



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 24.VII.1965 (P 110 201)

Pierwszeństwo: 31.VII.1964 Francja

Opublikowano: 18.III.1968

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c

UKD

123/00

Właściciel Patentu: Rhone-Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych acetamidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych acetamidyny o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza rodnik nitrowy albo aminowy w położeniu 4 lub 5, a Y oznacza atom wodoru albo niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, taki jak na przykład metylowy, etylowy w położeniu 2 lub 3, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami.

Wymienione związki wykazują właściwości farmakologiczne. Zwłaszcza związki o wzorze 1 w którym X oznacza rodnik aminowy, a przede wszystkim p-aminobenzoamidoacetamidyna, jak też ich sole wykazują silne działanie przeciwdepresyjne. Związki te można także stosować jako półprodukty w syntezie organicznej.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez przeprowadzenie nitrobenzamidoacetonitrylu o wzorze 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, w chlorowodorek iminoeteru o wzorze 3, w którym Y ma niżej podane znaczenie, działaniem bezwodnego alkoholu korzystnie etanolu w środowisku rozpuszczalnika obojętnego i przez nasycanie mieszaniny reakcyjnej bezwodnym chlorowodorem. Następnie otrzymany chlorowodorek iminoeteru wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej, po czym sporządza się z niego zawiesinę w bezwodnym alkoholu alifatycznym i nasycą gazowym amoniakiem, w temperaturze od -20°C do $+20^{\circ}\text{C}$. Po odstaniu, powstały chlorowodorek nitrobenzoamidoacetamidyny wy-

2

dziela się ze środowiska reakcyjnego za pomocą metod klasycznych.

W celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym X oznacza grupę NH_2 , przeprowadza się redukcję grupy NO_2 związku o wzorze 1 otrzymanego wyżej opisanym sposobem, za pomocą znanych metod klasycznych, z których najkorzystniejszą jest metoda redukcji wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze otoczenia ($20-25^{\circ}\text{C}$) w środowisku metanolowym, w obecności niklu Raney'a.

Wyżej wymienione związki otrzymuje się w postaci soli addycyjnych z chlorowodorem (chlorowodorki lub dwuchlorowodorki). Wolne związki, ewentualnie inne sole addycyjne otrzymuje się z powyższych chlorowodorków poprzez znane metody klasyczne.

Nitrobenzamidoacetonitryle o wzorze 2, stosowane jako substancje wyjściowe wytwarza się działaniem aminoacetonitrylu korzystnie siarczanem aminoacetonitrylu na halogenek, korzystnie chlorek kwasu nitrobenzoesowego o wzorze ogólnym 4, w którym Hal oznacza chlorowiec, a Y ma wyżej podane znaczenie.

Przykład I. 6,4 g p-nitrobenzamidoacetonitrylu rozpuszcza się w 70 cm^3 chloroformu i 10 cm^3 etanolu absolutnego, po czym nasycą w temperaturze 0°C suchym gazowym chlorowodorem. Całość rozpuszcza się w ciągu 5 minut, po czym mieszanina gęstnieje w czasie nasycania. Następnie mie-

szaninę pozostawia się na okres 5 godzin w temperaturze otoczenia, po czym dodaje 100 cm³ eteru, odsącza substancję stałą, przemywa eterem i suszy.

Z otrzymanej substancji stałej (chlorowodoru iminoeteru) tworzy się zawiesinę w 80 cm³ bezwodnego etanolu, nasycza ją w temperaturze 0°C suchym gazowym amoniakiem, po czym odstawia się na noc w temperaturze otoczenia (20°C), oziębia, odsącza, otrzymaną substancję przemywa eterem i przekrystalizowuje z roztworu 0,1 n kwasu solnego. Otrzymuje się 7,2 g (wydajność 90%) chlorowodoru p-nitrobenzamidoacetamidyny w postaci prawie białych kryształów, topniejących w temperaturze 245–250°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa p-nitrobenzamidoacetonitryl wytwarza się następująco:

7 g siarczanu aminoacetonitrylu dodaje się w temperaturze 0°C do roztworu 6 g wodorotlenku sodowego w 40 cm³ wody. W temperaturze 0°C dodaje się roztwór 8,5 g chlorku p-nitrobenzoilu w 40 cm³ benzenu. Miesza się energicznie, przesącza, pozostałość stałą przemywa wodą, 1 n kwasem solnym i następnie jeszcze raz wodą.

Otrzymaną substancję stałą rozpuszcza się w 80%-owym etanolu, odbarwia węglem aktywowanym, przesącza i odstawia do krystalizacji. Otrzymuje się 6,4 g (wydajność 64%) p-nitrobenzamidoacetonitrylu, topniejącego w temperaturze 135–136°C.

Przykład II. 10 g chlorowodoru p-nitrobenzamidoacetamidyny wytworzonego w sposób podany w przykładzie I rozpuszcza się w 200 cm³ 80%-owego metanolu, po czym dodaje się 2 g niklu Raney'a. Następnie wprowadza się strumień wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze otoczenia (20°C) aż do ustania absorpcji. Zostaje wchłoniętych 2,9 litrów wodoru (teoretyczne obliczenia przewidują 3 litry). Roztwór przesącza się w celu oddzielenia niklu, zagęszcza do sucha pod próżnią i otrzymaną substancję przekrystalizowuje z 90%-ego metanolu. Otrzymuje się 7,8 g (wydajność 89%) chlorowodoru p-aminobenzamidoacetamidyny w postaci białych kryształów topniejących w temperaturze 226–228°C.

Przykład III. 50 g m-nitrobenzamidoacetonitrylu rozpuszcza się w 300 cm³ chloroformu i 50 cm³ absolutnego etanolu, po czym w temperaturze 0°C nasycza suchym gazowym chlorowodorem. Odstawia się na 5 godzin w temperaturze otoczenia, po czym dodaje 1500 cm³ eteru. Powstaje osad chlorowodoru m-nitrobenzamidoacetonitrylu, który odsącza się, przemywa 1000 cm³ eteru, suszy, po czym sporządza z niego zawiesinę w 600 cm³ absolutnego etanolu. Zawiesinę nasycza się strumieniem suchego gazowego amoniaku i odstawia na noc. Następnie oziębia się, przesącza i przemywa eterem. Otrzymuje się 49 g (wydajność 79%) chlorowodoru m-nitrobenzamidoacetamidyny w postaci prawie białych kryształów, topniejących w temperaturze 210–212°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa m-nitrobenzamidoacetonitryl otrzymuje się w sposób następujący:

102 g siarczanu aminoacetonitrylu dodaje się do roztworu 80 g wodorotlenku sodowego w 400 cm³

wody. W temperaturze 0°C dodaje się roztwór 130 g chlorku m-nitrobenzoilu w 350 cm³ benzenu. Miesza się energicznie. Powstałą substancję odsącza się, przemywa wodą, 2 n kwasem solnym i następnie wodą, po czym przekrystalizowuje z etanolu.

Otrzymuje się 112 g (wydajność 74%) m-nitrobenzamidoacetonitrylu w postaci chlorowodoru topniejącego w temperaturze 110°C.

Przykład IV. 40 g chlorowodoru m-nitrobenzamidoacetamidyny rozpuszcza się w 600 cm³ metanolu. Dodaje się 4 g niklu Raney'a i wprowadza strumień wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze otoczenia (20°C). Zostaje wchłoniętych 9,6 litrów wodoru (według teoretycznych obliczeń 10 l). Usuwa się nikiel przez odsączenie i przesącz zagęszcza pod próżnią.

Otrzymuje się chlorowodorek m-aminobenzamidoacetamidyny w postaci oleju, który na powietrzu szybko brunatnieje.

Po potraktowaniu tego oleju etanolem nasycza się go gazowym chlorowodorem. Wytrąca się dwuchlorowodorek. Odsącza się go i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się 24 g (wydajność 56%) dwuchlorowodoru m-aminobenzamidoacetamidyny, w postaci białych kryształów, topniejących w temperaturze 242–245°C.

Przykład V. 10 g 2-metylo-5-nitro-benzamidoacetonitrylu wprowadza się do 100 cm³ chloroformu i dodaje 2,64 cm³ bezwodnego etanolu. Mieszaninę reakcyjną ochładza się energicznie do temperatury 0° i zawiesinę nitronitrylu nasycza się gazowym suchym chlorowodorem. Nie następuje rozpuszczenie, tylko powstaje gęsta masa. Odstawia się ją na noc w temperaturze otoczenia, przesącza po rozcieńczeniu małą ilością bezwodnego eteru i suszy pod próżnią. Otrzymuje się w ten sposób 12,3 g (wydajność 88%) chlorowodoru iminoeteru, nie higroskopijnego, topniejącego w temperaturze 137°C.

Z otrzymanego produktu tworzy się zawiesinę w 200 cm³ bezwodnego etanolu, energicznie oziębia do temperatury 0° i nasycza gazowym suchym amoniakiem. Następuje prawie natychmiastowe rozpuszczenie. Po zakończeniu nasycania roztwór umieszcza się w chłodni na noc, przesącza w celu oddzielenia zanieczyszczeń, zagęszcza roztwór etanolowy na łaźni wodnej pod próżnią, odsącza powstały osad i przekrystalizowuje go z etanolu. Otrzymuje się 7,4 g (wydajność 66% chlorowodoru) 2-metylo-5-nitro-benzamidoacetamidyny, topniejącej w temperaturze 220°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa 2-metylo-5-nitrobenzamidoacetonitryl wytwarza się postępując jak w przykładzie I. Z 7,7 g siarczanu aminoacetonitrylu i 10 g chlorku kwasu 2-metylo-5-nitrobenzoesowego otrzymuje się 8,5 g (wydajność 78%) 2-metylo-5-nitro-benzamidoacetonitrylu, topniejącego w temperaturze 171°C.

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie II z 5 g chlorowodoru 2-metylo-5-nitro-benzamidoacetamidyny otrzymuje się drogą redukcji 4,5 g chlorowodoru 2-metylo-5-amino-benzamidoacetamidyny, topniejącego w temperaturze 194°C.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie

V, lecz wychodząc z 3-metylo-4-nitro-benzamido-acetonitrylu (temperatura topnienia 136°C) otrzymuje się chlorowoderek 3-metylo-4-nitro-benzamidoacetamidyny, topniejący w temperaturze 248—250°C.

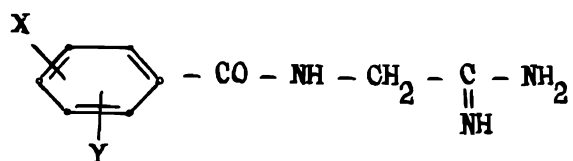
3-metylo-4-nitro-benzaminoacetonitryl stosowany jako substancja wyjściowa, otrzymuje się postępując jak w przykładzie I przy użyciu chlorku kwasu 3-metylo-4-nitro-benzoowego.

Przykład VIII. Przez uwodornienie według przykładu II grupy nitrowej w chlorowodorku 3-metylo-4-nitro-benzamidoacetamidyny przeprowadza się powyższy związek w chlorowoderek 3-metylo-4-amino-benzamidoacetamidyny, topniejący w temperaturze 222°C.

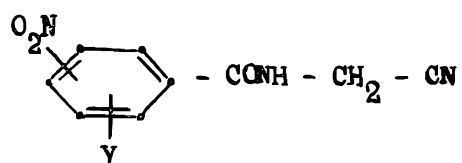
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych aceta-midyny o wzorze ogólnym 1, w którym X ozna-

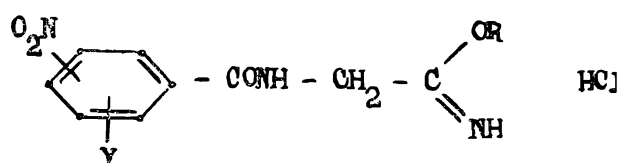
cza rodnik nitrowy lub aminowy, a Y oznacza atom wodoru lub niskocząsteczkowy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że nitrobenzamidoacetonitryl o wzorze 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie przeprowadza się w chlorowoderek iminoeteru o wzorze 3, w którym Y ma wyżej podane znaczenie działaniem alkoholu, korzystnie etanolu, w środowisku rozpuszczalnika obojętnego i przez nasytanie mieszaniny reakcyjnej bezwodnym HCl, po czym na powstały i wyodrębniony chlorowoderek iminoeteru działa się amoniakiem w temperaturze od -20° do $+20^{\circ}\text{C}$ w środowisku bezwodnego alkoholu, a otrzymany w postaci chlorowodorku związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę NO_2 , poddaje ewentualnie redukcji w celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym X oznacza grupę NH_2 , po czym chlorowodorki związku o wzorze 1 przeprowadza ewentualnie w znany sposób w inne sole adycyjne z kwasem lub w wolne zasady.



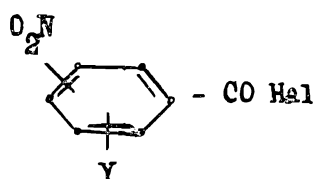
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4