

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

A bejelentés napja: (22) 80. 01. 09.

(21) (3083/82)

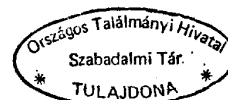
A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
FI: 79. 01. 10. (79 0067);
DE: 79. 11. 23. (P 29 42 723.4)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 10. 28.

Megjelent: (45) 1988. 05. 31.

(11) 188 207

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 C 91/40



Feltaláló(k): (72)

RUOHONEN Jarkko, vegyész, Vanhalinna, NIEMINEN Kauko, vegyész, Masku, FI, dr. KECK Johannes, vegyész, dr. KRÜGER Gerd, vegyész, Biberach an der Riss, DE

Szabadalmas: (73)

Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss, DE

(54)

ÚJ ELJÁRÁS FENIL-ETANOL-AMINOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

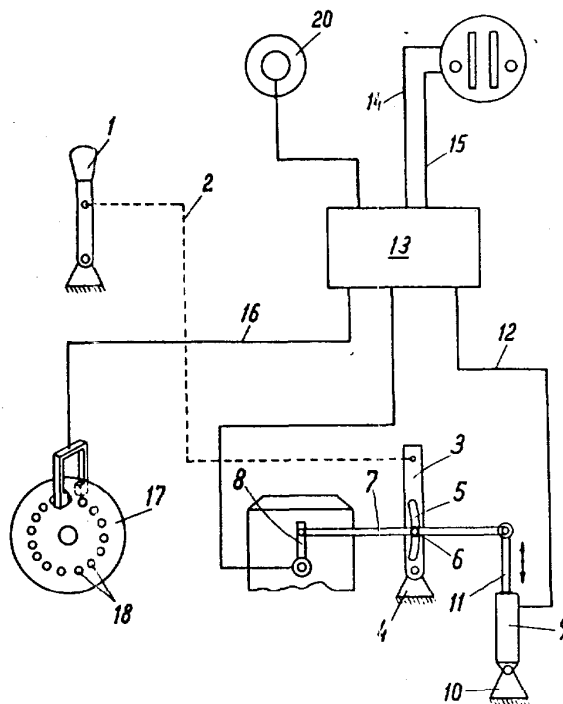
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az I általános kép-
letű fenil-etanol-aminok előállítására. Ebben a kép-
letben

R₁ klór- vagy brómatom,
R₂ trifluor-metil-csoport, fluor- vagy klóratom és
R₃ elágazó szénláncú 3-5 szénatomos alkilcso-
port vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport.

Az új eljárás értelmében egy megfelelően szubsztituált 4-amino-benzaldehidet R₃-izocianiddal és valamilyen karbonsavval reagáltatunk, majd a kapott α-aciloxi-acetamidot valamilyen hidriddel redukáljuk.

Fig. 1



A találmány tárgya új eljárás az I általános képletű fenil-etanol-aminok előállítására. Az I általános képletben

R_1 klór- vagy brómatomot,

R_2 trifluor-metil-csoportot, fluor- vagy klóratomot és

R_3 elágazó szénláncú 3-5 szénatomos alkilcsoportot vagy 3-5 szénatomos cikloalkilcsoportot jelent.

Az I általános képletű vegyületeknek értékes farmakológiai tulajdonságaik vannak, elsősorban broncholitikus hatásúak.

Az R_3 fent megadott jelentései közül elsősorban az izopropil-, izobutil-, terc-butil-, izopentil-, neopentil-, terc-pentil-, ciklopropil-, ciklobutil- vagy ciklopentil-csoportot említjük meg.

A találmány értelmében az I általános képletű fenil-etanol-aminokat úgy állítjuk elő, hogy egy II általános képletű 4-amino-benzaldehidet – R_1 és R_2 a fent megadott – egy III általános képletű izocianid – R_3 a fenti jelentésű – és egy IV általános képletű karbonsavval – R_4 valamilyen karbonsav acilcsoportját jelenti – reagáltatunk, majd a kapott V általános képletű α -aciloxi-acetamidot – R_1 – R_4 a fenti jelentésű – valamilyen hidriddel, például fémhidriddel vagy komplex fémhidriddel redukáljuk.

Az R_4 meghatározásánál előzőekben megadott csoport elsősorban alifás vagy aromás karbonsav, így ecetsav, propionsav, trimetil-ecetsav, valeriansav, benzoészav, nitro-benzoészav vagy naftalin-2-karbonsav acilcsoportja lehet.

A II általános képletű 4-amino-benzaldehidnek a III általános képletű izocianidval és a IV általános képletű karbonsavval való reagáltatását célszerűen alkalmas oldószerben, így metilén-kloridban, kloroformban, benzolban, éterben, tetrahidrofuranban vagy dioxánban alacsony hőmérsékleten például – 20 és 75 °C között, célszerűen szobahőmérsékleten valósítjuk meg. A reagáltatást azonban célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy keverés közben és szobahőmérsékleten egyidejűleg egy-egy csepegtető tölcseréből a III általános képletű vegyületet és a IV általános képletű karbonsavat hozzácsepegtetjük a II általános képletű aldehid oldatához vagy a III általános képletű izocianid és a II általános képletű aldehid oldatához csepegtetjük a IV általános képletű karbonsavat több óra, például 5–10 óra alatt, majd még 10–165 óra hosszat keverjük.

A kapott V általános képletű α -aciloxi-acetamid valamilyen hidriddel való redukálását előnyösen alkalmas oldószerben, így éterben, tetrahidrofuranban vagy dioxánban alacsonytól kissé magasabbig terjedő hőmérsékleten, például 0 és 100 °C között, célszerűen a reakcióelegy forráspontján véghezvük. Különösen előnyös tetrahidrofuranos boránál és az oldószerként alkalmazott tetrahidrofuran forráspontján redukálni.

A kívánt I általános képletű termék elkülönítését célszerűen vizes bázissal, például vizes ammóniaoldattal végezzük, miközben az adott esetben még jelenlévő α -aciloxi-csoport lehasad.

A kapott I általános képletű fenil-etanol-amint kívánt esetben szervesen vagy szerves savval fizio-

lógiailag elviselhető savaddíciós sójává alakíthatjuk. Savként például sósavat, hidrogénbromidot, kénsavat, foszforsavat, tejsavat, borkóssavat, citromsavat, fumársavat vagy maleinsavat használhatunk.

A kiindulási anyagként használt III és IV általános képletű vegyületek a szakirodalomból ismertek. [G. Entenmann: Methodicum Chemicum, VI. kötet, 795. oldal; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.].

A kiindulási anyagként használt II általános képletű aldehidet például egy megfelelő 4-amino-benzoészav-halogenid vagy -észter redukálásával, majd az adott esetben kapott benzilalkoholnak mangán-dioxiddal való oxidációjával állíthatjuk elő.

Az irodalomból már ismert egy eljárás az I általános képletű fenil-etanol-aminok előállítására (161 551 számú magyar szabadalmi leírás); az eljárás lényege, hogy egy VI általános képletű glikolsav-amidot – R_1 , R_2 és R_3 a fenti jelentésű – komplex fémhidriddel redukálunk.

Az ismert eljárás hátránya, hogy a kiindulási anyagként szükséges glikolsav-amid csak nagyon körülményesen állítható elő.

A találmány szerinti új eljárással elért jó kitermelések a szakember számára nem kézenfekvők, mert a szakirodalomból ismert [J. Amer. Chem. Soc. 67, 1499–1500 (1945)], hogy a Passerini-reakció szterikusán gátolt és α , β -telítetlen karbonilvegyületekkel nem valósítható meg. Az α , β -telítetlen karbonilvegyületeknek, például a koton-aldehidnek a Passerini-reakcióval szembeni reakcióképtelenségét a karbonil-funkció elektronos központjának semlegesítésével az [A] vázlaton bemutatott mezomer határszerkezetek alapján magyarázzák, tehát egy szomszédos csoport elektronszállító hatásával.

Az is ismert, hogy egy fenilgyűrű o- vagy p-helyzetében lévő aminocsoport erőteljes elektronszállító hatást mutat.

A szakember tehát azt várta volna, hogy a II általános képletű 4-amino-benzaldehid karbonil-funkciójának elektroncentruma a IIa általános képletű mezomer határszerkezete alapján dezaktiválódik és így a Passerini-reakció nem megy végbe. Meglepő módon ennek éppen ellenkezője valósult meg.

A találmány szerinti eljárást közelebbről mutatják be a következő példák.

1. példa

α -Acetoxi- α -(4-amino-3,5-diklór-fenil)-N-terc-butil-acetamid

3,8 g (0,02 mól) 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidnek 50 ml vízmentes metilén-kloriddal készült oldatához keverés közben szobahőmérsékleten két csepegtetőtölcseréből azonos sebességgel 8 óra alatt 3,32 g (0,04 mól) terc-butil-izocianidot és 4,8 g (0,08 mól) jégecetet csepegtetünk. Ezután a kapott oldatot térfogatának felére bepároljuk, és lehűtjük. A kívánt, reagálatlan 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidet szivattással elválasztjuk és a szüredéket újból

felére bepároljuk. A kapott elegyhez azonos térfogatú diizopropil-étert adunk, a kívánt termék ki-kristályosodik, leszívjuk és diizopropil-éterrel mossuk. Olvadáspontja 175–176 °C. Kitermelés 1,53 g (23%).

2. példa

α-Acetoxi-α-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-N-terc-butil-acetamid

30 g (0,16 mól) 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidnek 280 ml metilén-kloriddal készült oldatához 45 ml terc-butil-izocianidot adunk, majd keverés közben szobahőmérsékleten 16 óra alatt hozzácsépegtetünk körülbelül 40 ml jégecet. Az elegyet még 4 óra hosszat keverjük, és vákuumban az első kristályok kiválásáig bepároljuk. 0 °C-ra való lehűtés után a kivált, reagálatlan 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidet szivattal elkülönítjük. Az elválasztott anyag ismét közvetlenül felhasználható. A szüredékhez n-hexánt adva a kívánt termék kiválik. A csapadékot leszívjuk, n-hexánnal mossuk és szárítjuk. Olvadáspontja 175–176 °C. Kitermelés 16 g (30%, illetve az aldehidre vonatkoztatva 57%).

3. példa

*1-(4-Amino-3,5-diklór-fenil)-2-terc-butil-amino-
etanol*

4,01 g *α*-acetoxi-*α*-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-N-terc-butil-acetamidnak 50 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadjuk 100 ml 1 mólos diborán tetrahydrofurános oldatát. Az elegyet 2 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk, majd bepároljuk, 100 ml vizet adunk hozzá és sósavval 2 pH-értékre savanyítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal mossuk, majd ammóniával meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázis bepárlása után a hidrokloridot izopropanolból éteres sósav hozzáadásával kapjuk. A hidroklorid olvadáspontja 174–175 °C. Kitermelés 1,93 g (51%).

4. példa

α-Acetoxi-α-(4-amino-3-klór-5-trifluor-metil-fenil)-N-terc-butil-acetamid

4,47 g (20 mmól) 4-amino-3-klór-5-trifluor-metil-benz-aldehidnek 50 ml metilén-kloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten keverés közben 5 óra alatt egyidejűleg hozzáadjuk 3,32 g (40 mmól) terc-butil-izocianidot és 4,8 g (80 mmól) jégecet, majd 65 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot éterben oldjuk, vízzel, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szárazra bepároljuk. A maradékot kovasavgéloszlopon metilén-kloriddal eluálva kromatográfiával tisztítjuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk és a maradékot éterből kristályosítjuk. Olvadáspontja

155–156 °C. Kitermelés 2,95 g (45%, illetve 65% az aldehidre vonatkoztatva).

5. példa

1-(4-Amino-3-klór-5-trifluor-metil-fenil)-2-terc-butil-amino-etanol-hidroklorid

2 g (5,4 mmól) *α*-acetoxi-*α*-(4-amino-3-klór-5-trifluor-metil-fenil)-N-terc-butil-acetamidot feloldunk 15 ml vízmentes tetrahydrofuránban és nitrogén-gáz alatt egyszerre hozzáadjuk tetrahydrofuránnal készült 25 ml 1 mólos diborán-oldathoz. Négy órás visszafolytatás közben való forralás után további 15 ml 1 mólos diborán-oldatot adunk hozzá és további 2 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. Ezután a diborán feleslegét acetonnal megbontjuk, a bórkomplext vízzel megbontjuk, végül az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A vizes desztillációs maradékot 2 n sósavval 1 pH-értékre savanyítjuk, ammóniával ismét meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatot 0,5 n sósavval extraháljuk, a savas oldatot éterrel mossuk, ammóniával meglúgosítjuk és ismét éterrel extraháljuk. Az éteres kivonatot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos bepárlási maradékot éterben feloldjuk és éteres sósavval megsavanyítjuk. A kivált kristályokat leszívjuk és éterrel mossuk. Olvadáspontja 192–193 °C. Kitermelés 1,0 g (53%).

6. példa

α-Acetoxi-α-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-N-terc-butil-acetamid

14,1 g (0,08 mól) 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidnek 60 ml metilén-kloriddal készült oldatához szobahőmérsékleten és keverés közben 3,6 g (0,06 mól) ecetsavat és 2,5 g (0,03 mól) terc-butil-izocianidot adunk. Ezután a reakcióelegyet három óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. Miután a fenti műveleteket (ecetsav és terc-butil-izocianid hozzáadása és visszafolytatás közben való forralás) 4 ízben megismételtük, a reakcióelegyet hideg 2 n nátrium-hidroxid oldatba öntjük és a szerves fázist elválasztjuk. Vízzel való mosás és a szerves fázis vízmentes nátrium-szulfáton való szárítása után vákuumban bepároljuk és a maradékot metilén-klorid és hexán elegyből kristályosítjuk. Olvadáspontja 175–176 °C. Kitermelés 6,66 g (25%, illetve 44% az aldehidre vonatkoztatva).

7. példa

α-(4-Amino-3,5-diklór-fenil)-α-benzoiloxi-N-terc-butil-acetamid

Készül 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidből, terc-butil-izocianidból és benzooesavból kloroformban visszafolytatás közben a 4. példával analóg módon. Olvadáspontja 189–192 °C (185 °C-tól zsugorodik).

8. példa

α -(4-Amino-3,5-diklór-fenil)- α -valeroiloxi-N-terc-butil-acetamid

Készül a 4. példával analóg módon 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidből, terc-butil-izocianidból és valeriánsavból. Olvadáspontja 95–98 °C.

9. példa

1-(4-Amino-3,5-diklór-fenil)-2-terc-butil-amino-
etanol

Készül a 3. példával analóg módon α (4-amino-3,5-diklór-fenil)- α -benzoiloxi-N-terc-butil-acetamidból litiumaluminiumhidriddel tetrahidrofuranban. A hidroklorid olvadáspontja 174–175 °C.

10. példa

1-(4-Amino-3,5-diklór-fenil)-2-terc-butil-amino-
etanol

Készül a 2. és 5. példával analóg módon 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidből, terc-butil-izocianidból és valeriánsavból a képződött α -(4-amino-3,5-diklór-fenil)-N-terc-butil- α -valeroiloxi-acetamid elkülönítése nélkül. A hidroklorid olvadáspontja 174–175 °C.

Az előző példákban leírtakkal analóg módon eljárva állítjuk elő a következő vegyületeket:

1-(4-amino-3-bróm-5-fluor-fenil)-2-terc-butil-amino-
etanol-hidroklorid, op. 207–208 °C,

1-(4-amino-3-klór-5-fluor-fenil)-2-ciklopropil-amino-
etanol-hidroklorid, op. 175–177 °C,

1-(4-amino-3-klór-5-fluor-fenil)-2-terc-butil-amino-
etanol-hidroklorid, op. 206–208 °C,

1-(4-amino-3-klór-5-trifluor-metil-fenil)-2-ciklo-
butil-amino-
etanol-hidroklorid, op. 177–178 °C,

1-(4-amino-3-bróm-5-fluor-fenil)-2-ciklobutil-amino-
etanol-hidroklorid, op. 164–166 °C,

1-(4-amino-3-klór-5-trifluor-metil-fenil)-2-terc-
pentil-amino-
etanol-hidroklorid, op. 176–178 °C (bomlik),

1-(4-amino-3-klór-5-fluor-fenil)-2-izopropil-amino-
etanol-hidroklorid, op. 152–154 °C (bomlik),

1-(4-amino-3-bróm-5-trifluor-metil-fenil)-2-ciklopentil-amino-
etanol, op. 100–102,5 °C (bomlik).

Szabadalmi igénypontok

1. Új eljárás az I általános képletű fenil-etanol-aminok előállítására – ebben a képletben

R₁ klór- vagy brómatomot;

R₂ trifluor-metil-csoportot, fluor- vagy klórato-
mot és

R₃ elágazó szénláncú, 3–5 szénatomos alkilcsoportot vagy 3–5 szénatomos cikloalkilcsoportot jelent – azzal jellemezve, hogy egy II általános képle-

tű 4-amino-benzaldehidet – R₁ és R₂ a fenti jelentésű – egy III általános képletű izocianiddal – R₃ a fenti jelentésű – és egy IV általános képletű karbonsavval – R₄ valamilyen karbonsav acilcsoportja – reagáltatunk, majd a kapott V általános képletű α -aciloxi-acetamidot – R₁, R₂, R₃ és R₄ a fenti jelentésű – valamilyen hidriddel, előnyösen fémhidriddel vagy komplex fémhidriddel redukáljuk. (Elsőbbsége: 1980. 01. 09.)

2. Eljárás 1-(4-amino-3,5-diklór-fenil)-2-terc-butil-amino-etanol előállítására azzal jellemezve, hogy 4-amino-3,5-diklór-benzaldehidet terc-butil-izocianiddal és egy IV általános képletű karbonsavval – R₄ alkanoilcsoport – reagáltatunk, majd a kapott V általános képletű α -aciloxi-acetamidot – R₁ és R₂ jelentése klóratom, R₃ jelentése terc-butil-csoport és R₄ a fenti jelentésű – boránnal redukáljuk. (Elsőbbsége: 1979. 01. 10.)

3. Eljárás az I általános képletű fenil-etanol-aminok előállítására – a képletben

R₁ klór- vagy brómatomot;

R₂ trifluor-metil-csoportot és

R₃ elágazó szénláncú, 3–5 szénatomos alkilcsoportot vagy 3–5 szénatomos cikloalkilcsoportot jelent – azzal jellemezve, hogy egy II általános képletű 4-amino-benzaldehidet – R₁ és R₂ ebben az igénypontban meghatározott – egy III általános képletű izocianiddal – R₃ a fenti jelentésű – és egy IV általános képletű karbonsavval – R₄ valamilyen karbonsav acilcsoportja – reagáltatunk, majd a kapott V általános képletű α -aciloxi-acetamidot – R₁, R₂, R₃ és R₄ ebben az igénypontban meghatározott – valamilyen hidriddel, előnyösen fémhidriddel vagy komplex fémhidriddel redukáljuk. (Elsőbbsége: 1979. 10. 23.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószer jelenlétében végezzük. (Elsőbbsége: 1980. 01. 09.)

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az első reakciót – 20 és 75 °C között, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük. (Elsőbbsége: 1980. 01. 09.)

6. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a redukciót 0 és 100 °C között végezzük. (Elsőbbsége: 1980. 01. 09.)

7. Az 1–4. és 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reagáltatást az alkalmazott oldószer forráspontján végezzük. (Elsőbbsége: 1980. 01. 09.)

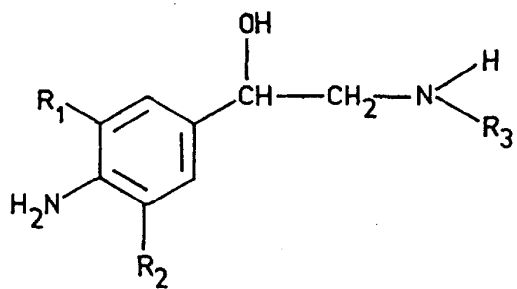
8. Az 1., 3., 4., 6. vagy 7. igénypontok szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy hidridként boránt tetrahidrofuranban és oldószerként tetrahidrofuran alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1980. 01. 09.)

9. Az 1–4. és 6–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az V általános képletű α -aciloxi-acetamidot nyers termék alakjában redukáljuk. (Elsőbbsége: 1980. 01. 09.)

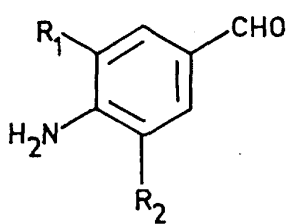
10. Az 1–3. és 6–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a reakcióelegy feldolgozását vizes bázissal, előnyösen vizes ammóniával végezzük. (Elsőbbsége: 1980. 01. 09.)

188 207.

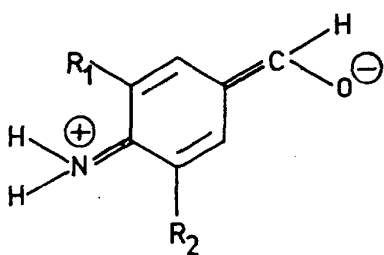
NSZO₄ · C 07 C 91/40



I



II



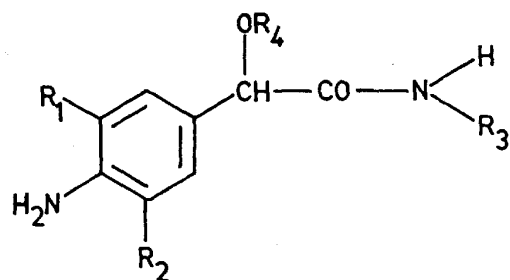
II a

R_3-NC

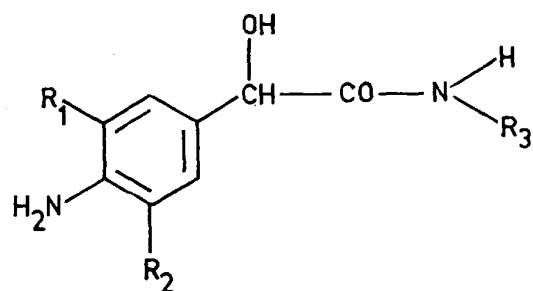
III

R_4-OH

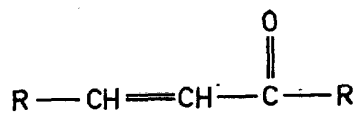
IV



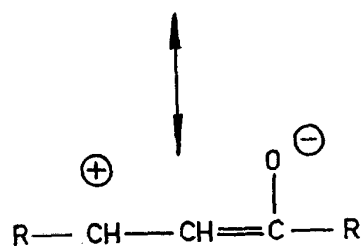
V



VI



[A]



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877357/09)
88-0780 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató