CH 620 897 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 91/40
C 07 D 307/52

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 620 897

(21) Gesuchsnummer: 4547/76

(22) Anmeldungsdatum: 09.04.1976

(30) Priorität(en): 10.04.1975 JP 50-43718

(24) Patent erteilt: 31.12.1980

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.12.1980

(73) Inhaber:
Shionogi & Co., Ltd., Osaka (JP)

(72) Erfinder:
Tsutomu Sugasawa, Kobe-shi/Hyogo Pref. (JP)

(74) Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

(54) Verfahren zur Herstellung von o-(N-monosubstituierten Amino)-Benzylalkoholen oder von den entsprechenden sekundären Alkoholen.

(57) Ein N-monosubstituiertes Anilin, das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweist, das jedoch in mindestens einer o-Stellung zur Aminogruppe unsubstituiert ist, wird mit einem Bortrihalogenid umgesetzt und die so erhaltene N-bordihalogenidsubstituierte Verbindung wird anschliessend in Gegenwart einer Base unterhalb 100°C mit einem Aldehyd RCHO, worin R die im Patentanspruch 1 genannte Bedeutung hat, umgesetzt, wobei regiospezifisch, d.h. in ortho-Stellung ein Rest -CHOH (|R) eingeführt und gleichzeitig die Bordihalogenidgruppe abgespalten wird. Die erhaltenen o-(N-monosubstituierten Amino)benzylalkohole oder die entsprechenden sekundären Alkohole sind viel verwendete Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von o-(N-monosubstituierten Amino)benzyl-alkoholen oder von den entsprechenden sekundären Alkoholen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein N-monosubstituiertes Anilin, das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweist, das jedoch in mindestens einer o-Stellung zur Aminogruppe unsubstituiert ist, mit einem Bortrihalogenid umsetzt und die so erhaltene N-bordihalogenid-substituierte Verbindung mit einem Aldehyd der Formel RCHO, worin R Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aralkenyl, Aralkyl, Aryl oder 2-Furyl ist, in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von unterhalb 100° C zur Reaktion bring, wobei regiospezifisch der Rest –CHOH in die ortho-Stellung des genannten Anilins eingeführt und gleichzeitig die Bordihalogenidgruppe abgespalten wird.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest –CHOH ein entsprechender 1-Hydroxyalkyl- oder substituierter 1-Hydroxyalkylrest ist.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Bortrihalogenid Bortrichlorid ist.

4. Verfahren gemäss den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzungen in einem inerten Lösungsmittel erfolgen.

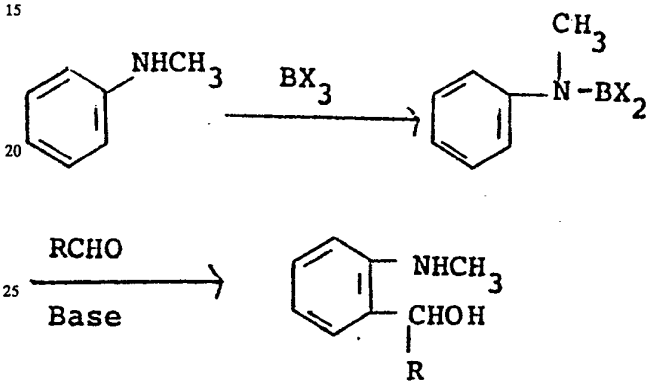
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von o-(N-monosubstituierten Amino)-Benzylalkoholen oder von den entsprechenden sekundären Alkoholen, und zwar durch regiospezifische Einführung einer Gruppe –CHOH d. h. durch die selektive Einführung in ortho-Stellung von N-monosubstituierten Anilinen.

Es ist eine o-Hydroxyalkylierung von Anilinen bekannt, für welche eine Acylierung eines p-substituierten Anilins in der o-Stellung mittels der Friedel-Crafts-Reaktion und dann eine Reduktion des sich ergebenden o-Acyl-p-substituierten Anilins umfasst, wobei ein p-substituierter-o-Aminobenzylalkohol erhalten wird. Dieses Verfahren erfordert aber schwierig durchzuführende Reaktionsbedingungen, wie Erhitzen bei einer Temperatur von über 200° C während zwei bis drei Stunden, und überdies ergibt dieses Verfahren eine unbefriedigende Ausbeute. Ein wirtschaftliches Verfahren für die Herstellung von o-Aminobenzylalkoholen, welches auch einen weiten Anwendungsbereich hat, ist bis jetzt nicht bekannt.

Eine Vielfalt von Ausgangsverbindungen in der chemischen Industrie sowie viele synthetische Zwischensubstanzen mit wertvollen medizinischen Eigenschaften basieren auf der Anwendung von o-(N-monosubstituierten Amino)benzylalkoholen, weshalb es wünschenswert war, ein neues Verfahren zu finden, welches eine wirtschaftliche Herstellung genannter Benzylalkohole, mit einem weiten Anwendungsbereich, ermöglicht.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von o-(N-monosubstituierten Amino)benzylalkoholen oder von den entsprechenden sekundären Alkoholen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein N-monosubstituiertes Anilin, das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweist, das jedoch in mindestens einer o-Stellung zur Aminogruppe unsubstituiert ist, mit einem Bortrihalogenid umsetzt und die so erhaltene N-bordihalogenidsubstituierte Verbindung mit einem Aldehyd der Formel RCHO, worin R Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aralkenyl, Aralkyl, Aryl oder 2-Furyl ist, in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von unterhalb 100° C zur Reaktion bringt, wobei regiospezifisch der Rest –CHOH in die ortho-Stellung des genannten Anilins eingeführt und gleichzeitig die Bordihalogenidgruppe abgespalten wird.

Einer der grossen Vorteile dieses erfindungsgemässen Verfahrens ist ein äusserst breiter Anwendungsbereich. Ausgehend vom Methylanilin wird nun dieses Verfahren mit Hilfe des folgenden Reaktionsschemas beispielsweise dargelegt.



worin R ein Wasserstoff, Alkyl, Aralkenyl, Aralkyl oder Aryl und X ein Halogen ist. Die durch R dargestellten Kohlenwasserstoffgruppen sind gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, gewählt unter Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Nitro und Cyan, substituiert.

Eine Ausführungsform des genannten erfindungsgemässen Verfahrens zur Herstellung derselben Produkte beruht darauf, dass man ein mit gegebenenfalls einem oder mehreren Substituenten substituiertes N-monosubstituiertes Anilin mit einem Bortrihalogenid in Gegenwart eines Aldehyds und einer Base bei einer Temperatur von unterhalb 100° C zur Umsetzung bringt, wobei regiospezifisch der Rest 1-Hydroxyalkyl- oder 1-Hydroxy-substituiertes Alkyl in die o-Stellung genannten Anilins eingeführt und gleichzeitig die Bordihalogenidgruppe abgespalten wird.

Als Ausgangsmaterial wird somit ein N-monosubstituiertes Anilin, das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten enthält, verwendet, wobei der N-Substituent ein Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aralkyl oder Aryl sein kann, der gegebenenfalls durch einen oder mehrere weitere Substituenten, gewählt aus Halogenen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Nitro, Cyano und Alkylsulfonyl, substituiert ist, und wobei der Substituent des Benzolringes genannten Anilins ein Halogen, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Nitro, Cyano, Alkoxycarbonyl oder Acyloxy sein kann. Die Definition genannter Substituenten kann durch folgende Beispiele ergänzt werden: Die Alkylgruppe umfasst Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl und Amyl. Die Alkenylgruppe umfasst Allyl, Butenyl, Pentenyl und Hexenyl, die Alkinylgruppe Propinyl, Butinyl, Pentinyl und Hexinyl, die Aralkylgruppe Benzyl, Phenäthyl und Phenylpropyl, die Aralkenylgruppe umfasst Cinnamyl und Phenylbutenyl, die Arylgruppe Phenyl, Tolyl, Xylyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl und Furyl, die Alkoxygruppe Methoxy, Äthoxy, Propoxy und Butoxy, die Aryloxygruppe Phenoxy, Naphthoxy und Pyridyloxy, die Aralkyloxygruppe Benzyloxy, Phenäthyloxy und Phenylpropyloxy, die Alkoxycarbonylgruppe Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl und Butoxycarbonyl, die Acyloxygruppe umfasst Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy und Pentanoyloxy, die Cycloalkylgruppe umfasst Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl, die Alkylsulfonyl-

gruppe umfasst Methylsulfonyl, Äthylsulfonyl, Propylsulfonyl und Butylsulfonyl und das Halogen ist Chlor, Fluor und Brom.

Als Bortrihalogenid kann beispielsweise Bortrichlorid und Bortribromid eingesetzt werden.

Das andere Ausgansmaterial, der Aldehyd, ist ein aliphatischer oder aromatischer Aldehyd und umfasst beispielsweise Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Benzaldehyd, Phenylacetaldehyd, Cinnamaldehyd, und Furfural. Diese Aldehyde sind gegebenenfalls mit einem oder mehreren inerten Substituenten, gewählt aus Halogenen, Alkyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Nitro und Cyano, substituiert und können in einer polymeren Form, wie Paraldehyd, verwendet werden.

Die zum Reaktionssystem zugefügte Base wirkt als eine Art von Katalysator und es kann zu diesem Zwecke beispielsweise ein organisches Amin, vorzugsweise ein organisches tertiäres Amin, wie Triäthylamin, Tri-n-butylamin, Dimethylanilin, Pyridin, usw., verwendet werden.

Das oben definierte Verfahren, das nun darin beruht, dass man auf ein gegebenenfalls substituiertes N-monosubstituiertes Anilin Bortrihalogenid einwirken lässt und eine erhaltene Borverbindung in einer zweiten Stufe mit einem Aldehyd in Gegenwart einer Base behandelt, kann praktisch mit oder ohne Isolierung der als Zwischensubstanz auftretenden Borverbindung, d. h. des N-monosubstituierten Anilinbor-dihalogenids, durchgeführt werden.

Die erste Stufe dieses Verfahrens kann so durchgeführt werden, dass man das N-monosubstituierte Anilin mit einem Bortrihalogenid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Dichloroäthan, Benzol, Toluol oder Xylol, falls notwendig in Gegenwart eines organischen Amins, wie Triäthylamin, Tri-n-butylamin oder Dimethylanilin, unter Kühlen oder Erhitzen, behandelt.

Die zweite Stufe erfolgt am besten in der Weise, dass man die so erhaltene Borverbindung mit einem Aldehyd in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Dichloroäthan, Benzol, Toluol oder Xylol, zur Umsetzung bringt. Die Reaktion kann bei Zimmertemperatur oder unter Kühlen oder mildem Erwärmen, vorzugsweise bei einer Temperatur unterhalb etwa 100° C, bewerkstelligt werden. Das vorliegende erfindungsgemässe Verfahren geht glatt und selektiv in beiden Stufen vor sich, wobei die o-(N-monosubstituierten Amino)benzylalkohole in einer guten Ausbeute erhalten werden können.

Gemäss einer Ausführungsform kann das erfindungsgemässe Verfahren in einer einzigen Stufe so durchgeführt werden, dass man das Ausgangs-monosubstituierte Anilin, welches gegebenenfalls ein oder mehrere Substituenten aufweist, mit einem Bortrihalogenid in Gegenwart eines Aldehyds der Formel RCHO und einer Base bei einer Temperatur von unterhalb etwa 100° C, behandlet. Auch in diesem Falle geht die Umsetzung glatt vor sicht.

Die so erhaltenen o-(N-monosubstituierten Amino)benzylalkohole oder die entsprechenden sekundären Alkohole sind als Ausgangsmaterialien in der chemischen Industrie oder als synthetische Zwischensubstanzen bei der Herstellung von medizinischen Wirkstoffen nützlich.

Das genannte Verfahren wird mit Hilfe gegenwärtig bevorzugter und praktischer Ausführungsformen in folgenden Beispielen veranschaulicht.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 110 mg Bortrichlorid in 5 ml Methylenchlorid wird eine Lösung von 100 mg Methylanilin in 1 ml Methylenchlorid unter Eiskühlung zugesetzt und das so erhaltene Gemisch wird dann unter Eiskühlung während einer Stunde gerührt. Es wird dann eine Lösung von 95 mg Triäthylamin in 1 ml Methylenchlorid zum eisgekühlten Gemisch zugefügt und das Gemisch wird dann während zwei Stunden bei Rückfluss behandelt. Danach wird eine Lösung von 100 mg Benzaldehyd und 208 mg Tri-n-butylamin in 2 ml Methylenchlorid unter Eiskühlung zum Gemisch zugegeben, welches Gemisch dann bei Zimmertemperatur während 2 Stunden gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird mit Eisstücken vermischt und mit Methylenchlorid geschüttelt. Die Methylenchlorid-Schicht wird dann mit wässrigem Natriumcarbonat und hernach mit einer gesättigten Sole gewaschen und unter vermindertem Druck zwecks Entfernung des Lösungsmittels abgedampft. Der Rückstand wird auf einer Silicagelsäule chromatographiert und das Produkt wird aus Chloroform-Petroleumäther umkristallisiert, und man erhält 148 mg von 2-Methylaminobenzhydrol als Kristalle mit F von 124 bis 126° C. Die Ausbeute beträgt 74,4%. [E. Testa und Mitarbeiter, Chemical Abstracts, 60, 6848b (1964)].

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$, cm^{-1}: 3590 (OH), 3432 (NH).

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,73 (3H, s., N–CH_3), 3,52 (2H, breit m., NH+OH), 5,78 (1H, s., =CH–OH).

Beispiel 2

Eine Lösung von 100 mg Bortrichlorid in 5 ml trockenem Benzol wird mit einer Lösung von 100 mg p-Chlor-N-methylanilin in 2 ml trockenem Benzol unter Kühlung bei 7 bis 10° C mit Eiswasser versetzt und das so erhaltene Gemisch wird dann während zwei Stunden bei Rückfluss behandelt. Danach wird eine Lösung von 99 mg o-Chlorobenzaldehyd und 131 mg Tri-n-butylamin in 2 ml trockenem Benzol unter Eiswasserkühlung zugeführt, und das Gemisch wird hernach bei Zimmertemperatur während einer Stunde gerührt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird mit Eisstücken vermengt und mit Äther geschüttelt. Die Ätherschicht wird mit wässrigem Natriumcarbonat und hernach mit einer gesättigten Sole gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von Silicagel chromatographiert und das Produkt wird aus Chloroform-Petroleumäther umkristallisiert und man erhält 174 mg von 2-Methylamino-5,2'-dichlorobenzhydrol, als Kristalle mit F von 106 bis 108° C und in einer 87,4%igen Ausbeute.

Analyse für $C_{14}H_{13}ONCl_2$:

ber.: C 59,58 H 4,65 N 4,97 Cl 25,13

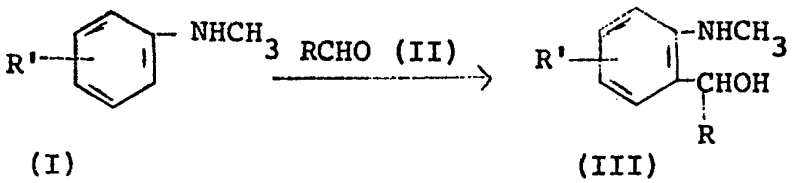
gef.: C 59,50 H 4,47 N 5,20 Cl 24,83

IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$, cm^{-1}: 3586 (OH), 3427 (NH).

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,84 (3H, s., N–CH_3), 3,30 (2H, breit, s., NH+OH), 6,12 (1H, s., =CH–OH).

Beispiele 3 bis 5

Unter Verwendung der Ausgangsverbindungen I und II wird jede der Umsetzungen wie im Beispiel 2 durchgeführt, wobei die entsprechenden Produkte III erhalten werden.



(I) (III)

Beispiel Nr.	I R'	II R	III Ausbeute (%)	F (°C)	IR ($CHCl_3$, cm^{-1})
3	H	o-NO_2–Ph	96,8	93–95	3586, 3436
4	H	p-NO_2–Ph	79,3	127–128	3604, 3434
5	p-Cl	Ph	84,0	88,5–89	3430 (Film)

Bemerkung: Ph bedeutet Phenyl

Beispiel 6

Unter Verwendung von 100 mg p-Chlor-N-methylanilin und 90 mg Benzaldehyd als Ausgangsmaterialien erfolgt die Reaktion gemäss Angaben von Beispiel 2, ausgenommen dass 195 mg Bortribromid statt Bortrichlorid verwendet wurde, wobei 118 mg 2-Methylamino-r-chlorobenzhydrol als Kristalle mit F von 88,5 bis 89° C und in einer 67,5%igen Ausbeute erhalten wurden.

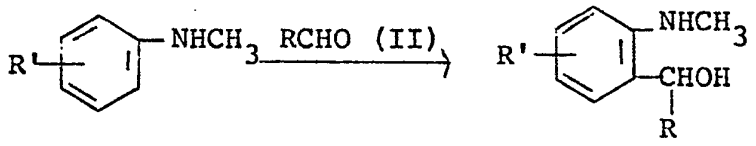
Beispiel 7

Zu einer Lösung von 14,77 g Bortrichlorid in 60 ml Toluol wurde eine Lösung von 13,5 g Methylanilin in 30 ml Toluol bei –20° C unter Rühren zutropfen gelassen. Danach wird zu obigem Gemisch eine Lösung von 12,8 g Triäthylamin in 20 ml Toluol zugesetzt, welches Gemisch dann bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt wurde. Der sich gebildete Niederschlag wird unter Stickstoff filtriert und mit Toluol gewaschen. Das Filtrat und die Waschlaugen werden vereinigt, unter vermindertem Druck abgedampft, um das Toluol zu entfernen, und der Rückstand wird destilliert, wobei sich 10,5 g N-Methylanilin-borandichlorid als ein Öl bei 60 bis 65° C bei 3 mm Hg ergeben. [Niedenzu, J. Am. Chem. Soc., 81, 5553 (1959)].

Zu einer Lösung von 100 mg N-Methylanilinboran-dichlorid in 5 ml Methylenchlorid wird eine Lösung von 56 mg Benzaldehyd und 99 mg Tri-n-Butylamin in 2 ml Methylenchlorid unter Eiskühlung zugefügt und das sich ergebende Gemisch wird bei Zimmertemperatur während einer Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Eisstücken vermengt und mit Methylenchlorid geschüttelt. Die Methylenchloridschicht wird dann mit wässrigem Natriumcarbonat und dann mit einer gesättigten Sole gewaschen und unter vermindertem Druck, zwecks Entfernens des Lösungsmittels, abgedampft. Der Rückstand wird dann auf einer Säule mit Silicagel chromatographiert und das Produkt auf Chloroform-Petroleumäther umkristallisiert und es ergeben sich 85 mg 2-Methylaminobenzhydrol als Kristalle mit F von 124 bis 126° C und in einer 75,0%igen Ausbeute.

Beispiele 8 bis 12

Unter Verwendung der Ausgangssubstanzen I und II werden die Umsetzungen gemäss Angaben von Beispiel 7 durchgeführt, wobei das entsprechende Produkt III erhalten wird.



(I) (II)

Beispiel Nr.	I R'	II R	III Ausbeute (%)	F (°C)	IR ($CHCl_3$, cm^{-1})
8	H	m-NO_2–Ph	83,3	125–126	3605, 3445
9	H	p-CH_3O–Ph	83,5	189–191* (Zers.)	3588, 3428
10	H	PhCH=CH–	49,6	154–156*	1727, 1644, 1529, 1349*
11	H	2-Furyl	62,0	184–186*	1730, 1645, 1528, 1349*
12	H	Pr	38,3	131–133*	3595, 3425

Bemerkung: Pr bedeutet Propyl; * bedeutet, dass die Messung am O,N-di-p-Nitrobenzoat durchgeführt wurde.

Beispiel 13

Eine Lösung von 4,5 g Bortrichlorid in 3 ml Methylenchlorid wird mit einer Lösung von 6,5 g Diphenylamin in 12 ml Methylenchlorid unter Kühlen bei –70° C versetzt und das so erhaltene Gemisch wird während einer Stunde gerührt. Die sich niedergeschlagenen Kristalle werden bei Zimmertemperatur filtriert, mit Benzol gewaschen, dann mit 10 ml Benzol vermischt und während zwei Stunden bei Rückfluss behandelt. Nach Kühlen wird das Reaktionsgemisch zwecks Entfernens unlöslichen Materials filtriert und unter vermindertem Druck, um das Lösungsmittel zu entfernen, abgedampft. Der Rückstand wird dann unter vermindertem Druck destilliert, was

1,34 g Diphenylaminoboran-dichlorid als ein Öl, das bei 117 bis 120° C bei 0,9 mm Hg destilliert und ein F von 65 bis 69 aufweist, ergibt.

[Gerrard und Mitarbeiter, J. Chem. Soc., 5168 (1960)]. Unter Verwendung von 200 mg Diphenylaminoboran-dichlorid, 85 mg Benzaldehyd und 147 mg Tri-n-butylamin wird die Umsetzung gemäss Angaben von Beispiel 7 bewerkstelligt und man erhält 49 mg 2-Phenylaminobenzhydrol. Diese Substanz wird aus Benzol-Hexan umkristallisiert und es ergeben sich Kristalle mit F von 111 bis 112° C.

Analyse für $C_{19}H_{17}ON$:

ber.: C 82,88 H 6,62 N 5,09

gef.: C 82,67 H 6,28 N 5,03

IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 3597, 3405, 1594 cm^{-1},

NMR, $\delta(CDCl_3)$: 5,89 (1H, s.), 6,62–7,47 (14H, m., Ar. H).

Beispiel 14

Zu einer Lösung von 179 mg p-Äthoxycarbonyl-N-methylanilin in 2 ml trockenem Benzol wird eine Lösung von 129 mg Bortrichlorid in 2 ml trockenem Benzol unter Eiskühlung zugesetzt. Danach wird eine Lösung von 0,1 ml Benzaldehyd und 222 mg Triäthylamin in 3 ml trockenem Benzol zugegeben, wonach das so erhaltene Gemisch bei Zimmertemperatur während 3 Stunden gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser vermengt und mit Äther geschüttelt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und, zwecks Entfernens der Lösungsmittel, abgedampft. Der Rückstand wird mit Petroleumäther gewaschen und es ergeben sich 196 mg 2-Methylamino-5-äthoxycarbonylbenzhydrol als Kristalle mit F von 132 bis 135° C und in einer 69%igen Ausbeute.

Analyse für $C_{17}H_{19}NO_3$:

ber.: C 71,56 H 6,71 N 4,91

gef.: C 71,45 H 6,87 N 4,97

IR, $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 3417, 3357, 1666 cm^{-1}.

NMR, $\delta(CDCl_3)$: 1,3 (3H, t., J = 7 Hz, $OCH_2\underline{CH_3}$), 2,75 (3H, s., $N–CH_3$), 4,25 (2H, q., J = 7 Hz, $\underline{OCH_2}–CH_3$), 5,75 (1H, s., $–\underline{CH}–OH$), 6,4–7,9 (8H, m.).