



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012151966/04, 04.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.12.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.12.2012

(45) Опубликовано: 10.02.2014 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2008/137027 A2, 13.11.2008. EA 8779
B1, 31.08.2007.

Адрес для переписки:

150000, г.Ярославль, ул. Советская, 14,
Ярославский государственный университет
им. П.Г. Демидова, Управление научных
исследований и инноваций

(72) Автор(ы):

**Бегунов Роман Сергеевич (RU),
Валяева Ася Николаевна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Ярославский государственный университет
им. П.Г. Демидова" (RU),
Общество с ограниченной
ответственностью "Хим-Яр" (RU)**

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-{4-АМИНО-2-ХЛОРО-5-[(5-ХЛОРО-2-МЕТИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-6-ИЛ)АМИНО]ФЕНОКСИ}БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения 4-{4-амино-2-хлоро-5-[(5-хлоро-2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)амино]фенокси}-бензойной кислоты, включающий ацилирование 4,5-дихлор-2-нитроанилина уксусным ангидридом, нуклеофильное замещение атома хлора, при взаимодействии двух молекул N-ацетил-4,5-дихлор-2-нитроанилина друг с другом и с 4-гидроксibenзойной кислотой в ДМСО в присутствии K₂CO₃, восстановление 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойной кислоты, причем ацилирование 4,5-дихлор-2-нитроанилина проводят при температуре 90°C в течение 1 ч и мольном соотношении 4,5-дихлор-2-нитроанилин:уксусный ангидрид=1:2,0, нуклеофильное замещение атома хлора

проводят в ДМСО в присутствии K₂CO₃ в течение 3 часов при температуре 110°C и мольном соотношении N-ацетил-4,5-дихлор-2-нитроанилин:4-гидроксibenзойная кислота=2:1, восстановление 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойной кислоты проводят SnCl₂·2H₂O при температуре 110°C в течение 1 ч в ледяной уксусной кислоте и мольном соотношении 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}-бензойная кислота: SnCl₂·2H₂O=1:6.5. Технический результат: разработан высокоэффективный способ получения 4-{4-амино-2-хлоро-5-[(5-хлоро-2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)амино]фенокси}-бензойной кислоты, отличающийся небольшими временными затратами на получение целевого продукта с высоким выходом и высокой чистотой. 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2012151966/04, 04.12.2012**(24) Effective date for property rights:
04.12.2012

Priority:

(22) Date of filing: **04.12.2012**(45) Date of publication: **10.02.2014 Bull. 4**

Mail address:

**150000, g.Jaroslavl', ul. Sovetskaja, 14,
Jaroslavskij gosudarstvennyj universitet im. P.G.
Demidova, Upravlenie nauchnykh issledovanij i
innovatsij**

(72) Inventor(s):

**Begunov Roman Sergeevich (RU),
Valjaeva Asja Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija "Jaroslavskij
gosudarstvennyj universitet im. P.G. Demidova"
(RU),
Obschestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Khim-Jar" (RU)**

(54) METHOD OF OBTAINING 4-{4-AMINO-2-CHLORO-5-[(5-CHLORO-2-METHYL-1H-BENZIMIDAZOL-6-YL)AMINO]PHENOXY}BENZOIC ACID

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

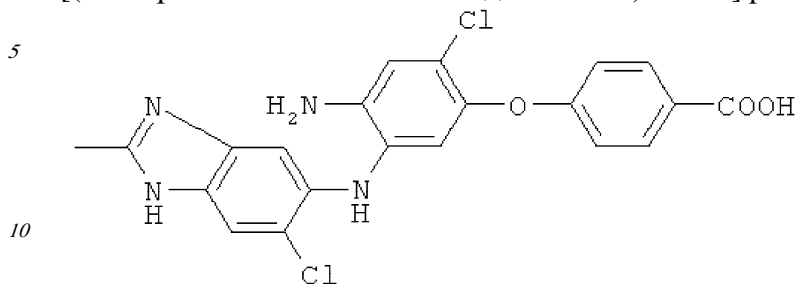
SUBSTANCE: claimed invention relates to method of obtaining 4-{4-amino-2-chloro-5-[(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)amino]phenoxy}benzoic acid, which includes acylation of 4,5-dichloro-2-nitroaniline with acetic anhydrite, nucleophilic substitution of chlorine atom, in interaction of two molecules of N-acetyl-4,5-dichloro-2-nitroaniline with each other and with 4-hydroxybenzoic acid in DMSO in presence of K₂CO₃, reduction of 4-{5-[(5-acetamido-2-chloro-4-nitrophenyl)amino]-2-chloro-4-nitrophenoxy}benzoic acid, with acylation of 4,5-dichloro-2-nitroaniline being carried out at temperature 90°C for 1 h and molar ratio of 4,5-dichloro-2-nitroaniline:acetic anhydrite = 1:2.0, nucleophilic substitution of

chlorine atom is carried out in DMSO in presence of K₂CO₃ for 3 hours at temperature 110°C and molar ratio of N-acetyl-4,5-dichloro-2-nitroaniline:4-hydroxybenzoic acid = 2:1, reduction of 4-{5-[(5-acetamido-2-chloro-4-nitrophenyl)amino]-2-chloro-4-nitrophenoxy}benzoic acid is carried out with SnCl₂·2H₂O at temperature 110°C for 1 h in icy acetic acid and molar ratio 4-{5-[(5-acetamido-2-chloro-4-nitrophenyl)amino]-2-chloro-4-nitrophenoxy}benzoic acid: SnCl₂·2H₂O = 1:6.5.

EFFECT: highly effective method of obtaining 4-{4-amino-2-chloro-5-[(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)amino]phenoxy}benzoic acid, characterized by small time consumption on obtaining target product with high output and high purity.

3 ex

Изобретение относится к способу синтеза мономеров для ароматических конденсационных полимеров типа АБ, в частности к получению 4-{4-амино-2-хлоро-5-[(5-хлоро-2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)амино]фенокси}бензойной кислоты.



Известными аналогами данного соединения являются 3,4-диаминобензойная кислота и 4-(3,4-диаминофенокси)бензойная кислота. Подобные мономеры
 15 используются для получения полибензимидазолов (АБ-ПБИ). Последние, после их допирования минеральными кислотами, применяются в качестве протонпроводящих мембран для топливных элементов (Asensio J.A., Borros S., Gomez-Romero P. // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2002. V.40. №21. P.3703; Kim H.-J., Cho S.Y., An S.J., Eun Y.C., Kim J.-Y., Yoon H.-K., Kweon H.-J., Yew K.H. // Macromol. Rapid Commun. 2004. V.25. №8. P.894; Asensio J.A., Borros S., Gomez-Romero P. // J. Electrochem. Soc. 2004. V.151. №2. P.A304 -A310; Uchida H., Yamada Y., Asano N., Watanabe M., Litt M. // Electrochemistry. 2002. V.70. P.943; Yang J., He R., Che Q., Gao X, Shi L. // Polym. Int. 2010, 59, 1695-1700; Лейкин А.Ю., Русанов А.Л., Бегунов Р.С., Фоменков А.И. // Высокомолекулярные соединения, 2009, том 51, №7, с.1264-1268; US Patent 5599639. Sansone M.J., Onorato F.J., Ogata N., (1997)). К недостаткам мембран, полученных на основе 3,4-
 20 диаминобензойной или 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислот, относится невысокая протонная проводимость, которая определяется количеством допигента в полимерной матрице. Увеличение протонной проводимости достигается введением дополнительных центров для допирования, каковыми являются бензимидазольные фрагменты, находящиеся в виде боковых подвесок к главной полимерной цепи (Патент РФ 2364439. Лейкин А.Ю., Лихачев Д.Ю., Русанов А.Л. (2009); Патент РФ 2276160. Лейкин А.Ю., Лихачев Д.Ю., Русанов А.Л. (2006)).

35 Цель изобретения - создание высокоэффективного способа синтеза 4-{4-амино-2-хлоро-5-[(5-хлоро-2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)амино]фенокси}бензойной кислоты, позволяющего минимизировать операционное время процесса и получать целевой продукт с высоким выходом и высокой степени чистоты.

40 Поставленная цель достигается тем, что в качестве исходного субстрата используется 4,5-дихлор-2-нитроанилин. В результате отпадает необходимость в проведении дополнительных стадий нитрования и восстановления. Наличие атома хлора в положении 4 приводит к уменьшению времени и температуры реакции ароматического нуклеофильного замещения галогена в положении 5 в 4,5-дихлор-2-
 45 нитроанилине. Этому же способствует проведение ацилирования аминогруппы, в результате чего снижается ее дезактивирующее влияние на процесс формирования полядерной структуры мономера. Применение в качестве растворителя уксусной кислоты и $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ как восстанавливающего агента позволяет проводить
 50 одновременно и процесс восстановления нитрогруппы до amino- и осуществлять реакцию восстановительной циклизации с образованием бензимидазольного фрагмента. Причем ацилирование 4,5-дихлор-2-нитроанилина проводят при температуре 90°C в течение 1 ч и мольном соотношении 4,5-дихлор-2-нитроанилин:

уксусный ангидрид=1:2.0, нуклеофильное замещение атома хлора проводят в ДМСО в присутствии K_2CO_3 в течение 3 часов при температуре $110^\circ C$ и мольном соотношении М-ацетил-4,5-дихлор-2-нитроанилин: 4-гидроксибензойная кислота = 2:1, восстановление 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойной кислоты проводят $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ при температуре $110^\circ C$ в течение 1 ч в ледяной уксусной кислоте и мольном соотношении 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойная кислота: $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ = 1:6.5. Реализация предложенной схемы получения 4-{4-амино-2-хлоро-5-[(5-хлоро-2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)амино]фенокси}бензойной кислоты позволяет получать целевой продукт с суммарным выходом 70.35%.

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-4,5-дихлор-2-нитроанилин

20.7 г (0.1 моль) 4,5-дихлор-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 23.4 г (94%), $T_{пл}$ $128-131^\circ C$.

Найдено, %: С 38.58; Н 2.43; N 11.20; $C_8H_6Cl_2N_2O_3$.

Вычислено, %: С 38.55; Н 2.40; N 11,25.

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ , м.д., (j, Гц): 2.10 (т) (3H, CH_3 , j=7,35), 7.96 (с) (1H, H^6), 8.28 (с) (1H, H^3), 10.31 (с) (1H, NH). MS, m/z ($I_{отн}$, %): 249 (18) $[M]^+$, 203 (27), 177 (7), 160 (8), 133 (6), 97 (14), 88 (9), 62 (11), 43 (100).

Пример 2. 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойная кислота

25.9 г (0.1875 моль) K_2CO_3 и 5.2 г (0.0375 моль) 4-гидроксибензойной кислоты в 200 мл ДМСО нагревается при $75^\circ C$ 0.2 ч. После чего прибавляется 18.7 г (0.05 моль) N-ацетил-4,5-дихлор-2-нитроанилина. Реакционная масса перемешивается 3 ч при $110^\circ C$. После охлаждения реакционная смесь выливается в воду. Выпавший осадок отфильтровывается, промывается несколько раз водой, сушится и перекристаллизовывается из смеси ДМФА и изопропилового спирта в соотношении 2:1. Выход 17.0 г (87%). $T_{пл}$ $292-306^\circ C$.

Найдено, %: С 48.28; Н 2.82; N 10.59; $C_{21}H_{14}Cl_2N_4O_8$.

Вычислено, %: С 48.37; Н 2.69; N 10.75.

Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ , м.д., (J, Гц): 2.11 (с) (3H, CH_3), 7.13 (с) (1H, H^6), 7.22 (д) (2H, $H^{3,5}$, j=8.76 Гц), 7.80 (с) (1H, $H^{6''}$), 7.97 (д) (2H, $H^{2,6}$, j=8.74 Гц), 8.25 (с) (1H, $H^{3''}$), 8.48 (с) (1H, H^3), 9.39 (с) (1H, NH), 10.26 (с) (1H, $NHCOCH_3$), 13.00 (с) (1H, COOH). MS, m/z ($I_{отн}$, %): 521 (79) $[M]^+$, 480 (3), 474 (12) $[M - NO_2]^+$, 461 (4), 460 (21), 458 (42), 456 (100), 443 (6), 427 (18), 413 (6), 399 (4), 397 (9), 365 (3), 353 (4), 351 (7), 306 (4), 244 (4), 140 (3), 44 (12), 43 (30).

Пример 3. 4-{4-амино-2-хлоро-5-[(5-хлоро-2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)амино]фенокси}бензойная кислота

15.6 г (0.030 моль) 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойной кислоты и 44.1 г (0.195 моль) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ перемешиваются в 200 мл ледяной уксусной кислоты при $110^\circ C$ 1 ч. Затем 180 мл уксусной кислоты отгоняются, а оставшаяся часть обрабатывается 25%-ным водным аммиаком до pH 7-

8. Осадок отфильтровывается и высушивается при 60°C. После чего осадок вносится в 400 мл безводного изопропилового спирта и нагревается до кипения при перемешивании 0.5 ч. Горячий спирт отделяется фильтрованием. После охлаждения спирта выпавший осадок отфильтровывается. Выход 11.4 г (86%), $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$.

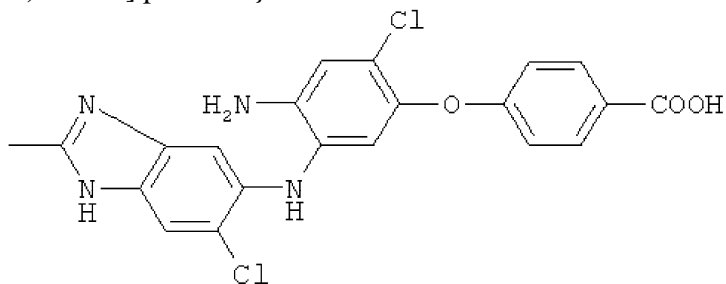
Найдено, %: С 56.73; Н 3.58; N 12.67; $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$.

Вычислено, %: С 56.88; Н 3.61; N 12.64.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.43 (с) (3H, CH_3), 6.42 (с) (1H, H^6), 6.67 (с) (1H, H^3), 6.86 (д) (2H, $\text{H}^{3,5}$, $j=9.03$ Гц), 6.91 (с) (1H, $\text{H}^{7''}$), 6.98 (с) (1H, $\text{H}^{4''}$), 7.89 (д) (2H, $\text{H}^{2,6}$, $J=8.77$ Гц), 8.34 (с) (1H, $\text{NH}(\text{Ph})_2$), 12.11 (с) (1H, $\text{NH}^{3''}$). Сигналы протонов NH_2 - и COOH -групп в спектре ЯМР ^1H отсутствуют ввиду быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 443 (69) $[\text{M}]^+$, 407 (45), 371 (32), 276 (74), 230 (63), 166 (19), 136 (23), 130 (47), 74 (39), 41 (32).

Формула изобретения

Способ получения 4-{4-амино-2-хлоро-5-[(5-хлоро-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил)амино]фенокси}бензойной кислоты



включающий ацилирование 4,5-дихлор-2-нитроанилина уксусным ангидридом, нуклеофильное замещение атома хлора, при взаимодействии двух молекул N-ацетил-4,5-дихлор-2-нитроанилина друг с другом и с 4-гидроксibenзойной кислотой в ДМСО в присутствии K_2CO_3 , восстановление 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойной кислоты, причем ацилирование 4,5-дихлор-2-нитроанилина проводят при температуре 90°C в течение 1 ч и мольном соотношении 4,5-дихлор-2-нитроанилин:уксусный ангидрид=1:2.0, нуклеофильное замещение атома хлора проводят в ДМСО в присутствии K_2CO_3 в течение 3 часов при температуре 110°C и мольном соотношении N-ацетил-4,5-дихлор-2-нитроанилин:4-гидроксibenзойная кислота=2:1, восстановление 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойной кислоты проводят $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ при температуре 110°C в течение 1 ч в ледяной уксусной кислоте и мольном соотношении 4-{5-[(5-ацетидамо-2-хлор-4-нитрофенил)амино]-2-хлоро-4-нитрофенокси}бензойная кислота: $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ =1:6,5.