

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58579

Patent dodatkowy
do patentu 53097

Zgłoszono: 26.III.1966 (P 113 714)

Pierwszeństwo: 08.IV.1965 Japonia

Opublikowano: 5.XII.1969

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c

103/82

Właściciel patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de
l'Ile de France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania pochodnych benzamidu

1 Przedmiotem patentu głównego nr 53097 jest między innymi sposób wytwarzania pochodnych benzamidu o wzorze 1, w którym X oznacza atom chlorowca, Y oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a Z oznacza trzeciorzędową grupę aminoalkilową, przez reakcję aminy z estrem podstawionego kwasu benzoowego posiadającego w położeniu 4 grupę aminową zabezpieczoną za pomocą acylowania i następne odszczepienie grupy ochronnej.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 można również otrzymać, jeżeli reakcji z aminą poddaje się ester podstawionego kwasu benzoowego o niezabezpieczonej acylowaniem grupie aminowej w położeniu 4.

Według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1 przez reakcję estru podstawionego kwasu benzoowego o wzorze 2, w którym X i Y mają znaczenie wyżej podane, a R oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową, z aminą o wzorze H_2N-Z , w którym Z ma znaczenie wyżej podane.

Sposób według wynalazku przedstawia podany na rysunku schemat, w którym wszystkie symbole mają znaczenie wyżej podane.

Wyjściowe substancje o wzorze 2 są związkami nowymi i wytwarza się je na przykład przez estryfikację kwasu 2-hydroksy (lub aloksy)-4-amino-5-chlorowcobenzoowego, który otrzymuje się przez hydrolizę kwasu 2-hydroksy-4-acetamido-5-chlorowcobenzoowego wytworzonego przez re-

2 akcję Kolbego z 3-acetamido-4-chlorowcufenolu lub przez hydrolizę estru alkilowego kwasu 2-alkoksy-4-acetamido-5-chlorowcobenzoowego, otrzymanego przez reakcję wspomnianego kwasu 2-hydroksy-4-acetamido-5-chlorowcobenzoowego z kwasem dwualkiloaminiowym.

Jako wyjściowe związki o wzorze 2 stosuje się estry kwasu benzoowego, posiadające w pozycji 2 grupę hydroksylową lub alkoksylową, na przykład metoksylową, etoksylową, propoksylową, butoksylową, podstawione grupą aminową w pozycji 4 i podstawione w pozycji 5 atomem chlorowca, takim jak chlor, brom. Związki o wzorze 2 stanowią estry alkilowe na przykład ester metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, cyjanometylowy lub estry aryłowe, na przykład fenylowy, nitrofenylowy lub benzylowy podstawionego kwasu benzoowego.

Jako aminy o wzorze H_2N-Z stosuje się alkiloaminy takie jak metyloamina, etyloamina, propyloamina, butyloamina, izobutyloamina i tym podobne, z których wszystkie podstawione są grupą dwualkiloaminową, na przykład grupą dwumetyloaminową, dwuetyloaminową albo podstawione są rodnikiem o zamkniętym pięścieniu, który poza azotem grupy aminowej może zawierać dalszy atom azotu lub tlenu, na przykład rodnik pirolidynowy, piperidynowy, piperidynowy, morfolinowy, alkilopiperidynowy, albo też podstawione są trzeciorzędową grupą aminową, taką jak N-metyloanilinową.

Reakcję związku o wzorze 2 z aminą o wzorze H_2N-Z prowadzi się ewentualnie w obecności rozpuszczalnika organicznego, na przykład eteru, benzenu. Można stosować także jako rozpuszczalnik nadmiar aminy o wzorze H_2N-Z . Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze $100^{\circ}-150^{\circ}C$. Reakcję można prowadzić także pod ciśnieniem. Reakcję korzystnie prowadzi się w obecności środka kondensującego stosowanego przy wytwarzaniu amidów, takiego jak alkohol metalu alkalicznego, amidek metalu alkalicznego. Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole kwasów nieorganicznych, na przykład chlorowodorki, fosforany lub w sole kwasów organicznych.

Związki o wzorze 1 można stosować jako środki przeciwwymiotne.

Przytoczony przykład służy do wyjaśnienia sposobu według wynalazku.

Przykład. Mieszaninę estru metylowego kwasu 2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzoowego (1,0 g) i dwuetyloaminoetyloaminy (2,7 g) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze $110^{\circ}C$ w ciągu 10 godzin. Nadmiar dwuetyloaminoetyloaminy oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje wody w celu wytworzenia kryształów N - dwuetyloaminoetylo-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu. Kryształy (1,0 g) oddziela się przez odsączenie, przekrystalizowuje je z benzenu i otrzymuje czyste kryształy o temperaturze $144-146^{\circ}C$.

Widmo absorbcyjne w podczerwieni

ν NH 3400, 3330, 3250 cm^{-1}

ν CO 1640 cm^{-1}

Analogicznie otrzymuje się następujące związki:

N-dwuetyloaminoetylo-2-metoksy-4-amino-5 - chlorobenzamid

temperatura topnienia $169-171^{\circ}C$.

Analiza — obliczono dla $C_{12}H_{18}O_2N_3Cl$

C 53,04% H 6,64% N 15,46%

znaleziono: C 52,94% H 6,86% N 15,66%

N-piperydinoetylo-2-metoksy-4-amino-5 - chlorobenzamid

temperatura topnienia $169-170^{\circ}C$

N-morfolino-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamid

temperatura topnienia $198-200^{\circ}C$.

Analiza — obliczono dla $C_{14}H_{20}O_3N_3Cl$

C 53,59% H 6,42% N 13,39%

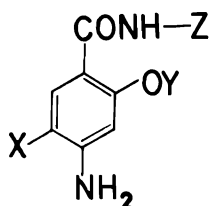
znaleziono: C 53,29% H 6,01% N 13,52%

N-pirolidinoetylo-2-metoksy-4-amino-5 - chlorobenzamid

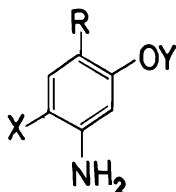
temperatura topnienia $175-178^{\circ}C$.

Zastrzeżenie patentowe

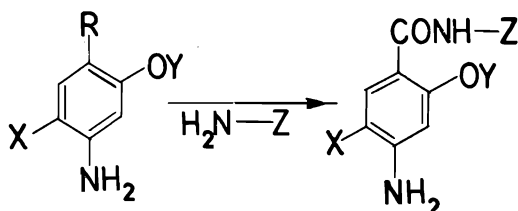
Sposób wytwarzania pochodnych benzamidu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom chlorowca, Y oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a Z oznacza trzeciorzędową grupę aminoalkilową przez reakcję estru podstawionego kwasu benzoowego z aminą według patentu nr 53097, **znamienny tym**, że ester podstawionego kwasu benzoowego o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza zestryfikowaną grupę karboksylową, a X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym H_2N-Z , w którym Z ma wyżej podane znaczenie.



Wzór 1



Wzór 2



Schemat