



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57001 (13) C2

(51) 7 C07C45/00,45/45,259/06

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

(54) СИНТЕЗ А-ХЛОР- АБО ФТОРКЕТОНІВ

1

2

(21) 98041872

(22) 11 09 1996

(24) 16 06 2003

(86) PCT/US96/14565, 11 09 1996

(31) 60/003 823

(32) 15 09 1995

(33) US

(31) 9602925 1

(32) 13 02 1996

(33) GB

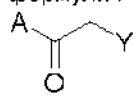
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р

(72) Доллінг Ульф Х, US, Фрей Лайза Ф, US, Тіл-  
льєр Річард Д, US, Тшаєн Девід М, US

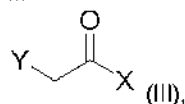
(73) МЕРК ЕНД КО, ІНК, US

(56) US, A, 4 385 177, 24 05 1983, кл. C07D 501/34  
Tetrahedron Letters, Vol 22, No 39, 1981, pp. 3815-  
3818

Synthesis, 1984, pp. 37-40

(57) 1 Спосіб одержання  $\alpha$ -хлор- або фторкетону  
формули Iде Y являє собою хлор або фтор, і A являє собою  
вуглецевий нуклеофіл, що включає(а) взаємодію металоорганічного реагенту форму-  
ли II

A - M (II),

де M являє собою Li або Mg, зі сполукою формули  
IIIде X являє собою -NR(OR<sup>1</sup>), R та R<sup>1</sup> кожен неза-  
лежно є лінійним або розгалуженим C<sub>1-3</sub>-алкілом,  
C<sub>3-6</sub>-циклоалкілом, або необов'язково заміщеним C<sub>1-3</sub>-  
алкоксигрупою, фенілом, заміщеним фенілом, де  
замісник у фенілі вибирають з-поміж F, Cl, Br, ме-  
тилтїогрупи, -OH, метоксигрупи, аміногїогрупи та  
C<sub>1-3</sub>-алкілу, в органічному апротонному розчинни-  
ку, і(б) взаємодію, без додаткового очищення, продук-  
ту зі стадії (а) з водним розчином кислоти G, з  
одержанням фази органічного апротонного роз-  
чинника, що містить сполуку формули I, і водної  
фази розчинника, що містить сполуку формули III'HNR(OR<sup>1</sup>) G (III')2 Спосіб за п. 1, в якому Y є хлором, та кислоту G  
вибирають з групи, що складається з хлористово-  
дневої, бромистоводневої, сірчаної, метансульфо-  
веної, толуолсульфенової, фосфорної кислоти3 Спосіб за п. 1, в якому органічний апротонний  
розчинник вибраний з групи, що складається з  
діетилового ефіру, ди-н-бутилового та діізопенти-  
лового ефірів, анізолу, циклічних ефірів, таких як  
тетрагідропіран, 4-метил-1,3-діоксан, тетрагідро-  
фуран, фурфурілметиловий ефір, етиловий ефір, фуран і  
тетрагідрофуран або їх суміш4 Спосіб за п. 1, у якому вуглецевий нуклеофіл A є  
необов'язково заміщеним

- (1) фенілом,
- (2) 3,4-диметоксифенілом,
- (3) бензофуранілом,
- (4) фуранілом,
- (5) імідазолілом,
- (6) індолілом,
- (7) ізотіазолілом,
- (8) піразинілом,
- (9) піразолілом,
- (10) піриділом,
- (11) піриміділом,
- (12) піролілом,
- (13) тіазолілом,
- (14) тієнілом,
- (15) триазолілом,
- (16) C<sub>1-10</sub>-алкілом,
- (17) C<sub>2-3</sub>-алкенілом,
- (18) C<sub>2-3</sub>-алкінілом,

де замісник вибирають з-поміж F, Cl, Br, метилтїо-  
групи, -OH, метоксигрупи, аміногїогрупи, C<sub>1-3</sub>-  
алкілу, C<sub>2-3</sub>-алкенілу та C<sub>2-3</sub>-алкінілу5 Спосіб за п. 4, а якому вуглецевий нуклеофіл є  
необов'язково заміщеним

- (1) фенілом,
- (2) 3,4-диметоксифенілом,
- (3) бензофуранілом,
- (4) тієнілом,
- (5) C<sub>1-10</sub>-алкілом,
- (6) C<sub>2-3</sub>-алкенілом,
- (7) C<sub>2-3</sub>-алкінілом,

де замісник вибирають з-поміж F, Cl, Br, метилтїо-  
групи, -OH, метоксигрупи, аміногїогрупи та C<sub>1-3</sub>-  
алкілу

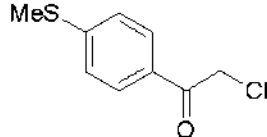
(13) C2

(11) 57001

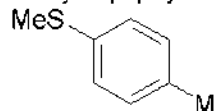
(19) UA

6 Спосіб за п 1, в якому R та R<sup>1</sup> кожен вибирають з-поміж лінійного або розгалуженого C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, або необов'язково заміщених C<sub>1-3</sub>-алкоксигрупою, фенілом, заміщеним фенілом, де замісник у фенілі вибирають з-поміж F, Cl, Br, метилтипогрупи, -OH, метоксигрупи, аміногрупи та C<sub>1-3</sub>-алкілу

7 Спосіб за п 1, у якому сполука формули I являє собою

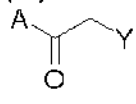


сполука формули II являє собою



та X являє собою -NCH<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)

8 Спосіб одержання α-хлор або фторкетону формули I

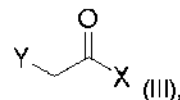


де Y являє собою хлор або фтор, і

A являє собою вуглецевий нуклеофіл, що включає (а) взаємодію металоорганічного реагенту формули II

A - M (II),

де M являє собою Li або Mg, зі сполукою формули III



де X являє собою -NR(OR<sup>1</sup>), R та R<sup>1</sup> кожен незалежно є лінійним або розгалуженим C<sub>1-3</sub>-алкілом, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілом, або необов'язково заміщених C<sub>1-3</sub>-алкоксигрупою, фенілом, заміщеним фенілом, де замісник у фенілі вибирають з числа F, Cl, Br, метилтипо, -OH, метоксигрупи, аміногрупи та C<sub>1-3</sub>-алкілу, в органічному апротонному розчиннику, і

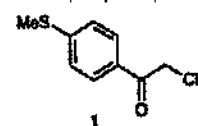
(б) взаємодію, без додаткового очищення, продукту зі стадії (а) з водним розчином кислоти G з одержанням фази органічного апротонного розчинника, що містить сполуку формули I, і водної фази розчинника, що містить сполуку формули III'

HNR(OR<sup>1</sup>) G (III')

відділення органічної фази з одержанням сполуки формули I та ацилювання водної фази, що містить гідроклорид HNR(OR<sup>1</sup>), хлорацетилхлоридом у двофазній суміші водної основи та нерекційноспроможного водонерозчинного органічного розчинника з одержанням сполуки формули III, де двофазну суміш рецикують та проводять реакцію з сполукою формули II, щоб безперервно повторювати одержання сполуки формули I

Ця заявка стосується вдосконаленого способу одержання α-хлоркетонів, таких як 4-(метилтіо)-2-хлорацетофенон, сполук, які є проміжними сполуками, придатними для одержання певних нестероїдних протизапальних засобів Див. наприклад, WO 95/00501, що її опубліковано 5 січня 1995р., яку включено до опису як посилення

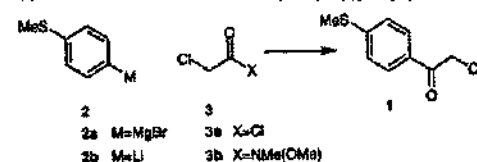
Синтез α-хлоркетонів, таких як 4-(метилтіо)-2-хлорацетофенон 1,



можливий шляхом ацилювання за Фриделем-Крафтсом тіоанізола похідними хлороцтової кислоти та шляхом прямого галогенування 4-(метилтіо)ацетофенону, однак обидва ці підходи є проблематичними. Наприклад, у той час як ацилювання тіоанізола за Фриделем-Крафтсом із застосуванням ацетилхлориду-AlCl<sub>3</sub> є ефективним способом (вихід >90%, 100:1 пара орто), використання AlCl<sub>3</sub>-хлорацетилхлориді таким не є (вихід <40%, 3:1 пара орто). Ситуація не покращується у разі зміни кислоти Льюїса, розчинника або шляхом застосування інших похідних хлороцтової кислоти. Аналогічно, пряме галогенування 4-(метилтіо)ацетофенону супроводжується утворенням (звичайно >10%) дигалогенованого

кетону, який важко вилучили шляхом кристалізації

Більш того, численні літературні регламентовані методики синтезу кетонів на основі ацилювання металоорганічних реагентів часто не є застосовними для синтезу α-галогенованих кетонів. Див. Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon 1991, т.1, 397 та Friour G., Cahiez G., Normant J.F., Synthesis 37, 1984, або ванадійорганічні реагенти - Hirao T., Misu D., Yao K., Agawa T., Tetrahedron Lett. 929, 1986. Не дивно, що реакції металоорганічних реагентів 2 (M=Li, MgBr, ZnBr/Cl, MnCl тощо) з різноманітними похідними хлороцтової кислоти 3 (наприклад хлорангідрид, ангідрид, імідазолід та нітрил кислоти) вели до 1 з низьким виходом, в основному внаслідок надприєднання та/або енолізації продукту реагентом

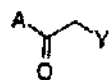


Несподівано, вдалося знайти новий і ефективний синтез 1 та інших α-хлоркетонів шляхом реакції М-метокси-М-метилхлорацетаміду 3b з металоорганічними реагентами

Винахід стосується способу одержання α-хлор або α-фторкетонів, таких як 4-(метилтіо)-2-хлорацетофенон, сполук, що є проміжними спо-

луками, придатними для одержання нестероїдних протизапальних засобів

У одному аспекті винахід стосується способу одержання  $\alpha$ -хлор або фторкетону формули I



(I)

де Y являє собою хлор або фтор, і A являє собою вуглецевий нуклеофіл, що включає

(а) взаємодію металоорганічного реагенту формули II

A - M (II)

де M являє собою Li або Mg, з сполукою формули III,



(III)

де X являє собою  $-NR(OR^1)$ , R та  $R^1$  кожен незалежно є лінійним або розгалуженим  $C_{1-3}$ -алкілом,  $C_{3-6}$ -циклоалкілом, утворюють кільце або необов'язково заміщені  $C_{1-3}$ -алкоксигрупою, фенілом, заміщеним фенілом, де замісник у фенілі вибирають з числа F, Cl, Br, метилтіо, -OH, метоксигрупи, аміногрупи та  $C_{1-3}$ -алкілу, в органічному апротонному розчиннику, і

(б) взаємодію, без додаткового очищення, продукту з стадії (а) з водним розчином кислоти G, з одержанням фази органічного апротонного розчинника, що містить сполуку формули I, і водної фази розчинника, що містить сполуку формули III'

$HNR(OR^1) \cdot G$  (III')

У більш прийнятному аспекті цього винаходу Y є хлором

Водну та органічну фази можна поділити за допомогою стандартних засобів розподілу рідина/рідина, таких як декантациа або центрифугування

Для цілей цього опису кислота G включає хлористоводневу, бромистоводневу, сірчану, метансульфонову, толуолсульфонову, фосфорну кислоту тощо, але не обмежується ними

Для цілей цього опису органічний апротонний розчинник включає ефірні розчинники, що включають діетиловий ефір, ди-н-бутиловий та діізопентилловий ефіри, анізол, циклічні ефіри, такі як тетрагідропіран, 4-метил-1,3-діоксан, тетрагідрофурфурілметилловий ефір, етиловий ефір, фуран та тетрагідрофуран, але не обмежуються ними

Для цілей цього опису вуглецевий нуклеофіл A визначено так, що він включає необов'язково заміщений

- (1) феніл,
- (2) 3,4-диметоксифеніл,
- (3) бензофураніл,
- (4) фураніл,
- (5) імідазоліл,
- (6) індоліл,
- (7) ізотіазоліл,
- (8) піразиніл,
- (9) піразоліл,
- (10) піридил,
- (11) піримідил,
- (12) піроліл,

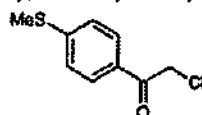
- (13) тіазоліл,
- (14) тієніл,
- (15) триазоліл,
- (16)  $C_{1-10}$ -алкіл,
- (17)  $C_{2-3}$ -алкеніл,
- (18)  $C_{2-3}$ -алкініл,

де замісник вибирають з-поміж F, Cl, Br, метилтіогрупи, -OH, метоксигрупи, аміногрупи,  $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{2-3}$ -алкенілу та  $C_{2-3}$ -алкінілу

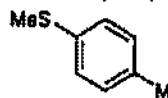
Реакційний стадії (а) дають можливість протікати, аж доки вона не буде по суті завершена протягом 10 хвилин - 3 годин. Мольне відношення сполуки формули II до сполуки формули III як правило становить 1:1 чи більше (тобто надлишкова кількість сполуки формули II), більш прийнятно від 1:1 до 1,2:1. Реакцію можна проводити при температурі від  $-30$  до  $20^\circ\text{C}$ , більш прийнятно від  $0$  до  $10^\circ\text{C}$

Реакційний стадії (б) дають можливість протікати, аж доки вона по суті не завершиться протягом 5 хвилин - 3 годин, як правило порядку 15хв. Мольне відношення кислоти до сполуки формули III як правило становить 1:1 або більше (надлишок кислоти), більш прийнятно від 1:1 до 1,2:1. Реакцію можна проводити при температурі від  $-10$  до  $20^\circ\text{C}$ , більш прийнятно від  $0$  до  $5^\circ\text{C}$

У рамках цього аспекту, існує варіант способу, в якому сполука формули I являє собою

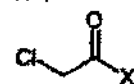


сполука формули II являє собою



та X являє собою  $-NCH_3(OCH_3)$

У другому аспекті винахід стосується способу одержання сполуки формули III



де X являє собою  $-NR(OR^1)$ , де R та  $R^1$  описано вище, який включає ацилювання гідрохлориду  $HNR(OR^1)$  хлорацетилхлоридом в двофазній суміші водної основи та неореакційноспроможного водонерозчинного органічного розчинника з одержанням сполуки формули III

Для цілей цього опису, основа включає як органічні основи, включаючи піридин, три- $C_{1-3}$ -алкіламін, так і неорганічні основи, включаючи гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат чи бікарбонат натрію, або карбонат чи бікарбонат калію

Для цілей цього опису, неореакційноспроможні водонерозчинні органічні розчинники включають толуол, метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), гексан, гептан, метиленхлорид, дихлоретан, дихлорбензол, монохлорбензол, але не обмежуються ними

Реакції дозволяють протікати, аж доки вона по суті не завершиться протягом 5 хвилин - 1 години. Мольне відношення  $HNR(OR^1)$  до хлора-

цетилхлориду як правило становить 1:1 або більше (тобто, надлишок хлорацетилхлориду), більш прийнятне від 1,1:1 до 1,2:1. Реакцію проводять при температурі від -10 до 20°C, більш прийнятне від 0 до 5°C.

Більш прийнятна методика одержання сполуки формули III включає

відділення від продукту реакційної стадії (б) водної фази розчинника, причому зазначена водна фаза розчинника містить сполуки формули III', та

взаємодію, без додаткового очищення, водної фази розчинника з хлорацетилхлоридом у двофазній суміші водного  $K_2CO_3$  та MTBE або толуолу з одержанням сполуки формули III.

Реакції дозволяють протікати, аж доки вона по суті не завершиться протягом 5-50 хвилин. Мольне відношення сполуки III' до  $K_2CO_3$  як правило становить від 1:2 до 1:3 (тобто, надлишок основи), більш прийнятно 1:2,5. Концентрація хлорацетилхлориду в органічному розчиннику (MTBE або толуолі) становить 0,2-0,5M, більш прийнятно 0,5M. Відношення органічного розчинника до водного розчину становить від 1:1 до 2:1 (надлишок органічного розчинника), більш прийнятно 1:1. Реакцію проводять при температурі від -10 до 5°C, більш прийнятно від 0 до 5°C.

Одна з цілей винаходу полягала в тому, щоб розробити практичний синтез амідів 3b. Повідомлялося про неводне ацилювання ( $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ) гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну хлорацетилхлоридом. Див. Nuzillard J.-M., Boumendjel G., Massiot G., *Tetrahedron Lett.*, 30 (29) 3779, 1989. Це здійснювали шляхом ацилювання гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну хлорацетилхлоридом з використанням двофазної суміші водного  $K_2CO_3$  і толуолу/MTBE. Високоочищений амід 3b виділяли з дуже добрим виходом (95%) після вилучення розчинника (копи як розчинник використовували MTBE). В великомасштабних випробуваннях амід 3b (одержаний з використанням толуолу як розчинника) використовували безпосередньо у вигляді розчину в толуолі (після азеотропного сушіння) для реакцій з металоорганічними реагентами.

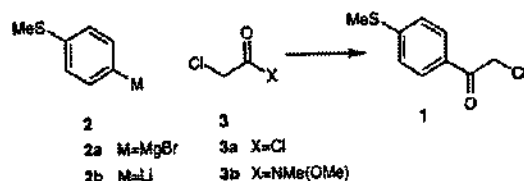
Реакція амідів 3b з реагентом Грин'єра 2a (1M розчин в ТГФ, 1,2екв, одержаний з 4-броміоанізолю) протікала чисто і швидко в ТГФ (реакція закінчилась за 1,5 год при 25°C) з одержанням, після водної обробки (2 н HCl), 4-(метилтіо)-2-хлорацетофенону 1 з виходом 90%. [Вихід визначали шляхом кількісного аналізу ВЕРХ органічного шару після обробки, порівняно з стандартним розчином підданого хроматографії кетону 1]. Не спостерігалось надприєднання, та єдиними значимими (>0,5%) побічними продуктами були ті, що продукувались при одержанні реагенту Грин'єра. Побічні продукти при утворенні реагенту Грин'єра включали відповідний фенол (окислення) та біарил (гомосполучення). Кількість першого було значно знижено шляхом знегажування розчинника для реакції, і для гасіння використовували HCl. Неочищений продукт кристалізували з суміші толуол-гексан (1:2) з одержанням 1 з 80% виходом (чистота >98% згідно з аналізом ВЕРХ).

Недолік, часто пов'язаний з використанням N-метокси-N-метиламідів для синтезу кетонів, полягає у високій вартості гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну. Хоча водна обробка регенерує N,O-диметилгідроксиламін (або його гідрохлоридну сіль), існує мало, якщо існує, повідомлень відносно його добування з водного екстракту. Тепер можливим є рециркулювання цього матеріалу шляхом прямого ацилювання N,O-диметилгідроксиламіну у водному екстракті з хлорацетилхлоридом. Таким чином, після обробки (води HCl) водний екстракт реагував з хлорацетилхлоридом- $K_2CO_3$  з одержанням амідів 3 у чистий спосіб (вихід 80% на основі первісне використаного гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну). Цей матеріал повторно використовували в реакціях з реагентом Грин'єра 2a з одержанням 1 без втрат у виході або у чистоті продукту.

Наведені далі приклади призначені для того, щоб проілюструвати, а не обмежити винахід, у тому вигляді, як він тут описаний.

#### Приклад 1

Методика одержання 4-(метилтіо)-2-хлорацетофенону (1)



Розчин N-метокси-N-метилхлорацетамідів 3b (26,8г, 195ммоль) в толуолі (250мл, див. посилання 9) розбавляють знегаженим ТГФ (530мл) і суміш охолоджують до 0°C. Протягом 30 хвилин (температура розчину <5°C) кризь канюлю додають розчин реагенту Грин'єра 2a (240мл 1M розчину в ТГФ, 1,2екв) та суміш перемішують при 25°C протягом 1,5 годин. Густу суспензію кризь канюлю переносять у холодну (0°C) знегажену водну 2 н HCl (250мл, 2,5екв) та шари поділяють. Органічний шар промивають соляним розчином (100мл), сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують та концентрують (до приблизно 75мл). Додають гексани (150мл) і суміш перемішують протягом 2 годин. Суспензію фільтрують, тверду речовину промивають гексанами та сушать з одержанням 32,9г (80% від гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну) 1, жовтої твердої речовини.

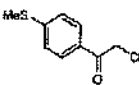
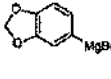
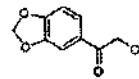






$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц)  $\delta$  2,53 (с, 3H), 4,67 (с, 2H), 7,28 (д, 2H,  $J=8,5$ Гц), 7,87 (д, 2H,  $J=8,6$ Гц).  
 $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ , 75МГц)  $\delta$  14,69, 45,77, 125,07, 128,95, 130,35, 147,48, 190,16.

Водний шар додають до двофазної суміші  $K_2CO_3$  (79г, 570ммоль) в  $H_2O$  (200мл) та MTBE (500мл) з одержанням густої суспензії. Суміш, яку енергійно перемішують, охолоджують до -5°C і протягом 5 хвилин додають хлорацетилхлорид (19,6мл, 246ммоль) (температура розчину <1°C). Суміш нагрівають до 15°C протягом 30 хвилин, шари поділяють та водний шар екстрагують MTBE (5x100мл). Об'єднані органічні екстракти концентрують з одержанням 22,7г (80% в розрахунок на 20г первісне використаного гідрохлориду

N,O-диметилгідроксиаміну) аміді 3b. Цей матеріал був спектроскопічне і згідно аналізу ВЕРХ ідентичний до 3b, одержаного з свіжого гідрохлориду N,O-диметилгідроксиаміну.

Наведені як приклади 2-6 (таблиця 1) реакції проводили з використанням методики прикладу 1 із належною заміною реагенту 2.

Таблиця 1

Приклад	Реагент	Продукт	Вихід <sup>1</sup>
1	2a(2b)		90 (92%) <sup>2</sup>
2			83 (75%) <sup>2</sup>
3			92
4			87
5	$C_6H_5MgBr$		95
6	$Ph-C\equiv C-Li$		86 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Вихід виділеної речовини після хроматографії.

<sup>2</sup> Виходи у квадратних дужках відповідають реакціям, які включають літіюорганічні реагенти.

<sup>3</sup> Реакцію проводили при -10°C протягом 45 хвилин.

#### Приклад 2

Розчин N-метокси-N-метилхлорацетаміда 3b (1,65г, 12ммоль) в толуолі (15мл) розбавляють знегаженим ТГФ (27мл), та суміш охолоджують до 0°C. Протягом 30 хвилин (температура розчину <5°C) крізь канюлю додають розчин реактиву Грин'єра (14,4мл 1М розчину в ТГФ, 1,2екв), одержаний з реакції 4-бром-1,2-(метилendioкси)бензолу з Mg в ТГФ) і суміш перемішують при 25°C протягом 2,5 годин. Суміш крізь канюлю переносять у холодну (0°C) знегажену водну 2 н HCl (35мл, 5,8екв), розбавляють толуолом (10мл) та шари поділяють. Органічний шар промивають соляним розчином (20мл), сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують з одержанням продукту з виходом 83%.

Розчин 4-бром-1,2-(метилendioкси)бензолу (2,2мл, 18ммоль) в знегаженому ТГФ (50мл) охолоджують до -78°C та додають n-BuLi (11,3мл 1,6М розч., 1,2екв). Після перемішування протягом 50 хвилин при -50°C поволи додають розчин N-метокси-N-метилхлорацетаміду 3b (2,06г, 15ммоль) в знегаженому ТГФ (14мл), та суміш витримують 1 годину при -20°C. Суміш крізь канюлю переносять у холодну (0°C) знегажену водну 2 н HCl (37,5мл, 5,0екв), розбавляють етилацетатом (20мл) і шари поділяють. Органічний шар промивають соляним розчином (20мл), су-

шать ( $MgSO_4$ ), фільтрують та концентрують з одержанням продукту з виходом 76%.

<sup>1</sup>H-ЯМР ( $CDCl_3$ , 30МГц)  $\delta$  4,62 (с, 2H), 6,06 (с, 2H), 6,86 (д, 1H, J=8,1Гц), 7,41 (д, 1H, J=1,8Гц), 7,54 (м, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  45,76, 102,16, 108,17, 108,26, 125,08, 128,91, 148,49, 152,59, 189,28.

#### Приклади 3-5

За методиками прикладів 1 та 2 з використанням реагентів, названих в таблиці 1, одержали відповідний продукт.

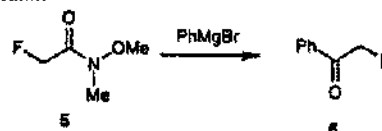
#### Приклад 6

Розчин фенілацетилену (2,0мл, 18ммоль) в знегаженому ТГФ (30мл) охолоджують до -78°C та додають n-BuLi (11,3мл, 1,6М розч., 1,5екв). Після перемішування впродовж 20 хвилин розчину дають нагрітись до -20°C. Поволі додають розчин N-метокси-N-метилхлорацетаміду 3b (1,65г, 12ммоль) в знегаженому ТГФ (13мл), та суміш витримують 15 хвилин при -20°C, а потім 45 хвилин - при -10°C. Суміш крізь канюлю переносять у холодну (0°C) знегажену водну 2 н HCl (35мл, 5,8екв), розбавляють етилацетатом (10мл) і шари поділяють. Органічний шар промивають соляним розчином (20мл), сушать ( $MgSO_4$ ), фільтрують і концентрують. Після хроматографії на силікагелі (973 гексани і етилацетат) виділяють сполуку з виходом 86%.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $CDCl_3$ , 300МГц)  $\delta$  4,33 (с, 2H), 7,41 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,62 (м, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  49,53, 85,55, 95,40, 119,22, 128,79 (2C), 131,46, 133,40 (2C), 178,89.

Цю хімію було розповсюджено на одержання  $\alpha$ -монофторкетонів шляхом реакції металоорганічних реагентів з N-метокси-N-метилхлорацетамідом (5). Наприклад, фенацетилфторид (6) одержали з виходом 88% шляхом реакції 5 фенілмагнійбромідом. Можуть бути можливими численні інші напрямки розвитку цієї хімії.



Отже, описано практичний синтез N-метокси-N-метилхлорацетаміду 3b та показано, що ця сполука у чистий спосіб реагує з реактивом Грин'єра та літіюорганічними реагентами з одержанням  $\alpha$ -монохлоркетонів з високим виходом. Можливість рецикувати N,O-диметилгідроксиамін високоефективним чином підвищує ефективність витрат і робить цю методику особливо привабливою для великомасштабного синтезу.

#### Приклад 7

Одержання N-метокси-N-метилхлорацетаміду (3b).

До холодного (0°C) розчину  $K_2CO_3$ , який перемішують (62,4г, 450ммоль) в  $H_2O$  (250мл) поспідовно додають гідрохлорид N,O-диметилгідроксиаміну (20г, 205ммоль) та органічний розчинник (250мл, толуол або MTBE). Одержану двофазну суміш охолоджують до -5°C і протягом 5хв додають хлорацетилхлорид (19,6мл, 246ммоль) температуру розчину підтримують нижче 0°C. Суміш, що енергійно пере-

мішують, дозволяють нагрітися до 15°C протягом 30 хвилин, шари поділяють та водний шар екстрагують органічним розчинником (3×100мл, толуол або МТВЕ). Об'єднані органічні екстракти концентрують (МТВЕ як розчинник) з одержанням аміду 3b (26,8г, 95%) у вигляді білої твердої ре-

човини. В альтернативному випадку, об'єднані органічні екстракти (толуол використовують як розчинник) концентрують до 250 мл, щоб провести азеотропне сушіння (вміст води 100мкг/мл), і розчин 3b безпосередньо використовують в реакціях з металоорганічними реагентами