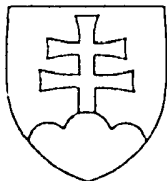


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 09.04.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 92 04512
(32) Dátum priority: 13.04.92
(33) Krajina priority: FR
(34) Dátum zverejnenia: 08.06.94
(36) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

335-93

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.5 :

C 07 B 49/00,
C 07 C 25/18,
255/50

(71) Prihlasovateľ: ELF SANOFI, Paríž, FR:

(72) Pôvodca vynálezu: BOUISSET Michel, Sisteron, FR;
BOUDIN Alain, Sisteron, FR;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Spôsob prípravy 4-metyl-2'-kyanobifenylu

(57) Anotácia:

4-metyl-2'-kyanobifenyl vzorca I sa pripravuje tak, že sa na halogenid benzonitrilu všeobecného vzorca II, v ktorom hal znamená atóm halogénu, pôsobí v prítomnosti soli mangánu organokovovým derivátom všeobecného vzorca III, v ktorom X znamená atóm halogénu, pričom sa vzniknutá komplexná zlúčenina hydrolizuje, čím sa získa vyrábaný produkt.

Spôsob prípravy 4-metyl-2'--kyanobifenyly

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy 4-metyl-2'--kyanobifenyly.

Doterajší stav techniky

V odbornej chemickej literatúre sú popísané rôzne postupy umožňujúce prípravu 4-metyl-2'--kyanobifenyly.

Tak je možné citovať spôsob popísaný v časopise J. Med. Chem., 34, str. 2525 až 2547 (1991), pri ktorom sa

a) nechá kyselina 2-metoxybenzoová reagovať s tionylchloridom,

b) vzniknutý acylchlorid sa nechá reagovať s 2-amino-2-metylpropan-1-olom, čím sa získa príslušný amid v surovom stave,

c) na tento amid sa pôsobí tionylchloridom za vzniku 4,4-dimetyl-2-(2-metoxyfenyl)-oxazolínu (výťažok 88 %, vztahované na acylchlorid),

d) derivát oxazolínu sa nechá reagovať s p-tolylmagnézium-bromidom a vzniknutá komplexná zlúčenina sa zhydrolyzuje, čím sa získa 4,4-dimetyl-2-(4'-bifenyl-2-yl)-oxazolín (výťažok 91 %), a

e) na takto získaný derivát oxazolínu sa pôsobí oxychloridom fosforečným, čím vznikne požadovaný 4-metyl-2'--kyanobifenyly (výťažok 96 %).

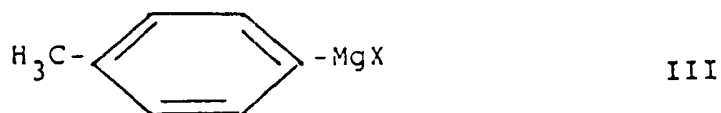
Týmto postupom je teda možné pripraviť 4-metyl-2'--kyanobifenyly s celkovým výťažkom 77 %. Nevýhodou tohoto spôsobu je najmä nutnosť pracovať v 5 stupňoch, aby sa z východiskových komerčne dostupných zlúčenín vytvorilo ako medziprodukt dimetoxyoxazolínové zoskupenie a toto sa neskôr premenilo na kyanoskupinu.

Ďalšou nevýhodou je, že tvorba 2-metoxybenzoylchloridu pôsobením tionylchloridu vyžaduje dlhšiu reakčnú dobu (18 hodín).

V patentovej prihláške EP-A-0 470 794 sa popisuje spôsob prípravy kyanobifenylových derivátov, najmä derivátov 4-methyl-kyanobifenyly, pri ktorom sa nechá kovový alebo organokovový derivát 4-metylfenyly reagovať s brombenzonitrilom

v ktorom

hal znamená atóm halogénu, výhodne chlóru,
s organokovovým derivátom, a to s organohorečnatým derivátom
všeobecného vzorca III



v ktorom X znamená atóm halogénu, výhodne brómu,
pričom sa vzniknutá komplexná zlúčenina hydrolyzuje, čím sa získa
vyrábaný produkt.

Reakcia sa môže vykonávať postupom, vhodným pre reakciu
organokovových derivátov, a to v bezvodovom éteri ako je
tetrahydrofurán, dibutyléter alebo dioxán, pri teplote v rozpätí
napríklad od -10 °C do teploty okolia.

Rovnako hydrolyza komplexnej zlúčeniny sa môže uskutočňovať
známymi postupmi, napríklad použitím kyseliny, ako je kyselina
chlórovodíková, vo vodnom roztoku. Organokovový derivát
všeobecného vzorca III sa spravidla použije v množstve od 1.5 do
2.5 mólu, výhodne v množstve 2 mólov, vzťahnuté na 1 mól
benzonitrilového derivátu vzorca II.

Pokiaľ ide o manganatú soľ, môže ňou byť najmä halogenid
manganatý, napríklad chlorid, bromid alebo jodid.

Výhodne sa použije chlorid manganatý vzhľadom na jeho
komerčnú dostupnosť a priaznivú cenu. Túto soľ mangánu je možné
použiť v množstve od 0,05 do 1 mólu, vzťahnuté na 1 mól
halogenidu benzonitrilu vzorca II.

Bolo zistené, že pri spôsobe podľa vynálezu je možné úspešne
použiť nízke koncentrácie, ba i koncentrácie kvázi katalytické,
soli mangánu, ako sú koncentrácie v rozmedzí od 5 do 10 %
molárnych.

Použitie veľmi malého množstva soli mangánu je výhodné najmä
pre čistenie zlúčeniny vzorca I. Zbytky soli mangánu sú málo
rozpustné v reakčnom prostredí a teda ich prítomnosť vo veľmi
malom množstve v reakčnom prostredí umožňuje oddeliť ich veľmi

v prítomnosti kovového katalyzátora zvoleného z katalyzátora na báze Pd(0), Pd(II), Ni(0) a Ni(II).

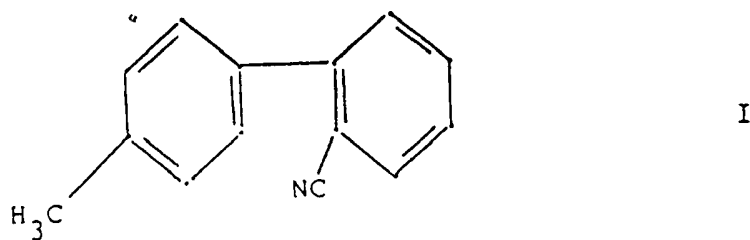
Podľa príkladu 2 tejto patentovej prihlášky sa 4-metyl-2--kyanobifenyl pripraví reakciou p-tolyltributylcínu s 2-brombenzonitrilom v prítomnosti tetrakis-(trifenylfosfín)-palladia(0) vo výťažku 63 %. Nevýhodou tohoto postupu je najmä veľmi dlhá reakčná doba (36 hodín) a nutnosť vyrobiť navyše p-tolyltributylcín z p-tolylmagnéziumbromidu.

Vytvára preto stále potreba priemyslovo vhodného spôsobu pre prípravu 4-metyl-2--kyanobifenylu, ktorý by zahrňoval čo najmenej reakčných stupňov, použitie ľahko dostupných a lacných medziproduktov a poskytoval uspokojivý výťažok konečného produktu.

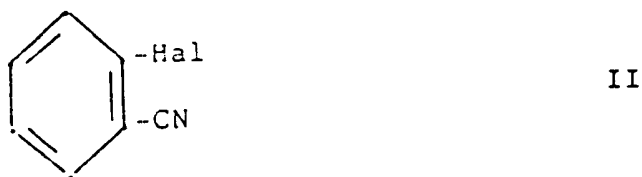
Podstata vynálezu

Teraz bolo prekvapivo zistené, že je možné v priemyslovom meradle pripravovať 4-metyl-2--kyanobifenyl z p-tolylmagnéziuhalogenidu v jedinom reakčnom stupni s veľmi dobrým výťažkom konečného produktu.

Je preto predmetom vynálezu spôsob výroby 4-metyl-2--kyanobifenylu vzorca I



ktorý spočíva v tom, že sa v prítomnosti manganatej soli nechá reagovať halogenid benzonitrilu všeobecného vzorca II



ľahko dekantáciou.

Podľa výhodného uskutočnenia spôsobu podľa vynálezu sa organokovový derivát vzorca III pridá k zmesi zlúčeniny vzorca II s manganatou soľou v éteri.

Napriek tomu však je rovnako možné postupovať tak, že sa pridá benzonitrilový derivát vzorca II k roztoku manganatej soli a organokovového derivátu vzorca III v éteri.

Pri predbežných skúškach vykonaných v rámci vynálezu sa ukázalo, že z p-tolylmagnéziumbromidu v prítomnosti 2-chlórbenzonitrilu, avšak v neprítomnosti soli mangánu nemožno pripraviť 4-metyl-2'-kyanobifenyl.

Napríklad bol vykonaný pokus, pri ktorom sa pri teplote 10°C \pm 2 °C v priebehu 1 hodiny 20 minút pridalo 70 ml roztoku p-tolylmagnéziumbromidu (0,085 molu; 1,22 ekvivalentu) v tetrahydrofuráne k roztoku 9,6 g (0,07 mólu) 2-chlórbenzonitrilu v 20 ml tetrahydrofuránu, pričom sa reakčné prostredie udržiavalo na tejto teplote 3 hodiny 10 minút.

Po hydrolýze 3,7 %-nou kyselinou chlór vodíkovou a po extrakcii etylacetátom bolo chromatografickou kvapalinovou analýzou za vysokého tlaku zistené, že v prostredí prevažuje 2-chlórbenzonitril ako i adičný produkt derivátu horčička s nitrilom, totiž (2-chlór-1-fenyl) (4-tolyl)keton. Nebola však zistená ani stopa 4-metyl-2'-kyanobifenyly.

Ďalej boli vykonané porovnávacie skúšky v prevádzkových podmienkach popísaných v patentovej prihláške EP-A-0 470 794, a najmä za podmienok popísaných v príklade 2 tejto prihlášky. Pri týchto skúškach sa postupovalo takto:

Do banky s tromi hrdlami sa vždy pripravil roztok 1 ekvivalentu 2-brómbenzonitrilu a Y ekvivalentu katalyzátora v tetrahydrofuráne. Potom sa k tomuto roztoku pridalo pri teplote T, X ekvivalentov p-tolylmagnéziumbromidu (v ďalšom A-Mg Br) alebo p-tolyltributylcínu (v ďalšom A-Sn Bu₃). Po skončení prídavku sa reakčné prostredie udržiavalo pri rovnakej teplote po dobu t. Potom bola vždy vykonaná hydrolýza 5 %-ným roztokom kyseliny chlór vodíkovej a nakoniec vodou. Vodná fáza bola extrahovaná toluénom, organické fázy boli spojené a premyté najskôr vodou, potom 5 %-ným vodným roztokom uhličitanu

draselného a nakoniec opäť vodou.

Výťažok 4-metyl-2--kyanobifenylu bol stanovený titráciou tejto zlúčeniny v do sucha odparenom zbytku organickej fázy.

Pri použití PdCl₂, NiCl₂ alebo Pd(PPh₃)₄ ako katalyzátora, kde Ph znamená fenylovú skupinu, boli získané tieto výsledky:

X(ekvivalentov)	Y(ekvivalentov)	T °C/t (h)	výťažok (%)
4,2 A-MgBr	0,3 PdCl ₂	0/4	22
3,0 A-MgBr	0,3 NiCl ₂	0/4	27
1,0 A-SnBu ₃	0,003 PdCl ₂	65/14	1
1,0 A-SnBu ₃	0,3 PdCl ₂	65/20	6
1,0 A-SnBu ₃	0,003 NiCl ₂	65/14	0
1,0 A-SnBu ₃	0,3 NiCl ₂	65/20	0
4,0 A-MgBr	0,003 Pd(PPh ₃) ₄	0/5	1
2,2 A-MgBr	0,003 Pd(PPh ₃) ₄	65/6	1

Ďalšie skúšky vykonané v rovnakých podmienkach doterajšieho stavu techniky, avšak pri použití katalyzátora podľa vynálezu, totiž MnCl₂, poskytli tieto výsledky:

X(ekvivalentov)	Y(ekvivalentov)	T °C/t (h)	výťažok (%)
1,0 A-SnBu ₃	0,3 MnCl ₂	65/14	1
1,0 A-SnBu ₃	0,003 MnCl ₂	65/20	0

Rovnako boli vykonané iné porovnávacie skúšky v prevádzkových podmienkach podľa vynálezu a pri použití 1 ekvivalentu 2-chlórbenzonitrilu a ako organokovové zlúčeniny buď tolylmagnéziumbromid podľa vynálezu alebo p-tolyllitium podľa doterajšieho stavu techniky (v ďalšom A-Li).

Boli dosiahnuté tieto výsledky:

Organokovová zlúčenina	Manganatá soľ (ekvivalentov)	T °C/t(h)	výťažok (%)
2,0 A-LI	0,3 MnCl ₂	0/4	0
1,73 A-MgBr	0,2 MnCl ₂	10/0,25	70
1,74 A-MgBr	0,1 MnCl ₂	10/0,25	70

Tieto výsledky jasne dokazujú vyšší účinok spôsobu podľa vynálezu v porovnaní so spôsobmi podľa doterajšieho stavu techniky.

Zlúčenina vzorca I môže slúžiť ako východisková látka pre deriváty bifenylnmetylimidazolínu, popísané najmä v patentových prihláškach EP-A-0 253 310 a 0 454 511.

Podľa potreby sa v jednotlivých prípadoch použije nižšie uvedená reakčná schéma v naznačenom, prípadne v opačnom postupe:

a) Substitúcia metylovej skupiny zlúčeniny vzorca I podľa známych postupov, napríklad kondenzácia, v zásaditom prostredí, použitím vhodnej zlúčeniny, s následnou halogenáciou tejto metylovej skupiny.

b) Premena kyanoskupiny zlúčeniny vzorca I známymi postupmi, ako napríklad pomocou azidu tributylcínú alebo azidu sodíka, na vytvorenie tetrazolylovej skupiny.

Nižšie uvedené príklady vynález bližšie objasňujú bez toho, aby vynález bol na ne obmedzený.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava 4-metyl-2--kyanobifenyly

Do banky s tromi hrdlami sa vnesie 9,6 g (0,07 molu) 2-chlórbenzonitrilu, 0,44 g (5 % molárnych) chloridu manganatého (bezvodého) a 20 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Potom sa prikvapká 110 ml roztoku p-tolylmagnéziumbromidu (0,135 molu; 1,93 ekvivalentu) v tetrahydrofuráne, pričom sa teplota udržiava na 10 °C do 2 °C. Prídavok si vyžiada približne 1,5 hodiny. Reakčná zmes sa potom udržiava 15 minút pri tejto teplote, potom

sa pri rovnakej teplote hydrolyzuje pridaním 3,7 %-nej kyseliny chlóróvodíkovej. Po dekantácii sa vodná fáza extrahuje 100 ml etylacetátu. Po spojení organických fáz a koncentrování sa získa 19,4 g hnedej visk óznej kvapaliny, obsahujúci podľa kvapalinovej vysokotlakovej chromatografickej analýzy 41 % požadovaného produktu, čo zodpovedá chemickému výťažku 60 %.

Takto sa po prekryštalizovaní z etanolu získa vyrábaný 4-metyl-2--kyanobifenyl v podobe tuhej béžovej látky s teplotou topenia 47 až 49 °C

Príklad 2

Príprava 4-metyl-2--kyanobifenyly

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1, pričom sa použije 0,88 g (10 % molárnych) chloridu manganatého a 100 ml p-tolylmagnéziumbromidu (0,122 molu; 1,74 ekvivalentu) v tetrahydrofuráne. Po skoncentrování organických fáz sa získa 18,3 g hnedej viskózne kvapaliny obsahujúcej podľa kvapalinovej vysokotlakovej chromatografickej analýzy 51 % požadovaného produktu, čo zodpovedá chemickému výťažku 70 %.

Po prekryštalizovaní z etylalkoholu sa vzniknutý 4-metyl-2--kyanobifenyl izoluje v podobe tuhej béžovej látky.

Príklad 3

Príprava 4-metyl-2·kyanobifenyly

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1, pričom sa použije 1,76 g (20 % molárnych) chloridu manganatého a 90 ml roztoku p-tolylmagnéziumbromidu (0,121 molu; 1,73 ekvivalentu) v tetrahydrofuráne. Po skoncentrování spojených organických fáz sa získa 16,3 g hnedej viskózne kvapaliny, ktorá obsahuje podľa kvapalinovej vysokotlakovej chromatografickej analýzy 58 % požadovaného produktu, čo zodpovedá chemickému výťažku 70 %.

Po prekryštalizovaní z etylalkoholu sa vzniknutý 4-metyl-2--kyanobifenyl izoluje v podobe tuhej béžovej látky.

Príklad 4

Príprava 4-metyl-2--kyanobifenyly

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1, pričom sa použije

8,8 g (100 % molárnych) chloridu manganatého a 110 ml roztoku p-tolylmagnéziumbromidu (0,123 mólu; 1,76 ekvivalentu) v tetrahydrofuráne. Po skoncentrovaní spojených organických fáz sa získa 17,4 g hnedej viskózne kvapaliny, obsahujúcej podľa kvapalinovej vysokotlakovej chromatografickej analýzy 58,5 % požadovaného produktu, čo zodpovedá chemickému výťažku 75 %.

Po prekryštalizovaní z etylalkoholu sa vzniknutý 4-metyl-2--kyanobifenyl izoluje v podobe tuhej béžovej látky.

Priemyselná využiteľnosť

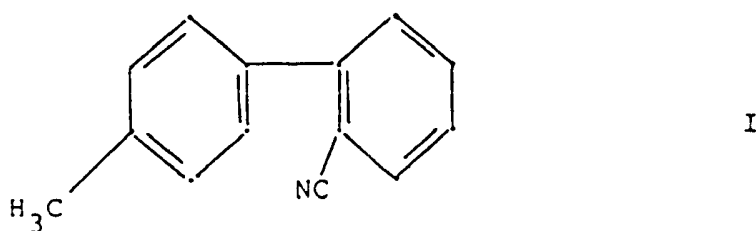
4-metyl-2--kyanobifenyl môže byť v širokom meradle využitý ako medziprodukt, najmä pre konečnú syntézu bifenylnmetylimidazolínových derivátov popísaných v patentových prihláškach EP-A-0 253 310 a O 454 511.

Tieto deriváty imidazolínu sa vyznačujú cennými farmakologickými vlastnosťami, najmä antagonistickými vlastnosťami voči angiotenzínu II.

Pre tieto vlastnosti sú zmienené zlúčeniny zvlášť vhodné na liečenie syndrómov kardiovaskulárnej sústavy, ako sú vysoký krvný tlak, srdečná nedostatočnosť, ako i na liečenie chorôb centrálnej nervovej sústavy a na liečenie glaukómu a diabetickej retinopatie.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy 4-metyl-2--kyanobifenyly vzorca I



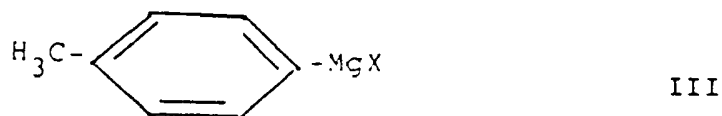
vyznačujúci sa tým, že sa v prítomnosti manganatej soli nechá reagovať halogenid benzonitrilu všeobecného vzorca II



v ktorom

hal znamená atóm halogénu,

s organokovovým derivátom všeobecného vzorca III



v ktorom

X znamená atóm halogénu,

pričom sa vzniknutá komplexná zlúčenina hydrolyzuje, čím sa získa vyrábaný produkt.

2. Spôsob podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že hal vo všeobecnom vzorci II znamená atóm chlóru.

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúci sa tým, že

X vo všeobecnom vzorci III znamená atóm brómu.

4. Spôsob podľa nárokov 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že ako mangánová soľ sa použije chlorid manganatý.

5. Spôsob podľa nároku 1 až 3, **vyznačujúci sa tým**, že sa použije 1,5 až 2,5 mólu organokovového derivátu všeobecného vzorca III na 1 mól derivátu benzonitrilu všeobecného vzorca II.

6. Spôsob podľa nárokov 1 až 5, **vyznačujúci sa tým**, že sa použije 0,05 až 1 mól manganatej soli na 1 mól derivátu benzonitrilu všeobecného vzorca II.

7. Spôsob podľa nárokov 1 až 6, **vyznačujúci sa tým**, že sa komplexná zlúčenina hydrolyzuje pomocou kyseliny.

8. Spôsob podľa nárokov 1 až 7, **vyznačujúci sa tým**, že sa reakcia vykonáva pri teplote v rozmedzí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty okolia.