



SUOMI—FINLAND
(FI)

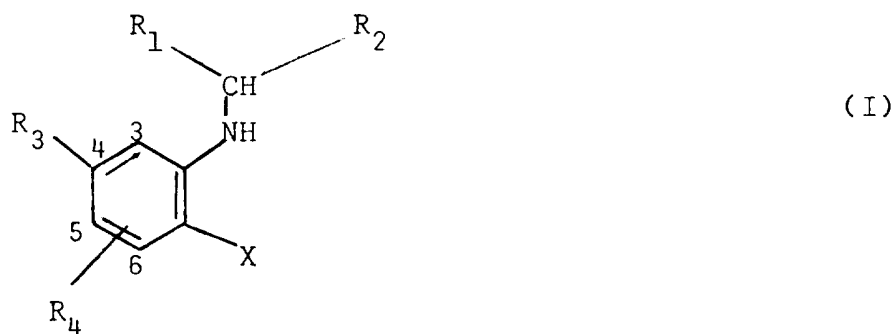
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 69832

- C (45) Patentti myönnetty
Patent mellelat 26.5.86
- (51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 97/10, 101/52, 121/78,
C 07 D 317/66, 319/18, C 07 C 85/08
- (21) Patentihakemus — Patentansökning 770182
- (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 20.01.77
- (23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 20.01.77
- (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 30.07.77
- (44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.12.85
- (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 29.01.76
29.01.76, 26.11.76 USA(US) 653362, 653361,
745284

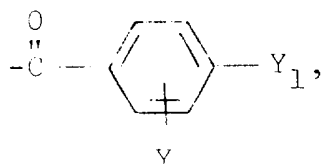
- (71) Sandoz A.G., Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
- (72) Paul Gerard Mattner, Staten Island, New York,
Joseph Antonio Smith, Fanwood, New Jersey,
William Joseph Houlihan, Mountain Lakes, New Jersey, USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä C_{1-4} -alkyylianiliiniyhdisteiden valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av C_{1-4} -alkylanilinföreningar

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä C_{1-4} -alkyylianiliiniyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I

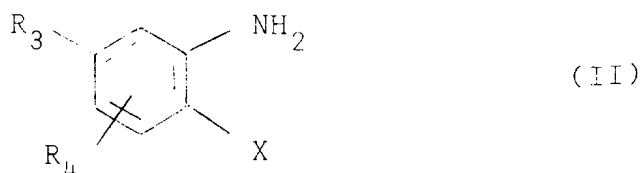


jossa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät kumpikin alkyylia, jossa on 1-3 hiiliatomia, kuitenkin siten, että R_1 :n ja R_2 :n hiiliatomien kokonaislukumäärä ei ole suurempi kuin 4, R_3 ja R_4 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin merkitsee vetyä, fluoria, klooria, suoraketjuista alkyylia tai alkoksia, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai trifluorimetyyliä, edellyttäen, että R_4 on asemassa

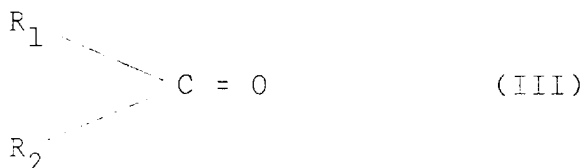
5 tai 6, ja että korkeintaan toinen substitueista R^3 ja R^4 on trifluorimetyyli, tai R_3 ja R_4 yhdessä merkitsevät alkyleenidioksia, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, ja X on $-CN$, $-COOR$, jossa R on vety tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, tai



jossa Y ja Y_1 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ja merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, 1-4 hiiliatomia sisältävää suora- ketjuista alkyyliä tai alkoksia tai trifluorimetyyliä, sillä edellytyksellä, että korkeintaan toinen substitueista Y ja Y_1 on trifluorimetyyli. Tälle menetelmälle on tunnusomaista, että yhdisteen, jolla on kaava II



jossa R_3 , R_4 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoi- da nestemäisessä väliaineessa lämpötilassa alueella $-40...+100^{\circ}C$ yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, kun läsnä on boori- tetrahydridiä ja kaksiemäksistä orgaanista karboksyyli- ja/tai sulfonihappoa, jonka happoryhmät ovat sitoutuneet jäykkään hiili- runkoon samantasoisesti, tai booritetrahydridin ja mainitun hapon reaktiotuotetta, jolloin moolisuhde happo/booritetrahydridi on 0,7:1 - 10:1, ja mainitun hapon ollessa:

1) asyklinen tyydyttämätön kaksiemäksinen happo, jossa on hiili-hiili-kaksoissidos, jossa kummassakin hiiliatomissa on karboksyyli- tai sulfonihapporyhmä, yhdisteen ollessa cis-isomeerimuodossa;

2) syklinen tyydyttämätön kaksiemäksinen happo, jonka renkaassa on tyydyttämätön hiili-hiili-sidos ja jonka kahdessa rengashiiliatomissa, joiden hiili-hiili-sidos on tyydyttämätön, kummassakin on karboksyyli- tai sulfonihapporyhmä ja ne ovat joko

a) toistensa vieressä, tai

b) kumpikin on kahden kondensoituneen renkaan kondensoituneen hiiliatomin vieressä; tai

3) syklinen kaksiemäksinen happo, jossa kummassakin kahdessa tyydytetyssä rengashiiliatomissa on karboksyyli- tai sulfonihapporyhmä, jotka happoryhmät ovat kiinnittyneet jäykästi toisiinsa nähden joko endo- tai eksoasemaan molekyylirakenteesta johtuen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden valmistus alkyloimalla ovat tunnettuja DE-hakemusjulkaisusta 1 805 501. Esillä olevan keksinnön mukaisen menetelmän etu on siinä, että sillä päästään aikaisempaan verrattuna paljon lyhyempään reaktioaikaan.

Tämä käy selvästi ilmi verrattaessa reaktioaikoja keskenään. Esim. DE-hakemusjulkaisun 1 805 501 esimerkin 3 ensimmäisen osan mukaan reaktioaika on 5 päivää kun taas tämän keksinnön mukaisesti tarvittava reaktioaika esimerkin 1 mukaan on 165 minuuttia. Lisäksi tässä keksinnössä käytettävät reagenssit, asetoni ja boorihydridi ovat paljon halvempia kuin ko. tunnetussa menetelmässä käytettävät isopropyylihalogenidit.

Sopivia keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettäviä boorihydridejä ovat tavanomaiset pelkistävät boorihydrit, erityisesti alkalimetalliboorihydrit, joissa alkalimetalli on ainoa läsnä oleva metalli, täsmällisemmin sanoen alkalimetallibooritetrahydrit, kuten litiumboorihydridi, kaliumboorihydridi tai edullisesti natriumboorihydridi. Muita käyttökelpoisia pelkistäviä alkalimetalliboorihydridejä on natriumsyaaniboorihydridi.

Boorihydridiä käytetään edullisesti hienojakoisena. Edullisesti sen osaset ovat kooltaan sellaisia, että ne läpäisevät Tyler'in Standard-seulan No. 20, vielä edullisemmin seulan No. 60.

Edullisimmin boorihydridi on jauheena.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä voidaan käyttää hyvin monenlaisia happoja ja edulliset reaktio-olosuhteet riippuvat luonnollisestikin ainakin jossakin määrin, käytettävästä haposta samoin kuin muista tekijöistä, kuten käytettävistä lähtöaineista ja boorihydridistä.

Sopivia keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettäviä happoja ovat kaksiemäksiset orgaaniset hapot, joissa happamet ryhmät ovat karboksyyli (-COOH) ja/tai sulfoni (SO₃H) happoryhmiä ja jotka ovat geometrisesti kiinnittyneet samatasoisesti toisiinsa nähden, so. ne ovat samassa geometrisessä tasossa. Tällaiset hapot voidaan jakaa kolmeen pääryhmään, jotka ovat:

1) asykliset, tyydyttämättömät kaksiemäksiset hapot, joissa on hiili-hiili-kaksoissidos, jonka kummassakin hiiliatomissa on karboksyyli- tai sulfonihapporyhmä, yhdisteiden ollessa cis-isomeerimuodossa, esim. maleiinihappo;

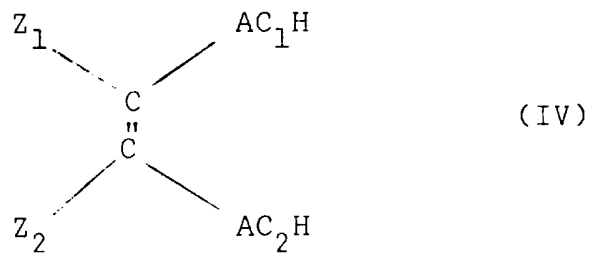
2) sykliset tyydyttämättömät kaksiemäksiset hapot, joiden renkaassa on tyydyttämätön hiili-hiili-sidos ja joiden kummassakin rengashiiliatomissa, joiden välillä on tyydyttämätön hiili-hiili-sidos, karboksyyli- tai sulfonihapporyhmä ja ne ovat joko

a) vierekkäin, esim. o-ftaalihappo, 1,2-bentseenidisulfonihappo, 2-karboksibentseenisulfinihappo, o-dikarboksinaftaleenit, esim. 2,3-dikarboksinaftaleeni, tai o-disulfonaftaleenit, esim. 2,3-disulfonaftaleeni, tai

b) kahden kondensoituneen renkaan kondensoituneen hiiliatomin vieressä, esim. naftaliinihappo; ja

3) sykliset kaksiemäksiset hapot, joiden kummassakin tyydytetyssä rengashiiliatomissa on karboksyyli- tai sulfonihapporyhmä, jotka happoryhmät ovat molekyylin rakenteesta johtuen kiinnittyneet toisiinsa nähden jäykästi joko endo- tai ekso-asemaan. esim. bisyklo[2,2-1]hepta-2-eeni-2,3-dikarboksyylihappo.

Edullisia tällaisia happoja ovat luokkien 1 ja 2a) hapot, erityisesti kaavan IV mukaiset hapot

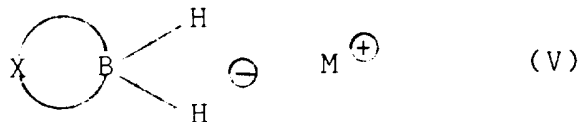


jossa AC_1 ja AC_2 kumpikin on $-\text{COO}-$ tai $-\text{SO}_3-$ ja ovat toisiinsa nähden cis-konfiguraatiota vastaavissa asemissa, ja Z_1 ja Z_2 kumpikin on orgaaninen hiilivetyryhmä ja Z_1 ja Z_2 mahdollisesti ovat liittyneinä toisiinsa.

Edullisesti käytettävien kaksiemäksisten happojen happoryhmät ovat samoja ja vielä edullisemmin molemmat happoryhmät ovat $-\text{COOH}$ -ryhmiä.

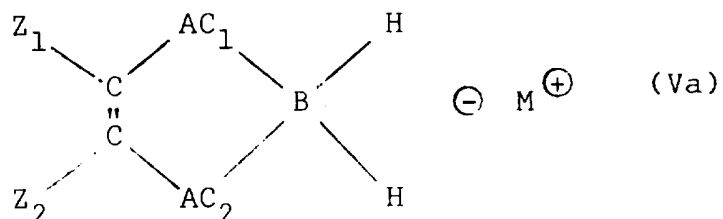
On suositeltavaa, että prosessi suoritetaan antamalla kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden reagoida nestemäisessä väliaineessa, erityisesti liuoksessa kaksiemäksisen orgaanisen hapon, joka sisältää karboksyyli- ja/tai sulfonihapporyhmiä ja booritetrahydridin, erityisesti alkalimetalliboorihydridin reaktiotuotteen kanssa.

Tällainen reaktiotuote on booripitoinen suola, jonka uskotaan, ainakin pääasiallisesti, olevan kaavan V mukainen



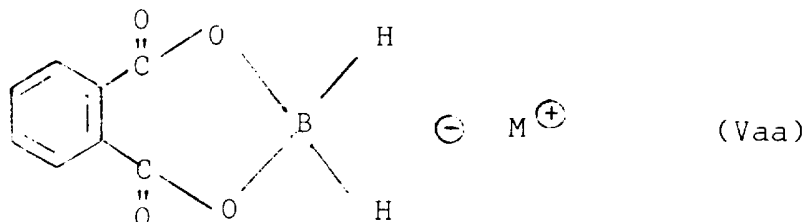
jossa X on kaksiemäksisen orgaanisen karboksyyli- ja/tai sulfonihapon anioni, jonka hapon happoryhmät ovat sitoutuneet jäykkään hiilirunkoon samantasoisesti ja M on käytetystä booritetrahydridistä saatu metallikationi.

Täten, esim. käytettäessä kaavan IV mukaisia happoja, reaktiotuotteen uskotaan, ainakin pääasiallisesti, omaavan rakenteen Va



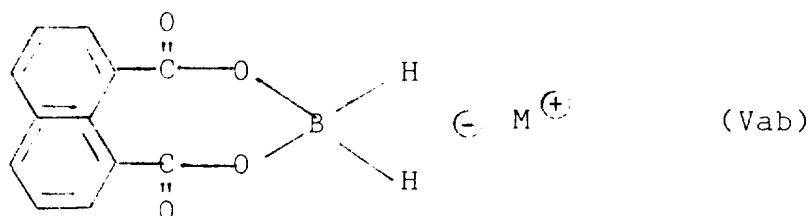
jossa Z_1 , Z_2 , AC_1 , AC_2 ja M ovat edellä määritellyjä.

Kun kyseessä on o-ftaalihappo, reaktiotuotteen uskotaan, pääasiallisesti, omaavan rakenteen Vaa,



jossa M on edellä määritelly.

Kun kyseessä on naftaliinihappo, reaktiotuotteen uskotaan pääasiallisesti omaavan rakenteen Vb



jossa M on edellä määritelly.

Kuten on ilmeistä, M on edullisesti alkalimetallikationi, erityisesti litium-, kalium- tai edullisesti natriumkationi.

Kaksiemäksisten happojen, joiden happoryhmät ovat sitoutuneet jäykkään hiilirunkoon samantasoisesti ja tetraborihydriidien reaktiotuotteet ovat itsekin pelkistäviä aineita ja muodostavat myös osan tästä keksinnöstä.

Niitä voidaan aivan yleisesti valmistaa antamalla hapon reagoida tetraborihydridin kanssa nestemäisessä väliaineessa ja lämpötilan ollessa alueella $-40...+85^{\circ}\text{C}$, hapon ja tetraborihydridin moolisuhteen ollessa $0,7:1 - 5:1$.

Seuraavassa selostetaan edullisia menetelmiä näiden reaktiotuotteiden valmistamiseksi viitaten niiden käyttöön tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä.

Tässä suoritusmuodossa prosessi suoritetaan sopivimmin lämpötilan ollessa alueella $0-100^{\circ}\text{C}$, edullisesti $20-85^{\circ}\text{C}$, edullisimmin $30-65^{\circ}\text{C}$. Kuten edellä on esitetty, reaktio suoritetaan nestemäisessä väliaineessa, lähinnä liuoksessa. Reaktiiväliaine suunnitellaan mieluummin sellaiseksi, että siinä käytetään, aina-

kin osittain, ylimäärin kaavan III mukaista yhdistettä.

Reaktioseos voi sisältää lisäksi muita inerttejä orgaanisia liuottimia. Reaktioseoksessa voi olla myös pieniä määriä vettä, johtuen siitä, että sitä on teknisissä lähtöaineissa. Veden määrä ei kuitenkaan saisi olla suurempi kuin 8 paino-% koko läsnä olevasta liuotinmäärästä (termin "liuotin" puitteisiin ei sisälly kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa reaktioon osallistuvan kaavan III mukaisen yhdisteen osuus) ja edullisesti se ei saa olla suurempi kuin 2 %, edullisimmin 0,5 paino-% liuottimen määrästä. Sopiva vesimäärä on 0,05-0,4 paino-% liuottimen kokonaismäärästä.

Kaksiemäksisen orgaanisen karboksyyli- ja/tai sulfonihapon, jonka happoryhmät ovat sitoutuneet jäykkään hiilirunkoon samantaisesti, ja tetraborihydridin (so. boori-pitoisen suolan) reaktiotuotetta voidaan sopivasti valmistaa in situ, so. ainakin toisen muun reagoivan aineen läsnäollessa, tai ex situ. Boorihydridin tai boori-pitoisen suolan (ilmaistuna boorihydridinä in situ-reaktiossa ja boori-pitoisena suolana ex situ-reaktioissa), ja kaavan II mukaisen yhdisteen moolisuhde on 0,7:1 - 10:1.

Boori-pitoista suolaa valmistetaan sopivimmin in situ tai ex situ, edullisesti sitä valmistetaan in situ. In situ-valmistuksessa reaktio on sopivinta suorittaa kaavan III mukaisen yhdisteen läsnäollessa, joka toimii reaktioväliaineena, reaktioseoksen muiden aineosien sisältäessä kaavan II mukaista yhdistettä. Täten boorihydridi on mukava lisätä muiden reagenssien seokseen, halutun lämpötilan ollessa todellista reaktiolämpötilaa alhaisempi, esimerkiksi 0-30°C, edullisesti 10-25°C. Kun boorihydridin ja hapon välinen alkureaktio on tapahtunut, on tarkoituksenmukaista, että lämpötila kohotetaan, esim. välille 30-85°C, edullisesti 40-65°C mahdollisen keskeneräisen suolanmuodostusreaktion täydentämiseksi ja olosuhteiden luomiseksi, jotka edistävät lopullista substitutiota.

Boori-pitoisen suolan in situ-valmistuksessa hapon ja boorihydridin sopiva moolisuhde on välillä 0,7:1 - 10:1, lähinnä 1:1 - 2:1, mieluummin 1,1:1 - 1,8:1, erityisesti 1,1:1 - 1:6,1. Täten boori-pitoisen suolan stabiloimiseksi on toivottavaa, että reaktioseoksessa on läsnä vapaata happoa. Vapaata happoa saadaan

seokseen ylimäärin käytettävästä kaksiemäksisestä haposta.

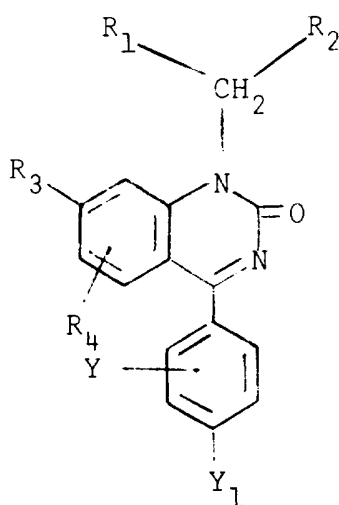
Boori-pitoista suolaa voidaan valmistaa myös ex-situ-menetelmällä. Tässä tapauksessa reaktio suoritetaan mukavimmin inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Reaktiolämpötila on $-40...+85^{\circ}\text{C}$, edullisesti $0-35^{\circ}\text{C}$, edullisimmin $10-30^{\circ}\text{C}$. Kaksiemäksisen hapon ja boorihydridin sopiva moolisuhde voi olla jonkin verran pienempi kuin in situ-valmistuksessa, ja se voi olla, esim., välillä $0,7:1 - 5:1$, lähinnä $1:1 - 2:1$, mieluummin $1,1:1 - 1,8:1$, erityisesti $1,1:1 - 1,5:1$, vieläkin erityisemmin $1,1:1 - 1,3:1$. Reaktio on tarkoituksenmukaista suorittaa lisäämällä boorihydridi vaiheittain kaksiemäksisen hapon liuokseen, jolloin lisäysnopeutta kontrolloidaan siten, että reaktiolämpötila saadaan pysymään haluttuna. Saatua boori-pitoista suolaa voidaan säilyttää liuoksessa, jossa se on muodostettu, ja tällaista liuosta käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa. Vaihtoehtoisesti suola voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisella tekniikalla.

Kuten edellä on mainittu, boori-pitoisen suolan valmistus suoritetaan edullisesti liuoksessa. On kuitenkin huomattava, että eri reagenssien määrä ja laatu voivat olla sellaiset, että reaktiosysteemi kokonaisuudessaan muodostaa seoksen tai monifaasisysteemin, jona on, esim. yhden tai useamman aineosan muodostama suspensio tai liete.

Saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisella tavalla. Tarvittaessa vapaan emäksen muodossa olevat yhdisteet voidaan muuttaa tavalliseen tapaan happoadditiosuoloiksi ja päinvastoin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja välituotteita valmistettaessa syklisoimalla farmaseuttisesti vaikuttavia yhdisteitä, erityisesti tunnettuja tulehduksia ehkäiseviä yhdisteitä, joilla on kaava VII

69832



(VII)

jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y ja Y_1 ovat edellä määriteltäviä.

Syklisointi voidaan suorittaa tunnetulla tavalla, ja sopivat $\overline{[NCO]}$ -sidoksen sisältävät reagenssit ovat hyvin tunnettuja. Näistä esimerkkeinä voidaan mainita urea ja alkyylkarbamaatit. Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa X on CN tai $COOH$, mahdollinen muuttaminen muiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla esim. saattamalla ko. yhdisteet reagoimaan sopivan aryyli-Grignard-reagenssin tai aryyllilithium-yhdisteen kanssa ja senjälkeen hydrolysoimalla reaktiotuote. Sellaiset yhdisteet, joissa X on $-COO-$ alkyyli voidaan muuttaa esim. hydrolysoimalla yhdisteiksi, joissa X on $-COOH$.

Edullisia kaavan I (ja kaavan VII) mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R_1 ja R_2 molemmat merkitsevät metyyliä; joko R_4 on vety ja R_3 on metyyli tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä ryhmän $-O-CH_2-O-$; Y on vety; ja Y_1 on vety tai fluori.

Suosittelavimmissa yhdisteissä edellä mainittuja ensisijaisia merkityksiä vastaavia substituentteja on yhdistelminä.

Seuraavat esimerkit valaisivat keksintöä.

Esimerkki 1: 2-(N-isopropyliamino)-4-metyylibentsofenoni

422,6 g (2 moolia) 2-amino-4-metyylibentsofenonia liuotetaan 2,34 litraan (40,29 moolia) asetonia, ja sekoittaen lisätään

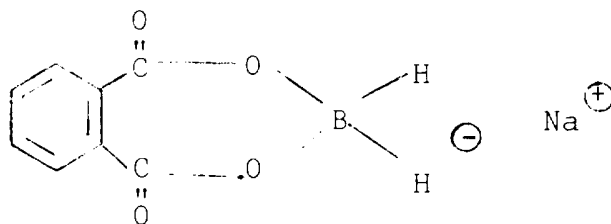
540 g (3,25 moolia) o-ftaalihappoa. Saatuun suspensioon lisätään annoksittain 80 g (2,14 moolia) natriumboorihydridiä 45 minuutin kuluessa siten, että reaktioseoksen lämpötila saadaan pysymään 20-25°C:ssa. Lisäyksen päätyttyä jäädytystä muutetaan siten, että lämpötila pääsee kohoamaan 30-35°C:seen, ja tämä lämpötila säilytetään 30 minuutin ajan. Jäädytyslaite poistetaan ja lämpötilan annetaan varovaisesti kohota 50°C:seen ja säädetään 90 minuutin ajaksi välille 50-55°C. Sen jälkeen seos jäädytetään 15°C:seen, lisätään 808 g 8 %:sta NaOH:n vesiliuosta (1,625 moolia), faasit erotetaan ja asetonifaasi (ylempi kerros) otetaan talteen ja konsentroidaan. Vesikerros uutetaan litralla heptaania, ja konsentroituu asetonifaasi lisätään heptaaniuutteeseen. Heptaaniliuos pestään 250 ml:lla H₂O:ta, minkä jälkeen konsentroidaan tislaamalla, jolloin saadaan 496 g 2-(N-isopropyyliamino)-4-metyylibentsofenonia, kp. 180-185°C/5 mmHg (saanto 99 %).

Esimerkki 2:

Samalla tavalla kuin esimerkissä 1 mutta käyttämällä sopivia lähtöaineita suunnilleen ekvivalenttimäärin, valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

- 2-(N-isopropyyliamino)-5-klooribentsofeoni, IR-spektri (CH₂Cl₂:ssa): -NH-venytys 3300 cm⁻¹:ssä ja C=O-venytys 1640 cm⁻¹:ssä,
- 2-(N-isopropyyliamino)-4,5-metyleenidioksi-bentsofenoni, sp. 77-78°C ja
- 2-(N-isopropyyliamino)-4'-fluoribentsofenoni, kp. 184-187°C/2,5 mmHg.

Esimerkki 3: Natriumdihydro(ftalaatti)boraatti (1-)
[Boorisuola]



Sekoitettuun liuokseen, jossa on 10,8 g ftaalihappoa 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään annoksittain 1,6 g jauhemaista natriumboorihydridiä 5 minuutin kuluessa 25-30°C:ssa jäässä jäädyttäen. Saatua seosta sekoitetaan 25°C:ssa 16 tuntia, suodatetaan ja suodos konsentroidaan kiinteäksi aineeksi, joka painaa 15,2 g ja joka trituroidaan kloroformin kanssa, suodatetaan ja kuivataan vakuuissa 60°C:ssa typpivirran suojaamana, jolloin saadaan raakaa natriumdihydro(ftalaatti)boraatti (1-):tä valkeana kiinteänä aineena, joka sulaa 60°C:ssa ja hajoaa valkeaksi vaahdoksi 150°C:ssa.

Esimerkki 4: Natriumdihydro(ftalaatti)boraatti(1-)
/Boorisuola7

Toistamalla esimerkin 3 mukainen menetelmä, mutta käyttämällä 10,8 g:n asemesta 1,15 g ftaalihappoa, samaa tuotetta saadaan valkeana kiinteänä aineena, sp. >320°C, hyvin lievän kullanuskean värin ilmaantuessa 180°C:ssa.

Esimerkki 5: 2-(N-isopropyylimino)-4-metyylibentsofenoni

Esimerkkien 3 ja 4 tuotteista saadaan otsikon yhdistettä kun niiden annetaan reagoida 30-35°C:ssa sopivan 2-aminobentsofenonin ja asetonin seoksen kanssa.

Esimerkki 6: 2-isopropyylimino-4-metyylibentsonitriili

Seokseen, jossa on 264 g 2-amino-4-metyylibentsonitriiliä, 504 g ftaalihappoa ja 2,32 l asetonia (reagenssilaatu), lisätään sekoittaen annoksittain 80 g natriumboorihydridiä 40 minuutin kuluessa 18-30°C:ssa. Saatua liuosta sekoitetaan 30 minuuttia, minä aikana lämpötila kohoaa 29-30°C:sta 35°C:seen ja laskee sitten 34°C:seen. Liuos kuumennetaan sitten 30 minuutin kuluessa 34°C:sta 53°C:seen ja pidetään sitten 55°C:ssa tunnin ajan. Seos jäädytetään 37°C:seen, siihen lisätään 500 ml vettä ja sitten 417 g 50 %:sta natriumhydroksidin vesiliuosta, minkä jälkeen lämpötilan annetaan kohota 56°C:seen saostumisen estämiseksi. Lisätään vielä 92 ml vettä, ja asetonin- ja vesi-suolakerros erotetaan 45-50°C:ssa. Asetonikerros haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan ruskea öljy ja suolaliuos, joka laimennetaan 800 ml:lla heptaania, minkä jälkeen vesi- ja heptaanikerrokset erotetaan. Heptaanikerros kuivataan, suodatetaan ja jäädytetään 10°C:seen, jolloin suurin osa halutusta 2-isopropyylimino-4-metyylibentsonitriilistä erottuu, sp. 55-57°C.

Emäliuoksesta saadaan lisää tuotetta, ja vesi-suolakerroksesta saadaan ftaalihappo talteen laimentamalla kaikkiaan 4,5 litralla vettä, suodattamalla, tekemällä happameksi rikkihapolla (muut menetelmässä saadut alkaliset vesiliuokset yhdistetään vesi-suolakerrokseen).

Esimerkki 7: N-isopropyliantraniilihappo

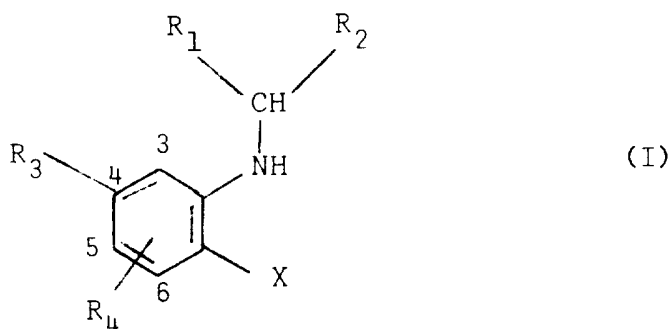
Seokseen, jossa on 2,7 g antraniilihappoa ja 5,4 g ftaalihappoa 23 ml:ssa asetonia, lisätään sekoittaen 30 minuutin kuluessa 20-30°C:ssa 0,7 g jauhemaista natriumboorihydridiä. Saatua lietettä sekoitetaan sitten 35-40°C:ssa 4 tuntia, se laimennetaan 25 ml:lla kloroformia ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan tyhjöissä, jäännös liuotetaan 20 ml:aan kloroformia, ja liuosta käsitellään 30 ml:lla heksaania, suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjöissä, jolloin saadaan kiinteätä raakatuotetta, joka kiteytetään 5 kertaa sykloheksaanista, jolloin saadaan (viidennen kiteytyksen toinen erä) N-isopropyliantraniilihappoa, sp. 109-109,5°C.

Esimerkki 8:

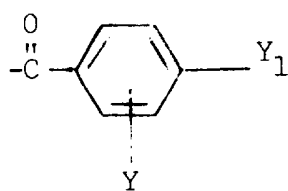
Analogisesti esimerkin 7 kanssa, mutta käyttäen antraniilihapon sijasta ekvivalenttista moolimäärää antraniilihapon etyyliesteriä, saadaan N-isopropyliantraniilihapon etyyliesteri.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä C_{1-4} -alkyylianiliiniyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I

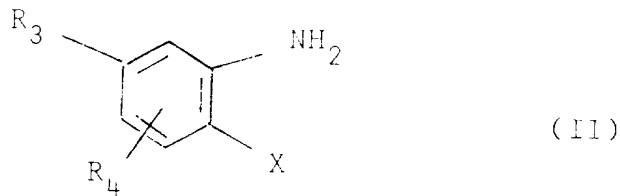


jossa R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät kumpikin alkyyliä, jossa on 1-3 hiiliatomia, kuitenkin siten, että R_1 :n ja R_2 :n hiiliatomien kokonaislukumäärä ei ole suurempi kuin 4, R_3 ja R_4 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin merkitsee vetyä, fluoria, klooria, suoraketjuista alkyyliä tai alkoksia, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai trifluorimetyyliä, edellyttäen, että R_4 on asemassa 5 tai 6, ja että korkeintaan toinen substituenteista R_3 ja R_4 on trifluorimetyyli, tai R_3 ja R_4 yhdessä merkitsevät alkyleenidioksia, jossa on 1 tai 2 hiiliatomia, ja X on $-CN$, $-COOR$, jossa R on vety tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, tai

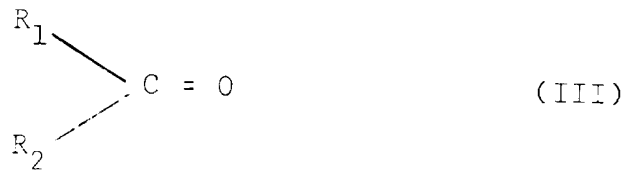


jossa Y ja Y_1 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ja merkitsevät vetyä, fluoria, klooria, 1-4 hiiliatomia sisältävää suoraketjuista alkyyliä tai alkoksia tai trifluorimetyyliä, sillä edellytyksellä, että korkeintaan toinen substituenteista Y ja Y_1 on trifluorimetyyli, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jolla on kaava II

69832



jossa R_3 , R_4 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoi-
da nestemäisessä väliaineessa lämpötilassa alueella $-40...+100^{\circ}\text{C}$
yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, kun läsnä on boori-
tetrahydridiä ja kaksiemäksistä orgaanista karboksyyli- ja/tai
sulfonihappoa, jonka happoryhmät ovat sitoutuneet jäykkään hiili-
runkoon samantasoisesti, tai booritetrahydridin ja mainitun hapon
reaktiotuotetta, jolloin moolisuhde happo/booritetrahydridi on
 $0,7:1 - 10:1$, ja mainitun hapon ollessa:

1) asyklinen tyydyttämätön kaksiemäksinen happo, jossa on
hiili-hiili-kaksoissidos, jonka kummassakin hiiliatomissa on kar-
boksyyli- tai sulfonihapporyhmä, yhdisteen ollessa cis-isomeeri-
muodossa;

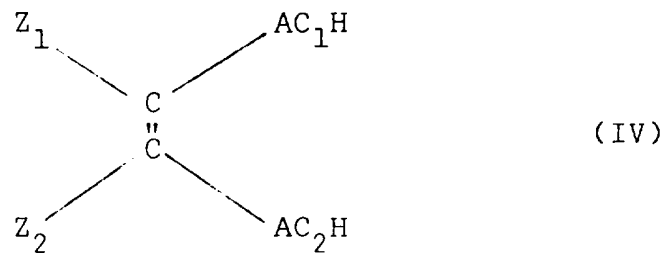
2) syklinen tyydyttämätön kaksiemäksinen happo, jonka ren-
kaassa on tyydyttämätön hiili-hiili-sidos ja jonka kahdessa ren-
gashiiliatomissa, joiden hiili-hiili-sidos on tyydyttämätön, kum-
massakin on karboksyyli- tai sulfonihapporyhmä ja ne ovat joko

a) toistensa vieressä, tai

b) kumpikin on kahden kondensoituneen renkaan kondensoitu-
neen hiiliatomin vieressä; tai

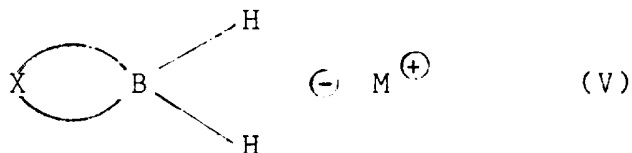
3) syklinen kaksiemäksinen happo, jossa kummassakin kahdes-
sa tyydytetyssä rengashiiliatomissa on karboksyyli- tai sulfoni-
happoryhmä, jotka happoryhmät ovat kiinnittyneet jäykästi toisiin-
sa nähden joko endo- tai eksoasemaan molekyyli-rakenteesta johtuen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että käytetään happoa, jolla on kaava IV



jossa AC_1 ja AC_2 kumpikin on $-COO-$ tai $-SO_3-$ ja ovat toisiinsa nähden cis-konfiguraatiota vastaavassa asemassa, ja Z_1 ja Z_2 kumpikin on orgaaninen hiilivetyryhmä ja Z_1 ja Z_2 mahdollisesti ovat liittyneet toisiinsa.

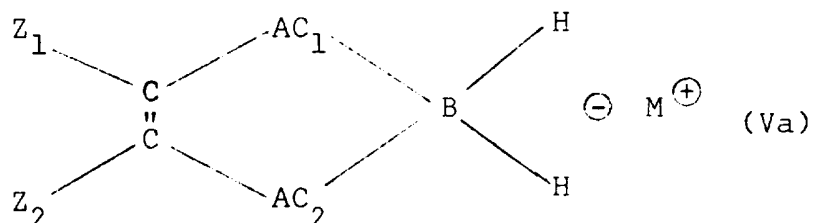
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään booritetrahydridin ja hapon reaktiotuotetta, jolla on kaava V



jossa X on kaksiemäksisen orgaanisen karboksyyli- ja/ tai sulfohapon anioni, jonka hapon happoryhmät ovat sitoutuneet jäykkään hiilirunkoon samantasoisesti, ja

M on käytetystä booritetrahydridistä saatu metallikationi.

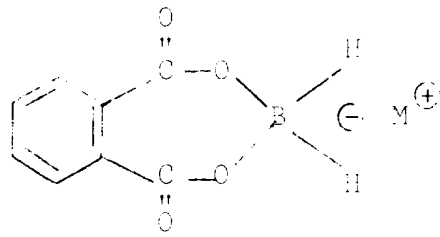
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään booritetrahydridin ja hapon reaktiotuotetta, jolla on kaava Va



jossa Z_1 , Z_2 , AC_1 , AC_2 ja M merkitsevät samaa kuin edellä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään booritetrahydridin ja hapon reaktiotuotetta, jolla on kaava Vaa

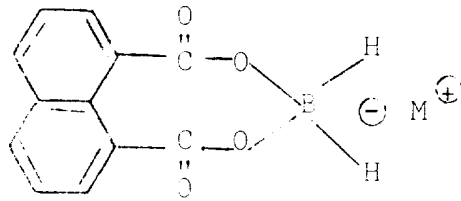
69832



(Vaa)

jossa M merkitsee samaa kuin edellä.

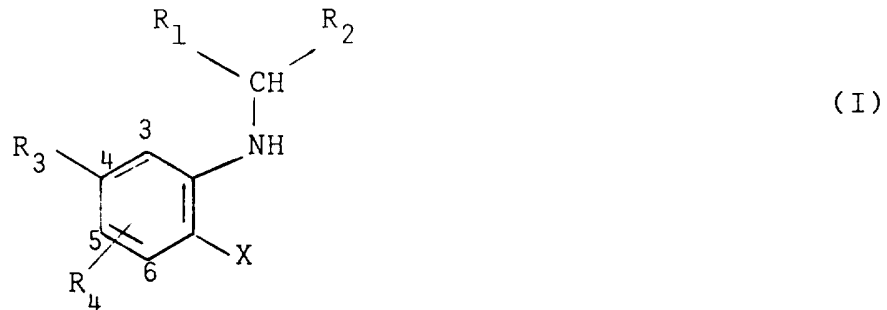
6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että käytetään booritetrahydridin ja hapon reaktio-
tuotetta, jolla on kaava Vab



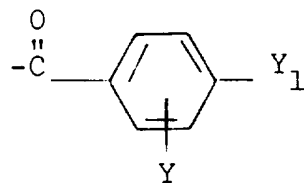
(Vab)

jossa M merkitsee samaa kuin edellä.

1. Förfarande för framställning av C_{1-4} -alkylanilinföreningar med formeln I



vari R_1 och R_2 , som kan vara lika eller olika, vardera anger en alkyl med 1-3 kolatomer, dock så, att totalantalet kolatomer i R_1 och R_2 inte överskrider 4, R_3 och R_4 är lika eller olika och vardera anger väte, fluor, klor, en rakkedjad alkyl eller alkoxi med 1-4 kolatomer, eller trifluormetyl, under förutsättning att R_4 är i positionen 5 eller 6, och att högst en av substituenterna R_3 och R_4 är trifluormetyl, eller R_3 och R_4 tillsammans anger en alkylendioxi med 1 eller 2 kolatomer, och X är -CN, -COOR, vari R är väte eller en alkyl med 1-5 kolatomer, eller



vari Y och Y_1 , som kan vara lika eller olika, och anger väte, fluor, klor, en rakkedjad 1-4 kolatomer innehållande alkyl eller alkoxi eller trifluormetyl, under förutsättning att högst en av substituenterna Y och Y_1 är trifluormetyl, k ä n n e - t e c k n a t därav, att en förening med formeln II,



vari R_3 , R_4 och X anger samma som ovan, bringas, i ett vätskeformigt medium vid en temperatur inom området $-40...+100^{\circ}\text{C}$, att reagera med en förening med formeln III,



vari R_1 och R_2 anger samma som ovan, i närvaro av bortetrahydrid och en dibasisk organisk karboxyl- och/eller sulfonsyra, vars syragrupper är bundna i samma plan till ett stelt kolskelett, eller en reaktionsprodukt av bortetrahydrid och nämnda syra, varvid molförhållandet syra/bortetrahydrid är 0,7:1-10:1, och varvid nämnda syra är:

1) en acyklisk omättad dibasisk syra med en kol-koldubbelbindning, vars båda kolatomer har en karboxyl- eller en sulfonsyrarest, varvid föreningen är i cis-isomeriform;

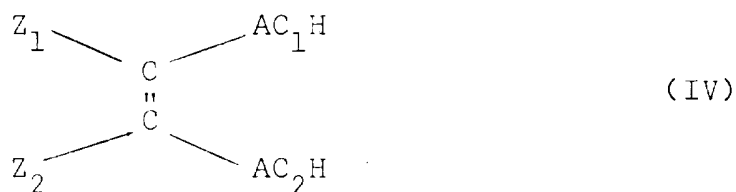
2) en cyklisk omättad dibasisk syra med en omättad kol-kolbindning i ringstrukturen och vari två ringkolatomer, vilkas kol-kolbindning är omättad, vardera har en karboxyl- eller en sulfonsyrarest och de är antingen

a) bredvid varandra, eller

b) vardera är bredvid två kondenserade ringars kondenserade kolatomer; eller

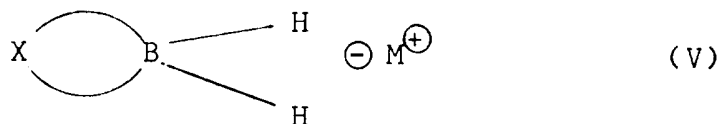
3) en cyklisk dibasisk syra, vari båda av de två mättade ringkolatomer har en karboxyl- eller en sulfonsyragrupp, vilka syragrupper är stelt bundna i förhållande till varandra, beroende på molekylstrukturen i antingen endo- eller exoställning.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man använder en syra med formeln IV,



vari AC_1 och AC_2 vardera är $-COO-$ eller $-SO_3-$ och som i förhållande till varandra är i en position motsvarande cis-konfiguration, och Z_1 och Z_2 är vardera en organisk kolväterest och Z_1 och Z_2 eventuellt är bundna till varandra.

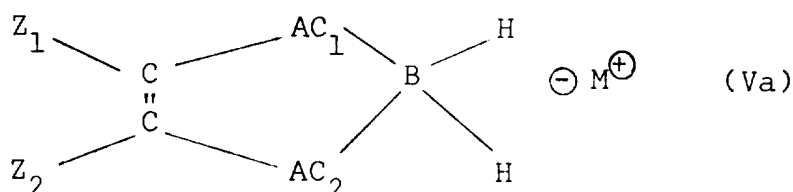
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man använder en reaktionsprodukt av bortetrahydrid och syra, vilken produkt har formeln V,



vari X är en dibasisk organisk karboxyl- och/eller sulfonsyra-anjon, vars syras syragrupper är bundna i samma plan till ett stelt kolskelett och

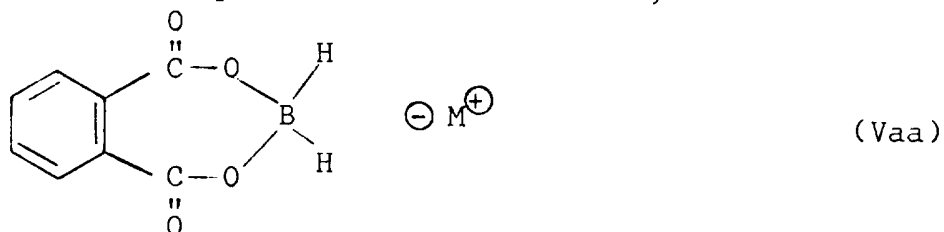
M är en metallkation, erhållen ur den använda bortetrahydriden.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man använder en reaktionsprodukt av bortetrahydrid och syra, vilken produkt har formeln Va,



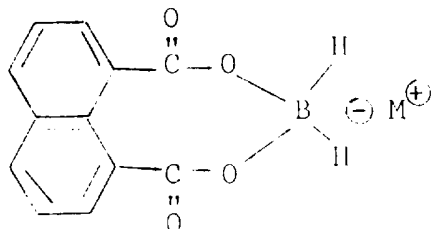
vari Z_1 , Z_2 , AC_1 , AC_2 och M anger samma som ovan.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man använder en reaktionsprodukt av bortetrahydrid och syra, vilken produkt har formeln Vaa,



vari M anger samma som ovan.

6. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man använder en reaktionsprodukt av bortetra-
hydrid och syra, vilken produkt har formeln Vab,



(Vab)

vari M anger samma som ovan.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Journal of the American Chemical Society, vol. 96, nro 25,
G.W. Gribble et al., p. 7812-7814.
The Journal of Organic Chemistry, vol. 28, nro 11,
K.A. Schellenberg, p. 3259-3261.