

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **18672**

(13) **С1**

(46) **2014.10.30**

(51) МПК

C 07C 67/14 (2006.01)

C 07C 69/716 (2006.01)

(54)

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭФИРОВ 3-(ФТОРФЕНИЛ)-3-
КЕТОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ**

(21) Номер заявки: а 20120357

(22) 2012.03.12

(43) 2013.10.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Белорусский государственный техно-
логический университет" (ВУ)

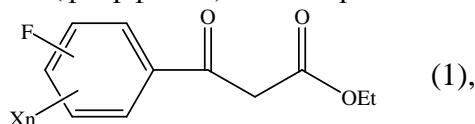
(72) Авторы: Ковганко Владимир Нико-
лаевич; Ковганко Николай Нико-
лаевич (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Белорусский государствен-
ный технологический университет"
(ВУ)

(56) CLAY R.J et al. Synthesis. - 1993. -
No. 3. - P. 290-292.
RU 2058977 C1, 1996.
US 5380860 A, 1995.
US 2008/0221333 A1.
RU 2254328 C1, 2005.
SU 734190, 1980.
BY 14812 C1, 2011.

(57)

Способ получения эфира 3-(фторфенил)-3-кетопропионовой кислоты формулы 1

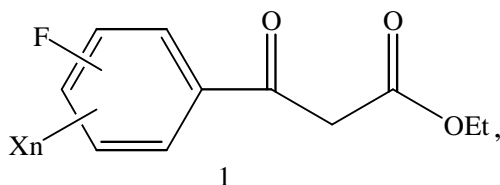


где X представляет собой независимо друг от друга H, F, Cl, неразветвленный или разветвленный C₁-C₁₂-алкил или C₁-C₁₂-алкокси;

n - целое число от 1 до 3;

при котором хлорангидрид соответствующей фторбензойной кислоты подвергают взаимодействию с ацетоуксусным эфиром в присутствии хлорида магния и пиридина, полученный эфир расщепляют под действием аммиака и осуществляют очистку целевого продукта через хелат меди (II).

Изобретение относится к области органической химии, в частности к усовершенствованному способу получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот общей формулы 1



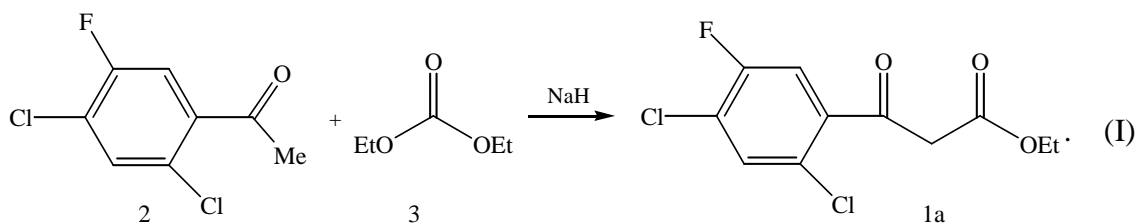
где X представляет собой независимо друг от друга H, F, Cl, неразветвленный или разветвленный C₁-C₁₂-алкил или C₁-C₁₂-алкокси;

n - целое число от 1 до 3.

ВУ 18672 С1 2014.10.30

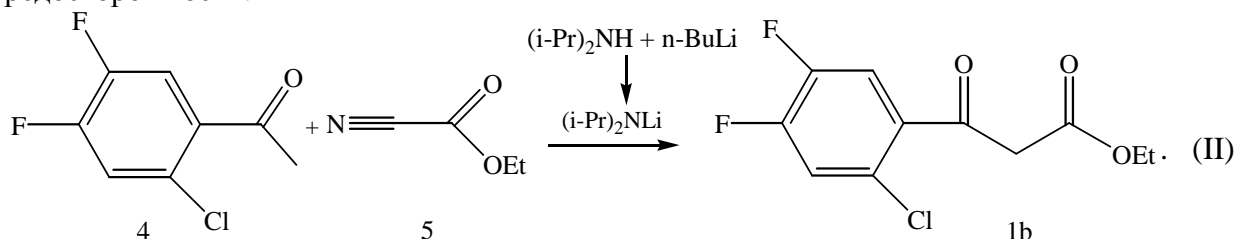
Эфиры 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот типа **1** применяются в качестве промежуточных веществ при химическом синтезе антибактериальных антибиотиков группы фторхинолонов [1, 2].

Известно несколько способов получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1**.



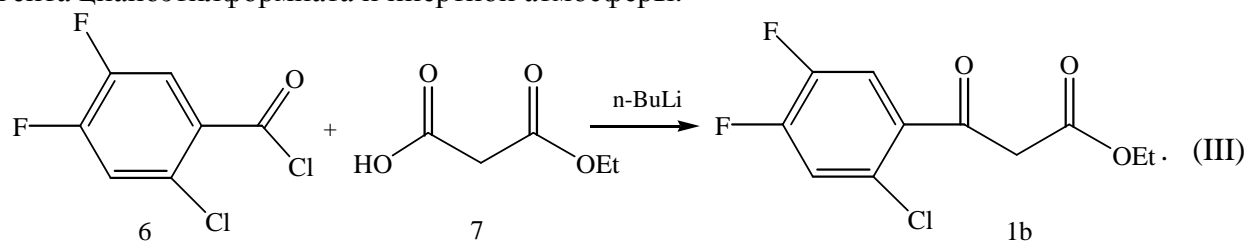
Так, известен способ получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1** в результате конденсации фторзамещенных ацетофенонов с эфирами угольной кислоты, протекающей под действием гидрида натрия [2]. Для реакции используется двадцатипятикратное количество эфиров угольной кислоты. Так, по этому способу при реакции ацетофенона **2** с диэтилкарбонатом **3** получается β -кетозэфир **1a** (реакция I).

Недостатком способа [2] является использование малодоступных соединений, к которым относятся эфиры угольной кислоты. При этом их необходимо брать с существенным избытком по отношению к фторацетофенонам. Еще одним недостатком способа [2] является применение для реакции гидрида натрия, работа с которым из-за его высокой активности и опасности самовоспламенения при контакте с водой требует специальных мер предосторожности.



Известен способ получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1**, заключающийся в конденсации фторацетофенонов с цианоэтилформиатом в тетрагидрофуране в присутствии N,N-диизопропиламида лития в качестве катализатора и последующей очистке сырого продукта реакции методом колоночной хроматографии на силикагеле [3]. По данному методу в результате реакции 2-хлор-4,5-дифторацетофенона **4** с цианоэтилформиатом **5** с выходом 61 % получен β -кетозэфир **1b**.

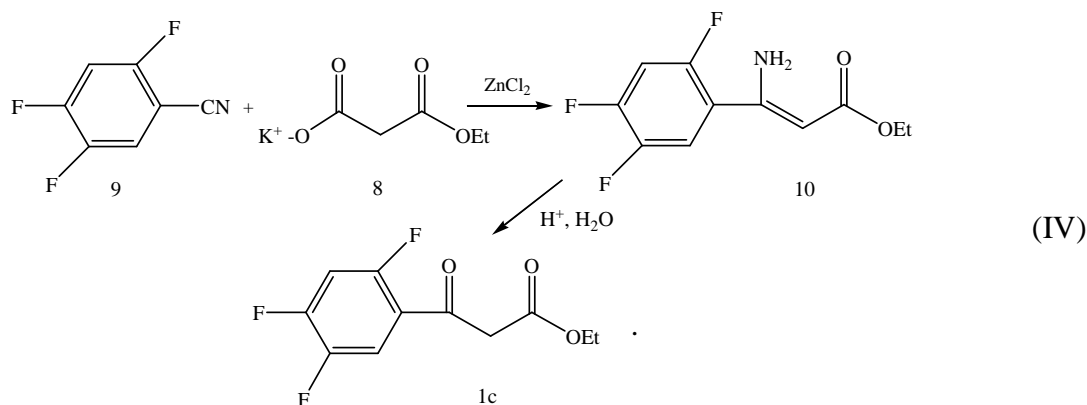
Недостатком указанного способа [3] является необходимость проведения реакции конденсации при очень низкой температуре (-78 °C). Еще одним недостатком данного способа является применение в качестве оснований N,N-диизопропиламида лития. Это вещество получается в результате взаимодействия диизопропиламина с н-бутиллитием, который является легковоспламеняющимся реагентом и работа с которым требует специальных мер предосторожности. Существенным недостатком способа [3] является также необходимость использования при реакции труднодоступного, дорогого и опасного реагента цианоэтилформиата и инертной атмосферы.



Известен способ получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1** в результате конденсации хлорангидридов фторбензойных кислот с моноэтилмалонатом в

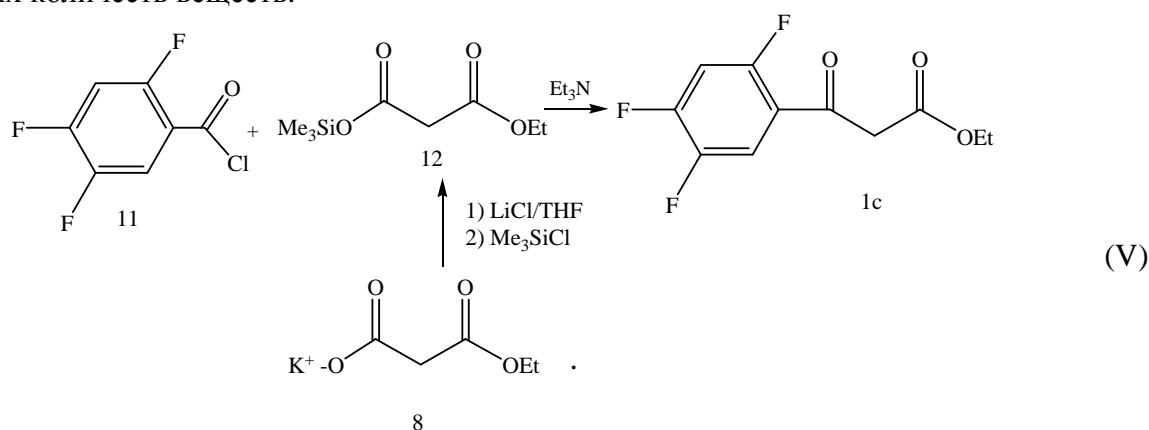
присутствии двух эквивалентов *n*-бутиллития (реакция III) в тетрагидрофуране при -10 °С [3]. По данному методу синтез целевых β-кетоэфиров проводят при первоначальном взаимодействии раствора моноэтилмалоната в тетрагидрофуране с точно взятым количеством *n*-бутиллития в виде раствора в гексане. К полученному дианиону добавляют хлорангидрид фторбензойной кислоты. Таким образом, по данному способу из 2-хлор-4,5-дифторбензоилхлорида 6 и моноэтилмалоната 7 получен β-кетоэфир 1b. Выход соединения 1b по данным работы [3] составляет 67 %.

Основными недостатками данного способа [3] являются необходимость применения больших количеств пожароопасного реагента *n*-бутиллития, пониженной температуры реакции (-10 °С) и дорогого и пожароопасного растворителя тетрагидрофурана. Существенным недостатком данного способа является также применение для реакции труднодоступного реагента моноэтилмалоната.



Известен способ (схема IV) получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот 1 в результате взаимодействия замещенных нитрилов с калиевой солью моноэтилмалоната 8 в присутствии хлорида цинка с последующим гидролизом образующегося енаминоэфира [4]. Например, способ [4] использовали для получения замещенного β-кетоэфира 1с, при этом для гидролиза енаминоэфира 10 использовали взаимодействие с концентрированным раствором соляной кислоты при 90 °С. Полученный при этом сырой продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле.

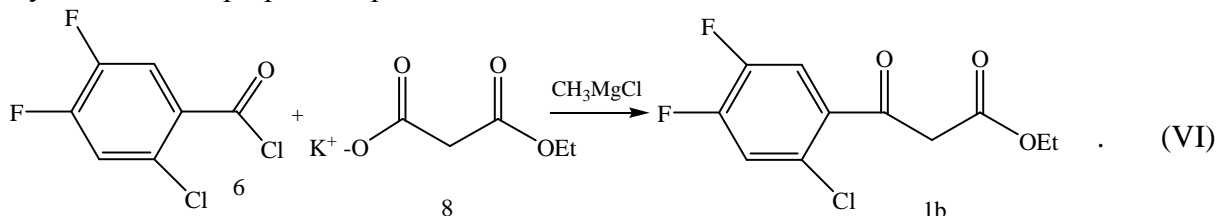
Основными недостатками способа [4] являются необходимость применения труднодоступных реагентов - нитрилов фторбензойных кислот (получаются в три стадии из карбоновых кислот) и калиевой соли моноэтилмалоната. Использование колоночной хроматографии для очистки продуктов реакции увеличивает затраты по синтезу эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот 1 и затрудняет применение данного метода для больших количеств веществ.



Известен способ (схема V) получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот 1 в результате конденсации хлорангидридов фторбензойных кислот с триметилсилилэтилмалонатом 12 в присутствии триэтиламина [5]. Для этого вначале калиевую соль моноэтилмалоната подвергают последовательному взаимодействию с хлоридом лития и

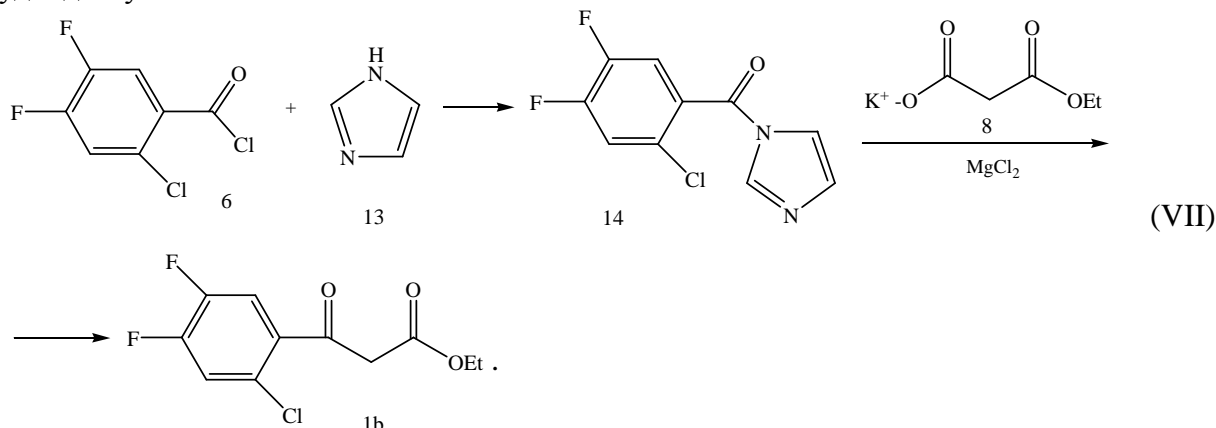
триметилхлорсиланом в тетрагидрофуране. Далее 1,3-дикарбонильное соединение 12 реагирует с хлорангидридом фторбензойной кислоты. Например, по данному способу, исходя из хлорангидрида 11, синтезирован β-кетозфир 1с, выход которого составил 88 %.

Основной недостаток способа [5] заключается в использовании дорогих реактивов - хлорида лития и триметилхлорсилана. Кроме того, использование триметилхлорсилана требует особых мер предосторожности.



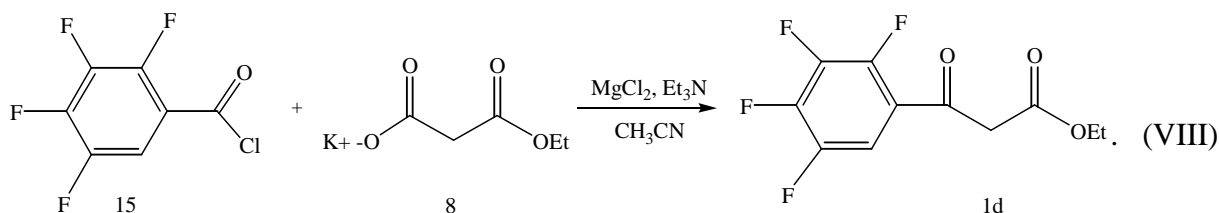
Известен способ (схема VI) получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот 1 в результате конденсации хлорангидридов фторбензойных кислот с калиевой солью моноэтилмалоната в присутствии реактива Гриньяра - метилмагний хлорида [1]. Например, по данному способу, исходя из хлорангидрида 6, синтезирован β-кетозфир 1b.

Судя по приведенным в патенте [1] данным, использование реактива Гриньяра в качестве катализатора позволяет получать соответствующие β-кетозфиры с высокими выходами, но требует особых мер предосторожности из-за возможности самовоспламенения. Это является основным недостатком способа [1]. Также для ацилирования используется труднодоступная калиевая соль моноэтилмалоната.



Известен способ получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот 1 в результате реакции имидазолиламидов фторбензойных кислот с калиевой солью моноэтилмалоната (реакция VII) [1]. По данному методу синтез целевых β-кетозфиров проводят при первоначальном взаимодействии хлорангидрида фторбензойной кислоты с избытком имидазола в тетрагидрофуране в атмосфере азота. Образующийся при этом гидрохлорид имидазола отделяют фильтрованием от амида фторбензойной кислоты. К раствору амида прибавляют калиевую соль моноэтилмалоната 8 и хлорид магния. Реакционную смесь длительное время кипятят при перемешивании в атмосфере азота. Таким образом, по данному способу из бензоилхлорида 6 получен β-кетозфир 1b.

Основными недостатками указанного способа [1] являются применение избытка дорогостоящего имидазола, трудоемкость экспериментальных процедур, связанная с необходимостью отделения гидрохлорида имидазола, применение инертной атмосферы на всех стадиях синтеза. Существенным недостатком данного способа является также применение повышенной температуры на стадии ацилирования калиевой соли моноэтилмалоната.



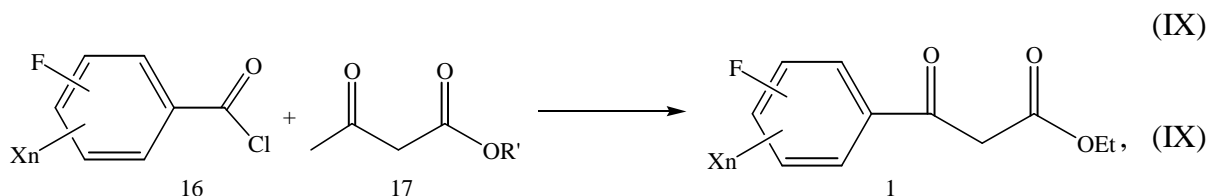
Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату является способ получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот в результате реакции хлорангидридов фторбензойных кислот с калиевой солью моноэтилмалоната (2,1 экв) в ацетонитриле в присутствии хлорида магния (2,5 экв) и триэтиламина (2,2-3,2 экв) в атмосфере азота и последующей очистки продуктов реакции методами дистилляции в вакууме или перекристаллизации из подходящих растворителей (реакция VIII) [6]. Образование конечных продуктов в данном способе происходит в результате двух последовательных реакций: ацилирования моноэфира малоновой кислоты и последующего декарбоксилирования образовавшегося ацильного производного малоната. Так, в результате взаимодействия хлорангидрида тетрафторбензойной кислоты 15 с калиевой солью моноэтилмалоната 8 в ацетонитриле в атмосфере азота получен β -кетоефир 1d. Чистота соединения 1d 96 %. Выход соединения 1d в расчете на хлорангидрид 15 составляет 91 %, в расчете на калиевую соль моноэтилмалоната - около 40 %, на хлорид магния - 36 %, на триэтиламин - 28 %.

Наиболее существенным недостатком метода [6] является применение для синтеза калиевой соли моноэтилмалоната 8. Соединение 8 не является коммерчески доступным. Его необходимо специально получать из уксусной кислоты в результате пятистадийного синтеза, и по этой причине оно является труднодоступным и дорогим. Процесс получения калиевой соли моноэтилмалоната 8 включает следующие стадии: 1) хлорирование исходной уксусной кислоты до монохлорацетата натрия; 2) взаимодействие монохлорацетата натрия с цианидом натрия с образованием циануксусной кислоты; 3) гидролиз циануксусной кислоты до малоновой кислоты; 4) этерификация малоновой кислоты этанолом с образованием диэтилмалоната; 5) частичный гидролиз диэтилмалоната в щелочных условиях до целевого соединения 8. Еще один недостаток данного способа заключается в использовании более чем двухкратных по сравнению с необходимыми по уравнению реакции количеств калиевой соли моноэтилмалоната, хлорида магния и триэтиламина. В работе [6] указывается, что применение для синтеза 3,2 экв триэтиламина является обязательным условием для получения целевого β -кетоефира 1d. Установлено, что при уменьшении количеств триэтиламина до 2,2 экв в условиях реакции образуются не β -кетоефиры, а 3-(ароил)циннаматы [8]. Существенным недостатком данного способа является использование для очистки целевых эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот методов вакуумной дистилляции или перекристаллизации. Это ограничивает применимость данного способа только для получения целевых соединений либо со сравнительно низкими температурами кипения, которые можно подвергать очистке при помощи вакуумной дистилляции, либо с достаточно высокими температурами плавления, которые можно очищать перекристаллизацией. Еще одним недостатком метода-прототипа является необходимость использования инертной атмосферы.

Задача изобретения - упрощение процесса получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот 1.

Поставленная задача достигается тем, что хлорангидриды фторбензойных кислот подвергают взаимодействию с ацетоуксусным эфиром в присутствии хлорида магния и пиридина, полученные 2-(фторароил)ацетоуксусные эфиры расщепляют под действием аммиака и хлорида аммония и очистку целевых продуктов осуществляют через хелаты меди (II).

В заявляемом способе, как и в способе-прототипе [6], в качестве исходных веществ используются хлорангидриды фторбензойных кислот и β-дикарбонильные соединения. Так же как и в прототипе, в заявляемом способе для получения целевых продуктов используется двухстадийная последовательность реакций, заключающаяся в ацилировании β-дикарбонильных соединений хлорангидридами фторбензойных кислот и последующей реакции элиминирования полученных бензоильных производных. По заявляемому способу целевые эфиры 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1** получают в результате реакции хлорангидридов фторбензойных кислот с ацетоуксусными эфирами в метиленхлориде в присутствии хлорида магния и пиридина с образованием 2-(фторбензоил)-ацетоуксусных эфиров, их последующего превращения под действием оснований в целевые эфиры 3-(фторфенил)-3-кетопропионовых кислот **1** и их очистки через образование хелатов по реакции с ацетатом меди и последующего разложения в кислой среде (схема IX). В заявляемом способе на стадии конденсации хлорангидридов фторбензойных кислот с ацетоуксусными эфирами в качестве основания используется пиридин. В качестве основания на стадии элиминирования 2-(фторбензоил)ацетоуксусных эфиров в данном способе могут быть использованы различные основные реагенты, например раствор аммиака.



где X представляет собой независимо друг от друга H, F, Cl, неразветвленный или разветвленный C₁-C₁₂-алкил или C₁-C₁₂- алкокси;

n - целое число от 1 до 3.

По заявляемому методу целевые эфиры 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1** получают с высокими препаративными выходами, судя по всему, не ниже, чем в прототипе [6]. Его основное отличие от прототипа состоит в том, что в нем в качестве β-дикарбонильных соединений используется не малодоступная калиевая соль моноэтилмалоната, а более доступные ацетоуксусные эфиры. Ацетоуксусные эфиры в отличие от калиевой соли моноэтилмалоната получают из уксусной кислоты значительно проще в две стадии: 1) этерификация спиртами с образованием сложных эфиров и 2) реакция конденсации под действием алкоголятов натрия.

Второе существенное отличие от прототипа состоит в методе очистки полученных эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1**. В отличие от прототипа [6] в заявляемом способе целевые продукты очищают в результате селективной для β-дикарбонильных соединений реакции с ацетатом меди (II), протекающей с образованием нерастворимых хелатных комплексов меди и их последующим разложением под действием соляной кислоты. Из-за своей специфичности данный метод позволяет просто отделять целевые эфиры 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1**, которые из-за наличия в структуре β-дикарбонильной группировки обладают способностью образовывать хелатные комплексы от различных примесей, не содержащих данного структурного фрагмента. Поскольку эфиры 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1** имеют высокие температуры кипения и низкие температуры плавления, их очистка по заявляемому способу обладает преимуществом перед перегонкой в высоком вакууме или низкотемпературной перекристаллизацией, которые используются в прототипе [6].

Для лучшего понимания сущности данного изобретения приводятся следующие примеры. Однако возможности применения заявляемого способа получения эфиров 3-(фторарил)-3-кетопропионовых кислот **1** этими примерами не ограничиваются.

Пример 1.

Этиловый эфир 3-(4-фторфенил)-3-кетопропионовой кислоты 1e. К смеси 5,42 г хлорида магния и 6,6 мл (52,04 ммоль) ацетоуксусного эфира в 100 мл метиленхлорида при охлаждении до 0 °С и интенсивном перемешивании прибавляют по каплям 4,6 мл пиридина. Полученную реакционную смесь перемешивают при охлаждении в бане со льдом 15 мин. Затем прибавляют по каплям раствор 4-фторбензоилхлорида в 30 мл метиленхлорида (синтезирован из 7,26 г (51,86 ммоль) 4-фторбензойной кислоты и избытка тионилхлорида). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при охлаждении в бане со льдом, после чего оставляют на ночь при комнатной температуре. К полученному раствору, содержащему продукт ацилирования ацетоуксусного эфира, добавляют 70 мл воды, 40 мл 25 %-ного раствора аммиака и 4,21 г хлорида аммония. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 16 ч, после чего последовательно обрабатывают 150 мл 5 %-ного раствора соляной кислоты и 25 мл концентрированной соляной кислоты. Органический слой отделяют, водный дополнительно экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором хлорида натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 50 мл 2-пропанола. Полученный раствор прибавляют по каплям при кипячении и перемешивании к раствору 7,02 г моногидрата ацетата меди в 150 мл водного 2-пропанола (2:1). Осадок хелата меди отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом. Полученный хелат разлагают 150 мл 5 %-ного раствора соляной кислоты. Выделившийся β-кетозэфир экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт промывают насыщенным раствором хлорида натрия и профильтровывают через слой оксида алюминия. После отгонки растворителя в вакууме получают 5,19 г маслообразного β-кетозэфира 1e. Выход 48 %. УФ-спектр, λ_{макс}, нм: 249 (этанол). Спектр ПМР (дейтеродиоксан, δ, м.д.): кетонная форма 1.19 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4.00 (2H, с, СОСН₂СО); 4.14 (2H, кв, J 7 Гц, ОСН₂), 7.24 (2H, т, J 9 Гц), 8.05 (2H, дд, J₁ 9 Гц, J₂ 6 Гц) {аром. протоны}.

Пример 2.

Этиловый эфир 3-(2-фторфенил)-3-кетопропионовой кислоты 1f. К смеси 7,25 г хлорида магния и 8,8 мл (69,38 ммоль) ацетоуксусного эфира в 150 мл метиленхлорида при охлаждении до 5 °С и интенсивном перемешивании прибавляют по каплям 5,9 мл пиридина. Полученную реакционную смесь перемешивают при охлаждении в бане со льдом 10 мин. Затем прибавляют по каплям раствор 2-фторбензолхлорида в 40 мл метиленхлорида (синтезирован из 9,71 г (69,36 ммоль) 2-фторбензойной кислоты и избытка тионилхлорида). Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 5 °С, после чего оставляют на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой. Отделяют водный слой и дополнительно экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные органические экстракты промывают последовательно насыщенным раствором хлорида натрия и 5 %-ным раствором соляной кислоты. К полученному раствору, содержащему продукт ацилирования ацетоуксусного эфира, добавляют 50 мл 25 %-ного раствора аммиака и 5,66 г хлорида аммония. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 7 ч, после чего разбавляют водой. Органический слой отделяют, водный дополнительно экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные экстракты промывают 5 %-ным раствором соляной кислоты и насыщенным раствором хлорида натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении.

Остаток растворяют в 50 мл 2-пропанола. Полученный раствор прибавляют по каплям при кипячении и перемешивании к раствору 13,52 г моногидрата ацетата меди в 150 мл водного 2-пропанола (2:1). Осадок хелата меди отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом. Полученный хелат разлагают 5 %-ным раствором соляной кислоты. Выделившийся β-кетозэфир экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт промывают насыщенным раствором хлорида натрия и профильтровывают через слой оксида алюминия. После отгонки растворителя в вакууме получают 5,58 г маслообразного β-кетозэфира 1f. Выход

ВУ 18672 С1 2014.10.30

38 %. n_D^{18} 1.4700. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (этанол): 285. Спектр ПМР (дейтеродиоксан, δ , м.д.): кетонная форма 1.93 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 3.97 (2H, с, COCH₂CO); 4.14 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂), 7.21 (1H, м), 7.25-7.30 (1H, м), 7.55-7.61 (1H, м), 7.93 (1H, дт, J₁ 7.7 Гц, J₂ 1.6 Гц) {аром. протоны}.

Источники информации:

1. Патент США 5380860.
2. Патент США 4994599.
3. Заявка EP 0342849.
4. Заявка США 2008/0221333.
5. Патент KR 100372563.
6. Clay R.J., Collom T.A., Karrick G.R., Wemple J. A Safe, Economical Method for the Preparation of β -Oxo Esters. *Synthesis*. - 1993. - No. 3. - P. 290-292 (прототип).