



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 917** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 211/56, 209/10, 209/62**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2001111401/04, 27.04.2001

(24) Дата начала действия патента: 27.04.2001

(46) Дата публикации: 10.04.2003

(56) Ссылки: ЯХОНТОВ Л.Н., ГЛУШКОВ Р.Г. Синтетические лекарственные средства. - М.: Медицина, 1983, с.224. US 4900325 A, 13.02.1990. US 4102924 A, 25.07.1978. GB 855719 A, 07.12.1960. US 4196146 A, 01.04.1980. RU 2102381 A, 20.01.1998. ВОРОЖЦОВ Н.Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей. - М.: Госхимиздат, 1955, с.327.

(98) Адрес для переписки:
101999, Москва, ГСП-9, Б.Садовая, 1, к.4, ГНЦ
РФ "НИОПИК", Генеральному директору
Г.Н.Ворожцову

(71) Заявитель:

Государственный научный центр Российской
Федерации "НИОПИК"

(72) Изобретатель: Шнер В.Ф.,

Никитенкова Л.П., Петрунина Т.И., Хохлова
В.М., Салов Б.В.

(73) Патентообладатель:

Государственный научный центр Российской
Федерации "НИОПИК"

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-НИТРОДИФЕНИЛАМИНА

(57)

Изобретение относится к органическому синтезу, в частности к способу получения 3-нитродифениламина, который является полупродуктом для синтеза лекарственных препаратов этмозина и этацизина, используемых для лечения инфаркта миокарда и аритмии. Способ заключается в фенилировании 3-нитроацетанилида бромбензолом в присутствии безводного углекислого натрия с использованием в

качестве катализатора однойодистой меди и поверхностно-активного вещества - Твин-80 при непрерывной азеотропной отгонке воды, с последующим удалением избыточного бромбензола и неорганических солей и проведением гидролиза в изопропиловом спирте в присутствии водного гидроксида щелочного металла. Способ позволяет увеличить выход целевого продукта до 92% при одновременном значительном упрощении технологии.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 917** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 211/56, 209/10, 209/62**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001111401/04 , 27.04.2001

(24) Effective date for property rights: 27.04.2001

(46) Date of publication: 10.04.2003

(98) Mail address:
101999, Moskva, GSP-9, B.Sadovaja, 1, k.4, GNTs
RF "NIOPIK", General'nomu direktoru
G.N.Vorozhtsovu

(71) Applicant:

Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr Rossijskoj
Federatsii "NIOPIK"

(72) Inventor: Shner V.F.,

Nikitenkova L.P., Petrunina T.I., Khokhlova
V.M. , Salov B.V.

(73) Proprietor:

Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr Rossijskoj
Federatsii "NIOPIK"

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 3-NITRODIPHENYLAMINE**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, organic synthesis. SUBSTANCE: invention relates to method of synthesis of 3-nitrodiphenylamine that is an intermediate product used for synthesis of medicinal preparations ethmozine and ethacyzin used in treatment of myocardium infarction and arrhythmia. Method involves phenylation reaction of 3-nitroacetanilide with bromobenzene in the presence of anhydrous sodium carbonate using

copper monoiodide as a catalyst and Tween-80 as a surface-active substance in continuous azeotropic water distilling off followed by removal of bromobenzene and inorganic salts excess and hydrolysis that is carried out in isopropyl alcohol in the presence of alkaline metal aqueous hydroxide. Method allows to enhance the yield of end product up to 92% in simultaneous significant simplification of technology. EFFECT: improved method of synthesis. 2 ex

Изобретение относится к органическому синтезу, а именно к способу получения 3-нитродифениламина - полупродукта, используемого в синтезе лекарственных препаратов этмозина и этацизина, применяемых для лечения инфаркта миокарда и аритмии.

Известные методы получения 3-нитродифениламина основаны на взаимодействии 3-нитроацетанилида с бромбензолом в условиях реакции Ульмана.

Впервые этот продукт получен Гольдбергом конденсацией 3-нитроацетанилида с бромбензолом в присутствии поташа, каталитических количеств йодистого калия и медного порошка в нитробензоле при температуре 180-210°C с последующим гидролизом

N-ацетил-3-нитродифениламина спиртовым раствором соляной кислоты. Выход технического продукта 80%, $T_{пл.}$ 100-105°C; после перекристаллизации из спирта $T_{пл.}$ 112°C [Goldberg Y. Ber., 1907, 40, 4541-4543].

Недостатком описанного метода является использование растворителя - нитробензола. Известен способ, в котором 3-нитродифениламин получен без растворителя - нитробензола с промежуточной очисткой N-ацетил-3-нитродифениламина хроматографированием на колонке с окисью алюминия, выход 86,9%, $T_{пл.}$ 108-109°C [Светлаева В.М., Журавлев С.В., Ж.П.Х. 1962, 8, 1857-59]. Способ применяем только в лабораторных условиях.

Наиболее близким по технической сущности является способ получения 3-нитродифениламина реакцией 3-нитроацетанилида с бромбензолом в присутствии поташа и катализе смесью одновалентной меди и медного порошка при температуре 185-210°C с непрерывной отгонкой воды и бромбензола (бромбензол периодически возвращается) в течение 24 часов; с последующей отгонкой избыточного бромбензола с водяным паром, отделением неорганических солей от органической фазы путем разбавления ее горячей водой, отстаивания и разделения слоев (прием двухкратный), растворением органического слоя - технический N-ацетил-3-нитродифениламин - в этиловом спирте, фильтрацией полученного раствора от медного порошка, разбавлением фильтрата 8%-ным водным раствором гидроксида натрия и гидролизом при кипячении, кристаллизацией, фильтрацией, промывкой на фильтре и сушкой продукта. Выход 75% [Л.Н.Яхонтов, Р.Г.Глушков "Синтетические лекарственные средства". М.: Медицина, 1983 г., с.224].

Основными недостатками известного способа являются:

- большое количество операций;
- длительность процесса;
- применение в процессе безводного поташа, работа с которым в промышленных условиях представляет технические трудности;
- способ удаления неорганических солей из органической фазы, увеличивающий

длительность процесса (операции разбавления, отстаивания и разделения фаз - двухкратные);

- недостаточно высокий выход продукта.

Задача предлагаемого изобретения - повышение выхода продукта, упрощение и сокращение длительности технологического процесса,

Поставленная задача решается тем, что в предлагаемом способе фенилирования 3-нитроацетанилида бромбензолом осуществляется в присутствии безводного углекислого натрия и катализаторов - однойвалентной меди и поверхностно-активного препарата (ПАВ) Твин-80, стадию гидролиза ведут в изопропиловом спирте.

Пример 1.

1,08 кг 3-нитроацетанилида, 1,88 кг бромбензола, 0,827 кг углекислого натрия, 0,03 кг однойвалентной меди и 0,1 кг Твин-80 кипятят 20 час. с непрерывной азеотропной отгонкой воды и непрерывным рециклом бромбензола, реакционную массу фильтруют.

К фильтрату прибавляют 4 л воды, нагревают до кипения и отгоняют весь бромбензол в виде азеотропа с водой.

К остатку прибавляют 3,2 л 85%-го изопропилового спирта, 2 л 14%-го водного раствора гидроксида натрия, кипятят 4 часа и оставляют кристаллизоваться. Осадок фильтруют, промывают водой, сушат. Получают 1,18 кг 3-нитродифениламина $T_{пл.}$ 110-112°C, выход 91,5% от теоретического в расчете на 3-нитроацетанилид (лит. $T_{пл.}$ 110-112°C).

Пример 2.

Процесс проводят по примеру 1, но гидролиз осуществляют в присутствии водного раствора гидроксида калия. Выход 3-нитродифениламина - 92% от теоретического (в расчете на 3-нитроацетанилид), $T_{пл.}$ 110-112°C.

Предлагаемый способ позволяет повысить выход целевого продукта с 75% до 92% по сравнению с прототипом, а также существенно упростить технологию, исключив использование в процессе безводного поташа и длительные стадии отстаивания (как правило, образуется трудно разделяющаяся эмульсия и промежуточный слой) и разделения органической и водно-солевой фаз при удалении неорганических солей из реакционной массы путем отмывки водой, и значительно сократить длительность процесса.

Формула изобретения:

Способ получения 3-нитродифениламина фенилированием 3-нитроацетанилида бромбензолом в присутствии безводной углекислой соли щелочного металла и катализатора при непрерывной азеотропной отгонке воды, с последующим удалением из реакционной массы избыточного бромбензола и неорганических солей и гидролизом в спирте в присутствии водного гидроксида щелочного металла, отличающийся тем, что фенилирование проводят в присутствии безводного углекислого натрия, в качестве катализатора используют однойвалентную медь и поверхностно-активное вещество - Твин-80, стадию гидролиза осуществляют в изопропиловом спирте.