(12) **PATENT**

(19) NO (11) **330110** (13) **B1**

NORGE (51) Int Cl.
C07D 209/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20044424	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.03.26 PCT/DK2003/00208
(22)	Inng.dag	2004.10.19	(85)	Videreføringsdag	2004.10.19
(24)	Løpedag	2003.03.26	(30)	Prioritet	2002.03.27, DK, 00480/02 2002.03.27, US, 368434
(41)	Alm.tilgj	2004.10.19			
(45)	Meddelt	2011.02.21			

(73) Innehaver H Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 KØBENHAVN - VALBY, Danmark
(72) Oppfinner Marco Villa, Via Riello 7A, IT-35123 PADOVA, Italia
Jacopo Zanon, Cannaregio 2399, IT-30100 VENEZIA, Italia
Francesco Ciardella, Via Diano 11, IT-35125 PADOVA, Italia
(74) Fullmektig Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol**

(56) Anførte publikasjoner

Jens Perregaard et al.:"Noncataleptogenic, Centrally Acting Dopamine D-2 and Serotonin 5-HT2 Antagonists within a Series of 3-Substituted 1-(4-Fluorphenyl)-1H-indoles", J. Med. Chem., vol. 35, 1992, side 1092-1101

(57) Sammendrag

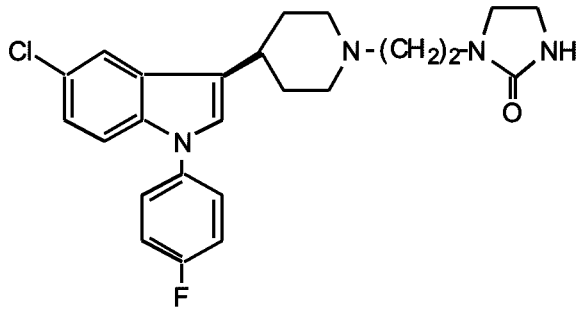
Den foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte for fremstilling av sertindol omfattende fremstilling av 5-klor-l-(4-fluorfenyl)-indol og omdannelse av den til sertindol hvori fremgangsmåten for fremstilling av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol omfatter å reagere 5-klor-indol med et 4-fluorfenylhalid i nærvær av en base, en chelaterende ligand og katalytiske mengder av et kobbersalt omfattende kobber (I) eller kobber (II) og et anion som ikke interfererer på en ufordelaktig måte med reaksjonen.

Oppfinnelsens felt

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte for fremstilling av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol som angitt i krav 1.

Oppfinnelsens bakgrunn

Sertindol er et velkjent antipsykotisk legemiddel som har formelen



Forbindelsen ble brakt for dagen i US patent nr. 4 710 500 og dennes antipsykotiske aktivitet ble beskrevet i US patent nr. 5 112 838. Sertindol er en potent sentralt virkende 5-HT_2-reseptorantagonist in vivo og har videre blitt beskrevet å være aktiv i modeller indikative for effekter i behandlingen av angst, hypertensjon, legemiddelmissbruk og kognitive forstyrrelser.

Flere synteser av sertindol har blitt brakt for dagen i US patent nr. 4 710 500 og WO 98/51685. 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol er et nøkkelintermediat i disse synteser. Syntesene av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol som beskrevet i US patent nr. 4 710 500 og WO 98/51685 krever multiple trinn fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer, er dyre, legger beslag på produksjonsutstyr i langvarige perioder hvilket resulterer i lav produksjonskapasitet og resulterer i miljømessig virkning og sikkerhet. Syntesen som har blitt foretrukket så langt for industriell syntese av sertindol omfatter flertrinnssyntesen av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol som beskrevet i WO 98/51685.

En alternativ syntesestrategi for 1-aryl-indoler er Ullmann-aryleringen av N-usubstituerte indoler med aryl-halider katalysert av store mengder kobber, typisk nesten-støkiometriske mengder eller mer, som beskrevet i f.eks. *J.Med.Chem.* **1992**, *35* (6), 1092-1101. Ullmann-aryleringen har imidlertid hittil blitt tatt avstand fra når det gjelder syntesen av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol på grunn av forskjellige problemer som for fagmannen er kjent å gjelde for Ullmann-aryleringen generelt som at reaksjonene typisk resulterer i moderate utbytter, rundt 50 %, tilsvarende store mengder fargede biprodukter og tungvinte opparbeidingsprosedyrer forårsaket av komplekseringen av reaksjonsproduktet med kobberkatalysatoren. Disse komplekser krever ofte overraskende hard behandling for å frigjøre det frie reaksjonsprodukt, som kjent av fagmannen.

Således er det et ønske om nye metoder for fremstilling av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol. Slike nye metoder kan være fordelaktige ved at de er mer kostnadseffektive, krever færre reaksjonstrinn, har redusert innvirkning på miljøet, gir høyere utbytter, resulterer i økt produksjonskapasitet, renere råprodukt og lettere opparbeidingsprosedyrer.

Nylig brakte Klapars et al. *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729 for dagen en variant av Ullmann-aryleringen hvori kobber er nærværende i katalytiske mengder sammen med den chelaterende ligand trans-1,2-cykloheksandiamin.

Oppsummering av oppfinnelsen

Det har nå overraskende blitt funnet at det er mulig å fremstille 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol på en effektiv måte som gir gode utbytter ved arylering av 5-klor-indol med et 4-fluorfenylhalid i nærvær av katalytiske mengder av et kobbersalt og en chelaterende ligand. Denne reaksjon er overraskende selektiv. Beskrivende for denne høye

selektivitet er det faktum at det praktisk talt ikke dannes biprodukter ved reaksjon mellom 5-klorgruppen i ett molekyl med 5-klor-indol og nitrogenet i et annet molekyl med 5-klor-indol. Denne type bireaksjon ville være forventet fra redegjørelsen i *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729, som illustrerer arylkloriders reaktivitet i denne type reaksjoner. Det har enda mer overraskende blitt funnet at den chelaterende ligand kan være så enkel som etylendiamin. Denne reaksjon gir 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol i høye utbytter og renhet på en kostnadseffektiv enkelt-trinnssyntese fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer.

Således vedrører den foreliggende oppfinnelse en ny fremgangsmåte for fremstilling av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol omfattende å reagere 5-klor-indol med et 4-fluor-fenylhalid i nærvær av en base, en chelaterende ligand og katalytiske mengder av et kobbersalt omfattende kobber(I) eller kobber(II) og et anion som ikke interfererer på en ufordelaktig måte med reaksjonen.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Som anvendt gjennom hele beskrivelsen og kravene, gjelder de følgende definisjoner:

Begrepet "4-fluorfenylhalid" betyr enhver forbindelse valgt fra gruppen bestående av 4-fluor-klorbenzen, 4-fluor-brombenzen og 4-fluor-jodbenzen.

Begrepet "katalytiske mengder" betyr mengder som er signifikant lavere enn støkiometriske mengder slik som mindre enn 20 mol% relativt til 5-klor-indol.

Begrepet "chelaterende ligand" betyr enhver forbindelse omfattende minst to atomer som er i stand til å samtidig koordinere til det sammen metallatom.

Begrepet "C_{1-6}-alkyl" referer til en forgrenet eller uforgrenet alkylgruppe som har fra ett til seks karbonatomer inklusive, slik som metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl og 2-metyl-1-propyl.

Begrepet "C_{1-6}-alkyl-karboksylsyre" refererer til C_{1-6}-alkylgrupper som er terminert av en karboksylsyre.

Begrepet "aryl" refererer til en karbocyklisk aromatisk gruppe, slik som fenyl eller naftyl, spesielt fenyl.

I ett aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol omfattende å reagere 5-klor-indol med et 4-fluorfenylhalid, ved å anvende toluen eller blandinger av toluen og vann som løsningsmidlet for reaksjonen, i nærvær av en base, en chelaterende ligand og katalytiske mengder av et kobbersalt omfattende kobber(I) eller kobber(II) og et anion valgt fra gruppen bestående av (Cl^-), (Br^-), (I^-), ($^-OCOCH_3$), (SO_4^-), (CO_3^{2-}) og (O^{4-}).

I en utførelse av oppfinnelsen er den chelaterende ligand en substituert eller usubstituert 1,10-fenantrolin, slik som en usubstituert 1,10-fenantrolin. I en annen utførelse er den chelaterende ligand en forbindelse med formelen X-(CR^1R^2-(CR^5R^6)$_n$-CR^3R^4-Y)$_m$, hvori X og Y uavhengig er valgt fra NR^7R^8 og OR^9, R^1-R^9 er uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkyl-karboksylsyre og aryl eller en av R^1 og R^2 sammen med en av R^5 og R^6 er C_{3-6}-alkylen, m er 1 eller 2, og n er 0, 1, 2 eller 3. I en foretrukket utførelse er minst en av X og Y NR^7R^8, og mer foretrukket er både X og Y NR^7R^8. I en annen foretrukket utførelse er R^7 og R^8 uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-6}-alkyl og C_{1-6}-alkyl-karboksylsyre, og mer foretrukket er R^7 og R^8 hydrogen. I enda en annen foretrukket utførelse er R^5 og R^6 hydrogen. I enda en annen foretrukket utførelse er m 1. I enda en annen foretrukket utførelse er n 0. I enda en annen foretrukket utførelse er R^1-R^4 hydrogen, eller R^1 og R^3 er sammen C_{3-6}-

alkylen og R^2 og R^4 er hydrogen. Foretrukne chelaterende ligander er de valgt fra gruppen omfattende 1,2-cykloheksandiamin, N,N,N,N-tetrametyl-etylendiamin, N,N-dietyl-etylendiamin, etylendiamin, etylendiamin-N,N,N,N-tetraeddiksyre (EDTA), dietylentriamin-N,N,N,N,N-pentaeddiksyre (DTPA) og substituert eller usubstituert 1,10-fenantrolin; mer foretrukne chelaterende ligander er de valgt fra gruppen omfattende 1,2-cykloheksandiamin, N,N,N,N-tetrametyl-etylendiamin, N,N-dietyl-etylendiamin og etylendiamin, og den mest foretrukne chelaterende ligand er etylendiamin.

I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen er 4-fluorfenylhalidet 4-fluor-brombenzen eller 4-fluor-jodbenzen fordi reaktiviteten til 4-fluorfenylhalidene øker i rekkefølgen klor-<brom-<jod for denne type reaksjoner. I en foretrukket utførelse av oppfinnelsen tilsettes 4-fluorfenylhalidet i et molart overskudd relativt til 5-klorindol. Fortrinnsvis er det molar forhold 4-fluorfenylhalid:5-klor-indol i området fra ca 1,1 til ca 3, mer foretrukket fra ca 1,2 til ca 2,5, og mest foretrukket fra ca 1,3 til ca 2,0.

Fremgangsmåtene for fremstilling i henhold til den foreliggende oppfinnelse er fordelaktige sammenlignet med klassisk Ullmann-arylering fordi de bare krever katalytiske mengder av et kobbersalt, dvs. mindre enn 20 mol% relativ til 5-klor-indol. Fortrinnsvis er mengden med kobbersalt mindre enn 10 mol% relativt til 5-klor-indol og enda mer foretrukket i området fra ca 1 til ca 5 mol%. Produktene laget i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan isoleres uten den harde behandling, slik som koking i saltsyre eller behandling med cyanider, som ofte er nødvendig for å bryte kompleksene mellom kobber og produktet fra de klassiske Ullmann-reaksjoner.

Ethvert kobbersalt omfattende kobber(I) eller kobber (II) og et anion som ikke interfererer på en ufordelaktig måte med reaksjonen kan anvendes. Eksempler på anioner som kan

interferere på en ufordelaktig måte med reaksjonen, er cyanid, sulfid og selenid. Cyanid kan reagere som en nukleofil og konkurrere med indolen i reaksjon med 4-fluorfenylhalidet, mens derimot sulfid og selenid kan inaktivere kobberkatalysatoren. Fagmannen vil være klar over at andre anioner også kan interferere på en ufordelaktig måte med reaksjonen og lett realisere om et anion interfererer på en ufordelaktig måte med reaksjonen. Foretrukne kobbersalter for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse velges fra gruppen omfattende CuCl, CuBr, CuI, $CuCl_2$, $CuBr_2$, CuI_2, $CuOCOCH_3$, $Cu(OCOCH_3)_2$, vannfri eller hydratisert $CuSO_4$, $CuCO_3$, Cu_2O og blandinger av kobbersaltene; mer foretrukne kobbersalter er de valgt fra gruppen omfattende CuCl, CuBr, CuI, $CuCl_2$, $CuBr_2$ og CuI_2. Disse fungerer godt som katalysatorer i reaksjonen og er lett tilgjengelige til overkommelige priser. Kobbersaltet kan tilsettes i en porsjon ved starten av reaksjonen eller i to eller flere porsjoner fordelt over reaksjonstiden.

Forskjellige baser kan anvendes i fremgangsmåten for fremstilling ifølge den foreliggende oppfinnelse. Mønstergyldige baser er karbonatene, hydrogenkarbonatene, fosfatene, hydrogenfosfatene, dihydrogenfosfatene, oksidene og hydroksidene av alkalimetallene. Foretrukne baser er kalium- og natriumkarbonater fordi disse er lett tilgjengelige til en lav pris og lette å håndtere. Basen er typisk nærværende i et molart overskudd relativt til 5-klor-indol, fortrinnsvis er basemengden i området fra ca 1,05 molare ekvivalenter til ca 2,5 molare ekvivalenter.

Fremgangsmåten for fremstilling ifølge den foreliggende oppfinnelse kan utføres ved å varme en ufortynnet blanding av reaktantene uten noe løsningsmiddel eller i et passende løsningsmiddelsystem. Mønstergyldige slike løsningsmiddelsystemer er toluen, blandinger av toluen og vann, etere slik som dioksan, tetrahydrofuran (THF), dietyleter, dimetyleter, monoetylenglykoldimetyleter (monoglyme) og dietylenglykoldimetyleter (diglyme), amider slik som

dimetylformamid (DMF), dimetylacetamid (DMA), N-metyl-pyrrolidon (NMP).

Typisk utføres fremgangsmåten for fremstilling ifølge den foreliggende oppfinnelse ved temperaturer over 80 °C, fortrinnsvis i området fra 90 °C til 200 °C, mer foretrukket i området fra 100 °C til 160 °C. Høyere utbytter kan oppnås ved forbehandling av reaksjonssystemet ved en temperatur i området fra ca 30 °C til ca 70 °C, fortrinnsvis i området fra ca 40 °C til ca 60 °C, i en tidsperiode som strekker seg fra ca 0,5 time til ca 20 timer, fortrinnsvis i området fra ca 1 time til ca 15 timer, før reaksjonen fullføres ved en høyere temperatur som spesifisert over. Hvis det anvendte løsningsmiddelsystem er uforenlig med reaksjonstemperaturen, slik som temperaturer over 80 °C, så kan åpenbart fremgangsmåten utføres under trykk.

Eksempler

De følgende eksempler er ment å illustrere forskjellige utførelser av oppfinnelsen og skal ikke leses som begrensende for beskyttelsesomfanget.

Kromatografiske prosedyrer

HPLC- og GC-analyser ble utført i henhold til prosedyrene beskrevet under.

Analytisk metode HPLC - 5-klorindol

Instrument HPLC HP 1100 Agilent	Binær pumpe Agilent 1100 Series Detektor UV Agilent 1100 Series Kolonnetermostat Agilent 1100 Series Autosampler Agilent 1100 Series Integrasjon Agilent Chemstation
Detektor	UV 230 nm
Kolonne	HP Lichrospher C8 250 x 4 mm, 5 µm
Kolonnetemperatur	40 °C
Mobilfase A	Vann/acetonitril 65:35
Mobilfase B	Vann/acetonitril 15:85
Strømningshastighet	1,0 ml/min
Injisert volum	5 µl

Kjøretid	45 min		
Gradient	Tid	%A	%B
	0	100	0
	30	0	100
	40	0	100
	kondisjonering		
Kjøretid	40 min		

Analyser mot ekstern standard

Prøvefremstilling

Vei nøyaktig ca 50 mg prøve i en 50 ml volumetrisk kolbe og tilsett acetonitril til volum. Overfør 10 ml av oppnådd løsning i en 25 volumetrisk kolbe og tilsett acetonitril til volum. Sluttkonsentrasjon 0,2 mg/ml.

Standardfremstilling

Vei nøyaktig ca 50 mg referansestandard i en 50 ml volumetrisk kolbe og tilsett acetonitril til volum. Overfør 10 ml av oppnådd løsning i en 25 volumetrisk kolbe og tilsett acetonitril til volum. Sluttkonsentrasjon 0,2 mg/ml

Analytisk prosedyre

Injiser standarden tre ganger (minst), integrer de oppnådde kromatogrammer og beregn middelareal. Hvis standardavviket % er mindre enn 1,0 % injiser prøven og integrer kromatogrammet. Beregn produktanalysen med formelen:

Analyse% = (prøveareal x kons. std x 100)/(standardareal x prøvekons.)

hvor:

Prøveareal = Areal oppnådd av prøveinjeksjon

Standardareal = Gjennomsnitt av arealer oppnådd ved standardinjeksjon

Prøvekons. = Konsentrasjon (mg/ml) av prøve

Standardkons. = Konsentrasjon (mg/ml) av standard

Analytisk metode HPLC - 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol

Instrumentkonfigurasjon som over bortsett fra gradienten.

Mobilfase A	Vann/acetonitril 65:35		
Mobilfase B	Vann/acetonitril 15:85		
Kjøretid	45 min		
Gradient	Tid	%A	%A
	0	60	40
	30	0	100
	40	0	100
	kondisjonering		
Kjøretid	40 min		

Analyser mot ekstern standard

Prøvefremstilling

Vei nøyaktig ca 50 mg prøve i en 50 ml volumetrisk kolbe og tilsett acetonitril til volum. Overfør 10 ml av oppnådd løsning i en 25 volumetrisk kolbe og tilsett acetonitril til volum. Sluttkonsentrasjon 0,2 mg/ml.

Standardfremstilling

Vei nøyaktig ca 50 mg referansestandard i en 50 ml volumetrisk kolbe og tilsett acetonitril til volum. Overfør 10 ml av oppnådd løsning i en 25 volumetrisk kolbe og tilsett acetonitril til volum. Sluttkonsentrasjon 0,2 mg/ml.

Analytisk prosedyre

Injiser standarden tre ganger (minst), integrer de oppnådde kromatogrammer og beregn middelareal. Hvis standardavviket % er mindre enn 1,0 % injiser prøven og integrer kromatogrammet. Beregn produktanalysen med formelen:

Analyse% = (prøveareal x kons. std x 100)/(standardareal x prøvekons.)

hvor:

Prøveareal = Areal oppnådd ved prøveinjeksjon

Standardareal = Gjennomsnitt av arealer oppnådd ved standardinjeksjon

Prøvekons. = Konsentrasjon (mg/ml) av prøve

Standardkons. = Konsentrasjon (mg/ml) av standard

Analytisk metode GC - 5-klorindol og 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol

Instrument GC	Gc Top 8000 CE Instruments		
Detektor	FID		
Kolonne	Zebron (ZB-1)		
	30 m x 0,25 mm		
	0,25 µm		
Bærerstrømningshastighet (He)	1,5 ml/min		
Split-strømningshastighet	50 ml/ml		
H_2-strømningshastighet	30 ml/min		
Luftstrømningshastighet	300 ml/min		
Injisert volum	1 µl		
Kjøretid	25 min		
	Trinn	Temp (°C)	Varighet
	1	120 °C	3 min
	1→2	120→220 °C	5 min
	2	220 °C	20 min
	ΔT	20 °C/min	
T inj	220 °C		
T det	250 °C		

Analyser mot ekstern standard

Internstandardløsning

Fortynn ca 2 ml undekan (GC-standarder) med aceton i en 250 ml volumetrisk kolbe.

Prøvefremstilling

Vei nøyaktig ca 250 mg prøve (5-klorindol eller 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol) i en 25 ml volumetrisk kolbe og tilsett internstandardløsning til volum.
Sluttkonsentrasjon 25 mg/ml.

Standardfremstilling

Vei nøyaktig ca 250 mg referansestandard (5-klorindol eller 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol) i en 25 ml

volumetrisk kolbe og tilsett internstandardløsning til volum. Sluttkonsentrasjon 25 mg/ml.

Analytisk prosedyre

Injiser standarden tre ganger (minst), integrer de oppnådde kromatogrammer og beregn forholdet mellom areal av analytt og areal av internstandard. Hvis forholdet standardavvik % er mindre enn 1,0 % injiser prøven og integrer kromatogrammet og beregn forholdet som beskrevet over. Beregn produktanalysen med formelen:

Analyse% = (prøvearealforhold x kons. std x 100)/(standardarealforhold x prøvekons.)

hvor:

Prøvearealforhold = Arealforhold oppnådd ved prøveinjeksjon

Standardarealforhold = gjennomsnitt av arealforhold oppnådd ved standardinjeksjon

Prøvekons. = Konsentrasjon (mg/ml) av prøve

Standardkons. = Konsentrasjon (mg/ml) av standard

Analytisk metode GC - 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol - Konvertering i-prosess-kontroll

Instrumentkonfigurasjon som over.

Omdanning i-prosess-kontroll

Prøvefremstilling

Stopp omrøringen og ta en prøve på 0,1 ml av reaksjonsløsning. Fortynn med 5 ml toluen. Filtrer den oppnådde løsning og injiser.

Beregn omdanningen med formelen:

Omdanning% = (5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol-areal x 100)/(5-klorindol-areal + 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol-areal)

hvor:

5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol-areal = Areal detektert for 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol

5-Klorindol-areal = Areal detektert for 5-klorindol

Identifikasjon av produkt

NMR-spektere ble bestemt på et Bruker Avance 300-spektrometer

^{1}H-NMR $CDCl_3$ 300MHz (δ ppm, J Hz): 7,70 (1H, d, J = 2,0); 7,49-7,39 (3H, m); 7,32 (1H, d, J = 3,2); 7,30-7,17 (3H, m); 6,66 (1H, d, J = 3,2).

^{13}C-NMR $CDCl_3$ 75MHz (δ ppm, $J_{C,F}$ Hz): 161,68 (d, $J_{C,F}$ = 245,0); 135,87 (d, $J_{C,F}$ = 2,0); 134,96; 130,62; 129,75; 126,59 (d, $J_{C,F}$ = 8,3); 126,49; 123,18; 120,97; 117,04 (d, $J_{C,F}$ = 22,0); 111,71; 103,59.

^{19}F-NMR $CDCl_3$ 282MHz (δ ppm): 114,94 (m).

Disse data er i overensstemmelse med strukturen til 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol.

Synteseeksempler med toluen som løsningsmiddel

Eksempel 1: N,N,N,N-tetrametyl-etylendiamin som ligand

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 40 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (32 g, 0,211 mol), K_2CO_3 (40,2 g, 0,2902 mol), 4-fluor-brombenzen (92,3 g, 0,5277 mol), CuI (2,5 g, $1,32_{*}10^{-2}$ mol), N,N,N,N-tetrametyl-etylendiamin (3,2 g, $5,28_{*}10^{-2}$ mol) og 80 ml toluen. Blandingen ble varmet til refluks (ca 115 °C) under kraftig omrøring og holdt i 40 timer.

Etter avkjøling til 60 °C ble 80 ml toluen og 80 ml vann tilsatt og blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time og den organiske fase ble separert og behandlet med 80 ml vann. De residuale karbonater ble deretter løst ved langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådde pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time, de vandige faser ble eliminert. Den organiske fase ble deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk, og råproduktet ble oppnådd som en olje (47,2 g). Utbyttet, basert på HPLC (analyser mot ekstern std.), var ca 42 %.

Eksempel 2: N,N-dietyl-etylendiamin som ligand

Prosedyren fra eksempel 1 ble fulgt unntatt at N,N-dietyl-etylendiamin ble anvendt istedenfor N,N,N,N-tetrametyl-etylendiamin. Råproduktet ble oppnådd som en olje (84 g). Utbyttet, basert på HPLC (analyser mot ekstern std.), var ca 50 %.

Eksempel 3: Trans-1,2-cykloheksandiamin som ligand

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 10 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (8 g, $5,2_{*}10^{-2}$ mol), K_2CO_3 (12,7 g, $9,2_{*}10^{-2}$ mol), 4-fluor-brombenzen (12,7 g, $7,3_{*}10^{-2}$ mol), CuI (1,26 g, $6,6_{*}10^{-3}$ mol), *trans*-1,2-cykloheksandiamin (1,13 g, $9,9_{*}10^{-3}$ mol) og

20 ml toluen. Blandingen ble varmet til refluks (ca 115 °C) under kraftig omrøring og holdt i 12 timer.

Omdanningen sjekket med GC var ca 79 %.

Etter avkjøling til 60 °C ble den faste rest filtrert fra og den organiske løsning ble deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk, og råproduktet ble oppnådd som en olje (15,4 g)

Eksempel 4: K_3PO_4 som base

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 20 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (16 g, 0,106 mol), K_3PO_4 (18,6 g, 0,088 mol), 4-fluor-brombenzen (46,2 g, 0,263 mol), CuI (1,25 g, $1,32_{*}10^{-2}$ mol), etylendiamin (1,58 g, $2,62_{*}10^{-2}$ mol) og 40 ml toluen. Blandingen ble varmet til refluks (ca 115 °C) under kraftig omrøring og holdt i 22 timer. En ytterligere mengde K_3PO_4 (9,3 g, $4,4_{*}10^{-2}$ mol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 19 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 42 %.

Etter avkjøling til 60 °C ble 80 ml toluen og 80 ml vann tilsatt og blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time og den organiske fase ble separert og behandlet med 80 ml vann. De residuale fosfater ble deretter løst ved langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådde pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time de vandige faser ble eliminert. Den organiske fase ble deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk, og råproduktet ble oppnådd som en olje (62,3 g).

Eksempel 5: CuBr som katalysatorkilde

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 40 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC)

(32 g, 0,211 mol), K_2CO_3 (40,2 g, 0,2902 mol), 4-fluor-brombenzen (92,3 g, 0,5277 mol), CuBr (1,89 g, $1,32*10^{-2}$ mol), etylendiamin (3,2 g, $5,28*10^{-2}$ mol) og 80 ml toluen. Blandingen ble varmet til refluks (ca 115 °C) under kraftig omrøring og holdt i 32 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 92 %.

Etter avkjøling til 60 °C ble 80 ml toluen og 80 ml vann tilsatt og blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time og den organiske fase ble separert og behandlet med 80 ml vann. De residuale karbonater ble deretter løst ved langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådde pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time de vandige faser ble eliminert. Den organiske fase ble deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk, og råproduktet ble oppnådd som en olje (64,4 g).

Eksempel 6: CuCl som katalysatorkilde

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 40 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (32 g, 0,211 mol), K_2CO_3 (40,2 g, 0,2902 mol), 4-fluor-brombenzen (92,3 g, 0,5277 mol), CuCl (1,31 g, $1,32*10^{-2}$ mol), etylendiamin (3,2 g, $5,28*10^{-2}$ mol, 25 %) og 80 ml toluen. Blandingen ble varmet til refluks (ca 115 °C) under kraftig omrøring og holdt i 32 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 92 %.

Etter avkjøling til 60 °C ble 80 ml toluen og 80 ml vann tilsatt og blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time og den organiske fase ble separert og behandlet med 80 ml vann. De residuale karbonater ble deretter løst ved langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådde pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time de vandige faser ble eliminert. Den organiske fase ble deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon

ved redusert trykk, og råproduktet ble oppnådd som en olje (7,81g).

Eksempel 7: $CuBr_2$ som katalysatorkilde

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 20 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (16 g, 0,106 mol), K_2CO_3 (20 g, 0,144 mol), 4-fluor-brombenzen (46,1 g, 0,26 mol), $CuBr_2$ (1,46 g, $6,6_{*}10^{-3}$ mol), etylendiamin (1,58 g, $2,6_{*}10^{-2}$ mol) og 40 ml toluen. Blandingen ble varmet til refluks (ca 115 °C) under kraftig omrøring og hold i 28 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 44 % (etter 20 timer var omdannelsen sjekket med GC ca 43 %).

Etter avkjøling til 60 °C ble 50 ml toluen og 40 ml vann tilsatt og blandingen ble avkjølt til 50 °C under omrøring. Det residuale karbonat ble deretter løst ved langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådde pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time før den organiske fase ble separert. Den organiske fase ble behandlet flere ganger med mettet løsning av natriumklorid og vann under omrøring ved 50 °C og konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk. Råproduktet ble oppnådd som en olje (41 g)

Eksempler 8-18 illustrerer variasjoner i CuI-etylendiamin-K_2CO_3-toluen-systemet. De ble utført i henhold til prosedyren i eksempel 1 bortsett fra de spesifiserte detaljer. Mengdene er gitt relativt til mengden av 5-klor-indol (beregnet som ren 5-klor-indol). % betyr mol%, ekvivalent betyr molar ekvivalent, og volum betyr ml med løsningsmiddel per g 5-klor-indol.

Eksempel 8:

10 % CuI, 15 % etylendiamin, 2,1 ekvivalenter K_2CO_3, 1,1 ekvivalent 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 16 timer refluks. Omdannelsen sjekket med GC var ca 99,5 %.

Eksempel 9:

1 % CuI, 5 % etylendiamin, 1,5 ekvivalent K_2CO_3, 1,1 ekvivalent 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 10 timer refluks. Omdannelsen sjekket med GC var ca 52 %.

Eksempel 10:

1 % CuI, 5 % etylendiamin, 1,5 ekvivalent K_2CO_3, 1,3 ekvivalent 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 10 timer refluks. Omdannelsen sjekket med GC var ca 45 %.

Eksempel 11:

5 % CuI, 15 % etylendiamin, 1,05 ekvivalent K_2CO_3, 1,2 ekvivalent 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 18 timer destillerende av vann som azeotrop og recyklisering av toluen. Omdannelsen sjekket med GC var ca 55 %.

Eksempel 12:

5 % CuI, 15 % etylendiamin, 2,1 ekvivalent K_2CO_3, 1,1 ekvivalent 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 36 timer refluks. Omdannelsen sjekket med GC var ca 96 %.

Eksempel 13:

5 % CuI, 15 % etylendiamin, 1,5 ekvivalent K_2CO_3, 1,1 ekvivalent 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 36 timer refluks. Omdannelsen sjekket med GC var ca 95 %.

Eksempel 14:

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 ekvivalent K_2CO_3, 1,1 ekvivalent 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 44 timer refluks. Omdannelsen sjekket med GC var ca 99 %.

Eksempel 15:

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 ekvivalent K_2CO_3, 2 ekvivalenter 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 36 timer refluks. Tilsetning av CuI i to porsjoner (2x2,5 %, andre etter 10 timer refluksering). Omdannelsen sjekket med GC var ca 98 %.

Eksempel 16:

5 % CuI, 1,14 ekvivalent etylendiamin, 1,1 ekvivalent K_2CO_3, 2 ekvivalenter 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 24 timer refluks. Omdannelsen sjekket med GC var ca 86 %.

Eksempel 17:

2,5 % CuI, 40 % etylendiamin, 1,1 ekvivalent K_2CO_3, 2 ekvivalenter 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen, 26 timer refluks. Omdannelsen sjekket med GC var ca 87 %.

Eksempel 18: Under moderate trykk

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 ekvivalent K_2CO_3, 2 ekvivalenter 4-fluor-brombenzen, 2 volumer toluen. Reaksjonsblandingen ble varmet til 120 °C i en lukket reaktor i 44 timer som tillater trykket å øke til et maksimum på 2 bar. Omdannelsen sjekket med GC var ca 87 %.

<u>Toluen og vann som løsningsmiddelsystem</u>

Eksempel 19: K_3PO_4 som base

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 40 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (32 g, 0,211 mol), K_3PO_4 (56 g, 0,264 mol), 4-fluor-brombenzen (92,3 g, 0,5277 mol), CuI (2,5 g, $1,32_{*}10^{-2}$ mol), etylendiamin (3,2 g, $5,28_{*}10^{-2}$ mol), 80 ml toluen og 20 ml vann. Blandingen ble varmet til refluks (ca 115 °C) under kraftig omrøring og holdt i 40 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 89 %.

Etter avkjøling til 60 °C ble 80 ml toluen og 80 ml vann tilsatt og blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time og den organiske fase ble separert og behandlet med 80 ml vann. De residuale fosfater ble deretter løst ved langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådde pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time de vandige faser ble eliminert. Den organiske fase ble deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk, og råproduktet ble oppnådd som en olje (86,4 g).

Eksempel 20: K_2CO_3 som base

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 40 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (32 g, 0,211 mol), K_2CO_3 (40,2 g, 0,290 mol), 4-fluor-brombenzen (92,3 g, 0,5277 mol), CuI (2,5 g, $1,32_{*}10^{-2}$ mol), etylendiamin (3,2 g, $5,28_{*}10^{-2}$ mol), 80 toluen og 20 ml vann. Blandingen ble varmet til refluks (ca 110 °C) under kraftig omrøring og holdt i 36 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 67 %.

Etter avkjøling til 60 °C ble 80 ml toluen og 80 ml vann tilsatt og blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time og den organiske fase ble separert og behandlet med 80 ml vann. De residuale karbonater ble deretter løst ved langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådde pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time de vandige faser ble eliminert. Den organiske fase

ble deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk, og råproduktet ble oppnådd som en olje (68 g). Utbyttet, basert på HPLC (analyser mot ekstern std.), var ca 50 %.

Dimetylformamid (DMF) som et løsningsmiddel

Eksempel 21:

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt, under nitrogen, med destillert 5-klor-indol (94 % ren som bestemt ved HPLC) (200 g, 1,32 mol), K_2CO_3 (200 g, 1,45 mol), 4-fluor-brombenzen (461 g, 2,63 mol), CuI (12,6 g, 0,066 mol), etylendiamin (15,9 g, 0,26 mol) og 400 ml dimetylformamid. Blandingen ble varmet til 40 °C under kraftig omrøring og holdt ved denne temperatur i 12 timer hvoretter blandingen ble refluksert (ca 130-135 °C) under kraftig omrøring ved å øke manteltemperaturen over en periode på 45 minutter til 145 °C og holdt ved refluks i 5 timer.

Etter avkjøling til 60 °C ble 400 ml toluen og 400 ml vann tilsatt og blandingen ble avkjølt til 50 °C under omrøring. Den organiske fase ble separert og vasket, ved 50 °C med fortynnet saltsyre (5 ml HCl 32 % + 100 ml H_2O) og til sist med en løsning av fortynnet ammoniakk (5 ml NH_3 33 % + 200 ml H_2O). Løsningsmidlet ble deretter fjernet ved destillasjon ved redusert trykk og råproduktet ble oppnådd som en olje (469 g). Utbyttet, basert på HPLC (analyser mot ekstern std.), var ca 94 %.

Eksempel 22: CuBr som katalysatorkilde

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 20 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (16 g, 0,106 mol), K_2CO_3 (20 g, 0,144 mol), 4-fluor-brombenzen (47,7 g, 0,27 mol), CuBr (0,95 g, $6,6*10^{-3}$ mol),

etylendiamin (1,58 g, $2,6_{*}10^{-2}$ mol) og 40 ml dimetylformamid. Blandingen ble varmet til refluks (ca 130-135 °C) under kraftig omrøring og holdt i 20 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 99,5 % (etter 6 timer var omdannelsen sjekket med GC ca 81 %).

Etter avkjøling til 60 °C ble 80 ml toluen og 40 ml vann tilsatt og blandingen ble avkjølt til 50 °C under omrøring. Det residuale karbonat ble deretter løst ved langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådd pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time. Den organiske fase ble separert og behandlet med 40 ml vann. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time de vandige faser ble eliminert. Den organiske fase ble behandlet flere ganger med mettet løsning av ammoniumsulfat og vann under omrøring ved 50 °C og deretter konsentrert ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk. Råproduktet ble oppnådd som en olje (38,4 g). Utbyttet, basert på HPLC (analyser mot ekstern std.), var ca 80 %.

Eksempel 23: CuCl og KI som katalysatorkilde

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 20 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (16 g, 0,106 mol), K_2CO_3 (20 g, 0,144 mol), 4-fluor-brombenzen (47,7 g, 0,27 mol), CuCl (0,595 g, $6,0*10^{-3}$ mol), etylendiamin (1,58 g, $2,6_{*}10^{-2}$ mol) og 40 ml dimetylformamid. Blandingen ble varmet til refluks (ca 130-135 °C), under kraftig omrøring. Etter 4 timer ble KI (1,16 g, $6,99_{*}10^{-3}$ mol) tilsatt. Blandingen ble deretter holdt ved refluks i 16 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 99,5 % (etter 6 timer var omdannelsen sjekket med GC ca 53 %).

Etter avkjøling til 60 °C ble 80 ml toluen og 40 ml vann tilsatt og blandingen ble avkjølt til 50 °C under omrøring. De residuale karbonater ble deretter løst ved

langsom tilsetning av vandig HCl 32 % inntil løsning nådd pH = 2-3. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time, den organiske fase ble separert og behandlet med 40 ml vann. Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time, de vandige faser ble eliminert. Den organiske fase ble behandlet flere ganger med mettet løsning av ammoniumsulfat og vann under omrøring ved 50 °C deretter og konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk. Råproduktet ble oppnådd som en olje (37,5 g). Utbyttet, basert på HPLC (analyser mot ekstern std.), var ca 82 %.

Eksempler 24-29 illustrerer variasjoner av CuI-etylendiamin-K_2CO_3-dimetylformamid-systemet. De ble utført i henhold til prosedyren i eksempel 21 bortsett fra skalaen som var 40 g 5-klor-indol og de spesifiserte detaljer. Mengdene er gitt relativt til mengden av 5-klor-indol (beregnet som ren 5-klor-indol). % betyr mol%, ekvivalent betyr molar ekvivalent, og volum betyr ml løsningsmiddel per g 5-klor-indol.

Eksempel 24

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 mol K_2CO_3, 2 mol 4-fluorbrombenzen, 2 volumer dimetylformamid, 29 timer 120 °C. Omdannelsen sjekket med GC var ca 80 %.

Eksempel 25

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 mol K_2CO_3, 2 mol 4-fluorbrombenzen, 2 volumer dimetylformamid, 6 timer 135 °C. Omdannelsen sjekket med GC var ca 99 %.

Eksempel 26

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 mol K_2CO_3, 1,2 mol 4-fluorbrombenzen, 2 volumer dimetylformamid. Forbehandling av

katalytisk system 1 time ved 50 °C. Reaksjon 5,5 timer 135 °C. Omdannelsen sjekket med GC var ca 94 %.

Eksempel 27

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 mol K_2CO_3, 2 mol 4-fluorbrombenzen, 2 volumer dimetylformamid og 0,5 volumer vann. Forehandling av katalytisk system 1 time ved 50 °C. Reaksjon 19 timer 118 °C (refluks). Omdannelsen sjekket med GC var ca 58 %.

Eksempel 28

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 mol K_2CO_3, 2 mol 4-fluorbrombenzen, 2 volumer dimetylformamid. Forbehandling av katalytisk system 14 timer ved 50 °C. Reaksjon 7 timer 135 °C. Omdannelsen sjekket med GC var ca 92,2 %.

Eksempel 29

5 % CuI, 20 % etylendiamin, 1,1 mol K_2CO_3, 2 mol 4-fluorbrombenzen, 2 volumer dimetylformamid. "NO" forbehandling av katalytisk system 50 °C. Reaksjon 7 timer 135 °C. Omdannelsen sjekket med GC var ca 78 %.

Eksempel 30 illustrerer fjerningen av forurensningen 5-brom-1-(4-fluorfenyl)-indol, som genereres i nivåer opp til 1 % ved å utføre en halogenbytting under opparbeiding. Minskning av forurensningen ved omkrystallisasjon viste seg å være vanskelig.

Eksempel 30

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt, under nitrogen, med 5-klorindol (200 g, 1,32 mol), K_2CO_3 (200 g, 1,45 mol), 4-brom-fluorbenzen (347 g, 1,98 mol) og 400 ml dimetylformamid. Blandingen ble varmet til 50 °C og etylendiamin (16 g, 0,26 mol) og CuI (12,5 g, 0,066 mol) ble fylt i

reaktoren. Blandingen ble holdt ved denne temperatur i 1,5 timer, ble deretter varmet opp til 130 °C i 1 time og ble til sist varmet til reflukstemperatur (ca 139 °C) i 4 timer. Omdannelsen sjekket med HPLC var >95 %.

Da koblingsreaksjonen var fullført (ref. eksempel.doc) ble blandingen avkjølt til 100 °C og 800 ml toluen ble tilsatt. Etter avkjøling til 60 °C ble blandingen vasket med en løsning av fortynnet ammoniakk (80 ml NH_3 30 % + 400 ml H_2O). Den organiske fase ble vasket ved 40 °C med fortynnet saltsyre (50 ml HCl 32 % + 200 ml H_2O) og til sist med fortynnet ammoniakk (44 ml NH_3 30 % + 300 ml vann). Den organiske løsning ble konsentrert ved destillasjon ved normal trykk og deretter ved redusert trykk ved stripping med 1-metyl-2-pyrrolidinon (NMP). Residuet ble fortynnet med NMP. CuCl (17-35 g, 0,17-0,35 mol) og CuI (2,5g, 0,013 mol) ble fylt i reaktoren og blanding ble varmet opp til 140 °C i 6 timer. Etter fortynning med toluen (600 ml) ble blandingen filtrert og deretter vasket med ammoniakk (45 ml NH_3 30 % + 300 ml H_2O). Den organiske fase ble konsentrert ved destillasjon ved normalt trykk, ble deretter fortynnet med sulfolan og konsentrert under vakuum. Det ubearbeidede ble til sist renset ved tynnfilmdestillasjon.

Dioksan som løsningsmiddel

Eksempel 31: Trans-1,2-cykloheksandiamin som ligand

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 5 g ubearbeidet 5-klor-indol (80 % ren som bestemt ved HPLC) (4 g, $2,6_{*}10^{-2}$ mol), K_2CO_3 (9,58 g, $6,9_{*}10^{-2}$ mol), 4-fluor-brombenzen (6,34 g, $3,6_{*}10^{-2}$ mol), CuI (0,063 g, $6,6*10^{-4}$ mol), *trans*-1,2-cykloheksandiamin (0,377 g, $3,3_{*}10^{-3}$ mol) og 33 ml dioksan. Blandingen ble varmet til ca 110 °C under kraftig omrøring og holdt i 25 timer. Omdannelsen sjekket med GC var ca 45 %.

Etter avkjøling til 60 °C ble den faste rest filtrert fra og den organiske løsning ble deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk, og råproduktet ble oppnådd som en olje (8,2 g).

Ufortynnet - uten løsningsmiddel

Eksempel 32:

En dobbeltvegget glassreaktor ble fylt med 30 g destillert 5-Cl-indol (96 % ren som bestemt ved HPLC) (28,8 g, 0,190 mol), K_2CO_3 (30,1 g, 0,218 mol), 4-fluor-brombenzen (143,4 g, 0,819 mol), CuI (1,88 g, $9,89_{*}10^{-3}$ mol) og etylendiamin (2,38 g, $3,96_{*}10^{-2}$ mol). Blandingen ble varmet til 130-135 °C under kraftig omrøring og holdt i 5 timer.

Etter avkjøling til 50 °C ble 80 ml toluen og 80 ml vann tilsatt og blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i 15 minutter. De residuale karbonater ble deretter løst ved langsom tilsetning av H_2SO_4 36 % inntil løsning nådde pH = 2-3 (ca 40 ml). Blandingen ble holdt under omrøring ved 50 °C i ½ time deretter avkjølt til romtemperatur og omrørt natten over. Den vandige fase (øvre fase) ble eliminert. Den organiske fase ble vasket to ganger med vann (2x50 ml) og deretter konsentrert, ved løsningsmiddeldestillasjon ved redusert trykk. Råproduktet ble oppnådd som en olje (115,9 g). Utbyttet, basert på HPLC (analyser mot ekstern std.), var ca 42 %.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 5-klor-1-(4-fluorfenyl)-indol, k a r a k t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten omfatter å reagere 5-klor-indol med et 4-fluorfenylhalid, ved å anvende toluen eller blandinger av toluen og vann som løsningsmidlet for reaksjonen, i nærvær av en base, en chelaterende ligand og katalytiske mengder av et kobbersalt omfattende kobber(I) eller kobber(II) og et anion valgt fra gruppen bestående av (Cl^-), (Br^-), (I^-), ($^-OCOCH_3$), (SO_4^-), (CO_3^{2-})og (O^{4-}).

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den chelaterende ligand er en substituert eller usubstituert 1,10-fenantrolin eller en forbindelse med formelen $X-(CR^1R^2-(CR^5R^6)_n-CR^3R^4-Y)_m$, hvori X og Y uavhengig er valgt fra NR^7R^8 og OR^9, R^1-R^9 uavhengig er valgt fra hydrogen, C_{1-6}-alkyl, C_{1-6}-alkyl-karboksylsyre og aryl eller en av R^1 og R^2 sammen med en av R^5 og R^6 er C_{3-6}-alkylen, m er 1 eller 2 og n er 0, 1, 2 eller 3.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den chelaterende ligand er valgt fra gruppen omfattende 1,2-cykloheksandiamin, N,N,N,N-tetrametyl-etylendiamin, N,N-dietyl-etylendiamin, etylendiamin, etylendiamin-N,N,N,N-tetraeddiksyre (EDTA), dietylentriamin-N,N,N,N,N-pentaeddiksyre (DTPA) og substituert eller usubstituert 1,10-fenantrolin, typisk velges den chelaterende ligand fra 1,2-cykloheksandiamin, N,N,N,N-tetrametyl-etylendiamin, N,N-dietyl-etylendiamin og etylendiamin, spesielt er den chelaterende ligand etylendiamin.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at kobbersaltet er valgt fra CuCl, CuBr, CuI, $CuCl_2$, $CuBr_2$, CuI_2, $CuOCOCH_3$,

$Cu(OCOCH_3)_2$, vannfri eller hydratisert $CuSO_4$, $CuCO_3$, Cu_2O og blandinger av kobbersaltene, typisk velges kobbersaltet fra CuCl, CuBr, CuI, $CuCl_2$, $CuBr_2$ eller CuI_2.

5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at 4-fluorfenylhalidet er valgt fra 4-fluor-brombenzen eller 4-fluor-jodbenzen, slik som 4-fluor-brombenzen.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at 4-fluorfenylhalidet tilsettes i et molart overskudd relativt til 5-klor-indolen.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det molare overskudd er i området fra 1,1 til 3.

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de katalytiske mengder av kobbersaltet er mindre enn 20 mol% relativt til 5-klor-indolen, typisk mindre enn 10 mol% relativt til 5-klor-indolen, slik som i området fra ca 1 til ca 5 mol%.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at basen velges fra karbonatene, hydrogenkarbonatene, fosfatene, hydrogenfosfatene, dihydrogenfosfatene, oksidene og hydroksidene av alkalimetaller.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at basen er nærværene i et molart overskudd relativt til 5-klor-indolen, typisk er

basemengden i området fra ca 1,05 molare ekvivalenter til ca 2,5 molare ekvivalenter.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10,
k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjon fullføres ved temperaturer i området fra over 80 °C til 200 °C, typisk i området fra 100 °C til 160 °C