



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07C 213/02 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017140021, 02.11.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.11.2017

Дата регистрации:
23.05.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.11.2017

(45) Опубликовано: 23.05.2018 Бюл. № 15

Адрес для переписки:
656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61, ФГБОУ ВО
"Алтайский государственный университет",
ЦРТПТТУИС

(72) Автор(ы):

Сысоев Александр Владимирович (RU),
Мороженко Юрий Васильевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Алтайский государственный
университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 4137268, 30.01.1979. US 4792630,
20.12.1988. SU 210177, 06.02.1968.

(54) Способ получения диалкилацеталей аминокетальдегида восстановлением диалкилацеталей азидоацетальдегида трифенилфосфином

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органического синтеза, конкретно к способу получения диметил-, диэтил-, дипропил- и дибутилацеталей аминокетальдегида, которые могут найти применение в качестве полупродуктов в синтезе биологически активных соединений. Способ характеризуется тем, что диметил-, диэтил-, дипропил- и дибутилацетали аминокетальдегида получают восстановлением

соответствующих диметил-, диэтил-, дипропил- и дибутилацеталей азидоацетальдегида трифенилфосфином при мольном соотношении диалкилацеталь азидоацетальдегида-трифенилфосфин=1:1,5 и используют метанол в качестве растворителя. Предлагаемый способ позволяет получать целевые продукты с высоким выходом при низкой продолжительности процесса и высокой безопасности. 7 пр.

RU 2 654 853 C1

RU 2 654 853 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 217/40 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07C 213/02 (2006.01)

(21)(22) Application: **2017140021, 02.11.2017**

(24) Effective date for property rights:
02.11.2017

Registration date:
23.05.2018

Priority:

(22) Date of filing: **02.11.2017**

(45) Date of publication: **23.05.2018** Bull. № 15

Mail address:

**656049, g. Barnaul, pr. Lenina, 61, FGBOU VO
"Altajskij gosudarstvennyj universitet",
TSRTPTTUIS**

(72) Inventor(s):

**Sysoev Aleksandr Vladimirovich (RU),
Morozhenko Yuriy Vasilevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Altajskij gosudarstvennyj
universitet" (RU)**

(54) **METHOD OF PRODUCTION AMOLOACETHALDEHYDE DIALKYL ACETALS BY RESTORING AZILOACETHDEHYDE DIALKYL ACETALS BY TRIPHYLIPHOSPHIN**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

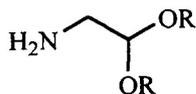
SUBSTANCE: invention relates to the field of organic synthesis, specifically to a process for preparing dimethyl-, diethyl-, dipropyl- and dibutyl acetals of aminoacetaldehyde, which can be used as intermediates in the synthesis of biologically active compounds. Process is characterized by the fact that dimethyl-, diethyl-, dipropyl- and dibutyl acetals of aminoacetaldehyde are obtained by reduction of the

corresponding dimethyl-, diethyl-, dipropyl- and dibutyl acetals of azidoacetaldehyde with triphenylphosphine at a molar ratio of a dialkyl acetal azidoacetaldehyde-triphenylphosphine = 1:1.5 and methanol is used as the solvent.

EFFECT: proposed method makes it possible to obtain the desired products in high yield with a low duration and high safety.

1 cl, 7 ex

Изобретение относится к процессу получения диалкилацеталей аминокетальдегида общей формулы:



В указанной формуле группа R представляет собой линейную алкильную цепь, включающую от 1 до 4 атомов углерода, включая метил, этил, н-пропил, и н-бутил.

Настоящее изобретение относится к области органического синтеза, конкретно к способу получения диалкилацеталей аминокетальдегида. Указанные соединения могут быть использованы в качестве полупродуктов в синтезе биологически активных соединений. Некоторые примеры их использования приведены в [Химико-фармацевтический журнал, 1989, вып. 23, №3, С. 299-302; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, vol. 13, P. 4365-4370].

Наиболее близкими к заявляемому способу по технической сущности и достигаемому результату являются представленные ниже способы получения диалкилацеталей аминокетальдегида.

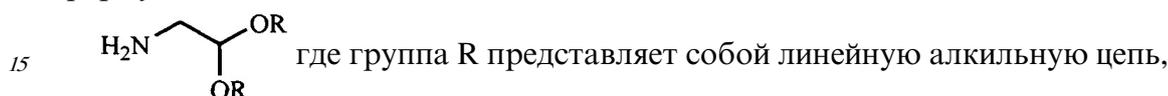
Диалкилацетали аминокетальдегида получают реакцией восстановления диалкоксияцетонитрилов водородом в присутствии никелевого катализатора G49A при температуре 100-140°C и давлении 100-250 атм. Данный способ получения (прототип) описан в [Патент США 4137268, 1979]. Недостатками данного способа являются в первую очередь высокая опасность проведения процесса, обусловленная применением взрывоопасного водорода, токсичного аммиака и проведение процесса под высоким давлением. С другой стороны, процесс характеризуется высокой стоимостью, связанной с длительностью основного процесса, гетерогенно-каталитическим характером протекаемой реакции, применением специальной дорогостоящей аппаратуры, позволяющей проводить процесс с использованием сжиженного аммиака при высоких давлениях и температурах. Выходы диалкилацеталей, полученных данным способом, не превышают 86.3%. Степень чистоты диалкилацеталей аминокетальдегида, которые могут быть получены данным способом, не известна, так как физико-химические константы и спектральные данные, характеризующие чистоту полученных продуктов, в патенте не приводятся.

Другой способ (прототип) получения диалкилацеталей аминокетальдегида заключается в реакции ацеталей галогенацетальдегидов с аммиаком. Его описание приведено в [Патент США 4792630, 1988]. Процесс протекает в водной среде в течение 10-15 часов при температуре 80-120°C и давлении 7-9 атм с выходом до 96.4%. Однако его основными недостатками являются: необходимость работы с летучим и токсичным аммиаком, необходимость утилизации водных растворов галогенаммонийных солей. Данный процесс требует высоких затрат на его проведение, которые обусловлены необходимостью применения специальной дорогостоящей аппаратуры, выполненной из коррозионностойких конструкционных материалов, вследствие образования в процессе реакции большого количества галогенаммонийных солей, и позволяющей проводить процесс при повышенном давлении. Процесс отличается высокой продолжительностью (10-15 часов). Недостатком является также и то, что основной процесс протекает в водной среде, и вследствие того, что диалкилацетали аминокетальдегида характеризуются высокой растворимостью в воде, возникает необходимость их выделения из водной фазы. Это достигается введением дополнительной дорогостоящей стадии азеотропного удаления воды с применением большого количества токсичных и пожароопасных растворителей, что также отрицательным образом сказывается на экономической эффективности процесса в

целом. Кроме того, степень чистоты диалкилацеталей аминокетальдегида также не известна вследствие отсутствия в описании изобретения физико-химических констант и спектральных данных синтезированных диалкилацеталей.

Настоящее изобретение направлено на аппаратурно-технологическое упрощение технологического процесса получения диалкилацеталей аминокетальдегида, повышение универсальности и производительности процесса путем снижения его продолжительности и трудоемкости, при значительном уменьшении количества высокотоксичных и пожаровзрывоопасных реагентов, повышение экологичности процесса путем минимизации образующихся отходов и энергозатрат, требуемых на его осуществление.

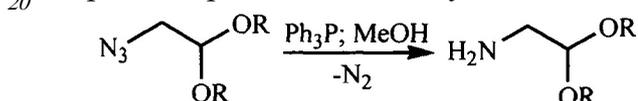
Для устранения недостатков вышеперечисленных способов и решения поставленной задачи предлагается способ получения диалкилацеталей аминокетальдегида, общей формулы:



включающую от 1 до 4 атомов углерода, включая метил, этил, н-пропил, и н-бутил.

Указанная цель достигается восстановлением диалкилацеталей азидоацетальдегида с помощью трифенилфосфина с использованием метанола в качестве растворителя.

Процесс протекает по следующей схеме:



Сущность изобретения заключается во взаимодействии диалкилацеталей азидоацетальдегида с восстанавливающим агентом-трифенилфосфином в метаноле при температуре кипения реакционной массы (65-67°C), причем указанная температура процесса достигается за счет экзотермичности протекаемой реакции и не требует дополнительного нагревания извне. В процессе реакции происходит выделение молекулярного азота. Реакция заканчивается за 1 час, при соотношении диалкилацеталь азидоацетальдегида-трифенилфосфин 1:1.5. Данное соотношение реагентов является оптимальным и при снижении количества трифенилфосфина происходит уменьшение выхода целевых диалкилацеталей аминокетальдегида. С другой стороны, увеличение количества трифенилфосфина не приводит к увеличению выхода целевых продуктов. По окончании реакции от реакционной массы отгоняют метанол при атмосферном давлении и затем от остатка отгоняют диалкилацеталь аминокетальдегида при пониженном давлении. Данным способом были получены диметил-, диэтил-, дипропил-, и дибутилацетали аминокетальдегида.

Отличительными преимуществами заявляемого способа по сравнению с рассмотренными выше прототипами являются:

1. Основной процесс проводится при атмосферном давлении и не требует применения специальной аппаратуры для работы при повышенных давлениях и со сжиженными газами;

2. Процесс характеризуется практически полным отсутствием побочных продуктов и отходов. Образующийся в результате реакции трифенилфосфиноксид может быть регенерирован в исходный трифенилфосфин и использован в процессе повторно. Кроме того, трифенилфосфиноксид является ценным реагентом и применяется во многих отраслях органического синтеза. Метанольный дистиллят, полученный на стадии отгонки растворителя, может быть вновь использован в процессе без какой-либо дополнительной подготовки;

3. В процессе реакции происходит выделение газообразного азота, что положительным образом сказывается на экологичности и безопасности процесса, так как азот является инертным и нетоксичным газом.

4. Основной процесс не требует подведения тепловой энергии извне, так как необходимая температура обеспечивается за счет теплоты, выделяющейся в процессе реакции. Подведение тепловой энергии необходимо только на стадии отгонки метанола и последующей перегонки диэтилацетата аминоацетальдегида;

5. Процесс характеризуется малой продолжительностью по сравнению с прототипами и является полностью гомогенным;

6. Менее трудоемкая и длительная стадия процесса выделения целевых продуктов;

7. Более высокие до 98,1% выходы целевых продуктов.

Далее настоящее изобретение подробно описано в примерах.

ИК-спектры записывают на спектрофотометре Shimadzu FTIR-9600 (NaCl, пленка).

ЯМР-спектры регистрируют на приборе Bruker AM-400 [рабочие частоты 400,13 (^1H) и 100,78 МГц (^{13}C)], в растворах CDCl_3 , внутренний стандарт - ТМС. Масс-спектры регистрируют на приборе Shimadzu LCMS-8030 (режим съемки ESI).

Примеры конкретного осуществления процесса на практике

Пример 1

В одностороннюю круглодонную колбу вместимостью 1 л, снабженную холодильником Димрота, загружают 400 мл метанола, 65.5 г (0.25 моль) трифенилфосфина и 40.0 г (0.25 моль) диэтилацетата азидоацетальдегида (мольное соотношение реагентов 1:1). Через 10 минут начинается экзотермическая реакция, сопровождающаяся выделением азота, в результате чего реакционная масса закипает. Реакция протекает 1 час. По окончании реакции заменяют обратный холодильник на нисходящий и отгоняют метанол с дефлегматором длиной 200 мм при атмосферном давлении, нагревая содержимое колбы на водяной бане. От остатка при пониженном давлении отгоняют диэтилацетат аминоацетальдегида, охлаждая содержимое приемной колбы до минус 5-10°C.

Выход 25.8 г (78.4%).

$T_{\text{кип}}=61-62^\circ\text{C}$ (12 мм. рт. ст). $n_{\text{д}}^{25}=1.4142$.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3378 (NH_2); 2976; 2978 (CH); 1085; 1064 (C-O-C).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 2.83 (2H, д, J=5.8, CH_2NH_2); 3.78 (2H, уш. с, NH_2); 3.27 (6H, с, CH_3); 4.75 (1H, т, J=5.8, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.8 (CH_2NH_2) 53.9 (CH_3); 105.9 (CH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 106 (70) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 2

Получают аналогично примеру 1 исходя из 40 г (0.25 моль) диэтилацетата азидоацетальдегида, 78.6 г (0.3 моль) трифенилфосфина (мольное соотношение реагентов 1:1.2) и 400 мл метанола. Выход 28.5 г (86.5%). Физико-химические константы и спектральные данные продукта идентичны с продуктом, полученным в примере 1.

Пример 3

Получают аналогично примеру 1 исходя из 40 г (0.25 моль) диэтилацетата азидоацетальдегида, 91.7 г (0.35 моль) трифенилфосфина (мольное соотношение реагентов 1:1.4) и 400 мл метанола. Выход 30,7 г (93.2%). Физико-химические константы и спектральные данные продукта идентичны с продуктом, полученным в примере 1.

Пример 4

Получают аналогично примеру 1 исходя из 40 г (0.25 моль) диэтилацетата азидоацетальдегида, 98.9 г (0.38 моль) трифенилфосфина (мольное соотношение реагентов 1:1.5) и 400 мл метанола. Выход 32.2 г (97.8%). Физико-химические константы

и спектральные данные продукта идентичны с продуктом, полученным в примере 1.

Пример 5

Получают аналогично примеру 1 исходя из 40 г (0.31 моль) диметилацетата азидоацетальдегида, 121.8 г (0.46 моль) трифенилфосфина (мольное соотношение реагентов 1:1.5) и 600 мл метанола.

Выход 31.5 г (98.1%).

$T_{\text{кип}}=76-77^{\circ}\text{C}$ (100 мм. рт. ст). $n_{\text{d}}^{25}=1.4142$.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3381 (NH_2); 2971; 2979 (CH); 1085; 1063 (C-O-C).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1.26 (6H, т, $J=7.0$, CH_3); 2.85 (2H, д, $J=5.8$, CH_2NH_2); 3.37 (2H, уш. с, NH_2); 3.58 (4H, к, $J=7.0$, CH_3CH_2); 4.78 (1H, т, $J=5.8$, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15,6 (CH_3); 44.1 (CH_2NH_2); 61.1 (CH_2CH_3); 104.3 (CH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 134 (76) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 6

Получают аналогично примеру 1 исходя из 40 г (0.21 моль) дипропилацетата азидоацетальдегида, 83.8 г (0.32 моль) трифенилфосфина (мольное соотношение реагентов 1:1.5) и 400 мл метанола.

Выход 33.6 г (97.3%).

$T_{\text{кип}}=85-86^{\circ}\text{C}$ (12 мм. рт. ст). $n_{\text{d}}^{25}=1.4186$.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3388 (NH_2); 2967; 2970 (CH); 1086; 1069 (C-O-C).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 0.91 (6H, т, $J=7.5$, CH_3); 1.46-1.48 (4H, м, CH_3CH_2); 2.81 (2H, д, $J=5.8$, CH_2NH_2); 3.42 (2H, уш. с, NH_2); 3.51 (4H, т, $J=7.1$, OCH_2CH_2); 4.82 (1H, т, $J=5.8$, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.4 (CH_3); 21.8 (CH_3CH_2); 43.5 (CH_2NH_2); 58.7 (OCH_2CH_2); 105.6 (CH).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 162 (81) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример 7

Получают аналогично примеру 1 исходя из 40 г (0.18 моль) дибутилацетата азидоацетальдегида, 70.7 г (0.27 моль) трифенилфосфина (мольное соотношение реагентов 1:1.5) и 400 мл метанола.

Выход 34.2 г (97.2%).

$T_{\text{кип}}=111-112^{\circ}\text{C}$ (17 мм. рт. ст). $n_{\text{d}}^{25}=1.4274$.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3385 (NH_2); 2964; 2976 (CH); 1084; 1062 (C-O-C).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 0.92 (6H, т, $J=7.2$, CH_3); 1.40-1.46 (8H, м, CH_2CH_2); 2.86 (2H, д, $J=7.2$, CH_2NH_2); 3.37 (2H, уш. с, NH_2); 3.52 (4H, т, $J=7.1$, OCH_2CH_2); 4.78 (1H, т, $J=7.0$, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.1 (CH_3); 18.8 (CH_3CH_2); 31.76 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 45.2

$(\underline{C}H_2NH_2)$; 62.6 ($O\underline{C}H_2CH_2$); 105.2 ($\underline{C}H$).

Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 190 (74) $[M+H]^+$.

5 Таким образом, приведенными примерами показано, что заявляемый способ получения диалкилацеталей аминокетальдегида позволяет эффективно получать целевые продукты, при этом максимальный выход достигается при мольном соотношении диалкилацеталь азидоацетальдегида-трифенилфосфин 1:1.5. Заявляемый способ получения диалкилацеталей аминокетальдегида по выходу целевых продуктов, технологичности, экономичности и по экологическим показателям, высокой
10 безопасности процесса превосходит известные аналоги и может применяться в органическом синтезе.

(57) Формула изобретения

Способ получения диметил-, диэтил-, дипропил- и дибутилацеталей аминокетальдегида, отличающийся тем, что диметил-, диэтил-, дипропил- и
15 дибутилацетали аминокетальдегида получают восстановлением соответствующих диметил-, диэтил-, дипропил- и дибутилацеталей азидоацетальдегида трифенилфосфином при мольном соотношении диалкилацеталь азидоацетальдегида-трифенилфосфин=1:1,5 и используют метанол в качестве растворителя.

20

25

30

35

40

45