

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 471

(21) PV 5578 - 88. U
(22) Přihlášeno 12 08 88

(40) Zveřejněno
(45) Vydáno 31 08 90

(11)

(13)_{B₁}

(51) Int. Cl.
C 07 C 103/133

(75)

Autor vynálezu

NOVÁČEK LIBOR RNDr. PhMr. CSc.,
PETROVIČOVÁ ANNA,
ŠTASTNÝ PAVEL, BRNO

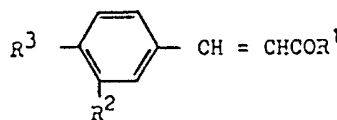
(54)

Amidy substituovaných 3-fenyl-2-propenových
kyselin a způsob jejich přípravy

(57)

Řešení se týká derivátů kyseliny 3-fenyl-2-propenové obecného vzorce I, které tvoří důležité farmaceuticky použitelné sloučeniny a výchozí látky pro syntézu složitějších organických struktur. Radikály R^1 značí aminoskupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou alifatickým zbytkem $C_1 - C_{10}$.

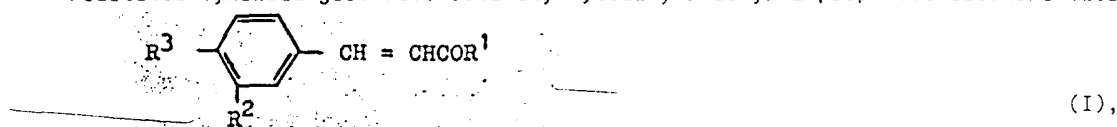
R^2 značí vodík, brom nebo acetyloxyskupinu a R^3 značí acetylamo- nebo acetyloxyskupinu. Podle vynálezu se látka připraví tak, že na chlorid substituované kyseliny se působí 2 až 5násobným molárním přebytkem alifatického aminu, např. propylaminem, isopropylaminem, amoniakem nebo hydroaromatickým aminem v prostředí bezvodého rozpouštědla za případné přítomnosti činidla, které váže halogenovodík. Reakce se provádí při teplotách -5 až 100 °C.



Vynález se týká amidů kyselin 3-fenyl-2-propenových, substituovaných na benzenovém jádře v poloze 3 a 4 acetylamo-, acetoxyskupinou nebo bromem, které tvoří důležité farmaceuticky použitelné sloučeniny a výchozí látky pro syntézu složitějších organických struktur.

Skupině sloučenin, které jsou zde popsány, nebyla dosud věnována po syntetické stránce pozornost, i když některé jiné připravené deriváty se vyznačují různými farmakologickými účinky, jako např. antibakteriálními, analgetickými, sedativními apod., nebo nalézají různé technické použití.

Podstatou vynálezu jsou nové deriváty kyseliny 3-fenyl-2-propenové obecného vzorce I



kde R^1 značí aminoskupinu substituovanou propylem, isopropylem nebo cyklohexylem,

R^2 značí vodík, brom, acetoxyskupinu,

R^3 značí acetylamo- nebo acetoxyskupinu.

Vynález se dále týká způsobu výroby derivátů kyseliny obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že na chlorid 3-fenyl-2-propenové kyseliny se působí 2 až 5násobným molárním přebytkem propylaminu, isopropylaminu nebo cyklohexylaminu v prostředí bezvodého rozpouštědla, vybraného ze skupiny zahrnující benzen a dioxan, popřípadě za přítomnosti činidla, které váže halogenovodík, jako např. pyridin, přičemž reakce se provádí při teplotách -5 až 100 °C, výhodně při 0 až 20 °C. Při vyšších teplotách než jsou teploty varu příslušného aminu je možné pracovat za zvýšeného tlaku.

Chloridy kyselin se připravují chloračními činidly, jako je thionylchlorid, oxidochlorid fosforečný, chloroformiáty apod. Tato reakce se provádí v bezvodém benzenu nebo dioxanu, popřípadě bez použití rozpouštědel.

Po ukončení reakce se přebytečné rozpouštědlo oddestiluje. V případě použití s vodou mísitelného rozpouštědla se vzniklý produkt zředí potřebným množstvím vody. Krystalické sloučeniny se čistí krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel. Struktury finálních sloučenin byly též potvrzeny NMR spektry.

Jako výchozí sloučeniny pro přípravu chloridů jsou nejvhodnější substituované 3-fenyl-2-propenové kyseliny, získané z příslušných esterů známými postupy.

Připravené sloučeniny mají bakteriostatické vlastnosti na gramnegativní bakterie. Na E.coli působí v koncentracích 125 až 500 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$. Nejaktivnějšími sloučeninami jsou: isopropylamid kyseliny 3-(3-acetony-4-bromfenyl)propenové, propylamid kyseliny 3-(3-acetony-4-bromfenyl)propenové a propylamid kyseliny 3-(3,4-diacetoxifenyl)propenové.

Příklad 1

Propylamid kyseliny 3-(3,4-diacetoxifenyl)propenové

K roztoku 70 g (0,25 mol) chloridu kyseliny 3-(3,4-diacetoxifenyl)propenové ve 200 ml bezvodého dioxanu se při teplotě 13 až 15 °C přidá během 15 min 42 ml (0,5 mol) propylaminu ve 100 ml bezvodého dioxanu. Po 30 min se roztok zfiltruje. Dioxan se ve vakuu oddestiluje a produkt vymíchá s petroletherem. Po oddělení petroletheru se zbylý produkt rozpustí v chloroformu a extrahuje za chladu roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Chloroformová vrstva se vysuší a chloroform oddestiluje. V lednici vykristaluje amid ve výťažku 53 g, teploty tání 108 až 112 °C (přesrážen z bezvodého xylenu bezvodým petroletherem).

Pro $C_{16}H_{19}NO_5$ (305,3) vypočteno: 62,93 % C, 6,27 % H, 4,58 % N; nalezeno: 62,48 % C, 5,99 % H, 4,55 % N.

Příklad 2

Isopropylamid kyseliny 3-(3,4-diacetoxyfenyl)propenové

Teplota tání: 93 až 96 °C (přesráženo z bezvodného xylenu bezvodým petroletherem).

Při přípravě se postupuje podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije isopropylamin.

Pro $C_{16}H_{19}NO_5$ (305,3) vypočteno: 62,93 % C, 6,27 % H, 4,58 % N; nalezeno: 62,44 % C, 6,03 % H, 4,40 % N.

Příklad 3

Cyklohexylamid kyseliny 3-(3,4-diacetoxyfenyl)propenové

Teplota tání 120 až 122,5 °C (z bezvodného xylenu přesráženo bezvodým petroletherem).

Postupuje se podle příkladu 1 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije cyklohexylamin.

Pro $C_{19}H_{23}NO_5$ (345,3) vypočteno: 66,07 % C, 6,7 % H, 4,05 % N; nalezeno: 65,81 % C, 6,78 % H, 4,37 % N.

Příklad 4

Cyklohexylamid kyseliny 3-(4-acetylaminofenyl)propenové

76 g (0,34 mol) chloridu kyseliny 3-(4-acetylaminofenyl)propenové v 600 ml bezvodného benzenu se smísí při teplotě 5 až 7 °C postupně s 67,4 g (0,68 mol) cyklohexylaminu, rozpouštěném ve 100 ml bezvodného benzenu. Po 15 min se teplota zvýší na 25 °C po dobu 30 min, načež se zahřeje na 60 °C po dobu 30 min. Rozpouštědlo se oddestiluje. Výtěžek 59 g. Teplota tání 258 až 259 °C (ethanol).

Pro $C_{17}H_{22}N_2O_2$ (268,33) vypočteno: 71,30 % C, 7,73 % H, 9,78 % N; nalezeno: 71,7 % C, 7,8 % H, 9,8 % N.

Příklad 5

Propylamid kyseliny 3-(4-acetylaminofenyl)propenové

Teplota tání 232 až 235 °C (vodný ethanol).

Při přípravě se postupuje podle příkladu 4 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije propylamin.

Pro $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,28) vypočteno: 68,27 % C, 7,35 % H, 11,37 % N; nalezeno: 67,88 % C, 7,38 % H, 11,59 % N.

Příklad 6

Isopropylamid kyseliny 3-(4-acetylaminofenyl)propenové

Teplota tání 228 až 230,5 °C (vodný ethanol)

Při přípravě se postupuje podle příkladu 4 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije isopropylamin. Reakce se provádí v autoklávu při teplotě 70 až 90 °C.

Při $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,28) vypočteno: 68,27 % C, 7,35 % H, 11,37 % N; nalezeno: 67,95 % C, 7,34 % H, 11,52 % N.

Příklad 7

Isopropylamid kyseliny 3-(4-acetoxy-3-bromfenyl)propenové
Teplota tání 153,5 až 155,5 °C (ethanol).

Při přípravě se postupuje podle příkladu 4 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije isopropylamin.

Pro $C_{14}H_{16}BrNO_3$ (326,15) vypočteno: 51,55 % C, 4,94 % H, 4,29 % N, 24,5 % Br;
nalezeno: 51,4 % C, 4,9 % H, 4,3 % N, 24,22 % Br.

Příklad 8

Propylamid kyseliny 3-(4-acetoxy-3-bromfenyl)propenové
Teplota tání 105,5 až 107 °C (vodný ethanol)

Při přípravě se postupuje podle příkladu 4 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije propylamin.

Pro $C_{14}H_{16}BrNO_3$ (326,15) vypočteno: 51,55 % C, 4,94 % H, 4,29 % N, 24,5 % Br;
nalezeno: 51,22 % C, 5,05 % H, 4,47 % N, 24,57 % Br.

Příklad 9

Cyklohexylamid kyseliny 3-(4-acetoxy-3-bromfenyl)propenové
Teplota tání 169 až 172 °C (vodný ethanol)

Postupuje se jako v příkladu 4 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije cyklohexylamin.

Pro $C_{17}H_{20}BrNO_3$ (289,19) vypočteno: 43,97 % C, 6,96 % H, 4,84 % N, 27,62 % Br;
nalezeno: 44,16 % C, 7,15 % H, 4,52 % N, 27,87 Br.

Příklad 10

Isopropylamid kyseliny 3-(4-acetylamino-3-bromfenyl)propenové

54 g (0,2 mol) chloridu kyseliny 3-(4-acetylamino-3-bromfenyl) propenové se rozpustí v 70 ml bezvodého dioxanu a při teplotě 0 až 5 °C se přikape 23,6 g (0,4 mol) isopropylaminu ve 20 ml bezvodého dioxanu. Po 30 min se teplota zvýší na dobu 30 min na 20 °C. Reakční směs se vylije do 200 ml ledové vody a produkt se odsaje. Výtěžek 52 g, t.t. 219 až 220 °C (ethanol). Pro $C_{14}H_{17}BrN_2O_2$ (325,17) vypočteno: 51,71 % C, 5,26 % H, 8,61 % N, 24,57 % Br; nalezeno: 51,9 % C, 5,2 % H, 8,6 % N, 24,23 % Br.

Příklad 11

Propylamid kyseliny 3-(4-acetylamino-3-bromfenyl)propenové
T.T. 191,5 až 193 °C (promyto směsí xylen-petrolether)

Postupuje se podle příkladu 10 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije propylamin.

Pro $C_{14}H_{17}BrN_2O_2$ (325,17) vypočteno: 51,71 % C, 5,26 % H, 8,61 % N, 24,57 % Br;
nalezeno: 51,3 % C, 5,32 % H, 8,4 % N, 24,35 % Br.

Příklad 12

Cyklohexylamid kyseliny 3-(4-acetylamino-3-bromfenyl)propenové
T.t. 263 až 265 °C (ethanol)

Postupuje se podle příkladu 10 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije cyklohexylamin.

Pro $C_{17}H_{21}BrN_2O_2$ (365,22) vypočteno: 55,90 % C, 5,79 % H, 7,67 % N, 21,88 % Br;
nalezeno: 56,18 % C, 5,7 % H, 7,7 % N, 22,12 % Br.

Příklad 13

Cyklohexylamid kyseliny 3-(4-acetoxifyfenyl)propenové

56,7 g (0,3 mol) chloridu kyseliny 3-(4-acetoxifyfenyl)propeonové se rozpustí ve 250 ml bezvodého dioxanu, přidá se 25 g pyridinu a během 30 min se přikape při teplotě 10 až 15 °C 30 g (0,3 mol) cyklohexylaminu v 50 ml bezvodého dioxanu. Po 30 min se roztok zfiltruje a vylije do 500 ml vody. Výtěžek 68 g.

T.t. 194 až 195 °C (ethanol).

Pro $C_{17}H_{21}NO_3$ (287,3) vypočteno: 71,06 % C, 7,35 % H, 4,86 % N; nalezeno: 70,7 % C, 7,6 % H, 5,1 % N.

Příklad 14

Propylamid kyseliny 3-(4-acetoxifyfenyl)propenové

T.t. 149 až 151,5 °C (90 % vodný ethanol)

Postupuje se podle příkladu 13 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije propylamin.

Pro $C_{14}H_{17}NO_3$ (247,3) vypočteno: 68,0 % C, 6,93 % H, 5,66 % N; nalezeno: 68,25 % C, 6,84 % H, 5,8 % N.

Příklad 15

Isopropylamid kyseliny 3-(4-acetoxifyfenyl)propenové

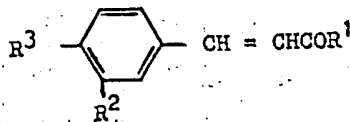
T.t. 169 až 173 °C (ethanol)

Postupuje se podle příkladu 13 s tím rozdílem, že jako amidační činidlo se použije isopropylamin.

Pro $C_{14}H_{17}NO_3$ (247,25) vypočteno: 68,0 % C, 6,93 % H, 5,66 % N; nalezeno: 68,35 % C, 7,0 % H, 5,67 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Amidy substituovaných 3-fenyl-2-propenových kyselin obecného vzorce I



(I),

- kde R^1 značí aminoskupinu substituovanou propylem, isopropylem nebo cyklohexylem,
 R^2 značí vodík, brom acetoxyskupinu
 R^3 značí acetylamino- nebo acetoxyskupinu.

2. Způsob výroby amidů kyseliny 3-fenyl-2-propenové obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že na chlorid 3-fenyl-2-propenové kyseliny se působí 2 až 5násobným molárním přebytkem alifatického aminu, vybraného ze souboru, zahrnujícího propylamin, isopropylamin nebo cyklohexylamin v prostředí bezvodého rozpouštědla, vybraného ze skupiny zahrnující benzen a dioxan, popřípadě za přítomnosti činidla, které váže halogenovodík, jako např. pyridin, přičemž reakce se provádí při teplotách -5 až 100 °C.