



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.07.75 (P. 182211)

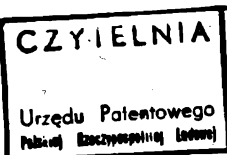
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.77

Opis patentowy opublikowano: 10.04.1979

MKP C07c 87/50

Int. Cl.²
C07C 87/50



Twórcy wynalazku: Marian Eckstein, Teresa Rawska

Uprawniony z patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Kraków (Polska)

Spesób wytwarzania N-cykloheksylo-N-metylo- -2-amino-benzyloamin

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-cykloheksylo-N-metylo-2-aminobenzyloamin o wzorze 1 w którym X oznacza H lub Cl albo Br w położeniu 5, lub dwa atomy Cl albo Br w położeniu 3 i 5.

Znany jest sposób wytwarzania N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino-benzyloamin na drodze redukcji III rzędowych amidów przy użyciu kompleksowych wodorków metali praktycznie tylko LiAlH_4 (szwajcarski opis patentowy 471 771). Jako środowisko reakcji stosowany jest łatwopalny, tworzący mieszaniny wybuchowe z powietrzem eter lub tetrahydrofuran, które ponadto mają tendencję do tworzenia nadtlenków. Wydajności przy redukcji za pomocą LiAlH_4 są niskie, a czas reakcji długi. Ponadto zachodzi szereg reakcji ubocznych, głównie rozszczepiania wiązania C—N tak, że tworzą się odpowiednie alkohole. (H. C. Brown. I. Am. Chem. Soc. 82. 681—1960).

Sposób według wynalazku polega na redukcji N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino - benzyloamidów o wzorze 2, w którym X posiada wyżej podane znaczenie przy użyciu wodorku tetrabutylaminoborowego o wzorze 3 w środowisku chlorku metylenu z zastosowaniem prostych połączeń chlorowcoalkilowych jak chlorek etylenu, bromek etylenu a szczególnie korzystnie jodek metylu przy stosunku moliowym N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino-benzyloamidów do wodorku tetrabutylaminoborowego

2 i chlorowcoalkilu 1:4—6:8—12 w temperaturze od -5°C do $+10^\circ\text{C}$ w czasie 4—10 godzin.

Ze środowiska reakcji wydziela się mieszaninę N-cykloheksylo-N-metylo-2-aminobenzyloaminy i jodku tetrabutylamonioowego, którą rozdziela się poprzez ekstrakcję węglowodorami aromatycznymi lub eterem etylowym. Natomiast jodek tetrabutylamonioowy przeprowadza się przy użyciu anionitów takich jak Amberlit IR-4B, Wofatit SBK w chlorek tetrabutylamonioowy, a ten z kolei wykorzystuje się dla uzyskania wodorku tetrabutylaminoborowego. Wydajność otrzymanych N-cykloheksylo-N-metylo-2-aminobenzyloamin jest w granicach 70—85%.

15 Uzyskanie tego rzędu wydajności w reakcji redukcji N-cykloheksylo-N-metylo-2-aminobenzyloamidów do 2-aminobenzyloamin sposobem według wynalazku było nieoczekiwane z uwagi na znaną małą aktywność wodorków o wzorze 3.

20 Przykład I. W aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, zaopatrzonej w mieszałko i doprowadzenie suchego azotu, rozpuszcza się 9,8 g (0,025 mola) N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino-3,5-dwubromobenzamidu i 27,15 g (0,1 mola) wodorku tetrabutylaminoborowego w 250 ml 25 chlorku metylenu i chłodzi się do -5°C . Utrzymując temperaturę w granicach od -5°C do -2°C wkrapla się wolno (przez 6—8 godzin) roztwór 28,5 g (0,2 mola) jodku metylu w 100 ml chlorku 30 metylenu. Po zakończeniu wkrapiania roztwór re-

akcyjny pozostawia się w łaźni lodowej przez około 10 godzin, temperatura samoczynnie podnosi się do około 15°C. Następnie dla rozłożenia nadmiaru wodoru dodaje się 50 ml etanolu i 30 ml 10% roztworu kwasu solnego, po czym alkalizuje się 40 ml 10% wodorotlenku sodowego. Warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje 120 ml chlorku metylenu w 3 porcjach.

Z połączonych ekstraktów oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostały osad maceruje 240 ml benzenu w czterech porcjach. Nierozpuszczony osad w ilości około 32 g stanowi jodek tetrabutylamonio-
 10 wu. Z przesączu benzenowego oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza na gorąco w niewielkiej ilości, około 20 ml, etanolu i żąda etanolem roztworem HCl lub stężonym kwasem solnym do pH 1–2. Otrzymuje się chlorek N-cykloheksylo-N-metylo-/2-amino-3,5-dybromobenzyl/amonio-
 20 wu z wydajnością 74% o temperaturze topnienia 236–239°C z rozkładem.

Natomiast jodek tetrabutylamonio-
 25 wu przeprowadza się w chlorek za pomocą wymiennicy jonowych. Do tego celu używa się kolumny jonowej o wymiarach: długości 40 cm, średnicy 2 cm wypełnionej anionitem Amberlit IR-4B w formie Cl⁻ (słabo zasadowy anionit o szkieletie fenolowym) w ilości około 30 g, w przeliczeniu na suchy jonit. Jako solwentu używa się roztwór aceton–woda w stosunku 1 : 1.

Przed użyciem kolumnę przemywa się 100 ml solwentu, a następnie nanosi jodek tetrabutylamonio-
 30 wu w postaci 4% roztworu acetonowo-wodnego. Jednorazowo przepuszcza się 150 ml takiego roztworu, odbierając 200 ml odcieku zawierającego chlorek tetrabutylamonio-
 35 wu, po czym kolumnę regeneruje się przepuszczając 220 ml 10% acetonowo-wodnego roztworu chlorku sodowego i przepłukując 110 ml solwentu.

W celu całkowitego przeprowadzenia otrzymanego w reakcji jodku w chlorek opisane wyżej czynności należy powtórzyć 6 razy i zebrać około 1067 ml odcieku, z którego po oddestylowaniu rozpuszczalników otrzymuje się 25,6 g chlorku tetrabutylamonio-
 40 wu w postaci higroskopijnego, trudno krystalizującego osadu.

Otrzymany chlorek rozpuszcza się na ciepło w 25 ml wody, dodaje 23,5 ml 20% roztworu wodorotlenku sodowego, a po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wlewa roztwór 3,91 g NaBH₄ w 10 ml wody miesza i następnie ekstrahuje 96 ml chlorku metylenu w trzech porcjach. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się 5 ml wody, a następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość stanowi biały osad, który suszy się w eksykatorze próżniowym. Otrzymuje się około 24 g wodoru tetrabutylaminoborowego.

Przykład II. W warunkach jak w przykładzie I rozpuszcza się 1,35 g (0,005 mola) N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino-5-chlorobenzamidu, o temperaturze topnienia 186–192°C, 7,8 g (0,03 mola) wodoru tetrabutylaminoborowego i chłodzi się roztwór do temperatury od –3°C do –5°C. W tej temperaturze wkrapla się roztwór 8,62 g

(0,06 mola) jodku metylu w 35 ml chlorku metylenu w ciągu 8 godzin.

Po reakcji rozkłada się nadmiar wodoru w mieszaninie reakcyjnej za pomocą etanolu i 10% roztworu kwasu solnego, następnie alkalizuje się 10–12% roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje produkt redukcji chlorkiem metylenu w sposób jak w przykładzie I. Z ekstraktu oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostały osad, który jest mieszaniną N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino-5-chlorobenzylaminy i jodku tetrabutylamonio-
 10 wu rozdziela się przez ekstrakcję ciągłą eterem etylowym.

W ekstrakcie znajduje się wyżej wymieniona benzyloamina, którą przeprowadza się w znany sposób w chlorowodorek. Otrzymuje się chlorek N-cykloheksylo-N-metylo-/2-amino-5-chlorobenzyl/amonio-
 20 wu o temperaturze topnienia 188–198°C z rozkładem, który po rekrytalizacji z izopropanolu posiada temperaturę topnienia 202–209°C z rozkładem. Natomiast wydzielony osad po ekstrakcji, który jest jodkiem tetrabutylamonio-
 25 wu przeprowadza się w chlorek z zastosowaniem anionitu Wofatit SBK (silnie zasadowy anionit polistyrenowy). Proces wymiany jonowej na tym anionicie przeprowadza się identycznie jak w przykładzie I z tą różnicą, że przed przystąpieniem do wymiany jonów kolumnę przemywa się około 200 ml 10% roztworu acetonowo-wodnego chlorku sodowego, a do całkowitej jej regeneracji potrzeba
 30 każdorazowo około 440 ml tego roztworu. Otrzymany chlorek tetrabutylamonio-
 35 wu przeprowadza się w wodorek w sposób jak w przykładzie I.

W analogiczny sposób jak w przykładzie I otrzymuje się: z N-cykloheksylo-N-metylo-2-aminobenzamidu, chlorek N-cykloheksylo-N-metylo-/2-amino-
 40 benzyl/amonio-
 45 wu o temperaturze topnienia 180,5–183,5°C z rozkładem, z N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino-5-bromobenzamidu, chlorek N-cykloheksylo-N-metylo-/2-amino-5-bromobenzyl/amonio-
 50 wu o temperaturze topnienia 195–198°C z rozkładem.

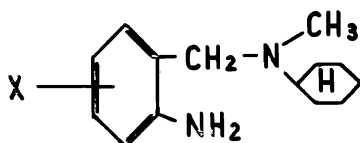
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-cykloheksylo-N-metylo-2-amino-benzylamin o wzorze 1, gdzie X oznacza H lub Cl albo Br w położeniu 5, lub dwa atomy Cl albo Br w położeniu 3 i 5, na drodze redukcji N-cykloheksylo-N-metylo-2-aminobenzamidów o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane
 55 znaczenie, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą wodoru tetrabutylaminoborowego o wzorze 3 w środowisku chlorku metylenu w obecności prostych połączeń chlorowcoalkilowych w temperaturze od –5°C do +10°C w czasie 4–10 godzin, po czym stosunek molowy substratu o wzorze 2 do wodoru tetrabutylaminoborowego i chlorowcoalkilu wynosi 1 : 4–6 : 8–12, następnie ze środowiska reakcji wydziela się mieszaninę N-cykloheksylo-N-metylo-2-benzylaminy o wzorze 1 oraz jodku tetrabutylamonio-
 60 wu, którą rozdziela się na drodze ekstrakcji węglowodorami aromatycznymi lub eterem etylowym, a jodek tetrabutylamonio-
 65 wu przerabia się do wodoru tetra-

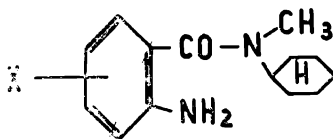
butyloaminoborowego, który zostaje ponownie użyty do redukcji.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jodek tetrabutylamoniowy wydzielony z miesza-

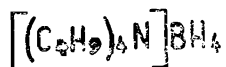
niny po redukcji przeprowadza się za pomocą anionitów w chlorek tetrabutylamoniowy, który z kolei w znany sposób przeprowadza się w wodorek tetrabutylaminoborowy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3