



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18947 (13) U
(51) МПК (2006)
C07C 201/00
C07C 203/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ БІС-[β-(4-АЦЕТИЛАМІНОФЕНІЛОКСИ)ЕТИЛОВОГО]ЕФІРУ

1

(21) u200607020

(22) 23.06.2006

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. №11, 2006р.

(72) Штейнберг Леон Якович, Лосєва Лідія Федорівна

(73) НАУКОВО-ТЕХНІЧНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ХІМІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ І ПРОМИСЛОВОЇ ЕКОЛОГІЇ"

(57) 1. Спосіб одержання біс-[β-(4-ацетиламінофенілокси)етилового]ефіру взаємодією параацетамінофенолу з дихлордіетиловим ефіром в присутності лужного агента, який відрізняється тим, що взаємодію проводять у водному середовищі в присутності каталізаторів міжфазного переносу.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як каталізатор міжфазного переносу використовують четвертинні амонієві солі, наприклад триетилбензиламонійхлорид або основи, наприклад тетрабутиламонійгідроксид.

3. Спосіб за п.2, який відрізняється тим, що четвертинні амонієві солі використовують в кількості

2

не менше за 2% (мас.), а основи - в кількості не менше за 1% (мас.) від маси параацетамінофенолу.

4. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як каталізатор міжфазного переносу використовують третинні аміни, наприклад, триетаноламін, диметиламіноетаноламін, які здатні при реакції з дихлордіетиловим ефіром утворювати четвертинні амонієві солі in situ.

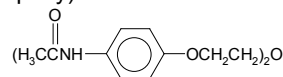
5. Спосіб за п.4, який відрізняється тим, що третинні аміни використовують в кількості не менше за 2% (мас.) від маси параацетамінофенолу.

6. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як каталізатор міжфазного переносу використовують поліетиленгліколі, наприклад ПЕГ-13, ПЕГ-400.

7. Спосіб за п.6, який відрізняється тим, що поліетиленгліколі використовують в кількості не менше за 2% (мас.) від маси параацетамінофенолу.

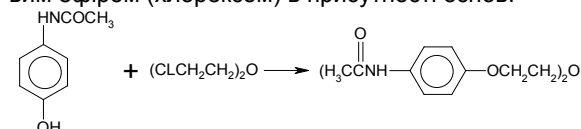
8. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що як лужний агент використовують поташ або їдкий натр, або їдке калі, або вуглекислий натр.

Корисна модель відноситься до удосконаленого способу одержання біс-[β-(4-ацетиламінофенілокси)етилового] ефіру (ацетідофену)



Ацетідофен відомий як ветеринарний препарат, який використовують для лікування тварин від гельмінтозних захворювань.

Традиційний спосіб його одержання - це конденсація параацетамінофенола з дихлордіетиловим ефіром (хлорексом) в присутності основ.



Як правило, синтез протікає у різних органічних розчинниках.

Так згідно з [пат. США №3862226], реакцію проводять у водних розчинах спиртів таких як метанол, етанол і ізопропанол, або в диметилсульфоксиді, сульфолані, диметилформаміді, диметилацетаміді, N-метил-2-піролідоні або їх суміші в присутності алкоголятів лужних металів в інертній атмосфері при підвищеній температурі.

Відомо використання натрієвих і калієвих основ у спиртовому середовищі, у тому числі й з добавками калію йодистого і апротонних розчинників - [пат. Чехословачії №240126, 242133].

Відмітною особливістю всіх цих способів є використання для синтезу органічних розчинників. Багато які розчинники, що використовуються, є активними в реакції алкілювання параацетамінофенолу дихлордіетиловим ефіром. При цьому утворюються численні побічні продукти [Гольдберг

(13) U

(11) 18947

(19) UA

Ю.Ш. Избранные главы межфазного катализа. Рига, «Знатьне», 1989г.] Тому не випадково по всім вищенаведеним способам чистий ацетамідофен з високою т.пл. (159-162°C) утворюється тільки після додаткової очистки сирого продукту перекристалізацією або промивкою спиртовими розчинами. Це ускладнює проведення процесу, потребує додаткових стадій відділення розчинника, складного виділення цільового продукту з реакційної маси, призводить до підвищення матеріального індексу одержання ацетамідофену.

Відділення розчинників відгонкою або фільтрацією спричиняє утворення великої кількості органічних відходів, забруднення навколишнього середовища.

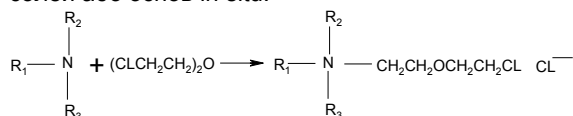
За прототип прийнятий спосіб [Авт. св-во СРСР №629209], відповідно з яким біс-[β-(4-ацетиламінофенілокси)етіловий]ефір одержують взаємодією 4-ацетиламінофенолу при температурі 50-110°C з їдким калі в середовищі органічного розчинника - диметилформаміду з наступною дією на розчин феноляту калію, що утворюється, хлорексу при температурі кипіння реакційної маси в присутності бромистого калію. Вихід продукту становить ~60%.

Після перекристалізації із суміші вода - етанол 4:1 або із суміші вода - оцтова кислота 9:1 продукт має т.пл. 143-144°C. При підвищенні температури речовина твердішає і знову плавиться при 160-161°C, що відповідає літературним даним.

Вадою цього способу є також використання органічного розчинника для проведення реакції, необхідність перекристалізації цільового продукту із органічного розчинника, досить низький вихід, високий матеріальний індекс (~5т/т).

Задачею корисної моделі є підвищення виходу ацетамідофену і зниження матеріального індексу процесу за рахунок проведення синтезу ацетамідофену без використання органічних розчинників.

Поставлена задача вирішується проведенням реакції 4-ацетиламінофенолу з дихлордіетиловим ефіром в присутності лужного агента у водному середовищі в присутності каталізаторів міжфазного переносу. В якості таких каталізаторів можуть бути використані четвертинні амонієві солі, наприклад, триетилбензиламоній хлорид або основи, наприклад, тетрабутиламоній гідроксид. Можливо також використання як каталізаторів третинних амінів, наприклад, триетаноламіну, диметиламіноетаноламіну, здатних реагувати з дихлордіетиловим ефіром з утворенням четвертинних амонієвих солей або основ *in situ*:



$R_1 R_2 R_3$ = алкіл, аралкіл, заміщений алкіл або поліетиленгліколей, наприклад ПЕГ - 13, ПЕГ - 400.

При цьому четвертинні амонієві солі беруть в кількості не менше за 2% (мас.) від маси парааце-

тамінофенолу, а четвертинні амонієві основи - в кількості не менше за 1% (мас.) від маси параацетамінофенолу. Третинні аміни використовують в кількості не менше за 2% (мас.) від маси параацетамінофенолу, поліетиленгліколей також використовують в кількості не менше за 2% (мас.) від маси параацетамінофенолу.

Як лужні агенти можуть бути використані поташ, вуглекислий натрій, гідроокис калію або натрію.

Чистий ацетамідофен з т.пл. 160-161°C виділяється із маси звичайною фільтрацією без використання очистки за допомогою органічного розчинника.

Вихід цільового продукту становить 63-87%, в розрахунку на завантажений 4-ацетамінофенол, матеріальний індекс становить ~2,5т/т проти 5т/т по прототипу. Виключається використання органічних розчинників, що приводить не тільки до здешевлення цільового продукту, але і покращує екологічне середовище.

Крім цього відбувається спрощення процесу, одержання ацетамідофену за рахунок виключення стадій перекристалізації цільового продукту та сушки від органічного розчинника.

У відкритих літературних джерелах не знайдено інформації відносно можливості синтезу ацетамідофену у водному середовищі з використанням каталізаторів міжфазного переносу.

Приклади, що ілюструють удосконалений спосіб одержання ацетамідофену, наведені нижче. Всі експерименти проводились по основній методиці, яка описана в прикладі №1.

Приклад №1. В колбу з мішалкою завантажують при нагріванні 30см³ води, 17г вуглекислого калію, 20г параацетамінофенолу, 1,6г триетилбензиламонійхлориду (ТЕБАХ) як каталізатора міжфазного переносу, 9,7г дихлордіетилового ефіру, витримують суміш при 108-110°C протягом 12 годин. Суміш охолоджують до 90°C, додають 200см³ гарячої води, охолоджують до 20-30°C, відфільтровують осад, промивають водою до нейтральної реакції. Потому осад репульпують у 200см³ води з невеликою кількістю соляної кислоти, фільтрують, промивають гарячою водою до нейтрального середовища, фільтрують, сушать. Одержують 21,43г ацетамідофену (вихід 87%, у розрахунку на завантажений параацетамінофенол) з т.пл. 160-161°C.

Наступні приклади згруповані у таблицю.

Приклади №2-7 ілюструють використання як каталізаторів четвертинних амонієвих солей і основ.

Приклади №8, 9 ілюструють використання як каталізаторів третинних амінів.

Приклади №10-14 ілюструють використання як каталізаторів поліетиленгліколей.

Приклади №15-17 ілюструють використання як лужних агентів, соди, гідроокису калію та натрію.

Приклад №18 ілюструє протікання реакції в разі відсутності каталізатору міжфазного переносу.

Одержання ацемідофену в присутності різних міжфазних каталізаторів і лужних агентів

№ п/п	Каталізатор		Час реакції, год.	Ацемідофен	
	Назва	г/%		Вихід, г/%	Т. пл., °C
1	2	3	4	5	6
2	ТЕБАХ	1,2/6	14	21,18/86	160-161
3	ТЕБАХ	0,6/6	15	19,71/80	160-161
4	ТЕБАХ	0,2/1	15	5,91/24	150-154
5	Тетрабутиламоній-гідроксид	1,1/5,5	12	19,58/79,5	160-161
6	Тетрабутиламоній-гідроксид	0,4/2	14	18,47/75	159,5-161
7	Тетрабутиламоній-гідроксид	0,2/1	17	17,74/72	160-161
8	Диметиламіноетаноламін	0,4/2	16	17,24/70	160,9-161,2
9	Триетаноламін	1,04/5,2	12	17,0/69	160,5-161
10	ПЕГ-400	1,5/7,5	12	16,5/67	160,6-161
11	ПЕГ-400	1,0/5,0	14	15,52/63	160,5-160,9
12	ПЕГ-13	1,7/8,5	12	17,74/72	160,8-161,3
13	ПЕГ-13	0,4/2	15	15,52/63	159-161
14	ПЕГ-13	0,2/1	15	8,87/36	151-155
15	ТСБАХ*	1,6/8	14	17,24/70	159,5-160,5
16	ТСБАХ**	1,6/8	14	16,5/67	159,5-161
17	ТСБАХ***	1,6/8	14	15,52/63	159,8-161
18	-		12	1/3,9	131-141

* Лужний агент - Na_2CO_3 (13,7г)

** Лужний агент - КОН (8г)

*** Лужний агент - NaOH (5,3г)