



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41726 (13) U
(51) МПК (2009)
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 ДИФЕНОЛІВ ТА БІС-ГІДРОКСИДИФЕНІЛІВ

1

(21) u200813065

(22) 10.11.2008

(24) 10.06.2009

(46) 10.06.2009, Бюл. № 11, 2009 р.

(72) МАЛЬЦЕВ ГЕОРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA,
КАРПЕНКО ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ, UA, ЛЯ-
ХОВ СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, UA(73) ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ.
О.В.БОГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ, UA(57) Спосіб аміноалкілування дифенолів та біс-
гідроксидифенілів, що включає взаємодію дифе-
нолу з діетиламіноетилхлоридом у двофазному
середовищі при кімнатній температурі в суміші
хлорорганічного розчинника та насиченого водно-
го розчину карбонату калію, при цьому як хлорор-

2

ганічний розчинник використовують, наприклад,
хлороформ або дихлорометан, або хлоробензол,
або дихлороетан, який **відрізняється** тим, що
взаємодію здійснюють в присутності гідроксиду
калію та каталізатора міжфазного переносу - тет-
рабутиламонію хлориду, при наступному співвід-
ношенні реагентів, мол. ч.:

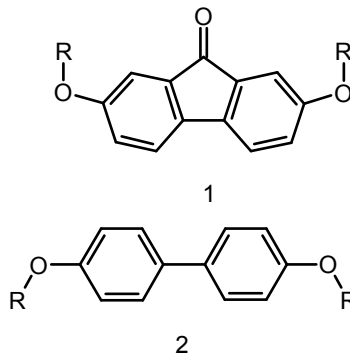
дифенол	1,0
гідрохлорид діетиламіно- тилхлориду	2,2-2,4 на кожний атом гідрогеніуму, що заміщується
хлорорганічний розчинник	не менше 6-10
вода	20-30
калію карбонат	3-5
калію гідроксид	2
тетрабутиламоній хлориду	0,2-0,4.

Корисна модель відноситься до органічної хімії
і може бути використана при отриманні 2-
аміноетильованих фенолів та дифенолів - потен-
ційних лікарських препаратів.

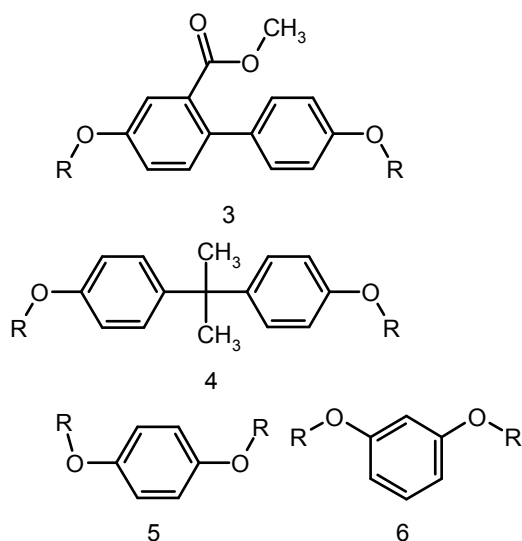
Аміноетери фенолів складають помітну частку
біологічно активних сполук, зокрема до цих сполук
належать аміксин та його аналоги. Здебільшого, їх
синтез здійснюють аміноалкілуванням вихідних
фенолів дією аміноалкілхлоридів у присутності
сильних основ, а саме: гідриду натрію (Вейганд-
Хильгетаг К. Методы эксперимента в органической
химии: Пер. с нем. - М.: Химия, 1968. - 944 с), ал-
коголятів лужних металів [Goodson J.A., Goodwin
L.G., et al. The chemotherapy of amoebiasis; variants
of bis(diamylamino)decane // Br. J. Pharmacol.
Chemother. 1948. - Vol. 3, №1. - P. 62-71], концент-
рованих розчинів гідроксидів натрію або калію
[Редер А.С., Андронаті С.А., Варава Т.А. та інш.
Спосіб одержання 2,7-біс-[2-
(діетиламіно)етокси]флуорен-9-она дигідрохлори-
ду. Патент України на винахід №41432 МКИ⁷
C07C225/18, 221/00, Опубл. 17.09.2001 Бюл. №8].
Як реакційне середовище використовують спирти,
ароматичні вуглеводні, диметилформамід, ацето-
нітріл. Усі ці варіанти потребують використання
безводних розчинників, та/або таких небезпечних
речовин як гідриди лужних металів, чому не мо-

жуть розглядатися як зручні. Саме тому розробка
зручних та ефективних методів аміноетильовання
фенолів не позбувається своєї актуальності.

Сам аміксин (1) можна досить ефективно
отримати дією діетиламіноетил-хлориду у суміші
толуолу з 50%-им розчином гідроксиду калію у
присутності солей тетрабутиламонію при нагрі-
ванні. Але за цих умов тільки для аміксину були
отримані достатньо високі виходи. Для інших фе-
нолів (2-6) виходи були значно менші, здебільшого
не перевищували 10-15%, чистота сполук була
незадовільною.

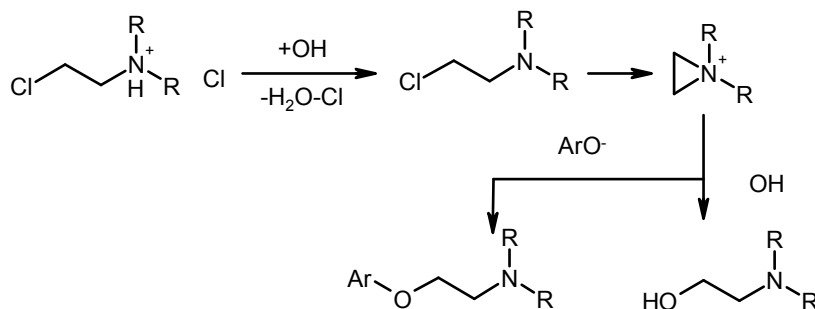


UA (19) 41726 (13) U



де $R = -(CH_2)_2NEt_2 \cdot HCl$

Схема 1.



Найближчим до способу, що заявляється, є спосіб аміноалкілювання сполук, що містять зв'язок гетероатом - водень [Шибінська М.О., Карпенко О.С., Ляхов С.А., Андронаті С.А., Біла Т.М., Фернандес де Рівес С.О., Гришук Л.В., Доровских І.В. Спосіб аміноалкілювання сполук, що містять зв'язок гетероатом-гідрогеніум. Патент України на корисну модель №17744, МПК C07C 225/00, C07C 221/00. Опубл. 16.10.2006. Бюл. №10], який полягає в обробці субстрату надлишком аміноалкілхлориду у двофазному середовищі при кімнатній температурі, причому як органічну фазу використовують хлороорганічний розчинник, як водну - насичений водний розчин карбонату калію. Ці умови забезпечують значний вихід цільових сполук, але видалення надлишку алкілюючого агенту та продуктів його гідролізу з продукту реакції в низці випадків виявляється надто трудомістким.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити зручний та ефективний спосіб аміноетилювання дифенолів, підвищити вихід цільових продуктів та уникнути проблеми видалення домішок з продуктів реакції.

Це завдання вирішено нами за рахунок зменшення надлишку аміноалкілюючого агенту з одночасним введенням тетрабутиламонію хлориду як каталізатору та додаткової основи - гідроксиду калію.

Поставлена задача вирішена в способі аміно-

Одним з найвірогідніших процесів, що має призводити до зниження виходу у випадку аміноетилювання є гідроліз аміноетилахлориду за схемою 1 [Общая органическая химия: В 12 т.: Пер. с англ. / Под общ. ред. Бартона Д., Оллиса У.Д. - М.: Химия, 1982. - Т. 3.: Азотсодержащие соединения. - 736 с, с. 156]. У такий випадок, підвищення нуклеофільності основи, що використовується, має призводити до зниження виходу цільової сполуки, а зниження її нуклеофільності при збереженні основності на рівні, достатньому для депротонування аміну, навпаки, має призводити до підвищення виходу. Карбонати лужних металів вбачаються як такі, що задовольняють останній умові. Для зниження гідролізу доцільно використання концентрованого розчину карбонату, до того ж останнє має призводити ще й до висоложуючого ефекту, підвищуючи розподіл реагуючих часток в органічному розчиннику.

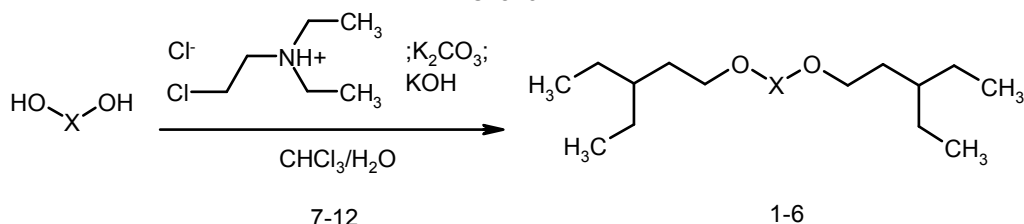
етилювання дифенолів, що передбачає взаємодію дифенола з діетиламіноетилахлоридом у двофазному середовищі при кімнатній температурі в суміші хлорорганічного розчинника та насиченого водного розчину карбонату калію, при цьому як хлорорганічний розчинник використовують, наприклад, хлороформ, або дихлорометан, або хлоробензол, або дихлороетан тим, що взаємодію здійснюють в присутності гідроксиду калію та каталізатора межфазного переносу - тетрабутиламонію хлориду, при наступному співвідношенні реагентів, моль. ч:

дифенол	1,0;
гідрохлорид діетиламіноетилахлориду	2,2-2,4 на кожен гідроксильну групу;
хлорорганічний розчинник	не менше за 6;
вода	20-30;
калію карбонат	3-5;
калію гідроксид	2;
тетрабутиламонію хлориду	0,2-0,4.

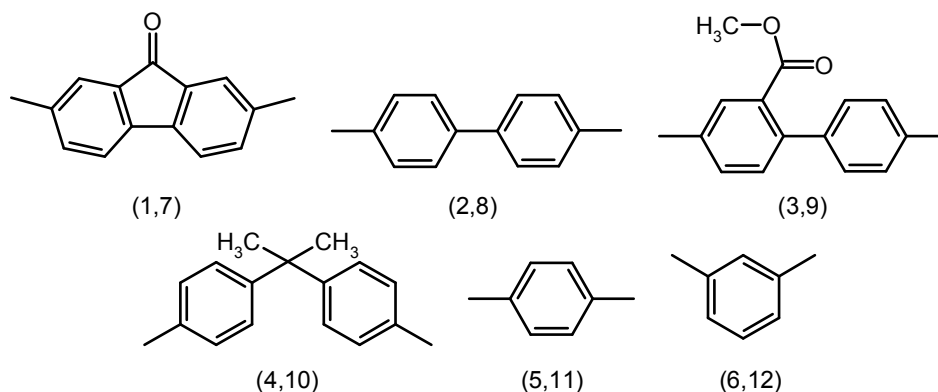
Суттєво, що гідроксид калію додають точно еквівалентно до гідроксильних груп, що алкілюються, а каталізатор - 20-40% від них. При використанні такого способу, вдається не тільки спростити процедуру очищення продуктів реакції, але й значно зменшити тривалість процесу та трохи збільшити виходи кінцевих сполук.

Реакцію проводять за схемою 2:

Схема 2.



Заявлений спосіб дозволяє одержати сполуки, наведені нижче.
При X=



Новим у корисній моделі, що заявляється є те, що взаємодію реагентів здійснюють в присутності гідроксиду калію та каталізатора межфазного переносу - тетрабутиламонію хлориду, при наступному співвідношенні реагентів, моль. ч:

дифенол	1,0;
гідрохлорид діетиламіноетилхлориду	2,2-2,4 на кожен гідроксильну групу;
хлорорганічний розчинник	6-10;
вода	20-30;
калію карбонат	3-5;
калію гідроксид	2;
тетрабутиламонію хлориду	0,2-0,4.

Застосування меншої, ніж зазначено, кількості розчинників призводить до занадто густого реакційного середовища, що ускладнює проведення реакції, а більшої - не надає жодних переваг; зменшення, або підвищення кількості карбонату калію призводить до зменшення виходу. Зменшення кількості гідрохлориду діетиламіноетилхлориду призводить до зменшення виходу, збільшення - до ускладнень при виділенні продуктів реакції. При меншій кількості тетрабутиламонію хлориду перебіг реакції уповільнюється, більша його кількість додає ускладнень при відділенні продуктів реакції.

Отримані сполуки ідентифікували за допомо-

гою тонкошарової хроматографії, при цьому за стандарти для порівняння використовували сполуки, що були отримані раніше іншим способом [див. Шибінська М.О., Карпенко О.С., Ляхов С. Спосіб аміно алкілювання сполук, що містять зв'язок гетероатом-гідрогеніум. Патент України на корисну модель №17744, МПК C07C 225/00, C07C 221/00, Опубл. 16.10.2006, Бюл. №10]. Виходи сполук 1-6 наведені у таблиці.

Спосіб, що заявляється, ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1. Синтез 2,7-Біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуоренону-9.

Бурхливо перемішували суміш 21,2г (0,1моль) 2,7-дигідроксифлуоренону-9, 37,4г (0,22моль) діетиламіноетилхлориду гідрохлориду, 11,2г (0,2моль) гідроксиду калію, 56г (0,4моль) карбонату калію, 2,5моль води, 6,4г (0,02моль) тетра-бутиламонію хлориду та 1моль хлороформу протягом 30-60 хвилин при кімнатній температурі. Відділяли органічний шар, промивали його тричі водою, висушували сульфатом натрію, розчинник випарювали у вакуумі, залишок екстрагували гексаном, екстракт випарювали у вакуумі до постійної ваги. Вихід 40г (97%).

Сполуки 2-6 отримували аналогічно. Виходи наведені у таблиці.

Таблиця

Виходи продуктів при аміноалкілюванні за способом, що заявляється

Сполука	1	2	3	4	5	6
Вихід, %	97	90	80	92	76	78

Таким чином, спосіб аміноетилювання дифенолів, що заявляється, забезпечує високі виходи продуктів взаємодії за малий час проведення реа-

кції та може бути використаний для широкої низки сполук.

