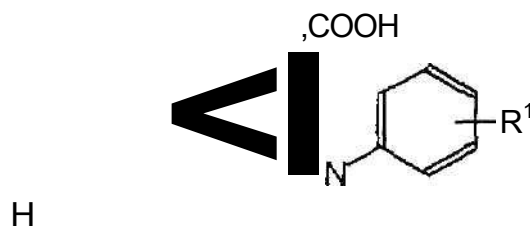


Спосіб одержання заміщених 3-, 4-, 5-, 6-нітро-2-К-фенілантранілових
кислоти.

Винахід відноситься до удосконалення способу отримання заміщених 3-, 4-, 5-, 6-нітро та 3,5-динітро-2-М-фенілантранілових кислоти загальної формули:



де:

№	R	R ¹
I	5-NO ₂	4'-CH ₃
II	5-NO ₂	4'-OCH ₃
III	3-NO ₂	4'-CH ₃
IV	3,5-NO ₂	4'-OCH ₃
V	4-NO ₂	4'-COOH
VI	5-NO ₂	4'-COOH
VII	6-NO ₂	4'-COOH

які виявляються вихідними сполуками в синтезі потенційних біологічно активних речовин - похідних акридину.

В літературі описані способи отримання заміщених 5-НІТро-2-Н-фенілантранілової (4-нітродифеніламін-2-карбонової) кислоти.

Відомий спосіб одержання 5-нітро-2-М-(2'-оксифеніл)- антранілової кислоти, який полягає в тому, що суміш 2-фтор-5-нітробензойної кислоти та орто- ксилідину кип'ятять при постійному перемішуванні на олійній бані при 140-150°C протягом 4 годин. Після охолодження до реакційної су-

міші додають 10% NaOH та відганяють із водяним паром залишок ортоксилідину. (А.с. СССР №331058, МКИ С 07 С 101/54, 1969).

Недоліками цього способу синтезування є використання механічної мішалки, надлишку ароматичного аміну, складності процесу перегонки із водяним паром, відгін розчинника із реакційної маси, а також тривалий час проведення синтезу (10 годин).

Відомий також спосіб синтезу похідних 7-нітроакридіну, який полягає в тому, що 2-хлор-5-нітробензойна кислота підлягає взаємодії із ароматичними амінами за методом Ульмана, в середовищі амілового спирту, в присутності поташу та каталізатору - металевої міді. Після проходження реакції залишок ароматичного аміну а також розчинник відганяють, а продукт синтезу піддають очищенню за допомогою активованого вугілля (Гайдукевич А.Н., Штучная В.П., Левитин Е.Я. Синтез некоторых производных 7-нитроакридина. «Фармация», вып. 2. -Киев, изд. «Здоровье». - 1975.-С. 24-26).

Недоліки цього способу: використання отрутного розчинника (аміловий спирт) та усі приведені недоліки першого способу.

Найближчий до заявленого є спосіб одержання похідних 4-нітродифеніламін-2 карбонових кислоти; який полягає в тому, що 2-хлор-5-нітробензойну кислоту кип'ятять із ароматичними амінами у співвідношенні 1:4 в присутності безводного поташу у середовищі диметилформаміду протягом 3,5-4 годин при температурі 140-150°C. Цільовий продукт виділяють підкисленням реакційної суміші з подальшими фільтрацією та сушінням. Вихід 75-79% (А.С. СССР №702006, МКИ С 07 С 101/42, А 61 К 31/13, 1979) (прототип).

Недоліки прототипу: використання 4-х кратного надлишку ароматичного аміну, який дуже забруднює кінцевий продукт. Синтез у високо киплячому, та токсичному (гранично допустимій концентрації «ГДК» ~10

мг/м³) розчиннику приводить до значного осмолення 2-N-фенілантранілової кислоти

В основу винаходу постановлено завдання створення економічного способу одержання заміщених 3-, 4-, 5-, 6-нітро-2-M-фенілантранілових кислот шляхом взаємодії 2-хлор-5-нітробензойної кислоти, ароматичних амінів, поташу, в присутності окису міді, очищення цільового продукту активованим вугіллям у водному етанолі або діоксані або пропанолі або диметилформаміді з подальшим підкисленням реакційної суміші, фільтрацією і сушінням, в результаті чого одержують цільовий продукт високого ступеня очищення з високим % виходу.

Встановлене завдання вирішується шляхом взаємодії 2-хлор-5-нітробензойної кислоти з ароматичними амінами в присутності поташу з наступним виділенням цільового продукту підкисленням реакційної суміші хлористоводневою кислотою, взаємодію вихідних речовин проводять у присутності додатково окису міді, кип'ятять 2 години при температурі 180-220°C, цільовий продукт очищають у реакційній суміші додаванням активованого вугілля у водному етанолі або діоксані або пропанолі або диметилформаміді з подальшим кип'ятінням протягом 10-15 хвилин, фільтрацією підкисленої реакційної суміші та сушінням осаду.

Перевагою описаного методу є відсутність вогнебезпечних та токсичних розчинників, взаємодія реагентів у еквімолекулярних кількостях, більший інтервал температурного режиму, скорочення часу та простота проведення експерименту, підвищення виходу цільового продукту до 96% від теоретичного.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1: суміш 2,01 г (0,01 моль) 2-хлор-5-нітробензойної кислоти, ароматичного аміну (пара-толуїдину) 1,07 г (0,01 моль), 1,38 г безводневого поташу (0,01 моль), 0,040 г (0,0005 моль) міді окису кип'ятять 2 години при температурі 180-220°C. Після охолодження додають 10 мл 40-

50% водневого етанолу або суміші діоксан - вода (1 : 1,5) або диметилформамід - вода (1 : 1,5) із активованим вугіллям. Після чого реакційну суміш кип'ятять 10-15 хвилин, відфільтровують та підкисляють НСІ до рН=3. Осад знову відфільтровують, сушать. Вихід цільового продукту 2,56 г (94%). Одержана 5-штро-2-ЫЧ4'-метилфеніл)- антранілова кислота (4'-метил-2-М-нітродифеніламін-2-карбонова кислота) відповідає сполуці I формули винаходу, є кристалічним порошком з температурою топлення 256-257°C.

Приклад 2: суміш 2,01 г (0,01 моль) 2-хлор-5-нітробензойної кислоти, ароматичного аміну (пара-анізидину) 1,23 г (0,01 моль), 1,38 г безводневого поташу (0,01 моль), 0,040 г (0,0005 моль) міді окису кип'ятять 2 години при температурі 180-220°C. Після охолодження додають 10 мл 40-50% водневого етанолу або суміші діоксан - вода (1 : 1,5) або диметилформамід - вода (1 : 1,5) із активованим вугіллям. Після чого реакційну суміш кип'ятять 10-15 хвилин, відфільтровують та підкисляють НСІ до рН=3. Осад знову відфільтровують, сушать. Вихід цільового продукту 2,65 г (92%). Одержана 5-нігро-2-М-(4'-меіоксифеніл)- антранілова кислота (4'-метокси-4-нітродифеніламін-2-карбована кислота) відповідає сполуці II формули винаходу, є кристалічним порошком з температурою топлення 230-231°C.

Приклад 3: суміш 2,01 г (0,01 моль) 2-хлор-3-нітробензойної кислоти, ароматичного аміну (пара-толуїдину) 1,07 г (0,01 моль), 1,38 г безводневого поташу (0,01 моль), 0,040 г (0,0005 моль) міді окису кип'ятять 2 години при температурі 180-220°C. Після охолодження додають 10 мл 40-50% водневого етанолу або суміші діоксан - вода (1 : 1,5) або диметилформамід - вода (1 : 1,5) із активованим вугіллям. Після чого реакційну суміш кип'ятять 10-15 хвилин, відфільтровують та підкисляють НСІ до рН=3. Осад знову відфільтровують, сушать. Вихід цільового продукту 2,53 г (93%). Одержана 3-нітро-2->Ц4'-метилфеніл)- антранілова кислота (4'-

метил-2-нітродифеніламін-2-карбована кислота) відповідає сполуці III формули винаходу.

Приклад 4: суміш 2,46 г (0,01 моль) 2-хлор-3,5-динітробензойної кислоти, ароматичного аміну (пара-анізидину) 1,23 г (0,01 моль), 1,38 г безводного поташу (0,01 моль), 0,040 г (0,0005 моль) міді окису кип'ятять 2 години при температурі 180-220°C. Після охолодження додають 10 мл 40-50% водневого етанолу або суміші діоксан - вода (1 : 1,5) або диметилформамід - вода (1 : 1,5) із активованим вугіллям. Після чого реакційну суміш кип'ятять 10-15 хвилин, відфільтровують та підкисляють НС1 до рН=3. Осад знову відфільтровують, сушать. Вихід цільового продукту 3,17 г (95%). Одержана 3,5-динітро-2-ІМ-(4'-метоксифешл)-антранілова кислота (4'-метокси-2.4-динітродифеніламін-2-карбована кислота) відповідає сполуці IV формули винаходу.

Приклад 5: суміш 2,01 г (0,01 моль) 2-хлор-4-нітробензойної кислоти, ароматичного аміну (пара-амінобензойної кислоти) 1,37 г (0,01 моль), 2,76 г безводного поташу (0,01 моль), 0,040 г (0,0005 моль) міді окису кип'ятять 2 години при температурі 180-220°C. Після охолодження додають 10 мл 40-50% водневого етанолу або суміші діоксан - вода (1 : 1,5) або диметилформамід - вода (1 : 1,5) із активованим вугіллям. Після чого реакційну суміш кип'ятять 10-15 хвилин, відфільтровують та підкисляють ПСІ до рН=3. Осад знову відфільтровують, сушать. Вихід цільового продукту 2,77 г (92%). Одержана 4-нгфО-2-ЬІ-(4'-карбоксіфешл)-антранілова кислота (4'-карбоксі-3-нітродифеніламін-2-карбована кислота) відповідає сполуці V формули винаходу.

Приклад 6: суміш 2,01 г (0,01 моль) 2-хлор-5-нітробензойної кислоти, ароматичного аміну (пара-амінобензойної кислоти) 1,37 г (0,01 моль), 2,76 г безводного поташу (0,01 моль), 0,040 г (0,0005 моль) міді окису кип'ятять 2 години при температурі 180-220°C. Після охолодження додають 10 ші40-50% водневого етанолу або суміші діоксан - вода(1 : 1,5) або

диметилформамід - вода (1 : 1,5) із активованим вугіллям. Після чого реакційну суміш кип'ятять 10-15 хвилин, відфільтровують та підкисляють НСІ до рН=3. Осад знову відфільтровують, сушать. Вихід цільового продукту 2,71 г (90%). Одержана 5-штро-2-Ы-(4'-карбоксіфешл)- антранілова кислота (4 '-карбоксі-4-нітродифеніламін-2 -карбована кислота) відповідає сполуці VI формули винаходу.

Приклад 7: суміш 2,01 г (0,01 моль) 2-хлор-6-нітробензойної кислоти, ароматичного аміну (пара- амінобензойної кислоти) 1,37 г (0,01 моль), 2,76 г безводневого поташу (0,01 моль), 0,040 г (0,0005 моль) міді окису кип'ятять 2 години при температурі 180-220°C. Після охолодження додають 10 мл 40-50% водневого етанолу або суміші діоксан - вода (1 : 1,5) або диметилформамід - вода (1 : 1,5) із активованим вугіллям. Після чого реакційну суміш кип'ятять 10-15 хвилин, відфільтровують та підкисляють НСІ до рН^3. Осад знову відфільтровують, сушать. Вихід цільового продукту 2,80 г (93%). Одержана 6-нітро-2-М-(4'-карбоксіфеніл)- антранілова кислота (4'-карбоксі-5-нітродифеніламін-2-карбована кислота) відповідає сполуці VII формули винаходу.

Порівняльні характеристики отримання заміщених 3-, 4-, 5-, 6-нітро-2-Ы-фенілантрашлових кислот за прототипом та заявленим способом приведені у таблиці.

Таблиця.

Порівняльна характеристика отримання заміщених 2-Н-фенілантрашлової кислоти за прототипом (№1) та заявленим способом (X°2).

подо ка	R	R ¹	Вихід за способом		Т. топл °С	Бмпірична формула	Знайдено % (спосіб №2)	
			№1	№2			N	C
I	5-NO ₂	4'-CH ₃	75	94	256-7	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄	10,32	61,79
II	5-NO ₂	Г-OCH ₃	79	92	230-1	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₅	9,66	58,44 !
III	3-NO ₂	4'-CH ₃	84	93	219-20	C _{v4} H ₁₂ N ₂ O ₄	10,29	61,89
IV	3,5-NO ₂	4'-OCH ₃	75	^h ~95 ™	209-11	C ₁₄ H ₁₀ N ₃ O ₇	12,51	50,42
V	4-MO ₂	4Ч-OOH	75	92	240-1	C ₁₁ H ₁₀ Ы ₂ O ₆	9,14	55,50
VI	5-ЫOг	4 ² -COOH	72	90	230-2	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₆	9,37	55,30
vn	6-NO ₂	4 ¹ -COOH	75	93	229-31	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₆	9,29	55,50

Як видно за результатами таблиці, вихід цільового продукту за заявленим способом на 11-16% вище, ніж за прототипом.

Таким чином, заявлений спосіб одержання заміщених 3-, 4-, 5-, 6-нітро-2-БІ-фенілантранілових кислот обумовлює високий вихід цільового продукту, є економічно вигідним і може бути запровадженим в різних галузях хімічної та хіміко-фармацевтичної промисловості.