



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 21.VIII.1965 (P 110 568)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 20.I.1968

Kl. 12 q, 32/10

MKP C 07 c

UKD

87/54

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Ilona Gruda, mgr Janina Brajtburg

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania dwufenyloaminy oraz jej 3-podstawionych pochodnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwufenyloaminy oraz jej 3-podstawionych pochodnych o wzorze podanym na rysunku, w którym x oznacza wodór, chlorowec, grupę oksyalkilową lub tioalkilową. Wymienione związki są stosowane jako produkty pośrednie, np. w syntezie fenotiazyny i jej pochodnych.

Znany sposób wytwarzania dwufenyloaminy i jej 3-podstawionych pochodnych polega na dekarboksylacji kwasów dwufenyloamino-6-karboksylowych. Na przykład według niemieckiego opisu patentowego nr 1.112.990 dekarboksylację prowadzi się przez ogrzewanie wyżej wymienionych kwasów w środowisku aniliny lub jej pochodnych w temperaturze 150—250°, zwłaszcza w temperaturze 180—210°, aż do zaniku wydzielania się dwutlenku węgla, co następuje po upływie 12—24 godzin. Tak długotrwałe utrzymywanie mieszaniny reakcyjnej w stosunkowo wysokiej temperaturze wpływa niekorzystnie na wydajność.

Produkty pośrednie do tej reakcji, a mianowicie kwasy dwufenyloamino-6-karboksylowe, otrzymuje się w wyniku reakcji Ullmanna przez kondensację kwasów o-chlorobenzoesowych z aminami aromatycznymi w roztworze rozpuszczalnika, zwykle alkoholu amyloвого, w obecności węglanu potasowego i katalizatora, zwłaszcza pyłu miedziowego. Wysoka wydajność tej reakcji, w przypadku kwasu 5-metoksydwufenyloamino-2-karboksylowego podana jako 80% (Ullmann i Wagner, Ann. 355,

2

359 (1907)), jest w praktyce co najmniej trudna do osiągnięcia, ponieważ jak się okazało w warunkach kondensacji zachodzi częściowa dekarboksylacja produktu.

5 Stwierdzono, że dwufenyloaminę i jej 3-podstawione pochodne można otrzymać przez prowadzenie kondensacji kwasów o-chlorobenzoesowych z aminami aromatycznymi w warunkach, w których dekarboksylacja zachodzi całkowicie. Zwłaszcza, że jak się okazało, kwasy dwufenyloamino-6-karboksylowe w chwili powstawania są bardziej skłonne do dekarboksylacji i nie jest potrzebny tak długi czas ogrzewania, ani dobór specyficznego środowiska jakich wymaga według cytowanego 15 patentu dekarboksylacja już gotowego i oczyszczonego kwasu.

Sposobem według wynalazku obie reakcje to jest kondensację i karboksylację prowadzi się w alkoholu alifatycznym wrzącym w temperaturze 20 stukilkudziesięciu stopni, takim jak alkohol izoamyłowy, w którym rozpuszcza się odpowiedni kwas o-chlorobenzoesowy, dodaje stechiometryczną ilość wodorotlenku metalu alkalicznego, aminy aromatycznej w niewielkim nadmiarze oraz pyłu miedziowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 25 wrzenia w ciągu 2—5 godzin. Podczas reakcji kondensacji lub po jej zakończeniu oddestylowuje się wodę reakcyjną wraz z częścią rozpuszczalnika. Następnie odpędza się rozpuszczalnik aż do osiągnięcia 30 temperatury około 230° i utrzymuje pozo-

stałość w tej temperaturze w ciągu około pół godziny. Z pozostałości wyodrębnia się dwufenylaminę lub jej pochodną w znany sposób, np. przez zmieszanie z chloroformem, odsączenie części nierozpuszczalnych, oddestylowanie rozpuszczalnika z przesączu i destylację produktu pod zmniejszonym ciśnieniem.

Sposób według wynalazku pozwala na proste i łatwe otrzymywanie produktu o stosunkowo wysokiej czystości i z dużą wydajnością, która w niektórych przypadkach przekracza 80% wydajności teoretycznej, w tym samym urządzeniu bez konieczności izolowania produktu pośredniego, w stosunkowo krótkim czasie.

Gdy chodzi o uzyskanie 3-podstawionych pochodnych dwufenyloaminy, można według wynalazku stosować jeden lub drugi spośród substratów zawierających podstawnik, a więc albo kwas o-chlorobenzoowy podstawiony w położeniu para, albo anilinę podstawioną w położeniu meta.

Przykład I. W kolbie trójszyjnej umieszczono 18,6 g (0,1 mola) kwasu 2-chloro-4-metoksybenzoowego, 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasowego, 13 g (0,14 mola) aniliny, 1 g pyłu miedziowego i 60 ml alkoholu izoamyłowego. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną przy mechanicznym mieszaniu. Następnie oddestylowano wodę i alkohol w ciągu około 2 godzin aż do osiągnięcia temperatury mieszaniny 230° i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu pół godziny. Do pozostałości po oziębieniu dodano 300 ml chloroformu, odsączono części nierozpuszczalne, oddestylowano rozpuszczalnik i resztę przedestylowano pod ciśnieniem 2 mm Hg. Otrzymano 16 g 3-metoksydwufenyloaminy o temperaturze wrzenia 160—162° przy 2 mm Hg, co stanowi 80,4% wydajności teoretycznej.

Przykład II, w kolbie trójszyjnej umieszczono 15,6 g (0,1 mola) kwasu o-chlorobenzoowego, 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasowego, 17 g (0,14 mola) m-anizydyny, 1 g pyłu miedziowego i 60 ml alkoholu izoamyłowego. Mieszaninę ogrzewano przez 3 godziny przy mechanicznym mieszaniu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Dalej postępowano jak w przykładzie I. Otrzymano 11,9 g produktu identycznego z produktem otrzymanym w przykładzie I, co stanowi 60% wydajności teoretycznej.

Przykład III. W kolbie trójszyjnej umieszczono 15,6 g (0,1 mola), kwasu o-chlorobenzoowego, 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasowego, 13 g (0,14 mola) aniliny, 1 g pyłu miedziowego i 60 ml alkoholu izoamyłowego. Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym dalej postępowano tak jak w przykładzie I. Otrzymano 12,7 g dwufenyloaminy o temperaturze wrzenia 130—134° przy 3 mm Hg, co odpowiada 75% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. W kolbie trójszyjnej umieszczono 19,1 g (0,1 mola) kwasu 2,4-dwuchlorobenzoowego, 5,6 g (0,1 mola) wodorotlenku potasowego, 13 g (0,14 mola) aniliny, 1 g pyłu miedziowego i 60 ml alkoholu izoamyłowego.

Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin przy mieszaniu, po czym postępowano tak jak w przykładzie I. Otrzymano 14,2 g 3-chlorodwufenyloaminy o temperaturze wrzenia 128—134° przy 3 mm Hg, co odpowiada 70% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania dwufenyloaminy oraz jej 3-podstawionych pochodnych o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym x oznacza wodór, chlorowec, grupę oksyalkilową lub, tioalkilową przez kondensację kwasów o-chlorobenzoowych i amin aromatycznych metodą Ullmanna oraz dekarboksylację produktu kondensacji, **znamienny tym**, że kwas o-chlorobenzoowy ewentualnie podstawiony, w obecności pyłu miedziowego i stechiometrycznych ilości wodorotlenku metalu alkalicznego poddaje się reakcji z nadmiarem ewentualnie podstawionej aniliny w środowisku alkoholu alifatycznego, wrzącego w temperaturze stukilkudziesięciu stopni, takiego jak alkohol izoamyłowy, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej w ciągu 2—5 godzin, przy równoczesnym względnie późniejszym oddestylowaniu wody reakcyjnej i alkoholu, aż do osiągnięcia temperatury około 230°, utrzymuje w tej temperaturze około pół godziny, oziębia mieszaninę i wyizolowuje z niej produkt dekarboksylacji w znany sposób.

