

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52765

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 09.I.1965 (P 106 928)

Pierwszeństwo: 10.I.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 15.II.1967

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c 103/74

UKD

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Wzrost, Rozwój, Zdrowie

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów cynamonowego i hydrocynamonowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych amidów kwasów cynamonowego i hydrocynamonowego, stanowiących wartościowe środki lecznicze i produkty pośrednie w wytwarzaniu środków leczniczych.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę etylenową ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) lub grupę winylenową ($-\text{CH}=\text{CH}-$), R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają niższą grupę alkilową lub R_3 i R_4 razem z atomem azotu, ewentualnie z atomem tlenu jako członem pierścienia oznaczają nasyconą resztę heterocykliczną o 5–7 członach pierścienia, były dotychczas nieznanne. Jak stwierdzono, związki te posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza krótkotrwałe działanie usypiające. Mogą więc mieć zastosowanie w krótkotrwałych narkozach, szczególnie przy przeprowadzaniu prostych i krótkich ale bolesnych chirurgicznych zabiegów.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają niższą resztę alkilową, taką jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, tert. butylowa, n-amylowa i izoamylowa.

R_3 i R_4 razem z azotem tworzą pierścień heterocykliczny taki jak np. reszta 1-pirolidynylowa, piperidynowa, heksametylenoiminowa lub morfolinowa.

W celu wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1, fenol o wzorze ogólnym 2, w któ-

2

rym X, R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub sól takiego fenolu, w szczególności sól metalu alkalicznego, wprowadza się w reakcję w obecności środka wiążącego kwas, ze zdolnym do reakcji estrem związku hydroksylowego, o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

Jako środek wiążący kwas stosuje się szczególnie wodorotlenek sodowy lub alkohol sodowy, a jako rozpuszczalnik stosuje się niższy alkanol odpowiadający stosowanemu jako produkt wyjściowy estrowi o wzorze ogólnym 2, ażeby uniknąć przeestryfikowania. Następnie odpowiednie są jako środki wiążące kwas węglan sodowy i węglan potasowy w acetonie lub innym organicznym rozpuszczalniku.

Można również wychodzić ze związków sodowych fenoli o wzorze ogólnym 2, w tym przypadku stosuje się rozpuszczalnik wolny od grup hydroksylowych, taki jak benzen, toluen, ksylen lub zwłaszcza dwumetyloformamid. Przykładami takich fenoli są: ester metylowy, etylowy, izopropylowy, propylowy, butylowy i tert. butylowy kwasu 3-metoksy-4-hydroksy i 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego oraz kwasu hydrocynamonowego.

Przykładami drugiego z reagentów, mianowicie zdolnego do reakcji estru związku hydroksylowego, o wzorze ogólnym 3, są: dwumetyloamid,

dwuetyloamid, pirolidyd, piperydyd i morfolidyd kwasu chlorooctowego oraz ester kwasu metanosulfonowego i ester kwasu p-toluenosulfonowego dwumetyloamidu, dwuetyloamidu, pirolidydu, piperydydu i morfolidydu kwasu glikolowego.

Według innego sposobu związku o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się przez przeprowadzenie kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 4, w którym X, R₂, R₃ i R₄ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub zdolnej do reakcji funkcjonalnej pochodnej tego kwasu w znany sposób w niższy ester alkilowy.

Na przykład, kwas o wzorze ogólnym 4 lub jego zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną wprowadza się w reakcję z niższym alkanolem o wzorze ogólnym 5, w którym R₁ ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub wychodząc z soli takiego kwasu działa się nią na zdolny do reakcji ester związku hydroksylowego, o wzorze ogólnym 5. Reakcję niższego alkanolu, takiego jak metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, sec. i tert. butanol, na przykład z wolnym kwasem karboksylowym lub chlorkiem kwasu karboksylowego, prowadzi się, na przykład w obecności katalitycznych ilości stężonego kwasu siarkowego, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak pirydyna.

Reakcję soli tego kwasu, na przykład, soli sodowej lub potasowej, na przykład z siarczanem dwumetylowym lub dwuetylowym, estrem metylowym kwasu p-toluenosulfonowego, jodkiem lub bromkiem metylu lub etylu, bromkiem propylu, izopropylu, n-butyłu lub bromkiem sec. butylu prowadzi się w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, takim jak benzen, chloroform, eter lub aceton.

Produkty wyjściowe, o wzorze ogólnym 4 wytwarza się, na przykład, przez reakcję 3-alkoksy-4-hydroksybenzaldehydu w obecności etanolowego roztworu wodorotlenku sodowego z dwumetyloamidem dwuetyloamidem, pirolidydem, piperydydem lub morfolidem kwasu chlorooctowego i kondensację otrzymanego związku z kwasem malonowym w pirydynie i piperydynie. Produkty kondensacji można częściowo odkarboksylowywać do pochodnych kwasu cynamonowego o wzorze ogólnym 4, które w razie życzenia można katalitycznie uwodorniać do odpowiednich pochodnych kwasu hydrocynamonowego również o wzorze ogólnym 4.

Jako produkty wyjściowe, stosuje się więc w sposobie według wynalazku, na przykład kwasy 3-metoksy-, 3-etoksy-, 3-propoksy- i 3-n-butoksy-4- (N,N-dwuetylo-karbamoilometoksy)-cynamonowe i -hydrocynamonowe.

Według innego sposobu według wynalazku wytwarza się związki o wzorze ogólnym 1, przez reakcję kwasu arylooksyoctowego, o wzorze ogólnym 6, w którym X, R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub jego zdolnej do reakcji funkcjonalnej pochodnej i związku o wzorze ogólnym 7, w którym R₃ i R₄ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

Odpowiednimi zdolnymi do reakcji funkcjonalnymi pochodnymi kwasu arylooksyoctowego

o wzorze ogólnym 6 są na przykład jego halogenki i mieszane bezwodniki z niższymi alifatycznymi kwasami karboksylowymi, zwłaszcza z kwasem octowym, lub estry kwasu arylooksyoctowego, zwłaszcza niższe estry alkilowe lub ester fenyłowy.

Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku.

Jako rozpuszczalnik w reakcji z halogenkami i bezwodnikami kwasowymi stosuje się obojętny rozpuszczalnik organiczny, taki jak eter lub benzenowy węglowodór lub wodę. W reakcjach z estrami stosuje się również w tym celu alkohole. Jako środek wiążący kwas, w reakcjach z halogenkami kwasowymi lub z mieszanymi bezwodnikami w organicznych rozpuszczalnikach stosuje się nadmiar dwumetyloaminy, dwuetyloaminy, piperydiny lub morfoliny lub trzeciorzędowej zasady, takiej jak pirydyna, trójetylamina, lub dwumetyloanilina, a przy stosowaniu jako środowiska wody — nieorganiczne związki takie jak wodorotlenek sodowy, węglan sodowy lub potasowy.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 6 otrzymuje się, na przykład przez eteryfikowanie niższego estru alkilowego kwasu 3-alkoksy-4-hydroksycynamonowego i kwasu 3-alkoksy-4-hydroksyhydrocynamonowego kwasem chlorooctowym, w obecności etanolowego wodorotlenku sodowego.

Takimi produktami wyjściowymi są na przykład: ester metylowy, ester etylowy i ester izoamylowy kwasu 3-etoksy-4-(2'-karboksymetoksy)-cynamonowego i kwasu 3-etoksy-4-(2'-karboksymetoksy)-hydrocynamonowego oraz chlorku odpowiedniego kwasu karboksylowego i bezwodniki kwasu octowego odpowiednich związków karboksylowych, wyżej wymienionych.

Według jeszcze innego sposobu według wynalazku, związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję chlorku karbamoilu o wzorze ogólnym 8, w którym R₃ i R₄ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, na gorąco z solą kwasu arylooksyoctowego, o wyżej omawianym wzorze 6, szczególnie z solą metalu alkalicznego, taką jak sól sodowa. Reakcja zachodzi z wydzielaniem dwutlenku węgla.

Przykładami produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 8 są: chlorek N,N-dwuetylokarbamoilowy oraz N,N-dwuetylokarbamoilowy, chlorek 1-pirolidynokarbonylowy, 1-piperydynokarbonylowy i 4-morfolinokarbonylowy.

Według innego sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, wytwarza się przez przeestryfikowanie estru o wzorze ogólnym 9, w którym X, R₂, R₃ i R₄ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a R₁ oznacza resztę alkilową, o ilości atomów węgla mniejszej niż ilość atomów węgla w R₁, niższym alkanolem, o wyżej omawianym wzorze ogólnym 5.

Przeestryfikowywanie można prowadzić za pomocą alkoholu sodowego lub glinowego, lub w obecności kwasu siarkowego.

Według jeszcze innego sposobu według wynalazku, redukuje się pochodną kwasu cynamonowego, o wzorze ogólnym 10, w którym R₁, R₂, R₃

i R₄ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, do pochodnej kwasu hydrocynamonowego, odpowiadającej również powyższemu wzorowi.

Redukcję prowadzi się, na przykład za pomocą wodoru w obecności katalizatora, takiego jak nikiel Raney'a, na przykład w niższym alkanolu lub w dioksanie, w temperaturze 20–100°, pod ciśnieniem 1–100 atmosfer.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 i dotychczas nieopisanych produktów pośrednich, nie ograniczając jednak w żadnej mierze zakresu wynalazku.

Temperatury w przykładach podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) Do roztworu 10 g kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego w 50 ml absolutnego propanolu, wprowadza się suchy gazowy chlorowódor aż do nasycenia i roztwór ogrzewa się do wrzenia w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się w próżni i pozostałość przeprowadza do eteru dwuetylowego. Eterowy roztwór przemywa się wodą, nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego i znowu wodą, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje w próżni i pozostałość destyluje przy 0,001 mm Hg. Przy tym ciśnieniu ester propylowy kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego wrze w temperaturze 118–124°.

b) Analogicznie do sposobu opisanego pod a) otrzymuje się z kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-cynamonowego i n-butanolu ester n-butyłowy kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-cynamonowego o temperaturze wrzenia 190–194° przy 0,01 mm Hg i z kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego oraz etanolu ester etylowy kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego, o temperaturze wrzenia 180–185° przy 0,01 mm Hg, o temperaturze topnienia 54–56°.

Przykład II. a) 25 g estru n-butyłowego kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-cynamonowego rozpuszcza się w 250 ml etanolu i uwodarnia wodorem w temperaturze 20°, pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności niklu Raney'a. Następnie katalizator odsącza się, przemywa etanolem i przesącz odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w temperaturze 151–152° przy 0,006 mm Hg i otrzymuje ester butylowy kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego.

b) Analogicznie do sposobu opisanego pod a) otrzymuje się z estru metylowego kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego za pomocą uwodorniania wodorem ester metylowy kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 135–140° przy 0,02 mm Hg i z estru etylowego kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego ester etylowy kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego, o temperaturze 38–39,5° z eteru dwuetylowego/pentanu.

Przykład III. Roztwór 104 g kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego w 1 litrze absolutnego metanolu w 20 cm³ stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylo-

wuje się z mieszaniny reakcyjnej około 500 ml metanolu, pozostałość wlewa do 4 litrów wody, dodaje do reakcji alkalicznej roztwór kwaśnego węgla sodowego i oziębia do temperatury 0°.

Krystalizuje przy tym z roztworu surowy ester, który odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i wody, po czym suszy 5 godzin w temperaturze 60° przy 0,01 mm Hg. Otrzymany ester metylowy kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego topnieje w temperaturze 69–70°.

Przykład IV. W ciągu energicznego mieszania, które należy utrzymywać podczas całego przebiegu reakcji, wkrapla się ester metylowy kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego w temperaturze 20–40° do zawiesiny 0,94 g wodoru sodowego w 20 ml mieszaniny dwumetyloformamidu i benzenu 1:1 i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w ciągu 2 godzin do temperatury 90° aż do zaniku powstawania pęcherzyków wodoru. Następnie wkrapla się w tej samej temperaturze 5,72 g dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego w ciągu 5 minut i ogrzewa mieszaninę w ciągu dalszych 17 godzin do temperatury 90°.

Następnie całość oziębia się do temperatury 15°, odsącza wytrącony chlorek sodowy i przemywa chloroformem. Z przesączu odpędza się w próżni rozpuszczalnik i pozostałość przeprowadza do eteru dwuetylowego, przemywa roztwór eterowy najpierw 2n ługiem sodowym, następnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się w temperaturze 180–200° przy 0,004 mm Hg i otrzymuje ester metylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamioilo-metoksy)-hydrocynamonowego, który topnieje w temperaturze 38–39°.

b) Analogicznie do sposobu opisanego pod a) otrzymuje się z dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego i estru propylowego kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego ester propylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamioilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 220° przy 0,009 mm Hg.

Przykład V. a) Dodaje się do roztworu 1,15 g sodu w 80 ml absolutnego etanolu roztwór 11,4 g estru etylowego kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego w 40 ml absolutnego etanolu i ogrzewa 15 minut do temperatury 60°. Następnie do otrzymanego roztworu dodaje się 0,5 g jodku sodowego i 8,3 g dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, wytrącony chlorek sodowy odsącza i przemywa etanolem. Przesącz odparowuje się w próżni, pozostałość przeprowadza do chloroformu. Roztwór chloroformowy oziębia się do 0°, przemywa 2n ługiem sodowym oraz wodą lodową, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się i otrzymuje ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamioilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 190–200° przy 0,006 mm Hg.

b) Analogicznie do sposobu opisanego pod a) otrzymuje się z dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego i estru n-butyłowego kwasu 3-metoksy-

-4-hydroksy-hydrocynamonowego z n-butanolanem sodowym i n-butanolem zamiast etanolu sodowego i etanolu) ester n-butyłowy kwasu 3-metoksy-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 205° przy 0,007 mm Hg i z estru n-butyłowego kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-cynamonowego (z n-butanolanem sodowym i n-butanolem, zamiast z etanolanem sodowym i etanolem) — ester n-butyłowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-cynamonowego, o temperaturze topnienia 69—70° (z mieszaniny eteru dwuetylowego i pentanu), z estru metylowego kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego (z metanolanem sodowym i metanolem zamiast z etanolanem sodowym i etanolem) — ester metylowy kwasu 3-etoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 166—170° przy 0,009 mm Hg — z estru etylowego kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego — ester etylowy kwasu 3-etoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 196—202° przy 0,006 mm Hg, z estru metylowego kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego (z metanolanem sodowym i metanolem zamiast z etanolanem sodowym i etanolem) ester metylowy kwasu 3-etoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-cynamonowego, o temperaturze topnienia 94—96° (z mieszaniny chlorku metylenu i pentanu) i z estru etylowego kwasu 3-etoksy-4-hydroksy-cynamonowego ester etylowy kwasu 3-etoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-cynamonowego, o temperaturze topnienia 93—94° (z mieszaniny chlorku metylenu i pentanu).

Przykład VI. a) Do roztworu 2,4 g sodu w 150 ml absolutnego metanolu dodaje się 20,8 g estru metylowego kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-cynamonowego, odparowuje roztwór w próżni i pozostałość suszy w temperaturze 60° przy 2 mm Hg, następnie rozpuszcza w 150 ml dwumetyloformamidu, zadaje 0,5 g jodku sodowego i 15 g dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego i ogrzewa utworzoną mieszaninę 5,5 godziny od temperatury 130°. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury 20°, odsąca wytrącony chlorek sodowy, przemysła eterem dwuetylowym i przesącza odparowuje w próżni. Pozostałość przeprowadza się do chloroformu, roztwór chloroformowy przemysła 2n ługiem sodowym i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Po przekrystalizowaniu pozostałości w mieszaninie chlorku metylenu, eteru dwuetylowego i pentanu otrzymuje się ester metylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-cynamonowego, o temperaturze topnienia 67—69°.

b) Analogicznie do sposobu opisanego pod a) otrzymuje się z dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego i estru etylowego kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-cynamonowego (z etanolanem sodowym i etanolem zamiast z metanolanem sodowym i metanolem) ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-cynamonowego, o temperaturze topnienia 63—65° (z mieszaniny chlorku metylenu i pentanu).

Przykład VII. 22,4 g (0,1 mol) estru etylo-

wego kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego dodaje się do roztworu 2,4 g sodu w 150 ml absolutnego etanolu. Po odparowaniu roztworu w próżni, otrzymaną pozostałość suszy się 12 godzin w wysokiej próżni w temperaturze 60°, po czym rozpuszcza w 150 ml absolutnego dwumetyloformamidu, zadaje 18 g (0,11 mola) morfolidu kwasu chlorooctowego i 0,5 g jodku sodowego, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin podczas stałego mieszania.

Następnie roztwór reakcyjny (wartość pH = 6) odparowuje się w próżni w temperaturze 60° i pozostałość przeprowadza do mieszaniny chloroformu i eteru 1:1. Otrzymany roztwór przemysła się lodowatą wodą, lodowałym 2 n ługiem sodowym i ponownie wodą lodowatą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni. Pozostałość destyluje się przy 0,05 mm Hg i otrzymuje czysty ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(morfolino-karbamoilometoksy) - hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 196—198° przy ciśnieniu 0,005 mm Hg, n_D^{20} 1,5340.

Przykład VIII. Do mieszaniny z 21,1 g (0,11 mola) chlorku kwasu p-toluenosulfonowego i 13,1 g (0,1 mola) dwuetyloamidu kwasu glikolowego wkrapla się podczas mieszania w ciągu 1/4 godziny 4,53 g (0,113 mola) wodorotlenku sodowego, rozpuszczonego w 14,3 ml wody. Za pomocą oziębiania wodą utrzymuje się temperaturę reakcji w granicach 20—25°. Po zakończeniu dodawania wodorotlenku sodowego miesza się jeszcze 4 godziny. Następnie dodaje się 22,4 g (0,1 mola) estru etylowego kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-hydrocynamonowego i 8,33 ml 12n ługu sodowego i mieszaninę reakcyjną ogrzewa do temperatury 80°. Po oziębieniu rozcieńcza się 100 ml wody i wytrącony ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego ekstrahuje około 150 ml chloroformu.

Roztwór chloroformowy przemysła się kolejno 25 ml 10% ługu potasowego, 25 ml 10% kwasu solnego i 50 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i chloroform oddestylowuje. Po dwukrotnej destylacji pozostałości otrzymuje się czysty ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 190—200° przy 0,006 mm Hg, n_D^{20} 1,5170.

Przykład IX. 5 g (0,016 mola) kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego w 25 g n-butanolu przy dodaniu 0,1 g kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się 2 godziny do temperatury 125°. Następnie odparowuje się w próżni, pozostałość przeprowadza do 250 ml eteru i kolejno przemysła wodą, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i znowu odparowuje. Po trzykrotnej frakcjonowanej destylacji pozostałości w wysokiej próżni otrzymuje się czysty ester n-butyłowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 205° przy 0,007 mm Hg, n_D^{20} 1,5110.

Przykład X. 5,95 g (0,02 mola) estru etylowego kwasów 3-metoksy-4-oksooctowego i hydro-

cynamonowego rozpuszcza się w 50 ml chlorku metylenu, oziębia do temperatury -5° i dodaje uprzednio oziębiony roztwór 0,98 g (0,02 mola) dwuetyloaminy, w 20 ml chlorku metylenu. Po dodaniu lodowatego roztworu 4,2 g (0,02 mola) dwucykloheksylokarbodwuimidu w 50 ml chlorku metylenu miesza się mieszaninę 1 godzinę w temperaturze -5° i 15 godzin w temperaturze pokojowej. W celu rozłożenia nadmiaru dwucykloheksylokarbodwuimidu dodaje kilka kropel lodowatego kwasu octowego do roztworu, odsącza dwucykloheksylomocznik i przemywa przesącz kolejno 50 ml 2n kwasu solnego, 50 ml 5% roztworu kwaśnego węgla sodowego i 50 ml wody.

Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym rozpuszczalnik odparowuje w próżni w temperaturze 30° i pozostałość oleistą, zawierającą jeszcze nieco dwucykloheksylomocznika destyluje się w wysokiej próżni. Po dwukrotnej frakcjonowanej destylacji przy ciśnieniu 0,006 mm Hg otrzymuje się czysty ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia $190-200^{\circ}$ przy 0,006 mm Hg, n_D^{20} 1,5168.

Przykład XI. Do roztworu 14,1 g (0,05 mola) estru etylowego kwasów 3-metoksy-4-oksyoctowego i hydrocynamonowego w 50 ml absolutnego benzenu wkrapla się podczas mieszania w temperaturze 25° 6 g chlorku tionylu w ciągu 5 minut, następnie 2 i 1/2 godziny utrzymuje w temperaturze $58-62^{\circ}$, rozpuszczalnik oddestylowuje w próżni i suszy pozostałość w ciągu 14 godzin w wysokiej próżni nad wodorotlenkiem sodowym. Surowy olejowy chlorek kwasowy (14,8 g) rozpuszcza się w 100 ml absolutnego benzenu i podczas mieszania wkrapla w ciągu 10 minut w temperaturze $20-25^{\circ}$ roztwór 7,3 g dwuetyloaminy w 50 ml absolutnego benzenu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze pokojowej dodaje się do lekko kwaśnego roztworu reakcyjnego (pH = 6) 20 ml wody, oddziela wodną fazę i przemywa rozcieńczonym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym rozpuszczalnik usuwa w próżni i olejową pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Po dwukrotnej frakcjonowanej destylacji przy 0,001 mm Hg otrzymuje się czysty ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia $179-180^{\circ}$ przy 0,001 mm Hg, n_D^{20} 1,5170.

Przykład XII. a) Wodny roztwór 5,66 g (0,02 mola) estru etylowego kwasów 3-metoksy-4-oksyoctowego i hydrocynamonowego zadaje się 20 ml 1n ługu sodowego i w próżni odparowuje. Otrzymaną sól sodową suszy się 14 godzin w temperaturze 60° przy 0,005 mm Hg, następnie zawieszają w 25 ml absolutnego ksyleny, dodaje 2,75 g dwuetyloamidu kwasu chloromrówkowego i 6 godzin ogrzewa podczas mieszania, pod chłodnicą zwrotną. Po zakończeniu reakcji (próbka na CO_2 negatywna) odsącza się wytrącony chlorek sodowy i przemywa małą ilością gorącego benzenu.

Lekko kwaśny roztwór rozcieńcza się około 250 ml eteru i przemywa trzykrotnie 5 ml lodowatego 1n ługu sodowego i 5 ml wody. Po wy-

suszeniu nad siarczanem sodowym i oddestylowaniu rozpuszczalnika w próżni, otrzymuje się po oddestylowaniu pozostałości ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia $190-200^{\circ}$ przy 0,006 mm Hg, n_D^{20} 1,5168.

b) Analogicznie jak sposobem opisanym pod a) otrzymuje się z estru etylowego kwasu 3-metoksy-4-oksyoctowego i kwasu hydrocynamonowego i morfolidu kwasu chloromrówkowego ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(morfolinokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia $196-198^{\circ}$ przy 0,005 mm Hg, n_D^{20} 1,5340.

Przykład XIII. a) 5 g (0,015 mola) estru metylowego kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego rozpuszcza się w 25 g n-butanolu i dodaje 80 g sodu rozpuszczonego w 2 ml n-butanolu, po czym ogrzewa do temperatury 116° w ciągu 8 godzin. Następnie odparowuje rozpuszczalnik w próżni, pozostałość przeprowadza do eteru i eterowy roztwór kolejno przemywa wodą, nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i znowu odparowuje. Po dwukrotnej frakcjonowanej destylacji pozostałości w wysokiej próżni otrzymuje się czysty ester n-butyloowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 205° przy 0,007 mm Hg, n_D^{20} 1,5112.

b) Analogicznie jak sposobem opisanym pod a) otrzymuje się z estru metylowego kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego z n-butanolem, przy zastosowaniu kwasu solnego jako katalizatora również ester n-butyloowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia 205° przy 0,007 mm Hg, n_D^{20} 1,5109.

Przykład XIV. 16 g (0,047 mola) estru etylowego kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-cynamonowego uwodarnia się w 150 ml absolutnego etanolu, z dodawaniem 50 g niklu Raney'a, w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem. Uwodornianie przebiega ilościowo i jest zakończone po 1 i 1/2 godzinie.

Po odparowaniu roztworu w próżni pozostałość destyluje się w wysokiej próżni i otrzymuje ester etylowy kwasu 3-metoksy-4-(N,N-dwuetylokarbamoilometoksy)-hydrocynamonowego, o temperaturze wrzenia $190-200^{\circ}$ przy 0,006 mm Hg, n_D^{20} 1,5168.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów cynamonowego i hydrocynamonowego o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę etylenową ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) lub winylenową ($-\text{CH}=\text{CH}-$), R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają niższą grupę alkilową lub R_3 i R_4 razem z atomem azotu, ewentualnie z atomem tlenu jako członem pierścienia, oznaczają nasyconą resztę heterocykliczną o 5-7 członach pierścienia, znamienny tym, że fenol o wzorze ogólnym 2, w którym X, R_1 i R_2 mają znaczenie podane

przy omawianiu wzoru 1, w obecności środka wiążącego kwas lub sól fenolu wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 4, w którym X , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1 lub jego zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną przeprowadza się w niższy ester alkilowy w znany sposób.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że kwasem arylooksyoctowym o wzorze ogólnym 6, w którym X , R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1 lub jego funkcjonalną, zdolną do reakcji pochodną działa się na związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że chlorkiem karbamoilu o wzorze ogólnym 8, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, działa się na sól kwasu arylooksyoctowego o wzorze ogólnym 6, w którym X , R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że ester o wzorze ogólnym 9, w którym X , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R'_1 oznacza niższą resztę alkilową o ilości atomów węgla mniejszej niż ilość atomów węgla w R_1 przeestryfikowuje się z niższym alkanolem.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną kwasu cynamonowego o wzorze ogólnym 10, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1 i która odpowiada już definicji wzoru ogólnego 1, redukuje się do pochodnej kwasu hydrocynamonowego.



