

## Eljárás 2-cianoindán-1-on-vegyületek előállítására

## KIVONAT

A találmány tárgya különösen előnyös, javított eljárás 2-cianoindán-1-on-vegyületek előállítására a megfelelő halogénindán-1-on-vegyületek cianidsókkal végbemenő reakciója útján. Az eljárás abban áll, hogy egy (II) általános képletű 2-halogénindán-1-on-vegyületet - ahol X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, metil-, trifluormetil- vagy metoxicsoport, és Hal klór- vagy brómatomot jelent - cianidsóval reagáltatnak, ahol a cianidsót dipoláris aprotikus oldószerben vagy vízzel elegyíthető éterben oldják, és ehhez az oldathoz adják a (II) általános képletű 2-halogénindán-1-on-vegyületet.

A találmány szerinti eljárás különösen előnyös, mert viszonylag csekély cianid felesleg alkalmazásával jár, és ez súlyos munkaegészségügyi probléma elkerülését teszi lehetővé.

(II)

Rm

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

### **Eljárás 2-cianoindán-1-on-vegyületek előállítására**

A találmány tárgya javított eljárás 2-cianoindán-1-on-vegyületek előállítására a megfelelő halogénindán-1-on-vegyületek cianidsókkal végzett átalakítása útján.

A 2-cianoindán-1-on-származékok olyan hatóanyagok előanyagai (prekursorai), amelyeket például a WO 96/20151 és WO 95/29171 számú szabadalmi bejelentésekben írtak le.

Ismeretes, hogy 2-cianoindán-1-on és 2-ciano-5-metoxiindán-1-on nyerhetők a megfelelő 2-brómindán-1-on-vegyület cianidsókkal végzett reakciója útján. Így például a J. Am. Chem. Soc., 66, 220 (1994) és 67, 1751 (1945) szerint ezeket a cianoindán-1-on-vegyületeket úgy állítják elő, hogy a 2-brómindán-1-on-t, illetve 2-bróm-5-metoxiindán-1-on-t nátrium-cianiddal vagy kálium-cianiddal, etanollal és vízzel elegyítik, majd az így kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt forralják. Ennek során legjobb esetben 52, illetve 73 % hozamot érnek el; továbbá 10-szeres moláris feleslegben alkalmaznak a cianidot, ami jelentős munkaegészségügyi költségekkel jár a feldolgozás során.

Eljárást dolgoztunk ki az (I) általános képletű 2-cianoindán-1-on-vegyületek előállítására - ahol

Aktaszám: 91498-1174-SZŐ/KmO

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, metil-, trifluormetil- vagy metoxicsoport -

a (II) általános képletű 2-halogénindán-1-on-vegyületekből - ahol

X jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben és

Hal klór- vagy brómatomot jelent,

egy cianidsóval végzett reakció útján, ami abban áll, hogy a cianidsót dipoláris aprotikus oldószerben vagy vízzel elegyíthető éterben oldva alkalmazzuk, és ehhez az oldathoz adjuk a (II) általános képletű 2-halogén-indán-1-on-vegyületet.

Halogén jelentése előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom.

Az (I) és (II) általános képletekben

X jelentése előnyösen klóratom, különösen 5- vagy 6-helyzetű klóratom.

A (II) képletben Hal jelentése előnyösen klóratom.

Cianidsókként például alkáli-cianidok, valamint tetraalkilammónium-cianidok vehetők számításba. Ennek példáiként a nátrium-, kálium-, lítium-, rubídium-, tetraetilammónium- és tetrabutilammónium-cianid vehetők számításba. Az adott cianidsót 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva például 1,5 - 6 mól mennyiségben alkalmazhatjuk. Ez a mennyiség előnyösen 1,6 - 5 mól, különösen 1,8 - 3 mól.

Dipoláris aprotikus oldószerként például N-metilpirrolidon, dimetil-formamid, dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid, hexametil-foszforsavtriamid, szulfolán és acetonitril vehető számításba; vízzel elegyíthető éterek csoportjába például a tetrahidrofurán és diglikol-dimetil-éter vehető figyelembe. Ezek közül a dimetilformamid, dimetil-acetamid, N-metilpirrolidon és dimetil-szulfoxid előnyösek.



1 mól cianidsóra vonatkoztatva például 200 - 2500 ml dipoláris aprotikus oldószer, vagy vízzel elegyedő éter alkalmazható. Ez a mennyiség előnyösen 300 - 1500 ml körüli.

A (II) képletű 2-halogénindán-1-on-vegyület hozzáadagolása előnyösen úgy történik, hogy oldott formában adagoljuk az előkészített cianidsó oldathoz. A 2-halogénindán-1-on számára oldószerként dipoláris, aprotikus oldószerek és vízzel elegyedő éterek vehetők számításba, mint ezt fentebb részletesen említettük. Előnyösen úgy járunk el, hogy a cianidsó oldásához és a 2-halogénindán-1-on-oldat készítéséhez azonos oldószert használunk.

Előnyös továbbá a 2-halogénindán-1-on 10 - 30 tömeg%-os, különösen 15 - 25 tömeg%-os oldatának az alkalmazása.

A cianidsóoldat és/vagy a 2-halogénindán-1-on-oldat adott esetben vizet tartalmazhat. Így például az oldószerre vonatkoztatva 30 tömeg%-ig terjedő mennyiségben víz lehet jelen. Ez a mennyiség előnyösen 2 - 10 tömeg%.

A találmány szerinti eljárás adott esetben savak hozzáadásával is végrehajtható a pH szabályozása céljából. Magas pH-értékeknél fennáll annak a veszélye, hogy a halogénatomnak cianocsoportra cserélése mellett halogén-hidrogén is lehasad. Ezért előnyös adott esetben egy erős sav hozzáadásával a pH értékét szabályozni, és például 4 - 11 tartományban, előnyösen 5 - 10 tartományban megtartani. A túlságosan erős savanyítást el kell kerülnünk, különben a cianidsóból kéksav (ciánhidrogénsav) képződik.

A sav a reakcióelegyhez például önmagában is, azonban a 2-halogénindán-1-on-vegyülettel vagy annak oldatával együtt is hozzáadható.

Savakként különösen középestől erősig terjedő vizes savak, így vizes sósav, brómhidrogénsav, kénsav, foszforsav, hangyasav és ecetsav vehető számításba.

A találmány szerinti eljárást például 10 - 70 °C hőmérséklet-tartományban, előnyösen 20 - 60 °C közötti hőmérsékleten valósíthatjuk meg.

A találmány szerinti eljárás kivitelezése után kapott reakcióelegyet például úgy dolgozhatjuk fel, hogy lehűtjük, a jelenlévő oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó kristálytömeget vízzel elkeverjük, gyengén megsavanyítjuk, és az így kapott szilárd anyagot szűrjük, és vízzel mossuk. Adott esetben az így kapott (I) képletű 2-cianoindán-1-on tovább tisztítható, például szerves oldószerből végzett átkristályosítás útján.

A találmány szerinti eljárás segítségével az (I) általános képletű 2-cianoindán-1-on-vegyületek meglepően magas, 95 %-os vagy még magasabb termelésekkel nyerhetők, és lényegesen csekélyebb cianidfelesleget igényelnek, mint a technika jelenlegi állása szerint alkalmazott eljárások.

#### 1. példa

10,4 g nátrium-cianidot 100 ml dimetilformamid és 6 ml víz elegyében oldunk, és előkészítjük. Ezt az oldatot keverés közben 50 °C-ra melegítjük, majd 20,4 g 2,5-diklórindán-1-on és 100 ml dimetilformamid oldatát csepegtetjük hozzá 60 perc alatt. A hozzáadagolás befejezése után további 1 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd az elegyet szobahőmérsékletre lehűlni hagyjuk, és az oldószert forgóbepárló készülékben ledesztilláljuk. Az így kapott kristálymasszát 200 ml vízzel keverjük, és 10 tömeg%-os vizes sósavoldattal 4,5 pH-értékig savanyítjuk. A kicsapódott szilárd termé-

ket leszívjuk, vízzel mossuk, toluolból átkristályosítjuk, és vákuum-szárítószekrényben szárítjuk. Így 18,5 g 2-ciano-5-klórindán-1-ont kapunk. A hozam 97 %.

## **2. példa**

Az 1. példában leírtak szerint dolgozunk, azonban 2,5-diklórindán-1-on helyett 2,6-diklórindán-1-on-t alkalmazunk. Ennek eredményeként a 2-ciano-6-klórindán-1-on-t 94,5 %-os hozammal nyerjük.

## **3. példa**

### **(Összehasonlítás céljára)**

4,2 g 2,5-diklórindán-1-on és 140 ml metanol oldatához előbb 9,6 g nátrium-cianidot, majd utána annyi vizet adunk, amíg homogén oldat nem képződik. Az így kapott elegyet 45 percig vízfürdőn visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. További vízmennyiséggel végzett hígítás után dietil-éterrel extraháljuk. A visszamaradó vizes oldatot hideg sósavval savanyítjuk. A nyers 2-ciano-5-klórindán-1-ont leválasztjuk, és kloroformmal ismét felvesszük. Ezt az oldatot nórittal derítjük, majd kis részletekben vett 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal addig extraháljuk, amíg egy próbának a savanyításakor csapadékképződés már nem figyelhető meg. Az egyesített vizes fázisok savanyításával 2,85 g terméket kapunk, amely toluolból végzett átkristályosítás után 2,7 g 2-ciano-5-klórindán-1-on-t eredményez. A hozam 70 %.

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 2-cianoindán-1-on-vegyületek előállítására, ahol

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, metil-, trifluormetil- vagy metoxicsoport -

a (II) általános képletű 2-halogénindán-1-on-vegyületekből - ahol

X jelentése ugyanaz, mint az (I) képletben és

Hal klór- vagy brómatomot jelent,

cianidsó reakciója útján, azzal jellemezve, hogy a cianidsót dipoláris aprotikus oldószerben vagy vízzel elegyedő éterben oldva alkalmazzuk, és a (II) általános képletű 2-halogénindán-1-on-vegyületet ehhez az oldathoz adagoljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a képletekben X és Hal jelentése mindig klóratom.

3. Az 1-2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1,6 - 6 mól cianidsót alkalmazunk.

4. Az 1-3. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy dipoláris aprotikus oldószerként, illetve vízzel elegyíthető éter minőségében N-metilpirrolidont, dimetilformamidot, dimetil-acetamidot, dimetilszulfoxidot, hexametilfoszforsav-triamidot, szulfolánt, acetonitrilt, tetrahidrofuránt vagy diglikol-dimetil-étert használunk.

5. Az 1-4. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű 2-halogénindán-1-ont oldott formában, részletekben adjuk az előkészített cianidsóoldathoz.

6. Az 1-5. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű 2-halogénindán-1-ont 10 - 30 tömegszázalékos oldat alakjában alkalmazzuk.

7. Az 1-6. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oldószer 30 tömegszázalékáig terjedő mennyiségben víz van jelen.

8. Az 1-7. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy erős sav hozzáadásával a pH értékét 4-11 tartományban tartjuk.

9. Az 1-8. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy azt 10 - 70 °C hőmérsékleten hajtjuk végre.

10. Az 1-9. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakció után kapott reakcióelegyet úgy dolgozzuk fel, hogy lehűtjük, a jelenlévő oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó kristálytömeget vízzel keverjük, gyengén megsavanyítjuk, majd a szilárd terméket szűrjük és vízzel mossuk.

*Handwritten signature: + 1 rap  
P*

A meghatalmazott:

**Danubia Szabadalmi és  
Védjegy Iroda Kft.**

Horváth Ágnes  
szabadalmi ügyvivő

*Handwritten mark: 4*

P0003075

25 1/1

