

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

272 922

(21) PV 182-89.D
(22) Přihlášeno 10 01 89

(40) Zveřejněno 13 06 90
(45) Vydáno 16 12 91

(11)

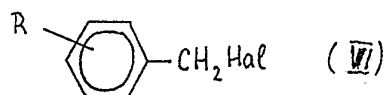
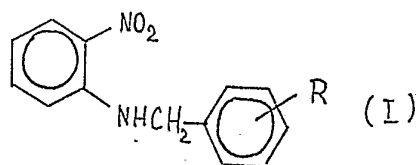
(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 211/29

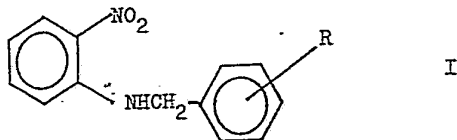
(75) Autor vynálezu VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc.,
KMONÍČEK VOJTĚCH ing.,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 2-(subst.benzyl)amino-
nitrobenzenů

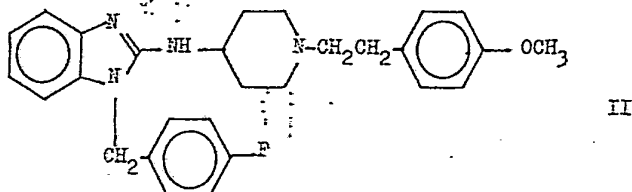
(57) Vynález se týká způsobu přípravy 2-(subst.benzyl)-amino-nitrobenzenů obecného vzorce I, ve kterém R značí atom vodíku, halogenu, nitroskupinu, methoxylovou skupinu nebo dvě methoxylové skupiny, s tím, že tyto sloučeniny jsou důležitými meziprodukty např. při syntese benzimidazolových derivátů blokujících periferní H₁-receptory a používaných k terapii alergických onemocnění, jak o tom svědčí příklad astemizolu (Hismanal[®] Janssen).
Nová příprava látek vzorce I spočívá v tom, že se 2-nitranilin nechá reagovat s benzylhalogenidem obecného vzorce VI, v němž Hal značí atom chloru nebo bromu a R má též význam jako ve vzorci I; reakce se provede v heterogenním prostředí rozpouštědlového systému, jehož jednu fázi tvoří benzen, toluen nebo xylol a druhou vodný 45 až 50%ní hydroxid sodný nebo draselný, přičemž na 1 mol 2-nitranilinu se použije 4,5 až 5,0 mol hydroxidu sodného nebo draselného, k reakční směsi se přidává jako katalyzátor fázového přestupu kvarterní amoničvá sůl, reakční směs se za účinného míchání zahřívá 10 - 12 hod. na teplotu zpětného toku a po skončení reakce se z odděleného organického podílu rozpouštědlo oddestiluje a látka se tak izoluje. Jako katalyzátor se použije např. triethylbenzylammoniumchlorid. Výtěžky se pohybují nad 70 % žádaného produktu obecného vzorce I.



Vynález se týká způsobu přípravy 2-(subst.benzyl)-aminonitrobenzenů obecného vzorce I

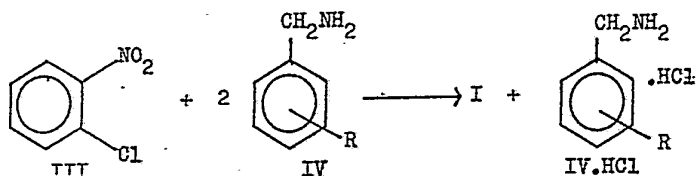


ve kterém R značí atom vodíku, halogenu, nitroskupinu, methoxylovou skupinu nebo dvě methoxylové skupiny. Tyto sloučeniny představují důležité meziprodukty mj. při synthese různých benzimidazolových derivátů, blokujících periferní H_1 -receptory a používaných k terapii alergických onemocnění, jak o tom svědčí příklad 1-(4-fluorbenzyl)-2-//1-(4-methoxyfenethyl)-4-piperidyl/amino/-benzimidazolu vzorce II

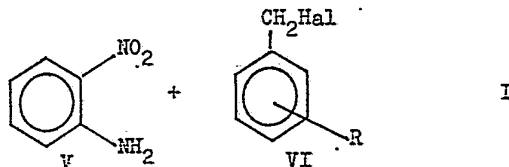


(F.Janssens se spol., J.Med.Chem. 28, 1934 (1985), preparát Hismanal^R firmy Janssen), při jehož jedné variantě synthesy se vychází z 2-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzenu (I, R = 4-F).

Látky obecného vzorce I se dosud v převážné většině připravovaly dvěma metodami: První způsob (metoda A) spočívala v dlouhodobém zahřívání na teploty 80 až 100 °C nebo v zahřívání na teploty 150 až 160 °C směsi 1 mólu 2-chlornitrobenzenu III s 2-2,5 mólu příslušně substituovaného benzylaminu IV buď přímo, nebo ve výševraucím organickém činidle, ve smyslu reakce



Podle druhého způsobu (metoda B) se vycházelo z 2-nitranilinu V, jehož 2 až 2,5 mol se opět dlouhodobě zahřívaly buď přímo, nebo za přídavku organických basí (například pyridinu) nebo alkalických uhličitů s 1 mol substituovaného benzylhalogenidu VI na základě reakce



přičemž ve vzorci VI značí Hal atom chloru nebo bromu. Při obou metodách se žádané produkty vzorce I většinou isolovaly zředěním reakční směsi vodou a potom se vyloučené látky buď odsály, nebo vytřepávaly do organického rozpouštědla a toto se potom odpařilo. V obou případech se získávaly surové produkty značně znečištěné výchozí komponentou, která byla v molárním přebytku a proto se musely čistit několikanásobnou krystalizací. Tyto v literatuře vícekrát popsány metody (viz například F.E.King, R.M.Acheson, J.Chem.Soc. 1946, 581; M.S.Gibson, J.Chem.Soc. 1956, 1076; B.W.Ashton, H.Susichitzky, J.Chem.Soc. 1957,

4559; J. Jerkosch, *Mh. Chem.* **92**, 1107 (1961); H. Zellner, G. Zellner, *Helv. chim. Acta* **49**, 913 (1966); J. Machin se spol., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1976**, 394, a j.) mají různé nevýhody. Při metodě A se dosahuje výtěžků kol 60 %, ale je při ní nutno vycházet z příslušných benzylaminů IV, jejichž příprava zpravidla vyžaduje vícestupňovou syntézu. Při tom této cennější reakční složky se používá 2 až 2,5 mol na 1 mol 2-chlornitrobenzenu III; v technickém měřítku je proto nutno z ekonomických důvodů zavádět její regeneraci z hydrochloridu IV, což ovšem vyžaduje zařazení dalších operací. - Nevýhodou metody B je mj. opakovaná krystalizace surových produktů I za účelem jejich oddělení od přebytkového 2-nitranilinu, což značně snižuje výtěžky, které se zpravidla pohybují jen kolem 30 až 50 %.

Nyní jsme zjistili, že k látkám obecného vzorce I lze poměrně snadno a s vysokými výtěžky (70 až 80 %) dospět N-alkylací 2-nitranilinu příslušnými benzylhalogenidy obecného vzorce VI, za použití heterogenního rozpouštědlového systému za přítomnosti koncentrovaných alkalických louhů a přidavku katalyzátorů fázového přestupu typu kvarterních amoniových solí. Podobné postupy byly dříve popsány a s úspěchem aplikovány pro N-alkylace indolových derivátů (například A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, *Syntheses* **1976**, 124); N-scylanilinu (například R. Brehme, *Syntheses* **1976**, 114) a podobně.

Nový postup k přípravě látek obecného vzorce I spočívá v tom, že se k roztoku 1 mol 2-nitranilinu v nepolárním rozpouštědle jako v benzenu, toluenu nebo xylenu, přidá 45 až 50% vodný roztok 4,5 až 5 mol hydroxydu sodného nebo draselného, 0,1 až 0,15 mol vhodné kvarterní amoniové soli a jen malý přebytek (1,05 až 1,08 mol) příslušného benzylhalogenidu VI a reakční směs se za účinného míchání zahřívá 10 až 12 h na teplotu zpětného toku, danou teplotou varu azeotropické směsi vody s příslušným rozpouštědlem. Po ochlazení se suspenze zředí vodou za účelem rozpuštění minerálních solí, organický podíl se oddělí a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se rozmíchá s vhodným rozpouštědlem, nejlépe s ethanolem nebo isopropanolem, popřípadě jejich směsí s petroletherem nebo hexanem -dle rozpustnosti výsledné látky- a vyloučený produkt se po dochlazení odsaje.

Jako katalyzátoru fázového přestupu lze použít různých obchodních preparátů vhodných kvarterních amoniových solí jako například N-metylpyridiniumchloridu, N-acetyl-N,N,N-trimethylamoniumbromidu, triethylbenzylamoniumchloridu aj. Nejvyšších výtěžků se zpravidla dosáhne při použití triethylbenzylamoniumchloridu (TEBA).

Způsoby provádění reakce, v dále uvedených příkladech popsané, vynález pouze dokumentují a nemohou vyčerpat všechny jeho možnosti.

Příklad 1

13,8 g 2-nitranilinu se rozpustí v 65 ml benzenu; přilije se roztok 33 g hydroxydu draselného ve 25 ml vody, přidá se 2,5 g cetyltrimethylamoniumbromidu (CTAB) a po promíchání potom 22 g 4-chlorbenzylbromidu a směs se míchá a zahřívá 5,5 h na teplotu zpětného toku. Potom se přidá 1,3 g CTAB a v míchání a zahřívání se pokračuje ještě 6 h. Ochlazená suspenze se zředí 60 ml vody, horní organický podíl se oddělí, zfiltruje a z filtrátu se rozpouštědlo ve vakuu oddestiluje. Odparek se rozmíchá se směsí 20 ml ethanolu a 50 ml petroletheru, po ochlazení na 0 až 5 °C se produkt odsaje a promyje 30 ml téže směsí. Po vysušení se získá 18,9 g (72 %) 2-(4-chlorbenzylamino)-nitrobenzenu (I, R = 4-Cl), tajícího při 105 až 108 °C.

Příklad 2

35,0 g 2-nitranilinu se rozpustí v 150 ml toluenu, přidá se roztok 51 g hydroxydu sodného v 51 ml vody a 6,4 g benzyltributylamoniumbromidu (BTB) a po promíchání se přidá 42,5 g 4-methoxybenzylchloridu a potom se směs zahřívá 12 h na teplotu zpětného toku, přičemž po 5 h zahřívání se přidá ještě 3,2 g BTB. K ochlazené směsi se přilije 120 ml vody, oddělený toluenový podíl se zfiltruje a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. K rozto-

ku odparku v horkém isopropanolu se přidá hexan do zákalu a směs se nechá 10 h stát při 0 až 5 °C. Vyloučený produkt se odsaje, promyje směsí ethanol-hexan 1:2 a vysuší. Získá se tak 50,0 g (76,3 %) 2-(4-methoxybenzylamino)-nitrobenzenu, tajícího při 92 až 95 °C (lá ka I; R = 4-OCH₃).

Příklad 3

K roztoku 35,0 g 2-nitranilinu ve 150 ml toluenu se přilije roztok 51 g hydroxydu sodného ve 51 ml vody, přidají se 4 g triethylbenzylamoniumchloridu (TEBA) a po promíchání se přilije 33,5 ml 4-fluorbenzylbromidu, přičemž dojde k mírně exothermické reakci. Směs se za intenzivního míchání vyhřeje na teplotu zpětného toku a na této teplotě se udržuje 6 h. Potom se přidají 2 g TEBA a v zahřívání a míchání se pokračuje dalších 6 h. Po ochlazení pod 50 °C se přilije 100 ml vody, míchá se 10 min, horní toluenový podíl se oddělí, zfiltruje a toluen se ve vakuu odpaří. K olejovitému odparku se přilije směs 22 ml ethanolu a 50 ml hexanu, dochladí se 10 h při 0 až 5 °C, produkt se odsaje, promyje 3x 15 ml směsí 10 ml ethanolu a 35 ml hexanu a vysuší. Získá se tak 48,6 g (78 %) 2-(4-fluorbenzylamino)-nitrobenzenu (I; R = 4-F), tajícího při 74 až 77 °C.

Příklad 4

Roztok 27,6 g 2-nitranilinu ve 135 ml xylenu se smísí s roztokem 40 g hydroxydu sodného ve 40 ml vody, přidá se 5,2 g cetylpyridiniumchloridu-monohydrátu (CPC), po promíchání se přilije 25,0 ml benzylchloridu a směs se za dobrého míchání vyhřeje na teplotu zpětného toku na dobu 12 h a tím, že po 6 h se přidá 2,6 g PCC. Po skončeném zahřívání se směs ochladí, zředí za míchání 130 ml vody, organická vrstva se oddělí a zfiltruje. Xylen se z filtrátu ve vakuu oddestiluje, odparek se za tepla rozpustí v 60 ml ethanolu a přidá se petrolether do zákalu. Po 10 h stání při 0 až 5 °C se produkt odsaje, promyje směsí ethanolu a hexanu 1:2 a vysuší. Získá se tak 34,7 g (78 %) 2-benzylamino-nitrobenzenu, tajícího při 70 až 73 °C (I; R = H).

Příklad 5

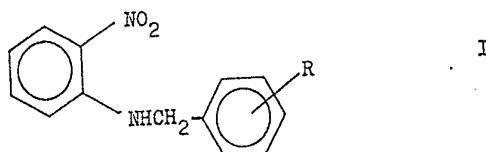
K roztoku 13,8 g 2-nitranilinu v 65 ml toluenu se přilije roztok 20 g hydroxydu sodného ve 20 ml vody, přidá se 1,6 g TEBA a po promíchání se přidá 19,2 g 3,4-dimethoxybenzylchloridu, směs se vyhřeje na 6 h na teplotu zpětného toku, přidá se dalších 0,8 g TEBA a reakce se dokončí 5 h zahříváním. K ochlazení suspensi se přidá 70 ml vody, po promíchání se toluenový podíl oddělí, zfiltruje a rozpouštědlo se z filtrátu ve vakuu oddestiluje. Odparek se krystaluje z ethanolu za přídavku petroletheru. Výtěžek 23,0 g (80 %) 2-(3,4-dimethoxybenzylamino)-nitrobenzenu (I; R = 3,4-(OCH₃)₂), tajícího od 111 do 114 °C.

Příklad 6

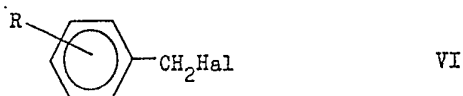
K roztoku 27,6 g 2-nitranilinu ve 125 ml toluenu se přilije 80 g 50% vodného louhu sodného, přidá se 3,2 g TENA a po promíchání potom 47 g 4-nitrobenzylbromidu a reakční směs se zahřívá 12 h na teplotu zpětného toku s tím, že po 6 h se přidá dalších 1,6 g TEBA. Potom se směs ochladí, zředí 120 ml vody, toluenový podíl se oddělí, zfiltruje a toluen se ve vakuu odpaří. Krystalizaci odparku z isopropanolu za přídavku hexanu se získá 43,1 g (79 %) 2-(4-nitrobenzylamino)-nitrobenzenu (I; R = 4-NO₂), tajícího při 132 až 134 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2-(subst.benzyl)amina-nitrobenzenů obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku, halogenu, nitroskupinu, methoxylovou skupinu nebo dvě methoxylové skupiny, reakcí 2-nitranilinu s benzylhalogenidem obecného vzorce VI,



ve kterém Hal značí atom chloru nebo bromu a R má též význam jako ve vzorci I; vyznačující se tím, že reakce se provádí v heterogenním prostředí rozpouštědlového systému, jehož jednu fázi tvoří benzen, toluen nebo xylén a druhou vodný 45 až 50% hydroxid sodný nebo draselný, přičemž na 1 mol 2-nitranilinu se používá 4,5 až 5,0 mol hydroxidu sodného nebo draselného, k reakční směsi se přidává jako katalyzátor fázového přestupu kvarterní amoničvá sůl, reakční směs se za účinného míchání zahřívá 10 až 12 h na teplotu zpětného tuku a po skočené reakci se z odděleného organického podílu rozpouštědla oddestiluje.

2. Způsob podle bodu 1; vyznačující se tím, že se jako katalyzátor použije triethylbenzylamoniumchlorid.