



УКРАЇНА

(19) UA (11) 78300 (13) C2
(51) МПК (2006)
B01J 31/16
C07B 61/00
C07D 209/08 (2007.01)
C07D 401/14 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СЕРТІНДОЛУ

1

(21) 20041008714
(22) 26.03.2003
(24) 15.03.2007
(86) PCT/DK03/00208, 26.03.2003
(31) PA 2002 00480
(32) 27.03.2002
(33) DK
(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.
(72) Цанон Якопо, ІТ, Вілла Марко, ІТ, Чарделла Франческо, ІТ
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK
(56) Artis Klapars et al: "A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the N-Arylation of Nitrogen Heterocycles", J. Am. Chem. Soc., Vol. 123, 2001, P. 7727 - 7729
Suk-Ku Kang et al: "Copper-catalyzed N-Arylation of Aryl Iodides with Benzamides or Nitrogen Heterocycles in the Presence of Ethylenediamine", Synlett, Vol. 3, 2002, P. 427-430
US, 4 710 500, A, 1987
(57) 1. Спосіб одержання сертіндолу, що включає одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу й перетворення останнього на сертіндол, який відрізняється тим, що спосіб одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу включає взаємодію 5-хлоріндолу з 4-фторфенілгалогенідом у присутності основи, хелатоутворювального ліганду і каталітичних кількостей солі міді, що містить мідь (I) або мідь (II) і аніон, який не перешкоджає реакції будь-яким несприятливим чином.
2. Спосіб одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу, який включає взаємодію 5-хлоріндолу з 4-фторфенілгалогенідом у присутності основи, хелатоутворювального ліганду і каталітичних кількостей солі міді, що містить мідь (I) або мідь (II) і аніон, який не перешкоджає реакції будь-яким несприятливим чином.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що як хелатоутворювальний ліганд використовують заміщений або незаміщений 1,10-фенантролін або сполуку формули $X-(CR^1R^2-(CR^3R^4)_n-CR^5R^6-Y)_m$, де X і Y незалежно вибрані з NR^7R^8 і OR^9 , R^1 - R^9 незалежно вибрані з водню, C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкілкарбонової кислоти й арилу, або один з R^1 і

2

R^2 разом з одним з R^5 і R^6 являють собою C_{3-6} -алкілен, m дорівнює 1 або 2, і n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що хелатоутворювальний ліганд вибирають з групи, що включає 1,2-циклогександіамін, N,N,N,N-тетраметилетилендіамін, N,N-діетилетилендіамін, етилендіамін, етилендіамін-N,N,N,N-тетраоцтову кислоту (EDTA), діетилентриамін-N,N,N,N,N-пентаоцтову кислоту (DTPA) і заміщений або незаміщений 1,10-фенантролін; типово хелатоутворювальний ліганд вибирають з 1,2-циклогександіаміну, N,N,N,N-тетраметилетилендіаміну, N,N-діетилетилендіаміну і етилендіаміну, зокрема хелатоутворювальний ліганд являє собою етилендіамін.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що сіль міді вибирають з CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂, CuI₂, CuOCOCH₃, Cu(OCOCH₃)₂, безводного або гідратованого CuSO₄, CuCO₃, Cu₂O і сумішей вказаних солей міді, типово сіль міді вибирають з CuCl, CuBr, CuI, CuCl₂, CuBr₂ або CuI₂.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який відрізняється тим, що 4-фторфенілгалогенід вибирають з 4-фторбромбензолу або 4-фторйодбензолу, такого як 4-фторбромбензол.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що 4-фторфенілгалогенід додають в молярному надлишку по відношенню до 5-хлоріндолу.

8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що молярний надлишок знаходиться в діапазоні від 1,1 до 3.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який відрізняється тим, що каталітичні кількості солі міді складають менше 20 мол. % по відношенню до 5-хлоріндолу, типово менше 10 мол. % по відношенню до 5-хлоріндолу так, як в діапазоні приблизно від 1 до 5 мол. %.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, який відрізняється тим, що основу вибирають з карбонатів, гідрокарбонатів, фосфатів, гідрофосфатів, дигідрофосфатів, оксидів і гідроксидів лужних металів.

(13) C2

(11) 78300

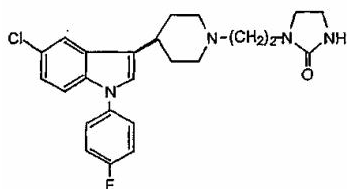
(19) UA

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що основа присутня в молярному надлишку по відношенню до 5-хлоріндолу, типово кількість основи знаходиться в діапазоні від приблизно 1,05 до приблизно 2,5 молярних еквівалентів.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що реакцію завершують при температурах, що знаходяться в діапазоні від температури вище за 80°C до 200°C, типово в діапазоні від 100°C до 160°C.

Цей винахід відноситься до нового способу одержання сполуки 1-[2-[4-[5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1-Н-індол-3-іл]-1-піперидиніл]етил]-2-імідазолідинону, що має міжнародне непатентоване найменування (INN) сертиндол, і до нового способу одержання проміжної сполуки 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу, що використовують в цьому способі.

Сертиндол є добре відомим антипсихотичним лікарським засобом формули



Сполука описана в патенті США №4 710 500, а її антипсихотична активність описана в патенті США №5 112 838. Сертиндол являє собою сильний антагоніст 5-HT₂-рецептора центральної дії *in vivo* і, крім того, описана його активність в модельних експериментах, в яких виявляється його дія при лікуванні тривожності, гіпертензії, зловживання лікарськими засобами (токсикоманії) і когнітивних розладів.

Деякі способи синтезу сертиндолу описані в патенті США №4 710 500 і в міжнародній заявці WO 98/51685. У описаних синтезах ключовою проміжною сполукою є 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індол. Як описано в патенті США №4 710 500 і в заявці WO 98/51685, способи синтезу 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з комерційно доступних початкових матеріалів багатостадійні, дорогі, займають технологічне устаткування протягом тривалих періодів часу, що приводить до низької продуктивності та до несприятливої дії на навколишнє середовище та на забезпечення безпеки. Спосіб синтезу, який до теперішнього часу є переважним при промисловому синтезі сертиндолу, включає багатостадійний синтез 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу, як описано в міжнародній заявці WO 98/51685.

Альтернативним способом синтезу 1-ариліндолів є арилювання за Ульманом N-незаміщених індолів арилгалогенідами, що каталізується великими кількостями міді, звичайно майже стехіометричними кількостями або більшими, як описано, наприклад, в публікації J. Med. Chem., 1992, 35(6), 1092-1101. Проте дотепер арилювання за Ульманом стосовно синтезу 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу не застосовувалося унаслідок різноманітних проблем, відомих фахівцю в даній галузі, які звичайно виникають при застосуванні арилювання за Ульманом, оскільки в результаті реакцій звичайно одержують невеликі виходи,

приблизно 50%, і, відповідно, великі кількості забарвлених побічних продуктів, а також потрібні трудомісткі процедури доведення до кінцевого продукту, пов'язані з комплексоутворенням продукту реакції з мідним каталізатором. Як відомо фахівцю в даній галузі, для виділення продукту реакції у вільному стані з таких комплексних сполук часто потрібна обробка в жорстких умовах.

Отже, для промислового виробництва 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу потрібні нові способи. Переваги таких нових способів можуть полягати в тому, що вони економічно більш ефективні, вимагають меншої багатостадійності реакції, мають менш несприятливу дію на навколишнє середовище, дають вищі виходи, приводять до збільшення продуктивності, до чистішого сирого продукту і вимагають легших процедур доведення до кінцевого продукту.

Недавно в публікації Klapars та ін., J. Chem. Soc. 2001, 123, 7727 - 7729 описаний варіант арилювання за Ульманом, при якому мідь присутня в каталітичних кількостях разом з хелатоутворювальним лігандом транс-1,2-циклогександіаміном.

Тепер несподівано виявлено, що можливо здійснити ефективне виробництво 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з хорошими виходами шляхом арилювання 5-хлоріндолу 4-фторфенілгалогенідом у присутності каталітичних кількостей солі міді та хелатоутворювального ліганду. Така реакція є дивно селективною. Ілюстрацією такої високої селективності є той факт, що практично відсутні побічні продукти, що утворюються при взаємодії груп 5-хлор однієї молекули 5-хлоріндолу з атомом азоту іншої молекули 5-хлоріндолу. Побічну реакцію такого типу можна було б очікувати згідно з описом, зробленим в публікації J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727 - 7729, де проілюстрована реакційна здатність арилхлоридів в реакціях такого типу. Більш того, несподівано було виявлено, що хелатоутворювальний ліганд може бути таким простим як етилендіамін. За вказаною реакцією 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індол одержують з високим виходом і з високим ступенем чистоти шляхом економічно ефективного одностадійного синтезу з комерційно доступних початкових матеріалів.

Отже, цей винахід відноситься до нового способу одержання сертиндолу, що включає одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу і перетворення останнього на сертиндол, де спосіб одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу включає взаємодію 5-хлоріндолу з 4-фторфенілгалогенідом у присутності основи, хелатоутворювального ліганду і каталітичних кількостей солі міді, що містить мідь(I) або мідь(II) і аніон, який не перешкоджає реакції

будь-яким несприятливим чином.

Крім того, цей винахід відноситься до способу одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу, що включає взаємодію 5-хлоріндолу з 4-фторфенілгалогенідом у присутності основи, хелатоутворювального ліганду і каталітичних кількостей солі міді, що містить мідь(I) або мідь(II) і аніон, який не перешкоджає реакції будь-яким несприятливим чином.

У описі та формулі винаходу застосовуються наступні визначення:

Термін "4-фторфенілгалогенід" означає будь-яку сполуку, вибрану з групи, що включає 4-фторхлорбензол, 4-фторбромбензол і 4-фторйодбензол.

Термін "каталітичні кількості" означає такі кількості, які є значно нижчими за стехіометричні кількості, як кількості менше 20 мол. % по відношенню до 5-хлоріндолу.

Термін "хелатоутворювальний ліганд" означає будь-яку сполуку, що містить принаймні два атоми, які здатні одночасно утворювати координаційний зв'язок з одним і тим же атомом металу.

Термін "C₁₋₆-алкіл" відноситься до алкільної групи з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю включно, такої як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Термін "C₁₋₆-алкілкарбонова кислота" відноситься до C₁₋₆-алкільних радикалів з карбонільними кінцевими групами.

Термін "арил" відноситься до карбоциклічної ароматичної групи, такої як феніл або нафтил, зокрема, до фенілу.

У одному з аспектів цей винахід відноситься до способу одержання сертиндолу, що включає одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу й перетворення останнього на сертиндол, де спосіб одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу включає взаємодію 5-хлоріндолу з 4-фторфенілгалогенідом у присутності основи, хелатоутворювального ліганду і каталітичних кількостей солі міді, що містить мідь(I) або мідь(II) і аніон, який не перешкоджає реакції будь-яким несприятливим чином.

У ще одному аспекті цей винахід відноситься до способу одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу, який включає взаємодію 5-хлоріндолу з 4-фторфенілгалогенідом у присутності основи, хелатоутворювального ліганду і каталітичних кількостей солі міді, що містить мідь(I) або мідь(II) і аніон, який не перешкоджає реакції будь-яким несприятливим чином.

Описані далі варіанти здійснення застосовуються до всіх аспектів винаходу.

У одному з варіантів здійснення винаходу хелатоутворювальний ліганд являє собою заміщений або незаміщений 1,10-фенантролін, такий як незаміщений 1,10-фенантролін. У іншому варіанті здійснення винаходу хелатоутворювальний ліганд являє собою сполуку формули $X-(CR^1R^2-(CR^5R^6)_n-CR^3R^4-Y)_m$, де X і Y незалежно вибрані з NR^7R^8 і OR^9 , R^1 - R^9 незалежно вибрані з водню, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкілкарбонової кислоти й арилу, або один з R^1 і R^2 разом з одним з R^5 і R^6 являють собою C₃₋₆-алкілен, m дорівнює 1 або 2, і n дорівнює

0, 1, 2 або 3. У переважному варіанті здійснення винаходу принаймні один з X і Y являє собою NR^7R^8 , а більш переважно, коли як X, так і Y являють собою NR^7R^8 . У іншому переважному варіанті здійснення винаходу R^7 і R^8 незалежно вибрані з водню,

C₁₋₆-алкілу і C₁₋₆-алкілкарбонової кислоти, а більш переважно R^7 і R^8 являють собою водень. У ще одному переважному варіанті здійснення винаходу R^5 і R^6 являють собою водень. У ще одному переважному варіанті здійснення винаходу m дорівнює 1. У ще одному переважному варіанті здійснення винаходу n дорівнює 0. У ще одному переважному варіанті здійснення винаходу R^1 - R^4 являють собою водень, або R^1 і R^3 разом являють собою C₃₋₆-алкілен, а R^2 і R^4 являють собою водень. Переважні хелатоутворювальні ліганди являють собою ліганди, вибрані з групи, що включає 1,2-циклогександіамін, N,N,N,N-тетраметилетилендіамін, N,N-діетилетилендіамін, етилендіамін, етилендіамін-N,N,N,N-тетраоцтову кислоту (EDTA), діетилентриамін-N,N,N,N,N-пентаоцтову кислоту (DTPA) і заміщений або незаміщений 1,10-фенантролін; більш переважно хелатоутворювальні ліганди являють собою ліганди, вибрані з групи, що включає 1,2-циклогександіамін, N,N,N,N-тетраметилетилендіамін, N,N-діетилетилендіамін і етилендіамін, і найбільш переважно хелатоутворювальний ліганд є етилендіаміном.

У переважному варіанті здійснення винаходу 4-фторфенілгалогенід являє собою 4-фторбромбензол або 4-фторйодбензол, оскільки для реакцій такого типу реакційна здатність 4-фторфенілгалогенідів підвищується у ряді хлор <бром <йод. У переважному варіанті здійснення винаходу 4-фторфенілгалогенід додають в молярному надлишку по відношенню до 5-хлоріндолу. Переважно молярне співвідношення 4-фторфенілгалогенід: 5-хлоріндол знаходиться в діапазоні від приблизно 1,1 до приблизно 3, більш переважно від приблизно 1,2 до приблизно 2,5, і найбільш переважно від приблизно 1,3 до приблизно 2,0.

В порівнянні з класичним арилюванням за Ульманом способи одержання згідно цим винаходом мають переваги, оскільки вони вимагають тільки каталітичних кількостей солі міді, тобто менше 20 мол. % по відношенню до 5-хлоріндолу. Переважно кількість солі міді по відношенню до 5-хлоріндолу складає менше 10 мол. %, і ще більш переважно знаходиться в діапазоні приблизно від 1 до 5 мол. %. Продукти, одержані згідно з цим винаходом, можна виділити без обробки в жорстких умовах, таких як кип'ятіння в соляній кислоті або обробка ціанідами, які часто необхідні для руйнування комплексів між міддю і продуктом, що утворюються в класичних реакціях за Ульманом.

Можна застосовувати будь-яку сіль міді, що містить мідь(I) або мідь(II) і аніон, який не перешкоджає реакції будь-яким несприятливим чином. Прикладами аніонів, які впливають несприятливим чином на реакцію, є ціанід, сульфід і селенід. Ціанід може вступати в реакцію як нуклеофіл і при проведенні реакції з 4-фторфенілгалогенідом конкурувати з індолом, тоді як сульфід і селенід мо-

жуть інактивувати мідний каталізатор. Фахівцю в даній галузі відомо, що несприятливий вплив на реакції можуть також надавати й інші аніони, і легко зрозуміють, чи перешкоджає аніон реакції будь-яким несприятливим чином. Переважно солі міді, які використовують в цьому винаході, вибирають з групи, яка включає CuCl , CuBr , CuI , CuCl_2 , CuBr_2 , CuI_2 , CuOCOCH_3 , $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$, безводний або гідратований CuSO_4 , CuCO_3 , Cu_2O і суміші вказаних солей міді; більш переважно солі міді є солями, вибраними з групи, яка включає CuCl , CuBr , CuI , CuCl_2 , CuBr_2 і CuI_2 . Вони добре діють як каталізатори реакції і легко доступні за прийнятними цінами. Сіль міді можна додавати у вигляді однієї порції на початку реакції або у вигляді двох або більше порцій, розподілених за часом проходження реакції.

У способах одержання за цим винаходом можна використовувати різні основи. Прикладами основ є карбонати, гідрокарбонати, фосфати, гідрофосфати, дигідрофосфати, оксиди і гідроксиди лужних металів. Переважними основами є карбонати калію і натрію, оскільки вони легко доступні завдяки їх низькій ціні і легкі в роботі з ними. Типово основа присутня в молярному надлишку по відношенню до 5-хлоріндолу, переважно кількість основи знаходиться в діапазоні від приблизно 1,05 до приблизно 2,5 молярних еквівалентів.

Способи одержання згідно з цим винаходом можна здійснювати шляхом нагрівання нерозбавленої суміші реагентів без будь-якого розчинника або у відповідній системі розчинників. Прикладами таких систем розчинників є толуол, суміші толуолу і води, прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофурани (ТГФ), діетиловий ефір, диметиловий ефір,

диметиловий ефір моноетилгліколю (моноглім) і диметиловий ефір діетиленгліколю (диглім), амід, такі як диметилформамід (DMF), диметилацетамід (DMA),

N-метилпіролідон (NMP). Переважними розчинниками є DMF і толуол, а найбільш переважним є DMF.

Типово способи одержання згідно з цим винаходом здійснюють при температурах вище за 80°C , переважно в діапазоні від 90°C до 200°C , більш переважно в діапазоні від 100°C до 160°C . Вищі виходи можна одержати за допомогою попередньої обробки реакційної системи (суміші) при температурі в діапазоні від приблизно 30°C до приблизно 70°C , переважно в діапазоні від приблизно 40°C до приблизно 60°C , протягом періоду часу від приблизно 0,5 години до приблизно 20 годин, переважно в періоді від приблизно 1 години до приблизно 15 годин, перед завершенням реакції при вищій температурі, як описано вище. Очевидно, що коли вживана система розчинників не узгоджується з температурою реакції, такою як температури вище за 80°C , тоді спосіб можна здійснювати під тиском.

Приклади

Наступні приклади призначені для ілюстрації різних варіантів здійснення винаходу і не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Методики хроматографічного визначення

ВЕРХ- і ГХ-аналізи проводили згідно з методиками, описаними нижче.

Аналітичний спосіб ВЕРХ для визначення 5-хлоріндолу

Устаткування для ВЕРХ HP 1100 Agilent	Подвійний насос серії 1100 Agilent Детектор УФ серії 1100 Agilent Термостат для колонки серії 1100 Agilent Автоматична піпетка серії 1100 Agilent Інтегрування Agilent Chemstation		
Детектор	УФ 230нм		
Колонка	HP Lichrospher C8 250 x 4мм, 5мкм		
Температура колонки	40°C		
Рухома фаза А	вода/ацетонітрил 65:35		
Рухома фаза В	вода/ацетонітрил 15:85		
Швидкість потоку	1,0мл/хв.		
Уприскуваний об'єм	5мкл		
Тривалість	45хв.		
Градiєнт	Час	%А	%В
	0	100	0
	30	0	100
	40	0	100
	кондиціонування		
Тривалість	40хв.		

Аналіз із зовнішнім стандартом (метод зовнішнього калібрування)

Приготування проби

У мірній колбі на 50мл акуратно зважують приблизно 50 міліграмів зразка і додають ацетонітрил до об'єму (до мітки). 10мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25мл і додають ацетонітрил до об'єму. Кінцева концентрація 0,2мг/мл.

Приготування стандарту

У мірній колбі на 50мл акуратно зважують приблизно 50 міліграмів еталонного стандарту і додають ацетонітрил до об'єму (до мітки). 10мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25мл і додають ацетонітрил до об'єму. Кінцева концентрація 0,2мг/мл.

Аналітична методика

Тричі (принаймні) уприскують стандарт, про-

водять інтеграцію (пиків) одержаних хроматограм і обчислюють середню площу (пиків). Якщо стандартне відхилення, виражене у %, менше 1,0%, то уприскують пробу і проводять інтеграцію (пиків) хроматограм. Вміст аналізованого продукту обчислюють за формулою:

% аналізованого продукту = (площа (піка) проби × конц. станд. × 100) / (площа (піка) стандарту × конц. проби)

Де:

Площа (піка) проби = площа (піка), одержана

при уприскуванні проби

Площа (піка) стандарту = середня площа (піка), одержана при уприскуванні стандарту

Конц. проби = концентрація (мг/мл) проби

Конц. стандарту = концентрація (мг/мл) стандарту

Визначення 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу за методикою аналітичної ВЕРХ

Технічне устаткування таке ж, як описано вище, за винятком градієнта.

Рухома фаза А	Вода/ацетонітрил 65:35		
Рухома фаза В	Вода/ацетонітрил 15:85		
Тривалість	45хв.		
Градiєнт	Час	%А	%В
	0	60	40
	30	0	100
	40	0	100
	кондиціонування		
Тривалість	40хв.		

Аналіз із зовнішнім стандартом (метод зовнішнього калібрування)

Приготування проби

У мірній колбі на 50мл акуратно зважують приблизно 50 міліграмів зразка і додають ацетонітрил до об'єму (до мітки). 10мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25мл і додають ацетонітрил до об'єму. Кінцева концентрація 0,2мг/мл.

Приготування стандарту

У мірній колбі на 50мл акуратно зважують приблизно 50 міліграмів еталонного стандарту і додають ацетонітрил до об'єму (до мітки). 10мл одержаного розчину переносять в мірну колбу на 25мл і додають ацетонітрил до об'єму (до мітки). Кінцева концентрація 0,2мг/мл.

Аналітична методика

Тричі (принаймні) уприскують стандарт, проводять інтеграцію одержаних хроматограм і обчислюють середню площу (пиків). Якщо стандартне відхилення, виражене у %, менше 1,0%, то уприскують пробу і проводять інтеграцію хроматограм. Вміст аналізованого продукту обчислюють за формулою:

% аналізованого продукту = (площа проби × конц. станд. × 100) / (площа стандарту × конц. проби)

Де:

Площа (піку) проби - площа, одержана при уприскуванні зразка

Площа (піку) стандарту = середня площа, одержана при уприскуванні стандарту

Конц. проби = концентрація (мг/мл) проби

Конц. стандарту = концентрація (мг/мл) стандарту

Аналітичний ГХ-метод визначення 5-хлоріндолу та 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу

Устаткування для ГХ	Gc Top 8000 CE Instruments		
Детектор	FID		
Колонка	Zebron (ZB-1)		
	30м x 0,25мм		
	0,25мкм		
Потік носія (He)	1,5мл/хв.		
Співвідношення розділених потоків	50мл/мл		
Потік Н ₂	30мл/хв.		
Потік повітря	300мл/хв.		
Уприскуваний об'єм	1мкл		
Тривалість	25хв.		
	Стадія	Температура (°C)	Тривалість
	1	120°C	3хв.
	1→2	120°→220°C	5хв.
	2	220°C	20хв.
	ΔT		20°C/хв.
Т впр.	220°C		
Т дет.	250°C		

Аналіз із зовнішнім стандартом (метод зовнішнього стандарту)

Внутрішній стандартний розчин

У мірній колбі на 250мл розбавляють приблизно

но 2мл ундекану (стандарту ГХ) ацетоном.

Приготування проби

У мірній колбі на 25мл акуратно зважують приблизно 250 міліграмів зразка (5-хлоріндолу або

5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу) і додають внутрішній стандартний розчин до об'єму (до мітки). Кінцева концентрація 25мг/мл.

Приготування стандарту

У мірній колбі на 25мл акуратно зважують приблизно 250 міліграмів еталонного стандарту (5-хлоріндолу або 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу) і додають внутрішній стандартний розчин до об'єму (до мітки). Кінцева концентрація 25мг/мл.

Аналітична методика

Тричі (принаймні) уприскують стандарт, проводять інтеграцію одержаних хроматограм і обчислюють відношення між площею (піку) аналізованого зразка і площею (піку) внутрішнього стандарту. Якщо стандартне відхилення відношення, виражене у %, менше 1,0%, то уприскують пробу, проводять інтеграцію хроматограми і обчислюють відношення, як описано вище. Вміст аналізованого продукту обчислюють за формулою:

$\% \text{ аналізованого продукту} = (\text{відношення площі проби} \times \text{конц. стандарт} \times 100) / (\text{відношення площі стандарту} \times \text{конц. проби})$

Де:

відношення площі проби = відношення площі, одержане при уприскуванні проби

відношення площі стандарту = середнє з відношень площ, одержаних при уприскуванні стандарту

конц. проби = концентрація (мг/мл) проби

конц. стандарт = концентрація (мг/мл) стандарту

Аналітичний ГХ-метод контролю за процесом перетворення на 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індол

Технічне устаткування таке ж, як описано вище

Контроль за процесом перетворення

Приготування проби

Зупиняють перемішування і відбирають пробу у 0,1мл реакційної суміші. Розбавляють 5мл толуолу. Фільтрують одержаний розчин й уприскують.

Ступінь перетворення обчислюють за формулою:

$\% \text{ перетворення} = (\text{площа піку 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу} \times 100) / (\text{площа піку 5-хлоріндолу} + \text{площа піку 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу})$

Де:

площа піку 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу = площа піку, визначена для 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу;

площа піку 5-хлоріндолу = площа піку, визначена для 5-хлоріндолу.

Ідентифікація продукту

Спектри ЯМР визначали на спектрометрі Bruker Avance 300.

^1H -ЯМР CDCl_3 300МГц (δ ч/млн (ppm), JГц): 7,70 (1H, д, J = 2,0); 7,49 - 7,39 (3H, м); 7,32 (1H, д, J = 3,2); 7,30 - 7,17 (3H, м); 6,66 (1H, д, J = 3,2).

^{13}C -ЯМР CDCl_3 75МГц (δ ч/млн, J_{C,F} Гц): 161,68 (д, J_{C,F} = 245,0); 135,87 (д, J_{C,F} = 2,0); 134,96; 130,62; 129,75; 126,59 (д, J_{C,F} = 8,3); 126,49; 123,18; 120,97; 117,04 (д, J_{C,F}=22,0); 111,71; 103,59.

^{19}F -ЯМР CDCl_3 282МГц (δ ч/млн): 114,94 (м).

Одержані дані узгоджуються із структурою 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу.

Приклади синтезу з толуолом як розчинником.

Приклад 1: N,N,N,N-тетраметилетилендіамін

як ліганд

У скляний реактор з сорочкою завантажують 40г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, за даними ВЕРХ) (32г, 0,211моль), K_2CO_3 (40,2г, 0,2902моль), 4-фторбромбензол (92,3г, 0,5277моль), CuI (2,5г, $1,32 \cdot 10^{-2}$ моль), N,N,N,N-тетрамети легален діамін (3,2г, $5,28 \cdot 10^{-2}$ моль) і 80мл толуолу. Суміш кип'ять із зворотним холодильником (приблизно при 115°C) при енергійному перемішуванні протягом 40 годин.

Після охолодження до 60°C додають 80мл толуолу і 80мл води, витримують суміш при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, органічний шар відокремлюють і обробляють 80мл води. Потім карбонати, що залишилися, розчиняють при повільному додаванні 32%-вої водної HCl , поки рН розчину не досягне рН = 2-3. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, водні шари видаляють. Потім концентрують органічний шар шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (47,2г). Вихід, за даними ВЕРХ (аналіз із зовнішнім стандартом), складає приблизно 42%.

Приклад 2: N,N-діетилетилендіамін як ліганд

Застосовуючи методику, описану в прикладі 1, за винятком того, що замість N,N,N,N-тетраметилетилендіаміну застосовують N,N-діетилетилендіамін, одержують сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (84г). Вихід, за даними ВЕРХ (аналіз із зовнішнім стандартом), складає приблизно 50%.

Приклад 3: Транс-1,2-циклогександіамін як ліганд

У скляний реактор з сорочкою завантажують 10г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, заданими ВЕРХ) (8г, $5,2 \cdot 10^{-2}$ моль), K_2CO_3 (12,7г, $9,2 \cdot 10^{-2}$ моль), 4-фторбромбензол (12,7г, $7,3 \cdot 10^{-2}$ моль), CuI (1,26г, $6,6 \cdot 10^{-3}$ моль), транс-1,2-циклогександіамін (1,13г, $9,9 \cdot 10^{-3}$ моль) і 20мл толуолу. Суміш кип'ять із зворотним холодильником (приблизно при 115°C) при енергійному перемішуванні протягом 12 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 79%.

Після охолодження до 60°C твердий залишок відфільтровують і потім концентрують органічний розчин шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (15,4г).

Приклад 4: K_3PO_4 як основа

У скляний реактор з сорочкою завантажують 20г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, за даними ВЕРХ) (16г, 0,106моль), K_3PO_4 (18,6г, 0,088моль), 4-фторбромбензол (46,2г, 0,263моль), CuI (1,25г, $1,32 \cdot 10^{-2}$ моль), етилендіамін (1,58г, $2,62 \cdot 10^{-2}$ моль) і 40мл толуолу. Суміш кип'ять із зворотним холодильником (приблизно при 115°C) при енергійному перемішуванні протягом 22 годин. Додають додаткову кількість K_3PO_4 (9,3г, $4,4 \cdot 10^{-2}$ моль) і перемішують суміш протягом 19 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 42%.

Після охолодження до 60°C додають 80мл толуолу і 80мл води і витримують суміш при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, органіч-

ний шар відокремлюють і обробляють 80мл води. Потім фосфати, що залишилися, розчиняють при повільному додаванні 32%-вої водної HCl, поки pH розчину не досягне pH = 2-3. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, водні шари видаляють. Потім концентрують органічний шар шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (62,3г).

Приклад 5: CuBr як каталізатор

У скляний реактор з сорочкою завантажують 40г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, заданими ВЕРХ) (32г, 0,211моль), K₂CO₃ (40,2г, 0,2902моль), 4-фторбромбензол (92,3г, 0,5277моль), CuBr (1,89г, 1,32·10⁻²моль), етилендіамін (3,2г, 5,28·10⁻²моль) і 80мл толуолу. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником (приблизно при 115°C) при енергійному перемішуванні протягом 32 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 92%.

Після охолодження до 60°C додають 80мл толуолу і 80мл води і витримують суміш при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, органічний шар відокремлюють і обробляють 80 мл води. Потім карбонати, що залишилися, розчиняють при повільному додаванні 32%-вої водної HCl, поки pH розчину не досягне pH = 2-3. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, водні шари видаляють. Потім концентрують органічний шар шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (64,4г).

Приклад 6: CuCl як каталізатор

У скляний реактор з сорочкою завантажують 40г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, заданими ВЕРХ) (32г, 0,211моль), K₂CO₃ (40,2г, 0,2902моль), 4-фторбромбензол (92,3г, 0,5277моль), CuCl (1,31г, 1,32·10⁻²моль), етилендіамін (3,2г, 5,28·10⁻²моль, 25%) і 80мл толуолу. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником (приблизно при 115°C) при енергійному перемішуванні протягом 32 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 92%.

Після охолодження до 60°C додають 80мл толуолу і 80мл води і витримують суміш при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, органічний шар відокремлюють і обробляють 80мл води. Потім карбонати, що залишилися, розчиняють при повільному додаванні 32%-вої водної HCl, поки pH розчину не досягне pH = 2-3. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, водні шари видаляють. Потім концентрують органічний шар шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (7,81г).

Приклад 7: CuBr₂ як каталізатор

У скляний реактор з сорочкою завантажують 20г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, за даними ВЕРХ) (16г, 0,106моль), K₂CO₃ (20г, 0,144моль), 4-фторбромбензол (46,1г, 0,26моль), CuBr₂ (1,46г, 6,6·10⁻³моль), етилендіамін (1,58г, 2,6·10⁻²моль) і 40мл толуолу. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником (приблизно при 115°C) при енергійному перемішуванні протягом 28 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 44% (після 20 годин ступінь перетворення, за даними

ГХ, складає приблизно 43%).

Після охолодження до 60°C додають 50мл толуолу і 40мл води і охолоджують суміш до 50°C при перемішуванні. Потім карбонати, що залишилися, розчиняють при повільному додаванні 32%-вої водної HCl, поки pH розчину не досягне pH = 2-3. Перед відділенням органічного шару суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години. Органічний шар кілька разів обробляють насиченим розчином хлориду натрію у воді при перемішуванні при 50°C і концентрують шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску. При цьому одержують сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (41г).

У прикладах 8-18 проілюстровані різні варіації в системі CuI-етилендіамін-K₂CO₃-толуол. Їх здійснювали відповідно до методики за прикладом 1, за винятком деталей. Кількості приводяться по відношенню до кількості 5-хлоріндолу (з розрахунку на чистий 5-хлоріндол). % означає мол. %, еквівалент означає молярний еквівалент, і об'єм означає мл розчинника на г 5-хлоріндолу.

Приклад 8:

10% CuI, 15% етилендіаміну, 2,1 еквівалента K₂CO₃, 1,1 еквівалента

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 16 годин кип'ятіння із зворотним холодильником. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 99,5%.

Приклад 9:

1% CuI, 5% етилендіаміну, 1,5 еквівалента K₂CO₃, 1,1 еквівалента

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 10 годин кип'ятіння із зворотним холодильником. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 52%.

Приклад 10:

1% CuI, 5% етилендіаміну, 1,5 еквівалента K₂CO₃, 1,3 еквівалента

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 10 годин кип'ятіння із зворотним холодильником. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 45%.

Приклад 11:

5% CuI, 15% етилендіаміну, 1,05 еквівалента K₂CO₃, 1,2 еквівалента

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 18 годин азеотропної дистиляції води і рециклінгу толуолу. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 55%.

Приклад 12:

5% CuI, 15% етилендіаміну, 2,1 еквівалента K₂CO₃, 1,1 еквівалента

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 36 годин кип'ятіння із зворотним холодильником. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 96%.

Приклад 13:

5% CuI, 15% етилендіаміну, 1,5 еквівалента K₂CO₃, 1,1 еквівалента

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 36 годин кип'ятіння із зворотним холодильником. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 95%.

Приклад 14:

5% CuI, 20% етилендіаміну, 1,1 еквівалента

K_2CO_3 , 1,1 еквівалента

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 44 години кип'ятіння із зворотним холодильником. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 99%.

Приклад 15:

5% CuI , 20% етилендіаміну, 1,1 еквівалента K_2CO_3 , 2 еквіваленти

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 36 годин кип'ятіння із зворотним холодильником. Додавання CuI двома порціями (2 x 2,5%, другу порцію додають після 10 годин кип'ятіння із зворотним холодильником). Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 98%.

Приклад 16:

5% CuI , 1,14 еквівалента етилендіаміну, 1,1 еквівалента K_2CO_3 , 2 еквіваленти

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 24 години кип'ятіння із зворотним холодильником. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 86%.

Приклад 17:

2,5% CuI , 40% етилендіаміну, 1,1 еквівалента K_2CO_3 , 2 еквіваленти

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу, 26 годин кип'ятіння із зворотним холодильником. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 87%.

Приклад 18: При помірному тиску

5% CuI , 20% етилендіаміну, 1,1 еквівалента K_2CO_3 , 2 еквіваленти

4-фторбромбензолу, 2 об'єми толуолу. Реакційну суміш нагрівають до 120°C в закритому реакторі протягом 44 годин, що дозволяє збільшити тиск максимально до 2 бар. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 87%.

Толуол і вода як система розчинників

Приклад 19: K_3PO_4 як основа

У скляний реактор з сорочкою завантажують 40г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, за даними ВЕРХ) (32г, 0,211моль), K_3PO_4 (56г, 0,264моль), 4-фторбромбензол (92,3г, 0,5277моль), CuI (2,5г, $1,32 \cdot 10^{-2}$ моль), етилендіамін (3,2г, $5,28 \cdot 10^{-2}$ моль), 80мл толуолу і 20мл води. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником (приблизно при 115°C) при енергійному перемішуванні протягом 40 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 89%.

Після охолодження до 60°C додають 80мл толуолу і 80мл води і витримують суміш при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, відокремлюють органічний шар і обробляють 80мл води. Потім розчиняють фосфати, що залишилися, при повільному додаванні 32%-вої водної HCl , поки рН розчину не досягне рН = 2-3. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, водні шари видаляють. Потім концентрують органічний шар шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (86,4г).

Приклад 20: K_2CO_3 як основа

У скляний реактор з сорочкою завантажують 40г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, за даними ВЕРХ) (32г, 0,211моль), K_2CO_3 (40,2г, 0,290моль), 4-фторбромбензол (92,3г, 0,5277моль), CuI (2,5г, $1,32 \cdot 10^{-2}$ моль), етилендіамін (3,2г, $5,28 \cdot 10^{-2}$ моль),

80мл толуолу і 20мл води. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником (приблизно при 110°C) при енергійному перемішуванні протягом 36 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 67%.

Після охолодження до 60°C додають 80мл толуолу і 80мл води і витримують суміш при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, відокремлюють органічний шар і обробляють 80мл води. Потім розчиняють карбонати, що залишилися, при повільному додаванні 32%-вої водної HCl , поки рН розчину не досягне рН = 2-3. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, водні шари видаляють. Потім концентрують органічний шар шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (68г). За даними ВЕРХ (аналіз із зовнішнім стандартом) вихід продукту складає приблизно 50%.

Диметилформамід (DMF) як розчинник

Приклад 21:

У скляний реактор з сорочкою завантажують в атмосфері азоту дистильований 5-хлоріндол (94% чистоти, за даними ВЕРХ) (200г, 1,32моль), K_2CO_3 (200г, 1,45моль), 4-фторбромбензол (461г, 2,63моль), CuI (12,6г, 0,066моль), етилендіамін (15,9г, 0,26моль) і 400мл диметилформаміду. Суміш нагрівають до 40°C при енергійному перемішуванні та витримують при вказаній температурі протягом 12 годин, після чого суміш кип'ятять із зворотним холодильником (приблизно при 130-135°C) при енергійному перемішуванні, збільшуючи температуру сорочки протягом 45 хвилин до 145°C і продовжують кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 5 годин.

Після охолодження до 60°C додають 400мл толуолу і 400мл води і охолоджують суміш до 50°C при перемішуванні. Органічну фазу відокремлюють і промивають при 50°C розбавленою соляною кислотою (5мл 32% HCl + 100мл H_2O) і на закінчення розчином розбавленого аміаку (5мл 33% NH_3 + 200мл H_2O). Потім розчинник видаляють шляхом дистиляції при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (469г). Вихід, за даними ВЕРХ (аналіз із зовнішнім стандартом), складає приблизно 94%.

Приклад 22: $CuBr$ як каталізатор

У скляний реактор з сорочкою завантажують 20г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, за даними ВЕРХ) (16г, 0,106моль), K_2CO_3 (20г, 0,144моль), 4-фторбромбензол (47,7г, 0,27моль), $CuBr$ (0,95г, $6,6 \cdot 10^{-3}$ моль), етилендіамін (1,58г, $2,6 \cdot 10^{-2}$ моль) і 40мл диметилформаміду. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником (приблизно при 130-135°C) при енергійному перемішуванні протягом 20 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 99,5% (після 6 годин перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 81%).

Після охолодження до 60°C додають 80мл толуолу і 40мл води і охолоджують суміш до 50°C при перемішуванні. Потім розчиняють карбонати, що залишилися, при повільному додаванні 32%-вої водної HCl , поки рН розчину не досягне рН = 2-3. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години. Органічний шар відокремлюють і обробляють 40мл води. Суміш витримують

при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, водні шари видаляють. Органічний шар кілька разів обробляють насиченим розчином сульфату амонію і водою при перемішуванні при 50°C і потім концентрують шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску. При цьому одержують сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (38,4г). Вихід, за даними ВЕРХ (аналіз із зовнішнім стандартом), складає приблизно 80%.

Приклад 23: CuCl і KI як каталізатор

У скляний реактор з сорочкою завантажують 20г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, за даними ВЕРХ) (16г, 0,106моль), K₂CO₃ (20г, 0,144моль), 4-фторбромбензол (47,7г, 0,27моль), CuCl (0,595г, 6,0·10⁻³моль), етилендіамін (1,58г, 2,6·10⁻²моль) і 40мл диметилформаміду. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником (приблизно при 130-135°C) при енергійному перемішуванні. Через 4 години додають KI (1,16г, 6,99·10⁻³моль). Потім суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 16 годин. Ступінь перетворення, заданими ГХ, складає приблизно 99,5% (після 6 годин ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 53%).

Після охолодження до 60°C додають 80мл толуолу і 40мл води і охолоджують суміш до 50°C при перемішуванні. Потім розчиняють карбонати, що залишилися, при повільному додаванні 32%-вої водної HCl, поки рН розчину не досягне рН = 2-3. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, органічний шар відокремлюють і обробляють 40мл води. Суміш витримують при 50°C при перемішуванні протягом 1/2 години, водні шари видаляють. Органічний шар кілька разів обробляють насиченим розчином сульфату амонію і водою при перемішуванні при 50°C і потім концентрують шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску. При цьому одержують сирий продукт у вигляді маслянистої речовини (37,5г). Вихід, за даними ВЕРХ (аналіз із зовнішнім стандартом), складає приблизно 82%.

У прикладах 24-29 проілюстровані різноманітні варіації застосування системи CuI-етилендіамін-K₂CO₃-диметилформамід. Їх виконували згідно з методикою за прикладом 21, за винятком об'єму 5-хлоріндолу, що тут становив 40г, і специфічних деталей. Кількості приведені по відношенню до кількості 5-хлоріндолу (в розрахунку на чистий 5-хлоріндол). % означає мол. %, еквівалент означає молярний еквівалент, і об'єм означає мл розчинника на г 5-хлоріндолу.

Приклад 24

5% CuI, 20% етилендіаміну, 1,1моль K₂CO₃, 2 моль 4-фторбромбензолу, 2 об'єми диметилформаміду, 29 годин при 120°C. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 80%.

Приклад 25

5% CuI, 20% етилендіаміну, 1,1моль K₂CO₃, 2 моль 4-фторбромбензолу, 2 об'єми диметилформаміду, 6 годин при 135°C. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 99%.

Приклад 26

5% CuI, 20% етилендіаміну, 1,1моль K₂CO₃, 1,2моль 4-фторбромбензолу, 2 об'єми диметилформаміду. Попередня обробка каталітичної системи при 50°C протягом 1 години. Взаємодія 5,5 годин при 135°C. Ступінь перетворення, за даними

ГХ, складає приблизно 94%.

Приклад 27

5% CuI, 20% етилендіаміну, 1,1моль K₂CO₃, 2моль 4-фторбромбензолу, 2 об'єми диметилформаміду і 0,5 об'єму води. Попередня обробка каталітичної системи при 50°C протягом 1 години. Взаємодія при 118°C протягом 19 годин (кип'ятіння із зворотним холодильником). Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 58%.

Приклад 28

5% CuI, 20% етилендіаміну, 1,1моль K₂CO₃, 2моль 4-фторбромбензолу, 2 об'єми диметилформаміду. Попередня обробка каталітичної системи при 50°C протягом 14 годин. Взаємодія при 135°C протягом 7 годин. Ступінь перетворення, заданими ГХ, складає приблизно 92,2%.

Приклад 29

5% CuI, 20% етилендіаміну, 1,1моль K₂CO₃, 2 моль 4-фторбромбензолу, 2 об'єми диметилформаміду. Попередня обробка каталітичної системи NO при 50°C. Взаємодія при 135°C протягом 7 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 78%.

У прикладі 30 проілюстроване видалення домішки 5-бром-1-(4-фторфеніл)індолу, яка утворюється в кількості до 1%, шляхом проведення обміну галогену в процесі процедури доведення до кінцевого продукту. Виявилося, що рівень домішки важко знизити шляхом перекристалізації.

Приклад 30

У скляний реактор з сорочкою в атмосфері азоту завантажують 5-хлоріндол (200г, 1,32моль), K₂CO₃ (200г, 1,45моль), 4-бромфторбензол (347г, 1,98моль) і 400мл диметилформаміду. Суміш нагрівають до 50°C і завантажують в реактор етилендіамін (16г, 0,26моль) і CuI (12,5г, 0,066моль). Суміш витримують при вказаній температурі протягом 1,5 годин, потім нагрівають до 130°C протягом 1 години і на закінчення кип'ятять із зворотним холодильником при температурі утворення флегми (приблизно при 139°C) протягом 4 годин. Ступінь перетворення, за даними ВЕРХ, складає більше 95%. Коли реакція конденсації закінчиться (згідно з прикладом), суміш охолоджують до 100°C і додають 800 мл толуолу. Після охолодження до 60°C суміш промивають розчином розбавленого аміаку (80мл 30% NH₃ + 400мл H₂O). Органічну фазу промивають при 40°C розбавленою соляною кислотою (50мл 32% HCl + 200мл H₂O) і на закінчення розбавленим аміаком (44мл 30% NH₃ + 300мл води). Органічний розчин концентрують шляхом дистиляції при нормальному тиску і потім шляхом перегонки з 1-метил-2-піролідіном (NMP) при зниженому тиску. Залишок розбавляють NMP. Завантажують в реактор CuCl (17-35г, 0,17-0,35моль) і CuI (2,5г, 0,013моль) і нагрівають суміш до 140°C протягом 6 годин. Після розбавлення толуолом (600мл) суміш фільтрують і потім промивають аміаком (45мл 30% NH₃ + 300мл H₂O). Органічну фазу концентрують шляхом дистиляції при нормальному тиску, потім розбавляють сульфоланом і концентрують у вакуумі. На закінчення сирий продукт очищають шляхом перегонки (дистиляції) в тонкому шарі.

Діоксан як розчинник

Приклад 31: транс-1,2-циклогександіамін як лі-

ганд

У скляний реактор з сорочкою завантажують 5г сирого 5-хлоріндолу (80% чистоти, за даними ВЕРХ) (4г , $2,6 \cdot 10^{-2}$ моль), K_2CO_3 ($9,58\text{г}$, $6,9 \cdot 10^{-2}$ моль), 4-фторбромбензол ($6,34\text{г}$, $3,6 \cdot 10^{-2}$ моль), CuI ($0,063\text{г}$, $6,6 \cdot 10^{-4}$ моль), транс-1,2-циклогександіамін ($0,377\text{г}$, $3,3 \cdot 10^{-3}$ моль) і 33мл діоксану. Суміш нагрівають приблизно до 110°C при енергійному перемішуванні і витримують протягом 25 годин. Ступінь перетворення, за даними ГХ, складає приблизно 45%.

Після охолодження до 60°C твердий залишок відфільтровують і потім концентрують органічний розчин шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску, одержуючи при цьому сирий продукт у вигляді маслянистої речовини ($8,2\text{г}$).

Без розчинника - в нерозбавленому вигляді

Приклад 32:

У скляний реактор з сорочкою завантажують 30г дистильованого 5-хлоріндолу (96% чистоти, за даними ВЕРХ) ($28,8\text{г}$, $0,190$ моль), K_2CO_3 ($30,1\text{г}$, $0,218$ моль), 4-фторбромбензол ($143,4\text{г}$,

$0,819$ моль), CuI ($1,88\text{г}$, $9,89 \cdot 10^{-3}$ моль) і етилендіамін ($2,38\text{г}$, $3,96 \cdot 10^{-2}$ моль). Суміш нагрівають до $130\text{--}135^\circ\text{C}$ при енергійному перемішуванні і витримують протягом 5 годин.

Після охолодження до 50°C додають 80мл толуолу і 80мл води і суміш витримують при 50°C протягом 15 хвилин при перемішуванні. Потім розчиняють карбонати, що залишилися, при повільному додаванні 36%-вої H_2SO_4 , поки рН розчину не досягне рН = 2-3 (приблизно 40мл). Суміш витримують при 50°C протягом 1/2 години при перемішуванні, потім охолоджують до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Водний шар (верхню фазу) видаляють. Органічну фазу двічі промивають водою ($2 \times 50\text{мл}$) і потім концентрують шляхом дистиляції розчинника при зниженому тиску. При цьому одержують сирий продукт у вигляді маслянистої речовини ($115,9\text{г}$). Вихід, за даними ВЕРХ (аналіз із зовнішнім стандартом), складає приблизно 42%.