



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
C07C 217/90 (2006.01)  
C07C 213/06 (2006.01)  
C07C 213/02 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009124042/04, 23.06.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
23.06.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.06.2009

(45) Опубликовано: 20.01.2011 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Е.П.ФОКИН и др. Синтез метилового эфира 4-карбокси-3',4'-диаминодифенилоксида. Известия Сибирского отделения АН СССР, Серия хим. наук, вып.3, №7, 1969, с.92-95. SU 242906 A1, 05.05.1969. SU 182167 A1, 25.05.1966. SU 259077 A1, 2.12.1969.**

Адрес для переписки:

150000, г.Ярославль, ул. Советская, 14, ГОУ  
ВПО ЯрГУ им. П.Г.Демидова, каф. химии,  
к.х.н. Р.С. Бегунову

(72) Автор(ы):

**Бегунов Роман Сергеевич (RU),  
Зубишина Алла Александровна (RU)**

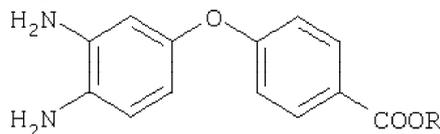
(73) Патентообладатель(и):

**Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова (RU)**

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ 4-(3,4-ДИАМИНОФЕНОКСИ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к улучшенному способу получения сложных эфиров 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислоты общей формулы



где R=CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

которые используются в качестве полупродуктов в синтезе термостабильных полимерных материалов. Целевые соединения получают путем ацилирования 2-нитро-5-хлоранилина уксусным ангидридом, нуклеофильного замещения атома хлора, при взаимодействии с 4-гидроксибензойной кислотой в ДМСО в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,

снятии ацильной защиты аминогруппы в результате щелочного гидролиза, одновременного восстановления и образования сложноэфирной связи 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойной кислоты. При этом ацилирование 2-нитро-5-хлоранилина проводят при температуре 90°C в течение 1 ч и мольном соотношении 2-нитро-5-хлоранилин: уксусный ангидрид =1:2, нуклеофильное замещение атома хлора проводят в течение 8 часов при температуре 105°C и мольном соотношении N-ацетил-5-хлор-2-нитроанилин: 4-гидроксибензойная кислота =1:1.05, снятие ацильной защиты осуществляют в течение 0.5 часа при температуре 60°C в 20% водном растворе KOH, восстановление с одновременным образованием сложноэфирной связи проводят в алифатическом спирте действием раствора SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в

концентрированной соляной кислоте при температуре кипения спирта в течение 1 ч и мольном соотношении 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойная кислота:  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} =$

1:3.35. Способ позволяет уменьшить количество стадий и температуру процесса, а также повысить чистоту и выходы целевых продуктов.

R U 2 4 0 9 5 5 5 C 1

R U 2 4 0 9 5 5 5 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*C07C 217/90* (2006.01)  
*C07C 213/06* (2006.01)  
*C07C 213/02* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009124042/04, 23.06.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**23.06.2009**

Priority:

(22) Date of filing: **23.06.2009**

(45) Date of publication: **20.01.2011 Bull. 2**

Mail address:

**150000, g.Jaroslavl', ul. Sovetskaja, 14, GOU VPO  
JarGU im. P.G.Demidova, kaf. khimii, k.kh.n. R.S.  
Begunovu**

(72) Inventor(s):

**Begunov Roman Sergeevich (RU),  
Zubishina Alla Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

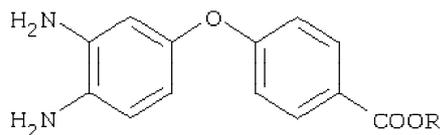
**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovaniya  
Jaroslavskij gosudarstvennyj universitet im.  
P.G. Demidova (RU)**

**(54) METHOD FOR SYNTHESIS OF 4-(3,4-DIAMINOPHENOXY)BENZOIC ACID ESTERS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to an improved method for synthesis of 4-(3,4-diaminophenoxy)benzoic acid esters of general formula



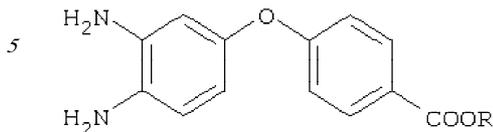
where R = CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, which are used as an intermediate product in synthesis of thermally stable polymer materials. The desired compounds are obtained through acylation of 2-nitro-5-chloroaniline with acetic anhydride, nucleophilic substitution of the chlorine atom during reaction with 4-hydroxybenzoic acid in DMSO in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, removal the acyl protection of the amine group as a result alkaline hydrolysis, simultaneous

reduction and formation of an ester bond of 4-(3-amino-4-nitrophenoxy)benzoic acid. Acylation of 2-nitro-5-chloroaniline is carried out at temperature 90°C for 1 hour and molar ratio of 2-nitro-5-chloroaniline: acetic anhydride = 1:2. Nucleophilic substitution of the chlorine atom is carried out in 8 hours at temperature 105°C and molar ratio of N-acetyl-5-chloro-2-nitroaniline: 4-hydroxybenzoic acid = 1:1.05. Removal of the acyl protection is carried out in 0.5 hours at temperature 60°C in 20% aqueous solution of KOH. Reduction with simultaneous formation of an ester bond is carried out in aliphatic alcohol using a solution of SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O in concentrated hydrochloric acid at boiling point of the alcohol for 1 hour and molar ratio 4-(3-amino-4-nitrophenoxy)benzoic acid: SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O = 1:3.35.

EFFECT: fewer steps, lower process temperature, high purity and output of the end products.

5 ex

Изобретение относится к способу синтеза полиядерных орто-фенилендиаминов, в частности к получению сложных эфиров 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислоты общей формулы



где  $R=CH_3, CH(CH_3)_3,$

которые используются в качестве полупродуктов в синтезе термостабильных полимерных материалов (US 4452972, 5.06.1984; US 4463167, 31.07.1984; US 4535144, 13.08.1985).

Известен способ получения сложных эфиров 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислоты (Фокин Е.П., Сивакова И.Г., Матошина К.И. // Известия Сибирского  
15  
отделения АН СССР. Серия химических наук. Вып.3, №7, 1969, с.92-95), включающий следующие стадии: нуклеофильное замещение атома хлора при взаимодействии 4-нитрохлорбензола с 4-гидроксibenзойной кислотой в ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$  при температуре  $150^\circ C$  в течение 10 ч, образование метилового эфира, получаемого при нагревании 4-(4-нитрофенокси)бензойной кислоты в метаноле в присутствии серной кислоты, восстановление метил 4-(4-нитрофенокси)бензоата чугунными стружками в этиленгликоле при температуре  $140-150^\circ C$  в течение 6 ч, ацилирование метил 4-(4-аминофенокси)бензоата уксусным ангидридом в уксусной кислоте при температуре  $120^\circ C$  в течение 3 ч, нитрование метил 4-(4-ацетиламинофенокси)бензоата в уксусной кислоте дымящей азотной кислотой при температуре  $15-20^\circ C$  в течение 3-4  
20  
ч, снятие ацильной защиты гидроксидом калия при кипячении в метаноле в течение 2-3 минут, восстановление метил 4-(4-амино-3-нитрофенокси)бензоата чугунными стружками в этиленгликоле при температуре  $120^\circ C$  в течение 2 ч.

Недостатками известного способа синтеза сложных эфиров 4-(3,4-  
30  
диаминофенокси)бензойной кислоты являются: применение агрессивных, вредных для здоровья реагентов (концентрированная  $HNO_3$ ), продолжительное время протекания каждой из стадий процесса, а также необходимость создания жестких условий проведения процессов, что неизбежно приводит к снижению степени чистоты и  
35  
выходов получаемых соединений.

Цель изобретения - сокращение количества стадий, оптимизация условий реакций - уменьшение времени и температуры проведения процесса, повышение чистоты и выходов целевых продуктов.

Поставленная цель достигается тем, что в качестве исходного субстрата вместо 4-  
40  
нитрохлорбензола используется 2-нитро-5-хлоранилин. В результате отпадает необходимость в проведении реакции нитрования и сокращается количество процессов восстановления с двух до одного. Это приводит к уменьшению количества стадий получения сложных эфиров 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислоты с 6 до 4.  
45  
Для уменьшения времени и температуры процесса нуклеофильного замещения галогена в 2-нитро-5-хлоранилине проводится снижение дезактивирующего влияния аминогруппы путем ее ацилирования. В качестве восстанавливающего агента используется  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ , что позволяет снизить температуру и время процесса восстановления в два раза. Ацилирование 2-нитро-5-хлоранилина осуществляют уксусным ангидридом при температуре  $90^\circ C$  в течение 1 ч и мольном соотношении 2-нитро-5-хлоранилин: уксусный ангидрид = 1:2, нуклеофильное замещение атома хлора проводят при взаимодействии N-ацетил-5-хлор-2-нитроанилина с 4-гидроксibenзойной  
50

кислотой в ДМСО в присутствии  $K_2CO_3$  в течение 8 часов при температуре  $105^\circ C$  и мольном соотношении N-ацетил-5-хлор-2-нитроанилин: 4-гидроксибензойная кислота =1:1.05, снятие ацильной защиты аминогруппы осуществляют в результате щелочного гидролиза в течение 0.5 часа при температуре  $60^\circ C$  в 20% водном растворе КОН, восстановление с одновременным образованием сложноэфирной связи 4-(3-амино-4-нитрофенокс)бензойной кислоты проводят в алифатическом спирте действием раствора  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  в концентрированной соляной кислоте при температуре кипения спирта в течение 1 ч и мольном соотношении 4-(3-амино-4-нитрофенокс)бензойная кислота:  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ =1:3.35. В результате суммарный выход целевого продукта увеличивается с 27.5% до 74.5%.

Строение и чистоту промежуточных соединений и целевых продуктов анализировали методами ЯМР  $^1H$  - и масс-спектрометрии, определением температуры плавления и элементного состава.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. N-ацетил-5-хлор-2-нитроанилин

17.3 г (0.1 моль) 5-хлор-2-нитроанилина и 18.9 мл (0.2 моль) уксусного ангидрида нагревали при  $90^\circ C$  1 ч. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным изопропиловым спиртом. Выход 19.95 г (93%),

$T_{пл}$  117-119 $^\circ C$ .

Вычислено %: C 44.77; H 3.29; N 16.52.  $C_8H_7ClN_2O_3$ .

Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.11 (с) (3H,  $CH_3$ ), 7.42 (дд) (1H,  $H^4$ ,  $J=8.5$  Гц,  $J=1.0$  Гц), 7.83 (д) (1H,  $H^6$ ,  $J=1.5$  Гц), 8.00 (д) (1H,  $H^3$ ,  $J=10.0$  Гц), 10.33 (с) (1H, NH).

Пример 2. 4-(3-ацетидамо-4-нитрофенокс)бензойная кислота

20.7 г (0.15 моль)  $K_2CO_3$  и 7.2 г (0.0525 моль) 4-гидроксибензойной кислоты в 200 мл ДМСО нагревается при  $75^\circ C$  0.2 ч. После чего прибавляется 10.73 г (0.05 моль) N-ацетил-5-хлор-2-нитроанилина. Реакционная масса перемешивается 8 ч при  $105^\circ C$ .

После охлаждения реакционная смесь выливается в воду и обрабатывается уксусной кислотой до  $pH=6$ . Выход 14.38 г (91%),  $T_{пл}=212-214^\circ C$ .

Найдено %: C 56.59; H 3.73; N 9.01.  $C_{15}H_{12}N_2O_6$ .

Вычислено %: C 56.96; H 3.80; N 8.86.

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.1 (с) (3H,  $CH_3$ ), 6.95 (дд) (1H,  $H^6$ ,  $J=9.5$  Гц,  $J=1.0$  Гц), 7.25 (д) (2H,  $H^{3,5}$ ,  $J=10.0$  Гц), 7.45 (д) (1H,  $H^{2,1}$ ,  $J=1.5$  Гц), 8.05 (д) (2H,  $H^{2,6}$ ,  $J=9.0$  Гц), 8.10 (д) (1H,  $H^{5,1}$ ,  $J=9.5$  Гц), 10.30 (с) (1H, NH), 13.05 (с) (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 316 (100)  $[M]^+$ , 273 (85), 227 (49), 123 (91), 76 (57), 43 (100).

Пример 3. 4-(3-амино-4-нитрофенокс)бензойная кислота 12.64 г (0.04 моль) 4-(3-ацетидамо-4-нитрофенокс)бензойной кислоты перемешивается в 200 мл 20%-ном водном растворе КОН при  $60^\circ C$ . Выпавший осадок отфильтровывается и обрабатывается уксусной кислотой. Выход 10.8 г (99%),  $T_{пл}=243-245^\circ C$ .

Найдено %: C 57.06; H 3.61; N 10.19.  $C_{13}H_{10}N_2O_5$ .

Вычислено %: C 56.93; H 3.65; N 10.22.

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.30 (дд) (1H,  $H^6$ ,  $J=10.0$  Гц,  $J=1.0$  Гц), 6.35 (д) (1H,  $H^{2,1}$ ,  $J=1.5$  Гц), 7.00 (д) (2H,  $H^{3,5}$ ,  $J=9.5$  Гц), 7.55 (с) (2H,  $NH_2$ ), 7.90 (д) (2H,  $H^{2,6}$ ,  $J=10.0$  Гц), 8.00 (д) (1H,  $H^{5,1}$ ,  $J=10.0$  Гц), 13.00 (с) (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 274 (84)  $[M]^+$ , 227 (37), 123 (100), 90 (89), 76 (92).

Пример 4. Изопропил 4-(3,4-диаминофенокс)бензоат

8.22 г (0.03 моль) 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойной кислоты кипятятся в смеси 80 мл изопропилового спирта и 70 мл 36% HCl 1 ч. Затем к кипящему раствору прибавляется 22.6 г (0.10 моль) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в 40 мл 36% HCl. Через 0.5 ч реакционная масса охлаждается и обрабатывается 25%-ным водным раствором аммиака до pH 7-8. Продукт реакции выделяется экстракцией хлороформом и его дальнейшей отгонкой. Выход 7.20 г (84%), T<sub>пл</sub>=92-94°C.

Найдено %: C 67.98; H 6.31; N 9.89. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Вычислено %: C 67.13; H 6.29; N 9.80.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.30 (д) (6 H, CH<sub>3</sub>, J=6.5 Гц), 4.40 (с) (2H, NH<sub>2</sub>), 4.70 (с) (2H, NH<sub>2</sub>), 5.15 (м) (1 H, CH), 6.15 (дд) (1H, H<sup>6</sup>, J=10.0 Гц, J=1.5 Гц), 6.30 (д) (1H, H<sup>2'</sup>, J=1.0 Гц), 6.55 (д) (1H, H<sup>5'</sup>, J=10.0 Гц), 6.95 (д) (2H, H<sup>3,5</sup>, J=9.5 Гц), 7.85 (д) (2H, H<sup>2,6</sup>, J=10.0 Гц). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 286 (48) [M]<sup>+</sup>, 244 (83), 227 (14), 199 (10), 154 (7), 123 (100), 114 (49), 95 (100), 90 (14), 80 (43), 76 (52), 63 (31), 43 (100).

Пример 5. Метил 4-(3,4-диаминофенокси)бензоат получают аналогично примеру 4. Выход 89%. T<sub>пл</sub>=88-90°C.

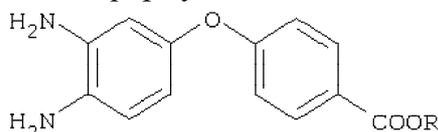
Найдено, %: C 65.21; H 5.40; N 10.67. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Вычислено, %: C 65.11; H 5.42; N 10.85.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.60 (с) (3 H, CH<sub>3</sub>, J=6.5 Гц), 4.45 (с) (2H, NH<sub>2</sub>), 4.75 (с) (2H, NH<sub>2</sub>), 6.15 (дд) (1H, H<sup>6</sup>, J=10.0 Гц, J=1.5 Гц), 6.30 (д) (1H, H<sup>2'</sup>, J=1.5 Гц), 6.55 (д) (1H, H<sup>5'</sup>, J=10.0 Гц), 6.95 (д) (2H, H<sup>3,5</sup>, J=9.5 Гц), 7.90 (д) (2H, H<sup>2,6</sup>, J=10.0 Гц). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 258 (73) [M]<sup>+</sup>, 243 (89), 227 (17), 199 (19), 154 (9), 123 (100), 114 (43), 95 (100), 90 (11), 80 (39), 76(61).

#### Формула изобретения

Способ получения сложных эфиров 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислоты общей формулы



где R=CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

включающий ацилирование 2-нитро-5-хлоранилина уксусным ангидридом, нуклеофильное замещение атома хлора, при взаимодействии с 4-гидроксибензойной кислотой в ДМСО в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, снятие ацильной защиты аминогруппы в результате щелочного гидролиза, одновременное восстановление и образование сложноэфирной связи 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойной кислоты, отличающийся тем, что ацилирование 2-нитро-5-хлоранилина проводят при температуре 90°C в течение 1 ч и мольном соотношении 2-нитро-5-хлоранилин: уксусный ангидрид =1:2, нуклеофильное замещение атома хлора проводят в течение 8 ч при температуре 105°C и мольном соотношении N-ацетил-5-хлор-2-нитроанилин: 4-гидроксибензойная кислота =1:1.05, снятие ацильной защиты осуществляют в течение 0,5 ч при температуре 60°C в 20% водном растворе KOH, восстановление с одновременным образованием сложноэфирной связи проводят в алифатическом спирте действием раствора SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в концентрированной соляной кислоте при температуре кипения спирта в течение 1 ч и мольном соотношении 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойная кислота: SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O=1:3.35.