



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

255 050

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 14 11 86
(21) PV 8292-86.D

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 120/04,
C 07 C 121/52

(40) Zveřejněno 11 06 87

(45) Vydáno 01 05 89

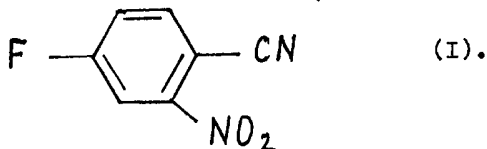
(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc.,
POMYKÁČEK JOSEF, PRAHA

(54)

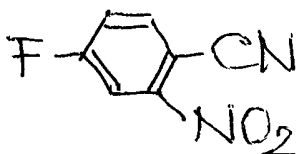
Způsob přípravy 4-fluor-2-nitrobenzonitrilu

Řešení spadá do oboru syntézy aromatických meziproductů vhodných při výrobě léčiv a týká se způsobu přípravy 4-fluor-2-nitrobenzonitrilu vzorce I



Tato látka je meziproduktem výroby psychofarmak, zejména dlouhodobě působícího orálního neuroleptika "isofloxythepinu". Způsob přípravy spočívá v reakci 5-fluor-2-jodnitrobenzenu s kyanidem mědným v amidových rozpouštědlech při zvýšené teplotě. Nejvýhodnější podmínky poskytuje práce v dimethylformamidu nebo hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné při teplotě 90 až 100 °C.

Vynález se týká způsobu přípravy 4-fluor-2-nitrobenzonitrilu vzorce I



(I)

Látka vzorce I je důležitým meziproduktem technické syntesy psychofarmak, zejména dlouhodobě působícího orálního neuroleptika "isofloxythepinu", tj. 2-(4-(7-fluor-2-isopropyl-10,11-dihydrodibenzo(b,f)thiepin-11-yl)-1-piperazinyl)ethanolu (Protiva M. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 51, 698, 1986).

Příprava 4-fluor-2-nitrobenzonitrilu (I) byla zatím popsána diazotací 4-fluor-2-nitranilinu nitrosylsírovou kyselinou a následující reakcí s roztokem kyanidu měďného za současné neutralisace směsí uhličitánem sodným (M.Protiva et al., lit. citována). Místo kyanidu měďného lze přibližně se stejným výsledkem použít kyanidu nikelnatého (Hunziker F. et al., Eur. J.Med.Chem. 16, 391, 1981). Tyto postupy jsou dobře použitelné a výhodné v laboratorním měřítku při dobrém odtahu exhalátů prací v digestoři. Naproti tomu při práci ve větším měřítku jsou prakticky nepoužitelné pro vývoj velkých množství kyanovodíku, který je strháván současně vznikajícím dusíkem a kyslíčkem uhličitým a dostává se v nebezpečných kvantech exhalacemi do atmosféry. K tomuto vývoji kyanovodíku dochází ve stupni reakce s kyanidem měďným a neutralisace uhličitánem draselným.

Pokusy o modifikaci tohoto stupně náhradou uhličitánu sodného octanem sodným nebo neutralisací roztoku diazonium-sulfátu uhličitánem sodným před reakcí s kyanidem měďným (Clarke H.T., Read R.R., J.Am.Chem.Soc. 46, 1001, 1924; Org. Synth., Coll.Vol. 1, 514, 1946; Hodgson H.H., Heyworth F.,

J.Chem.Soc. 1949, 1131) nebyly úspěšné. V prvním případě byl výtěžek na žádané látce nízký a tvorba kyanovodíku nebyla významněji potlačena (je strhován dusíkem, jehož vznik nelze eliminovat). V druhém případě dochází k nepříjemnému pění reakční směsi, což vede k značnému prodloužení reakční doby; kromě toho krystalisace síranu sodného ze směsi komplikuje situaci a vede k nutnosti opakovaného ředění směsi. Tyto faktory způsobují postupný rozklad diazoniové soli, takže následující působení kyanidu měďného již prakticky nevede k žádané látce. Z těchto důvodů vyvstala potřeba alternativní metody přípravy 4-fluor-2-nitrobenzotrilonu.

Nyní bylo zjištěno, že zatímco 2-chlor-5-fluornitrobenzen (Swarts F. : Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 35, 131, 1916) nereaguje v žádaném smyslu s kyanidem měďným v dimethylformamidu ani v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné při 100 až 150 °C, ani s kyanidem draselným v dimethylformamidu při 150 °C, reaguje známý 5-fluor-2-jodnitrobenzen (Van Hove T., Bull.Sci.Acad. Roy.Belg. 12, 827, 1926; Bull.Soc.Chim.Belg. 36, 375, 1927; Chem.Abstr. 21, 2253, 1927; Chem.Zentralbl. 1927, I, 885) hladce s kyanidem měďným v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné nebo v dimethylformamidu při 100 °C a poskytuje žádaný nitril viorca I ve vysokém výtěžku. Tato reakce je podstatou předloženého vynálezu.

Příklady uvádějí postup za použití obou uvedených rozpouštědel. Vzhledem k toxicitě hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné je nutné považovat dimethylformamidovou verzi za technicky upřednostněnou. Příklad uvádí též výhodnou modifikaci přípravy výchozího 5-fluor-2-jodnitrobenzenu diazotací 4-fluor-2-nitranilinu (Protiva M. et al., lit.citována; Bil M., Chem. Ind.(London) 1969, 198) ve zředěné kyselině sírové a následujícím působením roztoku jodidu draselného. Příklady představují ilustraci možností vynálezu, avšak tyto v plném rozsahu nepopisují, protože to není jejich účelem.

Příklad 1

K míchanému roztoku 10,0 g 5-fluor-2-jodnitrobenzenu v 15 ml hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné se přidá 4,5 g kyanidu měďného, směs se zahřívá 3 h na 90 až 100 °C, po ochlazení se za míchání přidá roztok 10,0 g hexahydrátu chloridu

železitého ve směsi 20 ml 3M-HCl a 80 ml vody, zahřeje se se 150 ml benzenu na 50 °C, protřepe a zfiltruje. Benzenová vrstva filtrátu se oddělí, promyje se dvakrát 60 ml 10% roztoku siřičitanu sodného, vysuší se chloridem vápenatým a odpaří. Získá se 6,2 g (téměř teoretický výtěžek) surového 4-fluor-2-nitrobenzonitrilu, který taje při 60 až 67 °C. Tento produkt se rozpustí v 10 ml benzenu, roztok se zfiltruje přes kolonu 80 g silikagelu, která se vymyje benzenem. Odpařením filtrátu se získá čistý produkt, t.t. 71 až 73 °C (benzen-petrolether).

Použitý výchozí 5-fluor-2-jodnitrobenzen se připraví tímto postupem : K míchané směsi 1,0 l vody a 430 g kyseliny sírové se při 60 °C přidá 200 g 4-fluor-2-nitranilinu (lit.citována), vzniklá suspence se ochladí na 0 až 5 °C a diazotuje roztokem 96 g dusitanu sodného ve 200 ml vody, přidaného po kapkách během 1 h. Diazoniový roztok se míchá 3 h při 0 až 5 °C, rychle se zfiltruje a ochlazený filtrát se zvolna přidá k míchanému roztoku 310 g jodidu draselného v 570 ml zředěné kyseliny sírové (130 g kyseliny sírové v 500 ml vody) během 20 min. Teplota roste samovolně z 20 na 40 °C. Směs se potom zahřeje pod zpětným chladičem na 80 až 85 °C, za míchání se při této teplotě udržuje 1,5 h, ochladí se na 40 °C a extrahuje se toluenem (1,4 l). Extrakt se promyje roztokem 215 g pentahydrátu thiosíranu sodného v 800 ml vody, rozděleného na dvě části, a potom roztokem 35 g hydroxidu sodného v 700 ml vody (rovněž rozděleného na dvě části). Potom se vysuší chloridem vápenatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 270 g (79 %) surového, olejovitého produktu, který lze bez čištění použít do další reakce. Čištění vzorku lze provést destilací s vodní parou nebo prostou destilací va vakuu, t.v. 126 až 128 °C/1,3 kPa.

Příklad 2

K míchané suspensi 197 g kyanidu měďného v 1,5 l dimethylformamidu se přidá 492 g 5-fluor-2-jodnitrobenzenu. Teplota roste samovolně během 20 min z 20 na 65 °C. Během dalších 20 min zůstává bez vnějšího přívodu tepla na této hodnotě. Jakmile klesne na 50 °C, směs se vyhřeje na 90 až 95 °C a udržuje se 2 h na této teplotě. Potom se ponechá přes noc při teplotě místnosti. Pevná látka se odfiltruje, promyje se dimethylformamidem a filtrát se nalije za míchání do 7,2 l 1:1 zředěné-

ho vodného amoniaku. Směs se míchá 1 h, produkt se zfiltruje, promyje vodou, rozpustí při 60 °C ve 2 l toluenu (míchá se 30 min), roztok se ochladí na 40 °C, zfiltruje a toluenová vrstva filtrátu (malé množství vodné fáze se oddělí) se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 285 g (93 %) surového 4-fluor-2-nitrobenzonitrilu (I), t.t. 67 až 72 °C. Krystalisací ze směsi benzenu a petroletheru se získá čistý produkt, tající při 71 až 73 °C, identický s produktem, připraveným podle příkladu 1.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy 4-fluor-2-nitrobenzonitrilu vzorce I,



vyznačující se tím, že se 5-fluor-2-jodnitrobenzen přivede k reakci s kyanidem měďným ve vhodném amidovém rozpouštědle při teplotách 75 až 150 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že reakce se provede v dimethylformamidu při 90 až 100 °C.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že reakce se provede v hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné při teplotě 90 až 100 °C.