



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87301 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 213/00

C07D 295/08 (2006.01)

C07D 211/46 (2006.01)

C07C 215/00

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУКИ АМІНОФЕНОЛУ

1

2

(21) a200611248

(22) 25.03.2005

(24) 10.07.2009

(86) PCT/JP2005/006408, 25.03.2005

(31) 2004-089652

(32) 25.03.2004

(33) JP

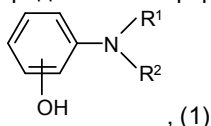
(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.

(72) КІЙОКАВА ХІРОСІ, JP/JP, АКІ СІНЖИ, JP/JP

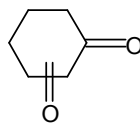
(73) ОЦУКА ФАРМАС'ЮТІКЕЛ КО., ЛТД., JP

(56) Haga K. et al. "Condensation of 1,4-cyclohexanediones and secondary aromatic amines. II. N-phenylation of diarylamines" Bulletin of The Chemical Society of Japan. - 1986. - Vol. 59, No. 3. - P. 803-807

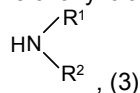
(57) 1. Спосіб одержання сполуки амінофенолу, представлені формулою (1)



де R^1 та R^2 можуть бути однакові або різні і являють собою атом водню, заміщену або незаміщену нижчу алкільну групу, заміщену або незаміщену арильну групу або заміщений або незаміщений гетероцикл, за умови, що R^1 та R^2 не є одночасно воднем; R^1 та R^2 разом із сусіднім атомом азоту можуть утворювати 5- або 6-членний гетероцикл з участю інших проміжних гетероатомів або без них; гетероцикл може бути заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксильної групи, заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи, заміщеної або незаміщеної арильної групи, заміщеної або незаміщеної арилоксигрупи, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи та заміщеної або незаміщеної гетероциклічною групою оксигрупи, причому гідроксильна група у формулі (1) є заміщена у позиції 2 або 4 аміногрупи фенільного кільця, який відрізняється тим, що проводять реакцію сполуки циклогександіону формули (2)



із сполукою аміну формули (3)

де R^1 та R^2 визначені вище, у нейтральному або основному середовищі.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що R^1 та R^2 можуть бути однакові або різні і являють собою атом водню; нижчу алкільну групу, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, заміщеної або незаміщеної арильної групи та заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи; арильну групу, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, й атомів галогену; або гетероциклічну групу, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену, за умови, що R^1 та R^2 не є одночасно воднем;

R^1 та R^2 разом із сусіднім атомом азоту можуть утворювати 5- або 6-членний гетероцикл з участю інших проміжних гетероатомів або без них; гетероцикл може бути заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксильної групи; нижчу алкільну групу, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, заміщеної або незаміщеної арильної групи та заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи; арильну групу,

(13) C2

(11) 87301

(19) UA

яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену; арилоксигрупу, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену; гетероциклічну групу, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, що може мати 1-3 замісники вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену; та заміщену гетероциклічною групою оксигрупу, що може мати 1-3 замісники вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену.

3. Спосіб за п.2, який **відрізняється** тим, що R^1 та R^2 можуть бути однакові або різні і являють собою атом водню; нижчу алкільну групу, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, заміщеної або незаміщеної арильної групи та заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи; арильну групу, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може містити 1-3 замісники вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи; нижчої алкоксигрупи, що може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, й атоми галогену; або гетероциклічну групу, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену, за умови, що R^1 та R^2 не є одночасно воднем.

4. Спосіб за п.2, який **відрізняється** тим, що R^1 та R^2 разом із сусіднім атомом азоту можуть утворювати 5- або 6-членний гетероцикл з участю інших проміжних гетероатомів або без них, а гетероцикл може бути заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з гідроксильної групи; нижчої алкільної групи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену, гідроксильної групи, заміщеної або незаміщеної арильної групи та заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи; арильної групи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з

нижчої алкільної групи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену; арилоксигрупи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атому галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену; гетероциклічної групи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, що може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атому галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену; та заміщеної гетероциклічною групою оксигрупи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з нижчої алкільної групи, яка може мати 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, нижчої алкоксигрупи, яка може містити 1-3 замісники, вибрані з групи, що складається з атома галогену та гідроксильної групи, та атомів галогену.

5. Спосіб за пп.1-4, який **відрізняється** тим, що арильна група являє собою фенільну або нафтильну групу; арилоксигрупа являє собою феноксигрупу або нафтилоксигрупу; гетероциклічна група являє собою 5- або 6-членну насичену або ненасичену гетероциклічну групу, а заміщена гетероциклічною групою оксигрупа являє собою оксигрупу, заміщену 5- або 6-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою.

6. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що сполукою амінофенолу є 1-(4-гідроксифеніл)-4-(4-трифторметоксифеноксипіперидин, 1-(4-гідроксифеніл)-4-гідроксипіперидин, 1-(4-гідроксифеніл)піперидин, 1-(4-гідроксифеніл)-4-метилпіперазин, N-(4-гідроксифеніл)-N-метиланілін, N-(4-гідроксифеніл)анілін або N-(4-гідроксифеніл)дибензиламін.

7. Спосіб за пп.1-6, який **відрізняється** тим, що його здійснюють у присутності дегідрогенувального агента, який беруть у кількості принаймні 1 % від маси сполуки аміну формули (3).

8. Спосіб за пп.1-6, який **відрізняється** тим, що його здійснюють без дегідрогенувального агента.

9. Спосіб за пп.1-6, який **відрізняється** тим, що його здійснюють у нейтральному середовищі.

10. Спосіб за пп.1-6, який **відрізняється** тим, що його здійснюють у присутності основної сполуки, яку беруть у кількості 0,5-5 моль на 1 моль сполуки аміну формули (3).

11. Спосіб за пп.1-6, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять при температурі від кімнатної до 150 °C.

12. Спосіб за пп.1-6, який **відрізняється** тим, що сполуку циклогександіону формули (2) беруть у кількості, еквімолярній 10 моль на 1 моль сполуки аміну формули (3).

Цей винахід стосується способу одержання сполук амінофенолу.

Сполуки амінофенолу формули (1) та їх солі:



(де R^1 та R^2 , які можуть бути однакові або різні, кожний являють собою атом водню, заміщену або незаміщену нижчу алкільну групу, заміщену або незаміщену арильну групу або заміщену або незаміщену гетероциклічну групу; R^1 та R^2 разом із сусіднім атомом азоту можуть утворювати 5- або 6-членний гетероцикл з участю інших проміжних гетероатомів або без них; гетероцикл може бути заміщений 1-3 замісниками, обраними з-поміж гідроксильної групи, заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи, заміщеної або незаміщеної арильної групи, заміщеної або незаміщеної арилоксигрупи, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи або заміщеної або незаміщеної гетероциклічною групою оксигрупи, причому гідроксильна група у формулі (1) є заміщена у другій або четвертій позиції фенільного кільця) застосовуються як проміжні при синтезі різноманітних лікарських засобів (переважно протитуберкульозних) та агрохімікатів. Відомі способи одержання сполук амінофенолу, наприклад, за нижченаведеними Схемою реакції 1 та Схемою реакції 2 (Stephen L. Buchwald et al., Organic Letters, vol.4 2885 (2002)).

Схема реакції-1

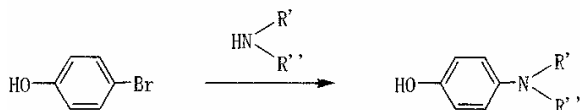
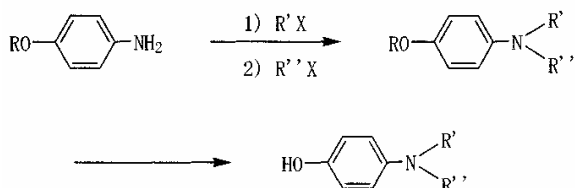


Схема реакції-2



У вищенаведених схемах група $-NR'R''$ являє собою дібутиламінорупу, N-метиланілінову групу, морфолінову групу, 4-метилпіперидинільну групу, 4-гідроксіпіперидинільну групу, 4-метиланілінову групу, 4-метоксіанілінову групу та 3,4-діметоксіанілінову групу, а R - захисна група гідроксильної групи.

Однак ці способи мають різні недоліки й непридатні для промислового виробництва.

Наприклад, спосіб за схемою реакції 1 потребує коштовних основних або металевих каталізаторів, як от паладієвий каталізатор, ароматичний триплет та мідний каталізатор. Спосіб за схемою

реакції 2 потребує складної операції захисту гідроксильної групи фенолу з наступним зняттям захисної групи.

Kazuo Haga et al. (Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 1586 (1984) and Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 803-807 (1986)) довели, що реакцією 1,4-циклогександіону із вторинним аміном у присутності кислого каталізатора якщо й можна одержати сполуку амінофенолу, то з виходом лише 4-12%, а основним продуктом такої реакції є анілінова сполука.

Згідно з A. Reiker et al. (Tetrahedron, 23, 3723 (1967)), J. Figueras et al. (J. Org. Chem., 36, 3497 (1971)) та JP-A-62-29557, реакція 1,4-бензохінону з первинним аміном у присутності кислого каталізатора дає сполуку хінонмоноіміну, яку ще треба відновлювати, щоб одержати цільову сполуку амінофенолу.

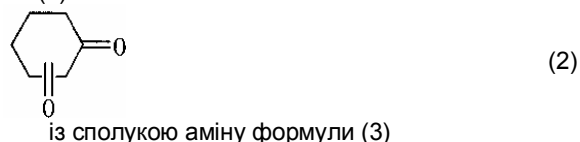
Завдання цього винаходу полягає у створенні промислово прийнятного способу одержання сполук амінофенолу, представлених формулою (1), у нескладному процесі з високим виходом та високою чистотою.

Для вирішення вищенаведених завдань автори винаходу провели широкі дослідження способу одержання сполук амінофенолу формули(1), внаслідок яких з'ясували, що поставлена мета може бути досягнута реакцією сполуки циклогександіону формули (2) із сполукою аміну формули (3) у нейтральному або основному середовищі. Винахід базується на цьому відкритті.

Винахід пропонує спосіб одержання сполуки амінофенолу формули (1)



(де R^1 та R^2 , які можуть бути однакові або різні, кожний являють собою атом водню, заміщену або незаміщену нижчу алкільну групу, заміщену або незаміщену арильну групу або заміщену або незаміщену гетероциклічну групу; R^1 та R^2 разом із сусіднім атомом азоту можуть утворювати 5- або 6-членний гетероцикл з участю інших проміжних гетероатомів або без них; гетероцикл може бути заміщений 1-3 замісниками, обраними з-поміж гідроксильної групи, заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи, заміщеної або незаміщеної арильної групи, заміщеної або незаміщеної арилоксигрупи, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи або заміщеної або незаміщеної гетероциклічною групою оксигрупи, причому гідроксильна група у формулі (1) є заміщена у позиції 2 або 4 аміногрупи фенільного кільця), згідно з яким проводять реакцію сполуки циклогександіону формули (2)





гідроксіфеніл)піперидин, 1-(4-гідроксіфеніл)-4-метилпіперазин, N-(4-гідроксіфеніл)-N-метиланілін, N-(4-гідроксіфеніл)анілін або N-(4-гідроксіфеніл)дібензиламін.

Відповідно до даного винаходу запропоновано також спосіб, який здійснюють у присутності дегідрогенувального агента, що його вживають у кількості принаймні 1% від маси сполуки аміну формули (3).

Відповідно до даного винаходу запропоновано також спосіб, який здійснюють без дегідрогенувального агента.

Відповідно до даного винаходу запропоновано також спосіб, який здійснюють у нейтральному середовищі.

Відповідно до даного винаходу запропоновано також спосіб, який здійснюють у присутності основної сполуки, що її вживають у кількості 0,5-5 молів на 1 моль сполуки аміну формули (3).

Відповідно до даного винаходу запропоновано також спосіб, у якому реакцію провадять при температурі від кімнатної до 150°C.

Відповідно до даного винаходу запропоновано також спосіб, в якому сполуку циклогександіону формули (2) застосовують у кількості, еквімолярній 10 молям на 1 моль сполуки аміну формули (3).

Групи, наведені у формулі (1), мають наступні значення.

Приклади заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи: лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, заміщеної або незаміщеної арильної групи та заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи, як от метил, етил, пропил, н-бутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксіпропил, 2,3-дігідроксіпропил, 4-гідроксібутил, 1,1-діметил-2-гідроксіетил, 5,5,4-тригідроксіпентил, 5-гідроксіпентил, 6-гідроксігексил, 1-гідроксіізопропил, 2-метил-3-гідроксіпропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, діфторметил, дібромметил, 2-хлоретил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил, 3-хлорпропил, 2,3-діхлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-діхлоргексил, 3-гідроксі-2-хлорпропил, бензил, 2-фенілетил, 1-фенілетил, 3-фенілпропил, 4-фенілбутил, 5-фенілпентил, 6-фенілгексил, 1,1-діметил-2-фенілетил, 2-метил-3-фенілпропил, α -нафтилметил, β -нафтилметил, 2-(α -нафтил)етил, 1-(β -нафтил)етил, 3-(α -нафтил)пропил, 4-(β -нафтил)бутил, 5-(α -нафтил)пентил, 6-(β -нафтил)гексил, 1,1-діметил-2-(α -нафтил)етил, 2-метил-3-(β -нафтил)пропил, 3-фурилметил, (4-морфолін)метил, (1-піперазиніл)метил, (1-піролідиніл)метил, (1-піперидиніл)метил, (3-піриділ)метил, 2-(2-тієніл)етил, 1-(3-піроліл)етил, 3-(2-оксазоліл)пропил, 4-(2-тіазоліл)бутил, 5-(2-імідазоліл)пентил, 6-(2-піриділ)гексил, 1,1-діметил-2-(2-піримідил)етил та 2-метил-3-(3-піридазил)пропил.

Приклади заміщеної або незаміщеної арильної групи: фенільні групи, які можуть мати 1-3 замісники, та нафтильні групи, які можуть мати 1-3 замісники. Приклади замісників арильної групи - лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, як от метил, етил, пропил, н-бутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксіпропил, 2,3-дігідроксіпропил, 4-гідроксібутил, 1,1-діметил-2-гідроксіетил, 5,5,4-тригідроксіпентил, 5-гідроксіпентил, 6-гідроксігексил, 1-гідроксіізопропил, 2-метил-3-гідроксіпропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, діфторметил, дібромметил, 2-хлоретил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил, 3-хлорпропил, 2,3-діхлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-діхлоргексил, 3-гідроксі-2-хлорпропил та подібні; лінійні або розгалужені алкоксигрупи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обраних з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, як от метоксі, етоксі, пропоксі, н-бутоксі, сек-бутоксі, трет-бутоксі, н-пентилоксі, н-гексилоксі, гідроксиметоксі, 2-гідроксіетоксі, 1-гідроксіетоксі, 3-гідроксіпропоксі, 2,3-гідроксіпропоксі, 4-гідроксібутоксі, 1,1-діметил-2-гідроксіетоксі, 5,5,4-тригідроксіпентилоксі, 5-гідроксіпентилоксі, 6-гідроксігексилоксі, 1-гідроксіізопропоксі, 2-метил-3-гідроксіпропоксі, трифторметоксі, трихлорметоксі, хлорметоксі, бромметоксі, фторметоксі, йодметоксі, діфторметоксі, дібромметоксі, 2-хлоретоксі, 2,2,2-трифторетоксі, 2,2,2-трихлоретоксі, 3-хлорпропоксі, 2,3-діхлорпропоксі, 4,4,4-трихлорбутоксі, 4-фторбутоксі, 5-хлорпентилоксі, 3-хлор-2-метилпропоксі, 5-бромгексилоксі, 5,6-діхлоргексилоксі, 3-гідроксі-2-хлорпропоксі та подібні; або атоми галогену, як от атом фтору, атом брому, атом хлору та атом йоду. Якщо замісників два або більше, вони можуть бути однакові або різні.

Заміщена або незаміщена гетероциклічна група може мати 1-3 замісники, наприклад, 5- або 6-членні насичені або ненасичені гетероциклічні групи, як фурил, тієніл, піроліл, 2Н-піроліл, оксазоліл, ізооксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, фуразаніл, піраніл, піриділ, піридазил, піримідил, піразіл, піперидил, піперазил, піролідиніл, морфолін та подібні. Замісниками у гетероциклічній групі слугують лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метил, етил, пропил, н-бутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксіпропил, 2,3-дігідроксіпропил, 4-гідроксібутил, 1,1-діметил-2-гідроксіетил, 5,5,4-тригідроксіпентил, 5-гідроксіпентил, 6-гідроксігексил, 1-гідроксіізопропил, 2-метил-3-гідроксіпропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, діфторметил, дібромметил, 2-хлоретил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил, 3-хлорпропил,

2,3-діхлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-діхлоргексил, 3-гідроксі-2-хлорпропил та подібні; лінійні або розгалужені алкоксигрупи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метоксі, етоксі, пропоксі, н-бутоксі, сек-бутоксі, трет-бутоксі, н-пентилоксі, н-гексилоксі, гідроксиметоксі, 2-гідроксіетоксі, 1-гідроксіетоксі, 3-гідроксіпропоксі, 2,3-гідроксіпропоксі, 4-гідроксібутоксі, 1,1-діметил-2-гідроксіетоксі, 5,5,4-тригідроксіпентилоксі, 5-гідроксіпентилоксі, 6-гідроксігексилоксі, 1-гідроксіізопропоксі, 2-метил-3-гідроксіпропоксі, трифторметоксі, трихлорметоксі, хлорметоксі, бромметоксі, фторметоксі, йодметоксі, діфторметоксі, дібромметоксі, 2-хлоретоксі, 2,2,2-трифторетоксі, 2,2,2-трихлоретоксі, 3-хлорпропоксі, 2,3-діхлорпропоксі, 4,4,4-трихлорбутоксі, 4-фторбутоксі, 5-хлорпентилоксі, 3-хлор-2-метилпропоксі, 5-бромгексилоксі, 5,6-діхлоргексилоксі, 3-гідроксі-2-хлорпропоксі та подібні; або атоми галогену, як от атом фтору, атом бром, атом хлору та атом йоду. Якщо замісників два або більше, вони можуть бути однакові або різні.

До заміщених або незаміщених арилоксигруп належать феноксигрупи, які можуть мати 1-3 замісники, та нафтилоксигрупи, які можуть мати 1-3 замісники. Замісниками в арильній групі можуть бути лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метил, етил, пропил, н-бутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксіпропил, 2,3-дігідроксіпропил, 4-гідроксібутил, 1,1-діметил-2-гідроксіетил, 5,5,4-тригідроксіпентил, 5-гідроксіпентил, 6-гідроксігексил, 1-гідроксіізопропил, 2-метил-3-гідроксіпропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, діфторметил, дібромметил, 2-хлоретил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил, 3-хлорпропил, 2,3-діхлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-діхлоргексил, 3-гідроксі-2-хлорпропил та подібні; лінійні або розгалужені алкоксигрупи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метоксі, етоксі, пропоксі, н-бутоксі, сек-бутоксі, трет-бутоксі, н-пентилоксі, н-гексилоксі, гідроксиметоксі, 2-гідроксіетоксі, 1-гідроксіетоксі, 3-гідроксіпропоксі, 2,3-дігідроксіпропоксі, 4-гідроксібутоксі, 1,1-діметил-2-гідроксіетоксі, 5,5,4-тригідроксіпентилоксі, 5-гідроксіпентилоксі, 6-гідроксігексилоксі, 1-гідроксіізопропоксі, 2-метил-3-гідроксіпропоксі, трифторметоксі, трихлорметоксі, хлорметоксі, бромметоксі, фторметоксі, йодметоксі, діфторметоксі, дібромметоксі, 2-хлоретоксі, 2,2,2-трифторетоксі, 2,2,2-трихлоретоксі, 3-хлорпропоксі, 2,3-діхлорпропоксі, 4,4,4-трихлорбутоксі, 4-фторбутоксі, 5-хлорпентилоксі, 3-хлор-2-метилпропоксі, 5-бромгексилоксі, 5,6-діхлоргексилоксі, 3-гідроксі-2-хлорпропоксі та по-

дібні; або атоми галогену, як от атом фтору, атом бром, атом хлору та атом йоду. Якщо замісників два або більше, вони можуть бути однакові або різні.

Заміщені або незаміщені гетероциклічною групою оксигрупи можуть мати, наприклад, 1-3 замісники. Це оксигрупи, заміщені 5-6-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, як фурилоксі, тієнілоксі, піролілоксі, 2Н-піролілоксі, оксазолілоксі, ізооксазолілоксі, тiazолілоксі, ізотіазолілоксі, імідазолілоксі, піразолілоксі, фуразанілоксі, піранілоксі, піриділоксі, піридазілоксі, піриміділоксі, піразілоксі, піпериділоксі, піперазілоксі, піролідінілоксі, морфолінооксі та подібні. Замісниками у гетероциклічній групі слугують лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метил, етил, пропил, н-бутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксіпропил, 2,3-дігідроксіпропил, 4-гідроксібутил, 1,1-діметил-2-гідроксіетил, 5,5,4-тригідроксіпентил, 5-гідроксіпентил, 6-гідроксігексил, 1-гідроксіізопропил, 2-метил-3-гідроксіпропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, діфторметил, дібромметил, 2-хлоретил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил, 3-хлорпропил, 2,3-діхлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-діхлоргексил, 3-гідроксі-2-хлорпропил та подібні; лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метоксі, етоксі, пропоксі, н-бутоксі, сек-бутоксі, трет-бутоксі, н-пентилоксі, н-гексилоксі, гідроксиметоксі, 2-гідроксіетоксі, 1-гідроксіетоксі, 3-гідроксіпропоксі, 2,3-дігідроксіпропоксі, 4-гідроксібутоксі, 1,1-діметил-2-гідроксіетоксі, 5,5,4-тригідроксіпентилоксі, 5-гідроксіпентилоксі, 6-гідроксігексилоксі, 1-гідроксіізопропоксі, 2-метил-3-гідроксіпропоксі, трифторметоксі, трихлорметоксі, хлорметоксі, бромметоксі, фторметоксі, йодметоксі, діфторметоксі, дібромметоксі, 2-хлоретоксі, 2,2,2-трифторетоксі, 2,2,2-трихлоретоксі, 3-хлорпропоксі, 2,3-діхлорпропоксі, 4,4,4-трихлорбутоксі, 4-фторбутоксі, 5-хлорпентилоксі, 3-хлор-2-метилпропоксі, 5-бромгексилоксі, 5,6-діхлоргексилоксі, 3-гідроксі-2-хлорпропоксі та подібні; або атоми галогену, як от атом фтору, атом бром, атом хлору та атом йоду. Якщо замісників два або більше, вони можуть бути однакові або різні.

R^1 та R^2 разом із сусіднім атомом азоту утворюють з іншими проміжними гетероатомами або без них такі 5- або 6-членні гетероциклічні групи, як піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, морфолінову або тіоморфолінову групи. Гетероциклічна група може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж гідроксильної групи, зазначеної заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи, зазначеної заміщеної або незаміщеної арильної групи, зазначеної заміщеної або незаміщеної арилоксигрупи, зазначеної заміщеної або незаміщеної

гетероциклічної групи та зазначеної заміщеної або незаміщеної гетероциклічною групою оксигрупи. Якщо замісників два або більше, вони можуть бути однакові або різні.

Далі описується спосіб одержання сполук амінофенолу формули (1) згідно з винаходом.

Сполуку амінофенолу формули (1) згідно з винаходом одержують шляхом реакції сполуки циклогександіону формули (2) із сполукою аміну формули (3) у нейтральному або основному середовищі.

Реакцію сполуки циклогександіону формули (2) із сполукою аміну формули (3) провадять у відповідному розчиннику у присутності основної сполуки або без неї.

Розчинниками можуть бути галогеновані вуглеводні, такі як діхлорметан, хлороформ та чотирьохлористий вуглець, нижчі спирти, як метанол, етанол та ізопропанол, кетони, як ацетон та метилетилкетон, етери, як діетилтер, діоксан, тетрагідрофуран, монометилетер етиленгліколю та діметилетер етиленгліколю, ароматичні вуглеводні, як бензол, толуол та ксилол, ефіри, як етилацетат та метилацетат, ацетонітрил, піридин, 2,4,6-колідін, діметилсульфоксид, діметилсульфонамід, триамід гексаметилфосфорної кислоти та їх суміші.

Дегідрогеновальними агентами можуть бути металеві каталізатори, наприклад, паладій, платина, іридій, родій, марганець, рутеній та нікель. У металевому каталізаторі зазначений метал може міститися в інертному носії, як от активоване вугілля, окис алюмінію, сульфат барію та карбонат кальцію, наприклад, паладій-вуглець.

Дегідрогеновальні агенти можна застосовувати поодиноці або у сумішах по двоє й більше.

Кількість дегідрогеновального агента становить принаймні 1%, переважно 1-200%, від маси застосованої сполуки аміну формули (3).

Як основні сполуки можна застосовувати найрізноманітніші відомі органічні та неорганічні основи.

Приклади органічних основ: триметиламін, триетиламін, піридин, діметиланілін, N-етилдіізопропиламін, N-метилморфолін, 1,5-діазабіцикло [4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO) та 1,8-біс(діметиламін)нафталін.

Приклади неорганічних основ: карбонати, як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію; гідроксиди металів, як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію та гідроксид цезію; фосфати, як трикалійфосфат та вторинний кислий фосфат натрію; гідрид калію, гідрид натрію, калій, натрій та амід натрію.

Основні сполуки можна застосовувати поодиноці або у сумішах по двоє й більше.

Основну сполуку застосовують у кількості 0,5-5 моль, переважно 0,5-2 моля на 1 моль сполуки аміну формули (3).

Сполуку циклогександіолу формули (2) застосовують у кількості до 10, переважно до 2 моля на 1 моль сполуки аміну формули (3).

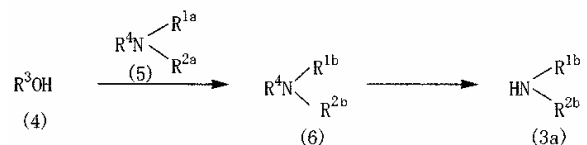
Реакцію бажано вести при температурі від кімнатної до біля 150°C, переважно від кімнатної до біля 100°C. Реакція, як правило, триває від 1 до 15 годин.

Реакцію можна провадити у присутності дегідрогеновального агента або без неї, але вона йде навіть у відкритій системі (при контакті з повітрям) або з барботажем повітря чи кисню крізь систему.

Сполука циклогександіону формули (2) є відомою й легко доступна.

Деякі сполуки аміну формули (3) є нові, їх можна одержати, наприклад, за наступною схемою реакції 3.

Схема реакції-3



Тут R^3 - заміщена або незаміщена арильна група; R^{1a} та R^{2a} разом із сусіднім атомом азоту утворюють 5- або 6-членний гетероцикл з іншими гетероатомами або без них (де гетероцикл є заміщений принаймні однією групою X і може бути додатково заміщений 1-2 замісниками, обраними з групи, що складається з гідроксильної групи, зазначеної заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи, зазначеної заміщеної або незаміщеної арильної групи, зазначеної заміщеної або незаміщеної арилоксигрупи, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи та заміщеної заміщеною або незаміщеною гетероциклічною групою оксигрупи); R^{1b} та R^{2b} разом із сусіднім атомом азоту утворюють 5- або 6-членний гетероцикл з іншими гетероатомами або без них (де гетероцикл є заміщений принаймні однією групою $-OR^3$ і може бути додатково заміщений 1-2 замісниками, обраними з-поміж гідроксильної групи, зазначеної заміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи, зазначеної заміщеної або незаміщеної арильної групи, заміщеної або незаміщеної арилоксигрупи, заміщеної або незаміщеної гетероциклічної групи та заміщеної або незаміщеної гетероциклічною групою оксигрупи); R^4 - захисна група аміногрупи, X - нижча алкілсульфонілоксигрупа, фенілсульфонілоксигрупа якої може бути заміщена у фенільному кільці нижчою алкільною групою або атомом галогену.

Захисною групою аміногрупи може бути нижча алкоксикарбонільна група, арилоксикарбонільна група та арилзаміщена нижча алкільна група.

Нижчі алкоксикарбонільні групи - це лінійні або розгалужені групи з 1-6 атомами вуглецю, як от метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, пентилоксикарбоніл та гексилоксикарбоніл.

Прикладами арилоксикарбонільної групи є феноксикарбонільні групи, які можуть мати 1-3 замісники, та нафтилоксикарбонільні групи, які можуть мати 1-3 замісники. Замісниками в арильній групі слугують лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метил, етил, пропил, n-бутил, сес-бутил, трет-бутил, n-пентил, n-гексил, гідроксime-

тил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксіпропил, 2,3-дігідроксіпропил, 4-гідроксібутил, 1,1-діметил-2-гідроксіетил, 5,5,4-тригідроксіпентил, 5-гідроксіпентил, 6-гідроксігексил, 1-гідроксіізопропил, 2-метил-3-гідроксіпропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, діфторметил, дібромметил, 2-хлоретил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил, 3-хлорпропил, 2,3-діхлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-діхлоргексил, 3-гідроксі-2-хлорпропил та подібні; лінійні або розгалужені алкоксигрупи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метоксі, етоксі, пропоксі, н-бутоксі, сек-бутоксі, трет-бутоксі, п-пентилоксі, н-гексилоксі, гідроксіметоксі, 2-гідроксіетоксі, 1-гідроксіетоксі, 3-гідроксіпропоксі, 2,3-гідроксіпропоксі, 4-гідроксібутоксі, 1,1-діметил-2-гідроксіетоксі, 5,5,4-тригідроксіпентилоксі, 5-гідроксіпентилоксі, 6-гідроксігексилоксі, 1-гідроксіізопропоксі, 2-метил-3-гідроксіпропоксі, трифторметоксі, трихлорметоксі, хлорметоксі, бромметоксі, фторметоксі, йодметоксі, дібромметоксі, 2-хлоретоксі, 2,2,2-трифторетоксі, 2,2,2-трихлоретоксі, 3-хлорпропоксі, 2,3-діхлорпропоксі, 4,4,4-трихлорбутоксі, 4-фторбутоксі, 5-хлорпентилоксі, 3-хлор-2-метилпропоксі, 5-бромгексилоксі, 5,6-діхлоргексилоксі, 3-гідроксі-2-хлорпропоксі та подібні; або атоми галогену, як от атом фтору, атом бром, атом хлору та атом йоду. Якщо замісників два або більше, вони можуть бути однакові або різні.

Приклади арилзаміщеної нижчої алкільної групи - фенілзаміщені лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, та нафтилзаміщені лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, як от бензил, 2-фенілетил, 1-фенілетил, 3-фенілпропил, 4-фенілбутил, 5-фенілпентил, 6-фенілгексил, 1,1-діметил-2-фенілетил, 2-метил-3-фенілпропил, α-нафтилметил, β-нафтилметил, 2-(α-нафтил)етил, 1-(β-нафтил)етил, 3-(α-нафтил)пропил, 4-(β-нафтил)бутил, 5-(α-нафтил)пентил, 6-(β-нафтил)гексил, 1,1-діметил-2-(α-нафтил)етил та 2-метил-3-(β-нафтил)пропил. Замісниками в арильній групі слугують лінійні або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метил, етил, пропил, н-бутил, сек-бутил, трет-бутил, п-пентил, н-гексил, гідроксіметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксіпропил, 2,3-дігідроксіпропил, 4-гідроксібутил, 1,1-діметил-2-гідроксіетил, 5,5,4-тригідроксіпентил, 5-гідроксіпентил, 6-гідроксігексил, 1-гідроксіізопропил, 2-метил-3-гідроксіпропил, трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, діфторметил, дібромметил, 2-хлоретил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил, 3-хлорпропил, 2,3-діхлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил,

5-бромгексил, 5,6-діхлоргексил, 3-гідроксі-2-хлорпропил та подібні; лінійні або розгалужені алкоксигрупи з 1-6 атомами вуглецю, які можуть мати 1-3 замісники, обрані з-поміж атома галогену та гідроксильної групи, такі, як метоксі, етоксі, пропоксі, н-бутоксі, сек-бутоксі, трет-бутоксі, п-пентилоксі, н-гексилоксі, гідроксіметоксі, 2-гідроксіетоксі, 1-гідроксіетоксі, 3-гідроксіпропоксі, 2,3-дігідроксіпропоксі, 4-гідроксібутоксі, 1,1-діметил-2-гідроксіетоксі, 5,5,4-тригідроксіпентилоксі, 5-гідроксіпентилоксі, 6-гідроксігексилоксі, 1-гідроксіізопропоксі, 2-метил-3-гідроксіпропоксі, трифторметоксі, трихлорметоксі, хлорметоксі, бромметоксі, фторметоксі, йодметоксі, діфторметоксі, дібромметоксі, 2-хлоретоксі, 2,2,2-трифторетоксі, 2,2,2-трихлоретоксі, 3-хлорпропоксі, 2,3-діхлорпропоксі, 4,4,4-трихлорбутоксі, 4-фторбутоксі, 5-хлорпентилоксі, 3-хлор-2-метилпропоксі, 5-бромгексилоксі, 5,6-діхлоргексилоксі, 3-гідроксі-2-хлорпропоксі та подібні; або атоми галогену, як от атом фтору, атом бром, атом хлору та атом йоду. Якщо замісників два або більше, вони можуть бути однакові або різні.

Нижча алкілсульфонілоксигрупа утворена алкільною групою з 1-6 атомами вуглецю та сульфонілоксигрупою, наприклад, метансульфонілоксигрупа, етансульфонілоксигрупа, пропансульфонілоксигрупа, бутансульфонілоксигрупа, пентансульфонілоксигрупа та гексансульфонілоксигрупа.

Приклади фенілсульфонілоксигрупи, де фенільне кільце може бути заміщене нижчими алкільними групами - це бензолсульфонілоксигрупи, що можуть бути заміщені 1-3 лінійними або розгалуженими алкільними групами, що мають 1-6 атомів вуглецю як от бензолсульфонілоксигрупа, ортолуолсульфонілоксигрупа, метолуолсульфонілоксигрупа, ртолуолсульфонілоксигрупа, 2-етилбензолсульфонілоксигрупа, 3-етилбензолсульфонілоксигрупа, 4-етилбензолсульфонілоксигрупа, 2-пропилбензолсульфонілоксигрупа, 3-пропилбензолсульфонілоксигрупа, 4-пропилбензолсульфонілоксигрупа, 2,3-діметилбензолсульфонілоксигрупа, 2,4-діметилбензолсульфонілоксигрупа та 2,4,6-триметилбензолсульфонілоксигрупа.

Реакцію сполуки формули (4) із сполукою формули (5) звичайно провадять у відповідному інертному розчиннику у присутності фазового каталізатора з основною сполукою або без неї.

Інертним розчинником може бути вода, ароматичні вуглеводні, як бензол, толуол та ксилол; етери, як діетилетер, тетрагідрофуран, діоксан, моноглім та діглім; галогеновані вуглеводні, як діхлорметан, діхлоретан, хлороформ та чотирихлористий вуглець; нижчі спирти, як метанол, етанол, ізопропанол, бутанол, трет-бутанол та етиленгліколь; ефіри, як етилацетат та метилацетат; кетони, як ацетон та метилетилкетон; піридини, як піридин та 2,6-лутидин; ацетонітрил; амід, як N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід та N-

метилпіролідон; діметилсульфоксид, триамід гексаметилфосфорної кислоти та їх суміші.

Фазовими каталізаторами слугують четвертинні солі амонію, солі фосфонію та солі піридинію.

Четвертинні солі амонію можуть бути заміщені групою, обраною з-поміж лінійної або розгалуженої алкільної групи з 1-18 атомами вуглецю, фенілзаміщеної лінійної або розгалуженої алкільної групи з 1-6 атомами вуглецю та фенільної групи, як от тетрабутиламонійхлорид, тетрабутиламонійбромид, тетрабутиламонійфторид, тетрабутиламоніййодид, тетрабутиламонійгідроксид, тетрабутиламонійбісульфіт, трибутилметиламонійхлорид, трибутилбензиламонійхлорид, тетрапентиламонійхлорид, тетрапентиламонійбромид, тетрагексиламонійхлорид, бензилдіметилоктиламонійхлорид, метилтригексиламонійхлорид, бензилдіметилоктадеканиламонійхлорид, метилтридеканиламонійхлорид, бензилтрипропиламонійхлорид, бензилтриетиламонійхлорид, фенілтриетиламонійхлорид, тетраетиламонійхлорид та тетраметиламонійхлорид.

Солі фосфонію можуть бути заміщені лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-18 атомами вуглецю або заміщеною аміногрупою, як тетрабутилфосфонійхлорид або тетракіс(діметиламін)фосфораніліденамін)фосфоншхлорид.

Солі піридинію можуть бути заміщені лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-18 атомами вуглецю, як 1-додеканилпіридинійхлорид.

Фазові каталізатори застосовують поодиноці або у сполученнях по двоє або більше.

Фазового каталізатора беруть, як правило, від 0,1 до 1моля, переважно від 0,1 до 0,5моля, на 1моль сполуки (4).

У ролі основної сполуки можна застосовувати велике розмаїття відомих органічних та неорганічних основ.

Приклади органічних основ: алкоголяти металів, як метилат натрію, етилат натрію та н-бутоксид натрію, піридин, імідазол, N-етилдіізопропиламін, діметиламінопіридин, триетиламін, триметиламін, N-метилморфолін, 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нонен-5 (DBN), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен-7 (DBU), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO) та 1,8-біс(діметиламін)нафталін.

Приклади неорганічних основ: карбонати, як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію; гідроксиди металів, як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію та гідроксид цезію; гідриди, як гідрид калію, гідрид натрію; фосфати, як трикалійфосфат, вторинний кислий фосфат калію, тринатрійфосфат та вторинний кислий фосфат натрію; лужні метали - калій, натрій. Також до неорганічних основ належать амідні натрію.

Основні сполуки можна застосовувати поодиноці або у сумішах по двоє й більше.

Основну сполуку вживають у кількості принаймні 1моль, переважно до 5молів, на 1моль сполуки (4).

Сполуку (5) вживають у кількості принаймні 1моль, переважно від 1 до 3молів, на 1моль сполуки (4).

Реакцію сполуки формули (4) із сполукою формули (5) провадять, як правило, при температурі від біля 0°C до біля 200°C, переважно від біля 0°C до біля 150°C. Як правило, реакція триває від біля 5 хвилин до 10 годин.

Реакцію одержання сполуки (3a) із сполуки (6) провадять у відповідному розчиннику або без нього у присутності кислоти або основної сполуки.

Розчинником може бути вода, нижчі спирти, як метанол, етанол, ізопропанол та трет-бутанол, кетони, як ацетон та метилетилкетон, етери, як діетилетер, тетрагідрофуран, діоксан, моноглім та діглім, аліфатичні кислоти, як оцтова та мурашина, ефіри, як етилацетат та метилацетат, галогеновані вуглеводні, як хлороформ, діхлорметан, діхлоретан та чотирихлористий вуглець, амідні, як N,N-діметилформамід, N,N-діметилацетамід та N-метилпіролідон, діметилсульфоксид, триамід гексаметилфосфорної кислоти та їх суміші.

Кислоти можуть бути мінеральні, як соляна, сірчана та бромистоводнева, й органічні, як мурашина, оцтова, трифтороцтова і сульфокислоти, як р-толуолсульфокислота. Приклади основ: карбонати, як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію; гідроксиди металів, як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид цезію та гідроксид літію.

Кислої або основної сполуки вживають, як правило, принаймні 1моль, переважно 1-10молів, на 1моль сполуки (6).

Реакцію, як правило, провадять при температурі від біля 0°C до біля 200°C, переважно 0°C-150°C, й вона триває від 10 хвилин до 30 годин.

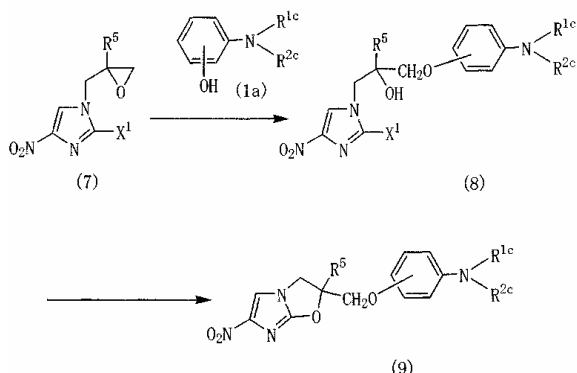
Коли R⁴ - арилзаміщена нижча алкільна група, сполуку (3a) можна також одержати відновленням сполуки (6).

Реакцію відновлення можна вести, наприклад, шляхом каталітичного гідрування у присутності каталізатора у відповідному розчиннику. Розчинником може бути, наприклад, вода, оцтова кислота, спирти, як метанол, етанол та ізопропанол, вуглеводні, як n-гексан та циклогексан, етери, як діоксан, тетрагідрофуран, діетилетер та етиленглікольдіметилетер, ефіри, як етилацетат та метилацетат, апротонні полярні розчинники, як діметилформамід, та їх суміші.

Використовують такі каталізатори, як паладій, паладієва чернь, паладій-вуглець, платина, окис платини, хроміт міді, скелетний каталізатор гідрування та їх суміші. Каталізатор, як правило, беруть у кількості від біля 0,02 до біля 1 відносно маси сполуки (6). Температура реакції звичайно становить від біля -20°C до біля 100°C, переважно 0°C-80°C, під тиском водню 1-10атм. Реакція триває від 0,5 до 20 годин.

Сполуку 2,3-дігідро-6-нітроімідазо[2,1-b]оксазолу формули (9), придатну для лікування туберкульозу, можна одержати із сполуки амінофенола формули (1) згідно з винаходом способом, описаним далі у Схемі реакції 4.

Схема реакції-4



У формулах X - атом галогену або нітрогрупа; R⁵ - атом водню або C1-6 алкільна група; R^{1c} та R^{2c}, які можуть бути однакові або різні, - атом водню, нижча алкільна група, феніл-нижча алкільна група (у якій фенільне кільце може бути заміщене принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкоксигрупи), фенільна група (у якій фенільне кільце може бути заміщене принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкоксигрупи), або піридинільна група (у якій піридинове кільце може бути заміщене принаймні одним атомом галогену); R^{1c} та R^{2c} можуть також разом утворювати з сусіднім атомом азоту піперидинільну групу з іншим гетероатомом або без; четверта позиція у піперидинільній групі може бути заміщена принаймні 1-2 групами, обраними з-поміж гідроксильної групи, феноксигрупи (у якій фенільне кільце може бути заміщене принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкоксигрупи), феніл-нижчої алкільної групи (у якій фенільне кільце може бути заміщене принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкоксигрупи), фенільної групи (у якій фенільне кільце може бути заміщене принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкоксигрупи), нафтилоксигрупи (у якій нафталінове кільце може бути заміщене принаймні однією нижчою алкільною групою) та піриділоксигрупи; або R^{1c} та R^{2c} можуть також разом утворювати з сусіднім атомом азоту піперазинільну групу з іншим гетероатомом або без нього; четверта позиція у піперазинільній групі може бути заміщена однією групою, обраною з-поміж нижчої алкільної групи (у якій фенільне кільце може бути заміщене принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкоксигрупи), нафтилзаміщеної нижчої алкільної групи, піриділзаміщеної ниж-

чої алкільної групи (у якій піридинове кільце може бути заміщене принаймні одним атомом галогену), фурилзаміщеної нижчої алкільної групи, тієнілзаміщеної нижчої алкільної групи (у якій тієфенове кільце може бути заміщене принаймні одним атомом галогену), тіазолілзаміщеної нижчої алкільної групи (у якій тіазольне кільце може бути заміщене принаймні однією нижчою алкільною групою), ізооксазолілзаміщеної C1-C6 алкільної групи (у якій ізооксазолільне кільце може бути заміщене принаймні однією нижчою алкільною групою) та фенільної групи (у якій фенільне кільце може бути заміщене принаймні однією групою, обраною з-поміж атома галогену, галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкільної групи та галогензаміщеної або незаміщеної нижчої алкоксигрупи).

Згідно із Схемою реакції 4, сполуку формули (9) одержують реакцією сполуки формули (7) із сполукою формули (1a) або її сіллю у присутності основної сполуки або без неї з одержанням сполуки формули (8) та наступною циклізацією одержаної сполуки формули (8) у присутності основної сполуки.

Кількісне співвідношення між сполукою (1a) та сполукою (7) становить, як правило, від 0,5 до 5 моль, переважно 0,5-2 моля.

Реакцію сполуки (7) із сполукою (1a) проводять у присутності кислої або основної сполуки або без неї у відповідному розчиннику або без нього.

Кислою сполукою може бути тверді кислоти або кислоти Льюїса. Тверді кислоти - це, наприклад, силікагель та цеоліт. Кислоти Льюїса - це трифлати металів (скандію, ітрію), комплекс трифторид бору-етер та тетрахлорид титану.

У ролі основної сполуки можна застосовувати велике розмаїття відомих органічних та неорганічних основ.

Приклади неорганічних основних сполук - гідриди, гідроксиди, карбонати, бікарбонати, фосфати та фториди металів.

Гідридами металів можуть бути гідрид натрію та гідрид калію. Приклади гідроксидів - гідроксид натрію, гідроксид цезію та гідроксид калію. Карбонати - це карбонат натрію, карбонат цезію та карбонат калію, бікарбонати - бікарбонат натрію та бікарбонат калію, фосфати - трикалійфосфат, вторинний кислий фосфат калію, тринатрійфосфат та вторинний кислий фосфат натрію. Фторидами металів можуть бути фторид натрію, фторид калію, фторид цезію та їх суміші з носієм, наприклад, оксидом алюмінію.

Крім перелічених вище, до неорганічних основних сполук належить амід натрію.

Прикладами органічних основних сполук можуть бути алколяти металів, як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію трет-бутоксид натрію, трет-пентоксид калію, трет-пентоксид натрію, та ацетати, як ацетат натрію та ацетат калію.

Основні сполуки вживають поодиноці або у сполученнях по двоє й більше.

Основну сполуку беруть, як правило, у каталітичній кількості, переважно від 0,1 до 3 моль, оптимально 0,1-2 моля на 1 моль сполуки формули (1a).

Можна вживати будь-який відомий розчинник, наскільки він не гальмує реакцію. Це, наприклад, аміді, як N,N-діметилформамід (DMF), N,N-діметилацетамід та N-метилпіролідон, апротонні полярні розчинники, як діметилсульфоксид (DMSO) та ацетонітрил, кетонні розчинники, як ацетон та метилетилкетон, вуглеводневі розчинники, як бензол, толуол, ксилол, тетралін та рідкий парафін, спиртові розчинники, як метанол, етанол, ізопропанол, n-бутанол та трет-бутанол, етерні розчинники, як тетрагідрофуран (THF), діоксан, діпропілєтер, діетилєтер, моноглім та діглім, ефірні розчинники, як етилацетат, метилацетат, пропілацетат, n-бутилацетат, трет-бутилацетат, пентилацетат, метилпропіонат, етилпропіонат, пропилпропіонат, n-бутилпропіонат та трет-бутилпропіонат і їх суміші. Розчинники можуть містити воду.

Замість сполуки (1a) та основної сполуки можна використовувати сіль сполуки (1a). Це можуть бути солі лужних металів сполуки (1a), наприклад, натрієва або калійна сіль.

Реакцію сполуки формули (7) із сполукою формули (1a) звичайно проводять при температурі від кімнатної до 150°C, переважно від кімнатної до 120°C. Реакція триває від 10 хвилин до 48 годин, переважно від 10 хвилин до 24 годин, оптимально від 10 хвилин до 10 годин.

Сполуку формули (9) за винаходом одержують, піддаючи сполуку формули (8) реакції циклізації шляхом, наприклад, розчинення сполуки формули (8), одержаної вище, у реакційному розчиннику, додання до розчинника основної сполуки та перемішування суміші при завданій температурі.

Розчинник та основна сполука можуть бути ті самі, що при реакції сполуки формули (7) із сполукою формули (1a).

Основну сполуку беруть в еквімолярній або надлишковій кількості, переважно до 5молів, оптимально до 2молів на 1моль сполуки формули (8).

Температура реакції циклізації переважно становить від -20 до 150°C, переважно від -10 до 120°C, оптимально від -10 до 100°C. Реакція триває від 10 хвилин до 48 годин, переважно від 10 хвилин до 24 годин, оптимально від 20 хвилин до 4 годин.

Згідно з винаходом реакційну суміш можна піддавати наступній циклізації без виділення сполуки формули (8), одержаної реакцією сполуки формули (7) із сполукою формули (1a), завдяки чому одержують цільову сполуку формули (9).

Якщо реакцію ведуть з використанням основної сполуки в еквімолярній або надлишковій кількості відносно сполуки (1a) при температурі 50 - 100°C, сполуку формули (9) можна одержувати одразу, без виділення проміжної сполуки (8). Це також має місце при використанні солі лужного металу (калію, натрію) сполуки (1a).

До сполук, представлених формулою (1) (кінцевих продуктів), та проміжних сполук, які одержують за вищенаведеними схемами реакції, належать також стереоізомери та оптичні ізомери.

До сполук за винаходом належать їх фармацевтично прийнятні солі. Це солі неорганічних кислот (гідрохлорид, гідробромат, нітрат, сульфат, фосфат) та солі органічних кислот (метансульфонат, p-толуолсульфонат, ацетат, цитрат, тартрат, малеат, фумарат, малат та лактат).

Цільові сполуки, одержані за винаходом, можна відокремлювати від реакційної системи відомими прийомами з наступною очисткою. Прийнятні є такі процеси відокремлення та очистки, як, наприклад, дистиляція, перекристалізація, колонкова хроматографія, іонообмінна хроматографія, гел'єхроматографія, афінна хроматографія, препаративна тонкошарова хроматографія та екстракція розчинником.

Відповідно до способу за винаходом цільову сполуку амінофенолу формули (1) можна одержати з високим виходом та чистотою без застосування дорогих каталізаторів, як от основи та метали, до того лише в одну стадію, що значно спрощує процес.

Отже, спосіб за винаходом є дуже вигідним у промислових масштабах.

Приклади

Далі винахід пояснюється докладніше у наступних прикладах.

Посилальний приклад 1

Одержання 1-t-бутоксікарбоніл-4-мезилоксіпіперидину

До 300мл розчину етилацетату, який містить 30,00г N-t-бутоксікарбоніл-4-гідроксіпіперидину та 41.6мл триетиламіну, додають по краплинах 17.3мл мезилхлориду при -10°C протягом 10 хвилин. Температура підвищується до 5°C завдяки виробленню тепла. Після 10 хвилин перемішування з охолодженням на крижаній бані обережно додають по краплинах 90мл води. Температура підвищується з 0°C до 6°C завдяки виробленню тепла. Суміш перемішують 10 хвилин, розділяють, органічну фазу промивають водою (90мл×2), насиченим розсолем (90мл), водою (90мл) та насиченим розсолем (90мл) у такій послідовності. Після сушки безводним сульфатом магнію проводять концентрування під зниженим тиском, одержуючи 40,74г 1-t-бутоксікарбоніл-4-мезилоксіпіперидину.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

1.46 (9H, s), 1.48-1.90 (2H, пі), 1.90-2.04 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.32-3.40 (2H, m), 3.61-3.81 (2H, m), 4.88 (1H, ddd, J=11.5Гц, J=7.7Гц, J=3.7Гц).

Посилальний приклад 2

Одержання 4-(4-трифторметоксифеноксі)піперидину

40.74г 1-t-бутоксікарбоніл-4-мезилоксіпіперидину, одержаного за посилальним прикладом 1, 14.43г 4-трифторметоксифенолу та 4.50г тетра-n-бутиламонійхлориду суспендують у 72мл води. Після додання до суспензії 33.59г карбонату калію суспензію нагрівають із зворотним холодильником 8 годин (внутрішня температура 101°C). Суспензію залишають на ніч при кімнатній температурі, потім додають 216мл n-гексану й перемішують 5 хвилин. Додають 72мл 10% водного розчину гідроксиду натрію, перемішують та розділяють суміш. Органічну фазу промивають водою (72мл×2), сушать над безводним сульфатом маг-

нію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 39.02г суміші 1-*t*-бутоксікарбоніл-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидину та 1-*t*-бутоксікарбоніл-3,4-дегідропіперидину.

За даними ^1H -ЯМР (CDCl_3) аналіз), суміш містить 28.48г 1-*t*-бутоксікарбоніл-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидину та 10.54г 1-*t*-бутоксікарбоніл-3,4-дегідропіперидину.

Зазначену суміш розчиняють у 117мл етилацетату й додають по краплинах 51мл розчину 4N соляної кислоти в етилацетаті при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Після години перемішування при кімнатній температурі тонкошарова хроматографія показує, що вихідні матеріали повністю не витрачені, отже, додають ще 51мл розчину 4N соляної кислоти в етилацетаті. Суміш знову перемішують 3 години при кімнатній температурі й залишають на ніч при кімнатній температурі. Реакційний розчин охолоджують кригою та обережно приливають 163мл 10% водного розчину гідроксиду натрію. Температура збільшується до 23°C завдяки виробленню тепла. Суміш розділяють, етилацетатну фазу промивають насиченим розсолем (80мл) та водою (80мл), після чого сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник концентрують під зниженим тиском, одержуючи 19.45г жовтавого твердого 4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидину.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ ч.на млн.:

1.54 (1H, br. s), 1.58-1.73 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.72 (2H, ddd, $J=12.5\text{Гц}$, $J=9.4\text{Гц}$, $J=3.1\text{Гц}$), 3.14 (2H, ddd, $J=12.5\text{Гц}$, $J=4.8\text{Гц}$, $J=4.8\text{Гц}$), 4.33 (1H, ddd, $J=12.3\text{Гц}$, $J=8.4\text{Гц}$, $J=4.0\text{Гц}$), 6.89 (2H, d, $J=9.1\text{Гц}$), 7.12 (2H, d, $J=9.1\text{Гц}$).

Довідкові дані:

1-*t*-бутоксікарбоніл-4-(4-

трифторметоксіфеноксі)піперидин:

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ ч.на млн.:

1.47 (9H, s), 1.68-1.82 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 3.29-3.40 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J=8.6\text{Гц}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Гц}$).

1-*t*-бутоксікарбоніл-3,4-дегідропіперидин:

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ ч.на млн.:

1.46 (9H, s), 2.13 (2H, br.s), 3.49 (2H, t, $J=5.7\text{Гц}$), 3.88 (2H, br, t, $J=2.5\text{Гц}$), 5.58-5.74 (1H, m), 5.74-5.91 (1H, m).

Посилальний приклад 3

Одержання (2R)-2-метил-6-нітро-2-[4-[4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидин-1-іл]феноксиметил]-2,3-дігідромідазо[2,1-*b*]оксазолу

1-(4-гідроксіфеніл)-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидин (2034г) та 2-хлор-1-[(2R)-2-метил-2,3-епоксіпропил]-4-нітромідазол (1388г) нагрівають з перемішуванням 8 годин при приблизно 100°C, одержуючи сирій 1-{4-[(2R)-3-(2-хлор-4-нітромідазол-1-іл)-2-гідроксі-2-метилпропоксі]феніл}-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидин. Його охолоджують до 88°C, додають діметилформамід (2.5л) та розчиняють його. Суміш залишають при кімнатній температурі на 13 годин, додають ще діметилформамід (15.8л) та охолоджують суміш до -9°C. Потрохи додають трет-бутоксид натрію (715г) при температурі не вище 0°C протягом 3.5 годин. Реакційну суміш перемішують 15 хвилин та виливають

до суміші води (41.2л) та етилацетату (2.1л) при кімнатній температурі. Після години перемішування при 30°C відфільтровують осад. Кристали промивають водою (9.2л), потім етилацетатом (8.2л) із зворотним холодильником. Охолоджують до 5°C, відфільтровують осад, промивають його етилацетатом (2.2л) та сушать продуванням повітрям при 60°C 18 годин, одержуючи (2R)-2-метил-6-нітро-2-[4-[4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидин-1-іл]феноксиметил]-2,3-дігідромідазо[2,1-*b*]оксазол (1548г; вихід 50%).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ ч.на млн.:

1.76 (3H, s), 1.88-2.04 (2H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 2.93-3.08 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 4.03 (1H, d, $J=10.2\text{Гц}$), 4.04 (1H, d, $J=10.2\text{Гц}$), 4.18 (1H, d, $J=10.2\text{Гц}$), 4, 35-4.47 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=10.2\text{Гц}$), 6.78 (2H, d, $J=8.6\text{Гц}$), 6.86-6.97 (4H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Гц}$), 7.55 (1H, s).

Дані ЯМР-спектроскопії 1-{4-[(2R)-3-(2-хлор-4-нітромідазол-1-іл)-2-гідроксі-2-метилпропоксі]феніл}-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидину такі:

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ ч.на млн.:

1.33 (3H, s), 1.88-2.02 (2H, m), 2.03-2.19 (2H, m), 2.95-3.08 (2H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.81 (1H, d, $J=9.4\text{Гц}$), 3.85 (1H, d, $J=9.4\text{Гц}$), 4.15 (1H, d, $J=14.3\text{Гц}$), 4.28 (1H, d, $J=14.3\text{Гц}$), 4.37-4.48 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.6\text{Гц}$), 6.87-6.97 (4H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Гц}$), 8.01 (1H, s).

Приклад 1

Одержання 1-(4-гідроксіфеніл)-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидину

(1) 261мг 4-(4-

трифторметоксіфеноксі)піперидину та 224мг 1,4-циклогександіону нагрівають із зворотним холодильником у 5мл етанолу; реакція триває 7 годин. Після концентрування реакційної суміші під зниженим тиском продукт відокремлюють колонковою хроматографією з силікагелем (п-гексан:етилацетат =3:1), одержуючи 154.9мг 1-(4-гідроксіфеніл)-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидину (вихід 43.8%).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ ч.на млн.:

1.91-2.01 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.32-3.39 (2H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 4.7 (1H, br), 6.74-6.79 (2H, m), 6.87-6.94 (4H, m), 7.11-7.17 (2H, m).

(2) 261мг 4-(4-

трифторметоксіфеноксі)піперидину, 224мг 1,4-циклогександіону та 4мг 10% паладій-вуглецю нагрівають в етанолі при 70°C-80°C 9 годин. Після закінчення реакції продукт відокремлюють колонковою хроматографією з силікагелем (п-гексан:етилацетат =3:1), одержуючи 315мг 1-(4-гідроксіфеніл)-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидину (вихід 89%).

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ ч.на млн.:

1.91-2.01 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.94-3.02 (m, 2H), 3.32-3.39 (2H, m), 4.37-4.45 (1H, m), 4.7 (1H, br), 6.74-6.79 (2H, m), 6.87-6.94 (4H, m), 7.11-7.17 (2H, m).

(3) 100мг 4-(4-

трифторметоксіфеноксі)піперидину, 64мг 1,4-циклогександіону та 0.02мл триетиламіну нагрівають у 15мл етанолу при 50°C-60°C 6 годин. Після

закінчення реакції реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і додають етилацетат, а до етилацетатного розчину додають ще р-толуолсульфокислоту. Суміш витримують 30 хвилин при кімнатній температурі, осад відфільтровують та промивають етилацетатом. Кристали сушать повітрям, одержуючи 139мг 1-(4-гідроксіфеніл)-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидин-р-толуолсульфонату.

Точка топлення: 218.9-219.6°C

¹H-ЯМР: (300МГц, DMSO-d₆) δ ч.на млн.:

1.9-2.2 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.2-2.4 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.77 (1H, br), 6.90 (2H, d, J=8.9Гц), 7.11 (2H, d, J=7.8Гц), 7.1-7.2 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.9Гц), 7.45-7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=7.9Гц).

(4) 4.00г 4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидину, 2.575г 1,4-циклогександіону та 2.16мл триетиламіну нагрівають у 60мл етанолу при 50°C-60°C 6 годин. Після закінчення реакції реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і додають етилацетат, а до етилацетатного розчину додають ще 4.37г моногідрату р-толуолсульфокислоти. Суміш витримують 30 хвилин при кімнатній температурі, осад відфільтровують та промивають етилацетатом. Кристали сушать повітрям, одержуючи 5.116г 1-(4-гідроксіфеніл)-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидин-р-толуолсульфонату (вихід 63.75%).

Точка топлення: 218.9-219.6°C

¹H-ЯМР: (300МГц, DMSO-d₆) δ ч.на млн.:

1.9-2.2 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.2-2.4 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.77 (1H, br), 6.90 (2H, d, J=8.9Гц), 7.11 (2H, d, J=7.8Гц), 7.1-7.2 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.9Гц), 7.45-7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=7.9Гц).

(5) 1.00г 1-(4-гідроксіфеніл)-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидин-р-толуолсульфонату перекристалізують у суміші 4.2мл етанолу та 2.8мл води. Осад відфільтровують та промивають 60% етанолом. Одержані кристали сушать повітрям, одержуючи 0.7636г 1-(4-гідроксіфеніл)-4-(4-трифторметоксіфеноксі)піперидин-р-толуолсульфонату (вихід 76.3%).

Точка топлення: 218.9-219.6°C

¹H-ЯМР: (300МГц, DMSO-d₆) δ ч.на млн.:

1.9-2.2 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.2-2.4 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.77 (1H, br), 6.90 (2H, d, J=8.9Гц), 7.11 (2H, d, J=7.8Гц), 7.1-7.2 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.9Гц), 7.45-7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=7.9Гц).

Приклад 2

Одержання 1-(4-гідроксіфеніл)-4-гідроксіпіперидину

202мг 4-гідроксіпіперидину та 448мг 1,4-циклогександіону нагрівають із зворотним холодильником у 10мл етанолу 9 годин, прокачуючи повітря насосом. У ході реакції додають етанол за потребою. Після закінчення реакції продукт відокремлюють колонковою хроматографією з силікагелем (n-гексан:етилацетат =2:1), одержуючи 0.218г 1-(4-гідроксіфеніл)-4-гідроксіпіперидину (вихід 56.48%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

1.66-1.78 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.5 (1H, br), 6.73-6.78 (2H, m), 6.84-6.90 (2H, m).

Приклад 3

Одержання 1-(4-гідроксіфеніл)піперидину

0.85г піперидину та 2.24г 1,4-циклогексанону нагрівають з перемішуванням у 15мл етанолу при 50-60°C і дають реагувати з подачею повітря 8 годин. У ході реакції додають етанол за потребою. Після закінчення реакції суміш концентрують під зниженим тиском й відокремлюють продукт колонковою хроматографією з силікагелем (n-гексан:етилацетат =2:1), одержуючи 0.95г 1-(4-гідроксіфеніл)піперидину (вихід 53.7%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

1.45-1.58 (2H, m), 1.68-1.76 (4H, m), 3.01 (4H, t-подібний, J=5.3Гц, J=5.4Гц), 6.74 (2H, d, J=8.9Гц), 6.87 (2H, d, J=8.9Гц).

Приклад 4

Одержання 1-(4-гідроксіфеніл)піперидину

0.85г піперидину, 1.68г 1,4-циклогександіону та 40мг 10% паладій-вуглецю нагрівають із перемішуванням у 40мл етанолу при 50°C-60°C протягом 8 годин, барботуючи повітря. Після закінчення реакції каталізатор відфільтровують, а фільтрат концентрують під пониженим тиском. Продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем (n-гексан:етилацетат =4:1) та знову піддають колонковій хроматографії, одержуючи 0.668г 1-(4-гідроксіфеніл)піперидину (вихід 43.4%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

1.50-1.58 (2H, m), 1.67-1.76 (4H, m), 3.01 (4H, t-подібний, J=5.3Гц, J=5.6Гц), 6.74 (2H, d, J=9.0Гц), 6.87 (2H, d, J=9.0Гц).

Приклад 5

Одержання 1-(4-гідроксіфеніл)-4-метилпіперадину

1.00г 1-метилпіперадину та 2.24г 1,4-циклогександіону нагрівають з перемішуванням у 15мл етанолу при 50°C-60°C і дають реагувати з подачею повітря 8 годин. У ході реакції додають етанол за потребою. Після закінчення реакції суміш концентрують під зниженим тиском й очищують продукт колонковою хроматографією з силікагелем (етилацетат:метанол =3:1), одержуючи 0.65г 1-(4-гідроксіфеніл)-4-метилпіперадину (вихід 33.9%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

2.37 (3H, s), 2.63 (4H, t-подібний, J=5.1Гц, J=4.9Гц), 3.10 (4H, t-подібний, J=5.1Гц, J=4.9Гц), 6.74 (2H, d, J=8.9Гц), 6.84 (2H, d, J=9.0Гц).

Приклад 6

Одержання 1-(4-гідроксіфеніл)-4-метилпіперадину

1.00г 1-метилпіперадину, 1.68г 1,4-циклогександіону та 40мг 10% паладій-вуглецю нагрівають із перемішуванням у 40мл етанолу при 50°C-60°C протягом 8 годин, барботуючи повітря. Після закінчення реакції каталізатор відфільтровують, а фільтрат концентрують під зниженим тиском. Продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем (етилацетат:метанол 3:1), одержуючи 1.26г 1-(4-гідроксіфеніл)-4-метилпіперадину (вихід 65.5%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

2.37 (3H, s), 2.64 (4H, t-подібний, J=5.1Гц, J=4.8Гц), 3.10 (4H, t-подібний, J=5.1Гц, J=4.9Гц), 6.78 (2H, d, J=9.0Гц), 6.84 (2H, d, J=9.0Гц).

Приклад 7

Одержання N-(4-гідроксифеніл)-N-метиланіліну
1.07г N-метиланіліну, 2.24г 1,4-циклогександіону та 1.4мл триетиламіну нагрівають з перемішуванням у 15мл етанолу при 50°C-60°C і дають реагувати з подачею повітря 8 годин. У ході реакції додають етанол за потребою. Після закінчення реакції суміш концентрують під зниженим тиском й очищують продукт колонковою хроматографією з силікагелем (n-гексан:етилацетат =3:1), одержуючи 0.64г N-(4-гідроксифеніл)-N-метиланіліну (вихід 32.1%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

3.25 (3H, s), 5.1 (1H, br), 6.76-6.85 (3H, m), 6.83 (2H, d, J=8.9Гц), 7.04 (2H, d, J=8.9Гц), 7.16-7.23 (2H, m).

Приклад 8

Одержання N-(4-гідроксифеніл)-аніліну
0.93г аніліну, 2.24г 1,4-циклогександіону та 1.4мл триетиламіну нагрівають з перемішуванням у 15мл етанолу при 50°C-60°C і дають реагувати з подачею повітря 8 годин. У ході реакції додають етанол за потребою. Після закінчення реакції суміш концентрують під зниженим тиском й очищують продукт колонковою хроматографією з силікагелем (n-гексан:етилацетат =3:1), одержуючи 0.50г N-(4-гідроксифеніл)-аніліну (вихід 27.4%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

4.70 (1H, br), 5.48 (1H, br), 6.76-6.87 (1H, m), 6.79 (2H, d, J=9.0Гц), 6.88-6.92 (2H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.03 (2H, d, J=8.7Гц), 7.18-7.28 (3H, m).

Приклад 9

Одержання N-(4-гідроксифеніл)дібензиламіну
1.97г дібензиламіну, 1.68г 1,4-циклогександіону та 40мг 10% паладій-вуглецю

нагрівають із перемішуванням у 40мл етанолу при 50°C-60°C протягом 8 годин, барботуючи повітря. Підчас реакції додають етанол, якщо потрібно. Після закінчення реакції каталізатор відфільтровують, а фільтрат концентрують під зниженим тиском. Продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем (n-гексан:етилацетат =30:1) і знову піддають колонковій хроматографії з силікагелем (n-гексан:етилацетат =10:1), одержуючи 1.67г N-(4-гідроксифеніл)дібензиламіну (вихід 57%).

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ ч.на млн.:

1.5-2.5 (1H, br), 3.83 (4H, s), 6.84-6.90 (10H, m).

Приклад 10

Одержання 1-(4-гідроксифеніл)-4-(4-трифторметоксифеноксі)піперидину

Суспензію у 4мл 90% етанолу з вмістом 100мг 4-(4-трифторметоксифеноксі)піперидину, 86мг 1,4-циклогександіону та 100мг 5% паладій-вуглецю (який містить 54% води) перемішують у потоці аргону при 70-80°C 10 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, каталізатор відфільтровують. До маточника додають 201мг моногідрату р-толуолсульфокислоти й концентрують суміш під зниженим тиском. До осаду додають 8мл етилацетату й концентрують суміш під зниженим тиском. До осаду додають 8мл етилацетату та промивають диспергуванням при 70°C. Після охолодження кригою кристали відфільтровують та сушать у вакуумі при кімнатній температурі, одержуючи 123мг 1-(4-гідроксифеніл)-4-(4-трифторметоксифеноксі)піперидин-р-толуолсульфонату (вихід 61.2%).

Точка топлення: 218.9-219.6°C

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δч. на млн.:

1.9-2.2 (2H, br), 2.27 (3H, s), 2.2-2.4 (2H, br), 3.62 (2H, br), 4.77 (1H, br), 6.90 (2H, d, J=8.9Гц), 7.11 (2H, d, J=7.8Гц), 7.1-7.2 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.9Гц), 7.45-7.55 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=7.9Гц).