



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 138406

(51) Int. Cl.² C 07 C 87/60

(21) Patentsøknad nr. 740820
(22) Inngitt 08.03.74
(23) Løpedag 08.03.74

(41) Alment tilgjengelig fra 10.09.74
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 22.05.78

(30) Prioritet begjært 09.03.73, 28.07.73, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 23 11 637, P 23 38 408, P 23 38 409

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av
benzylaminer.

(71)(73) Søker/Patenthaver DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG,
Birkendorfer Strasse 65, Postfach 720,
D-7950 Biberach/Riss,
Forbundsrepublikken Tyskland.

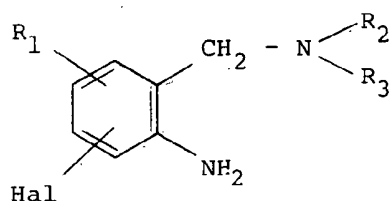
(72) Oppfinner JOHANNES KECK, Biberach/Riss,
GERD KRÜGER, Biberach/Riss,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Britisk patent nr. 968254
Østerriksk patent nr. 274788
A. Liberles, Introduction to Theoretical Chemistry,
Macmillan 1968, side 288-89

138406

I de britiske patenter 968.254 og 1.098.140 beskrives blant annet benzylaminer med den generelle formel I,



(I).

hvor

Hal betyr et klor- eller bromatom,

R₁ et hydrogen-, klor- eller bromatom,

R₂ et hydrogenatom eller en lavere alkylrest med 1 til 3 karbon-
atomer,

R₃ en cykloheksyl- eller hydroksycykloheksyl-, iso-
propylaminokarbonylmetyl- eller morfolinokarbonylmetylrest,

og

fysiologisk forlikelige salter derav med uorganiske eller organiske
syrer, og fremgangsmåte for fremstilling derav.

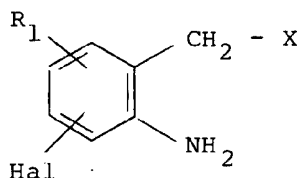
Forbindelsene med den ovenstående generelle formel I
oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper, særlig sekretolytiske,
hostestillende og/eller åndedretts-stimulerende virkninger.

Det er nu overraskende funnet at forbindelsene med den
ovenstående formel I også kan fremstilles ved følgende fremgangs-
måte med utmerkede utbytter og stor renhet.

I henhold til oppfinnelsen omsettes således en forbindelse
med den generelle formel II

138406

2



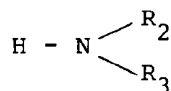
(II)

hvor

R_1 og Hal er som ovenfor angitt, og

X betyr et klor-, brom- eller jodatomb, eller en rest med formelen $-O-SO_2-R_5$, hvor R_5 hensiktsmessig betyr en metyl- eller 4-metylfenylrest,

med et amin med den generelle formel III



(III)

hvor R_2 og R_3 er som ovenfor angitt.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelsen kan således utføres med rester X som intermediært muliggjør dannelsen av et benzylkation fra en forbindelse med den ovenstående generelle formel II.

Omsetningen utføres i et organisk oppløsningsmiddel så som etanol, eter, aceton, tetrahydrofuran, benzen, dioksan, kloroform eller karbontetraklorid, eventuelt i nærvær av en uorganisk base så som natriumkarbonat eller natriumhydroksyd, en tertiær organisk base så som trietylamin eller pyridin, fortrinnsvis imidlertid i et overskudd av det anvendte amin med den generelle formel III, og alt etter reaktiviteten av resten X ved temperaturer mellom -70 og $200^{\circ}C$. Ved anvendelse av en tertiær organisk base eller et overskudd av aminet med den generelle formel III kan disse samtidig tjene som oppløsningsmiddel.

Hvis X betyr et halogenatom, utføres omsetningen fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og $100^{\circ}C$. Hvis X f.eks. betyr en 4-metylfenylsulfonyloksyrest, utføres omsetningen fortrinnsvis ved temperaturer mellom -70 og $50^{\circ}C$.

De erholdte forbindelser med den generelle formel I kan eventuelt derefter overføres i sine fysiologisk forlikelige salter

med uorganiske eller organiske syrer. Som syrer kan f.eks. hensiktsmessig anvendes saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, melkesyre, sitronsyre eller maleinsyre.

De som utgangsstoffer anvendte forbindelser med den generelle formel II kan fremstilles fra de tilsvarende benzylalkoholer, som på sin side kan fremstilles ved reduksjon av de tilsvarende aldehyder med natriumborhydrid, ved omsetning med en tilsvarende halogenhydrogensyre, med et tilsvarende sulfonsyre-halogenid i nærvær av natriumhydrid, med et tilsvarende tionylhalogenid eller med et tilsvarende organisk syrehalogenid i nærvær av pyridin. De erholdte utgangsstoffer med den generelle formel II kan imidlertid også omsettes videre uten forutgående isolering.

Den nye fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen kunne ikke forutsees, da det er kjent at estere med den generelle formel II polymeriseres i nærvær av baser så som aminer med den generelle formel III, og således ikke er egnet for videre reaksjoner i nærvær av baser (se f.eks. Ber. Dtsch. chem. Ges. 27, 3509-3525 (1894)). Fagfolk var tidligere således av den oppfatning at slike benzylhalogenider med frie aminogruupper i nærvær av baser straks polymeriserer. Som følge derav var det også før foreliggende oppfinnelse ikke kjent noe litteratur som beskriver omsetning av en reaktiv ester av en aminobenzylalkohol, f.eks. et benzylhalogenid eller en tilsvarende toluensulfonsyreester, inneholdende en fri aminogruppe. Det var således fullstendig overraskende at omsetningen i det hele tatt kunne gjennomføres, og enda mer overraskende at den førte til usedvanlig gode utbytter (85,7% av det teoretiske), eftersom de kjente utbytter lå vesentlig lavere.

Av Justus Liebigs Annalen der Chemie, bind 662, 171-177 (1963), særlig sidene 174 og 175 vil det fremgå at slike omsetninger av acetylerede aminodihalogenbenzylhalogenider med aminer samt påfølgende deacetylering bare kan gjennomføres med utbytter fra 17-28%. Således fremstilles hydrokloridet av den tilsvarende 3,5-diklor-2-aminobenzyl-piperidino-forbindelse fra benzylbromid i et utbytte på 28%, mens 3,5-dibrom-2-aminobenzylpyrrolidino-forbindelsen ble fremstilt i form av hydrokloridet i et utbytte på bare 17,0%. Forbindelsen ifølge foreliggende eksempel 1 ble ved påfølgende halogenering fremstilt i et utbytte på bare 38,5% av det teoretiske.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

2-amino-N-cykloheksyl-3,5-dibrom-N-metyl-benzylamin

10,0 g 2-amino-3,5-dibrom-benzylalkohol oppløses i 50 ml thionylklorid og får stå natten over. Derefter inndamper man til tørrhet i vakuum ved 25°C. Til residuet som inneholder 2-amino-3,5-dibrom-benzylklorid, setter man 10,1 g N-metyl-cykloheksylamin i 50 ml absolutt etanol og oppvarmer i 1 time under tilbakeløpskjøling. Oppløsningen inndampes til tørrhet. Residuet oppløser man i 30 ml etanol og surgjør med etanolisk saltsyre. Derved utkrystalliserer hydrokloridet. Utbyttet utgjør 12,6 g (85,7% av det teoretiske).

Smeltepunkt: 232-235°C (spaltning).

Eksempel 2

2-amino-N-cykloheksyl-3,5-dibrom-N-metyl-benzylamin

10,0 g 2-amino-3,5-dibrom-benzylalkohol oppvarmes til 100°C sammen med 100 ml 48%ig bromhydrogensyre. Efter avkjøling fortynner man med vann, avsuger det utfelte stoff og vasker det med vann. Derefter oppvarmer man det fremstilte 2-amino-3,5-dibrom-benzylbromid under tilbakeløpskjøling i 30 minutter med 8,7 g N-metyl-cykloheksylamin og 50 ml etanol. Oppløsningen inndampes til tørrhet. Residuet oppløser man i 30 ml etanol og surgjør med etanolisk saltsyre. Derved utkrystalliserer hydrokloridet. Utbyttet utgjør 9,6 g (65,8% av det teoretiske).

Smeltepunkt: 232-235°C (spaltning).

Eksempel 3

2-amino-N-cykloheksyl-3,5-dibrom-N-metyl-benzylamin

7,0 g 2-amino-3,5-dibrom-benzylalkohol og 1,4 g natriumhydrid (50%ig dispersjon i olje) oppvarmes i 200 ml absolutt eter og 100 ml absolutt tetrahydrofuran i 6 timer under omrøring ved tilbakeløpskjøling. Derefter avkjøler man til -70°C og tilsetter dråpevis 4,75 g p-toluensulfonsyreklorid i 100 ml eter. Derefter lar man det hele oppvarmes langsomt til -30°C og avkjøler på nytt til -70°C, for å få p-toluensulfonsyreesteren av 2-amino-3,5-dibrom-benzylalkohol. Derefter tilsettes 5,7 g N-metyl-cykloheksylamin, kjølebadet fjernes, og man rører videre inntil reaksjonsblandingen har nådd romtemperatur. Man utryster to ganger med

vann og inndamper den organiske fase til tørrhet. For å rense produktet kromatograferer man det med kloroform/etylacetat (10:1) over en silikagelkolonne. De passende fraksjoner inndampes, residuet opptas i etanol, og hydrokloridet utfellesses med etanolisk saltsyre. Utbytte: 2,8 g (27,2% av det teoretiske). Smeltepunkt: 232-235°C (spaltning).

Eksempel 4

2-amino-3,5-dibrom-N-(trans-4-hydroksy-cykloheksyl)-benzylamin

Smeltepunkt for hydrokloridet: 233-234,5°C (spaltning).

Fremstilt fra 2-amino-3,5-dibrom-benzylalkohol, tionylklorid og trans-4-amino-cykloheksanol analogt med eksempel 1. Utbytte: 37,5% av det teoretiske.

Eksempel 5

2-amino-3,5-dibrom-N-(trans-4-hydroksy-cykloheksyl)-benzylamin

Smeltepunkt for hydrokloridet: 233-234,5°C (spaltning).

Fremstilt fra 2-amino-3,5-dibrom-benzylalkohol, bromhydrogensyre og trans-4-amino-cykloheksanol analogt med eksempel 2. Utbytte: 47,3% av det teoretiske.

Eksempel 6

2-amino-6-klor-N-metyl-N-(morfolino-karbonyl-metyl)-benzylamin

Smeltepunkt: 116-118°C.

Fremstilt fra 2-amino-6-klor-benzylalkohol, tionylklorid og sarkosin-morfolid analogt med eksempel 1. Utbytte: 26,4% av det teoretiske.

Eksempel 7

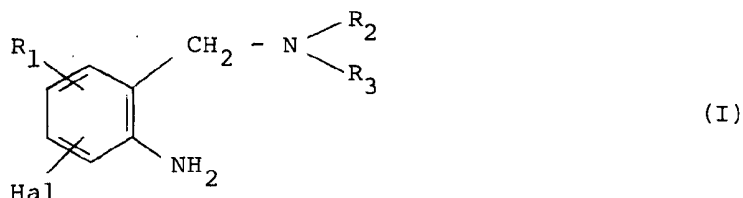
2-amino-6-klor-N-metyl-N-(morfolino-karbonyl-metyl)-benzylamin

Smeltepunkt: 116-118°C.

Fremstilt fra 2-amino-6-klor-benzylalkohol, 48%ig bromhydrogensyre og sarkosin-morfolid analogt med eksempel 2. Utbytte: 35,1% av det teoretiske.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av benzylaminer med den generelle formel I,



hvor

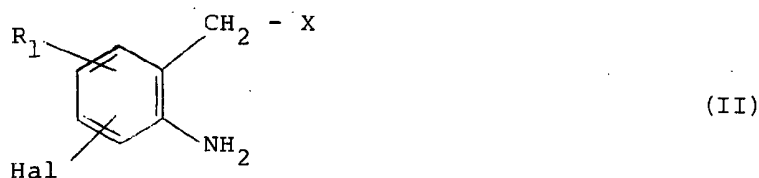
Hal betyr et klor- eller bromatom,

R₁ et hydrogen-, klor- eller bromatom,

R₂ et hydrogenatom eller en lavere alkylrest med 1-3 karbonatomer,

R₃ en cykloheksyl-, hydroksycykloheksyl-, isopropylaminokarbonyl-metyl- eller morfolinokarbonylmetylrest,

og deres fysiologisk forlikelige salter med uorganiske eller organiske syrer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n forbindelse med formel II



hvor

R₁ og Hal er som ovenfor angitt, og

X betyr et klor-, brom- eller jodatomb, eller en rest med formelen -O-SO₂-R₅, hvor R₅ hensiktsmessig representerer en metyl- eller 4-metylfenylrest,

omsettes med et amin med den generelle formel III



hvor R₂ og R₃ er som ovenfor angitt,

ved temperaturer mellom -70 og 200°C, i et oppløsningsmiddel, som etanol, eter, aceton, tetrahydrofuran, benzen, dioksan, kloroform, karbontetraklorid eller i et overskudd av det anvendte amin med den generelle formel III, eventuelt i nærvær av en uorganisk base, en tertiær organisk base eller et overskudd av det anvendte amin

med den generelle formel III, og eventuelt overføres en erholdt forbindelse med den generelle formel I til sitt fysiologisk for-
likelige salt med en uorganisk eller organisk syre.