav-etilészterrel nyerik a 3-

*Tel.: +36 1 3910843; fax: +36 1 3959247; e-mail: synthesis@izotop.hu

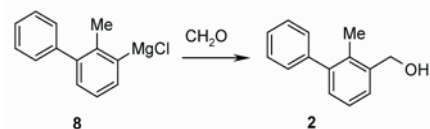
fenil-2-metil-benzilkloridot (7), amiből az alkohol könnyen előállítható.



3. Ábra. A 3-fenil-2-metil-benzilklorid (7) szintézise.

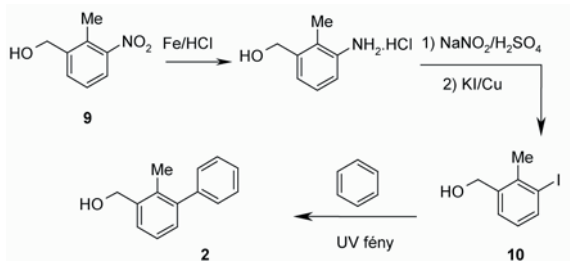
A receptúra alapján számított össztermelés 19 %, de a ^{14}C -jelzett benzolból történő ilyen előállításához még meg kellene oldani a 2-fenil-benzoecav (4) szintézisét is, ami minimum négy lépés (halogénezés, Suzuki-kapcsolás, monometallálás, szén-dioxidos reakció) és ez jelentősen csökkentené a termelést.

Egy másik találmányi leírásban⁴ a 3-fenil-2-metil-klór-benzolból készült Grignard-reagenst (8) reagáltatják formaldehid polimer diacetátjával. A 8 reagens előállításához szükséges ^{14}C -jelzett 3-fenil-2-metil-klór-benzol szintézise például toluolból lenne megvalósítható a *para*-helyzet átmeneti megvédése (szulfonálás) utáni oxidatív diklórozással, majd a védőcsoport eltávolításával és a 2,6-diklór-toluolból készített mono-magnézium-klorid palládium korom jelenlétében bróm-benzollal megvalósított kapcsolásával.⁵ Ugyanerre az aromás kapcsolási reakcióra nikkell(II)-klorid katalizátor használatát is leírták. Irodalmi analógiák alapján a 8 reagens előállítására toluolra számítva 12-15%-os össztermeléssel lenne megvalósítható, tehát az izotópjelzett benzolra számítva a 2 alkohol hozama nagyon kicsi lenne (4. ábra).



4. Ábra. A 2 benzilalkohol előállítása a 8 Grignard-vegyületből.

Ugyancsak ismert a 2 alkohol előállítására egy 2-metil-3-nitro-benzilalkoholból (9) induló eljárás is (5. ábra).⁶

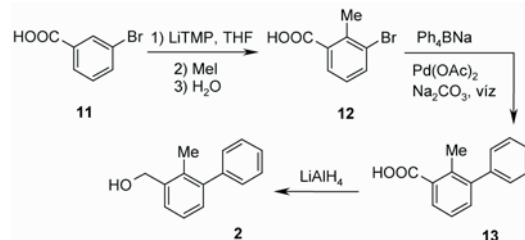


5. Ábra. A 2 alkohol szintézise 2-metil-3-nitro-benzilalkoholból.

Ekkor a nitrocsoport Béchamp-redukcióját követően diazotálással és rézpor jelenlétében kálium-jodidos elfőzéssel kapják meg a 10 intermediert, amelyet UV fényel besugározva reagáltatnak nagy feleslegű benzollal.

A szintézis össztermelése 15 %, de itt is meg kell oldani a 9 vegyület jelzett benzolból történő előállítását, ami további 4-6 lépést jelent és regioselektivitási gondok miatt csak igen kis termelést érhetnénk el.

Mortier és munkatársai 2003-ban publikálták a 3-halogén-benzoecavak szelektív C2-es helyzetű metallálására vonatkozó új módszerüket.⁷ Eszerint a 3-bróm-benzoecav (11) -50 °C-on lítium-2,2,6,6-tetrametil-piperiddel a C2-es helyzetben metallálható és metil-jodid feleslegével a fémorganikus intermedier 3-bróm-2-metil-benzoecavvá (12) alakítható (6. ábra). A tiszta 12 vegyületet átkristályosítás után 44%-os hozammal kapták meg.



6. Ábra. A 2 alkohol előállítása 3-bróm-benzoecavból.

Ez a reakció feladatunk megoldása szempontjából azért figyelemre méltó, mert a gyűrűben ^{14}C -jelzett benzoecav előállítása laboratóriumunkban napi rutinfeladat, a kiindulási anyag tehát könnyen hozzáférhető. Emellett a 12 vegyületben lévő brómatom fenilcsoportra történő cseréjével és ezt követő hidrides redukcióval egyszerűen előállíthatjuk a 2 alkoholt.

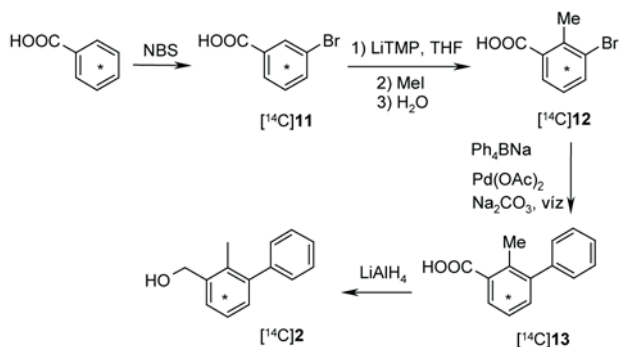
Az irodalomban számos módszer ismert a benzoecav brómozására. Így például kénsav-trifluoecetav keverékében N-bróm-szukcinimiddel 48 óras reakcióban 70-80%-os termeléssel kapták meg a tiszta 11 vegyületet.⁸ Bár a 12 intermedier arilezésére leírást nem találtunk, a 3-bróm-benzoecav és fenil-boronsav Suzuki-kapcsolására számos példa ismert az irodalomban. Mi ezek közül az egyik legújabb módszert, a ligandmentes palládium-katalizátorral vizes oldatban megvalósított kapcsolást választottuk.⁹ A 2-metil-csoport esetleges zavaró hatása csak kísérleti úton dönthető el. A Suzuki-kapcsolás eredményeként kapott 13 karbonsav redukciója ugyancsak irodalmi analógiák alapján várhatóan 90 % körüli termeléssel valósítható meg.

A könnyen hozzáférhető alapanyag, a rövid szintézisút és a várható jó össztermelés miatt a benzoecav intermedieren keresztül vezető szintézis fejlesztését tűztük ki célul.

A szintézistervnek megfelelően először a laboratóriumunkban előállított ^{14}C -jelzett benzolból ismert úton benzoecavat állítottunk elő. A benzoecav brómozását tömény kénsav és trifluoecetav keverékében N-bróm-szukcinimiddel valósítottuk meg. Megállapítottuk, hogy a reakció 40 °C-os vízfürdőn 48 óra alatt megy végbe 1,2 ekvivalens NBS alkalmazásakor. Az NBS felesleg a feldolgozás során eltávolítható és így a nyersterméket 92-94 %-os hozammal kaptuk meg. A metilészter gázkromatográfiás vizsgálata, illetve $^1\text{H-NMR}$ mérések szerint a nyers termék 2-5 % benzoecavat és nyomokban dibrom-benzoecavat tartalmazhat. Ezeketől a szennyezőktől etil-acetát/hexán elegyben történő átkristályosítással sikerült megtisztítani a 11 intermediert.

A **11** → **12** átalakítás optimális körülményeit kísérlet-sorozattal határoztuk meg. Megállapítottuk, hogy a **11** vegyület lítiálását -51(-53) °C belső hőmérsékleten 85 percig folytatva érhetjük el a legjobb hozamot. A mellékreakciók annak köszönhetőek, hogy a képződő lítiumvegyület az adott körülmények között labilis, lítium-bromid lép ki a molekulából és az így keletkező rendkívül reakcióképes dehidroarén a jelen lévő 2,2,6,6-tetrametil-piperidinnel (TMP) a megfelelő anilinszármazékot adja. Emellett kismértékben bróm-lítium csere is bekövetkezik és valószínűleg a 3-lítio-benzoecav lítiumsó alakul benzoec-savvá a reakcióelegy megbontásakor. Fentiek miatt a kidolgozott optimális molarányok (15 mmól benzoecsav, 30 mmól BuLi, 34 mmól TMP) hőmérséklet és reakcióidő betartása rendkívül fontos a megfelelő minőségű és mennyiségű (≈ 42 %) nyerstermék előállításához. Megállapítottuk azt is, hogy a nyerstermék csontszenes derítése és etil-acetát/hexán elegyből történő átkristályosítása 95 % feletti tisztaságú **12** intermedier előállítását teszi lehetővé.

A **12** vegyület Suzuki-reakcióját irodalmi analógiák alapján valósítottuk meg (7. ábra). A kísérleti tapasztalatok azt mutatják, hogy vizes nátrium-karbonát oldatban, 0,5 mól % Pd(OAc)₂ katalizátor jelenlétében nátrium-tetrafenilboráttal hajtható végre legjobban a reakció. A kapcsolás fenil-boronsavval is megvalósítható, de lassabban és rosszabb termeléssel. A kapcsolási reakció érzékeny a **12** brómvegyület tisztaságára.



7. Ábra. A ¹⁴C-jelzett **2** alkohol benzoecsavból kiinduló szintézise (a ¹⁴C-jelzett molekularész csillaggal jelölve).

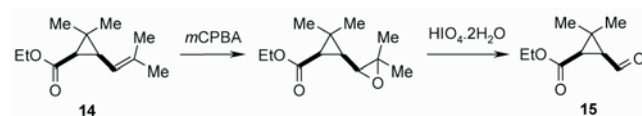
Megfelelő minőségű (95%) intermedierből 4,5 órás reakcióban 90% feletti konverzióval kaptuk meg a várt **13** vegyületet. A 3-fenil-2-metil-benzoecsav ugyancsak etil-acetát/hexán elegyből kristályosítható át. A **13** sav közvetlenül, vagy metilészterén keresztül redukálható a megfelelő alkohollá. A redukció kvantitatív termeléssel adta a várt **2** alkoholt, GC és NMR mérések szerint 96 % feletti tisztaságban.

Az általunk kidolgozott eljárással a **2** alkoholt benzoecsavra számítva 8 %-os össztermeléssel kaptuk meg. A kritikus metilezési lépés utáni tisztítás során inaktív intermedierrel hígítva a radiokémiai termelés javítható.

2.1.2. A savkomponens (3) szintézise

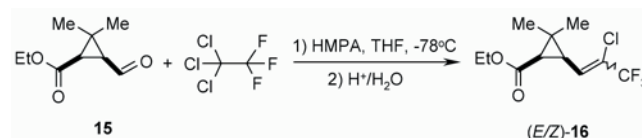
A savkomponens szintézisét egy szabadalmi leírás alapján¹ *cis*-krizantémsav-észterből (**14**) kiindulva, caronaldehid

(**15**) keresztül valósítottuk meg (8. ábra). Eszerint a *cis*-krizantémsav etilészter kettős kötését először 3-klórperbenzoecsav nátriumsóval epoxiddá alakítottuk, majd éter-tetrahydrofuran elegyben 0 °C-on ekvivalens mennyiségű perjódssavval valósítottuk meg az oxidáció második lépését.



8. Ábra. A 15 caronaldehid előállítása *cis*-krizantémsav etilészterből.

A caronaldehidből (**15**) Wittig-reakcióban¹ alakítottuk ki a 2-trifluormetil-2-klór-vinil oldalláncot tartalmazó cyhalotronsav etilészter (**16**, 9. ábra). A reakcióban kialakuló olefin részegység *Z* és *E* izomerek közel 6:4 arányú keveréke lett, ezért gondoskodni kellett a *Z/E* izomerek szétválasztásáról.

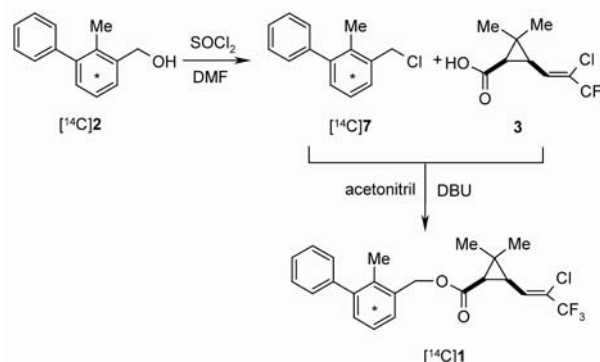


9. Ábra. Az (*E/Z*)-16 cyhalotronsav etilészter szintézise.

Ehhez az *E/Z* izomerkeveréket tartalmazó **16** észtert alkoholos nátrium-hidroxid oldattal forralva hidrolizáltuk. Az oldószer lepárlása, savanyítás, éteres extrakció és derítés után 95 % körüli termeléssel kaptuk meg a cyhalotronsav (**3**) *E/Z* izomerkeverékét. A termék vékonyrétegekromatográfian egységes, ¹H-NMR spektruma alapján a kettőskötés-izomereknek az észter esetében már megfigyelt keveréke (*E/Z* = 40/60). A bifenthrin szintéziséhez szükséges (*Z*)-**3** izomert a szakirodalomban³ talált kvalitatív leírás alapján hexánból történő többszörös átkristályosítással nyertük ki a keverékből (98 %-os *Z*-izomer tartalom, az átkristályosítás hozama 78 %).

2.1.3. ¹⁴C-jelzett bifenthrin minta előállítása

A fentiek szerint előállított **3** karbonsavat a benzilcsoport gyűrűjében ¹⁴C-jelzett **2** alkoholból készült **7** benzil-kloriddal reagáltattuk. A kapcsolást DBU jelenlétében szobahőmérsékleten 30 órán át kevertetve végeztük, így a ¹⁴C-jelzett bifentrinhez jutottuk 90 % feletti termeléssel (10. ábra).



10. Ábra. A ¹⁴C-jelzett bifenthrin előállítása.

2.2. ¹⁴C-jelzett ftálimid szintézisének fejlesztése

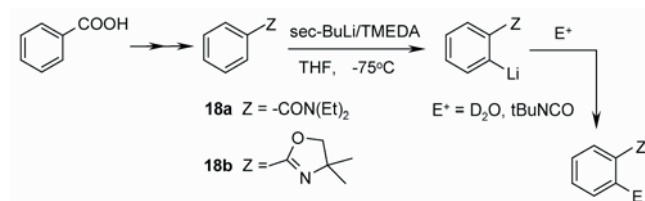
A ftálimid régóta használt szerves kémiai reagens és szintézis intermedier, de az [U-¹⁴C]fenilgyűrűt tartalmazó izotopomer előállítására nem találtunk példát a szak-irodalomban. A fenilgyűrűben ¹⁴C-jelzett izotopomerek közül az [1,2-¹⁴C₂]ftálimid ismert.¹⁰ Ezt a vegyületet a megfelelően ¹⁴C-jelzett maleinsavanhidrid és butadién cikloaddíciójából kapott [1,2-¹⁴C₂]-1,2,3,6-tetrahidro-ftálsavanhidridből készítették úgy, hogy az intermediert ecetsavban brómmal reagáltatva aromatisztálták és szublimálással nyerték ki a [1,2-¹⁴C₂]ftálsavanhidridet. Ez utóbbit ammónium-hidroxiddal reagáltatták, a félamid-ammóniumsót 270-280 °C közötti hőmérsékleten tartották néhány percig, majd a képződött [1,2-¹⁴C₂]ftálimidot szublimálták.

Ugyancsak ismert az irodalomban az egyik karbonilcsoporton ¹⁴C-jelzett ftálimid.¹¹ Ezt a vegyületet az izotópjelzett 2-metil-benzoosav oxidációjával kapott ftálsav ammóniumsójának hevítésével nyerték.

A fenilgyűrűben két ¹³C-atomot tartalmazó izotopomert 1984-ben ausztrál kutatók előállították¹² a megfelelően jelzett ftálsav ecetsavanhidriddel és ammónium-hidroxiddal végzett reakciójában, a ftálsavanhidridre számított 85 %-os termeléssel. A ftálimid ftálsavból történő előállítására az irodalomban számos módszer található.¹³⁻¹⁵

Mi a ¹⁴C-jelzett ftálimid előállítására ismét a fenilgyűrűben U-¹⁴C-jelzett benzoosavból kiinduló utat választottuk, hiszen az [U-¹⁴C]benzol és az ebből előállított benzoosav rutinszerűen gyártott intermedierek laboratóriumunkban. A szintézist superbázisok alkalmazásával szándékoztuk megvalósítani.

A ftálsav fémorganikus úton történő előállítására ugyan nem találtunk irodalmi adatot, de a benzoosav és származékainak *ortho*-helyzetű litiálására három módszert is leírtak. Az egyik eljárás szerint a benzoosavat *tercier* benzamiddá (**18a**) vagy oxazolinná (**18b**) alakítják, majd az így nyert származékot *ortho*-helyzetben litiálják. A fémorganikus intermediert ezt követően a megfelelő elektrofilrel reagáltatják (11. ábra).^{16, 17}



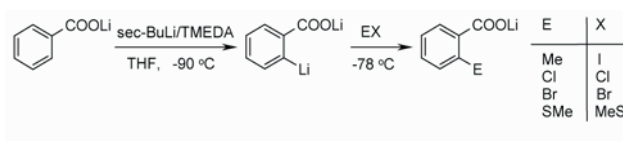
11. Ábra. Védett benzoosavszármazékok metallálási reakciói.

A másik lehetőség a 2-brom-benzoosav és butil-lítium reakciója (12. ábra).¹⁸



12. Ábra. 2-Litio-benzoosav lítiumsó előállítása halogén-fém kicserélési reakcióval.

Mortier és munkatársai a benzoosavat lítiumsóvá alakítva -90 °C-on TMEDA jelenlétében *sec*-butil-lítiummal *ortho*-helyzetben metallálták (13. ábra).¹⁹

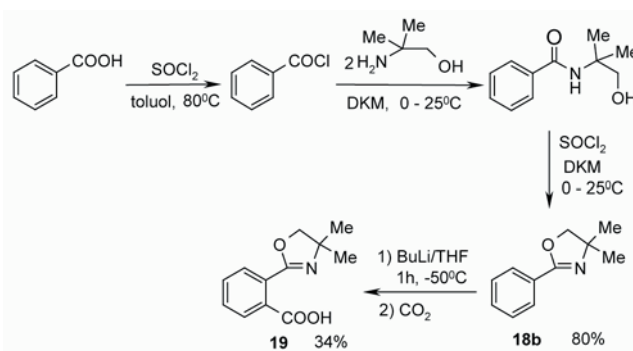


13. Ábra. Benzoosav lítiumsó *ortho*-metallálása, majd reakciók elektrofilekkel.

A felsorolt irodalmi módszerek közül az oxazolinként védett benzoosavból és a benzoosav lítiumsóból kiinduló reakciókat vizsgáltuk.

2.2.1. Védett benzoosavból (**18b**) kiinduló szintézis

A **18b** oxazolint irodalmi analógiák alapján állítottuk elő (14. ábra), majd *ortho* helyzetben metalláltuk úgy, hogy -50 °C-on tetrahydrofurános oldatban butil-lítiummal reagáltattuk. A fémorganikus intermedierekhez ezt követően szárazjeget adtunk. Feldolgozás után azonban mindössze 34%-os termeléssel nyertük a **19** dikarbonsav-származékot.

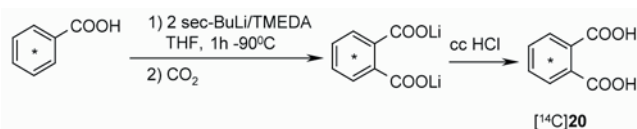


14. Ábra. A **18b** előállítása benzoosavból és metallálása.

A **20** ftálsav előállításához szükség volt a védett ftálsav (**19**) hidrolízisére. A hidrolízist savas (cc. sósav/etanol) és lúgos (tömény NaOH-oldat/etanol, illetve etilén-glikol) körülmények között kíséreltük meg. Etanolos oldatban – mind lúgos, mind savas közegben – a hidrolízis egyáltalán nem ment végbe. Etilén-glikolban 160 °C-on végrehajtva a reakciót, a hidrolízis a VRK-s vizsgálatok szerint 18 óra alatt ugyan lejátszódott, de a ftálsavat (**20**) – az etilén-glikol magas forráspontja és oldhatósági problémák miatt – nem sikerült megfelelő hozammal kinyernünk a reakció-elegyből.

2.2.2. Benzoosav lítiumsójának metallálása

A fenti előzmények után a Mortier és munkatársai¹⁹ által leírt szintézisutat fejlesztettük tovább. A ¹⁴C-jelzett benzoosavat tetrahydrofurános oldatban litiáltuk 2,25 ekvivalens mennyiségű *sec*-BuLi/TMEDA (1:1) elegyével úgy, hogy a *sec*-BuLi és a TMEDA tetrahydrofurános oldatához olyan ütemben adtuk a benzoosav tetrahydro-furános oldatát, hogy a belső hőmérséklet -90 °C (± 2 °C) legyen (15. ábra). A reakció első lépésében lítium-benzoát képződik, majd ez a lítiumsó *ortho*-helyzetben litiálódik.



15. Ábra. ^{14}C -jelzett ftálsav előállítása benzooesav litiálását követő szén-dioxidos reakcióval.

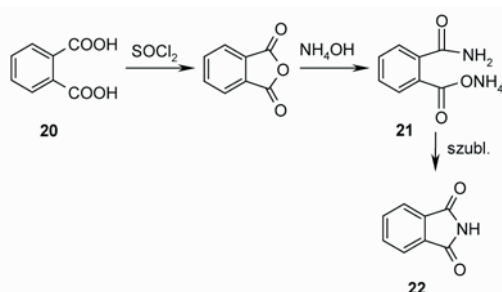
Nagyon fontos a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ -os reakcióhőmérséklet pontos betartása, mivel előlött a *sec*-butil-lítium karboxilcsoportra történő addíciója kerül előtérbe, míg $-90\text{ }^\circ\text{C}$ -nál alacsonyabb hőmérsékleten a litiálás sebessége lényegesen lelassul. A metallálás időigényét vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy 60-70 percnél hosszabb reakcióidő után nem nő a kinyert termék mennyisége. A reakcióelegyhez szárazjeget adtunk, majd szobahőmérsékletre történő felmelegedés után bepároltuk. A maradékhoz 40%-os nátrium-hidroxid oldatot adtunk, éterrel extraháltuk, majd a vizes fázist pH 1-ig savanyítottuk, a kivált kristályos anyagot szűrtük. A nyers termék egy kevés benzooesavat is tartalmaz. Az oldhatósági próbák szerint a benzooesav diklórmetánban könnyen oldódik, a ftálsav viszont nem. Ennek alapján a nyers terméket porítás után diklórmetánban kevertettük, majd szűrtük, így a **20** terméket 92 %-os kémiai tisztasággal nyertük ki.

2.2.3. Ftálimid (22) előállítása ftálsavból kiindulva

A ftálimid előállítására talált irodalmi módszerek közül mind a ftálsav ammóniumsóból kiinduló, mind pedig a ftálsavanhidriden át vezető utat kipróbáltuk. Ez utóbbit természetesen a 2.2.2. pontban leírt úton készített ftálsavból állítottuk elő. Az anhidrides út előnye, hogy belőle ammóniával félamid keletkezik, így a nitrogén már ebben az intermedierben kovalens kötéssel kapcsolódik az egyik karbonilcsoporthoz. Az ammóniumsós eljárásnál ugyanis gyors melegítés hatására ammóniavesztéssel ftálsavanhidriddé alakulhat a kiinduló anyag egy része.

2.2.3.1. Ftálimid készítése ftálsavsavanhidrid intermedieren keresztül

A ftálsav tionil-kloriddal kezelve igen könnyen anhidriddé alakul, ezért úgy jártunk el, hogy a ftálsav és tionil-klorid keverékét két órán át forraltuk, majd a tionil-klorid felesleget desztillációval távolítottuk el a termékből (16. ábra).



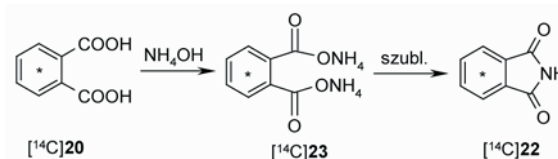
16. Ábra. Ftálimid előállítása ftálsavanhidriden keresztül.

A bepárlási maradékot vizes ammóniával oldódásig melegítettük, majd a vizet szobahőmérsékleten vákuumban ledesztilláltuk a képződött félamid-félsórol (21). A gyakorlatilag kvantitatív termeléssel képződött sót ezután $150\text{--}160\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékletű olajfürdőn tartottuk 2 órán át, majd szublimáló feltétet használva atmoszférikus nyomáson kb. $300\text{ }^\circ\text{C}$ -on szublimáltuk a hevítés hatására

képződött ftálimidet (22). A szublimátum hófehér csillogó kristályos anyag (78% termelés). A terméket ^1H -NMR és ^{13}C -NMR spektruma alapján is azonosítottuk.

2.2.3.2. Ftálimid készítése ftálsav-diammóniumsóból

A ftálsav etanolos oldatához feleslegben vett ammónium-hidroxid vizes oldatát adva képeztük a sót, majd az oldásereket vákuumban ledesztilláltuk és a kapott fehér száraz porszerű maradékot termikus úton alakítottuk ftálimiddé. Ehhez először két órán át $150\text{ }^\circ\text{C}$ -os olajfürdőn kevertettük a szilárd sót (23, 17. ábra), majd atmoszférikus nyomáson kb. $300\text{ }^\circ\text{C}$ -on szublimáltuk. A 78 %-os termeléssel kapott termék a tiszta imid, amit az ^1H -NMR és ^{13}C -NMR mérések is igazoltak. Ezzel a módszerrel állítottuk elő a ^{14}C -jelzett ftálimidet.



17. Ábra. ^{14}C -jelzett ftálimid előállítása diammónium-ftalátból (23).

Annak eldöntésére, hogy a szintézisben kapott, benzooesavat tartalmazó nyers termékből kiindulva megoldható-e a tiszta ftálimid előállítása, modellkísérleteket végeztünk benzooesav-ftálsav keverékekből kiindulva. Az ammóniumsó képzését és a termikus reakciót a fent leírt módon végeztük. Megállapítottuk, hogy ha a kiindulási keverék 10 %-nyi vagy kevesebb benzooesavat tartalmaz, akkor a $300\text{ }^\circ\text{C}$ -on végzett szublimálással kapott termék tiszta, benzooesavamidot nem tartalmaz. Ha azonban 25% benzooesavat tartalmazó keverékből indulunk ki, akkor a szublimátum benzooesavamiddal szennyezett, de a tisztítás oszlopkromatográfiával megoldható.

A kísérletek eredményei alapján tehát a fenilgyűrűben ^{14}C -jelzett ftálimid szintézisére alkalmazott reakcióút a következő volt: a benzooesavat *szek*-butil-lítiummal metalláltuk, majd szén-dioxiddal reagáltattuk és a kapott nyers terméket feldolgozás után diklórmetánnal kikevertük. Az így kapott benzooesavtartalmú ftálsavat ammóniumsóvá alakítottuk és termikus úton ftálimidet képeztünk belőle. A szublimátum vizsgálataink szerint egységes, tiszta anyag. A ^{14}C -jelzett ftálimid ^{14}C -jelzett benzooesavra számított össztermelése 30 %.

3. Összefoglalás

A ^{14}C -jelzett növényvédőszer- és gyógyszerhatóanyagok és intermedierek szintézisében kulcsfontosságú az izotóp-jelzett benzol szelektív funkcionálizálása. A közleményben két, fenilgyűrűben ^{14}C -jelzett célvegyület, a bifenthrin és a ftálimid szintézisében keresztül azt mutattuk be, hogy az irányított metallálás és a keresztkapcsolások (pl. a Suzuki-kapcsolás) hatékony módszerek ^{14}C -jelzett benzolszármazékok előállítására. A bifenthrin ^{14}C -jelzett alkohol-komponensének szintézisében a 3-brom-benzooesav regio szelektív litiálása a kulcs lépés és Suzuki-reakcióval építjük be a B gyűrűt a molekulába. A gyűrűben ^{14}C -jelzett ftálimid előállítása a benzooesav lítiumsó metallálásán keresztül valósítható meg a legjobb eredménnyel.

A közleményben bemutatott ^{14}C -jelzett bifenthrin és ftálimid új, a szakirodalomból eddig nem ismert izotopomerek.

Hivatkozások

1. U.S. Patent Application 83 456 663, 1983; *Chem. Abstr.* **1983**, 106, 156724.
2. U.S. Patent Application 80 168 870, 1980; *Chem. Abstr.* **1982**, 102, 5901.
3. U.S. Patent 4 238 505, 1980; *Chem. Abstr.* **1979**, 98, 72491.
4. WO Patent Application 86 00886, 1986; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 97147.
5. U.S. Patent 4.465 879, 1984; *Chem. Abstr.* **1981**, 101, 191310.
6. U.S. Patent Application 81 265 940, 1981; *Chem. Abstr.* **1981**, 100, 68561.
7. Gohier, F.; Mortier, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2030-2033.
8. Duan, J.; Zhang, L. H.; Dolbier, W. R. *Synlett.*, **1999**, 8, 1245-1246.
9. Bumagin, N. A.; Bykov, V. V. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14437-14450.
10. May, E. L.; Millican, R. C.; Mehler, A. H. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2274-2275.
11. Leaffer, M. A.; Skinner, W. A.; Menn, J. J.; McBain, J. B.; Fancher, L. W. *J. Labelled Comp.* **1967**, 3, 334-338.
12. Brown, R. F. C.; Coulston, K. J.; Eastwood, F. W.; Vogel, C. *Australian J. Chem.* **1988**, 41, 1687-1695.
13. PL Patent Application 81229 625, 1981, *Chem. Abstr.* **1985**, 109, 24512.
14. Nikpour, F.; Kazemi, S.; Shekh, D. *Heterocycles* **2006**, 68, 1559-1564.
15. Peng, Y.; Song, G.; Qian, X. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1927-1931.
16. Sibi, P.; Miah, A.; Sniekus, V. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 737-742.
17. Gschwend, H.; Hamdan, A.: *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2008-2009.
18. Parham, W., Piccirilli, R.M., Paul, M. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1268-1269.
19. Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J.-L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1995**, 10, 1265-1271.

Application of organometallic methods for the synthesis of pesticide intermediates

Selective functionalization of ^{14}C -labelled benzene is an important method for the preparation of isotopically labelled pesticides and medicines or their intermediates. The reported new synthetic methods for the preparation of ^{14}C -labelled bifenthrin and phthalimide demonstrate the usefulness of directed metalation methods and cross-coupling reactions (*e.g.* Suzuki-coupling) in the preparation of isotopically labelled compounds. In the case of the ^{14}C -labelled bifenthrin synthesis regioselective lithiation of 3-bromobenzoic acid was the key step followed by methyl iodide addition and, in a separate step, Suzuki coupling with phenylboronic

acid (Figure 7). Thus, alcohol [^{14}C]**3** was obtained in satisfactory yield. The targeted ^{14}C -labelled bifenthrin was prepared by the esterification of cyhalotronic acid (**3**, Figure 10).

Synthesis of ^{14}C -labelled phthalimide could be accomplished *via* regioselective *ortho* metalation of [^{14}C]benzoic acid lithium salt followed by dry ice quenching. The isolated phthalic acid was converted into its ammonium salt. That salt was heated to 300 °C yielding isotopically labelled phthalimide as a sublimated pure product in 30 % yield based on the [^{14}C]benzoic acid.