

Warszawa, 10 lutego 1938 r.

URZĄD PATENTOWY



BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego  
Rzeczypospolitej Polskiej

607d 7/28

## RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 25822.

Kl. 12 q, 29/01.

Firma E. Merck  
(Darmstadt, Niemcy).

### **Sposób wytwarzania dwupodstawionych amidów kwasu kumaryno-3-karbonowego.**

Zgłoszono 20 stycznia 1937 r.

Udzielono 25 listopada 1937 r.

Pierwszeństwo: 13 marca 1936 r. (Niemcy).

Wykryto, że amidy kwasu kumaryno - 3 - karbonowego, podstawione dwukrotnie przy azocie niższymi alifatycznymi resztami węglowodorowymi, są wybitnymi środkami uśmierzającymi bóle. Wspomniane substancje odznaczają się szczególnie umiarkowanymi właściwościami narkotyzującymi i dużym zakresem terapeutycznym (nieznacznymi właściwościami trującymi).

Te korzystne właściwości lecznicze nieznanych dotychczas dwualkylu - podstawionych amidów kwasu kumaryno - 3 - karbonowego stanowią zupełnie niespodziewane odkrycie, gdyż w znanych jednoalkylowanych względnie aryloalkylowanych podstawionych amidach wspomnianego kwasu

nie można stwierdzić działania uśmierzającego, które by można stosować w lecznictwie.

Dwualkylamid kwasu kumaryno - 3 - karbonowego (alkyl oznacza grupę alkylową rzędu niższego, a więc zwłaszcza grupę metylową i etylową) można łatwo otrzymać za pomocą sposobów podobnych do znanych sposobów wytwarzania amidów kwasu kumaryno - karbonowego.

Sposób według wynalazku niniejszego polega głównie na przeprowadzaniu kwasu kumaryno - karbonowego w żądane amidy sposobami, zwykle stosowanymi do tego celu, albo też na tym, że pierścień kwasu kumarynowego, zawierający tlen, syntety-

zuje się podobnie do syntezy Knoevenagela ze związkami, zawierającymi przy azocie już utworzone uprzednio dwie podstawione kwasowe grupy amidowe. A więc przede wszystkim chlorobezwodnik kwasu kumaryno - 3 - karbonowego doprowadza się do przemiany za pomocą niższych amin dwualkylowych sposobami, zwykle stosowanymi do wytwarzania amidów kwasowych, albo też aldehyd salicylowy ogrzewa się z *N* - czteroalkylowanym amidem kwasu malonowego (alkyl oznacza grupę alkylową niższego rzędu).

Przy przeprowadzaniu ostatnio wspomnianej reakcji stwierdzono, że niekoniecznie trzeba stosować trudno dostępne w stanie czystym *N* - czteroalkylowane amidy kwasu malonowego, lecz że synteza udaje się dobrze również z produktem surowym, otrzymywanym przy wytwarzaniu wspomnianych amidów.

Jest rzeczą zastanawiającą, iż obecność przy kondensacji katalizatorów zasadowych (jak piperydyny), które muszą być obecne przy syntezie Knoevenagela, jest zbyteczna.

Przykład I. Z wodnego roztworu 15,8 części wagowych chlorowodorku dwumetyloaminy uwalnia się zasadę zadając go 21 częściami wagowymi ługu sodowego i umieszcza się ją w 50 częściach objętościowych ochłodzonego benzenu suchego. Roztwór 20,8 części wagowych chlorobezwodnika kwasu kumaryno - 3 - karbonowego w 800 częściach objętościowych suchego benzenu wlewa się powoli do ochłodzonego wodą lodową benzenu roztworu dwumetyloaminy. Po dwugodzinnym przechowywaniu w temperaturze pokojowej mieszaninę pozostawia się pod chłodnicą zwrotną za każdym razem w ciągu godziny w kąpieli o temperaturze 30°, 40° i 50°C i wreszcie w ciągu 3 godzin ogrzewa do wrzenia. Rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni, pozostałość przekrystalizowuje dwukrotnie z 50% -owego alkoholu. W ten sposób otrzy-

muje się 19 części wagowych amidu dwumetylowego kwasu kumaryno - 3 - karbonowego w postaci bezbarwnych igieł o punkcie topnienia 144 — 145°C.

Przykład II. Do ochłodzonego roztworu 150 części wagowych dwumetyloaminy w 900 częściach objętościowych suchego benzenu wprowadza się powoli ciepły (letni) roztwór 208,5 części wagowych chlorobezwodnika kwasu kumaryno - 3 - karbonowego w 5000 częściach objętościowych benzenu. Mieszaninę tę ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Następnie benzen oddestylowuje się w próżni, a pozostałość kilkakrotnie wyciąga suchym eterem. Pozostaje w stanie nierozpuszczonym 98,2 części wagowych chlorowodorku dwumetyloaminy, które po przerobieniu na wolną zasadę stosuje się przy świeżym ładunku. Oczyszczone wyciągi eterowe odparowuje się do małej objętości. Amid dwumetylowy kwasu kumaryno - 3 - karbonowego, wydzielony w postaci igieł, odsącza się, przemywa nieznaczną ilością eteru, zarabia 1500 częściami wagowymi zimnej wody, odsącza i przemywa 750 częściami wagowymi wody. Otrzymany związek suszy się w próżni w temperaturze 40°C. Wydajność wynosi 235 części wagowych. Punkt topnienia = 77°C.

Przykład III. 33 części wagowe chlorobezwodnika kwasu kumaryno - 3 - karbonowego i 19 części wagowych metyloetyloaminy zadaje się w roztworze benzenowym i przerabia podobnie do danych według przykładu II. Produkt surowy, wykryształizowany z roztworu eterowego, przekrystalizowuje się z 40% -owego alkoholu i w ten sposób otrzymuje się bezbarwne igły o punkcie topnienia 108 — 109°C. Wydajność czystego amidu metylo - etylowego kwasu kumaryno - 3 - karbonowego wynosi 31 części wagowych. W sposób podobny do przemiany opisanej można wytworzyć amid metylo - propylowy kwasu kumaryno - 3 - karbonowego z chlorobezwodnika kwasu

kumaryno - karbonowego i aminy metylopropylowej.

Przykład IV. 37 części wagowych amidu bis - dwumetylowego kwasu malonowego (wytworzonego przez zadanie estru malonowego wodnym roztworem dwumetyloaminy) i 29 części wagowych aldehydu salicylowego ogrzewa się na kąpeli olejowej do 145°C. W temperaturze tej następuje reakcja, której towarzyszy energiczne wrzenie. Temperaturę po ustaniu reakcji utrzymuje się jeszcze w ciągu krótkiego czasu na poziomie 150°C, następnie pozostawia się do ostygnięcia. Krystalizujący surowy produkt reakcji pokrywa się niewielką ilością alkoholu i następnie ugniata. Wreszcie produkt surowy odsacza się, przemywa niewielką ilością wody i oczyszcza przez przekrystalizowanie z 50%-owego alkoholu. Amid dwumetylowy kwasu kumaryno - 3 - karbonowego osadza się w postaci dłu-

gich, bezbarwnych igieł o punkcie topnienia 144 — 145°C. Wydajność wynosi 26 części wagowych.

#### Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób wytwarzania dwupodstawionych amidów kwasu kumaryno - 3 - karbonowego, znamieny tym, że na chlorobezwodnik kwasu kumaryno - 3 - karbonowego działa się niższymi aminami dwualkylowymi.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że aldehyd salicylowy ogrzewa się z amidem kwasu malonowego, czteroalkylowanym przy azocie niższymi resztami alifatycznymi.

Firma E. Merck.  
Zastępca: M. Skrzypkowski,  
rzecznik patentowy.