



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54539 (13) C2

(51) 7 C07C253/30, 255/51, 255/57

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-ЦІАНО-2,4-ДИГАЛОГЕН-5-ФТОРБЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) 2000021174

(22) 18 07 1998

(24) 17 03 2003

(86) PCT/EP98/04468, 18 07 1998

(31) 197 33 243 9

(32) 01 08 1997

(33) DE

(46) 17 03 2003, Бюл. №3, 2003 р

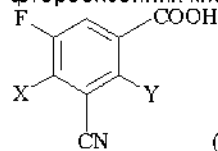
(72) Халленбах Вернер, DE, Мархольд Альбрехт, DE

(73) БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(56) DE, 3702393, A, 11 08 1988

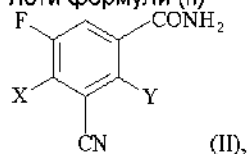
EP, 0307897, A, 22 03 1989

(57) 1 Спосіб одержання 3-ціано-2,4-дигалоген-5-фторбензойних кислот формули (I)



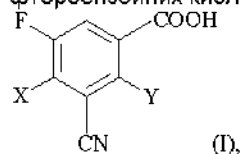
у якій

X і Y незалежно один від одного означають галоген, який відрізняється тим, що амід 3-ціано-2,4-дигалоген-5-фторбензойної кислоти формули (II)



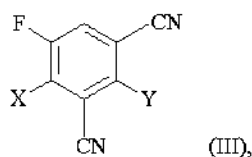
у якій

X і Y мають вищезазначені значення, піддають гідролтичному розщепленню 2 Спосіб одержання 3-ціано-2,4-дигалоген-5-фторбензойних кислот формули (I)



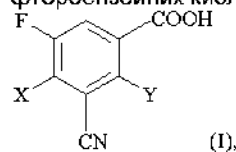
у якій

X і Y незалежно один від одного означають галоген, який відрізняється тим, що 1,3-диціано-2,4-дигалоген-5-фторбензоли формули (III)



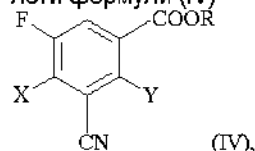
у якій

X і Y мають вищезазначені значення, піддають гідролтичному розщепленню 3 Спосіб одержання 3-ціано-2,4-дигалоген-5-фторбензойних кислот формули (I)



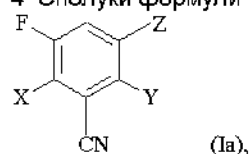
у якій

X і Y незалежно один від одного означають галоген, який відрізняється тим, що ефір 3-ціано-2,4-дигалоген-5-фторбензойної кислоти формули (IV)



у якій

X і Y мають вищезазначені значення, R означає алкіл із 1-4 атомами вуглецю, який необов'язково може бути заміщений, піддають гідролтичному розщепленню 4 Сполуки формули (Ia)



у якій

X і Y незалежно один від одного означають галоген, Z означає групу CN, CONH<sub>2</sub> або COOR, де R означає алкіл із 1-4 атомами вуглецю, який необов'язково може бути заміщений, при цьому у випадку Z=CN, X і Y означають неоднакові залишки, вибрані з групи, що містить фтор, хлор, або обидва залишки означають хлор, а у

(13) C2

(11) 54539

(19) UA

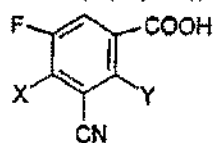
випадку  $Z=COOR$ , R не означає метил і кожен з

радикалів X і Y не означає фтор

Даний винахід стосується способу одержання 3-ціано-2,4-дигалоген-5-фтор-бензойних кислот, проміжних продуктів для здійснення зазначеного способу і способу одержання цих проміжних продуктів

3-Ціано-2,4-дигалоген-5-фтор-бензойна кислота відома з німецької заявки „на патент DE-A-3702393 і одержують з 3-аміно-2,4-дихлор-5-фтор-бензойної кислоти діазотуванням і взаємодією солі діазонію з ціанідними солями Цей спосіб невідповідний насамперед при його здійсненні у великопромисловому масштабі

Предметом даного винаходу є 1 Спосіб одержання 3-ціано-2,4-дигалоген-5-фтор-бензойних кислот формули (I)



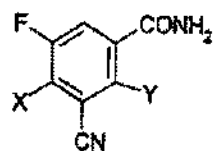
(I)

у якій

X і Y незалежно один від одного означають галоген,

шляхом гідролітичного розщеплення

а) амідів-3-ціано-2,4-дигалоген-5-фтор-бензойної кислоти формули (II)

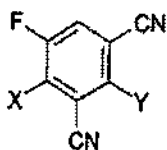


(II)

у якій

X і Y незалежно один від одного означають галоген, або

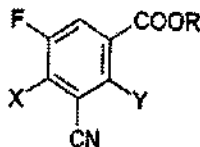
б) 1,3-диціано-2,4-дигалоген-5-фтор-бензолів формули (III)



(III)

у якій

X і Y незалежно один від одного означають галоген, або, в) ефірів-3-ціано-2,4-дигалоген-5-фтор-бензойної кислоти формули (IV)



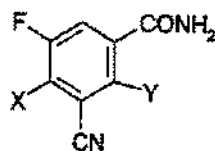
(IV)

у якій

X і Y незалежно один від одного означають галоген і

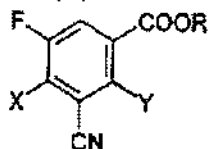
R означає алкіл з 1-4 атомами вуглецю, який необов'язково може бути заміщений

2 Нові сполуки формул (II)



(II)

і (IV)



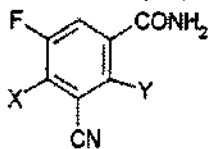
(IV)

у якій X і Y незалежно один від одного означають галоген і

R означає алкіл із 1-4 атомами вуглецю, який необов'язково може бути заміщений,

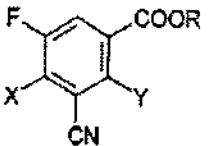
за винятком метилового ефіру 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти

3 Спосіб одержання амідів 3-ціано-2,4-дигалоген-5-фтор-бензойної кислоти формули (II)



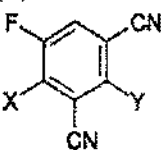
(II)

відповідно ефірів формули (IV)



(IV)

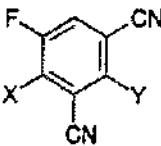
відмінність якого полягає в тому, що 1,3-диціано-2,4-дигалоген-5-фторбензоли формули (III)



(III)

у якій X і Y мають вищевказане значення, гідролізують у присутності води або у присутності спиртів

4 Нові сполуки формул (III)



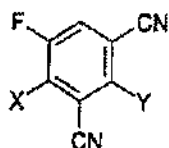
(III)

у якій

X і Y означають неоднакові залишки, обрані з групи, що складається з фтору і

хлору, або обидва залишки означають хлор

5 Спосіб одержання сполук формули (III)



(III)

у якій

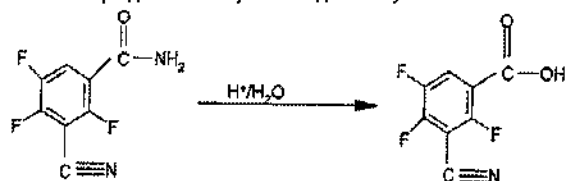
X і Y означають неоднакові залишки, обрані з групи, що складається з фтору і хлору, відмінність якого полягає в тому, що 1,2,4-трифтор-3,5-диціанбензол (2,4,5-трифтор-ізофталодинітрид) піддають взаємодії з галогенідом металу

1,2,4-трифтор-3,5-диціанбензол і його одержання відомі з ЄР-А-307897

У вищенаведених формулах X і Y переважно означають фтор або хлор. У сполуках формул (II) і (IV) вони переважно означають однакові залишки фтору або хлору

У сполуках формули (III) кращим є 2,4-дихлор-5-фторізофталодинітрил. R переважно означає метил, етил, пропіл або бензил

Якщо в якості вихідного продукту для одержання 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти відповідно до способу а) використовується 3-ціано-2,4,5-трифторбензамід, то реакцію можна наочно представити у вигляді наступної схеми



Використовувані в якості вихідних продуктів аміди формули (II) є новими. Їх одержання описане нижче

Гідроліз проводиться в присутності кислот і води. У якості кислот можуть застосовуватися сильні органічні і неорганічні кислоти, такі як, наприклад, HCl, HBr, сірчана кислота, метансульфонова кислота, трифторметансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота і сильноокислотні іонообмінники в присутності води

У якості розчинників може застосовуватися використувана в якості реагенту кислота в надлишку або органічний розчинник. У якості органічних розчинників можуть розглядатися кислоти, такі як мурашина, оцтова, пропіонова кислота, ефіри, такі як диметоксигетан, діоксан, кетони, такі як ацетон, бутанон

Компоненти реакції можуть змішуватися в будь-якій послідовності. Потім їх нагрівають до необхідної температури

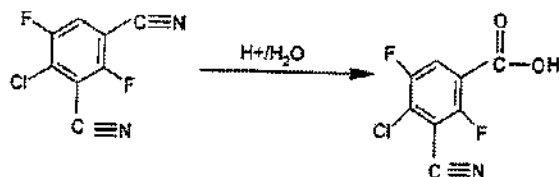
Температура реакції знаходиться в межах від 0 до 200°C, переважно від 20 до 150°C

Реакція може проводитися при нормальному тиску або при підвищеному тиску в межах від 0 до 50 бар, переважно від 0 до 6 бар

Продукти відфільтровуються з реакційної суміші при необхідності після розведення водою. У випадку застосування великого надлишку кислоти або розчинника може виявитися доцільним проведення відгонки і виділення продукту шляхом екстракції

Якщо в якості вихідного продукту для одер-

жання 4-хлор-2,5-дифтор-3-ціано-бензойної кислоти відповідно до способу 1б) використовується 4-хлор-2,5-дифтор-ізофталодинітрил, то реакцію можна наочно представити у вигляді наступної схеми



2,4,5-Трифтор-ізофталодинітрил відомий із літератури (ЄР-А-307897)

2,4-Дихлор-5-фтор-ізофталодинітрил є новим. Його одержання описане нижче

Гідроліз проводиться за допомогою кислот у присутності води. У якості кислот можуть застосовуватися сильні органічні і неорганічні кислоти, такі як, наприклад, HCl, HBr, сірчана кислота, метансульфонова кислота, трифторметансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота і сильноокислотні іонообмінники в присутності води

У якості розчинників може застосовуватися використувана в якості реагенту кислота в надлишку або органічний розчинник. У якості органічних розчинників можуть розглядатися кислоти, такі як мурашина, оцтова, пропіонова кислота, ефіри, такі як диметоксигетан, діоксан, кетони, такі як ацетон, бутанон

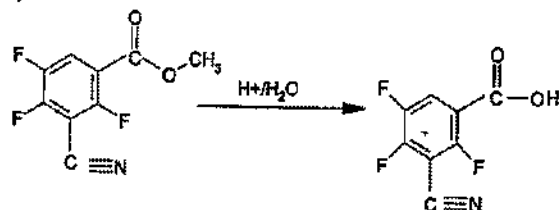
Компоненти реакції можуть змішуватися в будь-якій послідовності. Потім їх нагрівають до необхідної температури

Температура реакції знаходиться в межах від 0 до 200°C, переважно від 20 до 150°C

Реакція може проводитися при нормальному тиску або при підвищеному тиску в межах від 0 до 50 бар, переважно від 0 до 6 бар

Продукти відфільтровуються з реакційної суміші при необхідності після розведення водою. У випадку застосування великого надлишку кислоти або розчинника може виявитися доцільним проведення відгонки і виділення продукту шляхом екстракції

Якщо в якості вихідного продукту відповідно до способу 1 в) для одержання 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти використовується метиловий ефір 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти, то реакцію можна наочно представити у вигляді наступної схеми



Застосовувані в якості вихідних продуктів складні ефіри формули (IV) є новими. Їх одержання описане нижче

Гідроліз проводиться в присутності кислот і води. У якості кислот можуть застосовуватися сильні органічні і неорганічні кислоти, такі як, наприклад, HCl, HBr, сірчана кислота, метансульфонова

кислота, трифторметансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота і сильнокислотні іонообмінники в присутності води

У якості розчинників може застосовуватися використовувана в якості реагенту кислота в надлишку або органічному розчиннику. У якості органічних розчинників можуть розглядатися кислоти, такі як мурашина, оцтова, пропіонова кислота, ефіри, такі як диметоксидетан, діоксан, кетони, такі як ацетон, бутанон.

Компоненти реакції можна змішувати в будь-якій послідовності. Потім їх нагрівають до необхідної температури.

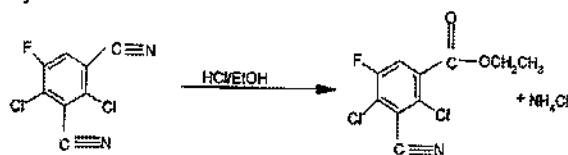
Температура реакції знаходиться в межах від 0 до 200°C, переважно від 20 до 150°C.

Реакція може проводитися при нормальному тиску або при підвищеному тиску в межах від 0 до 50 бар, переважно від 0 до 6 бар.

Продукти відфільтровуються з реакційної суміші при необхідності після розведення водою. У випадку застосування великого надлишку кислоти або розчинника може виявитися доцільним проведення відгонки.

Як уже згадувалося, сполуки формули (IV) є новими.

Якщо в якості вихідного продукту для одержання сполук відповідно до способу 3) використовується 2,4-дихлор-5-фтор-ізофталодинітрил, то реакцію можна наочно представити у вигляді наступної схеми:



Реакція протікає через утворення в якості проміжного продукту складного іміноєфіру і його гідролізу водою. У якості побічної реакції спостерігається утворення відповідного аміду. Якщо вода не додається, то утворення аміду стає головною реакцією (див. нижче).

2,4,5-Трифтор-ізофталодинітрил відомий із літератури (EP-A-307897).

2,4-Дихлор-5-фтор-ізофталодинітрил є новим, його одержання описане нижче.

Сполука формули (II) утворюється шляхом гідролізу відповідних динітрилів за допомогою кислот у присутності води і спиртів.

Взаємодія проводиться в присутності від 1 до 10 еквівалентів води і первинних і вторинних аліфатичних спиртів. Краще використовувати метанол, етанол, пропанол і бутанол. У якості кислот можуть застосовуватися сильні органічні і неорганічні кислоти, такі як HCl, HBr, сірчана кислота, метансульфонова кислота, трифторметансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, і сильнокислотні іонообмінники.

На 1 моль динітрилу може витрачатися, крім 1-10 моль спирту, також від 1 до 10 моль води.

Реакція може відбуватися як у присутності розчинників, так і без них. У якості розчинників можна застосовувати використовуваний у якості реагенту спирт у надлишку або інертний органічний розчинник.

Інертними органічними розчинниками є всі інертні органічні розчинники, такі як вуглеводні, наприклад пентан, гексан, гептан, петролейний ефір, бензин, лігроін, бензол, толуол, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, хлорбензол, дихлорбензол, трихлоретан, ефіри, такі як діетиловий ефір, дибутиловий ефір, етиленглікольдиметиловий ефір, діетиленглікольдіетиловий ефір.

Спочатку завантажують динітрил і спирт, потім до них додають кислоту, після чого додають воду. Однак необхідну для реакції воду можна завантажувати також відразу безпосередньо.

Температура реакції знаходиться в межах від -20 до 150°C, переважно від 10 до 100°C.

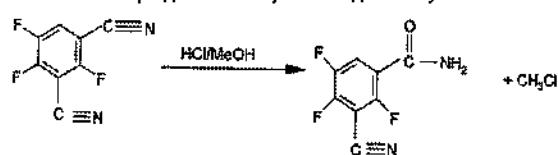
Реакція може проводитися при нормальному тиску або при підвищеному тиску в межах від 0 до 50 бар, переважно від 0 до 6 бар.

Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують. Якщо використовується спирт у великому надлишку або інертний розчинник, розчинник може бути попередньо відігнаний. Утворений в якості побічного продукту реакції амід може бути відділений.

Як вже згадувалося, сполуки формули (II) є новими.

Якщо в якості вихідного продукту для одержання сполук відповідно до способу 3) використовується 2,4,5-трифтор-ізофталодинітрил, то реакцію можна

наочно представити у вигляді наступної схеми:



Реакція протікає через утворення в якості проміжних продуктів складних іміноєфірів, із яких шляхом відщеплення аліфатичних залишків утворюються аміди.

2,4,5-Трифтор-ізофталодинітрил відомий із літератури (EP-A-307897).

2,4-Дихлор-5-фтор-ізофталодинітрил є новим, його одержання описане нижче по тексту.

Взаємодія з первинними і вторинними аліфатичними спиртами відбувається у присутності кислот. Краще: метанол, етанол, пропанол і бутанол. Найкращий метанол. У якості кислот можуть застосовуватися сильні органічні і неорганічні кислоти, такі як, наприклад, HCl, HBr.

На 1 моль динітрилу може витрачатися від 1 до 10 моль спирту.

Реакція може проводитися як у присутності розчинника, так і без розчинника. У якості розчинників можна застосовувати використовуваний у якості реагенту спирт у надлишку або інертний органічний розчинник. Інертними розчинниками є всі інертні органічні розчинники, такі як вуглеводні, наприклад пентан, гексан, гептан, петролейний ефір, бензин, лігроін, бензол, толуол, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, хлорбензол, дихлорбензол, трихлоретан, ефіри, такі як діетиловий ефір, дипропіловий ефір, дибутиловий ефір, етиленглікольдиметиловий ефір, діетиленглікольдіетиловий ефір.

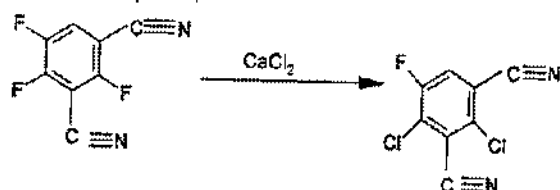
Спочатку завантажують динітрил і спирт, потім додають кислоту

Температура реакції знаходиться в межах від -20 до 150°C, переважно від 0°C до 100°C

Взаємодія може проводитися при нормальному тиску або при підвищеному тиску в межах від 0 до 50 бар, переважно від 0 до 6 бар

Продукти з реакційної суміші відфільтровують при необхідності після розведення водою, водою і екстрагують. Якщо використовується спирт у великому надлишку або інертний розчинник, то розчинник може бути попередньо відігнаний

Сполуки формули (III), у яких X і Y одночасно не означають F, є новими. Якщо в якості вихідного продукту використовується 2,4,5-трифтор-ізофталодинітрил, то одержання сполуки відповідно до способу 5) може бути представлено наступною схемою реакції



2,4,5-Трифтор-ізофталодинітрил відомий із літератури (EP-A-307897)

Обмін галогенами відбувається в результаті реакції з неорганічними хлоридними солями

У якості неорганічних хлоридних солей можуть бути використані  $MgCl_2$   $CaCl_2$ . Реакція також може каталізуватися, наприклад, солями тетраалкіламонію, краун-ефірами і так далі

Неорганічна сіль застосовується в кількості від 0,5 до 10 молей фтору, що підлягає обміну, переважно в кількості від 0,5 до 2 молей

Реакція може проводитися як у присутності розчинника, так і без розчинника. У якості розчинників можна застосовувати всі інертні органічні розчинники, наприклад пентан, гексан, гептан, петролейний ефір, бензин, лігроін, бензол, толуол, дихлорметан, хлороформ, хлорбензол, дихлорбензол, трихлоретан, ефіри, такі як дибутиловий ефір, етиленглікольдиметиловий ефір, діетиленглікольдіетиловий ефір, кетони, такі як ацетон, метилетилкетон, циклогексанон, а також N-метилпіролідіон, диметилсульфон, сульфолан

Речовини змішують і нагрівають до потрібної температури. Послідовність додавання не грає ролі. У залежності від умов проведення реакції на один атом хлору можуть бути обмінені один або два атоми фтору

Температура реакції знаходиться в межах від 50 до 350°C. Краще, коли температура від 90 до 250°C

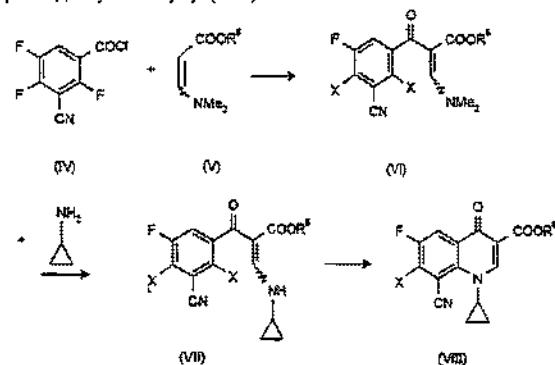
Реакція може проводитися при нормальному тиску або при підвищеному тиску. При використанні низькокиплячих розчинників краще проводити реакцію при підвищеному тиску. Межі тисків від 0 до 100 бар, переважно від 0 до 50 бар (надлишковий тиск)

Виділення продуктів робиться шляхом відфільтровування неорганічних солей і фракційної перегонки фільтрату. Якщо застосовувався розчинник, який змішується з водою, то реакційну суміш можна виливати на воду і екстрагувати

3-Ціан-2,4-дигалоген-5-фтор-бензойна кислота може бути використана, наприклад, для одержання наступних, відомих із патенту США US-P-4990517 сполук (VIII)

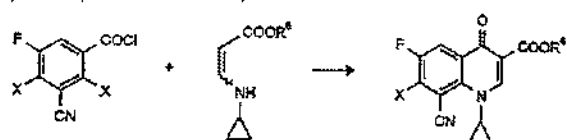
7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота, метиловий ефір 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбоної кислоти, 8-ціан-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-хінолінкарбонова кислота, етиловий ефір 8-ціан-1-циклопропіл-6,7-дифтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбоної кислоти

З цією метою, наприклад, 3-ціан-2,4,5-трифтор-бензойну кислоту у формі її хлорангідриду піддають взаємодії з ефіром  $\beta$ -диметиламіноакрилової кислоти формули (V) і отриманий продукт формули (VI) піддають подальшій взаємодії з циклопропіламіном з одержанням сполуки формули (VII), одержуючи потім вищезгадану сполуку (VIII)



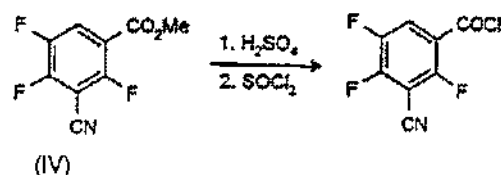
У вищенаведеній схемі символи означають X галоген, зокрема, фтор або хлор,  $R^6$  алкіл із 1-4 атомами вуглецю, зокрема, метил або етил

Також можливо проводити реакцію зєднання формули (IV) безпосередньо з ефіром  $\beta$ -циклопропіл-аміно-акрилової кислоти



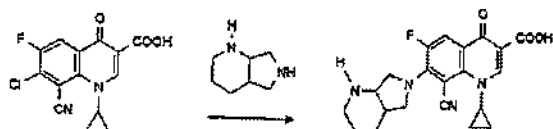
(у формулах X і  $R^6$  мають вищевказане значення)

Хлорангідрид 3-ціан-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти може бути отриманий із складних ефірів формули (IV) по наступній схемі



Із сполук формули (VIII) можуть бути отримані шляхом взаємодії з відповідними амінами антибактеріально ефективні сполуки

Якщо, наприклад, 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонову кислоту піддають взаємодії з 2,8-діазабіцикло [4.3.0] нонаном, то хід реакції можна представити наступною схемою



Одержання цих сполук описано в неопублікованій заявці на німецький патент DE-A-19633805 заявника

Нижченаведені приклади пояснюють винахід, не обмежуючи його об'єму

Приклад 1 (Спосіб 1a)



0,4г (1,72моля) 3-ціано-2,4-дихлор-5-фтор-бензаміду і 5мл концентрованої соляної кислоти нагрівають протягом трьох годин із зворотним холодильником

Після цього упарюють і залишок сушать у ексикаторі над сірчаною кислотою

Вихід 370мг

Чистота 84% (площа на РХВР-хроматограмі)

3-ціано-2,4-дихлор-5-фтор-бензойної кислоти

12 % (площа на РХВР-хроматограмі) 3-ціано-2,4-дихлор-5-фтор-бензамід

(вихідний матеріал)

(Примітка У цьому і інших прикладах аббревіатура РХВР означає «рідинну хроматографію високого розділення»)

Приклад 2 (Спосіб 1b)



2,5г (12молей) 2,4-дихлор-5-фтор-ізофталодинітрилу суспендують у 25мл метанолу, охолоджують до 0°C і насичують газоподібним HCl. Суміш залишають стояти на 60 годин при -16°C. Після цього упарюють. Залишок змішують із 38мл концентрованої соляної кислоти і нагрівають протягом трьох годин із зворотним холодильником. Потім виливають на 120мл води, осад відсмоктують і сушать у ексикаторі над сірчаною кислотою

Вихід 1,86г

Чистота 87% 3-ціано-2,4-дихлор-5-фтор-бензойної кислоти

10% 3-ціано-2,4-дихлор-5-фтор-бензаміду

Приклад 3 (Спосіб 1b)

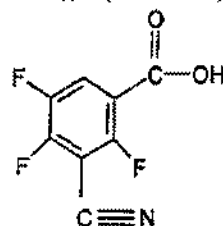


1г (5,5моля) 2,4,5-трифтор-ізофталодинітрилу, 6,3мл води, 6,3мл крижаної оцтової кислоти і

0,63мл 96%-ної сірчаної кислоти нагрівають протягом 24 годин із зворотним холодильником. Потім випавають на 50 мл води і змішують із 25мл дихлорметану. Після цього pH водної фази доводять до значення 9 за допомогою 45%-ного NaOH, органічну фазу потім відокремлюють і двічі екстрагують дихлорметаном. Екстракти викидають pH водної фази, що залишилася, доводять за допомогою концентрованої соляної кислоти до значення 2 і в цілому тричі екстрагують щораз 25мл дихлорметану. Об'єднані екстракти сушать сульфатом натрію і упарюють. Залишок 470мг

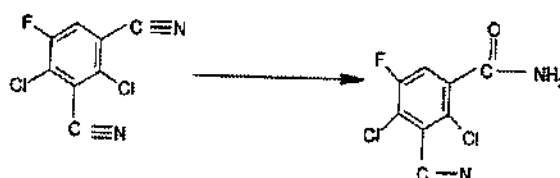
Чистота 80% (ГХ/МС-площа на хроматограмі)

Приклад 4 (Спосіб 1b)



2г (8,7моля) Етилового ефіру 3-ціано-2,4,5-трифтор-бензойної кислоти (чистотою 79%), 10мл крижаної оцтової кислоти, 10мл води і 1мл 96%-ної сірчаної кислоти нагрівають протягом 7,5 годин із зворотним холодильником. Після цього охолоджують, випавають на 100мл води і тричі екстрагують дихлорметаном. Екстракт змішують із 100мл води і при перемішуванні доводять pH водної фази до значення 8,5. Органічну фазу відокремлюють, водну фазу додатково екстрагують дихлорметаном. Органічні екстракти викидають. До водної фази додають 50мл дихлорметану і підкислюють сірчаною кислотою. Дихлорметан відокремлюють і ще раз разом проводять екстракцію дихлорметаном. Об'єднані екстракти потім сушать за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють. Залишок сушать у ексикаторі над KOH. Вихід 1,2г (81% від теоретичного). Чистота 95% (площа на РХВР-хроматограмі). Тпл 146°C

Приклад 5 (Спосіб 3)



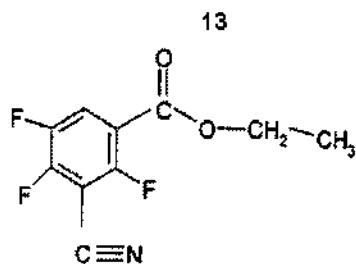
9г (42моля) 2,4-дихлор-5-фтор-ізофталодинітрилу суспендують у 90мл метанолу, охолоджують до 5°C і вводять газоподібний HCl до насичення. Розчин, що утворився, перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Потім упарюють, залишок змішують із дихлорметаном і відсмоктують

Вихід 8,04г

Чистота 95% (площа на РХВР-хроматограмі)

Тпл 178°C

Приклад 6 (Спосіб 3)



5,52г (30молей) 2,4,5-трифтор-ізофталодинітрилу (чистотою 86%) завантажують у 60мл сухого етанолу і при охолодженні льодом уводять газоподібний HCl до насичення. Перемішують протягом чотирьох годин при кімнатній температурі, потім додають 4,8мл (0,266молей) води і нагрівають протягом чотирьох годин із зворотним холодильником. Після цього упарюють, залишок розподіляють між водою і хлороформом. Органічну фазу відокремлюють, водяну фазу ще двічі екстрагують хлороформом. Зібрані екстракти сушать за допомогою N32804 і упарюють. Залишок переганяють у трубці з кульовим розширенням.

Ткип 220°C (42мбар)

Вихід 4,21г (55% від теоретичного)

Чистота 79% (площа на РХВР - хроматограмі)

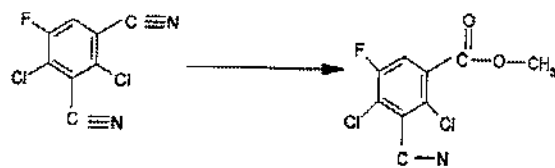
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)

8,14/млн (m, 1H, Ar-H)

4,44/млн (t, J = 8Гц, 2H, -OCH<sub>2</sub>-)

1,44/млн (t, J = 8Гц, 3H, -CH<sub>3</sub>-)

Приклад 7 (Спосіб 3)



0,5г (2,3моля) 2,4-дихлор-5-фтор-ізофталодинітрилу розчиняють у 10мл метанолу і при гарному охолодженні при 0°C насичують газоподібним HCl. Потім суміш залишають стояти на 72 години при -10°C. Після цього додають 1 мл 96%-ного водяного метанолу і протягом трьох годин нагрівають із зворотним холодильником. Потім упарюють у вакуумі, залишок розподіляють між хлороформом і насиченим розчином бікарбонату,

54539

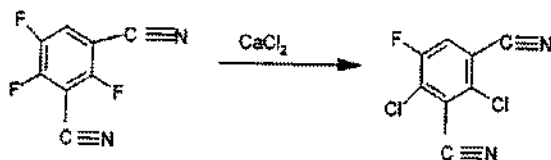
14

органічну фазу відокремлюють, сушать сульфатом натрію і упарюють.

Залишок 410мг

Після РХВР у ньому містилося 10% вихідного матеріалу, 7,5% амідів, 76% метилового ефіру.

Приклад 8 (Спосіб 5)



13,5г (74моля) 2,4,5-трифтор-ізофталодинітрилу, 125мл сульфолану і 17,7г свіжопульверизованого хлориду кальцію нагрівають протягом 24 годин до 200°C, потім випаровують 1200мл на воду. Тонкий осад відсмоктують і сушать.

Вихід 13,8г

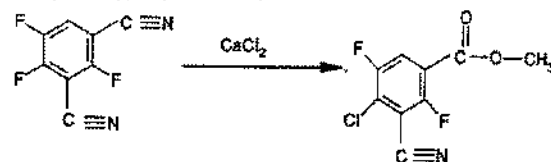
Для очищення може бути профільтрований кризь силікагель з толуол/гексаном.

Вихід 12,8г

Чистота 96% (площа на РХВР-хроматограмі)

Тпл 119°C

Приклад 9 (Спосіб 5)



0,55г (3моля) 2,4,5-трифтор-ізофталодинітрилу, 5мл сульфолану і 0,37г (3,3моля) свіжопульверизованого хлориду кальцію нагрівають протягом 1,5 годин до 200°C, потім випаровують на 100мл води і двічі екстрагують ефіром. Екстракт сушать сульфатом натрію і упарюють.

Вихід 0,56г

Склад 75% 4-хлор-2,5-дифтор-ізофталодинітрилу

25% 5-фтор-2,4-дихлор-ізофталодинітрилу (площа на РХВР-хроматограмі)