



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17744 (13) U  
(51) МПК (2006)  
C07C 225/00  
C07C 221/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ АМІНОАЛКІЛУВАННЯ СПОЛУК, ЩО МІСТЯТЬ ЗВ'ЯЗОК ГЕТЕРОАТОМ-ГІДРОГЕНІУМ

1

(21) u200603582

(22) 03.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Шибінська Марина Олегівна, Карпенко Олександр Сергійович, Ляхов Сергій Анатолійович, Андронаті Сергій Андрійович, Біла Тетяна Миколаївна, Фернандес Де Рівес, Гришук Лідія Володимирівна, Доровских Ірина Вікторівна

(73) ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БОГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

(57) 1. Спосіб аміноалкілування сполук, що включає зв'язок гетероатом-гідрогеніум, що передбачає взаємодію їх з аміноалкілхлоридами, який **відрізняється** тим, що реакцію ведуть у двофазному

2

середовищі при кімнатній температурі, в суміші хлороорганічного розчинника та насиченого водного розчину карбонату калію, при наступному співвідношенні реагентів на 1 мольну частку сполуки, що містить зв'язок гетероатом-гідрогеніум, моль.ч.:  
гідрохлорид діалкіламіноалкілхлориду 1,5-6,0 на кожний атом гідрогеніуму, що заміщується

хлороорганічний розчинник

не менше за 6

вода

15-30

калію карбонат

3-10.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як хлороорганічний розчинник використовують, наприклад, хлороформ або дихлорометан, або хлоробензол, або дихлороетан тощо.

Корисна модель відноситься до органічної хімії й може бути використана при одержанні різних сполук, що містять зв'язок гетероатом-аміноалкіл, зокрема  $N-(CH_2)_nNR_2$ ,  $O-(CH_2)_nNR_2$ .

Заміщення атома водню при гетероатомі алкілним фрагментом, який містить різні функціональні групи, є розповсюдженим синтетичним прийомом, що використовується для одержання сполук різних класів, включаючи потенційні лікарські препарати. Для цього застосовується багато методичних прийомів. Так, при алкілуванні фенолів простими галоїдними алкілами гарні результати виходять при проведенні реакції в киплячому абсолютному ацетоні в присутності карбонату калію [Г.Л. Мищенко, К.В. Вацура. Синтетические методы органической химии / М.: Химия, 1982. - С.11-13]. Заміна ацетону бензолом або толуолом з одночасним введенням у реакційну суміш каталітичних кількостей краун-етерів у ряді випадків дозволяє добиватися практично кількісної конверсії субстрату при використанні таких алкілюючих агентів як бромисті бензили й естери  $\omega$ -галоїдкислот [Григораш Р.Я. Краун-етери, які містять біфенільний та дифенілоксидний фрагменти. Синтез, структура, властивості. Дисс. ... к.х.н. - Одеса, 2002. - 218с.]. Високі виходи продуктів можуть бути отри-

мані при використанні таких основ як гідрид натрію або трет-бутилат калію, причому як розчинник використовують диметилсульфоксид або диметилформамід. Наприклад, описано використання суміші безводного карбонату калію у ДМФА [Haning H., Woltering M., Schmidt G., Faeste C., Bischoff H., Kretschmer A., Vohringer V., Ellinghaus P. Diphenyl derivatives // Патент США №6777442, C07C233/05; A61K031/24; A61P025/25; A61P035/00; A61P003/04, 26.02.2002; Литвинова Л.А., Ляхов С.А., Жукова Н.А., Андронаті С.А., Мусиенко В.И., Ясинская О.Г. Синтез и противовирусная активность 2,7-бис(алкоксикарбметокси)флуоренонов-9 // Хим. - фарм. журн. - 1989. - Т.23, №6. - С.702-704] при кімнатній температурі та кип'ятінні, ацетоні [Ляхов С.А. Аминоалкисфлуореноны: синтез и свойства Дисс. ... к.х.н., Одесса, 1992. - 132с.] при кип'ятінні та бензолі при кімнатній температурі [Яновская Л.А., Юфит С.С. Органический синтез в двухфазных системах / М.: Химия, 1982. - С.81-91] та кип'ятінні [Григораш Р.Я. Краун-етери, які містять біфенільний та дифенілоксидний фрагменти. Синтез, структура, властивості. Дисс. ... к.х.н. - Одеса, 2002. - 218 с.], гідриду натрію у ДМФА [Alphonse F.-A., Routier S., Coudert G., Merour J.-Y. A straightforward synthesis of pyrido-pyrazino[2,3-

(19) UA (11) 17744 (13) U

b]indoles and indolo[2,3-b]-quinoxaline // Heterocycles. - 2001. - Vol.55, №5. - P.925-940], тощо.

Сполуки, що містять у своїй структурі N,N-дизаміщений аміноетильний фрагмент, займають чільне місце серед лікарських препаратів. Звичайним методом їхнього одержання є аміноалкілювання субстрату, що містить фенольні гідроксильні групи, гетероциклічний атом азоту, тощо.

Ця реакція проводиться в присутності таких основ, як гідриди, алкоголяти або безводні гідроксиди лужних металів у середовищі різних абсолютних органічних розчинників [Burke H.M., Joullie M.M. New synthetic routes to tilorone dihydrochloride and some of its analogues. // J. Med. Chem.. - 1978. - Vol.21, №10. - P.1084 – 1086] або суміші органічних розчинників з концентрованими водяними розчинами лугів. В останньому випадку часто використовують катализатори, у якості яких найбільш популярністю користуються краун-етери й солі чотирьохзаміщеного амонію [Литвинова Л.А., Андронати С.А., Лемпарт Г.В., Димитришук Г.В., Денисенко Р.В., Беленькая И.А., Ляхов С.А., Ясинская О.Г. 3,6 - Дизамещенные флуореноны-9 и их противовирусная активность // Хим.-фарм. журн. - 1983. - Т.17, №10. - С.1177-1180]. У більшості випадків реакція проводиться при нагріванні, часто при кип'ятінні реакційної суміші.

Найближчим до способу, що заявляється, є спосіб аміноалкілювання 2,7-діоксифлуорено-ну-9 дією надлишку 2-(діетиламіно)етилхлориду в присутності гідроксиду калію та тетрабутил-амонію іодиду у водно-толуольній суміші при 80°C протягом 3 годин [Редер А.С., Андронати С.А., Варава Т.А., Єрко О.К., Литвинова Л.О., Лук'яненко М.Г., Мальцев Г.В. Спосіб одержання 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуоренона-9 дігідрохлориду // Патент України на винахід №41432 МПК 7 C07C225/18, C07C221/00, 17.09.2001].

Даний спосіб обрано найближчим аналогом.

Але, як найближчий аналог, так і перелічені аналоги мають такі недоліки:

- застосування легкозаймистих органічних розчинників;
- використання основ чутливих до вологості й вуглекислого газу, що міститься у повітрі;
- нестійкість органічних субстратів при нагріванні й у сильно лужному середовищі;
- застосування катализаторів, відділення яких від продуктів реакції вимагає, найчастіше, додаткових витрат праці.

Таким чином, розробка зручних, ефективних, м'яких і безпечних методів аміноалкілювання усе ще залишається актуальним завданням.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити м'який, універсальний і ефективний спосіб аміноалкілювання органічних субстратів, що містять гетероатом із приєднаним до нього атомом гідрогену (далі - субстрату).

Поставлена задача вирішена в способі аміноалкілювання сполук, що містять зв'язок гетероатом-гідрогеніум, що передбачає взаємодію субстрату з аміноалкілхлоридами тим, що реакцію ведуть у двофазному середовищі при кімнатній температурі, в суміші хлороорганічного розчинника, насиченого водного розчину карбонату калію при

наступному співвідношенні реагентів на 1 мольну частку сполуки, що містить зв'язок гетероатом-гідрогеніум, моль. ч.:

гідрохлорид діалкіламіно-алкілхлориду - 1.5-6.0 на кожний атом гідрогеніуму, що заміщується;

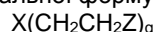
хлороорганічний розчинник - не менше за 6;

вода - 15-30;

калію карбонат - 3-10.

Як хлороорганічний розчинник використовують, наприклад, хлороформ, або дихлорометан, або хлоробензол, або дихлороетан, тощо

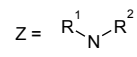
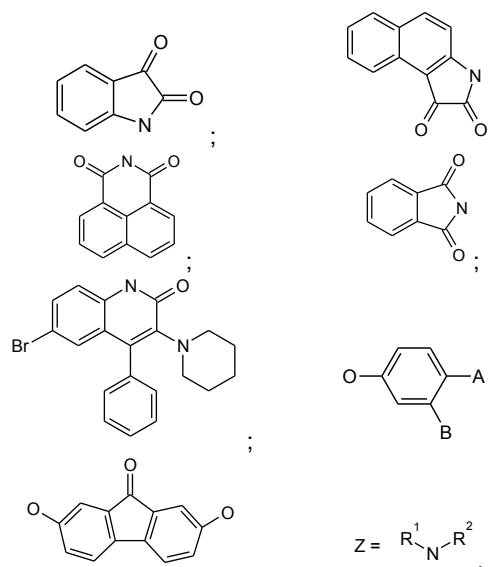
Заявлений спосіб дозволяє одержати сполуки загальної формули



де

$q=1,2$ ;

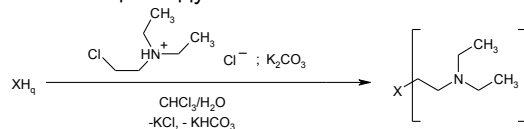
X - фенол, дифенол, тіофенол, гетероцикл, а саме:



або де  $R^1, R^2 = C_pH_{2p+1}$  ( $p=1-6$ );  $m, n=2, 3$  (усі однако-ві, або різні);

A, B = H, O, F, Cl, Br, I, (однакові, або різні);

Реакцію ведуть за схемою:



Новим у корисній моделі є застосування у двофазному середовищі водяного розчину карбонату калію при проведенні реакції при кімнатній температурі.

Застосування менших чим зазначене кількостей гідрохлориду діалкіламіноалкілхлориду й/або калію карбонату призводить до зменшення виходу продукту реакції. Застосування більших чим зазначене кількостей цих реагентів призводить до утруднень при виділенні продукту. Застосування карбонату натрію замість карбонату калію призводить до катастрофічного зменшення виходів продуктів реакції.

Спосіб, що заявляється, ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1.

2,2-{4-[2-(діетиламіно)етокси]феніл}пропан.

Синтез проводили як описано у прикладі 1, виходячи із 3.424г (0.015моль) 2,2'-[4,4'-дифенілол]пропану. Вихід 3.83г (60%).  $C_{27}H_{42}N_2O_2$ ; M.W. 426.65. Тпл. 156-157°C (гідрохлорид). Мас-спектр - m/z (I, %): 426 (2) –  $M^+$  340 (11); 254 (4); 356 (11); 134 (75); 86 (100).

Приклад 2.

1,4-Біс-[2-(діетиламіно)етокси] бензол. Синтез проводили як описано у прикладі 1 (але через реакційну суміш пропускали аргон), виходячи із 1.1г (0.01моль) гідрохінону. Вихід 2.31г (75%).  $C_{18}H_{32}N_2O_2$ ; M.W. 308.47. Тпл. 220-221°C (гідрохлорид). Мас-спектр - m/z (I, %): 308 (3) –  $M^+$  222 (8); 208 (11); 108 (85); 86 (100).

Приклад 3.

1,3-Біс-[2-(діетиламіно)етокси]бензол. Синтез проводили як описано у прикладі 1(але через реакційну суміш пропускали аргон), виходячи із 5.5г (0.05моль) резорцину. Вихід 12.32г (80%).  $C_{18}H_{32}N_2O_2$ ; M.W. 308.47. Тпл. 80-81°C (гідрохлорид). Мас-спектр - m/z (I, %): 308 (5) –  $M^+$  234 (5); 222 (22); 208 (3); 133 (18); 108 (17); 86 (100).

Приклад 4.

1-(2-Діетиламіно-етил)-1Н-індол-2,3-діон. Синтез проводили як описано у прикладі 1, виходячи із 10г (0.068моль) ізатину. Вихід 15.4г (92%).  $C_{14}H_{18}N_2O_2$ ; M.W. 246.31. Т пл.=25-26°C. Мас-спектр - m/z (I, %): 246 (2) –  $M^+$ ; 86 (100).

Приклад 5.

3-[2-(Діетиламіно)етил]-3Н-бензо[е]індол-1,2-діон. Синтез проводили як описано у прикладі 1, виходячи із 1.47г (0.01моль). Вихід 1.92г (78%).  $C_{18}H_{20}N_2O_2$ ; M.W. 296.37. Т пл. = 105-106°C. Мас-спектр - m/z (I, %): 296 (2) –  $M^+$  86 (100).

Приклад 6.

6-Бromo-1-[2-(диетиламіно)етил]-4-феніл-3-піперидин-1-іл-1Н-хінолін-2-он. Синтез проводили як описано у прикладі 1, виходячи із 0.383г (0.001моль). Вихід 0.482г (100%).  $C_{20}H_{19}BrN_2O$ ; M.W. 383.29. Т пл. = 187-188°C.

Приклад 7.

2,7-Біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуоренон-9. Синтез проводили як описано у прикладі 1, виходячи із 2.12г (0.01моль) 2,7-діоксифлуоренону. Вихід 3.7г (90%).  $C_{25}H_{34}N_2O_3$ ; M.W. 410.56. Тпл. 42-43°C.

Приклад 8.

2,7-Біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуоренон-9. Синтез проводили як описано у прикладі 1, виходячи із 2.12г (0.01моль) 2,7-діоксифлуоренону, але замість карбонату калію використовували карбонат натрію у кількості 6.36г (0.06моль). Вихід 0.410г (10%).  $C_{25}H_{34}N_2O_3$ ; M.W. 410.56. Тпл. 42-43°C.

Таким чином, із наведених прикладів випливає, що запропонований спосіб аміноалкілювання субстратів, що містять зв'язок гетероатом-гідрогеніум є високоефективним та може бути використаний для широкої низки сполук.