



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C07 C 97/10
C07 C 101/54
C07 C 121/78



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

632 988

⑳ Gesuchsnummer: 527/77

㉔ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉒ Anmeldungsdatum: 17.01.1977

㉓ Priorität(en): 29.01.1976 US 653361
29.01.1976 US 653362
26.11.1976 US 745284

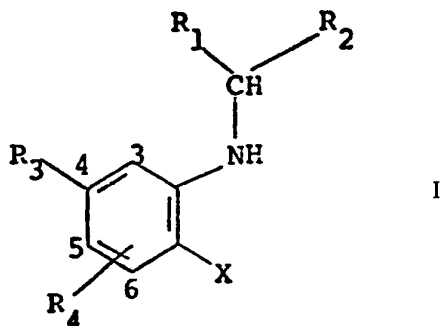
㉔ Patent erteilt: 15.11.1982

㉕ Erfinder:
William Joseph Houlihan, Mountain Lakes/NJ (US)
Paul Gerard Mattner, Staten Island/NY (US)
Joseph Antonio Smith, Fanwood/NJ (US)

㉕ Patentschrift veröffentlicht: 15.11.1982

㉖ Verfahren zur Herstellung von Alkylaminobenzophenon-, Alkylaminobenzonitril- und Anthranilsäurederivaten.

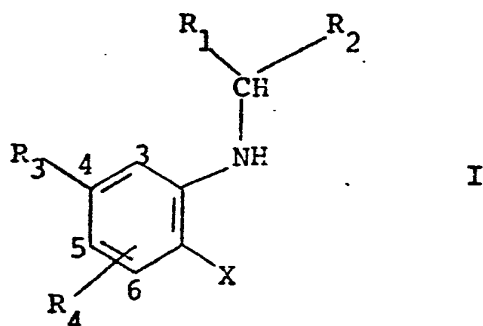
㉗ Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



durch reduktive Amino-Alkylierung. Das Verfahren wird in Gegenwart eines Borhydrids und einer Säure oder eines Reaktionsproduktes dieser beiden durchgeführt. Die Verbindungen können als Zwischenprodukte bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Alkylaminophenon-, Alkylaminobenzonitril- und Anthranilsäurederivaten der Formel I,



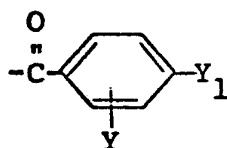
in der

R₁ und R₂ unabhängig voneinander jeweils Alkyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen bedeuten und die Summe der Kohlenstoffatome höchstens 4 ist und entweder

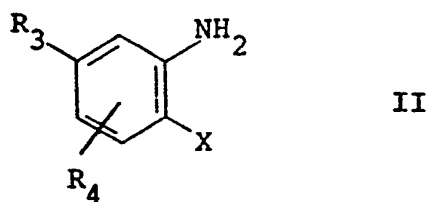
R₃ und R₄ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, geradkettiges Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeuten, mit der Bedingung, dass R₄ sich in Stellung 5- oder 6- befindet und höchstens eines von R₃ und R₄ Trifluormethyl darstellt, oder

R₃ und R₄ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bilden, und

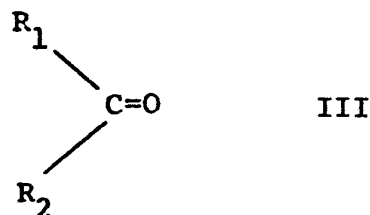
X–CN, COOR, worin R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, oder X



bedeutet, worin Y und Y₁ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, geradkettiges Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl darstellen, mit der Bedingung, dass höchstens eines von Y und Y₁ Trifluormethyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II,



in der R₃, R₄ und X die obenerwähnte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III,



in der R₁ und R₂ die obenerwähnte Bedeutung haben, in einem flüssigen Medium mit einem Borhydrid und einer Säure oder dem Reaktionsprodukt eines Borhydrids und einer Säure umgesetzt werden.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Borhydrid ein Alkalimetallborhydrid ist.

3. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure eine starke Säure ist, mit einem pH-Wert von höchstens 2 in einer 10%igen wässrigen Lösung.

4. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure eine starke Säure mit einem pH-Wert von höchstens 2 in 10%iger wässriger Lösung ist, die Reaktion bei 0 bis 35 °C in einem Lösungsmittelsystem ausgeführt wird, das Wasser und einen mindestens 20%igen molaren Überschuss der Verbindung der Formel III in bezug auf die Verbindung der Formel II enthält, das Molverhältnis des Borhydrids zu der Verbindung der Formel II mindestens 1,7 : 1 ist und ein Überschuss in Moläquivalenten der Säure in bezug auf das Borhydrid verwendet wird.

5. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure eine gesättigte Carbonsäure mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, mit einem pH-Wert von 3 bis 5 in 98%iger wässriger Lösung.

6. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure eine gesättigte Carbonsäure mit 2–4 Kohlenstoffatomen ist, mit einem pH-Wert von 3 bis 5 in 98%iger wässriger Lösung, die Reaktion bei 10 bis 35 °C ausgeführt wird, das Molverhältnis von Borhydrid zu der Verbindung der Formel II zwischen 1,7 : 1 und 4 : 1 liegt, das Molverhältnis der Carbonsäure zu der Verbindung der Formel II mindestens 6 : 1 und das Molverhältnis der Verbindung der Formel III zu der Verbindung der Formel II mindestens 3 : 1 beträgt.

7. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II, eine Verbindung der Formel III, ein Borhydrid und eine starre co-planare Carboxy- und/oder Sulfogruppen enthaltende zweibasische organische Säure oder ein Reaktionsprodukt des Borhydrids und der Säure in flüssigem Medium umgesetzt werden.

8. Verfahren gemäss Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel II, die Verbindung der Formel III mit dem Reaktionsprodukt des Borhydrids und der Säure in flüssigem Medium umgesetzt werden.

9. Verfahren gemäss Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsprodukt in situ hergestellt wird, indem das Borhydrid an das Gemisch der anderen Reagenzien zugegeben wird und die Temperatur zwischen 0 und 30 °C und das Molverhältnis von Säure zu Borhydrid zwischen 0,7 : 1 und 10 : 1 liegt.

10. Verfahren gemäss Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsprodukt ex situ hergestellt wird, indem die Säure und das Borhydrid in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen –40 und +85 °C umgesetzt werden, wobei das Molverhältnis von Säure zu Borhydrid zwischen 0,7 : 1 und 5 : 1 liegt.

11. Verfahren gemäss Patentansprüchen 7–9, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure

1) eine acyclische, ungesättigte zweibasische Säure mit einer Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen ist, welche Atome je für sich mit einer Carbonsäure- oder Sulfonsäuregruppe verbunden sind, die dabei eine cis-Konfiguration aufweisen;

2) eine cyclische ungesättigte zweibasische Säure ist, die im Ring ungesättigte C–C-Bindungen aufweist, in welchem Ring zwei ungesättigt gebundene Kohlenstoffatome je für sich mit einer Carbonsäure- oder Sulfonsäuregruppe verbunden sind, welche Kohlenstoffatome

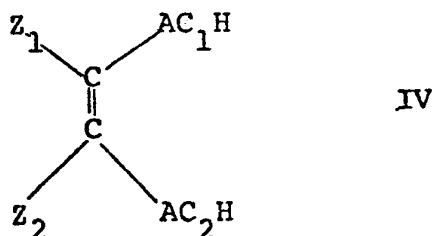
a) direkt miteinander verbunden sind, oder

b) über ein drittes Kohlenstoffatom, das sich an zwei kondensierten Ringen beteiligt, miteinander verbunden sind,

oder

3) eine cyclische zweibasische Säure ist, in welcher jeweils zwei gesättigte Ringkohlenstoffatome mit einer Carbonsäure oder Sulfonsäuregruppe verbunden sind, die, wegen des starren Molekülgerüsts, entweder die starre endo- oder exo-Orientierung zueinander aufweisen.

12. Verfahren gemäss Patentanspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure der Formel IV,



entspricht, in der

AC₁ und AC₂ unabhängig voneinander -COO- oder -SO₃- sind und die cis-Konfiguration aufweisen, und

Z₁ und Z₂ jeweils Wasserstoff oder einen organischen Rest bedeuten, und Z₁ und Z₂ gegebenenfalls miteinander verbunden sind.

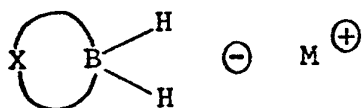
13. Verfahren gemäss Patentanspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass in der Säure der Formel IV Z₁ und Z₂ Wasserstoff oder ein Kohlenwasserstoffrest sind.

14. Verfahren gemäss Patentansprüchen 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass in den Säuren der Formel IV AC₁ und AC₂ -COO- bedeuten.

15. Verfahren gemäss Patentansprüchen 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure o-Phthalsäure ist.

16. Verfahren gemäss Patentansprüchen 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure Naphthalsäure ist.

17. Verfahren gemäss Patentansprüchen 7 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsprodukt der Formel V

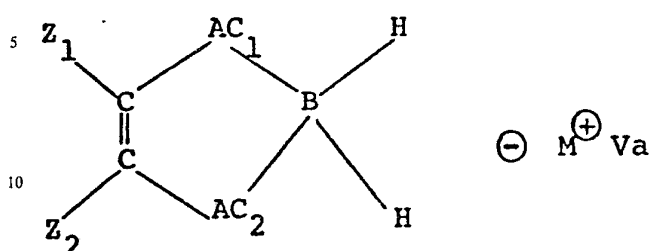


entspricht, in der

X der anionische Rest einer starren, co-planaren Carboxy- und/oder Sulfogruppen enthaltenden zweibasischen Säure und

M das Äquivalent des Metallkations des verwendeten Borhydrids ist.

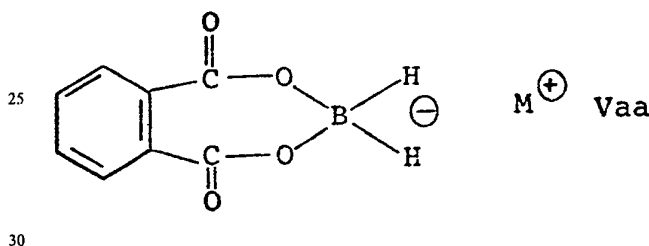
18. Verfahren gemäss Patentanspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsprodukt der Formel Va



entspricht, in der Z₁, Z₂, AC₁ und AC₂ die in Patentansprüchen 11 bis 13 und

M die im Patentanspruch 17 angegebene Bedeutung besitzen.

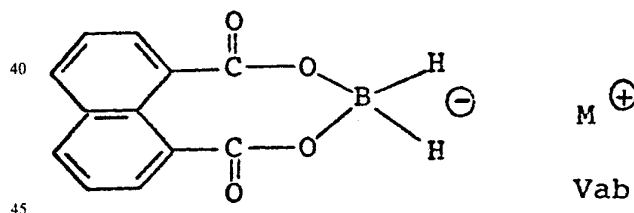
19. Verfahren gemäss Patentanspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsprodukt der Formel Vaa



entspricht, in der

M die im Patentanspruch 17 angegebene Bedeutung besitzt.

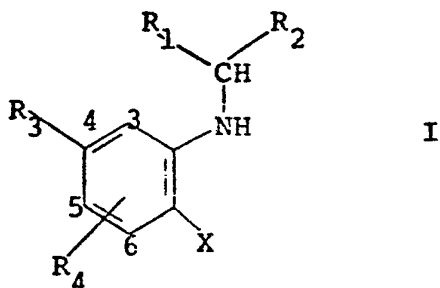
20. Verfahren gemäss Patentanspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsprodukt der Formel Vab



entspricht, in der

M die im Patentanspruch 17 angegebene Bedeutung besitzt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkylaminobenzophenon-, Alkylaminobenzonitril- und Anthranilsäurederivaten der Formel I,



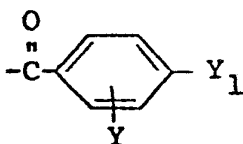
in der

R₁ und R₂ unabhängig voneinander jeweils Alkyl mit 1-3 Kohlenstoffatomen bedeuten und die Summe der Kohlenstoffatome nicht mehr als 4 ist, und

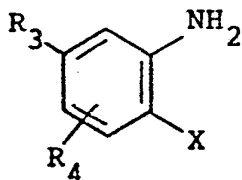
entweder R₃ und R₄ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, geradkettiges Alkyl oder Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeuten, mit der Bedingung, dass R₄ sich in Stellung 5- oder 6- befindet und höchstens eines von R₃ und R₄ Trifluormethyl darstellt, oder

R₃ oder R₄ zusammen eine Alkylendioxy-Gruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bilden, und

X-CN, COOR, worin R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, oder X

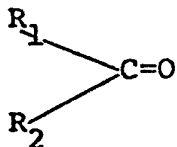


bedeutet, worin Y und Y₁ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, geradkettiges Alkyl oder Alkoxy mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl darstellen, mit der Bedingung, dass höchstens eines von Y und Y₁ Trifluormethyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II,



II

in der R₃, R₄ und X die obenerwähnte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III,



III

in der R₁ und R₂ die obenerwähnte Bedeutung haben, in einem flüssigen Medium mit einem Borhydrid und einer Säure, oder dem Reaktionsprodukt eines Borhydrids und einer Säure umgesetzt werden.

Verbindungen, die mehr als eine Trifluormethylgruppe pro Phenylring enthalten, wurden aus technischen Gründen – sterische Hinderung bei der Herstellung – durch Disclaimer ausgeschlossen.

Geeignete Borhydride, die für das erfindungsgemässe Verfahren verwendet werden können, sind die konventionellen reduzierenden Borhydride. Bevorzugt sind die Alkalimetallborhydride, in denen das Alkalimetall das einzig vorhandene Metall ist, besonders die Alkalimetallbortetrahydride, z. B. Lithiumborhydrid, Kaliumborhydrid, oder insbesondere das Natriumborhydrid. Ein anderes verwendbares reduzierendes Alkalimetallborhydrid ist Natriumcyanoborhydrid.

Das Borhydrid wird vorzugsweise in einer feinverteilten Form angewendet, wobei die Teilchen noch das Tyler Standard Sieb No. 20, vorzugsweise Sieb No. 60, passieren können. Die bevorzugteste Form ist jedoch die Pulverform.

Sehr viele verschiedene Säuren können im erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden. Selbstverständlich werden die bevorzugten Reaktionsbedingungen nicht nur von der Art der verwendeten Säure, sondern auch von anderen Faktoren, wie die Art der verwendeten Ausgangsprodukte und des Borhydrids, bestimmt. Die Erfindung wird jedoch nachfolgend in drei allgemein bevorzugten Ausführungsformen beschrieben.

Bei der ersten Ausführungsform [Ausführung a] ist die verwendete Säure eine starke Säure, besonders eine Säure mit einem pH-Wert von höchstens 2, vorzugsweise 0,5 bis 1,5, speziell etwa 1, in einer 10%igen wässrigen Lösung. Geeignete Säuren sind die Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure und Salpetersäure, und organische Derivate von Mineralsäuren, wie Methan-, Äthan- oder p-Toluolsulfonsäure. Obschon einige Carbonsäuren, z. B. Trifluoressigsäure ebenfalls zu dieser Gruppe gehören und verwendbar sind, werden solche bei dieser Ausführungsform nicht bevorzugt, weil sie

zu ungewünschten Nebenprodukten führen. In dieser Beziehung werden auch Carbonsäuren mit mehreren Carbonsäuregruppen, z. B. Oxalsäure, besonders wenig bevorzugt. Pikrinsäure könnte auch verwendet werden, ist jedoch ebenso wenig bevorzugt. Die bei dieser Ausführungsform bevorzugte Säure ist Schwefelsäure.

Bei dieser Ausführungsform wird das Verfahren vorteilhaft bei Temperaturen zwischen 0 und 35 °C, vorzugsweise bei 10 bis 30 °C, besonders bei 15 bis 28 °C, ausgeführt.

Wie schon angegeben wurde, wird die Umsetzung in flüssigem Medium, z. B. in Lösung, ausgeführt. Vorteilhaft wird das Reaktionsmedium mindestens teilweise durch einen Überschuss der Verbindungen der Formel III gebildet. Bevorzugt wird ein Überschuss von mindestens 20%, bezogen auf die Verbindung der Formel II. Das Molverhältnis von der Verbindung der Formel III zu der Verbindung der Formel II ist vorteilhaft mindestens 3 : 1, vorzugsweise mindestens 4 : 1, insbesondere mindestens 8 : 1. Für praktische Zwecke ist die obere Grenze etwa 70 : 1 und sind die bevorzugtesten Verhältnisse zwischen 15 : 1 und 50 : 1, besonders zwischen 20 : 1 und 45 : 1.

Das Reaktionsgemisch enthält vorzugsweise mindestens eine kleine Menge Wasser, genügend um die Umsetzung zu initiieren. Sehr grosse Wassermengen können jedoch die Umsetzung verlangsamen oder ganz stoppen. Vorzugsweise wird in das Wasser die für die Umsetzung erforderliche starke Säure gelöst. Die Lösung enthält dann vorteilhaft eine Konzentration von 10 bis 90%, vorzugsweise von 15 bis 70% und speziell von 25 bis 60 Gew.-% Säure.

Das Reaktionsgemisch kann zusätzlich noch inerte organische Lösungsmittel, besonders polare Lösungsmittel, wie Äther, z. B. Dioxan und Tetrahydrofuran und Alkohole, die mit der Verbindung der Formel III korrespondieren, z. B. Isopropanol, enthalten.

Vorteilhaft wird die verwendete Säure in einem Molverhältnis von höchstens 12 : 1, vorzugsweise höchstens 5 : 1, speziell höchstens 4 : 1, in Bezug auf die Verbindung der Formel II verwendet. Besonders bevorzugt wird die Säure, speziell wenn in Form von Schwefelsäure, in einem Molverhältnis von 1 : 1 bis 3 : 1, speziell 1,15 : 1 bis 2 : 1, angewendet, bezogen auf die Verbindung der Formel II.

Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches, besonders der Gehalt an Verbindung der Formel III, Wasser, Säure und organischen Lösungsmitteln, kann an die bevorzugten Bedingungen angepasst werden, dass die Verbindung II sich zusammen mit anderen flüssigen Komponenten des Reaktionssystems in Lösung befindet und weiteres, dass die Umsetzung tatsächlich eingeleitet wird.

Vorteilhaft wird die Säure in solchen Mengen verwendet, dass mindestens ein geringer Überschuss an Moläquivalenten in Bezug auf das Borhydrid besteht. Die Säure kann nämlich mit dem Borhydrid reagieren und eine Verbindung bilden, die an der Reduktion zum gewünschten Produkt teilnimmt. Der Säureüberschuss wird vorzugsweise so gewählt, dass der pH-Wert des Reaktionsgemisches nicht grösser als 2, besonders 0,5 bis 1,5, speziell etwa 1,0, ist. Dazu wird, auf Basis der Wasserstoffionen in der Säure, bezogen auf die Anzahl der Molen des Borhydrids, ein Molüberschuss von 1,0 bis 50%, vorzugsweise von 1,5 bis 25%, Säure verwendet.

Abhängig davon ist das Molverhältnis von Borhydrid zu Verbindung II vorteilhaft mindestens 1,7 : 1 (vorzugsweise nicht grösser als 8 : 1), besonders vorteilhaft zwischen 2 : 1 und 6 : 1, speziell zwischen 2 : 1 und 3 : 1.

Bei dieser Ausführungsform wird es bevorzugt, eine Lösung herzustellen, indem geeignete Mengen der Verbindungen II und III und eine wässrige Lösung der starken Säure gemischt werden. Durch portionenweises Zugabe des Borhydrids lässt sich die Reaktionsgeschwindigkeit überwachen.

In einer anderen, jedoch weniger bevorzugten Weise werden abwechselnd Säure und Borhydrid in kleinen Mengen hinzugefügt, vorausgesetzt, dass die vorhandene Menge der Säure im System die Menge des Borhydrids auf Moläquivalentbasis andauernd übertrifft. Die reagierenden Ausgangsstoffe können auch bei einer Temperatur unter der Reaktionstemperatur zugefügt werden, wonach die Temperatur erhöht wird, bis die Umsetzung beginnt. Die Reaktion kann beispielsweise von 20 Minuten bis 10 Stunden dauern, liegt jedoch gewöhnlich zwischen 30 Minuten und 4 Stunden.

Das gebildete Reaktionsgemisch kann einen Teil der Verbindung I in anderer als der Baseform enthalten, z. B. in Säureadditionssalzform. Solche Formen können in konventioneller Weise in die Baseform, z. B. durch Behandeln mit einer starken Base, wie Natriumhydroxid oder einem wasserfreien tertiären Amin, übergeführt werden.

Bei einer zweiten Ausführungsform [Ausführung b] ist die verwendete Säure eine gesättigte aliphatische Carbonsäure mit 2-4 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Carboxylgruppe und einem pH-Wert von 3,0 bis 5,0, vorzugsweise 3,5 bis 5,0, speziell 4,0 bis 4,6 in 98 Gew.-%iger wässriger Lösung. Geeignete Säuren sind z. B. Monocarbonsäuren, wie Essigsäuren und Propionsäuren, vorzugsweise Essigsäure selbst.

Bei dieser Ausführung wird das Verfahren vorteilhaft bei einer Temperatur von 10 bis 35 °C, vorzugsweise bei 15 bis 30 °C, speziell bei 15 bis 28 °C, ausgeführt.

Bei dieser Ausführungsform ist das Molverhältnis zwischen Borhydrid und Verbindung II vorteilhaft zwischen 1,7 : 1 und 4 : 1, vorzugsweise zwischen 2 : 1 und 3,2 : 1, speziell zwischen 2 : 1 und 2,8 : 1. Auch hier wird vorteilhaft ein Überschuss an Säure in bezug auf das Borhydrid verwendet.

Bei dieser Ausführung erfüllt die Säure ebenfalls die Funktion eines Lösungsmittels neben anderen, so dass vorzugsweise beachtliche Mengen verwendet werden. Vorzugsweise ist das Molverhältnis von Säure zu der Verbindung II mindestens 6 : 1, besonders zwischen 6 : 1 und 50 : 1, speziell zwischen 8 : 1 und 30 : 1. Am günstigsten ist das Verhältnis zwischen 10 : 1 und 20 : 1.

Das Verfahren wird vorzugsweise in einer Lösung ausgeführt, wobei die angegebenen Überschüsse der Carbonsäure und der Verbindung III die Rolle eines Lösungsmittels erfüllen. Folglich ist das Molverhältnis der Verbindung III und der Verbindung II vorteilhaft mindestens 3 : 1, vorzugsweise mindestens 4 : 1 und speziell mindestens 6 : 1. Die praktische Obergrenze liegt bei etwa 50 : 1. Am günstigsten ist das Molverhältnis zwischen 8 : 1 und 30 : 1, besonders zwischen 10 : 1 und 20 : 1.

Das Reaktionsgemisch kann auch andere Lösungsmittel enthalten, z. B. solche, welche bei der Ausführung a) genannt wurden. Die verwendete Carbonsäure wird normalerweise immer tolerierbare kleine Mengen Wasser enthalten. Die Wassermengen sollen jedoch vorzugsweise nicht 8% übersteigen und besonders nicht mehr als 5 Gew.-% betragen, bezogen auf die Menge der Carbonsäure. Die Umsetzung kann in angemessener Weise in einer Lösung ausgeführt werden, die 0,1 bis 2,5 Gew.-% Wasser enthält, bezogen auf die Carbonsäure.

Im allgemeinen wird das Verfahren bei dieser Ausführungsform in angemessener Weise durchgeführt, indem das Borhydrid an die Lösung der anderen Reaktionskomponenten zugefügt wird. Die Umsetzung ist exotherm, so dass durch portionenweises Zugeben eine ungewünschte Steigerung der Reaktionstemperatur vermieden werden kann. Vorzugsweise findet die Zugabe bei einer Temperatur von mindestens 10 °C, besonders bei mindestens 15 °C, statt und vorteilhaft so langsam, dass die Temperatur des resultierenden Gemisches nicht über 35 °C, besonders über 30 °C, spe-

ziell über 25 °C, steigt. Die Temperatursteigerung soll nach jeder Zugabe nicht mehr als 10 °C, vorzugsweise nicht mehr als 5 °C und speziell nicht mehr als 2 °C, betragen. Die Zugabe der Portionen soll vorteilhaft je mindestens 30 Minuten, vorzugsweise mindestens 50 Minuten, dauern, wobei die Grösse der Portionen sich nach den gewünschten Temperatursteigerungen regelt. Die totale Reaktionszeit kann dabei von 40 Minuten bis 10 Stunden dauern und wird gewöhnlich 1 bis 4 Stunden beanspruchen.

Bei einer dritten bevorzugten Ausführungsform der Erfindung [Ausführung c] ist die verwendete Säure eine sogenannte starre, ko-planare Carboxy- und/oder Sulfogruppen enthaltende zweibasische organische Säure. In dieser Säure sind die Carbonsäure- und/oder Sulfonsäuregruppen (–COOH bzw. –SO₃H) geometrisch ko-planar, d. h. in einer Ebene, geordnet. Solche Säuren können in drei Gruppen eingeteilt werden, und zwar

1) acyclische ungesättigte zweibasische Säuren mit einer Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen, welche Atome je für sich mit einer der beiden Säurefunktionen verbunden sind und die dabei eine cis-Konfiguration aufweisen, z. B. Maleinsäure,

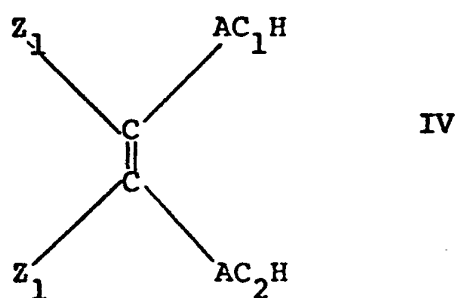
2) cyclische ungesättigte zweibasische Säuren, die im Ring ungesättigte C–C-Bindungen aufweisen, in welchem Ring zwei ungesättigt gebundene Kohlenstoffatome je für sich mit einer der beiden Säurefunktionen verbunden sind, welche Kohlenstoffatome

a) direkt miteinander verbunden sind, z. B. o-Phthalsäure, 1,2-Benzoldisulfonsäure, 2-Carboxybenzolsulfonsäure, o-Dicarboxynaphthalene, z. B. 2,3-Dicarboxynaphthalen oder o-Disulfonnaphthalene, z. B. 2,3-Disulfonnaphthalen, oder

b) über ein drittes Kohlenstoffatom, das sich an zwei kondensierten Ringen beteiligt, miteinander verbunden sind, z. B. Naphthalsäure;

3) cyclische zweibasische Säuren, in welchen jeweils zwei gesättigte Ringkohlenstoffatome verbunden sind mit Säurefunktionen, die wegen des speziellen Molekülgerüsts, entweder die starre endo- oder exo-Orientierung zueinander einnehmen, wie Bicyclo-[2,2,1]hepta-5-en-2,3-dicarbonsäure.

Bevorzugte Säuren sind solche der Gruppen 1 und 2a), besonders die der Formel IV,



in der AC₁ und AC₂ jeweils –COO– oder –SO₃– darstellen und die cis-Konfiguration aufweisen, und

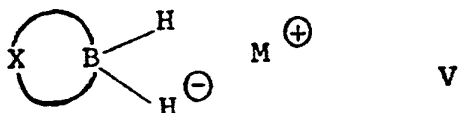
Z₁ und Z₂ jeweils Wasserstoff oder ein organischer Rest, vorzugsweise ein Kohlenwasserstoffrest, sind und Z₁ und Z₂ gegebenenfalls miteinander verbunden sind.

Vorzugsweise weisen die beiden Säurefunktionen in den verwendeten zweibasischen Säuren die gleiche Identität auf. Im besonderen sind die jeweils –COOH.

Weil solche Säuren in ähnlicher Weise verwendet werden, wie oben für die anderen Ausführungsformen beschrieben wurde, wird in der hier zu beschreibenden Ausführungsform bevorzugt, das Verfahren in flüssigem Medium, besonders in Lösung, auszuführen. Dabei werden die Verbindungen der

Formeln II und III in Lösung mit dem Reaktionsprodukt aus der starren, co-planaren Carboxy- und/oder Sulfogruppen enthaltenden zweibasischen organischen Säure und dem Bortetrahydrid, besonders dem Alkalimetallborhydrid, umgesetzt.

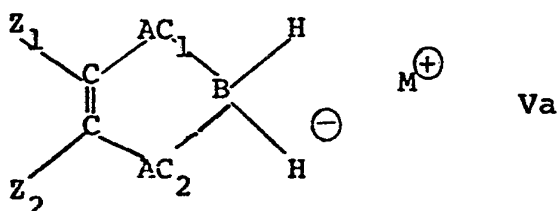
Das erwähnte Reaktionsprodukt ist ein Bor enthaltendes Salz und es weist vermutlich grösstenteils die Struktur der Formel V auf,



in der X der anionische Rest der starren, co-planaren Carboxy- und/oder Sulfogruppen enthaltenden zweibasischen organischen Säure und

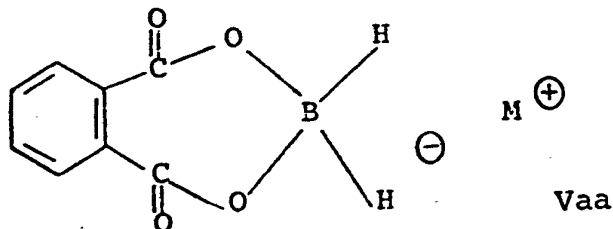
M ein Äquivalent des Metallkations des verwendeten Bortetrahydrids darstellt.

So weist beispielsweise, im Fall Säuren der Formel IV verwendet werden, das Reaktionsprodukt vermutlich hauptsächlich die Struktur der Formel Va auf,



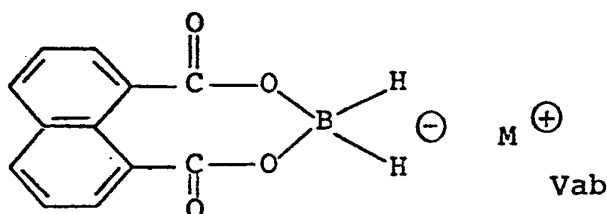
in der Z₁, Z₂, AC₁, AC₂ und M die obenerwähnte Bedeutung haben.

Im Fall von o-Phthalsäure weist das Reaktionsprodukt vermutlich hauptsächlich die Struktur der Formel Vaa auf,



in der M die obenerwähnte Bedeutung hat.

Im Falle von Naphthalsäure entspricht das Reaktionsprodukt vermutlich hauptsächlich der Struktur der Formel Vab,



in der M die obenerwähnte Bedeutung hat.

M ist vorzugsweise ein Alkalimetallkation; besonders ist das Lithium-, Kalium- oder sehr besonders das Natriumkation bevorzugt.

Die Reaktionsprodukte aus den starren, co-planaren Carboxy- und/oder Sulfogruppen enthaltenden zweibasischen organischen Säuren mit den Bortetrahydriden sind, wie sich aus ihrer Entstehungsweise herleiten lässt, Reduktionsmittel und sind ein Teil der vorliegenden Erfindung.

Im allgemeinen können sie hergestellt werden durch Umsetzen der Säure mit Bortetrahydrid in flüssigem Medium, bei einer Temperatur zwischen -40° bis $+85^{\circ}\text{C}$. Das Molverhältnis von Säure zu Bortetrahydrid liegt bei mindestens 0,7 : 1 bzw. 5 : 1.

Im Zusammenhang mit ihrer Verwendungsweise im erfindungsgemässen Verfahren werden von den Reaktionsprodukten die bevorzugten Herstellungsmethoden nachfolgend noch beschrieben.

In dieser Ausführungsform wird das Verfahren vorteilhaft bei einer Temperatur von 0 bis 100°C , vorzugsweise von 20 bis 85°C , besonders von 30 bis 65°C , durchgeführt. Wie angegeben, wird die Reaktion in flüssigem Medium vorzugsweise in Lösung ausgeführt. Vorteilhaft wird das Reaktionsmedium mindestens zum Teil durch einen Überschuss der Verbindung der Formel III gebildet. Das Molverhältnis der Verbindung der Formel III zu der Verbindung der Formel II ist vorteilhaft dasjenige, das oben im Zusammenhang mit der Ausführung a) beschrieben wurde. Wie bei der Ausführung a) kann das Reaktionsgemisch andere zusätzliche inerte organische Lösungsmittel enthalten, besonders die, welche im Zusammenhang mit Ausführung a) erwähnt wurden. Auch können kleine Mengen Wasser im Reaktionsgemisch vorhanden sein, die aus den Ausgangsprodukten herrühren und die bekanntlich in verschiedenen Reinheitsgraden geliefert werden. Die Menge an Wasser soll jedoch vorteilhaft 8 Gew.-% nicht übersteigen, bezogen auf das Gesamtgewicht des Lösungsmittels, wobei diejenige Menge der Verbindung III, die mit der Verbindung II reagiert, nicht als Lösungsmittel gerechnet wird. Die Wassermenge soll vorzugsweise nicht mehr als 2%, besonders nicht mehr als 0,5%, betragen, bezogen auf das Gewicht des Lösungsmittels. Eine angemessene Konzentration des Wassers beträgt 0,05 bis 0,4 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Lösungsmittelmenge.

Das Umsetzungsprodukt aus den starren co-planaren Carboxy- und/oder Sulfogruppen enthaltenden zweibasischen organischen Säuren und dem Bortetrahydrid (bzw. dem Bor enthaltenden Salz) kann in angemessener Weise in situ, d. h. in Anwesenheit mindestens einer der anderen Reaktionskomponenten, oder ex situ hergestellt werden. Das Molverhältnis von Borhydrid oder Bor enthaltendem Salz (ausgedrückt als Borhydrid in situ und als Bor enthaltendes Salz in ex situ Reaktion) zu der Verbindung der Formel II liegt vorteilhaft zwischen 0,7 : 1 und 2,5 : 1 und vorzugsweise zwischen 0,7 : 1 und 1,65 : 1. Besonders bevorzugt ist das Verhältnis zwischen 1 : 1 und 1,5 : 1, speziell das Verhältnis zwischen 1 : 1 und 1,3 : 1. Das günstigste Verhältnis liegt zwischen 1 : 1 und 1,15 : 1.

Wie schon erwähnt, wird das Bor enthaltende Salz vorteilhaft in situ oder ex situ, vorzugsweise jedoch in situ, hergestellt. Für die Herstellung in situ wird die Umsetzung in angemessener Weise in Anwesenheit der Verbindung der Formel III, die auch das Reaktionsmedium liefert, und der anderen Komponenten des Reaktionsgemisches, einschliesslich der Verbindung der Formel II ausgeführt. Das Borhydrid wird in vorteilhafter Weise zu den anderen Reagenzien hinzugegeben, vorteilhaft bei einer Temperatur unter der wirklichen Reaktionstemperatur, z. B. bei 0 bis 30°C , vorzugsweise bei 10 bis 25°C . Nach Beginn der Umsetzung von Borhydrid und Säure wird die Temperatur gesteigert, z. B. bis auf 30 bis 85°C , vorzugsweise bis auf 40 bis 65°C . Dadurch werden die Salzbildung vollzogen und die Bedingungen geschaffen, welche die bezweckte Substitution begünstigen.

Das Molverhältnis der starren Säure zu dem Borhydrid in der in situ Produktion des Bor enthaltenden Salzes liegt vorteilhaft zwischen 0,7 : 1 und 10 : 1, vorzugsweise zwi-

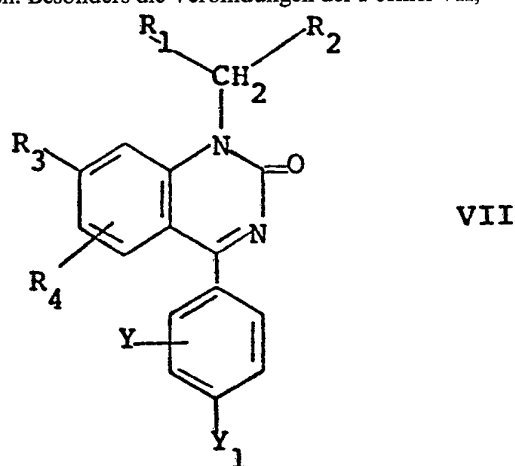
schen 1 : 1 und 2 : 1, und besonders zwischen 1,1 : 1 bis 1,8 : 1. Das beste Verhältnis liegt zwischen 1,1 : 1 und 1,6 : 1. Im Reaktionsgemisch wird die Anwesenheit von freier Säure gewünscht, um dadurch das Bor enthaltende Salz stabilisieren zu können. Die freie Säure kann aus dem Überschuss der verwendeten starren Säure herrühren oder es kann dem Reaktionsgemisch eine andere Säure, vorzugsweise eine Carbonsäure, hinzugefügt werden.

Wie schon oben erwähnt, kann das Bor enthaltende Salz auch ex situ hergestellt werden. Dazu wird die Umsetzung vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, ausgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt zwischen -40 und $+85^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise zwischen 0 und 35°C , speziell zwischen 10 und 30°C . Das Molverhältnis von der starren Säure zu dem Borhydrid kann etwas kleiner sein als für die Herstellung in situ und liegt vorteilhaft zwischen $0,7 : 1$ und $5 : 1$, vorzugsweise zwischen $1 : 1$ und $2 : 1$, und speziell zwischen $1,1 : 1$ und $1,8 : 1$. Das günstigste Verhältnis ist zwischen $1,1 : 1$ und $1,5 : 1$, besonders zwischen $1,1 : 1$ und $1,3 : 1$. Die Umsetzung wird in angemessener Weise so ausgeführt, dass das Borhydrid in Portionen der Lösung der starren Säure zugefügt wird, wodurch die gewünschte Reaktionstemperatur überwacht werden kann. Das Bor enthaltende Salz kann in der Lösung, in der es gebildet wird, direkt für den folgenden Schritt verwendet werden. Es kann aber vorher auch nach bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden.

Wie schon erwähnt, wird das Bor enthaltende Salz vorzugsweise in Lösung hergestellt. Es wird jedoch dazu bemerkt, dass die Menge und die Qualität der verschiedenen Reagenzien so sein kann, dass dadurch ein Reaktionssystem in Form eines Gemisches oder eines Mehrbasensystems gebildet werden kann, wodurch ein oder mehrere Bestandteile als Suspension oder Schlamm anfallen können.

Die Endprodukte der Formel I können nach bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden. Gewünschtenfalls können die freien Basen und die Säureadditionssalze in an sich bekannter Weise ineinander übergeführt werden.

Die Verbindungen der Formel I sind bekannte Zwischenprodukte für die Herstellung pharmazeutisch aktiver Verbindungen. Besonders die Verbindungen der Formel VII,



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y und Y_1 die oben erwähnte Bedeutung haben, sind als pharmazeutische Produkte mit entzündungshemmender Wirkung bekannt.

Die erwähnte Umsetzung von Verbindungen der Formel I ineinander kann ebenfalls in bekannter Weise ausgeführt werden. So können z.B. Verbindungen, in deren Formel I X $-\text{CN}$ oder $-\text{COOH}$ bedeutet, mit einem geeigneten Aryl-Grignard Reagens oder einer Aryllithium-Verbindung umgesetzt und das entstandene Produkt nachfolgend hydrolysiert werden. Verbindungen der Formel I, in der $X = \text{COOAlkyl}$ ist, können zuerst z.B. durch Hydrolyse, in solchen Verbindungen umgesetzt werden mit $X = -\text{COOH}$.

Die bevorzugten Verbindungen der Formel I (und der Formel VII) sind solche, in denen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y und Y_1 die oben erwähnten Bedeutungen haben, jedoch entweder

$R_1 = \text{CH}_3$;

$R_2 = \text{CH}_3$;

$R_3 = \text{CH}_3$;

$R_4 = \text{H}$;

oder R_3 und R_4 zusammen $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ bilden;

$Y = \text{H}$;

$Y_1 = \text{H}$ oder F ist.

Die bevorzugtesten Verbindungen sind solche, in denen die oben bevorzugt angegebenen Bedeutungen kombiniert sind.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung:

Beispiele 1 bis 19:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon

[Ausführung a)]

Die Beispiele 1 bis 19, die tabellarisch in der nachfolgenden Tabelle I geordnet wurden, stellen Versuche dar, in denen die Menge an 4-Methyl-2-aminobenzophenon (eine Verbindung der Formel II in einer Menge von $21,1 \text{ g}$ oder $0,1 \text{ Mol}$) konstant gehalten wird und die Mengen der anderen Komponenten des Reaktionssystems einschliesslich Aceton (die Verbindung III), Borhydrid (Natriumborhydrid), Säure (Schwefelsäure) und Wasser variiert werden. In diesen Beispielen wird das Reaktionssystem während der ganzen Reaktion auf 20 bis 25°C gehalten, wobei die portionenweise Zugabe von Borhydrid entsprechend angepasst wird. Die Zugabe dauert im allgemeinen 60 Minuten, wonach das Reaktionssystem nochmals 60 Minuten gerührt wird. Darauf wird filtriert das Filtrat wird konzentriert und der Rückstand in 88 ml Heptan gelöst. Die entstandene Lösung wird zuerst mit 20 ml 4N Ammoniumhydroxidlösung, dann dreimal mit je 10 ml 2N Schwefelsäure extrahiert und schliesslich mit 10 ml $0,5\text{N}$ Schwefelsäure gewaschen. Das Heptan wird abdestilliert, wonach das gewünschte 2-(N-Isopropylamino)-4-methyl-benzophenon zurückbleibt. Es hat einen Siedepunkt von $180-185^{\circ}\text{C}$ bei 5 mm Hg .

Aus der folgenden Tabelle ist ersichtlich, dass in einigen Beispielen die Ausbeuten der Produkte ziemlich niedrig ausfallen. Dazu wird bemerkt, dass die Versuche dazu angewendet wurden, um die idealen Reaktionsparameter zu bestimmen. Sie stellen daher nicht die bevorzugte Methode zur Gestaltung der Erfindung dar. Dessen ungeachtet können durch richtige Wahl der Reaktionsparameter in solchen Versuchen die Ausbeuten wesentlich erhöht werden.

Tabelle I

Beisp. Nr.	Anzahl g Aceton	Anzahl Mol Aceton	Molverhältnis Aceton Verbindung II	Anzahl g H_2SO_4	Anzahl g Wasser	Anzahl g NaBH_4	Molverhältnis Säure/Borhydrid	% Ausbeute Verbindung I
1	55	,95	9,5 : 1	14	464	10,4	1,05 : 1	6,5
2	55	,95	9,5 : 1	14	172	10,4	1,05 : 1	59
3	55	,95	9,5 : 1	14	86	10,4	1,05 : 1	96

Tabelle I (Fortsetzung)

Beisp. Nr.	Anzahl g Aceton	Anzahl Mol Aceton	Molverhältnis Aceton Verbindung II	Anzahl g H ₂ SO ₄	Anzahl g Wasser	Anzahl g NaBH ₄	Molverhältnis Säure/Borhydrid	% Ausbeute Verbindung I
4	55	,95	9,5 : 1	14	43	10,4	1,05 : 1	79
5	75	1,3	13 : 1	14	43	10,4	1,05 : 1	80
6	55	,95	9,5 : 1	14	24	10,4	1,05 : 1	88
7	75	1,3	13 : 1	14	24	10,4	1,05 : 1	90
8	125	2,16	21,6 : 1	14	24	8,0	1,36 : 1	94
9	200	3,45	34,5 : 1	14	24	10,4	1,05 : 1	99
10	25	,43	4,3 : 1	14	15	10,6	1,025 : 1	75
11	50	,86	8,6 : 1	14	15	10,6	1,025 : 1	86
12	56	,97	9,7 : 1	14	15	10,6	1,025 : 1	88
13	100	1,72	17,2 : 1	14	15	10,6	1,025 : 1	90
14	190	3,28	32,8 : 1	14	15	10,6	1,025 : 1	98
15	17	,295	2,95 : 1	14	0,3	10,6	1,025 : 1	4
16	55	,96	9,6 : 1	14	0,3	10,6	1,025 : 1	51
17	200	3,45	34,5 : 1	14	0,3	10,6	1,025 : 1	90
18	125	2,16	21,6 : 1	28	24,3	8,0	2,73 : 1	99
19	125	2,16	21,6 : 1	56	24,6	8,0	5,46 : 1	28

Beispiel 20:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung a)]

87 g einer 49%igen wässrigen Lösung von Schwefelsäure werden einer Lösung von 63,3 g 2-Amino-4-methyl-benzophenon in 722 ml Aceton zugegeben. Das Gemisch wird auf 20 °C gekühlt. Unter Rühren wird über eine Periode von 70 Minuten portionenweise 31,2 g Natriumborhydrid hinzugefügt. Danach wird das Gemisch 5 Stunden bei 25 °C gerührt. Die suspendierten festen Bestandteile werden filtriert und mit 300 ml Aceton gewaschen. Die Acetonlösungen werden kombiniert und konzentriert. Dem Konzentrat wird 200 ml Heptan und 60 ml 4N Ammoniumhydroxid zugegeben. Die Flüssigkeitsschichten werden getrennt, die Heptanphase mit 20 ml Wasser gewaschen und zweimal mit je 20 ml 2N Schwefelsäure extrahiert und bis neutral mit Wasser gewaschen. Die Heptanphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum bis zum konstanten Gewicht getrocknet. Die Ausbeute beträgt 74,5 g eines 98%igen Rohproduktes. Analysieren des Produktes ergibt eine wirkliche Ausbeute von etwa 95% des gewünschten 2-(N-Isopropylamino)-4-methyl-benzophenons.

Beispiel 21:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung a)]

Wenn die Schwefelsäure durch 114 g einer 28%igen Lösung von HCl ersetzt wird und das Reaktionsgemisch für nur 1 Stunde nach Zugabe des Borhydrids gerührt wird, im übrigen aber in gleicher Weise wie in Beispiel 20 gearbeitet wird, wird das gleiche Produkt als 100%iges Rohprodukt mit einer wirklichen Ausbeute von 96% erhalten.

Beispiel 22:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung a)]

In ähnlicher Weise wie im Beispiel 20 wird, wenn eine äquivalente Menge von 30%iger Schwefelsäure verwendet wird, das gleiche Produkt in guter Ausbeute erhalten.

Beispiel 23:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung a)]

3,9 l Aceton, 528,3 g 2-Amino-4-methylbenzophenon, 462 ml Wasser und 263 g 98%ige Schwefelsäure werden

nacheinander unter Rühren in eine 12 l Flasche mit Rührer und Thermometer gebracht, die in einem Eis-Wasser-Bad auf einer Temperatur von 20 °C gehalten wird. In Mengen von 72 g pro Stunde wird 200 g Natriumborhydrid so zugegeben, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 20 °C bis 25 °C gehalten werden kann. Danach wird das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei 20 bis 25 °C gerührt. Das Präzipitat wird filtriert und mit 1,5 Liter Aceton gewaschen. Das Filtrat und die Acetonwaschlösungen werden kombiniert und das Aceton wird im Vakuum abdestilliert. Der stark orangefarbige flüssige Rückstand wird mit 2 Liter Heptan und 350 ml 4N Ammoniumhydroxid behandelt und stark gerührt bis die festen Bestandteile aufgelöst sind. Die wässrige Phase wird abgetrennt. Die organische Phase wird dreimal mit je 125 ml 2N Schwefelsäure und schliesslich mit 120 ml 0,5N Ammoniumhydroxid gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum bei 80 °C bis zum konstanten Gewicht destilliert. Es verbleibt 594 g 2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon mit einem Siedepunkt von 180–185 °C bei 5 mm Hg. Die Ausbeute beträgt 94%.

Beispiel 24:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung a)]

Der Versuch des Beispiels 22 wird wiederholt mit als Wasserstoffion-äquivalent

- a) Methansulfonsäure
- b) Salpetersäure
- c) Bromwasserstoffsäure
- d) Trifluoressigsäure oder
- e) Pikrinsäure

Das gleiche Produkt wird in Ausbeuten von mindestens 70% erhalten. Bei der Verwendung von Trifluoressigsäure werden Spuren des Nebenproduktes [2-(Trifluoräthylamino)-4-methylbenzophenon] aufgefunden. Die Menge dieses Nebenproduktes steigt mit der Zunahme der Säurekonzentration.

Beispiel 25: [Ausführung a)]

In ähnlicher Weise, wie in den Beispielen 1 bis 24 beschrieben wurde, können, wenn die entsprechenden Ausgangsprodukte in nahezu äquivalenten Mengen verwendet werden, die folgenden Produkte erhalten werden:

- a) 2-(N-Isopropylamino)-5-chlorbenzophenon;
- b) 2-(N-Isopropylamino)-4,5-methylenedioxybenzophenon;
- c) 2-(N-Isopropylamino)-4'-fluorbenzophenon.

Beispiel 26:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung b)]

100 ml Eisessigsäure wird zu einer Lösung von 21,1 g 2-Amino-4-methylbenzophenon in 100 ml Aceton gegeben. Die Lösung wird auf 20 °C gekühlt. 10 g Natriumborhydrid wird unter Rühren portionenweise in einer Zeitspanne von 70 Minuten dieser Lösung hinzugefügt. Danach wird die Lösung bei 20 °C noch 20 Minuten gerührt und mit 100 ml Chloroform und 50 ml Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden zusammengetan und mit 150 ml 20%igem Ammoniumhydroxid behandelt. Die Chloroformphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und durch Destillation zu konstantem Gewicht konzentriert, wobei 25 g eines 99%igen Rohproduktes hinterbleibt, eine Ausbeute von 90% an reinem 2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon enthaltend.

Beispiel 27:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung b)]

Der Versuch des Beispiels 26 wird mit einem Moläquivalent Propionsäure statt Essigsäure wiederholt. Das gleiche Produkt wird nun mit einer Ausbeute von 85% erhalten.

Beispiel 28:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung b)]

Der Versuch des Beispiels 26 wird wiederholt, wobei in das Reaktionssystem Wasser mit aufgenommen wird, indem 90%ige, 60%ige und 36%ige wässrige Essigsäurelösungen verwendet werden. Das gleiche Produkt wird mit Ausbeuten von 59% bzw. 27% und 9% erhalten.

Beispiel 29: [Ausführung b)]

In ähnlicher Weise wie in den Beispielen 26 bis 28 werden, wenn die entsprechenden Ausgangsprodukte in nahezu äquivalenten Mengen verwendet werden, diejenigen Produkte erhalten, die im Beispiel 25 erwähnt sind.

Beispiel 30:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung c)]

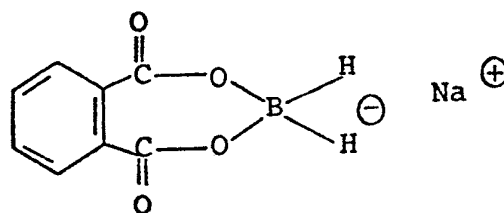
422,6 g (2 Mol) 2-Amino-4-methylbenzophenon wird in 2,34 l (40,29 Mol) Aceton gelöst. Unter Rühren wird 540 g (3,25 Mol) o-Phthalsäure hinzugefügt. An die erhaltene Suspension wird über eine Periode von 45 Minuten portionenweise 80 g (2,14 Mol) Natriumborhydrid so zugegeben, dass das Gemisch auf 20–25 °C bleibt. Nachher wird das Köhlen so vermindert, dass die Temperatur bis auf 30 bis 35 °C steigen kann. Das Gemisch wird während 30 Minuten auf dieser Temperatur gehalten. Das Köhlen wird gestoppt und die Temperatur sorgfältig bis auf 50 °C gesteigert und für 90 Minuten zwischen 50 und 55 °C gehalten. Das Gemisch wird bis auf 15 °C gekühlt, wonach 808 g 8%ige NaOH (1,625 Mol) hinzugefügt wird. Die entstandenen Phasen werden geschieden und die Acetonphase (oberste Schicht) konzentriert. Die wässrige Phase wird mit 1 l Heptan ausgeschüttelt. Dem Heptanextrakt werden die konzentrierten Acetonphasen zugegeben. Die Heptanlösung wird mit 250 ml Wasser gewaschen und durch Destillation konzentriert, wobei 496 g 2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon mit einem Siedepunkt von 180–185 °C bei 5 mm Hg als Rückstand hinterbleibt. (Ausbeute 99%).

Beispiel 31: [Ausführung c)]

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 30 werden, wenn die entsprechenden Ausgangsprodukte in nahezu äquivalenten

Mengen verwendet werden, diejenigen Produkte erhalten, die im Beispiel 25 erwähnt sind.

Beispiel 32:

Natriumdihydro(phthalato)borat (1-)
[Borsalz]

1,6 g Natriumborhydrid in Pulverform wird portionenweise über eine Periode von 5 Minuten bei 25 °C unter Rühren und Köhlen mit Eis einer Lösung von 10,8 g Phthalsäure in 100 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das entstandene Gemisch wird bei 25 °C 16 Stunden gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird zu einer festen Substanz mit einem Gewicht von 15,2 g konzentriert, mit Chloroform zerrieben, filtriert und unter Vakuum bei 60 °C unter Überleiten von Stickstoff getrocknet. Es wird das rohe Natriumdihydro(phthalato)Borat(1-) als eine weisse Substanz erhalten, die bei 60 °C schmilzt und bei 150 °C unter Entwickeln eines weissen Schaums zerfällt.

Beispiel 33:

Natriumdihydro(phthalato)borat(1-)
[Borsalz]

Der Versuch des Beispiels 32 wird wiederholt, wobei statt 10,8 g 1,15 g Phthalsäure verwendet wird. Das gleiche Produkt wird als weisse feste Substanz mit einem Schmelzpunkt von > 320 °C erhalten. Bei 180 °C tritt eine leichte Verfärbung auf. (Bernsteinfarbe).

Beispiel 34:

2-(N-Isopropylamino)-4-methylbenzophenon
[Ausführung c)]

Die Produkte, die in den Beispielen 32 und 33 genannt werden, führen zu der Titelverbindung, wenn sie bei einer Temperatur von 30 bis 35 °C mit einer geeigneten Menge 2-Aminobenzophenon und Aceton umgesetzt werden.

Beispiel 35:

2-Isopropylamino-4-methylbenzonitril

80 g Natriumborhydrid wird portionenweise über eine Periode von 40 Minuten einem gut gerührten Gemisch von 264 g 2-Amino-4-methylbenzonitril, 504 g Phthalsäure und 2,32 l Aceton zugegeben, wobei die Temperatur auf 18–30 °C gehalten wird. Die entstandene Lösung wird 30 Minuten gerührt, wobei die Temperatur von 29–30 °C bis auf 35 °C steigt und dann auf 34 °C zurückgeht. Die Lösung wird über eine Periode von 30 Minuten von 34 °C bis 53 °C aufgewärmt und für eine Stunde auf 55 °C gehalten. Das Gemisch wird auf 37 °C gekühlt. Nacheinander werden 500 ml Wasser und 417 g 50%iges wässriges Natriumhydroxid zugegeben. Darauf wird eine Temperatursteigerung bis 56 °C zugelassen, damit alles in Lösung bleibt. Eine zusätzliche Menge von 92 ml Wasser wird hinzugefügt und das Gemisch wird bei 45–50 °C in eine acetonhaltige und eine wässrige Salzphase getrennt. Die Acetonphase wird in Vakuum konzentriert, wodurch eine braune Öl- und Salzlösung erhalten wird, welche mit 800 ml Heptan verdünnt und in eine wässrige und eine Heptanphase getrennt wird. Die Heptanphase wird getrocknet, filtriert und auf 10 °C gekühlt, wodurch die Hauptmenge des gewünschten 2-Isopropylamino-4-methylbenzonitrils mit einem Schmelzpunkt von 55–57 °C ausge-

schieden wird. Zusätzlich wird auch Produkt aus der Mutterlauge gewonnen. Die Phthalsäure wird in grosser Menge aus der obigen wässrigen Salzphase gewonnen nach Verdünnen mit 4,5 l Wasser, filtrieren und ansäuern mit Schwefelsäure [die wässrige Salzphase wird dabei mit den anderen alkalischen Lösungen, die beim Aufarbeiten entstehen, zusammengetan].

Beispiel 36:

N-Isopropylanthranilsäure

0,7 g Natriumborhydrid in Pulverform wird portionenweise über eine Periode von 30 Minuten einem gut gerührten Gemisch von 2,7 g Anthranilsäure und 5,4 g Phthalsäure in 23 ml Aceton zugegeben, wobei die Temperatur auf 20 bis 30 °C gehalten wird. Der entstandene Schlamm wird 4 Stun-

10

den bei 35 bis 40 °C gerührt, mit 25 ml Chloroform verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird in Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in 20 ml Chloroform gelöst, mit 30 ml Hexan behandelt und filtriert. Das Filtrat wird in Vakuum konzentriert, wonach ein festes Rohprodukt zurückbleibt, das fünfmal aus Cyclohexan kristallisiert wird und N-Isopropylanthranilsäure mit einem Schmelzpunkt von 109–109,5 °C liefert [zweites Präzipitat der fünften Kristallisation].

10

Beispiel 37:

Ähnlich wie im Beispiel 36 wird, wenn eine mol-äquivalente Menge Äthylester der Anthranilsäure statt Anthranilsäure selbst verwendet wird, der Äthylester der N-Isopropylanthranilsäure erhalten.