

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49832

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 16

Zgłoszono: 22.V.1962 (P 98 912)

MKP C 07

Pierwszeństwo: 25.VII.1961 Francja

UKD

Opublikowano: 31.VII.1965

BIBLIOTEK

Urząd P
Patentowy

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

Sposób wytwarzania podstawionych N — (III — rząd. aminoalkilo) — benzamidów, ich soli addycyjnych i czwartorzędowych związków amoniowych

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania podstawionych N — (III — rząd. aminoalkilo) — benzamidów, ich soli i czwartorzędowych związków amoniowych.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o bardzo dobrych właściwościach farmakologicznych, które mogą być stosowane jako środki neuroleptyczne, psycholeptyczne, uspakajające, uśmierzające, przeciw chorobie morskiej i powietrznej, jako środki przeciwwkonwulsyjne, przeciwgorączkowe, antyhistaminowe, przeciw swędzeniu i przeciw kaszlowi.

Benzamidy otrzymywane sposobem według wynalazku przedstawia wzór ogólny 1, w którym A oznacza wodór lub rodnik alkilowy taki jak CH₃, C₂H₅, C₃H₇ izo-C₃H₇, nC_qH_{2q+1} izo-C_qH_{2q+1} lub rodnik alkilenowy taki jak CH=CH₂, CH₂-CH=CH₂ lub rodnik o wzorze 2, X, Y i Z oznaczają wodór albo chlorowiec taki jak Cl, Br, F lub rodnik alkoksylowy, taki jak OCH₃, OC₂H₅, O_nC₃H₇, O-izo-C₃H₇, O_n(C_qH_{2q+1}), O-izo-(C_qH_{2q+1}) lub rodnik o wzorze 3 lub grupę aminową, alkiloaminową lub acyloaminową lub grupę acylową o niskim ciężarze cząsteczkowym, taką jak COCH₃, COC₂H₅ itd, lub rodnik merkaptu SR₇, w którym R₇ jest niskocząsteczkowym rodnikiem o wzorze 4, w którym R₈ i R₉ mogą być takie same lub różne i oznaczają wodór lub niskocząsteczkowe rodniki alkilowe na przykład CH₃, C₂H₅ itd., lub rodnik C(Hal)₃, w którym Hal = Cl, Br lub F. W oznacza

rodnik alkilenowy, korzystnie o 2—4 atomach węgla np. -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, są rodnikami alkilowymi takimi samymi lub różnymi, niskocząsteczkowymi, korzystnie o 1—6 atomach węgla, grup o wzorach 5, 6 i 7, które mogą tworzyć pierścienie heterocykliczne 5-cio lub 6-cio członowe takie jak morfolinowy, piperidynowy, pirolidynowy, piperazynowy N-alkilopiperazynowy, N-alkilosulfonylopiperazynowy, imidazolinowy.

Wynalazek obejmuje również sposób wytwarzania soli wyżej opisanych zasadowych amidów. Są to sole addycyjne farmaceutycznie dopuszczalnych, nietoksycznych kwasów i czwartorzędowe sole amonowe.

Sole addycyjne z kwasem otrzymuje się przez reakcję zasadowych benzamidów z kwasem takim jak kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, fosforowy, siarkowy, cytrynowy, winowy, mlekowy, octowy, etanosulfonowy lub z kwasami takimi jak kwas dwufenylooctowy. Otrzymuje się sole o bardzo małej rozpuszczalności, które umożliwiają powolną absorpcję związku w organizmie i w rezultacie sporządzanie postaci leku o przedłużonym działaniu.

Czwartorzędowe związki amoniowe otrzymuje się przez działanie na III-rzęd. benzamidy w postaci zasady czynnikiem alkilującym, alifatycznym lub aromatycznym, takim jak chlorek metylu, bromek metylu, jodek metylu, siarczan dwumetylu, ben-

zenosulfonian metylu, p-toluenosulfonian metylu, bromek etylu, bromek propylu, chlorek benzylu itd.

Benzamidy według wynalazku wytwarza się łatwo, wychodząc z mono-dwu- lub trójpodstawionych kwasów o-alkoksybenzoesowych (wzór 8). W tym celu mono-, dwu- lub trójpodstawiony kwas o-alkoksybenzoesowy przeprowadza się w odpowiedni chlorek kwasowy (wzór 9), przez traktowanie czynnikiem chlorowującym takim jak chlorek tionylu. W następnym stadium wprowadza się w reakcję otrzymany chlorek mono-, dwu- lub trójpodstawionego o-alkoksybenzoilu z asymetrycznie podstawioną dwuaminą o wzorze 10 w środowisku takim, że otrzymany chlorowodorek zasadowego benzamidu można odzyskiwać w stanie czystym przez odsączenie i wysuszenie, po czym ewentualnie przeprowadza się w znany sposób wolny benzamid. W tych warunkach kwas chlorowodorowy utworzony w trakcie reakcji, zobojętnia III-rzęd. grupę aminową utworzonego benzamidu. Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się aceton, metyloetyloketon, benzen, toluen lub eter.

Reakcję prowadzi się w niskiej temperaturze, korzystnie 0–5°C.

W celu uzyskania wolnego, zasadowego benzamidu, postępuje się w ten sposób, że roztwór chlorowodoru silnie alkalizuje się, a wytrącony osad przemycza kilkakrotnie wodą i suszy.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek bez ograniczania go.

Przykład I. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-chlorobenzamidu.

36 g (0.193 mola) kwasu 2-metoksy-3-chlorobenzoesowego wprowadza się w kilku porcjach do 46 g (0.386 mola) chlorku tionylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 4 godziny w łaźni wodnej. Nadmiar chlorku tionylu odpędza się pod próżnią. Otrzymany chlorek 2-metoksy-3-chlorobenzoilu (40 g) rozpuszcza się w 40 ml metyloetyloketonu i wkrapla do 22 g (1.9 mola) N,N-dwuetyloetylenodwuaminy uprzednio rozpuszczonej w 100 ml metyloetyloketonu przy czym utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 0–5°C. Utworzony chlorowodorek N — (2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-chlorobenzamidu wytrąca się, pozostawia go na noc, odsącza, przemycza 2-krotnie 40 ml metyloetyloketonu. Otrzymuje się biały produkt o temperaturze topnienia 137°C, z wydajnością 82,5%.

W podobny sposób można wytworzyć inne chlorowodoroki N — (III-rzęd. aminoalkilo) — 2-metoksy-3-chlorobenzamidu.

Przykład II. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-fluorobenzamidu.

89 g (0.52 mola) kwasu 2-metoksy-4-fluorobenzoesowego dodaje się porcjami do 124 g (1.04 mola) chlorku tionylu. Gdy cały kwas rozpuści się, roztwór ogrzewa się 2 godziny w łaźni wodnej. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod próżnią. Chlorek 2-metoksy-4-fluorobenzoilu krystalizuje (81 g — wydajność 83%), rozpuszcza się go w 120 ml metyloetyloketonu i wkrapla do 55 g (0.475 mola) N,N-dwuetyloetylenodwuaminy roz-

puszczonej w 200 ml metyloetyloketonu i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 0–5°C.

Wytrąca się chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-fluorobenzamidu. Po pozostawieniu na 24 godziny sący się i przemycza metyloetyloketonem. Otrzymany biały produkt topnieje w temperaturze 161°C (wydajność 93%).

Przykład III. Fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2,4-dwumetoksybenzamid.

55 g (0.3 mola) kwasu 2,4-dwumetoksybenzoesowego wlewa się do 54 g (0.45 mola) chlorku tionylu i 50 ml benzenu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej do całkowitego rozpuszczenia kwasu. Następnie ogrzewa się 1 godzinę do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym oddestylowuje benzen i nadmiar chlorku tionylu. Otrzymany chlorek 2,4-dwumetoksybenzoilu rozpuszcza się w 60 ml acetonu i wkrapla kroplami do 37 g (0.3 mola) N,N-dwuetyloetylenodwuaminy rozpuszczonej w 170 ml acetonu i utrzymuje w temperaturze 0–5°C. Dodaje się 700 ml wody i 20% - owego amoniaku, ażeby wytrącić zasadę, którą ekstrahuje się 400 ml chlorku metylenu. Chlorek metylenu odpędza się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w 250 ml alkoholu o mocy 25° i dodaje do utworzonego roztworu 22 g kwasu fosforowego 85% - owego rozpuszczonego w 100 ml 95° alkoholu. Fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2,4-dwumetoksybenzamid wytrąca się, po czym odsącza się go, przemycza 100 ml 95° alkoholu i przekrystalizowuje z alkoholu metylowego. Otrzymuje się biały produkt topniejący w temperaturze 182°C.

Przykład IV. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-5-fluorobenzamidu.

74 g (0.42 mola) kwasu 2-metoksy-5-fluorobenzoesowego rozpuszcza się na zimno w 80 g chlorku tionylu. Chlorek 2-metoksy-5-fluorobenzoilu krystalizuje natychmiast. Odpędza się nadmiar chlorku tionylu w próżni. 78 g otrzymanego chlorku kwasowego rozpuszcza się w 90 ml metyloetyloketonu i wkrapla utrzymując temperaturę 0–5°C, do 48 g (0.42 mola) N,N-dwuetyloetylenodwuaminy. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-5-fluorobenzamidu wytrąca się, odsączone przemycza na filtrze metyloetyloketonem. Otrzymuje się 113 g (wydajność 89%) produktu topiącego się w temperaturze 161–162°C.

Przykład V. Dwuchlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-5-aminobenzamidu.

Do 68 g N,N-dwuetyloetylenodwuaminy w 250 ml metyloetyloketonu dodaje się powoli mieszając 126 g chlorku 2-metoksy-5-nitrobenzoilu rozpuszczonego w 250 ml metyloetyloketonu utrzymując temperaturę w trakcie reakcji poniżej 8°C. Wytrąca się chlorowodorek 5-nitrobenzamid, który odsącza się i przemycza dwukrotnie 60 ml metyloetyloketonu. Otrzymuje się 178 g produktu (wydajność 92%), topiącego się w temperaturze 195°C.

Chlorowodorek przekształca się w zasadę działając małym nadmiarem amoniaku. Wytrąconą zasadę odsącza się (temperatura topnienia 108–109°C), rozpuszcza w 290 ml alkoholu metylowego i redukuje na gorąco pod ciśnieniem w obecności niklu Raney'a.

Po zakończeniu uwodornienia odsącza się nikiel,

odpędza alkohol metylowy i wytwarza z surowej zasady rozpuszczonej w 500 ml alkoholu izopropylowego dwuchlorowoderek. Otrzymany chlorowoderek odsąca się i przekrystalizowuje z 1230 ml metanolu. Otrzymuje się 136 g produktu (wydajność 85%) topniejącego w temperaturze 210°C. Dwuchlorowoderek krystalizuje z jedną cząsteczką wody.

Przykład VI. Chlorowoderek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzamidu.

69 g (0.27 mola) kwasu 2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzoesowego ogrzewa się 2 i pół godziny z 64 g (0.54 mola) chlorku tionylu. Do otrzymanego gorącego roztworu dodaje się 250 ml eteru naftowego. Wytrącony chlorek 2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzamidu odsąca się, przemycwa eterem naftowym i suszy w próżni (72 g wydajność 97%).

72 g chlorku 2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzamidu rozpuszcza się w 100 ml metyloetyloketonu i wkrapla do 30 g (0.26 mola) N,N-dwuetyloetylenodwuaminy uprzednio rozpuszczonej w 200 ml metyloetyloketonu, utrzymując temperaturę 0—5°C.

Chlorowoderek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzamidu wytrącony odsąca się, przemycwa na filtrze metyloetyloketonem (temperatura topnienia 133—134°C, wydajność 86%).

Chlorowoderek otrzymany w wyżej podany sposób, rozpuszcza się w 200 ml wody i roztwór ten alkalizuje się silnie amoniakiem 5. Po odsączeniu, wymyciu wodą i wysuszeniu na powietrzu, otrzymuje się zasadowy N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-5-dwumetylosulfamidobenzamidu o temperaturze topnienia 116—117°C z wydajnością 86% w stosunku do wyjściowego chlorowodoru.

Przykład VII. Chlorowoderek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-5-sulfamidobenzamidu wytwarza się w sposób podobny jak w przykładzie VI, wychodząc z 66 g (0.3 mola) kwasu 2-metoksy-5-sulfamidobenzoesowego, otrzymując 55 g produktu (80% wydajności), o temperaturze topnienia 183—185°C.

Przykład VIII. Chlorowoderek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu.

88 g (0.4 mola) kwasu 2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzoesowego ogrzewa się w łaźni wodnej z 92 g (0.8 mola) chlorku tionylu aż do zupełnego rozpuszczenia, co wymaga około 8 i pół godziny. Odpędza się nadmiar chlorku tionylu i destyluje utworzony chlorek 2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu, (temperatura wrzenia przy 17—18 mm Hg 146—148°C, temperatura topnienia 42°C).

70 g otrzymanego chlorku kwasowego (72% wydajności) rozpuszcza się w 50 ml metyloetyloketonu i wkrapla w temperaturze 0—5°C do roztworu 34 g N,N-dwuetyloetylenodwuaminy rozpuszczonej w 100 ml metyloetyloketonu.

Utworzony chlorowoderek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu szybko krystalizuje pod koniec reakcji, po czym odsąca się go i przemycwa metyloetyloketonem. Jest to

produkt biały, o temperaturze topnienia 114—115°C (wydajność 89%), który można przekrystalizować z acetonu, (1 g w 1 ml acetonu na gorąco).

W podobny sposób można otrzymywać wychodząc z chlorku 2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu:

Chlorowoderek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu przez reakcję chlorku kwasowego z N,N-dwuetyloetylenodwuaminą. Temperatura topnienia 80°C z 1 molem wody krystalizacyjnej, 147°C — bezwodnego.

Chlorowoderek N-(3-dwuetyloaminopropilo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu przez reakcję chlorku kwasowego z N,N-dwuetyloaminopropiloaminą. Temperatura topnienia 87—90°C.

Chlorowoderek N-(piperydinoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu, przez reakcję chlorku kwasowego z piperydinoetyloaminą. Temperatura topnienia 111—112°C.

Chlorowoderek N-(morfolinoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu przez reakcję chlorku kwasowego z morfolinoetyloaminą. Temperatura topnienia 87—88°C.

Chlorowoderek N-(4-metylo-piperazinoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu przez reakcję chlorku kwasowego z 4-metylopiperazinoetyloaminą. Temperatura topnienia 153°C.

Przykład IX. Jodometylan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu.

Do 87 g (0.27 mola) N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu rozpuszczonego w 250 ml acetonu dodaje się 38 g (0.27 mola) jodku metylu rozpuszczonego w 50 ml acetonu. Występuje szybka krystalizacja jodometylanu z ogrzaniem, więc oziębia się, pozostawia do przereagowania przez noc, następnie odsąca, przemycwa acetonem i suszy.

Jodometylan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu przekrystalizowuje się z 210 ml acetonu. Otrzymuje się 120 g produktu, o temperaturze topnienia 164—165°C (wydajność 90%).

Przykład X. Dwufenylooctan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu.

60 g (0.17 mola) chlorowodoru N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3,5-dwuchlorobenzamidu rozpuszcza się w 90 ml wody. 36 g (0.17 mola) kwasu dwufenylooctowego przeprowadza się w sól sodową przez dodanie 17 ml NaOH 10 n i 60 ml wody. Dwa roztwory miesza się. Krystalizacja jest powolna. Pod koniec drugiego dnia pozostawienia w spokoju jest zakończona. Wówczas sący się osad i przemycwa wodą aż do zaniku jonów Cl.

Sól ta jest bardzo słabo rozpuszczalna w wodzie, można ją stosować jako preparat o przedłużonym działaniu terapeutycznym.

Przykład XI. Fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-3,5-dwubromobenzamidu.

67 g (0.2 mola) chlorku kwasu 2-metoksy-3,5-dwubromobenzoesowego i 23 g (0.2 mola) N,N-dwuetyloetylenodwuaminy wprowadza się w reakcję i utworzony chlorowoderek rozpuszcza się w 300 ml wody, alkalizuje 30 ml amoniaku i uwolnioną zasadę ekstrahuje 200 ml chlorku metylenu. Roztwór przemycwa się wodą. Oddestylowuje chlo-

rek metylenu. Otrzymuje się 72 g zasady (87%), którą rozpuszcza się w 100 ml alkoholu absolutnego i dodaje 30 g 85%-owego kwasu fosforowego rozpuszczonego w 50 ml alkoholu absolutnego. Fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-3,5-dwubromobenzamidu wytrąca się, odsącza się go, przemycia i otrzymuje produkt jasno-beżowy o temperaturze topnienia 127—128°C.

Przykład XII. Fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-chloro-5-bromobenzamidu.

W sposób taki jak w przykładzie VIII i X, wychodząc z chlorku 2-metoksy-3-chloro-5-bromobenzoiłu i N,N-dwuetyloetylenodwuaminy otrzymuje się fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-chloro-5-bromobenzamidu, w postaci jasno-beżowego produktu o temperaturze topnienia 134—135°C.

Przykład XIII. Fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-bromo-5-chlorobenzamidu.

W taki sam sposób jak w przykładach VIII i X wychodząc z chlorku 2-metoksy-3-bromo-5-chlorobenzoiłu i N,N-dwuetylenodwuaminy otrzymuje się fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-bromo-5-chlorobenzamidu w postaci białego produktu, o temperaturze topnienia 126—127°C.

Przykład XIV. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzamidu.

W taki sam sposób jak w przykładzie VIII, wychodząc z chlorku 2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzoiłu i N,N-dwuetyloetylenodwuaminy otrzymuje się chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-chloro-5-fluorobenzamidu z wydajnością 85% w postaci stałego, białego produktu, o temperaturze topnienia 125—126°C.

Przykład XV. Fosforan N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-3-chloro-5-metoksybenzamid.

61 g (0,281 mola) kwasu 2,5-dwumetoksy-3-chlorobenzoesowego, ogrzewa się 5 godzin na łaźni wodnej z 67 g (0,56 mola) chlorku tionylu. Nadmiar chlorku tionylu usuwa się pod próżnią. Utworzony chlorek 2,5-dwumetoksy-3-chlorobenzoiłu, rozpuszcza się w 200 ml eteru naftowego, wytrąca, odsącza, przemycia eterem naftowym i suszy nad P_2O_5 . Otrzymuje się 59 g produktu. Wydajność 92%.

59 g (0,25) otrzymanego chlorku kwasowego rozpuszcza się w 150 ml acetonu i wkrapla w temperaturze 0—5°C do 29 g (0,25 mola) N, N-dwuetyloetylenodwuaminy. Dodaje się 800 ml wody i 25 ml 30%-owego wodorotlenku sodowego. Utworzona zasada N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2,5-dwumetoksy-3-chloro-benzamidu wytrąca się, ekstrahuje się ją chlorkiem metylu (400 ml) i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 55 g zasady (wydajność 70%), którą rozpuszcza się na zimno w 150 ml alkoholu i dodaje się 20 g kwasu fosforowego 85%-owego, fosforan benzamidu krystalizuje, odsącza się go, przemycia zimnym alkoholem absolutnym i otrzymuje biały krystaliczny produkt topniejący w temperaturze 146—147°C.

Przykład XVI. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4,5-dwuchlorobenzamidu.

99 g (0,44 mola) kwasu 2-metoksy-4,5-dwuchlo-

robenzoesowego dodaje się w 3 porcjach do 105 g (0,9 mola) chlorku tionylu, po czym ogrzewa 3 godziny na łaźni wodnej do temperatury 50—60°C. Odpędza się nadmiar chlorku tionylu i otrzymuje 105 g chlorku 2-metoksy-4,5-dwuchlorobenzoiłu. Następnie wkrapla się ten chlorek kwasowy, po rozpuszczeniu w 200 ml metyloetyloketonu do 50 g, N,N-dwuetyloetylenodwuaminy rozpuszczonej w 150 ml metyloetyloketonu, w temperaturze 0—4°C. Krystalizacja chlorowodoru N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4,5-dwuchlorobenzamidu zaczyna się po wprowadzeniu około $\frac{2}{3}$ chlorku kwasowego.

Po odstaniu w ciągu 2 godzin produkt odsącza się, przemycia na filtrze około 300 ml metyloetyloketonu. Otrzymuje się 103 g (wydajność 67%) chlorowodoru topiącego się w temperaturze 196—198°C, łatwo krystalizującego z alkoholu izopropylowym.

Przykład XVII. Dwuchlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

80 g (0,3 mola) N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-aminobenzamidu rozpuszcza się w 150 ml kwasu octowego małymi porcjami. Całość oziębia się i dodaje 45 g (0,45 mola) bezwodnika octowego i otrzymany roztwór ogrzewa się 2 godziny na łaźni wodnej, po czym oziębia się, przenosi do kolby zaopatrzonej w mieszałło, termometr i rurę doprowadzającą chlor. Miesza się i przepuszcza strumień chloru utrzymując temperaturę 20—25°C. Mieszanie kontynuuje się jeszcze w ciągu godziny po zakończeniu absorpcji chloru.

Otrzymaną mieszaninę wylewa się do 2 litrów wody i wytrąca wolną zasadę 30%-owym wodorotlenkiem sodowym. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się 400 ml chlorku metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika utworzony N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-acetamino-5-chlorobenzamid krystalizuje (temperatura topnienia 86—87°C) wydajność 95%. W celu otrzymania odpowiedniej, pochodnej aminowej działa się na 109 g zasady podczas mieszania w kolbie z 300 ml stężonego 35—36%-owego kwasu solnego i 600 ml wody. Całość ogrzewa się na łaźni wodnej do rozpuszczenia i utrzymuje przez 90 minut w temperaturze wrzenia, po czym oziębia, rozcieńcza 1 litrem wody i zobojętnia około 350 ml 30%-owego wodorotlenku sodowego. Utworzony N-(2-dwuetyloamino)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamid krystalizuje po czym sącza się i przemycia wodą. Temperatura topnienia 122°C (wydajność 74%). W celu otrzymania odpowiedniego chlorowodoru rozpuszcza się zasadę w absolutnym alkoholu (3 objętości) i do utworzonego roztworu dodaje 5n alkoholowego roztworu chlorowodoru. Dwuchlorowodorek wytrąca się, odsącza i przemycia alkoholem. Otrzymuje się biały, stały produkt, o temperaturze topnienia 134—135°C.

Przykład XVIII. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2,4-dwumetoksy-5-chlorobenzamidu. 73 g (0,337 mola) kwasu 2,4-dwumetoksy-5-chlorobenzoesowego miesza się z 80 g (0,67 mola) chlorku tionylu. Ogrzewa się 5 godzin, po czym

utworzony chlorek 2,4-metoksy-5-chlorobenzoilu zadaje się eterem naftowym, sący i przemyna eterem naftowym. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 144°C (74 g wydajność 94%).

74 g chlorku kwasowego rozpuszcza się w 150 ml acetonu i wlewa do 37 g N,N-dwuetyloetylenodwuaminy rozpuszczonej w 220 ml acetonu. Reakcję prowadzi się w temperaturze $0-5^{\circ}\text{C}$. Wytrącony chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo-2,4-dwu-metoksy-5-chlorobenzamidu odsąca się i przemyna 60 ml acetonu. Jest to stały produkt biały, o temperaturze topnienia 187°C (wydajność 85%).

Chlorowodorek ten rozpuszcza się w 250 ml wody i dodaje wodorotlenek sodowy. Po odsączeniu wykrystalizowanej zasady, wymyciu jej wodą aż do usunięcia jonów chlorowych i wysuszeniu, otrzymuje się wodny benzamid o temperaturze topnienia $89-90^{\circ}\text{C}$, z wydajnością 89%.

Przykład XIX. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2,4,5-trójetoksybenzamid.

47 g (0.22 mola) kwasu 2,4,5-trójetoksybenzoesowego dodaje się w 3 porcjach do 79 g (0.44 mola) chlorku tionylu, reakcja przebiega burzliwie. Następnie ogrzewa się do temperatury 60°C , masa staje się ciekłą w ciągu około 4 godzin. Po oziębieniu wytrąca się chlorek 2,4,5-trójetoksybenzoiłu, przez dodanie 300 ml eteru naftowego. Odsąca się go, przemyna eterem naftowym (wydajność 92%, 47 g).

Chlorek kwasowy rozpuszcza się w 300 ml eteru, i dodaje kroplami w temperaturze $0-5^{\circ}\text{C}$ do 24 g N, N-dwuetyloetylenodwuaminy rozpuszczonej w 150 ml eteru. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo)-2,4,5-trójetoksybenzamid wytrąca się i odsąca się go. Otrzymuje się 42 g produktu, o temperaturze topnienia $158-159^{\circ}\text{C}$.

Przykład XX. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo) -2-metoksy -3,4,5- trójetoksybenzamid.

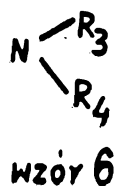
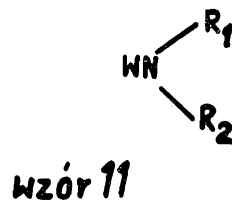
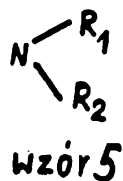
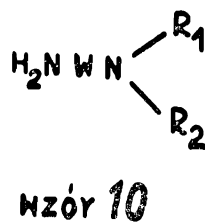
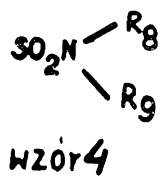
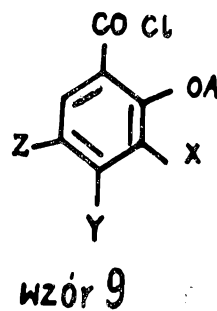
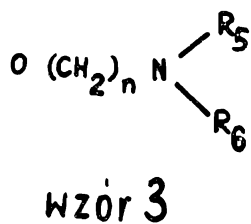
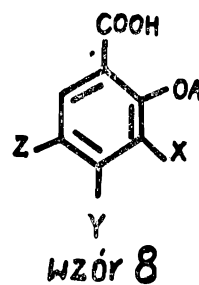
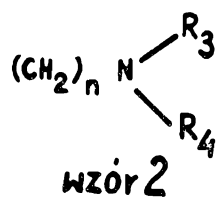
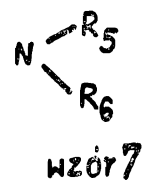
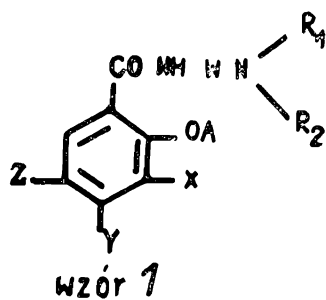
84 g (0.33 mola) kwasu 2-metoksy-3,4,5-trójetoksybenzoesowego wlewa się do 118 chlorku tionylu (0.66 m). Ogrzewa się 7 godzin na łaźni wodnej do temperatury 80°C . Odpędza się nadmiar chlorku tionylu i otrzymuje 88 g (97%) chlorku 2-metoksy-3,4,5-trójetoksybenzoiłu.

Chlorek kwasowy rozpuszcza się w 120 ml acetonu i wkrapla w temperaturze $0-5^{\circ}\text{C}$ do 38 g

N, N-dwuetyloetylenodwuaminy rozpuszczonej w 150 ml acetonu. Wytrącony chlorowodorek N-(2-dwuetyloaminoetylo) -2-metoksy -3,4,5-trójetoksybenzamid odsąca się, przemyna na filtrze 100 ml acetonu i otrzymuje stały produkt biały (101 g, wydajność 83%) temperatura topnienia $92-93^{\circ}\text{C}$.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania podstawionych N-(III-rzęd. aminoalkilo)-benzamidów, ich soli addycyjnych i czwartorzędowych związków amoniowych o wzorze 1, w którym A oznacza wodór lub rodnik alkilowy taki jak CH_3 , C_2H_5 , $\text{izo-C}_3\text{H}_7$, $\text{nC}_q\text{H}_{2q+1}$, $\text{izo-C}_q\text{H}_{2q+1}$ lub rodnik alkilenowy taki jak $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ lub rodnik o wzorze 2, X, Y i Z oznaczają wodór lub chlorowiec taki jak Cl, Br i F lub rodnik alkoksylowy taki jak OCH_3 , OC_2H_5 , $\text{O}_n\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{O-izo-C}_3\text{H}_7$, $\text{O}_n(\text{C}_q\text{H}_{2q+1})$, lub rodnik o wzorze 3 lub grupę aminową, alkioloaminową lub acyloaminową lub niskocząsteczkowy rodnik acylowy, np. COCH_3 , lub rodnik merkaptu o wzorze SR_7 , w którym R_7 oznacza niskocząsteczkowy rodnik alkilowy taki jak CH_3 , C_2H_5 itp. lub rodnik sulfamidowy o wzorze 4, w którym R_8 i R_9 mogą być takie same lub różne i oznaczają wodór lub rodnik alkilowy niskocząsteczkowy np. CH_3 , C_2H_5 itp., lub rodnik o wzorze $\text{C}(\text{Hal})_3$, w którym $\text{Hal} = \text{Cl}$ Br i F, W oznacza rodnik alkilenowy korzystnie o 2-4 atomach węgla np. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH})_3-$, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mogą być takie same lub różne i oznaczają rodniki alkilowe, o małym ciężarze atomowym, korzystnie o 1-6 atomach węgla grup o wzorze 5, 6 i 7, które mogą tworzyć pierścienie heterocykliczne o 5-ciu lub 6-ciu członach, takie jak morfolinowy, piperidynowy, pirolidynowy, piperazyłowy, N-alkilosulfonylopiperazyłowy, imidazolilowy, **znamienny tym**, że dwuaminę asymetrycznie podstawioną o wzorze 10 wprowadza się w reakcję z chlorkiem o-alkoksybenzoiłu mono-, dwu lub trójpodstawionym, przy czym proces prowadzi się w środowisku rozpuszczalników korzystnie takich jak aceton, metyloetyloketon, benzen, toluen lub eter, a wytworzony chlorowodorek zasadowego benzamid odzyskuje się w stanie czystym przez odsączenie i ewentualnie przeprowadza się znany sposób w wolną zasadę.



BIBLIOTEKA

PZG w Pab. 597-65 300 egz. f. A-

Wydawnictwo PZG

Wydawnictwo PZG