



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

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009123959/04, 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-карбоксо-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 4-(3,4-ДИАМИНОФЕНОКСИ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к улучшенному способу получения 4-(3,4-диаминофеноксо)бензойной кислоты, которая используется в качестве полупродуктов в синтезе термостабильных полимерных материалов. Целевое соединение получают путем ацилирования 2-нитро-5-хлоранилина уксусным ангидридом, нуклеофильного замещения атома хлора при взаимодействии с 4-гидроксibenзойной кислотой в ДМСО в присутствии  $K_2CO_3$ , снятия ацильной защиты аминогруппы в результате щелочного гидролиза, одновременного восстановления и образования сложноэфирной связи 4-(3-амино-4-нитрофеноксо)бензойной кислоты. Причем 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-гидроксibenзойная кислота=1:1.05, снятие ацильной защиты осуществляют в течение 0.5 часа при температуре 60°C в 20% водном растворе KOH, восстановление проводят действием раствора  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  в концентрированной соляной кислоте при температуре 90°C в течение 1 ч и мольном соотношении 4-(3-амино-4-нитрофеноксо)бензойная кислота: $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ =1:3.35. Способ позволяет получать 4-(3,4-диаминофеноксо)бензойную кислоту за минимальное время с высоким выходом и высокой степени чистоты.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 409 554** (13) **C1**

(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: **2009123959/04, 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 obrazovanija  
Jaroslavskij gosudarstvennyj universitet im.  
P.G. Demidova (RU)**

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

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to an improved method for synthesis of 4-(3,4-diaminophenoxy)benzoic acid, which is used as an intermediate product in synthesis of thermally stable polymer materials. The desired compound is 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  $K_2CO_3$ , 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 is carried out using a solution of  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  in concentrated hydrochloric acid at temperature 90°C for 1 hour and molar ratio 4-(3-amino-4-nitrophenoxy)benzoic acid:  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  = 1:3.35.

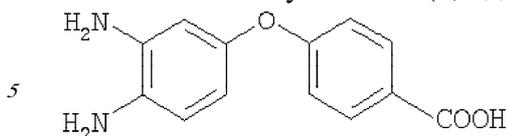
EFFECT: possibility of obtaining acid in minimal time with high output and high degree of purity.

4 ex

R U 2 4 0 9 5 5 4 C 1

R U 2 4 0 9 5 5 4 C 1

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



которая используется при синтезе термостабильных полимерных материалов (US 4414383, 8.11.1983; US 4431796, 14.02.1984; US 4452971, 5.06.1984; US 4483977, 20.11.1984).

10 Цель изобретения - создание высокоэффективного способа синтеза 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислоты, позволяющего минимизировать операционное время процесса и получать целевой продукт с высоким выходом и высокой степени чистоты.

15 Поставленная цель достигается тем, что в качестве исходного субстрата используется 2-нитро-5-хлоранилин. В результате отпадает необходимость в проведении дополнительных стадий нитрования и восстановления. Для уменьшения времени и температуры процесса нуклеофильного замещения галогена в 2-нитро-5-хлоранилине проводится снижение дезактивирующего влияния аминогруппы путем ацилирования. В качестве восстанавливающего агента используется  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , что  
20 позволяет осуществлять процесс восстановления при невысокой температуре в течение 1 ч. Причем ацилирование 2-нитро-5-хлоранилина проводят при температуре  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и мольном соотношении 2-нитро-5-хлоранилин: уксусный ангидрид = 1:1.5, нуклеофильное замещение атома хлора проводят в ДМСО  
25 в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в течение 8 часов при температуре  $105^\circ\text{C}$  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  $60^\circ\text{C}$  в 20% водном растворе  $\text{KOH}$ , восстановление 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойной  
30 кислоты проводят  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  при температуре  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч в концентрированной соляной кислоте и мольном соотношении 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойная кислота:  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  = 1:3.35. Реализация предложенной схемы получения 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислоты позволяет получать целевой продукт с суммарным выходом 76.25%.

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

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

40 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  $90^\circ\text{C}$  1 ч. После охлаждения реакционной массы выпавший осадок отфильтровывали и промывали холодным изопропиловым спиртом. Выход - 19.95 г. (93%),

45  $T_{\text{пл}}$   $117\text{--}119^\circ\text{C}$ . Лит.  $T_{\text{пл}}$   $116\text{--}117^\circ\text{C}$ .

Вычислено %: С 44.77; Н 3.29; N 16.52.  $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.11 (с) (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.42 (дд) (1H,  $\text{H}^4$ ,  $J=8.5$  Гц,  $J=1.0$  Гц), 7.83 (д) (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J=1.5$  Гц), 8.00 (д) (1H,  $\text{H}^3$ ,  $J=10.0$  Гц), 10.33 (с) (1H, NH).

50 Пример 2. 4-(3-ацетида-4-нитрофенокси)бензойная кислота

20.7 г (0.15 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 7.2 г (0.0525 моль) 4-гидроксибензойной кислоты в 200 мл ДМСО нагревается при  $75^\circ\text{C}$  0.2 ч. После чего прибавляется 10.73 г (0.05 моль) N-ацетил-5-хлор-2-нитроанилина. Реакционная масса перемешивается 8 ч при  $105^\circ\text{C}$ .

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

Найдено %: C 56.59; H 3.73; N 9.01;  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$ .

Вычислено %: C 56.96; H 3.80; N 8.86.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.1 (с) (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.95 (дд) (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J=9.5$  Гц,  $J=1.0$  Гц), 7.25 (д) (2H,  $\text{H}^{3,5}$ ,  $J=10.0$  Гц), 7.45 (д) (1H,  $\text{H}^{2'}$ ,  $J=1.5$  Гц), 8.05 (д) (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ,  $J=9.0$  Гц), 8.10 (д) (1H,  $\text{H}^{5'}$ ,  $J=9.5$  Гц), 10.30 (с) (1H, NH), 13.05 (с) (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 316 (100)  $[\text{M}]^+$ , 273 (85), 227 (49), 123 (91), 76 (57), 43 (100).

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

Найдено %: C 57.06; H 3.61; N 10.19;  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ .

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

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.30 (дд) (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J=10.0$  Гц,  $J=1.0$  Гц), 6.35 (д) (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J=1.5$  Гц), 7.00 (д) (2H,  $\text{H}^{3,5}$ ,  $J=9.5$  Гц), 7.55 (с) (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.90 (д) (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ,  $J=10.0$  Гц), 8.00 (д) (1H,  $\text{H}^{5'}$ ,  $J=10.0$  Гц), 13.00 (с) (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 274 (84)  $[\text{M}]^+$ , 227 (37), 123 (100), 90 (89), 76 (92).

Пример 4. 4-(3,4-диаминофенокси)бензойная кислота

8.22 г (0.03 моль) 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойной кислоты и 22.6 г (0.10 моль)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  перемешивают в 100 мл 36% HCl при  $90^{\circ}\text{C}$  1 ч. После охлаждения реакционная смесь подщелачивается 25%-ным водным аммиаком до pH 7-8. Осадок отфильтровывается и высушивается при  $60^{\circ}\text{C}$ . Затем 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 6,66 г (91%),  $T_{пл}=218-222^{\circ}\text{C}$ .

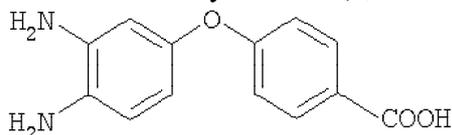
Найдено %: C 63.77; H 4.83; N 11.65;  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ .

Вычислено %: C 63.93; H 4.92; N 11.48.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.15 (дд) (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J=10.0$  Гц,  $J=1.5$  Гц), 6.30 (д) (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J=1.0$  Гц), 6.55 (д) (1H,  $\text{H}^{5'}$ ,  $J=10.0$  Гц), 6.90 (д) (2H,  $\text{H}^{3,5}$ ,  $J=9.5$  Гц), 7.90 (д) (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ,  $J=10.0$  Гц). Сигналы протонов  $\text{NH}_2$ - и COOH-групп в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствуют ввиду быстрого дейтерообмена. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 244 (59)  $[\text{M}]^+$ , 154 (9), 123 (100), 95 (96), 90 (15), 80 (37), 65 (34).

#### Формула изобретения

Способ получения 4-(3,4-диаминофенокси)бензойной кислоты



включающий ацилирование 2-нитро-5-хлоранилина уксусным ангидридом, нуклеофильное замещение атома хлора, при взаимодействии с 4-гидроксибензойной кислотой в ДМСО в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , снятие ацильной защиты аминогруппы в результате щелочного гидролиза, восстановление 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойной кислоты, причем ацилирование 2-нитро-5-хлоранилина проводят при температуре  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и мольном соотношении 2-нитро-5-

хлоранилин: уксусный ангидрид =1:1.5, 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 проводят SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O при температуре 90°C в течение 1 ч в концентрированной соляной кислоте и мольном соотношении 4-(3-амино-4-нитрофенокси)бензойная кислота: SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O=1:3.35.

10

15

20

25

30

35

40

45

50