ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

246350
(11) (B1)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 C 101/54

(22) Přihlášeno 25 07 85
(21) (PV 5474-85)

(40) Zveřejněno **13 03 86**

(45) Vydáno 15 12 87

(75)
Autor vynálezu JÍLEK JIŘÍ RNDr. DrSc., POMYKÁČEK JOSEF, PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

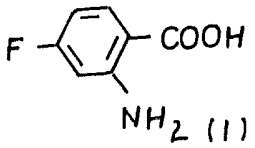
(54) Způsob přípravy kyseliny 4-fluoranthranilové

1

Vynález spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy kyseliny 4-fluoranthranilové (I), který spočívá v redukci kyseliny 4-fluor-2-nitrobenzoové (II) hydrazinhydrátem za přítomnosti chloridu železitého a aktivního uhlí ve vroucím ethanolickém roztoku. Kyselina 4-fluoranthranilová je meziproduktem výroby neuroleptick- ky a antipsychoticky účinných léčiv.

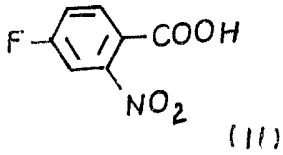
2

Vynález se týká způsobu přípravy kyseliny 4-fluoranthranilové vzorce I



Kyselina vzorce I je důležitým meziproduktem výroby neurolepticky a antipsychoticky účinných léčiv. Literatura popisuje její přípravu v prvé řadě oxidací 2-acetamido-4-fluortoluenu manganistanem draselným a hydrolýzou vzniklé kyseliny N-acetyl-4-fluoranthranilové (Steck E. A., Eletcher L. T., J. Amer. Chem. Soc. **70**, 439, rok **1948**) a dále z kyseliny 4-fluor-2-nitrobenzoové redukčními metodami. Konkrétně byla popsána katalytická hydrogenace na paládiu (Volcani B. E., et al., J. Biol. Chem. **207**, 411, **1954**) a dále redukce síranem železnatým v amoniakálním prostředí (Valkanas G., Hopff H., J. Chem. Soc. 1963, 1925). První uváděný způsob je poměrně zdlouhavý a jako výchozí látka je nutný 4-fluor-2-nitrotoluen. Z uvedených redukčních metod má první všechny nevýhody katalytické reakce za přítomnosti drahého kovu a druhá poskytuje poměrně nízký výtěžek (26 procent).

Nyní bylo zjištěno, že redukci kyseliny 4-fluor-2-nitrobenzoové vzorce II



lze provést jednoduchým způsobem a s vysokým výtěžkem na čistém produktu za použití hydrazinhydrátu za přítomnosti chloridu železitého a aktivního uhlí. Tento způsob přípravy kyseliny vzorce I je předmětem tohoto vynálezu. Redukce aromatické nitroskupiny uvedeným činidlem je obecnou metodou (Hirashima T., et al., Chem. Lett. **1975**, 259; Nippon Kagaku Kaishi **1975**, 1223; Chem. Abstr. 83, 131 252, **1975**; Synthesis **1978**, 834), avšak na případ kyseliny 4-fluor-2-nitrobenzoové (II) zatím nebyla aplikována.

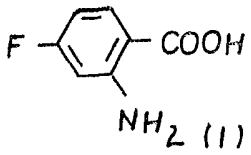
Vzhledem k vedlejším reakcím, které tuto redukční metodu občas provázejí, nebylo v daném případě ani možno s jistotou očekávat nalezený mimořádný pozitivní výsledek. Tyto vedlejší reakce se vyskytují zejména tehdy, obsahuje-li molekula redukované nitrolátky karboxyl (viz např. Protiva M., et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **46**, 1788, **1981**) nebo atom fluoru (viz Polívka Z. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **49**, 86, **1984**). V daném případě obsahuje molekula výchozí látky II atom fluoru i karboxyl, avšak vedlejší reakce se vůbec neuplatňují. Výchozí kyselina 4-fluor-2-nitrobenzoová (II) je látkou známou (Volcani B. E., et al., citováno; Valkanas G., Hopff H., citováno; Adlerová E. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. **25**, 784, **1960**).

V dále uvedeném příkladu, jehož účelem je demonstrovat jednu z výchozích modifikací způsobu přípravy látky vzorce I podle tohoto vynálezu, je popsán způsob redukce kyseliny 4-fluor-2-nitrobenzoové (II) hydrazinhydrátem ve vroucím ethanolické roztoku za přítomnosti chloridu železitého a aktivního uhlí. Hydrazinhydrát lze použít buď jako 100% reagencii, nebo jako vodný roztok, s výhodou 80%. Po skončené reakci, při které se vyvíjí dusík, se ethanol oddestiluje, zbytek se rozpustí v roztoku hydroxidu sodného a po filtraci vzniklého roztoku se filtrát okyselí kyselinou octovou za vyloučení žádaného produktu. Tento se získá ve vysokém výtěžku (92 %) a vyhovující čistotě (t. t. v rozmezí 186 až 196 °C; citovaná literatura uvádí t. t. v rozmezí 178 až 193 °C). Jedinou krystalizací z vody lze připravit analytický produkt tající ostře při 196 až 197 °C.

K suspenzi 335 g kyseliny 4-fluor-2-nitrobenzoové v 1,35 kg (1,7 l) ethanolu se za míchání pomalu přidá 230 g (225 ml) 80% hydrazinhydrátu (nebo 184 g 100% hydrazinhydrátu), potom se přidá 30 g aktivního uhlí a dále roztok 8,0 g hexahydrátu chloridu železitého v 75 ml ethanolu. Směs se za míchání vyhřeje k varu pod zpětným chladičem, ve kterém se udržuje po dobu 10 hodin (lázeň 90 až 100 °C). Během reakce směs mírně pění unikajícím dusíkem. Po částečném ochladnutí se za mírně sníženého tlaku (10 až 20 kPa) a za míchání oddestiluje ethanol, k ochladlému zbytku se přidá 1,3 l 20% roztoku hydroxidu sodného (260 g NaOH), 3,4 l vody a dalších 30 g aktivního uhlí. Směs se za míchání zahřeje na 70 až 75 °C a ještě za tepla (50 °C) se odsaje. Filtrát se ochladí na 20 °C a za vnějšího chlazení ledovou lázní se k němu za míchání během 10 minut přidá 580 g kyseliny octové. Vzniklá suspenze produktu se míchá za chlazení 2 hodiny, potom se odsaje a promyje dvakrát 200 ml ledové vody. Vysuší se v teplovzdušné sušárně při 80 až 90 °C. Ve výtěžku 260 g (92 %) se získá žádaná kyselina 4-fluoranthranilová (I), t. t. v rozmezí 186 až 196 °C. Jediná krystalizace z vody poskytuje analyticky čistý produkt s t. t. 196 až 197 °C.

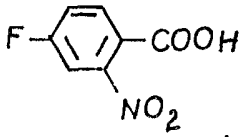
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy kyseliny 4-fluoranthranilové vzorce I



(I)

redukcí kyseliny 4-fluor-2-nitrobenzoové vzorce II



(II)

vyznačující se tím, že se jako redukčního činidla použije hydrazinhydrátu za přítomnosti chloridu železitého a aktivního uhlí ve vroucím ethanolickém roztoku.