



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

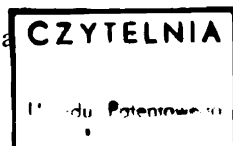
Int. Cl.³ C07C 103/78
C07C 102/04

Zgłoszono: 80.01.09 (P. 221288)

Pierwszeństwo: 79.01.10 dla zastrz. 1-2 Finlandia
79.10.23 dla zastrz. 3-6
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 80.12.15

Opis patentowy opublikowano: 1985 07 30



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH.,
Biberach nad Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych α -acyloksyacetamidów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych α -acyloksyacetamidów o wzorze ogólnym 1, stanowiących produkty pośrednie w wytwarzaniu fenyloetanolamin o wartościowych właściwościach farmakologicznych w szczególności o działaniu broncholitycznym.

We wzorze 1 R_1 oznacza atom chloru wodoru, R_2 oznacza grupę trójfluorometylową lub atom chloru, R_3 oznacza III-rzęd. grupę butylową i R_4 oznacza grupę acetylową.

Według wynalazku nowe α -acyloksyacetamidy o wzorze ogólnym 1, otrzymuje się przez reakcję 4-aminobenzaldehydu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z izonitrylem o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 ma znaczenie podane wyżej i z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym 5, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję 4-aminobenzaldehydu o wzorze ogólnym 2 z izonitrylem o wzorze ogólnym 3 i z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym 4 prowadzi się skutecznie w odpowiednim rozpuszczalniku, jak chlorek metylenu, chloroform, benzen, eter, czterowodorofuran lub dioksan w niskich temperaturach, np. w temperaturach między -20 i 50°C , skutecznie jednak w temperaturze pokojowej. Reakcję jednak prowadzi się zwłaszcza w ten sposób, że podczas mieszania, w temperaturze pokojowej albo równocześnie wkrapla się z wkraplacza związek o wzorze ogólnym 3 i kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 4 do roztworu aldehydu o wzorze ogólnym 2 albo do roztworu izonitrylu o wzorze ogólnym 3 i aldehydu o wzorze ogólnym 2 wkrapla się kwas o wzorze ogólnym 4, w ciągu wielu godzin, np. 5–10 godzin i następnie miesza jeszcze przez 10–165 godzin.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorach ogólnych 3 i 4 są znane z literatury.

Stosowany jako produkt wyjściowy aldehyd o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się, np. przez redukcję odpowiedniego halogenku lub octanu kwasu 4-aminobenzoowego i następnie utlenienie ewentualnie otrzymanego alkoholu benzylowego za pomocą MnO_2 .

Otrzymane sposobem według wynalazku dobre wydajności były dla fachowca nie do przewidywania, ponieważ wiadomo z literatury (J. Amer. chem. Soc. 67, 1499–1500 /1945/), że nie można przeprowadzić reakcji Passerini'ego z przestrzennie zahamowanymi α, β -nienasyconymi związkami karbonyłowymi. Przy tym niereaktywność α, β -nienasyconych związków karbonylowych, np. aldehydu krotonowego w stosunku do reakcji Passerini'ego, wyjaśnia się zubożeniem elektronicznego centrum funkcji karbonylowej na podstawie mezomerycznych struktur granicznych, jak to przedstawia schemat na rysunku, a więc na podstawie efektu dostarczania elektronów grupie sąsiedniej.

Wiadomo dalej, że grupa aminowa w położeniu orto lub para pierścienia fenylowego wykazuje efekt silnego dostarczania elektronów.

Fachowiec musiał więc oczekiwać, że elektroniczne centrum funkcji karbonylowej 4-aminobenzaldehydu o wzorze ogólnym 2 na podstawie mezomerycznej struktury granicznej o wzorze ogólnym 2a jest zdezaktywowane, wskutek tego reakcja Passerini'ego jest nieosiągalna. Nieoczekiwanie okazało się, że przypadek ten nie zachodzi.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. α -acetoksy- α - (4-amino-3,5-dwuchlorofenilo)-N- III-rzęd. butyloacetamid.

Do roztworu 3,8 g (0,02 mola) 4-amino-3,5-dwuchlorobenzaldehydu w 50 ml absolutnego chlorku metylenu wkrapla się mieszając w temperaturze pokojowej 3,32 g (0,04 mola) III-rzęd. butyloizonitrylu i 4,8 g (0,08 mola) lodowatego kwasu octowego z dwóch oddzielnych wkraplaczy z taką samą szybkością w ciągu 8 godzin. Następnie zatęża się otrzymany roztwór do połowy i oziębia. Wytrącony przy tym nieprzereagowany 4-amino-3,5-dwuchlorobenzaldehyd odciąga się i przesącz znowu zatęża do połowy. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się taką samą objętość eteru izopropylowego, przy czym krystalizuje pożądaný produkt który odciąga się i przemywa eterem izopropylowym. Temperatura topnienia 175–176°C.

Przykład II. α -acetoksy- α - (4-amino-3,5-dwuchlorofenilo)-N- III-rzęd. butyloacetamid.

Do roztworu 30 g (0,16 mola) 4-amino-3,5-dwuchlorobenzaldehydu w 280 ml chlorku metylenu dodaje się 45 ml izocyjanku III-rzęd. butylu i następnie mieszając w temperaturze pokojowej wkrapla się około 40 ml lodowatego kwasu octowego przez 16 godzin. Po czym miesza się jeszcze przez 4 godziny i zatęża w próżni tak długo aż wytrąca się pierwsze kryształy. Po oziębieniu do temperatury 0°C wytrącony nie przereagowany 4-amino-3,5-dwuchlorobenzaldehyd odciąga się i można go bezpośrednio znowu wprowadzić do reakcji. Przesącz zadaje się n-heksanem, przy czym wytrąca się pożądaný produkt. Osad odciąga się, przemywa n-heksanem i suszy. Temperatura topnienia 175–176°C.

Przykład III. α -acetoksy- α - (4-amino-3-chloro-5-trójlfluorometylofenilo)-III-rzęd. butyloacetamid.

Do roztworu 4,47 g (20 moli) 4-amino-3-chloro-5-trójlfluorometylobenzaldehydu w 50 ml chlorku metylenu w temperaturze pokojowej podczas mieszania wkrapla się równocześnie 3,32 g (40 moli) III-rzęd. butyloizonitrylu i 4,8 g (80 moli) lodowatego kwasu octowego w ciągu 5 godzin i następnie miesza przez 65 godzin w temperaturze pokojowej. Po usunięciu rozpuszczalnika w próżni pozostałość rozpuszcza się w eterze, kolejno przemywa wodą i nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego chlorkiem metylenu jako eluentem. Frakcje, które zawierają pożądaný produkt łączy się, odparowuje i pozostałość krystalizuje z eterem. Temperatura topnienia 155–156°C.

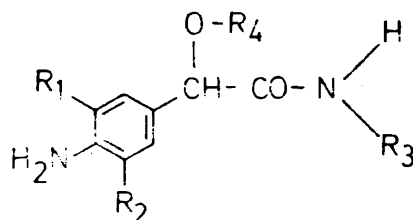
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych α -acyloksyacetamidów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorku, R_2 oznacza atom chloru, R_3 oznacza III-rzęd. grupę butylową, R_4 oznacza grupę acetylową, **znamienny tym**, że 4-amino-3,5-dwuchlorobenzaldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenia, wprowadza się w reakcję III-rzęd. butyloizonitrylem o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 ma znaczenie podane wyżej i z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym 4, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie.

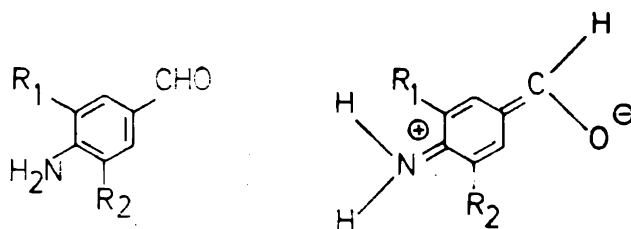
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku, w temperaturze pokojowej.

3. Sposób wytwarzania nowych α -acyloksyacetamidów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę trójlfluorometylową, R_3 oznacza III-rzęd. grupę butylową i R_4 oznacza grupę acetylową, **znamienny tym**, że 4-aminobenzaldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z izonitrylem o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie i z kwasem karboksylowym o wzorze ogólnym 4, w którym R_4 ma znaczenie podane wyżej.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.
 5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w niskich temperaturach, między -20° i 50°C , zwłaszcza jednak w temperaturze pokojowej.
 6. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w ciągu 5–10 godzin, po czym miesza się jeszcze przez 10–165 godzin.

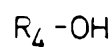
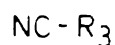


WZÓR 1



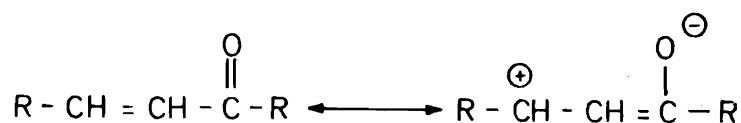
WZÓR 2

WZÓR 2a



WZÓR 3

WZÓR 4



S C H E M A T