

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АМИНОБЕНЗГИДРОЛОВ И 2-АМИНОБЕНЗГИДРИЛАМИНОВ

Е.В. Аверьянова, В.П. Севедин

Обобщены методы синтеза и важнейшие реакции 2-аминобензгидролов и 2-аминобензгидриламинов, являющихся ключевыми соединениями в синтезе транквилизаторов 1,4-бенздиазепинового ряда.

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АМИНОБЕНЗГИДРОЛОВ

**1.1 Восстановление 2-аминобензофенонов.** Этот метод синтеза является наиболее часто используемым, что связано с доступностью 2-аминобензофенонов - исходных соединений в производстве лекарственных средств, производных бендиазепина-1,4.

В литературе описано два способа восстановления 2-аминобензофенонов, а именно: каталитическое гидрирование [1] и восстановление гидридами металлов [2-4].

В 1961 г. L. Sternbach сообщил о каталитическом гидрировании 2-амино-3,5-диметилбензофенона. В качестве катализатора был взят оксид платины, реакция протекала при комнатной температуре в 80%-ной уксусной кислоте (рис.1):

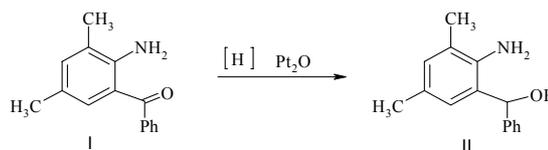
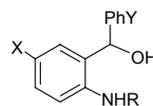


Рис. 1

Этот метод применим лишь в тех случаях, когда в структурах типа I нет групп способных восстанавливаться кроме карбонильной.

Общим методом восстановления бензофенонов можно считать восстановление комплексными гидридами металлов, такими как алюмогидрид лития или боргидрид натрия. Таким образом, был получен ряд бензгидролов, представленных в таблице.

Таблица



Выходы бензгидролов вида:

II б-ж

II	X	Y	R	Тпл., °С	Растворитель для перекристаллизации	Выход, %
б	H	H	H	119-120	этанол	94 /2/
в	H	H	CH <sub>3</sub>	127-130	эфир	66 /2/
г	Cl	H	H	111-112	эфир петролейный, эфир	70 /2/
д	Cl	H	CH <sub>3</sub>	91-93	*	82 /2/
е	Br	Cl	H	94-95	ацетон : гексан	96 /3/
ж	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	107-109 /4/	*	*

Примечание. \* - данных нет

Преимуществом этого метода восстановления являются высокие выходы бензгидролов.

ролов, протекание реакции в мягких условиях за непродолжительное время, селективность восстановления карбонильной группы.

**1.2 Орто-гидроксибензилирование N-замещенных анилинов.** Долгое время до конца неизученным являлся метод специфического орто-гидроксибензилирования и гидроксикалирования первичных и вторичных анилинов. Этот метод подробно рассмотрен в [5]. Исходным соединением для синтеза бензгидролов является легкодоступный вторичный аанилин, который предварительно переводят действием трихлорида бора в анилинодихлорборан, затем обрабатывают бензальдегидом в присутствии третичного амина, необходимого для связывания выделяющегося в результате реакции HCl. Реакция предположительно проходит через промежуточную циклическую структуру, изображенную на рис. 2 в квадратных скобках.

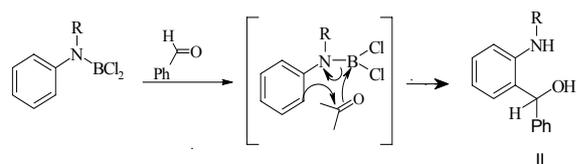


Рис. 2

Замена трихлорида бора на более слабую кислоту Льюиса, например трихлорид алюминия, приводит исключительно к продукту межмолекулярного присоединения – 4,4'-диаминотрифенилметану (рис. 3) [6].

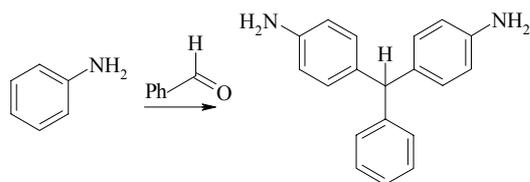


Рис. 3

Поэтому для получения, например, 2-( $\alpha$ -гидроксибензил)анилина применялись многостадийные методы, которые сводились к получению 2-аминобензофенона и восстановлению последнего до "гидрола".

Процесс проводился двумя способами.

1. В две стадии через анилинотрихлорбораны.

2. Непосредственно из вторичного анилина и бензальдегида, без выделения промежуточных соединений.

Выходы бензгидролов независимо от способа получения неизменно высоки, отличие состоит лишь во времени реакции. По

второму способу реакция проходит практически мгновенно.

По этому способу был получен ряд бензгидролов и отмечено, что даже слабоосновный 4-нитро-N-метиланилин реагирует с бензальдегидом, давая хорошие выходы соответствующего бензгидрола.

Предложенный метод применим к вторичным анилинам и ароматическим альдегидам, имеющим как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители. Исключение составляет реакция между вторичным анилином, имеющим в орто-положении к амино-группе такие заместители, как хлор или метокси-группа. В этом случае реакция не идет, что объясняется слабой кислотностью промежуточного продукта, обусловленной координацией заместителей.

Необходимо отметить, что реакция орто-гидроксибензилирования применима только в том случае, если в качестве субстрата был взят вторичный аанилин, в случае использования незамещенного анилина реакция с бензальдегидом приводит исключительно к бензилиденанилину. Это объясняется нестабильностью промежуточного анилинотрихлорборана и спонтанным образованием из него бензилиденанилина.

**1.3 Другие методы.** Интересным на наш взгляд является подход к бензгидролам, связанный со спецификой пиридинового цикла. Представленный рис. 4 был опубликован в работе [7].

Известно, что гидролиз 2-азидобензофенонов дает 3-фенилантралилы, которые в свою очередь, при высоких температурах перегруппировываются в акридоны. Поскольку 2-( $\beta$ -аминобензоил)пиридины 1 легко доступны, то и 2-( $\alpha$ -азидобензоил)пиридины 2 можно получить обычным способом.

Гидролиз соединений 2А и 2В дает антралилы 3А и 3В с выходами 82% и 51% соответственно. При гидролизе дибромпроизводного 2С в тех же условиях была получена смесь антралила 3С и внутренней соли 4С с выходами 43% и 41% соответственно.

В то время, как антралилы 3 относительно стабильны при температуре 112°C (кипячение в толуоле), при температуре 215 °С (кипячение в трихлорбензоле) они перегруппировываются с высоким выходом во внутренние соли 4, которые при нагревании с диметилсульфатом дают N-метилсульфат 5. Далее при восстановлении соединения 5

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АМИНОБЕНЗГИДРОЛОВ И 2-АМИНОБЕНЗГИДРИЛАМИНОВ

цинком в уксусной кислоте получают метиламинокарбинол 6 с выходом 36%.

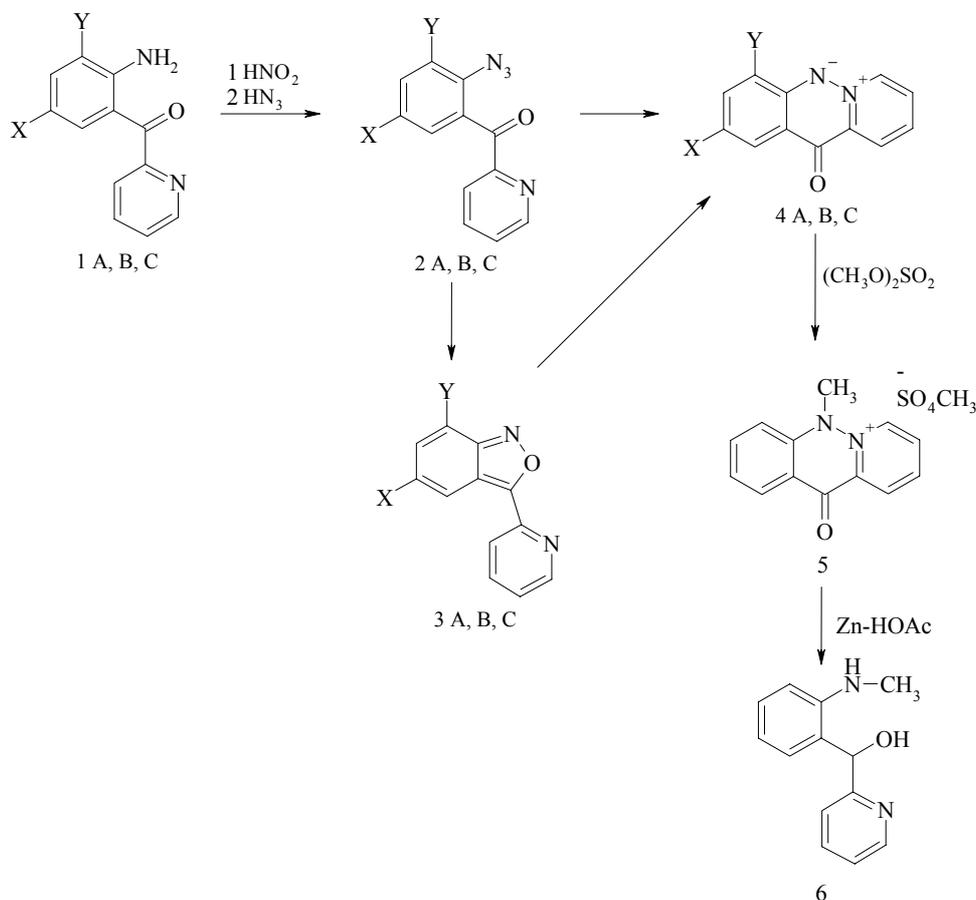


Рис. 4

В работе [8] был получен ряд бензгидролов, имеющих в своей структуре пятичленные гетероциклы, реакцией гетероариллирования замещенных 2-нитробензальдегидов (рис. 5).

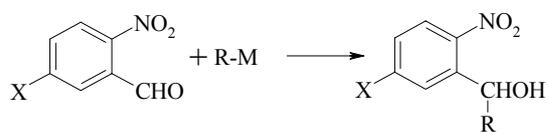
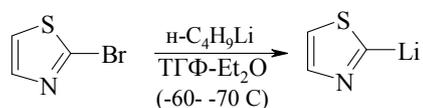
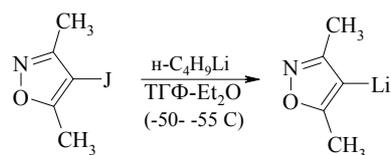


Рис. 5

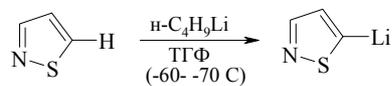
Необходимые металлоорганические производные гетероциклов (R-M) были получены обменом галоген-металл, или металлизированием (обменом водород-металл) родственных гетероциклов согласно рис. 6:



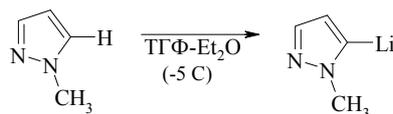
2-тиазолиллитий



3,5-диметилизоксазолиллитий



5-изотиазолиллитий



1-метил-5-пирозолиллитий



## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АМИНОБЕНЗГИДРОЛОВ И 2-АМИНОБЕНЗГИДРИЛАМИНОВ

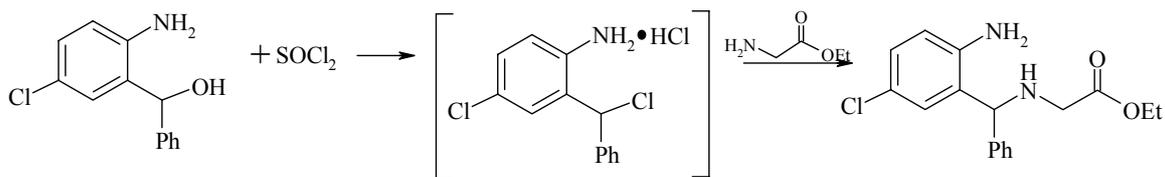


Рис.8

Недостатками этого метода являются низкий выход конечного продукта (16...32 %) и невозможность получить этим способом гомологи глицина.

Лучшие результаты дает способ, предложенный О.П. Руденко [12,13], заключающийся в том, что аминокислоты взаимодействуют с трифторуксусным ангидридом в соотношении 1 : 1...1,3 в присутствии триэтиламина при -14...-20 °С. К полученному

эфиру прибавляют эквимолярное количество аминокислоты или дипептида в виде свободного основания или галогенгидрата в присутствии триэтиламина. Синтез представлен на рис.9.

Одним из свойств полученных таким образом сложных эфиров бензгидриламинокислот является образование амидов (рис.10).

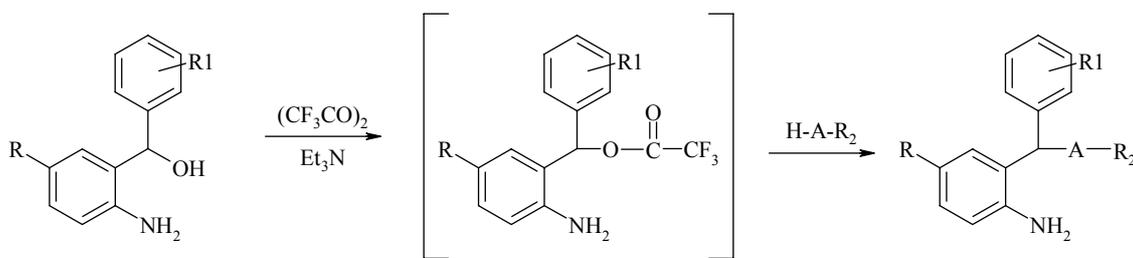


Рис. 9

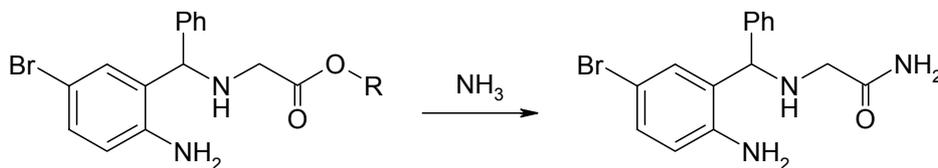


Рис. 10

В патенте [14] предложен способ получения амида, обладающего антиамнестической активностью из метилового эфира N-(2-амино-5-бром-бензгидрил)-глицилгликолевой кислоты.

Синтез проводился в мягких условиях в диэтиловом эфире при пропускании газооб-

разного аммиака в течение 10...12 мин при температуре 8...10 °С, затем реакционную смесь выдерживают 2...3 часа при комнатной температуре. В этих условиях реакция идет в направлении образования линейного амида, а не дигидробенздиазепина.

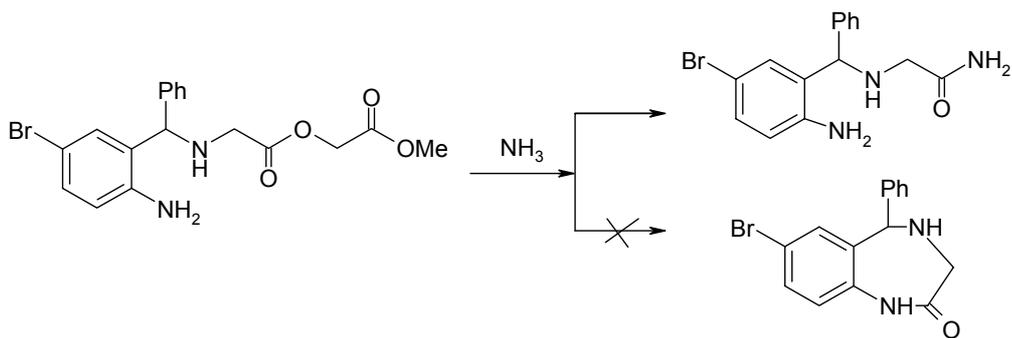


Рис. 11

Активирование гидроксильной группы возможно путем образования безоксазинов. Бензоксазин можно, например, получить ацилированием бензгидрола с последующей циклизацией трихлорацетильного производного спиртовым раствором щелочи (рис.12) [15].

Примером применения такого подхода может служить синтез бромгексина гидрохлорида [16], приведенный на рис. 13.

Продукт был получен при нагревании в течение двух часов в гексаметаполе с выходом около 90 %.

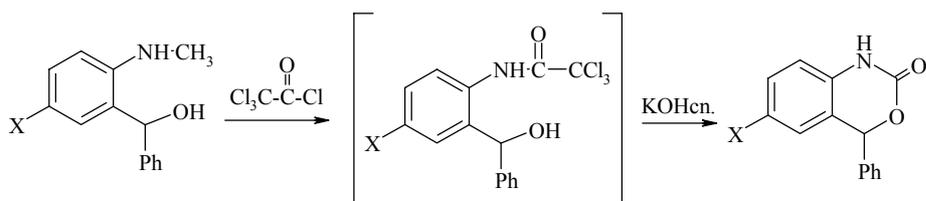


Рис. 12

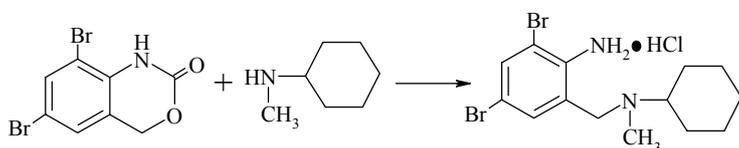


Рис.13

**2.2 Восстановление иминов бензофенонов.** Бензгидрильные производные глицина были получены восстановлением натриевых солей бензгидрилиденаминов боргидридом натрия в воде, как показано на рис.14 [17].

гидрилглицину [18], получение которого рассмотрено в п. 1.3.

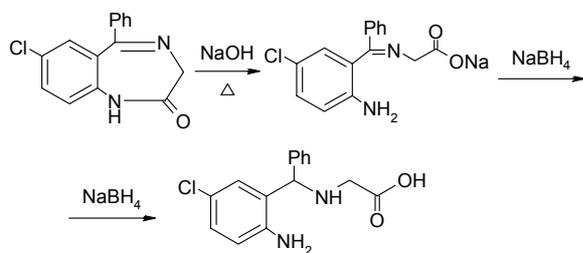


Рис. 14

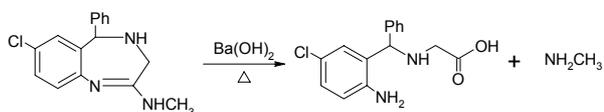


Рис. 15

2-Амино-5-хлорбензгидриламин был получен в виде дигидрохлорида при каталитическом гидрировании соответствующего оксима в спиртовом растворе соляной кислоты на 10 %-ном Pd/C при температуре 50...60 °C (рис.16) [19].

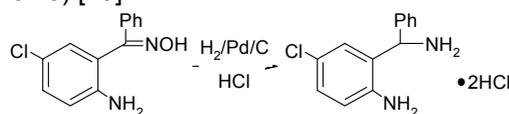


Рис. 16

Гидролиз гидрированного по положению 4-5 1,4-бенздиазепина также приводит к бенз-

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АМИНОБЕНЗГИДРОЛОВ И 2-АМИНОБЕНЗГИДРИЛАМИНОВ

Несмотря на простоту и доступность, метод имеет очевидные ограничения.

Бензгидриламины и их гетероциклические аналоги были получены восстановительным аминированием по Лейкарту [20], как показано на рис. 17.

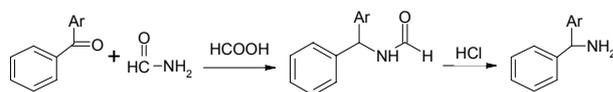
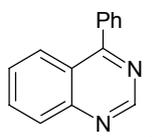


Рис.17

Однако, неизвестны случаи восстановления 2-аминобензофенонов, вероятно, из-за образования продуктов циклизации типа:



### ЛИТЕРАТУРА

1. Sternbach L., Reeder E., Keller O., Metlesics W. J. Org. Chem. – 1961. - Vol 26. - p. 4488-4497.
2. Testa E., Fontanella L., Bovara V. Chem. Abstr. – 1964. - № 60. - 6848 b.
3. Созинов В.А., Руденко О.П., Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., Лисицин А.И. // Хим. фарм. журн. – 1984. - N4. - С.1232-1236.

4. Walker G. J. Org. Chem. – 1962. - V2. - p. 1992.
5. Sugasawa T., Tojoda T., Adachi M., Sasakura K. J. Am. Chem. Soc. – 1978. - V100. - p. 4842.
6. Braun J. Der. Dtsh. Chem. Ges. – 1904. - V37. - p. 633.
7. Ning R., Chem W., Sternbach L.J. Heterocyclic Chem. – 1974. - V11. – p. 125.
8. Kalish R., Broger E., Field G., Anton T., Steppe T., Sternbach L. J. Heterocyclic Chem. – 1975. - V12. - p. 49.
9. Zagoumenny A. Akn. – 1876. - V184. - p. 163.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т1. - М.: Новая волна, 2000. - С. 274.
11. Fryer R., Archer G., Brust B., Zally W., Sternbach L. J. Org. Chem. – 1965. - V30. - p.1308-1310.
12. А.с. СССР № 1010057 кл. C08 к 5/06, 1983.
13. Григорян А.Р., Жук О.В., Руденко О.П. // Хим.-фарм. журнал. – 1990. - №9. - С. 26-28.
14. А.с. СССР № 1387358.
15. Marchi F., Tamagnone G.J. Org. Chem. 1969. - V34. - №5. - p.1469-1470.
16. Патент Дания DK 145714В.
17. Bell S., Sulkowski T., Gochman C., Childress S. J. Org. Chem. – 1962. - V27. - №2. - p. 562-566.
18. Sternbach L., Reeder E. J. Org. Chem. – 1961. - V26. - p. 1111-1118.
19. Bell S., Childress S. J. Org. Chem. – 1962. - V27. - p. 1691-1695.
20. Шамшин В.П., Алешина В.А., Суханова С.А. // Хим.-фарм. журнал. – 2001. - №7. - С. 3-6.