



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 692 456 A5

⑤ Int. Cl.⁷: C 07 C 237/28

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 01885/97

㉒ Anmeldungsdatum: 12.08.1997

⑳ Priorität: 17.08.1996 GB 9617324.0
29.11.1996 GB 9624885.1

㉔ Patent erteilt: 28.06.2002

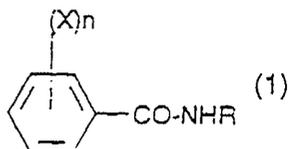
④ Patentschrift veröffentlicht: 28.06.2002

㉗ Inhaber:
Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.,
Klybeckstrasse 141, 4057 Basel (CH)

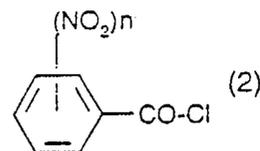
㉘ Erfinder:
Dieter Meier, Alte Baslerstrasse 2,
79591 Eimeldingen (DE)

⑤ Verfahren zur Herstellung von Aminobenzamiden.

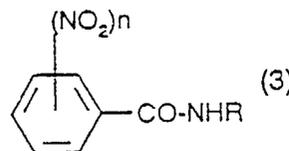
⑤ Es wird ein Verfahren vorgesehen zur Herstellung von Aminobenzamiden der Formel:



worin n 1 oder 2 ist, X eine Aminogruppe ist und R Wasserstoff, unsubstituiertes Alkyl oder Alkyl ist, welches durch Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Carboxyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, eine mono- oder di-C₁-C₄-alkylierte Aminogruppe oder durch -SO₃M, worin M Wasserstoff, ein Alkalimetallatom, Ammonium oder ein aus einem Amin gebildetes Kation ist, substituiert ist, welches Verfahren das Umsetzen eines Nitrobenzoylchlorids der Formel



worin n die obige Bedeutung hat, mit einer wässrigen Lösung einesamins der Formel NH₂-R, worin R die obige Bedeutung hat, in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, um eine Verbindung der Formel



zu erzeugen, worin n und R die obigen Bedeutungen haben; und schliesslich das Reduzieren der Nitrogruppe(n) zu Aminogruppe(n) umfasst.



Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Aminobenzamiden, insbesondere ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-N-alkylbenzamiden.

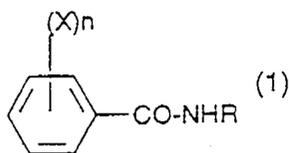
Es sind bereits zahlreiche Verfahren zur Herstellung von N-Alkylamiden von Nitrobenzoesäure oder von Aminobenzoesäure bekannt.

Beispielsweise wird in J.A.C.S., 60, 1938, Seite 1081, ein Verfahren zur Herstellung von N-Alkylamiden von p-Aminobenzoesäure durch die Umsetzung von p-Nitrobenzoylchlorid mit verschiedenen Aminen, und daran anschliessender Reduktion der so erhaltenen N-Alkylamide von p-Nitrobenzoesäure zur Erzielung der erwünschten N-Alkylamide von p-Aminobenzoesäure beschrieben. Die Umsetzung von p-Nitrobenzoylchlorid mit Aminen wird in einem wässrigen Medium in Gegenwart von Natriumcarbonat durchgeführt. Die Ausbeuten der so erhaltenen N-Alkylamide von p-Nitrobenzoesäure sind gering, wahrscheinlich auf Grund einer Hydrolyse des p-Nitrobenzoylchlorid-Reaktanten zu p-Nitrobenzoesäure.

Weiterhin ist ebenfalls bekannt, N-Alkylamide von p-Nitrobenzoesäure durch Umsetzen von p-Nitrobenzoylchlorid mit verschiedenen Aminen in einem vollständig organischen Reaktionsmedium herzustellen. Es sind jedoch wiederum die Ausbeuten der so erhaltenen N-Alkylamide von p-Nitrobenzoesäure gering. Weiterhin ist die Verwendung eines organischen Lösungsmittels bei diesen bekannten Verfahren im Hinblick auf die Sicherheit, toxikologischen und ökologischen Gesichtspunkte nachteilig.

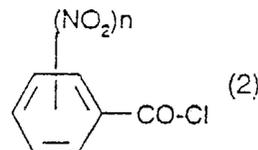
Überraschenderweise hat sich nun gezeigt, dass durch die Umsetzung von Nitrobenzoylchloriden mit einer wässrigen Lösung eines Amins in einem Reaktionsmedium, das ein spezielles organisches Lösungsmittel enthält, sehr hohe Ausbeuten der erwünschten N-Alkylamide von p-Nitrobenzoesäure erhalten werden, ohne die Nachteile hinsichtlich Sicherheit, Toxikologie und Ökologie, welche mit den bekannten Verfahren verbunden sind. Es hat sich gezeigt, dass die Zugabe eines Nitrobenzoylchlorids zu einer wässrigen Lösung eines Amins unsignifikante Mengen an Nitrobenzoesäuren erzeugt.

Gemäss der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren vorgesehen zur Herstellung von Aminobenzamiden der Formel:

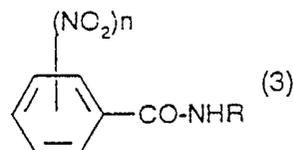


worin n 1 oder 2 ist, X eine Aminogruppe ist und R Wasserstoff, unsubstituiertes Alkyl oder Alkyl ist, welches durch Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Carboxyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, eine mono- oder di-C₁-C₄-alkylierte Aminogruppe oder durch -SO₃M, worin M Wasserstoff, ein Alkalimetallatom, Ammonium oder ein aus einem Amin gebildetes Kation ist, substituiert ist,

welches Verfahren das Umsetzen eines Nitrobenzoylchlorids der Formel



worin n die obige Bedeutung hat, mit einer wässrigen Lösung eines Amins der Formel NH₂-R, worin R die obige Bedeutung hat, in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, um eine Verbindung der Formel



zu erzeugen, worin n und R die obigen Bedeutungen haben; und schliesslich das Reduzieren der Nitrogruppe(n) zu Aminogruppe(n) umfasst.

Vorzugsweise ist M Wasserstoff, Na, K, Ca, Mg, Ammonium, Mono-, Di-, Tri- oder Tetra-C₁-C₄-alkylammonium, Mono-, Di- oder Tri-C₁-C₄-hydroxyalkylammonium oder Ammonium, das di- oder trisubstituiert ist mit einer Mischung aus C₁-C₄-Alkyl- und C₁-C₄-Hydroxyalkylgruppen.

Bevorzugte unsubstituierte Alkylgruppen R sind C₁-C₁₂-, insbesondere C₁-C₄-Alkylgruppen. Die Alkylgruppen können verzweigt oder unverzweigt sein. Substituierte Alkylgruppen R können substituiert sein durch Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, durch C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy oder Ethoxy, durch Phenyl oder Carboxyl, durch C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Acetyl, durch eine mono- oder di-C₁-C₄-alkylierte Aminogruppe oder durch -SO₃M, worin M die vorangehende Bedeutung hat. Vorzugsweise ist R eine C₁-C₄-Alkylgruppe, insbesondere Methyl.

Vorzugsweise ist der Reaktant der Formel (2) 4-Nitrobenzoylchlorid und der Aminreaktant der Formel NH₂-R Methylamin.

Das bei dem erfindungsgemässen Verfahren verwendete organische Lösungsmittel kann irgendein organisches Lösungsmittel sein, das gegenüber den Nitrobenzoylchlorid- und Aminreaktanten inert ist und das keinerlei Probleme verursacht in Verbindung mit Sicherheit, toxikologischen und ökologischen Faktoren. Bevorzugte Lösungsmittel sind aliphatische C₁-C₄-Ketone, wie Aceton, Methylethylketon, Diethylketon, Dipropylketon und Dibutylketon, da diese inert, toxikologisch annehmbar sind und sicher und leicht wiedergewonnen, beispielsweise durch Destillationstechniken, und wiederverwertet werden können.

Die Umsetzung eines Nitrobenzoylchlorids der

Formel (2) mit der wässrigen Lösung eines Amins $\text{NH}_2\text{-R}$ gemäss der vorliegenden Erfindung wird vorzugsweise durchgeführt, indem zuerst das Nitrobenzoylchlorid in dem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise wasserfreiem Methylethylketon, bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 60°C , insbesondere 30 bis 50°C , gelöst wird. Die Konzentration des Nitrobenzoylchlorids in der so erhaltenen Lösung liegt geeigneterweise innerhalb eines Bereichs von 40 bis 60 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Lösung. Die so erhaltene Lösung wird dann vorzugsweise während eines Zeitraums von mehr als 5 Minuten, weiter vorzugsweise während eines Zeitraums im Bereich von 30 bis 60 Minuten, zu einer wässrigen Lösung des Amins $\text{NH}_2\text{-R}$ und eines Säureakzeptors, vorzugsweise wässrigem Natriumhydroxid, gegeben. Während dieser Zugabe wird die Reaktionstemperatur vorzugsweise im Bereich von 10 bis 60°C , insbesondere 20 bis 40°C gehalten. Alternativ kann die Temperatur adiabatisch ansteigen gelassen werden, ausgehend von einer Temperatur im Bereich von 10 bis 40°C und einer Beendigung bei einer Temperatur im Bereich von 36 bis 66°C .

Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird die Reaktionsmischung vorzugsweise mit Wasser verdünnt, und das organische Lösungsmittel entfernt, beispielsweise indem es aus der Reaktionsmischung abdestilliert wird.

Die Reduktion der Nitroverbindung der Formel (3) zu der korrespondierenden Aminoverbindung der Formel (1) kann durch irgendeine Standardtechnik durchgeführt werden, beispielsweise durch Hydrierung oder durch Umsetzung mit Zinn(II)-chlorid und Chlorwasserstoffsäure, wie beschrieben in J.A.C.S., 60, 1938, Seite 1081.

Vorzugsweise wird jedoch die Nitroverbindung der Formel (3) ohne vorhergehende Isolation unter Verwendung von Eisen und Essigsäure gemäss der Bechamps-Reduktionstechnik reduziert.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (1) sind nützlich als Zwischenverbindungen zur Herstellung eines weiten Bereichs von wertvollen Endprodukten. Lediglich beispielhaft können die Aminoverbindungen der Formel (1) mit 4,4'-Chlortriazinylamino-2,2'-disulfostilbenverbindungen umgesetzt werden, um wertvolle Ultraviolettabsorber oder Fluoreszenzaufhellungsmittel herzustellen.

Das folgende Beispiel veranschaulicht die vorliegende Erfindung. Darin enthaltene Teile und Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist.

Beispiel

93 g 4-Nitrobenzoylchlorid werden in 120 ml wasserfreiem Methylethylketon bei 40°C gelöst. Diese Lösung wird dann während eines Zeitraums von 30 bis 60 Minuten zu einer wässrigen Lösung, die 16,8 g Methylamin und 22 g Natriumhydroxid in 500 ml Wasser enthält, gegeben. Während dieser Zugabe wird die Temperatur der Reaktionsmischung im Bereich von 20 bis 40°C gehalten. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung mit

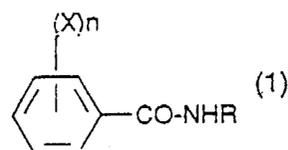
350 ml Wasser verdünnt und das Methylethylketon-Lösungsmittel aus der Reaktionsmischung abdestilliert, bis die Innentemperatur der Reaktionsmischung 100°C erreicht. Der pH der Reaktionsmischung wird unter Verwendung von Essigsäure auf 4,0 bis 5,0 eingestellt, und die gesamte Reaktionsmischung in ein Bechamps-Reduktionssystem, das 80 g Eisen und 5 g Essigsäure enthält, eingeführt. Die Bechamps-Reduktion wird elektrochemisch durchgeführt, progressiv im Schritt mit der angelegten Spannung, unter Verwendung eines Gitterpotenzials von 100 mV (Kaliumchlorid-Referenzfühler) bei einer Temperatur von 98 bis 100°C , wobei die Zugabezeit 1 Stunde beträgt. Schliesslich wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von wässrigem Natriumhydroxid alkalisch eingestellt (gegenüber Phenolphthalein) und der sich bildende Eisenschlamm durch Filtration bei 90 bis 95°C abgetrennt. Der abgetrennte Eisenschlamm wird mit Wasser bei 90 bis 95°C gewaschen und das entsprechende Waschwasser und das Filtrat werden kombiniert und mit 15%igem Natriumchlorid ausgesalzen.

Das Produkt, 4-Amino-N-methylbenzamid, wird durch Kühlen der ausgesalzten Reaktionsmischung auf 10°C isoliert und dann das Feststoffmaterial unter Verwendung eines Bandfilters abfiltriert.

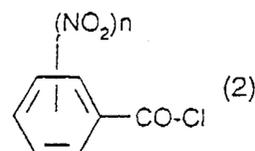
Auf diese Weise werden 70 g 4-Amino-N-methylbenzamid mit einem Fp von 179°C erhalten (99,9% Reinheit gemäss Flüssigchromatografie-Analyse). Die Flüssigchromatografie-Analyse des Produkts zeigte ebenso das Vorliegen von 4-Nitro-N-methylbenzamid, 4-Nitrobenzoesäure und 4-Aminobenzoesäure, jeweils in einer Menge von weniger als 0,02 Gew.-%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Aminobenzamiden der Formel:

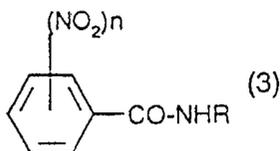


worin n 1 oder 2 ist, X eine Aminogruppe ist und R Wasserstoff, unsubstituiertes Alkyl oder Alkyl ist, welches durch Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$, Phenyl, Carboxyl, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy-carbonyl}$, eine mono- oder di- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkylierte Aminogruppe}$ oder durch $\text{-SO}_3\text{M}$, worin M Wasserstoff, ein Alkalimetallatom, Ammonium oder ein aus einem Amin gebildetes Kation ist, substituiert ist, welches Verfahren das Umsetzen eines Nitrobenzoylchlorids der Formel



worin n die obige Bedeutung hat, mit einer wässrigen Lösung eines Amins der Formel $\text{NH}_2\text{-R}$, worin R die obige Bedeutung hat, in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, um eine Verbindung der Formel

5



10

zu erzeugen,

15

worin n und R die obigen Bedeutungen haben; und schliesslich das Reduzieren der Nitrogruppe(n) zu Aminogruppe(n) umfasst.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei n 1 ist.

20

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei R eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei R Methyl ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei der Reaktant der Formel (2) 4-Nitrobenzoylchlorid ist und der Aminreaktant der Formel $\text{NH}_2\text{-R}$ Methylamin ist.

25

6. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei das organische Lösungsmittel ein aliphatisches $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Keton ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das Keton Aceton, Methylethylketon, Diethylketon, Dipropylketon oder Dibutylketon ist.

30

8. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine Lösung des Nitrobenzoylchlorids der angegebenen Formel in dem inerten organischen Lösungsmittel während eines Zeitraums von mehr als 5 Minuten zu einer wässrigen Lösung des Amins $\text{NH}_2\text{-R}$, worin R wie in Anspruch 1 definiert ist, und eines Säureakzeptors zugegeben wird.

35

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der Säureakzeptor wässriges Natriumhydroxid ist.

40

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, wobei die Reaktionstemperatur im Bereich von 10 bis 60°C gehalten wird; oder die Temperatur adiabatisch ansteigen gelassen wird, ausgehend von einer Temperatur im Bereich von 10 bis 40°C und einer Beendigung bei einer Temperatur im Bereich von 36 bis 66°C .

45

50

55

60

65

4