



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **106770**

(13) **U**

(51) МПК

C07D 215/14 (2006.01)

C07D 215/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 10163**

(22) Дата подання заявки: **19.10.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.05.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.05.2016, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):

**Ішков Юрій Васильович (UA),
Галкін Борис Миколайович (UA),
Водзінський Сергій Валентинович (UA),
Мазепа Олександр Володимирович (UA),
Кладько Людмила Григорівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.І. МЕЧНИКОВА,
вул. Дворянська, 2, м. Одеса, 65082 (UA)**

(54) СПОСІБ ЗДІЙСНЕННЯ РЕАКЦІЇ МЕТ-КОНУ

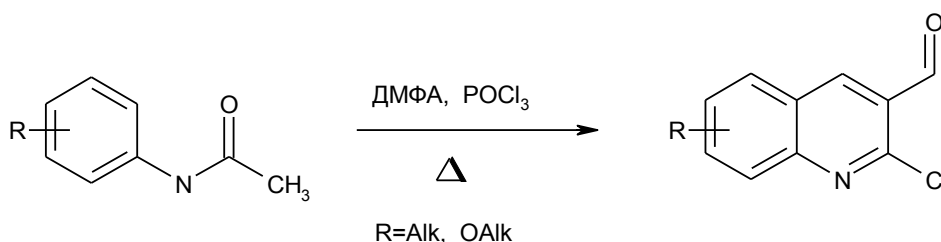
(57) Реферат:

Спосіб здійснення реакції Мет-Кону включає взаємодію N-фенілацетаміду або його похідних, заміщених у бензольному кільці, з комплексом Вільсмайера. Реакційноздатний комплекс Вільсмайера утворюють з диметилформамідом та хлорокисом фосфору безпосередньо у реакційній суміші в присутності ацетаніліду або його похідних, а після завершення реакції суміш розбавляють льодяною оцтовою кислотою, виливають на лід та нейтралізують розчином лугу.

UA 106770 U

Корисна модель належить до органічної хімії та може бути використана для отримання 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду та його різноманітних похідних, заміщених у 6, 7 та 8 положеннях бензольного кільця. Ці похідні є цінними вихідними речовинами для отримання сполук з високою фармако-фарною активністю та цікавими електролюмінесцентними властивостями, які

можуть знайти застосування в фармацевтичній та електронній галузях промисловості. Зазвичай ці сполуки синтезуються, згідно з реакцією утворення хінолінового циклу при подвійному формулюванні ацетаніліду, яка була відкрита Отто Мет-Коном та отримала назву "підхід Вільсмайєра" [Moore A.J. Meth-Cohn quinoline synthesis /In: Name reaction in heterocyclic chemistry (Ed J.J.Li). J.Wiley&Sons, Hoboken, New Jersey // - 2005. - Part 3, Chapt. 9. - P. 443-450.]. Цей метод полягає у обробці ацетаніліду (або його похідних, заміщених у бензольному кільці) заздалегідь підготовленим комплексом Вільсмайєра з 7 молярними еквівалентами хлороксиду фосфору (POCl_3) та 2,5 молярними еквівалентами диметилформаїду ($((\text{CH}_3)_2\text{NCHO})$) при температурі $\sim 75^\circ\text{C}$ протягом 4-20 годин. Після завершення реакції, охолоджену до кімнатної температури реакційну масу виливають на суміш крижаної води з льодом та залишають до випадіння осаду сирого продукту, який відфільтровують, сушать на повітрі та кристалізують з органічного розчинника.



Досягнутий рівень розвитку в даній галузі характеризується наступним прикладом, який вибраний за прототип:

До 11,6 мл (10,95 г, 150 ммоль) диметилформаїду, охолодженого у крижаній бані до 0°C , по краплям при постійному перемішуванні додавали 32,3 мл (53,7 г, 350 ммоль) хлороксиду фосфору та перемішували темно-червоний розчин ще 30 хв при 0°C . До цього розчину при постійному перемішуванні обережно додавали 6,75 г (50 ммоль) ацетаніліду, витримували 30 хв при 0°C , нагрівали до 75°C та перемішували при цій температурі 16 год. Потім реакційну масу охолоджували, виливали у 300 мл крижаної води, перемішували 30 хв при температурі $< 10^\circ\text{C}$ та відфільтровували сирий продукт, який добре промивали водою (100 мл), сушили на повітрі та перекристалізовували з етилацетату. Вихід продукту у вигляді біло-жовтуватих голок 6,5 г (68 %). Т.пл. $148-149^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО), δ 7,60-8,30 (м, 4H), 8,83 (м, 1H), 10,35 (с, 1H). (Meth-Cohn O., Narine B., Tamowski B. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines. Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. - 1981. - P. 1520-1530).

Недоліками цього способу здійснення реакції Мет-Кону є певні незручності як у проведенні саме синтезу (необхідна окрема підготовка комплексу Вільсмайєра при постійному перемішуванні та охолодженні реакційної маси), так і у виділенні цільового продукту (якщо реакційну суміш виливати у крижану воду, навіть при постійному перемішуванні, то утворюється в'язка маса, у якій відбувається локальний перегрів, що призводить до часткового гідролізу цільового продукту). Крім цього, існують певні труднощі при масштабуванні цього синтезу та використанні значного (7 екв. замість 3 необхідних за стехіометрією реакції) надлишку оксихлориду фосфору.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки нового способу здійснення реакції Мет-Кону, позбавленого недоліків, притаманних прототипу.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб здійснення реакції Мет-Кону включає взаємодію N-фенілацетаміду або його похідних, заміщених у бензольному кільці з комплексом Вільсмайєра. Реакційноздатний комплекс Вільсмайєра утворюють з диметилформаїдом та хлорокисом фосфору безпосередньо у реакційній суміші в присутності ацетаніліду або його похідних, а після завершення реакції суміш розбавляють льодяною оцтовою кислотою, виливають на лід та нейтралізують розчином лугу.

Пропонований спосіб здійснюється наступним чином: до розчину ацетаніліду (або його похідних, заміщених у бензольному кільці) у надлишок (5,85 екв.) хлороксиду фосфору поступово додають диметилформаїд (2,5 екв.) з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала 80°C . Далі реакційну суміш перемішують 16-20 год. при температурі 80°C або

кип'ятять зі зворотним холодильником. Ще теплу суміш розбавляють рівним об'ємом льодяної оцтової кислоти, виливають на колотий лід та нейтралізують розчином лугу.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом, який досягається, полягає у наступному - пропонується спосіб здійснення реакції
 5 Мет-Кону дозволяє уникати трудомісткої стадії приготування комплексу Вільсмайєра, призводить до економії кошового реагенту - оксихлориду фосфору, запобігає утворенню побічних продуктів, легко масштабується та є зручним у використанні.

Структура отриманих сполук підтверджується дослідженнями отриманих зразків різними фізико-хімічними методами проведеними у Біотехнологічному науково-навчальному центрі
 10 Одеського національного університету імені І.І. Мечникова. Отримання запропонованим способом 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду та його похідних, заміщених в 6, 7 та 8-положеннях, ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1.

2-хлорхінолін-3-карбальдегід. До суміші 130 г (0,96 моль) N-фенілацетаміду та 528,8 мл
 15 (869,85 г, 5,6 моль) оксихлориду фосфору при постійному перемішуванні порціями по 60-65 мл інтервалом 15 хв додавали 185 мл (174,8 г, 2,39 моль) диметилформаміду, причому у кінці додавання реагенту температура сягала 80-85 °С. Суміш перемішували 12 год. при 80 °С, потім охолоджували до 35 °С, розбавляли 550 мл крижаної оцтової кислоти та при постійному перемішуванні виливали на 5,5 кг колотого льоду. Через 5 хв суміш нейтралізували 40 %
 20 розчином їдкого натру (896 г, 22,4 моль). Осад, що випадав, відфільтровували, ретельно промивали водою (3 × 300 мл) та розчиняли у 650 мл хлороформу. Хлороформний розчин промивали 5 % розчином ацетату натрію (500 мл) та відганяли 450 мл хлороформу. До залишку додавали 350 мл етанолу та суміш залишали у холодильнику задля кристалізації (4 год.). Світло-жовті голки продукту відфільтровували, промивали 100 мл охолодженого етанолу та сушили на повітрі, отримуючи 112 г альдегіду (Тпл 148-149 °С). Маточник упарювали до 350 мл та отримували додатково 37 г альдегіду з Тпл 147-148 °С. Загальний вихід 149 г (81,0 %). ¹H ЯМР (d₆-DMSO), δ 7,60-8,30 (м, 4H), 8,83 (м, 1H), 10,35 (с, 1H).

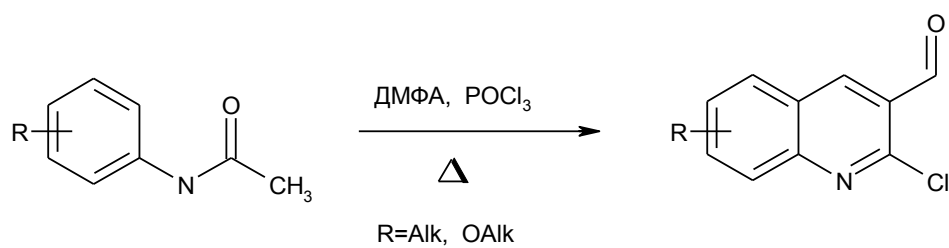
Приклад 2.

2-хлоро-7-метоксихінолін-3-карбальдегід. До розчину 150,3 г (0,91 моль) N-(3-метоксифеніл)ацетаміду у 600,5 мл (987,9 г, 6,36 моль) хлорокису фосфору при постійному перемішуванні протягом 30 хв додавали 176 мл (166,3 г, 2,275 моль) диметилформаміду, при
 30 цьому температура зростала до 80-85 °С. Суміш перемішували 8 год., потім кип'ятили зі зворотним холодильником 80 хв, охолоджували до 35 °С, додавали 600 мл крижаної оцтової кислоти та при постійному перемішуванні виливали на 6 кг колотого льоду. Через 5 хв суміш нейтралізували розчином їдкого калію (1676 г, 25,44 моль 85 % KOH) у 2 л води. Осад, що випадав, відфільтровували та розчиняли у 2,5 л хлороформу. Хлороформний розчин ретельно промивали 5 % розчином ацетату натрію (1 л), упарювали до об'єму приблизно 1 л хлороформу, додавали 1 л теплового етанолу та залишали для кристалізації. Кристали, що випадали, відфільтровували, промивали 300 мл етанолу, сушили на повітрі. Отримували 125 г
 40 продукту з Тпл 189-190 °С. Маточник упарювали до об'єму 1100-1200 мл та додатково отримували 32 г альдегіду з Тпл 187-188 °С. Загальний вихід 157 г (77,8 %). ¹H ЯМР (d₆-DMSO), δ 3,83 (м, 3H), 7,25 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 9,02 (с, 1H), 9,73 (с, 1H).

Таким чином, наведені приклади свідчать про те, що спосіб здійснення реакції Мет-Кону, що заявляється, забезпечує просте та зручне отримання 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду та його похідних, заміщених в 6, 7, 8-положеннях з досить високими виходами та чистотою.
 45

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб здійснення реакції Мет-Кону, який включає взаємодію N-фенілацетаміду або його похідних, заміщених у бензольному кільці, з комплексом Вільсмайєра, який **відрізняється** тим,
 50 що реакційноздатний комплекс Вільсмайєра утворюють з диметилформамідом та хлорокисом фосфору безпосередньо у реакційній суміші в присутності ацетаніліду або його похідних, а після завершення реакції суміш розбавляють льодяною оцтовою кислотою, виливають на лід та нейтралізують розчином лугу
 55



Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601