



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 52841

(13) C2

(51) 7 C07C29/03,17/16

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

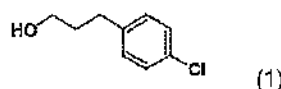
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ (Р-ХЛОРФЕНІЛ)ПРОПАНОЛУ

1

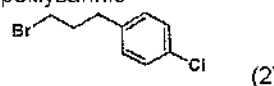
(21) 2001053136
(22) 29 11 1999
(24) 15 01 2003
(86) PCT/JP99/06854, 29 11 1999
(31) 10/352529
(32) 11 12 1998
(33) JP
(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р.
(72) Мацумото Хіру, JP, Камікаваджи Мінако, JP,
Харіючі Такаші, JP
(73) НІСАН КЕМІКАЛ ІНДАСТРІЗ, ЛТД, JP
(56) GB1455766, A, 17 Nov 1976
FR2623798, A1, 02 June 1989
(57) 1. Спосіб одержання спиртової сполуки (1),
який характеризується тим, що р-йодхлорбензол

2

вводять в реакцію приєднання до Pd з аліловим
спиртом в присутності хлориду тетраметиламонія
з наступним відновленням

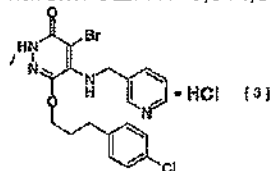


2. Спосіб одержання сполуки (2), який характери-
зується тим, що спиртову сполуку (1), яку можна
одержати способом, заявленим у п. 1, піддають
бромованню

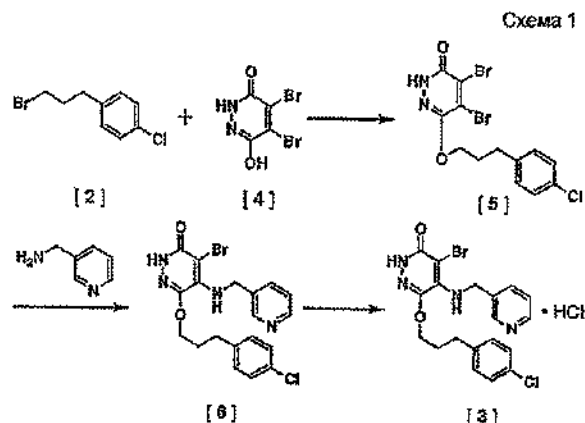


Даний винахід відноситься до способу одер-
жання похідного (р-хлорфеніл)пропанолу, який
доцільно використовувати в якості проміжної спо-
луки для антитромбоцитного засобу

Сполука, подана формулою (3), являє собою
сполуку, що доцільно використовувати в якості
антитромбоцитного засобу, як це розкрито в пате-
нтних заявках №№ JP-B-7-107055, EP 482208A і в
патенті США № 5,314,883



Спосіб одержання сполуки (3), як це розкрито
в згаданих вище патентних документах, включає
конденсування сполуки (2) разом із сполукою (4) і
подальше введення їх у реакцію з 3-пікопіламіном
із наступним перетворенням у гідрохлорид, як це
показано на схемі 1

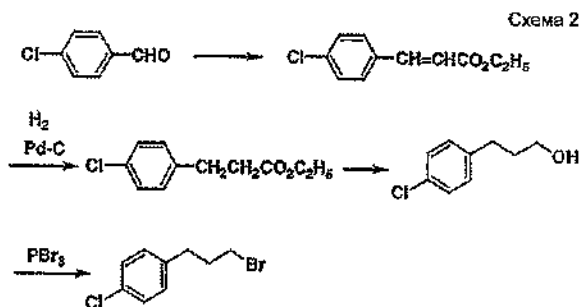


З метою одержання цієї бромистої сполуки (2)
споконвічне виробництво здійснювалося за допо-
могою способу, що припускає використання похід-
ного р-хлорцинамату, як це показано на схемі 2,
проте в процесі гідрогенізації подвійного зв'язку
було важко придушити реакцію дехлорування

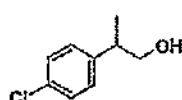
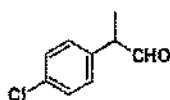
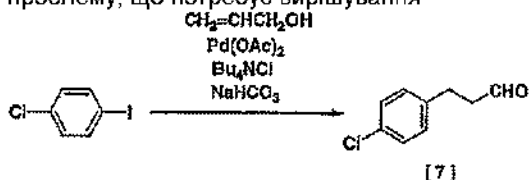
(13) C2

(11) 52841

(19) UA



Потім автори звернули увагу на реакцію синтезу сполуки (7), при здійсненні якої р-іодхлорбензол і аліловий спирт вводиться в реакцію приєднання до Pd при відносно низькій температурі у присутності солі четвертинного амонію, яка має відносно велику алкільну групу, наприклад, хлорид тетрабутиламонію, про що в 1984 р повідомлялося в JCS (J Chem Commun, 1984, 19, 1287 - 1289), оскільки, якщо ця сполука піддається відновленню, може бути легко отримана необхідна спиртова сполука. Проте відповідно до умов проведення реакції, розкритих в цьому літературному джерелі, кількість ацетату паладію, що підлягає використанню, відносно велика при молярній частці, рівній від 1 до 2%, а сіль четвертинного амонію дорога і має велику молекулярну масу. Отже, цей спосіб визнавався не підходящим для застосування в якості промислового способу (у цьому ж літературному джерелі повідомлялося про дослідження, проведені на ряді солей четвертинного амонію, у результаті якого був відібраний хлорид тетрабутиламонію). Крім того, включення ізомеру з розгалуженим ланцюгом (сполука (8)) і його відновленої форми (9), що утворюється в кількості декількох відсотків, також являло собою проблему, що потребує вирішення.

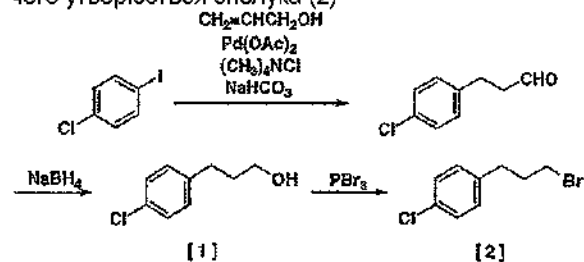


У ході інтенсивних досліджень авторами було встановлено, що, якщо сіль четвертинного амонію піддається перетворенню в хлорид тетраметиламонію без зміни інших умов проведення реакції, розкритих у згаданому літературному джерелі, незважаючи на те, що швидкість протікання реакції дуже мала (температура реакції кімнатна температура), коли температура реакції підвищується до, щонайменше, 50°C, необхідна реакція буде протікати дуже ефективно. Як результат, кількість ацетату паладію, що підлягає використанню, може бути достатньою навіть при молярній частці, рівній 0,1%. Завдяки проведенню цієї реакції згаданий вище ізомер із розгалуженим ланцюгом буде утворюватися в кількості порядку 6%, проте було вста-

новлено, що, якщо процес бромовання для одержання сполуки (2) здійснюється, як це описано, а конденсування проводиться разом із сполукою (4), бромвісна сполука з розгалуженим ланцюгом буде депробрована основою і не вступить у реакцію із сполукою (4). Більш конкретно, ізомер із розгалуженим ланцюгом, утворений у результаті проведення реакції приєднання до Pd, не потребує ніякої спеціальної операції виділення.

Крім того, у вигляді продукту, що зв'язує, може бути виділена альдегідна проміжна сполука, структура котрої вже ідентифікована. Проте експериментально було підтверджено, що вона може бути піддана наступній реакції без її виділення. Більш конкретно, просто шляхом додавання боргидрида натрію до реакційного розчину після підтвердження факту приєднання, вона може бути приведена до одержання спиртової сполуки (1).

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу одержання проміжної сполуки приєднання (формула (3)), який характеризується тим, що р-іодхлорбензол вводиться в реакцію приєднання до Pd з аліловим спиртом у присутності хлориду тетраметиламонію з наступним відновленням з метою одержання спиртової сполуки (1), що потім піддається бромованню, у результаті чого утворюється сполука (2).



Спосіб одержання сполуки (1) (Реакція приєднання до Pd і відновлення)

Розчинник, що підлягає використанню в реакції, відноситься переважно до амідного типу і являє собою, наприклад, диметилформамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон або диметилпімідазолідинон, і може бути використаний окремо або в суміші з, наприклад, ароматичним вуглеводнем, таким як, наприклад, толуол або ксилол. Характерною рисою даного винаходу є можливість використання хлориду тетраметиламонію, що є самим недорогим і має малу молекулярну масу (тобто кількість, що підлягає використанню, мала), оскільки сіль четвертинного амонію в кількості, що підлягає використанню, знаходиться в межах від 0,5 до 3 моль, переважно від 0,9 до 1,5 моль. Характерною рисою даного винаходу є також те, що кількість ацетату паладію в якості каталізатора може бути скорочена і знаходиться в межах молярної частки, рівній від 0,01 до 0,2%, переважно рівній від 0,05 до 0,15%. Як основа потрібен кислий карбонат натрію або карбонат натрію, а його кількість, що підлягає використанню, знаходиться в межах еквімолярної кількості до 20 моль, переважно в межах від 3 до 10 моль. Температура реакції знаходиться в межах від 50 до 150°C, переважно від 50 до 100°C.

Альдегідна сполука може бути екстрагована етилацетатом або толуолом після відгону розчинника і може бути виділена в якості проміжної спо-

луки Проте відновлення переважно здійснити на такому етапі, як це описано, без його виділення. Більш конкретно, після підтвердження факту утворення альдегідної проміжної сполуки методом газової хроматографії реакційний розчин піддається охолодженню до $-20 - 10^{\circ}\text{C}$, після чого до нього добавляється боргидрид натрію в кількості від 0,25 до 0,35 моль, завдяки чому відновлення альдегіду може бути здійснене в межах часу реакції, рівного одній годині.

Спосіб одержання сполуки (2) (Реакція бромовання)

З використанням ароматичного вуглеводневого розчинника, наприклад, толуолу або ксилолу, бромовання спиртової сполуки (1) може бути здійснено трибромидом фосфору. Кількість трибромида фосфору, що підлягає використанню, складає від 0,3 до 2 моль, переважно від 0,5 до 1,2 моль, а температура реакції знаходиться в межах від 50 до 150°C .

Спосіб одержання похідного (р-хлорфеніл)пропанолу відповідно до даного винаходу являє собою ефективний процес, завдяки якому реакція дехлорування, що має місце в традиційному способі, відсутня. Крім того, кількість ацетату паладію, використовованого в процесі взаємодії, не перевищувала 1/10.

Нижче впливає докладний опис даного винаходу, що ведеться з посиланням на приклади, проте даний винахід ні в якому разі не обмежується цими прикладами.

Приклад 1 Реакція приєднання до Pd і відновлення альдегду

До 200мл диметилформаміду було додано 95,38г (400 ммоль) р-хлоридбензолу, 34,85г (600 ммоль) алілового спирту, 0,089г (0,4 ммоль) ацетату паладію і 47,99г (2 000 ммоль) кислого карбонату натрію, після чого пішло нагрівання доти, поки внутрішня температура суспензії не підвищилася до 50°C . Нагрівання продовжувалося протягом 7 годин, і після підтвердження факту утворення альдегідної сполуки методом газової хроматографії суспензія була охолоджена до 5°C . Потім було додано 4,54г (120 ммоль) боргидриду натрію, після чого суміш була піддана перемішуванню протягом 30 хвилин. Потім було додано 100мл насиченого водяного розчину хлориду амонію, 100мл води і 200мл толуолу, після чого суміш була піддана перемішуванню протягом однієї години. Після видалення нерозчинних фракцій методом фільтрації з використанням целіту був про-

ведений рідинний поділ, після чого знову з використанням 200мл толуолу був екстрагований водяний прошарок. Толуолові прошарки були об'єднані, піддані концентруванню і дистиляції ($107^{\circ}\text{C}/1\text{мм рт.ст.}$), у результаті чого було отримано 63,4г (вихід 93%) 3-(р-хлорфеніл)-1-пропанолу (сполука (1)) у вигляді безбарвної олістої речовини. У результаті аналізу методом газової хроматографії було встановлено, що отриманий продукт містив 6% ізомеру з розгалуженим ланцюгом.

Приклад 2 Бромовання

У 350мл толуолу було розчинено 66,0г (387 ммоль) 3-(р-хлорфеніл)-1-пропанолу, після чого до отриманого розчину був по краплях доданий розчин, що містить 105г (387 ммоль) трибромида фосфору, розчиненого в 50мл толуолу. Після згаданого вище покрпельного додавання внутрішня температура реакційного розчину була підвищена до 90°C і через 3 години знижена до кімнатної температури. Потім до розчину було додано 250мл 1н водяного розчину гідроксиду натрію, після чого пішло струшування. Потім розчин був залишений на відстій для рідинного поділу, а водяний прошарок знову з використанням 150мл толуолу був екстрагований. Толуолові прошарки були об'єднані і промиті 150мл насиченого водяного розчину хлориду натрію з наступною фільтрацією з використанням целіту, після чого був відігнаний розчинник. Залишок був відігнаний, у результаті чого було отримано 75,2г (вихід 83%) необхідного 3-(р-хлорфеніл)-1-пропілбромиду (сполука (2)) у вигляді безбарвної олістої речовини ($85 - 89^{\circ}\text{C}/0,3\text{мм рт.ст.}$).

Посилальний приклад (Реакція приєднання до Pd)

У 25мл диметилформаміду було розчинено 11,9г (0,05 моль) р-хлоридбензолу, після чого до отриманого розчину було додано 4,36г (0,075 моль) алілового спирту, 6,54г (0,06 моль) 21,0г хлориду тетраметиламонія, 21,0г (0,25 моль) кислого карбонату натрію і 225г (молярна частка, рівна 2%) ацетату паладію з наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Через шість годин продукт був підданий аналізу методом газової хроматографії, у результаті якого було встановлено, що вміст р-хлоридбензолу складав 95,5%, а вміст 3-(р-хлорфеніл)-1-пропанолу складав 3,8%. Продукт був залишений на відстій на 10 днів, у результаті чого вміст р-хлоридбензолу склав 3,70%, а вміст 3-(р-хлорфеніл)-1-пропанолу склав 88,4%.