



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 18.05.2022)

Пошлина: учтена за 10 год с 10.04.2022 по 09.04.2023. Установленный срок для уплаты пошлины за 11 год: с 10.04.2022 по 09.04.2023. При уплате пошлины за 11 год в дополнительный 6-месячный срок с 10.04.2023 по 09.10.2023 размер пошлины увеличивается на 50%.

(21)(22) Заявка: [2013116254/04](#), 09.04.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.04.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.04.2013

(45) Опубликовано: [20.07.2014](#) Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: О. Матвеева и др. "Селективное нитрование моноалкилзамещенных бензолов" Всероссийская молодежная научная конференция "Актуальные проблемы органической химии" 9-14 июля 2012, Новосибирск. М.М. Goodman et al. "Synthesis and Evaluation of Radioiodinated Terminal p-Iodophenyl-Substituted alpha- and beta-Methyl-Branched Fatty Acids" J. Med. Chem., 1984,

27, p. 390-397. М.М. Goodman et al. "New Myocardial Imaging Agents: Synthesis of 15-(p-Iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic Acid by Decomposition of a 3,3-(1,5-Pentanediy)triazene Precursor" J.Org.Chem., 1984, 49, p.2322-2325. US 4764358 A1, 16.08.1988. RU 2166493 C2, 10.05.2001

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГБОУ ВПО СибГМУ, отдел ИС и В, Зубаревой Н.Г.

(72) Автор(ы):

Юсубов Мехман Сулейманович (RU),
Ларькина Мария Сергеевна (RU),
Дрыгунова Лариса Александровна (RU),
Юсубова Роза Явидовна (RU),
Матвеева Ольга Васильевна (RU),
Афиян Полина Юрьевна (RU),
Третьякова Ольга Николаевна (RU),
Власов Сергей Сергеевич (RU),
Жданкин Виктор Владимирович (US)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ п-ИОДФЕНИЛЖИРНЫХ КИСЛОТ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения п-иодфенилжирных кислот на основе иодониевых солей, соответствующему принципам «зеленой» химии, которые могут применяться в различных областях техники, в том числе в органической и фармацевтической химии, биохимии и в медицине, в частности в качестве радиофармпрепаратов. Способ получения п-иодфенилжирных кислот включает получение промежуточного продукта с последующим введением атома иода, где на первом этапе получают иодониевую соль на основе фенилжирной кислоты и диацетоксиидбензола в среде уксусной кислоты и в присутствии серной кислоты, при температуре загрузки исходных соединений 0-5°C и дальнейшей температуре проведения реакции 20-28°C, при этом получение иодониевой соли проводят при мольном соотношении фенилжирной кислоты и диацетоксиидбензола (ДИБ) 1:1,1, при перемешивании в течение 5 часов, иодониевую соль выделяют в виде малорастворимого в воде иодоний иодида, для этого в реакционную смесь добавляют водный раствор калий иодида, выделившийся при этом осадок иодоний иодида отделяют фильтрацией, далее иодониевую соль разлагают кипячением в толуоле, о завершении разложения судят по растворению кристаллов иодониевой соли, нерастворимых в толуоле, после этого, для выделения п-иодфенилжирной кислоты, в реакционную массу добавляют водный раствор NaHCO₃, отделяют водную фазу, подкисляют серной кислотой, экстрагируют п-иодфенилжирную кислоту этилацетатом, обезвоживают этилацетатную фракцию безводным Na₂SO₄, растворитель отгоняют под вакуумом и получают п-иодфенилжирную кислоту. Способ позволяет со 100%-ной пара-селективностью ввести атом иода в пара-положение ароматического кольца фенилжирной кислоты, исключая образования орто-изомера и получать пара-иодфенилжирные кислоты. Способ прост, не использует высокотоксичных и дорогостоящих соединений, позволяет получать с

высокими выходами п-иодфенилжирные кислоты и является перспективным для производства в промышленном масштабе. 3 з.п. ф-лы, 3 ил., 7 пр.

Изобретение относится к области органической химии, в частности к способам получения п-иодфенилжирных кислот на основе иодониевых солей, соответствующим принципам «зеленой» химии (Green Chemistry), которые могут применяться в различных областях техники, в том числе в органической и фармацевтической химии, биохимии и в медицине, в частности в качестве радиофармпрепаратов (Фиг 1).

Способов получения п-иодфенилжирных кислот, отвечающих принципам «зеленой» химии, известно немного. На сегодняшний день существуют всего два метода селективного введения атома иода в пара-положение 15-фенил-3-R,S-метилпентадекановой кислоты.

Известен способ получения 15-(4-иодфенил)-3-(RS)-метилпентадекановой кислоты, который основан на синтезе триазенов через пара-аминозамещенную жирную кислоту [M.M. Goodman, F.F. Knapp. *New Myocardial Imaging Agents: Synthesis of 15-(p-Iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic Acid by Decomposition of a 3,3-(1,5-Pentanediy)triazene Precursor* // *J. Org. Chem.* 1984. 49, №13. P.2322]. Метод включает в себя четыре стадии: однореакторное таллирование с последующим замещением на нитрозогруппу; восстановление до аминопроизводного; синтез триазена; введение атома иода (Фиг 3).

Главным недостатком этого метода является многостадийность процесса получения и использование высокотоксичного трифторацетат таллия.

Наиболее близким к предлагаемому является способ получения 15-(4-иодфенил)-3-(RS)-метилпентадекановой кислоты [M.M. Goodman, G. Kirsch, F.F. Knapp. *Synthesis and Evaluation of Radioiodinated Terminal p-Iodophenyl-Substituted α - and P-Methyl-Branched Fatty Acids* // *J. Med. Chem.* 1984. 27, №2. P.390-397], в котором первоначально в результате реакции электрофильного замещения пара-селективно вводится атом таллия, который в последующем замещается на иод действием иодид-иона (Фиг 2).

Главным недостатком этого метода является использование высокотоксичного трифторацетат таллия, кроме того, 5% орто-изомера при этом все же образуется.

Метод обеспечивает 95%-ную пара-селективность. Однако использование высокотоксичных солей таллия является существенным недостатком этих методов. В связи с этим является актуальным поиск экологически безопасных методов селективного пара-иодирования фенолжирных кислот.

Новая техническая задача - упрощение способа, повышение селективности способа, повышение его функциональности, позволяющей расширить ассортимент целевых продуктов.

Для решения поставленной задачи в способе получения п-иодфенилжирных кислот, включающем получение промежуточного продукта с последующим введением атома иода, на первом этапе получают иодониевую соль на основе фенолжирной кислоты и диацетоксиидбензола в среде уксусной кислоты и в присутствии серной кислоты, при температуре загрузки исходных соединений 0-5°C и дальнейшей температуре проведения реакции 20-28°C, при этом получение иодониевой соли проводят при мольном соотношении фенолжирной кислоты и диацетоксиидбензола (ДИБ) 1:1.1, при перемешивании в течение 5 часов, иодониевую соль выделяют в виде малорастворимого в воде иодоний иодида, для этого в реакционную смесь добавляют водный раствор калий иодида, выделившийся при этом осадок иодоний иодида отделяют фильтрацией, далее иодониевую соль разлагают кипячением в толуоле, о завершении разложения судят по растворению кристаллов иодониевой соли, нерастворимых в толуоле, после этого для выделения п-иодфенилжирной кислоты в реакционную массу добавляют водный раствор NaHCO₃, отделяют водную фазу, подкисляют серной кислотой, экстрагируют п-иодфенилжирную кислоту этилацетатом, обезвоживают этилацетатную фракцию безводным Na₂SO₄, растворитель отгоняют под вакуумом и получают п-иодфенилжирную кислоту.

Также для получения 6-(4-иодфенил)гексановой кислоты используют фенилгексановую кислоту.

Также для получения 15-(4-иодфенил)пентадекановой кислоты используют фенилпентадекановую кислоту.

Также для получения 15-(4-иодфенил)-3-(RS)-метилпентадекановой кислоты используют фенил-3-(RS)-метилпентадекановую кислоту.

Способ осуществляют следующим образом

Для получения иодониевых солей на основе ДИБ и фенолжирных кислот в качестве фенолжирных кислот используют фенилгексановую, фенилпентадекановую, фенил-3-(RS)-метилпентадекановую кислоты. Синтез иодониевой соли на основе ДИБ и фенолжирной кислоты проводится при комнатной температуре 20-28°C в среде уксусной кислоты и в присутствии концентрированной серной кислоты. Перед введением серной кислоты реакционную массу, содержащую ДИБ, уксусную кислоту и фенолжирную кислоту, охлаждают до 0-5°C. Прикапывание серной кислоты

проводят при температуре 0-5°C. Далее реакцию ведут при комнатной температуре в течение 5 часов при перемешивании реакционной массы. Также, получение иодониевой соли на основе ДИБ и фенолжирной кислоты проводят при следующих мольных соотношениях исходных веществ: фенолжирная кислота - ДИБ - 1:1.1. Также для выделения иодониевой соли, производят замену аниона соли, сульфат-иона на иодид-ион. Иодоний иодиды обладают ограниченной растворимостью в воде, поэтому для выделения иодониевой соли в реакционную массу вводят водный раствор калий иодида и перемешивают в течение часа.

Образовавшийся осадок иодониевой соли отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Также иодониевая соль представляет собой кристаллы бледно-желтого цвета, весьма устойчивые при комнатной температуре, но чувствительные к воздействию света. Поэтому оптимально хранение иодониевой соли в темноте при температуре 10°C. Также в способе получения п-иодфенолжирных кислот иодониевую соль на основе ДИБ и фенолжирной кислоты подвергают термическому разложению, приводящему к образованию п-иодфенолжирной кислоты и иодбензола. Разложение ведут в среде толуола при кипячении. Реакцию завершают при растворении иодониевой соли, т.к. образующаяся при этом п-иодфенолжирная кислота, в отличие от ее иодониевой соли, хорошо растворима в толуоле. Для выделения п-иодфенолжирной кислоты к раствору добавляют водный раствор NaHCO_3 , водную фазу отделяют, подкисляют серной кислотой, затем экстрагируют п-иодфенолжирную кислоту этилацетатом. Этилацетатное извлечение сушат Na_2SO_4 (безводным), растворитель отгоняют под вакуумом.

В предлагаемом способе получения п-иодфенолжирных кислот, иодирование осуществляют в два этапа. Первоначально на основе фенолжирной кислоты и соединения поливалентного иода (СПИ) синтезируют иодониевую соль, которую в последующем подвергают разложению, приводящему к селективному введению атома иода в пара-положение ароматического кольца фенолжирной кислоты.

Отличительные признаки проявили в заявляемой методике совокупности новые свойства, явным образом не вытекающие из уровня техники в данной области и не очевидные для специалиста. Предлагаемая совокупность признаков не описана в патентной и научно-технической литературе. Способ апробирован в лабораторных условиях.

Примеры конкретных способов получения п-иодфенолжирных кислот

Пример 1. Получение 6-(4-иодфенил)гексановой кислоты

Фенолгексановую кислоту (1 ммоль, $m=0.192$ г) и ДИБ (1.1 ммоль, $m=0.355$ г) в 5 мл уксусной кислоты охлаждают до 5°C и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную массу охлаждают до 0-5°C и при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют водный раствор KI (0.350 г в 4 мл воды). Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды фильтрата. Полученные кристаллы иодониевой соли бледно-желтого цвета высушивают в темноте при комнатной температуре. Далее кристаллы вносят в 4 мл толуола, в присутствии 0.035 г KI кипятят в течение 10 минут до полного растворения кристаллов иодониевой соли. К охлажденному раствору добавляют Na_2SO_3 и перемешивают до исчезновения цвета иода в растворе. Для выделения п-иодфенолжирной кислоты к раствору добавляют водный раствор NaHCO_3 , водную фазу отделяют, подкисляют серной кислотой, затем экстрагируют 6-(4-иодфенил)гексановую кислоту этилацетатом (2×10 мл). Этилацетатное извлечение сушат Na_2SO_4 (безводным), растворитель отгоняют под вакуумом. Выход 0.230 г (71%).

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J, Гц): 1.41 (м, 2H,) , 1.64 (м, 4H,) , 2.38 (т, 2H, , J=8.0 Гц), 2.58 (т, 2H, , J=8.6 Гц), 6.80 (д 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 7.61 (д, 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 10.82 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, δ , м.д. (CDCl_3): 24.43 (C³), 28.51 (C⁴), 30.86 (C⁴), 34.02 (C⁵), 35.17 (C⁶), 90.78 ((C-I), 130.46, 137.32, 141.75 (C_{аром}), 179.71 (COOH).

Пример 2. Получение 15-(4-иодфенил)пентадекановой кислоты

Фенолпентадекановую кислоту (1 ммоль, $m=0.320$ г) и ДИБ (1.1 ммоль, $m=0.355$ г) в 5 мл уксусной кислоты охлаждают до 5°C и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную массу охлаждают до 0-5°C и при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют водный раствор KI (0.350 г в 4 мл воды). Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды фильтрата. Полученные кристаллы иодониевой соли бледно-желтого цвета высушивают в темноте при

комнатной температуре. Далее кристаллы вносят в 4 мл толуола, в присутствии 0.035 г KI кипятят в течение 10 минут до полного растворения кристаллов иодониевой соли. К охлажденному раствору добавляют Na_2SO_3 и перемешивают до исчезновения цвета иода в растворе. Для выделения п-иодфенилжирной кислоты к раствору добавляют водный раствор NaHCO_3 , водную фазу отделяют, подкисляют серной кислотой, затем экстрагируют 15-(4-иодфенил)пентадекановую кислоту этилацетатом. Этилацетатное извлечение сушат Na_2SO_4 (безводным), растворитель отгоняют под вакуумом. Выход 0.279 г (62%).

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J, Гц): 1.28 (м, 20H,) , 1.64 (м, 4H,) , 2.37 (т, 2H, , J=8.0 Гц), 2.56 (т, 2H, , J=8.6 Гц), 6.94 (д 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 7.60 (д, 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 10.75 (с, 1H, COOH).

Пример 3. Получение 15-(4-иодфенил)-3-(RS)-метилпентадекановой кислоты

Фенил-3-(RS)-метилпентадекановую кислоту (1 ммоль, m=0.330 г) и ДИБ (1.1 ммоль, m=0.355 г) в 5 мл уксусной кислоты охлаждают до 5°C и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную массу охлаждают до 0-5°C и при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют водный раствор KI (0.350 г в 4 мл воды). Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды фильтрата. Полученные кристаллы иодониевой соли бледно-желтого цвета высушивают в темноте при комнатной температуре. Далее кристаллы вносят в 4 мл толуола, в присутствии 0.035 г KI кипятят в течение 10 минут до полного растворения кристаллов иодониевой соли. К охлажденному раствору добавляют Na_2SO_3 и перемешивают до исчезновения цвета иода в растворе. Для выделения п-иодфенилжирной кислоты добавляют водный раствор Na_2HCO_3 , водную фазу отделяют, подкисляют серной кислотой, затем экстрагируют 15-(4-иодфенил)-3-(RS)-метилпентадекановую кислоту этилацетатом. Этилацетатное извлечение сушат Na_2SO_4 (безводным), растворитель отгоняют под вакуумом. Выход 0.350 г (76%).

Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д., J, Гц): 0.95 (д, 3H, CH_3 , J=7.3 Гц), 1.30 (м, 20H,) , 1.60 (м, 2H,) , 2.07 (м, 1H,) , 2.29 (м, 2H,) , 2.58 (т, 2H, , J=8.6 Гц), 7.04 (д 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 7.63 (д, 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 10.70 (с, 1H, COOH).

Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ , м.д.): 19.72 (CH_3), 26.91 (C^5), 29.23 (C^{13}), 29.64 (C^6), 29.64 (C^{7-12}), 31.31 (C^{14}), 31.54 (C^3), 35.46 (C^{15}), 36.69 (C^4), 41.60 (C^2), 90.52 ((C-I), 130.58, 137.25, 142.55 ($\text{C}_{аром}$), 179.55 (COOH).

Пример 4. Получение 6-(4-иодфенил)гексановой кислоты при 20-28°C

К смеси фенилгексановой кислоты (1 ммоль, m=0.192 г) и ДИБ (1.1 ммоль, m=0.355 г) в 5 мл уксусной кислоты при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Реакционная масса приобретает интенсивно-бурый цвет. Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют водный раствор KI (0.350 г в 4 мл воды). Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды фильтрата. Полученные кристаллы иодониевой соли коричневого цвета высушивают в темноте при комнатной температуре. Далее кристаллы вносят в 4 мл толуола, в присутствии 0.035 г KI кипятят в течение 10 минут до полного растворения кристаллов иодониевой соли. К охлажденному раствору добавляют Na_2SO_3 и перемешивают до исчезновения цвета иода в растворе. Для выделения п-иодфенилжирной кислоты добавляют водный раствор NaHCO_3 , водную фазу отделяют, подкисляют серной кислотой, затем экстрагируют 6-(4-иодфенил)гексановую кислоту этилацетатом (2x10 мл). Этилацетатное извлечение сушат Na_2SO_4 (безводным), растворитель отгоняют под вакуумом. Выход 0.110 г (34%).

Спектр ЯМР ^1C (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J, Гц): 1.41 (м, 2H,) , 1.64 (м, 4H,) , 2.38 (т, 2H, , J=8.0 Гц), 2.58 (т, 2H, , J=8.6 Гц), 6.80 (д 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 7.61 (д, 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 10.82 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, δ , м.д. (CDCl_3): 24.43 (C^3), 28.51 (C^4), 30.86 (C^4), 34.02 (C^5), 35.17 (C^6), 90.78 ((C-I), 130.46, 137.32, 141.75 ($\text{C}_{аром}$), 179.71 (COOH).

Пример 5. Получение 6-(4-иодфенил)гексановой кислоты при времени получения иодониевой соли 2 часа

Фенилгексановую кислоту (1 ммоль, m=0.192 г) и ДИБ (1.1 ммоль, m=0.355 г) в 5 мл уксусной кислоты охлаждают до 5°C и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную массу охлаждают

до 0-5°C и при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют водный раствор KI (0.350 г в 4 мл воды). Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды фильтрата. Полученные кристаллы иодониевой соли бледно-желтого цвета высушивают в темноте при комнатной температуре. Далее кристаллы вносят в 4 мл толуола, в присутствии 0.035 г KI кипятят в течение 10 минут до полного растворения иодониевой соли. К охлажденному раствору добавляют Na₂SO₃ и перемешивают до исчезновения цвета иода в растворе. Для выделения п-иодфенилжирной кислоты добавляют водный раствор NaHCO₃, водную фазу отделяют, подкисляют серной кислотой, затем экстрагируют 6-(4-иодфенил)гексановую кислоту этилацетатом (2×10 мл). Этилацетатное извлечение сушат Na₂SO₄ (безводным), растворитель отгоняют под вакуумом. Выход 0.163 г (51%).

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.41 (м, 2H,) , 1.64 (м, 4H,) , 2.38 (т, 2H, , J=8.0 Гц), 2.58 (т, 2H, , J=8.6 Гц), 6.80 (д 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 7.61 (д, 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 10.82 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, δ, м.д. (CDCl₃): 24.43 (C³), 28.51 (C⁴), 30.86 (C⁴), 34.02 (C⁵), 35.17 (C⁶), 90.78 ((C-I), 130.46, 137.32, 141.75 (C_{аром}), 179.71 (COOH).

Пример 6. Получение 6-(4-иодфенил)гексановой кислоты при времени получения иодониевой соли 8 часов

Фенилгексановую кислоту (1 ммоль, m=0.192 г) и ДИБ (1.1 ммоль, m=0.355 г) в 5 мл уксусной кислоты охлаждают до 5°C и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 8 часов. Затем реакцию массу охлаждают до 0-5°C и при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют водный раствор KI (0.350 г в 4 мл воды). Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды фильтрата. Полученные кристаллы иодониевой соли бледно-желтого цвета высушивают в темноте при комнатной температуре. Далее кристаллы вносят в 4 мл толуола, в присутствии 0.035 г KI кипятят в течение 10 минут до полного растворения иодониевой соли. К охлажденному раствору добавляют Na₂SO₃ и перемешивают до исчезновения цвета иода в растворе. Для выделения п-иодфенилжирной кислоты добавляют водный раствор NaHCO₃, водную фазу отделяют, подкисляют серной кислотой, затем экстрагируют 6-(4-иодфенил)гексановую кислоту этилацетатом (2×10 мл). Этилацетатное извлечение сушат Na₂SO₄ (безводным), растворитель отгоняют под вакуумом. Выход 0.455 г (70.2%).

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.41 (м, 2H,) , 1.64 (м, 4H,) , 2.38 (т, 2H, , J=8.0 Гц), 2.58 (т, 2H, , J=8.6 Гц), 6.80 (д 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 7.61 (д, 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 10.82 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, δ, м.д. (CDCl₃): 24.43 (C³), 28.51 (C⁴), 30.86 (C⁴), 34.02 (C⁵), 35.17 (C⁶), 90.78 ((C-I), 130.46, 137.32, 141.75 (C_{аром}), 179.71 (COOH).

Пример 7. Получение 6-(4-иодфенил)гексановой кислоты при соотношении фенилгексановая кислота - ДИБ - 1:1.5

Фенилгексановую кислоту (1 ммоль, m=0.192 г) и ДИБ (1.5 ммоль, m=0.490 г) в 5 мл уксусной кислоты охлаждают до 5°C и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 0.3 мл концентрированной серной кислоты. Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакцию массу охлаждают до 0-5°C и при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляют водный раствор KI (0.350 г в 4 мл воды). Продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение часа. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре водой до нейтральной среды фильтрата. Полученные кристаллы иодониевой соли светло-коричневого цвета высушивают в темноте при комнатной температуре. Далее кристаллы вносят в 4 мл толуола, в присутствии 0.035 г KI кипятят в течение 10 минут до полного растворения кристаллов иодониевой соли. К охлажденному раствору добавляют Na₂SO₃ и перемешивают до исчезновения цвета иода в растворе. Для выделения п-иодфенилжирной кислоты, к раствору добавляют водный раствор NaHCO₃, водную фазу отделяют, подкисляют серной кислотой, затем экстрагируют 6-(4-иодфенил)гексановую кислоту этилацетатом (2×10 мл). Этилацетатное извлечение сушат Na₂SO₄ (безводным), растворитель отгоняют под вакуумом. Выход 0.200 г (63.2%).

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 1.41 (м, 2H, CH₂³), 1.64 (м, 4H, CH₂^{4,5}), 2.38 (м, 2H, CH₂², J=8.0 Гц), 2.58 (м, 2H, CH₂⁶, J=8.6 Гц), 6.80 (д 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 7.61 (д, 2H_{аром}, J=9.0 Гц), 10.82 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, δ, м.д.

(CDCI₃: 24.43 (C³), 28.51 (C⁴), 30.86 (C⁴), 34.02 (C⁵), 35.17 (C⁶), 90.78 ((C-I), 130.46, 137.32, 141.75 (C_{аром}), 179.71 (COOH).

Обоснование режима

Экспериментальным путем подобран оптимальный температурный режим получения п-иодфенилжирных кислот [6-(4-иодфенил)гексановой кислоты 15-(4-иодфенил)пентадекановой кислоты, 15-(4-иодфенил)-3-(RS)-метилпентадекановой кислоты].

Установлено, что загрузка исходных веществ должна производиться при охлаждении (0-5°C), в дальнейшем реакцию можно проводить при 20-28°C. Увеличение температуры загрузки исходных соединений до 20-28°C приводило к снижению выхода на 37% (пример 1, 4).

Оптимальным соотношением фенилжирной кислоты и ДИБ является 1:1.1, увеличение количества ДИБ снижало селективность процесса, о чем свидетельствует выделение иода в ходе реакции и снижение выхода п-иодфенилжирной кислоты на 7.8% (пример 1, 7).

Оптимальным временем получения иодониевой соли является 5 часов. Уменьшение времени перемешивания фенилжирной кислоты и ДИБ приводило к неполной конверсии фенилжирной кислоты в иодониевую соль, и соответственно, к уменьшению выхода целевой п-иодфенилжирной кислоты на 20%. Увеличение времени реакции до 8 часов практически не изменяло выхода целевого продукта (пример 1, 5, 6).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Фигура 1 - Схема получения п-иодфенилжирных кислот

Фигура 2 - Схема синтеза 15-(p-иодфенил)-3-R,S-метилпентадекановой кислоты

Фигура 3 - Схема синтеза 15-(p-иодфенил)-3-R,S-метилпентадекановой кислоты

Формула изобретения

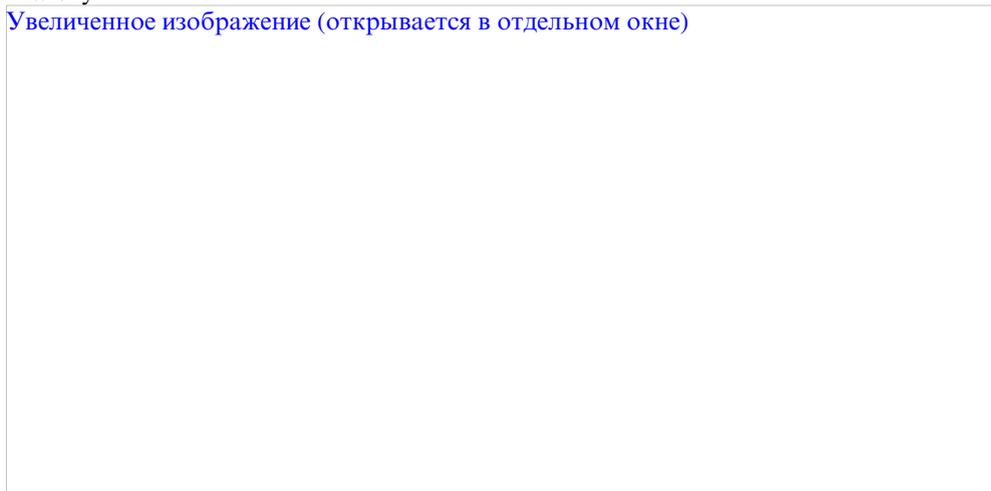
1. Способ получения п-иодфенилжирных кислот, включающий получение промежуточного продукта с последующим введением атома иода, отличающийся тем, что на первом этапе получают иодониевую соль на основе фенилжирной кислоты и диацетоксиидбензола в среде уксусной кислоты и в присутствии серной кислоты, при температуре загрузки исходных соединений 0-5°C и дальнейшей температуре проведения реакции 20-28°C, при этом получение иодониевой соли проводят при мольном соотношении фенилжирной кислоты и диацетоксиидбензола (ДИБ) 1:1.1, при перемешивании в течение 5 часов, иодониевую соль выделяют в виде малорастворимого в воде иодоний иодида, для этого в реакционную смесь добавляют водный раствор калий иодида, выделившийся при этом осадок иодоний иодида отделяют фильтрацией, далее иодониевую соль разлагают кипячением в толуоле, о завершении разложения судят по растворению кристаллов иодониевой соли, нерастворимых в толуоле, после этого, для выделения п-иодфенилжирной кислоты, в реакционную массу добавляют водный раствор NaHCO₃, отделяют водную фазу, подкисляют серной кислотой, экстрагируют п-иодфенилжирную кислоту этилацетатом, обезвоживают этилацетатную фракцию безводным Na₂SO₄, растворитель отгоняют под вакуумом и получают п-иодфенилжирную кислоту.

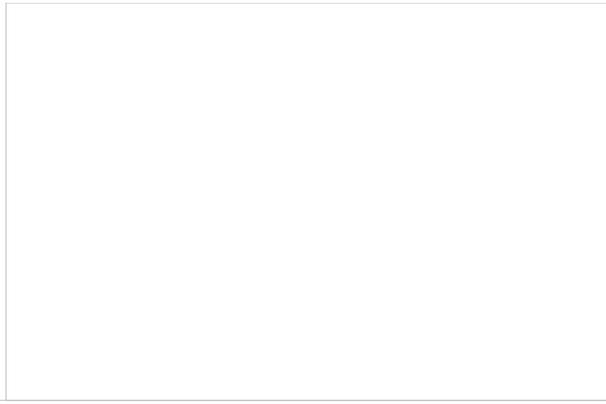
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что для получения 6-(4-иодфенил)гексановой кислоты используют фенилгексановую кислоту.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что для получения 15-(4-иодфенил)фенилпентадекановой кислоты используют фенилпентадекановую кислоту.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что для получения 15-(4-иодфенил)-3-(RS)-метилпентадекановой кислоты используют фенил-3-(RS)-метилпентадекановую кислоту.

[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)





[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)

