



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41432 (13) C2

(51) 7 C07C225/18, C07C221/00

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2,7-БИС-[2-(ДІЕТИЛАМІНО)ЕТОКСИ]ФЛУОРЕН-9-ОНА ДИГІДРОХЛОРИДУ

(21) 97063334

(22) 27.06.1997

(24) 17.09.2001

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Редер Анатолій Семенович, Андронаті Сергій Андрійович, Варава Тетяна Андріївна, Єрко Олександр Костянтинович, Літвінова Людмила Олександрівна, Лук'яненко Микола Григорович, Мальцев Георгій Володимирович

(73) СПІЛЬНЕ УКРАЇНСЬКО-БЕЛЬГІЙСЬКЕ ХІМІЧНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ІНТЕРХІМ", UA

(56) Патент RU № 2076097

(57) Спосіб получения 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида, включаю-

щий взаимодействие 2,7-дигидроксифлуоренона с гидрохлоридом 2-диэтиламиноэтилхлорида в двухфазной системе, состоящей из водного раствора гидроксида натрия и толуола, обработку продукта реакции соляной кислотой и выделение целевого продукта известным путем, **отличающийся** тем, что взаимодействие 2,7-дигидроксифлуоренона с гидрохлоридом 2-диэтиламиноэтилхлорида осуществляют в присутствии тетрабутиламмонийодида, при массовом соотношении реагентов 2,7-дигидроксифлуоренон:гидрохлорид 2-диэтиламиноэтилхлорида:тетрабутиламмонийодида, равном 1:(1,8-2,5):(0,1-0,3).

2,7-Бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он известный под коммерческим названием "амиксин" является противовирусным и интерферониндуцирующим препаратом (G.D. Mayer, R.F. Krueger. Science, 1970, V. 169, P. 1214-1215).

Известен способ получения 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида (А.В. Богатский, А.И. Грень, Л.А. Литвинова, Г.В. Лемпарт. Доклады АН Украинской ССР, серия "Б", 1976. - № 7. - С. 610-612), заключающийся в сульфировании флуорена 10%-ным олеумом при температуре 170°C с образованием сульфомассы, из которой после разбавления водой и нейтрализации гидроксидом натрия выделяют динатриевую соль флуорен-2,7-дисульфокислоты, которую после очистки подвергают щелочному сплавлению при температуре 260-270°C со смесью гидроксида натрия и нитрата натрия. После обработки плава водой и серной кислотой получают с выходом 50% 4,4'-дигидрокси-дифенил-2-карбоновую кислоту. Последнюю превращают в 2,7-дигидроксифлуоренон реакцией с хлористым цинком при 160-170°C в течении двух часов. Полученный 2,7-дигидроксифлуоренон алкилируют действием 2-диэтиламиноэтилхлорида при кипячении в смеси толуола и водного раствора гидроксида натрия в течение 20 часов. Толуольный слой отделяют, промывают водой, сушат и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в изо-пропанол и прибавляют эфирный раствор хлористого водорода. Двукратная перекристаллизация выпавшего осадка приводит к 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-ону ди-

гидрохлориду с выходом 48-50%. Выход в расчете на исходный флуорен составляет 18%.

К недостаткам указанного способа можно отнести низкий выход 4,4'-дигидрокси-дифенил-2-карбоновой кислоты на стадии щелочного плавления, использование дорогостоящего хлорида цинка на стадии циклизации 4,4'-дигидрокси-дифенил-2-карбоновой кислоты, длительность процесса, небольшой выход, сложность выделения и очистки целевого продукта на стадии алкилирования 2,7-дигидроксифлуоренона. В целом, это приводит к малому выходу продукта по исходному флуорену.

Наиболее близким к заявляемому является способ получения 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида по схеме 1, которая в общих чертах аналогична вышеизложенной (Патент Российской Федерации № 2076097).

Этот способ выбран в качестве прототипа.

В соответствии с прототипом (схема 1) 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид получают в результате четырех последовательных стадий.

1. Сульфирование расплавленного флуорена 10-15%-ным олеумом при 165-172°C в течении 0,5 часа. После обработки охлажденной сульфомассы гидроксидом натрия с выходом 93% получают динатриевую соль флуорен-2,7-дисульфокислоты с содержанием основного вещества 86% (выход сульфокислоты в расчете на 100%-ное вещество равен 80%).

2. Влажную динатриевую соль флуорен-2,7-дисульфокислоты загружают в аппарат для щелочного плавления, прибавляют 35%-ный водный раствор аммиака, гидроксид натрия и нитрат натрия. Реакционную смесь нагревают до 180-190°C и выдерживают при этой температуре и перемешивании 4 часа. Охлаждают до 100°C, выливают в холодную воду и прибавляют к раствору 50%-ную серную кислоту до pH 6,0-7,0. Суспензию охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают. Осадок промывают водой и сушат. Получают после очистки с выходом 80% 4,4'-дигидроксифенил-2-карбоновую кислоту с температурой плавления 274-275°C.

3. 4,4'-Дигидроксифенил-2-карбоновую кислоту вносят в предварительно нагретую до 100°C 96%-ную серную кислоту [массовое соотношение 1:(10-15)] и перемешивают при этой температуре 0,5-1 час. Охлаждают и выливают на лед. Суспензию отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают осадок из изо-пропанола. Получают после фильтрования и осушки 2,7-дигидроксифлуоренон с выходом 90%.

4. К смеси 2,7-дигидроксифлуоренона, толуола, гидроксида натрия и воды прибавляют гидрохлорид 2-диэтиламиноэтилхлорида. Реакционную смесь нагревают при перемешивании до 100°C и выдерживают при этой температуре 10 часов. Охлаждают, отделяют толуольный слой, отгоняют толуол. Остаток промывают дважды водой, суспендируют в воде и прибавляют 20%-ную соляную кислоту до pH 3,0-4,0. Избыточную соляную кислоту упаривают до начала загустевания и прибавляют при интенсивном перемешивании изо-пропанол. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изо-пропанола. Получают 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид с выходом 57%.

Выход 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида в расчете на исходный флуорен в соответствии с прототипом составляет 33%.

Однако, способ по прототипу сложный. Это объясняется необходимостью применения олеума при высоких температурах на стадии сульфирования флуорена, относительно низким качеством получаемой на второй стадии 4,4'-дигидроксифенил-2-карбоновой кислоты (по прототипу ее т. пл. равна 274-275°C, тогда как описанная в литературе температура плавления этой кислоты равна 281-282°C (C. Courtot, R. Geoffroy, C.R. Acad. Sci., Paris, 1925, v. 180, p. 1665)). Наибольшие осложнения вызывают небольшой выход продукта на стадии алкилирования 2,7-дигидроксифлуоренона (57%), длительность процесса, выделение и очистка целевого продукта, связанные с необходимостью упаривания избыточной соляной кислоты и перекристаллизации целевого продукта (стадия 4).

В основу изобретения поставлена задача в способе получения 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида путем изменения условий реакции и применяемых реагентов обеспечить упрощение процесса и увеличение выхода целевого продукта.

Поставленная задача решается в способе получения 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-

9-она дигидрохлорида, включающем синтез и выделение промежуточных динатриевой соли флуорен-2,7-дисульфокислоты, 4,4'-дигидроксифенил-2-карбоновой кислоты и 2,7-дигидроксифлуоренона, взаимодействие его с гидрохлоридом 2-диэтиламиноэтилхлорида в двухфазной системе, состоящей из водного раствора гидроксида натрия и толуола, обработку продукта реакции соляной кислотой и выделение целевого вещества известным путем тем, что взаимодействие 2,7-дигидроксифлуоренона с гидрохлоридом 2-диэтиламиноэтилхлорида осуществляют в присутствии катализатора при массовом соотношении 2,7-дигидроксифлуоренон:гидрохлорид 2-диэтиламиноэтилхлорида:катализатор равном 1:(1,8-2,5):(0,1-0,3). Кроме того, в качестве катализатора используют тетрабутиламмониййодид.

Новым в заявляемом изобретении является:

1) взаимодействие 2,7-дигидроксифлуоренона с гидрохлоридом 2-диэтиламиноэтилхлорида в присутствии катализатора;

2) использование в качестве катализатора тетрабутиламмониййодида;

3) массовое соотношение указанных реагентов.

Причинно-следственную связь между совокупностью заявляемых признаков и достигаемым результатом можно объяснить следующим:

- использование катализатора позволило сократить время процесса алкилирования 2,7-дигидроксифлуоренона до 3,5-4,0 часов, увеличить выход продукта реакции и упростить процесс его выделения. Выход 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида на этой стадии равен 80-83%;

- применение катализатора основано на предположении о том, что он способствует преимущественному протеканию процесса алкилирования 2,7-дигидроксифлуоренона в органической фазе, что в свою очередь, увеличивает скорость реакции и уменьшает вклад побочного процесса щелочного гидролиза 2-диэтиламиноэтилхлорида. При этом возрастает селективность процесса и, как следствие, чистота получаемого продукта.

Данный способ имеет также другие отличия от прототипа по первым трем стадиям. Однако эти отличия не являются существенными, они известны из уровня техники и поэтому не вошли в формулу изобретения. В частности, по первой стадии, известно, что сульфирование ароматических соединений можно успешно осуществлять действием олеума или серной кислоты (Вейганд-Хильгетт. Методы эксперимента в органической химии. - М.: "Химия", 1969. - С. 561). В отношении второй стадии, синтез фенолов из солей арилсульфокилот обычно осуществляют путем их сплавления с гидроксидом натрия или калия или с их смесью (К. Бюлер, Д. Пирсон. Органические синтезы. - М.: "Мир", 1973. - Т. 1. - С. 281). Известно, что ацилирование ароматических соединений карбоновыми кислотами можно осуществить в присутствии различных кислотных агентов (кислот Льюиса или сильных протонных кислот). Особенно легко протекают процессы внутримолекулярного ацилирования (Общая органическая химия. - М.: "Химия", 1982. - Т. 2. - С. 770). Поэтому применение смеси серной и фосфорной кислот при синтезе 2,7-дигидроксифлуоренона из 4,4'-дигидроксиди-

фенил-2-карбоновой кислоты (стадия 3) не имеет элементов новизны.

Массовое соотношение реагентов подобрано экспериментально и объясняется следующим:

- уменьшение количества гидрохлорида 2-диэтиламиноэтилхлорида ($<1,8$) приводит к уменьшению выхода целевого продукта, а увеличение его количества ($>2,5$) не влияет на выход, однако экономически не целесообразно;

- уменьшение количества катализатора ($<0,1$) снижает выход продукта, а увеличение ($>0,3$) не дает дополнительных положительных эффектов.

По заявляемому способу 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид получают в четыре стадии по схеме 2.

1. Сульфатируют флуорен 93%-ной серной кислотой при 100°C в течении 20 минут. После растворения сульфомассы в воде раствор фильтруют. К нагретому до 95°C фильтрату прибавляют хлористый натрий, охлаждают реакционную массу и фильтруют. Осадок суспендируют в воде, прибавляют 25%-ный раствор гидроксида натрия до pH 8,0-9,0, нагревают до кипения, прибавляют хлористый натрий и охлаждают. Выпавший осадок динатриевой соли флуорен-2,7-дисульфокислоты отфильтровывают и сушат. Получают продукт с выходом 107% и содержанием основного вещества 83% (выход в расчете на 100%-ное вещество равен 89%).

2. В аппарат для щелочного плавления загружают гидроксид натрия, гидроксид калия и нитрат натрия. Смачивают смесь водой и нагревают до $200-210^{\circ}\text{C}$. К расплаву прибавляют динатриевую соль флуорен-2,7-дисульфокислоты. Реакционную смесь выдерживают при температуре $200-210^{\circ}\text{C}$ и перемешивании 5 часов, охлаждают, прибавляют воду и затеял 50%-ную серную кислоту до pH 4,0-5,0, охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают. Осадок промывают водой и сушат. Получают после очистки с выходом 73% 4,4'-дигидроксидифенил-2-карбоновую кислоту с температурой плавления $281-283^{\circ}\text{C}$.

3. В смесь серной и фосфорной кислот прибавляют 4,4'-дигидроксидифенил-2-карбоновую кислоту, нагревают реакционную массу до температуры $130-140^{\circ}\text{C}$ и выдерживают при перемешивании 1,5-2 часа. Охлаждают, выливают в воду и фильтруют, промывают осадок водой и сушат. Получают 2,7-дигидроксифлуоренон с выходом 85%.

4. К смеси 2,7-дигидроксифлуоренона, толуола, гидроксида натрия, тетрабутиламмонийиодида и воды прибавляют гидрохлорид 2-диэтиламиноэтилхлорида. Реакционную смесь нагревают при перемешивании до $80-90^{\circ}\text{C}$ и выдерживают при этой температуре 3,5-4 часа. Охлаждают, отделяют толуольный слой, промывают его насыщенным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют толуол. Остаток растворяют в изо-пропанол и прибавляют концентрированную соляную кислоту до pH 3,0-4,0. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Получают 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид с выходом 80-83%.

Выход 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида в расчете на исходный флуорен составляет 45%.

Примеры синтеза 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида

Пример 1

Динатриевая соль флуорен-2,7-дисульфокислоты

В стальной эмалированный реактор загружают 20 кг флуорена и 44 л 93%-ной серной кислоты ($d=1,83$). Смесь нагревают при перемешивании до температуры 100°C и выдерживают 20 минут. Затем смесь охлаждают до $20-25^{\circ}\text{C}$ и прибавляют 40 л воды. Перемешивают до практически полного растворения смеси и выгружают раствор в эмалированный сборник. Добавляют еще 100 л воды и фильтруют. Фильтрат переносят в реактор, нагревают его при перемешивании до $93-95^{\circ}\text{C}$ и прибавляют 46 кг хлористого натрия. Охлаждают смесь до $20-25^{\circ}\text{C}$ и фильтруют. Осадок с фильтра переносят в реактор, прибавляют 690-700 л воды и 25%-ный раствор гидроксида натрия до pH 8,0-9,0. Массу нагревают до кипения, прибавляют 70 кг хлористого натрия, выдерживают 10 минут, охлаждают, отфильтровывают выпавшую динатриевую соль флуорен-2,7-дисульфокислоты и сушат ее при 100°C . Получают 47-48 кг технического продукта (выход 107%) с содержанием динатриевой соли флуорен-2,7-дисульфокислоты 83%. Выход в расчете на 100%-ное вещество равен 89%.

4,4'-Дигидроксидифенил-2-карбоновая кислота

В стальной реактор загружают 6 кг гидроксида натрия, 6 кг гидроксида калия, 1,4 кг нитрата натрия и 1,4 л воды. Смесь нагревают до $200-210^{\circ}\text{C}$ и прибавляют 6 кг технической динатриевой соли флуорен-2,7-дисульфокислоты. Реакционную смесь выдерживают при $210-215^{\circ}\text{C}$ и перемешивании в течении 5 часов. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 80 л воды и переносят раствор в сборник. Прибавляют к полученному раствору охлажденную до 5°C 50%-ную серную кислоту до pH 4,0-5,0. После охлаждения, отфильтровывают осадок и промывают его водой до нейтральной реакции промывных вод. Влажный осадок растворяют в 6,5 л 10%-ного гидроксида натрия, прибавляют к раствору соляную кислоту до pH 5,0-6,0 и отфильтровывают продукт. После осушки получают 2,25-2,26 кг (73%) 4,4'-дигидроксидифенил-2-карбоновой кислоты с т. пл. $281-283^{\circ}\text{C}$.

2,7-Дигидроксифлуоренон

В реактор загружают 16,8 л 85%-ной фосфорной кислоты, 7,2 л 93%-ной серной кислоты и 4 кг 4,4'-дигидроксидифенил-2-карбоновой кислоты. Смесь нагревают по $130-135^{\circ}\text{C}$ и выдерживают при этой температуре и перемешивании 2,5-3 часа. После охлаждения смеси до $80-90^{\circ}\text{C}$ смесь выливают в 50 л воды. Полученную суспензию отфильтровывают, осадок промывают водой до нейтральной реакции промывных вод и сушат. Получают 3,15 кг (85%) 2,7-дигидроксифлуоренона.

2,7-Бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид

В реактор загружают 12 л 45%-ного гидроксида натрия, 30 л толуола, 0,45 кг тетрабутиламмонийиодида, 5 кг гидрохлорида 2-диэтиламиноэтилхлорида и 2,5 кг 2,7-дигидроксифлуоренона. Реакционную смесь нагревают при перемешивании до 85°C и выдерживают при этой температуре 3,5-4 часа. Охлаждают, отделяют толуольный слой,

промывают его насыщенным раствором хлористого натрия, сушат хлористым кальцием и отгоняют толуол. Остаток растворяют в изо-пропанол и прибавляют концентрированную соляную кислоту до pH 3,0-4,0. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Получают 4,72 кг (83%) 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида.

Выход 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида в расчете на исходный флуорен составляет 45%.

Примеры 2-11 иллюстрируют получение 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида при различных массовых соотношениях 2,7-дигидроксифлуоренона, гидрохлорида 2-диэтиламиноэтилхлорида и катализатора. Количес-

ва загружаемых растворителей и все другие операции аналогичны описанному в примере 1.

Как видно из таблицы увеличение количества катализатора (пример 5) или гидрохлорида 2-диэтиламиноэтилхлорида (пример 11) в сравнении с примером 1 практически не влияет на выход целевого продукта. Уменьшение количеств этих реагентов (пример 3 и 9) вызывают заметное уменьшение выхода продукта реакции. Указанное позволяет считать близкими к оптимальным соотношения реагентов, приведенные в примере 1.

Применение в качестве катализатора других четвертичных солей аммония, например бензилтриметиламмонийхлорида (пример 6) или бензилтриэтиламмонийхлорида (пример 7) снижает выход целевого продукта.

Таблица

Влияние соотношения 2,7-дигидроксифлуоренона, гидрохлорида 2-диэтиламиноэтилхлорида и катализатора на выход 2,7-бис-[2-(диэтиламино)этокси]флуорен-9-она дигидрохлорида

Пример №	Количество реагентов, кг/кг			Выход целевого продукта, %
	2,7-дигидрокси-флуоренон	ГХ 2-диэтил-аминоэтилхлорида	катализатор	
1	1	2,0	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,18	83
2	1	2,0	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,10	80
3	1	2,0	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,07	73
4	1	2,0	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,30	82
5	1	2,0	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,40	82
6	1	2,0	C ₆ H ₅ CH ₂ (CH ₃) ₃ NCl, 0,20	57
7	1	2,0	C ₆ H ₅ CH ₂ (C ₂ H ₅) ₃ NCl, 0,20	63
8	1	1,8	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,18	79
9	1	1,6	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,18	66
10	1	2,5	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,18	82
11	1	2,8	(C ₄ H ₉) ₄ NI, 0,18	82

Схема 1

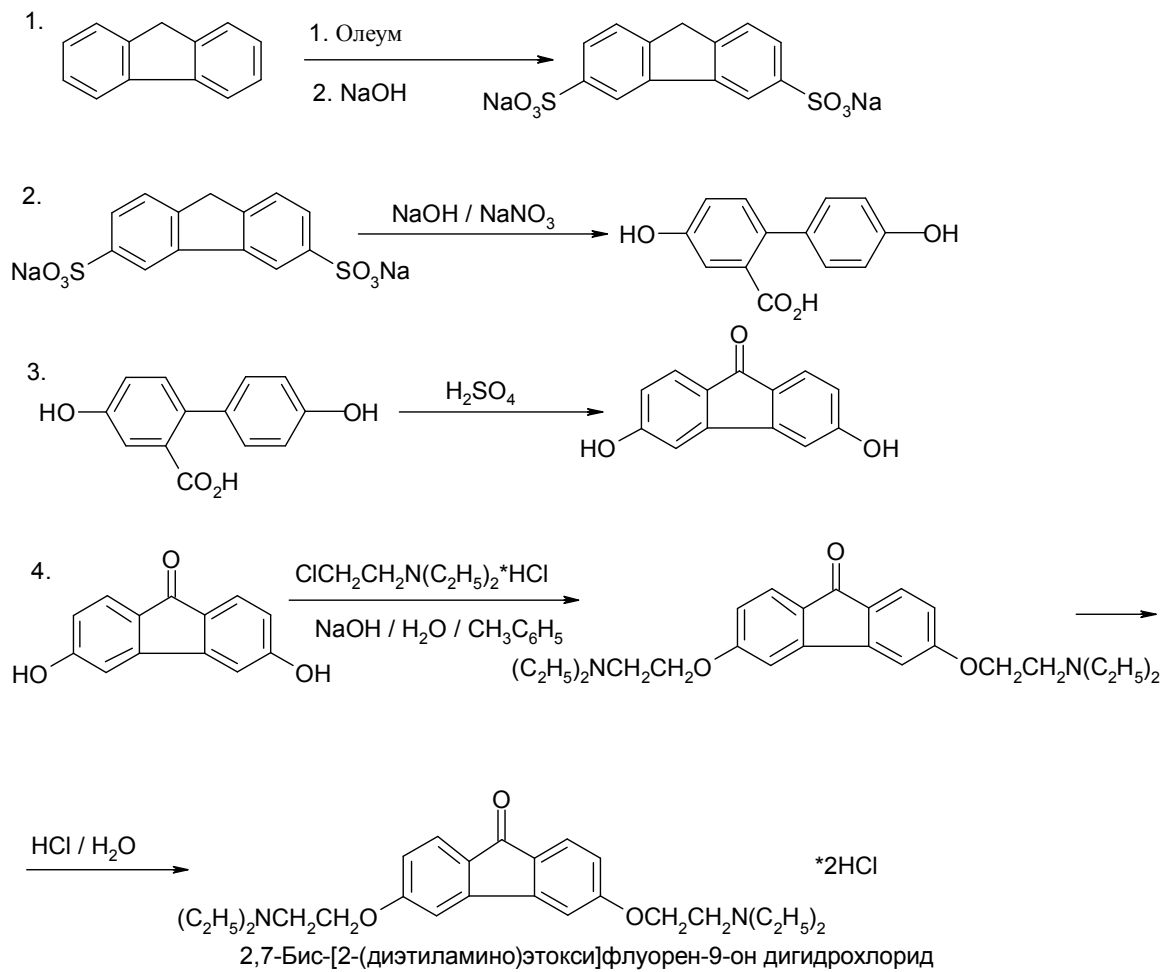
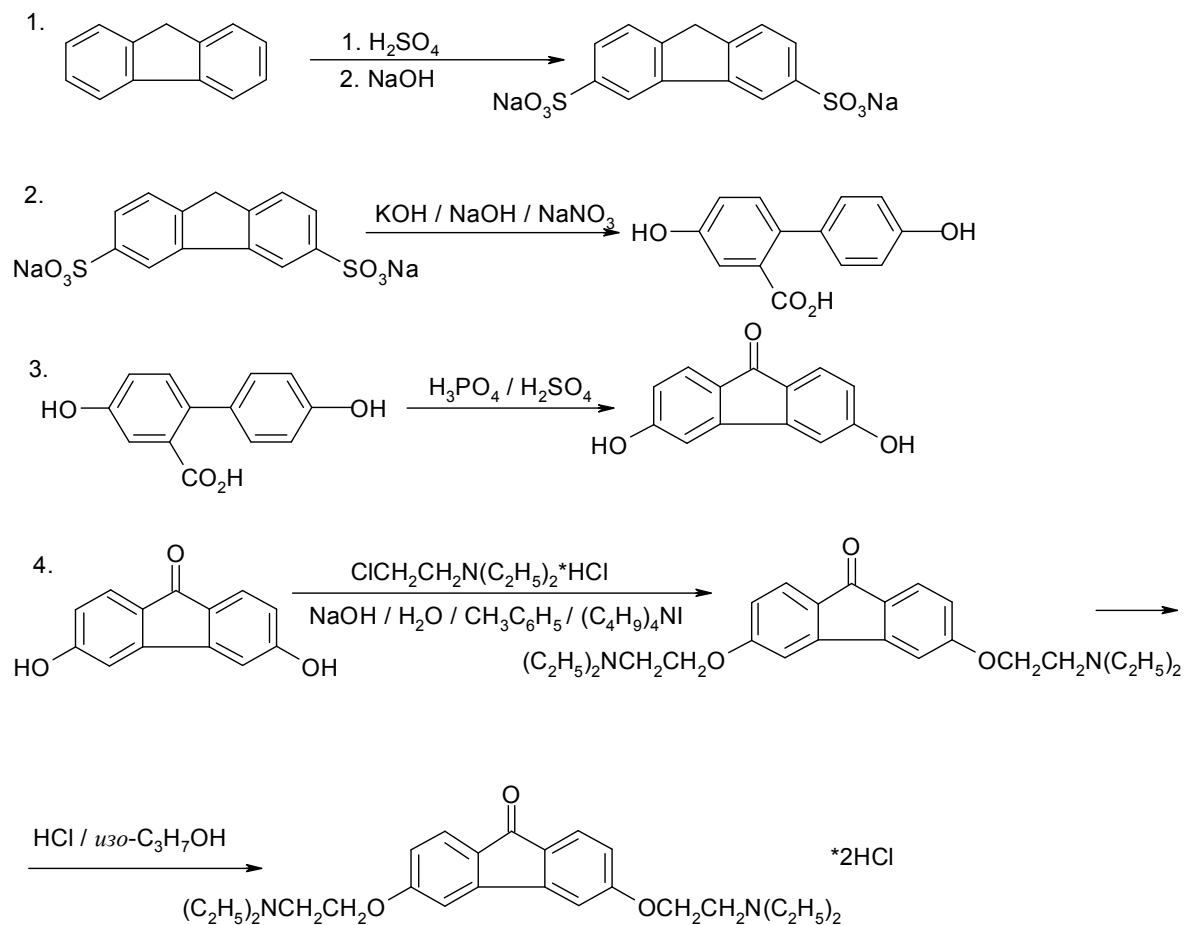


Схема 2



ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22