

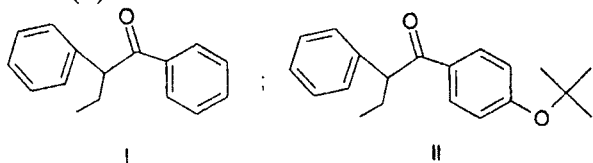
Синтез 2-етил-2-фенілацетофенону алкилюванням дезоксибензоїну

Ю.В. Танчук, В.А. Дорошенко

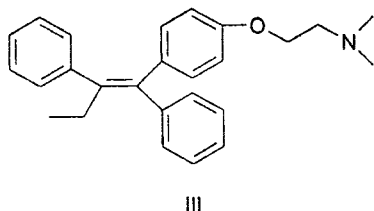
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
Україна, 02094 Київ, вул. Мурманська, 1; факс: (044)573-25-52

Показано, що 2-етил-2-фенілацетофенон, що є напівпродуктом для синтезу відомого протипухлинного препарату "Тамоксифен", зручно одержувати етилюванням дезоксибензоїну бромним етилом в умовах міжфазного каталізу. Розроблено простий спосіб одержання дезоксибензоїну.

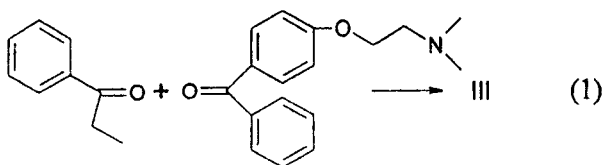
2-Етил-2-фенілацетофенон (2-фенілбутирофенон, 2-етилдезоксibenzoїн) (I) та *n*-метокси-2-етилдезоксibenzoїн (II):



є напівпродуктами у синтезі та виробництві *транс*-1-етил-1,2-дифеніл-2-(*n*-диметиламіноетокси)фенілетиле-ну:



лимоннокисла сіль якого під назвою "тамоксифен" є ефективним антиестрогеном і застосовується як антибластичний препарат для лікування злоякісних пухлин молочної та передміхурової залоз [1, 2]. Зрозуміло, що є різні методи одержання III (далі – тамоксифен) [3–5], але у всіх випадках його молекулу "монтують" (складають) із двох або більше частин (напівпродуктів чи фрагментів). Найцікавішим способом такого монтажу є використання відкритої на початку 80-х років конденсації кетонів (реакція Мак-Маррі) [6], за якою пропіофенон, наприклад, конденсується з пара-(2-диметиламіноетокси)-бензофеноном:

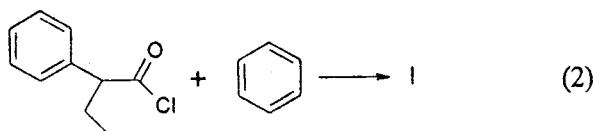


Така незвичайна конденсація відбувається під дією системи TiCl_4/Zn , взятих у співвідношенні 1:3, у середовищі диметоксітану та атмосфері аргону за температури 18 °С. При цьому тамоксифен одержується з високим виходом (88 %), він складається з *Z*- та *E*-

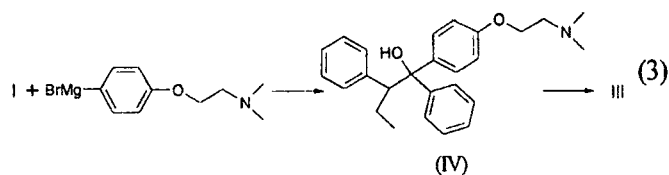
ізомерів у співвідношенні 3:1 [7].

Незважаючи на такі добрі результати (високі виходи та вміст активного *Z*-ізомеру), цим способом тамоксифен не одержують. Використовують давніші методи, виходячи у більшості випадків із фенілоцтової кислоти. Тут варто зупинитися на двох різновидах такого синтезу.

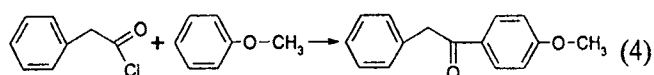
За одним способом [8] бензол ацилюють хлорангідридом 2-етилоцтової (2-фенілмасляної) кислоти, одержуючи I:



що було б дуже добре, але занадто мало доступною є 2-фенілмасляна кислота. Отриманий у такий спосіб I взаємодіє з броммагній-(*n*-диметиламіноетокси)-фенілом майже традиційно перетворюють у тамоксифен, що проходить через проміжну стадію утворення 1,2-дифеніл-2-(*n*-диметиламіноетокси)фенілбутанол-1 (IV):



За другим варіантом [9] доступнішим хлорангідридом фенілоцтової кислоти ацилюють анізол, одержуючи *n*-метоксидезоксибензоїн (V):

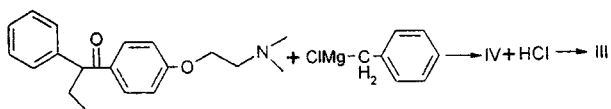
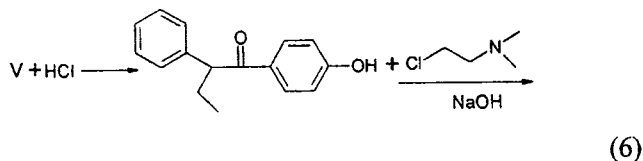


В обох варіантах ацилювання бензолу і анізолу проводять за наявності безводного хлориду алюмінію за реакцією Фріделя–Крафтса, V одержують з високим виходом. Його етилюють:



і проводять у безводному вуглеводневому середовищі за допомогою йодистого етилу та надлишку гідриду натрію. Одержаний таким чином II уже класичним

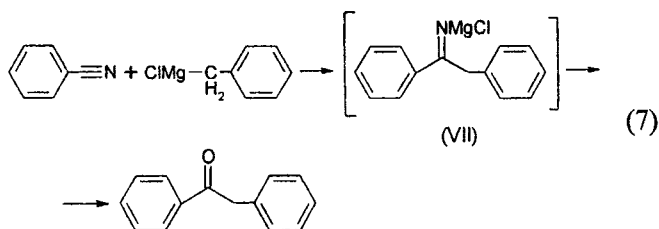
способом перетворюють у 2-етил-*n*-гідроксибензоїн (IV) і відповідно у тамоксифен через стадії алкилювання гідроксильної групи диметиламінохлоретаном-1,2 та дегідратацію алканолу IV [10]:



Отже, вищенаведене (2–6) свідчить, що синтез тамоксифену є складним, багатостадійним, а спростити чи скоротити його, очевидно, можна лише розробивши зручніший спосіб одержання 2-етил-2-фенілацетонону (I).

Як показано на схемі 5, дезоксибензоїни піддаються алкилюванню йодистим етилом. І якщо б у процесі алкилювання можна було б обійтися без гідриду натрію та безводного середовища, то у такий спосіб удалося би значно удосконалити обидві схеми одержання тамоксифену.

Такі спроби відомі давно. Так, ще у XIX ст. V. Meyer і L. Oelkers [11] показали, що етилдезоксibenzoїн (I) можна одержувати під час взаємодії дезоксибензоїну (VIII) із бромистим етилом, якщо реакцію проводити за наявності метилату натрію. Проте експериментальна перевірка цієї методики не дала позитивних результатів, і якщо при цьому утворюється I (його сліди фіксуються на тонкошаровій хроматограмі), то дуже у незначній кількості. Однак ідея алкилювання дезоксибензоїну без використання гідриду натрію виявилася звабливою головним чином тому, що нам вдалося розробити значно простіший (ніж із фенілоцтової кислоти) спосіб одержання дезоксибензоїну:



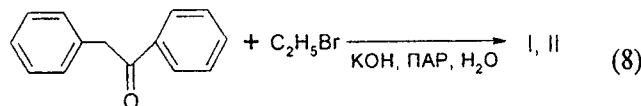
де R = H(V).

Реакцію здійснювали у звичайних умовах магнійорганічного синтезу. Кращим розчинником виявився тетрагідрофуран. Збільшити вихід V і VIII на 5–10 % (до 94–98 % теоретичного на вихідний нітрил) удається, якщо гідроліз проміжного продукту VII проводити водним розчином хлористого амонію.

Тут варто зазначити, що використання бензонітрилу для синтезу дезоксибензоїну має значні переваги перед використанням для цього бензальдегіду чи метилбензоату бо запобігає утворенню побічних продуктів внаслідок глибшого алкилювання, властивого для

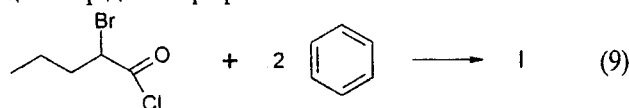
карбонільної та карбметоксильної груп.

Подальші дослідження показали, що одержаний у такий спосіб дезоксибензоїн (V) легко може бути проалкильований тим самим бромистим етилом, якщо алкилювання проводити в умовах міжфазного каталізу [12]; тобто, якщо на суміш дезоксибензоїну з 50%-м водним розчином їдкого натрію та каталітичною кількістю четвертинної амонійної солі (катионна поверхнево-активна речовина – ПАР) подіяти бромистим етилом, то алкілдезоксibenzoїни (I і II) одержуються з виходом до 90 %:



Реакція відбувається за температури 50–60 °С. Процес алкилювання можна контролювати, визначаючи аргентрично кількість іонів броміду, що завжди еквівалентна виходу I та II. Кращим каталізатором міжфазного алкилювання виявилися *n*-додецилтриметиламоній- та *n*-октилбензиддиметиламонійброміди, хоча каталізують процес і більш низькомолекулярні четвертинні солі.

Крім того, у цій роботі зроблено спробу одержати I практично в одну стадію, виходячи із хлорангідриду α -броммасляної кислоти (хлорангідрид), тобто провести одночасне алкилювання та ацилювання бензолу за реакцією Фріделя–Крафта:



Синтез зводиться до поступового додавання бензольного розчину хлорангідриду до суспензії безводного хлориду алюмінію в бензолі. Проте в оптимальних умовах: мольне співвідношення хлорангідрид : бензол : хлорид алюмінію дорівнює 1:10:2,6, температура – 55 °С протягом 3,5 год, I одержано лише з виходом 32 %. Процес супроводжується значним осмоленням, що затрудняє виділення цільового продукту з реакційної суміші.

2-Етил-2-фенілацетонен (2-етилдезоксibenzoїн, I). Розчин 19,2 г (0,1 моль) дезоксибензоїну, 16 г (0,15 моль) бромистого етилу в 50 мл толуолу змішують з 50 мл 50%-го водного розчину їдкого натру, додають 0,001 моль четвертинної солі амонію (ПАР, Кт) і витримують за температури 50–60 °С протягом 4 год і ефективно перемішують. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури верхній органічний шар екстрагують ефіром (тричі по 30–50 мл), ефірні витяжки об'єднують, ефір і толуол відганяють, а осад перекристалізують з бензолу. Вихід 2-етилдезоксibenzoїну у разі використання як каталізатора (Кт): *n*-додецилтриметиламоній-броміду – 20,9 г (93 %); *n*-октилбензиддиметиламонійхлориду – 20,4 г (91 %); бензилтриетиламонійхлориду – 17,0 г (76 %); тетрабутиламонійброміду – 13,7 г (61 %); $T_{\text{пл}}$ 55–57 °С [9]; R_f 0,79 (бензол-петрольний ефір 3:1).

Дезоксибензоїн. До реактиву Гріньяра, одержаного з 25,4 г (0,2 моль) хлористого бензилу в тетрагідрофурані за загальновідомою методикою [13], попередньо охолодженого до 0–5 °С, при перемішуванні додають по краплях розчин 21 г (0,2 моль) свіжоперегнаного бензонітрилу в 40 мл абсолютного тетрагідрофурану. Після завершення дозування реакційну суміш кип'ятять 30 хв, охолоджують до 5–10 °С і виливають у 200 мл 10%-го водного розчину хлористого амонію. Реакційну суміш підкислюють соляною кислотою до рН ~ 2. Органічний шар відділяють, змішавши його з двома ефірними витяжками (по 50 мл), розчинник відганяють, а осад перекристалізують із спирту. Вихід 31,5 г (82 %); $T_{пл}$ 60–61 °С, літ. 60 °С [14].

2-Етилдезоксibenzoїн (I) ацилюванням бензолу хлорангідридом 2-фенілмасляної кислоти. У суспензію 34 г (0,26 моль) безводного хлористого алюмінію в 100 мл сухого бензолу, нагріту до 55 °С, по краплях додають розчин 17,5 г (0,1 моль) хлорангідриду 2-броммасляної кислоти, у 50 мл бензолу нагрівають до 50–60 °С і за цієї температури перемішують протягом 6 год. Реакційну суміш виливають на 200 мл води з льодом, органічний шар відділяють, бензол відганяють, а з темно-коричневого смолоподібного осаду двократною перекристалізацією із петролейного ефіру виділяють 7 г (32 %) 2-етил-дезоксibenzoїну, $T_{пл}$ 54–55 °С, R_f 0,78.

- Jordan V.C., Haldemann B., Allen K.E., *Endocrinology (Baltimore)*, 1981, **108** (4), 1353.
- Pienta K.I., Replogle T., Lehr J.E., *Prostate*, 1995, **26** (5), 270.
- Allen R.E., Palopoli F.P., Schumann E.L., *Пат.* 2914561-4 США, Pub. 24.11.1959.
- Al-Hassan M.Y., *Synthesis Commun*, 1987, (9), 816.
- Brown S.D., Armstrong R.W., *J. Org. Chem.*, 1997, **62** (21), 7076.
- McMurry J.E., *Acc. Chem. Res.*, 1983, (16), 405.
- Col P.L., Scriven C.E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 1986, 475.
- Sohar P., Scheneider G., Abraham, Horvatt T., *Acta chim. Acad. Suentiarum hung.*, 1980, **105** (3), 201.
- Robertson D.W., Katzenllenbogen J.A., *J. Org. Chem.*, 1982, **47** (12), 2387.
- Harper M.J.K., Richardson D.N., Walpole A.L., *Пат.* 1013905, Англія, кл. C07C, Alkene derivatives. Опубл. 22.12.65.
- Meyer V., Oelkers L., *Ber.*, 1888, (21), 1295.
- Демлов Э., Демлов З., *Межфазный катализ*, Москва, Мир, 1987.
- Препаративная органическая химия*, Москва; Ленинград, Химия, 1964.
- Belsteins Handbuch der organischen Chem.* Vierte Aufgabe; Berlin; Heidelberg; New York, 1969, Springer Verlad, 8, IY, 1258a.

Надійшла до редакції 11.12.2002 р.

Синтез 2-етил-2-фенилацетофенона алкилированием дезоксибензоина

Ю.В. Танчук, В.А. Дорошенко

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
Украина, 02094, Киев, ул. Мурманская, 1; факс: (044) 573-25-52

Показано, что 2-этил-2-фенилацетофенон, который является полупродуктом для синтеза известного противоракового препарата "Тамоксифен", удобно получать этилированием дезоксибензоина бромистым этилом в условиях межфазного катализа. Разработан простой способ получения дезоксибензоина.

The synthesis of 2-ethyl-2-phenyl acetophenon by alkylation of desoxybenzoine

Yu.V. Tanchuk, V.A. Doroshenko

Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine,
1, Murmanskaya Str., Kyiv, 02094, Ukraine, Fax: (044) 573-25-52

It has been shown that 2-ethyl-2-phenyl acetophenon used for synthesis of the well known anti cancer drug "Tamoksiphen", can be easily obtained by ethylating desoxybenzoine with brom ethyl under condition of interphase catalysis. A simple procedure for obtaining of the desoxybenzoine has been developed.