



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71003

(13) C2

(51) 7 C07C211/51

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФОСФОРНОКИСЛА СІЛЬ АРОМАТИЧНОГО ДІАМІНУ

1

2

(21) 2001117856

(22) 12.04.2000

(24) 15.11.2004

(86) PCT/EP00/03248, 12.04.2000

(31) 199 17 526.8

(32) 17.04.1999

(33) DE

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

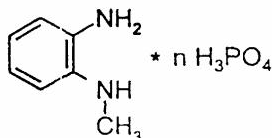
(72) Шнайдер Хайнріх, DE

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &
КО. КГ, DE

(56) EP-A-0 465 121

GB-A-2 122 607

(57) 1. Фосфорнокисла сіль N-метил-о-фенілендіаміну.

2. Фосфорнокисла сіль N-метил-о-фенілендіаміну за п.1, яка **відрізняється** тим, що її структура представлена загальною формулою I

(I)

в якій n має значення від 0,5 до 1,0.

3. Фосфорнокисла сіль N-метил-о-фенілендіаміну за п.2, яка **відрізняється** тим, що n має значення від 0,7 до 0,8.4. Фосфорнокисла сіль N-метил-о-фенілендіаміну за пп.2 або 3, яка **відрізняється** тим, що n має значення від 0,75 до 0,78.5. Спосіб одержання фосфорнокислої солі N-метил-о-фенілендіаміну, вказаної в будь-якому з пп.1-4, який **відрізняється** тим, що N-метил-о-фенілендіамін розчиняють у відповідному розчиннику і змішують з кристалічною або розчиною фосфорною кислотою.6. Спосіб за п.5 одержання фосфорнокислої солі N-метил-о-фенілендіаміну, вказаної в будь-якому з пп.1-4, який **відрізняється** тим, що N-метил-о-фенілендіамін одержують in situ.7. Спосіб за п.6 одержання фосфорнокислої солі N-метил-о-фенілендіаміну, вказаної в будь-якому з пп.1-4, який **відрізняється** тим, що N-метил-о-фенілендіамін одержують in situ з о-нітро-N-метиланіліну.8. Спосіб за будь-яким із пп.5-7 одержання фосфорнокислої солі N-метил-о-фенілендіаміну, вказаної в будь-якому з пп.1-4, який **відрізняється** тим, що як розчинник застосовують C₁-C₅спирт.9. Спосіб за п.8 одержання фосфорнокислої солі N-метил-о-фенілендіаміну, вказаної в будь-якому з пп.1-4, який **відрізняється** тим, що як розчинник для N-метил-о-фенілендіаміну і для фосфорної кислоти застосовують етанол, пропанол або ізопропанол.10. Спосіб за п.9 одержання фосфорнокислої солі N-метил-о-фенілендіаміну, вказаної в будь-якому з пп.1-4, який **відрізняється** тим, що як розчинник для N-метил-о-фенілендіаміну і для фосфорної кислоти застосовують етанол.

Даний винахід стосується нової солі N-метил-о-фенілендіаміну.

Ароматичні аміни є важливими проміжними продуктами для синтезу барвників, антиоксидантів і насамперед фармацевтичних засобів. Особливо важливе значення для одержання в промисловому масштабі ароматичних гетероциклів, зокрема з двома гетероатомами азоту, таких як бензімідазоль, мають перш за все 1,2-діаміни. Завдяки їх фармакологічній різноманітності, вони та їх солі представляють великий інтерес.

Відомо, однак, що ароматичні аміни, як, на-

приклад, анілін, надзвичайно сприйнятливий до окислення. Даний фактор зумовлює істотні проблеми насамперед при зберіганні цих сполук. Вказана властивість особливо характерна для рідких або розчинених у відповідній рідині ароматичних амінів, оскільки навіть у присутності незначних слідів кисню або світла ці розчини протягом короткого періоду часу змінюють свій колір до темно-чорного. Така висока схильність ароматичних амінів до окислення призводить до того, що використовувати їх у подальших реакціях можна лише безпосередньо після очищення, як правило, після

(13) C2

(11) 71003

(19) UA

перегонки. Схильність цих субстанцій до окислення може бути знижена за рахунок перетворення ароматичних амінів у їх солі. Однак і солі, як правило, настільки все ще сприйнятливі до окислення, що, наприклад, при їх зберіганні необхідно виключити доступ кисню. Крім того, такі солі проявляють тенденцію до гігроскопічності. Найчастіше використовуваними солями є гідрогалогеніди, насамперед гідрохлориди.

Особливо сприйнятливі до окислення фенілендіаміни. Так, зокрема, О. Fischer у звітах німецького Хімічного товариства (Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft), том 25 (111), стор. 2841-2842, вказує на те, що маслянистий N-метил-о-фенілендіамін "надзвичайно швидко забарвлюється в темний колір і після закінчення найкоротшого проміжку часу навіть при зберіганні в темних, ретельно закупорених пляшках стає зовсім чорним". Відповідно до О. Fischer, навіть дигідрохлорид представляє собою "досить сприйнятливий до дії повітря та світла" субстанцію (О. Fischer, Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft, том 25, стор. 2842). Сказане справедливо також для інших відомих з рівня техніки солей N-метил-о-фенілендіаміну, для солей о-фенілендіаміну як таких і для інших солей одно-, дво- і три - N-алкіл-ованих фенілендіамінів.

Поряд з високою схильністю до окислення і впливу світла, що супроводжується до того ж яскраво вираженою в багатьох випадках гігроскопічністю гідрогалогенідів названих фенілендіамінів, для цих сполук при їх застосуванні в промислових способах властиві також інші істотні недоліки. Оскільки при наступній реакції солі необхідно, як правило, *in situ* перетворювати у вільну основу, як побічний продукт утворюється відповідна галогеноводнева кислота. Це створює труднощі особливо в тих випадках, коли температура реакційної суміші така, що галогеноводнева кислота утворюється в газоподібному вигляді, і оскільки подібні кислоти сприяють корозії, виявляють надзвичайно високу агресивність і, як наслідок, є токсичними, їх необхідно з особливою старанністю виводити з технологічного циклу, а це можливо лише при значних матеріально-технічних витратах.

Однак не лише застосування, але й одержання солей фенілендіамінів з галогеноводневими кислотами в промисловому масштабі, пов'язано з низкою труднощів. Так, зокрема, для мінімізації зниження виходу найбільш доцільно слід було б газоподібний галогеноводень подавати у відповідний фенілендіамін. Такий підхід, однак, з технологічної точки зору вимагає дуже високих матеріально-технічних витрат, і, таким чином, солі, як це широко практикується, утворюються з водних галогеноводневих кислот і тим самим доводиться миритися зі значним зниженням виходу продукту.

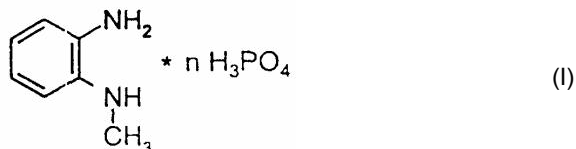
З врахуванням вищевикладеного, в основу даного винаходу була поставлена задача звести до мінімуму відомі з рівня техніки труднощі, пов'язані з одержанням, зберіганням та застосуванням N-метил-о-фенілендіаміну.

Ще одна задача винаходу полягає в тому, щоб забезпечити перетворення N-метил-о-фенілендіаміну в зручну для практичного використання форму, яка мало піддається окисленню і/або

впливу світла і/або негігроскопічну, стійку при зберіганні, що дозволяє швидко одержувати вільні основи для наступних реакцій.

Несподівано було встановлено, що для солі N-метил-о-фенілендіаміну і фосфорної кислоти характерна відсутність або наявність лише в самому незначному ступені недоліків і пов'язаних з ними труднощів, які відомі з рівня техніки і властиві для інших солей подібного типу.

Відповідно до цього поставлена в основу даного винаходу задача вирішується завдяки тому, що N-метил-о-фенілендіамін перетворюють у сіль фосфорної кислоти формули I



в якій n позначає число від 0,5 до 1,0.

Під поняттям "сіль фосфорної кислоти" ("фосфорнокисла сіль") розуміють всі солі N-метил-о-фенілендіаміну з ортофосфорною кислотою (H_3PO_4). Співвідношення між молекулою H_3PO_4 і молекулою N-метил-о-фенілендіаміну формули I визначається середньостатистично за допомогою коефіцієнта n.

Переважаючою є сіль описаного вище типу, де n дорівнює 0,7-0,8, особливо переважно n дорівнює 0,75-0,78.

Відповідно до одного з переважних варіантів, фосфорнокисла сіль N-метил-о-фенілендіаміну за винаходом не містить води або містить її лише в самих мінімальних кількостях. Як правило, кількість води в солі становить 1,0-1,5 мас. %.

Переваги запропонованої у винаході фосфорнокислої солі N-метил-о-фенілендіаміну полягає, по-перше, в її стійкості до окислення, несприйнятливості до дії світла і її негігроскопічності. Завдяки цьому забезпечується можливість її надійного зберігання без значних витрат і застосування без додаткових операцій, за необов'язковим винятком перетворення у вільну основу, у наступних реакціях. По-друге, процес одержання солі в промисловому масштабі вдається здійснювати несподівано простим шляхом, оскільки використовувати з цією метою фосфорну кислоту можна застосовувати в кристалічній формі. При подальшому використанні цієї солі фосфорної кислоти в умовах реакції навіть при підвищених температурах не утворюється ніяких агресивних і сприяючих корозії газів.

Ще один аспект даного винаходу стосується одержання вищеописаної фосфорнокислої солі N-метил-о-фенілендіаміну в промисловому масштабі.

Цю сіль можна одержувати простим шляхом і з високим виходом, розчиняючи N-метил-о-фенілендіамін у відповідному, змішуваному з водою або із спиртом розчиннику, такому, наприклад, як $\text{C}_1\text{-C}_5$ спирт, переважно в етанолі, пропанолі або ізопропанолі. Вказану суміш вводять у реакцію з кристалічною фосфорною кислотою або з розчином фосфорної кислоти в кількості 75-100 мол. %. Фосфорну кислоту можна при цьому розчиняти або суспендувати у воді, $\text{C}_1\text{-C}_5$ спирті, такому як метанол, етанол, пропанол, ізопропа-

нол, або в їх сумішах. Як розчинники переважно використовувати етанол, пропанол або ізопропанол.

Фосфорнокисла сіль N-метил-о-фенілендіаміну або випадає з розчинника в осад, або її можна при необхідності осаджувати, додаючи неполярні розчинники, такі, наприклад, як аліфатичні або ароматичні вуглеводні або ж прості ефіри.

Відповідно до одного з переважних варіантів способу застосовують безводну фосфорну кислоту.

Один з альтернативних варіантів виконання винаходу стосується способів, в яких N-метил-о-фенілендіамін одержують *in situ* шляхом відновлення о-нітро-N-метиланіліну. Відновлення о-нітро-N-метиланіліну можна здійснювати за допомогою способів, відомих з рівня техніки. Переважним відновником є водень з використанням при цьому каталізатора гідрування в спирті, який служить розчинником, переважно в етанолі, пропанолі або ізопропанолі. Після відокремлення каталізатора одержаний таким шляхом розчин можна вводити в реакцію з фосфорною кислотою або розчином фосфорної кислоти. Переважно при цьому застосовувати суспензію кристалічної безводної фосфорної кислоти у використовуваному для гідрування спирті.

Приклад 1

У 1200-літровий апарат для гідрування із сталі марки VA завантажують суміш з 190кг о-нітро-N-метиланіліну, 0,95кг паладію на вугіллі (10% Pd) як каталізатор і 570л етанолу та при температурі в інтервалі від 60 до макс. 85°C і надлишковому тиску водню 2-6 бар здійснюють гідрування до того моменту, коли закінчується поглинання водню. В інший апарат також об'ємом 1200л попередньо завантажують 99кг кристалічної фосфорної кислоти та 238л етанолу і до них при перемішуванні поступово зливають вміст першого апарата для

гідрування, відфільтровуючи при цьому каталізатор. Фільтр та відфільтрований каталізатор промивають 95л етанолу, охолоджують до 10-20°C і перемішують ще протягом 30-60хв. Потім продукт відокремлюють центрифугуванням, промивають 238л етанолу й наприкінці сушать при 40-60°C під вакуумом.

Вихід: 230кг N-метил-о-фенілендіаміну, 0,77 фосфат (92% від теорії). Вміст води в продукті становить звичайно 1,0-1,5%. За даними титриметрії продукт містить 61,0% N-метилфенілендіаміну і 37,7% фосфорної кислоти.

Елементарний аналіз: С - 42,00%, Н - 6,34%; N - 14,00%; Р - 11,92%.

Приклад 2

У 1200-літровий апарат для гідрування із сталі марки VA завантажують суміш з 190кг о-нітро-N-метиланіліну, 0,95кг паладію на вугіллі (10% Pd) як каталізатор і 570л ізопропанолу та при температурі в інтервалі від 60 до макс. 85°C і надлишковому тиску водню 2-6 бар здійснюють гідрування до того моменту, коли закінчується поглинання водню. В інший апарат також об'ємом 1200 л попередньо завантажують 99кг кристалічної фосфорної кислоти і 238л ізопропанолу і до них при перемішуванні поступово зливають вміст першого апарата для гідрування, відфільтровуючи при цьому каталізатор. Фільтр і відфільтрований каталізатор промивають 95л ізопропанолу, охолоджують до 10-20°C і перемішують ще протягом 30-60хв. Потім продукт відокремлюють центрифугуванням, промивають 238л ізопропанолу та наприкінці сушать при 40-60°C під вакуумом.

Вихід: 225кг N-метил-о-фенілендіаміну, 0,77 фосфат (90% від теорії). За даним титриметрії продукт містить 61,1% N-метилфенілендіаміну і 37,6% фосфорної кислоти.

Елементарний аналіз: С - 41,98%, Н - 6,35%; N - 14,04%; Р - 11,93%.