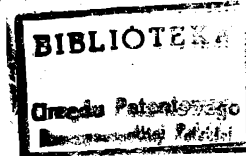


Warszawa, dnia 16 lutego 1951 r.



C. 07c 103/30



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 34008

Kl. 12 o, 16

J. R. Geigy A. G.

(Bazyleja, Szwajcaria)

Sposób otrzymywania amidów acylowanych alifatycznych kwasów aminokarbonowych

Zgłoszono 24 czerwca 1946 r.

Udzielono 26 stycznia 1950 r.

Pierwszeństwo: 18 grudnia 1942 r. (Szwajcaria)

Znane jest stosowanie amidów heterocyklicznych i aromatycznych kwasów karbonowych jako środków działających pobudzająco. W przeciwieństwie do tego odpowiednie związki szeregu alifatycznego wykazują często działanie odwrotne. Dwuetyloamid kwasu izowalerianowego działa na przykład uspokajająco (Deutsche med. Wochenschrift 1901, Nr 19), tak samo jak dwuetyloamid kwasu metyloetylooctowego (Archiv der Pharmazie 1935, 202).

Obecnie stwierdzono nieoczekiwanie, że dwupodstawione amidy acylowanych alifatycznych kwasów *N*-jednoalkylo- lub *N*-jednocyклоalkyloaminokarbonowych posiadają cenną właściwość terapeutyczne. Związki takie można otrzymywać według najrozmaitszych sposobów.

Można je na przykład łatwo otrzymać acylując amidy kwasów aminokarbonowych *N*-jednoalkylowanych lub *N*-jednocyклоalkylowanych. Do acylowania nadają się najrozmaitsze kwasy karbonowe lub ich funkcjonalne pochodne jak

chlorowcobezwodniki, estry i bezwodniki. Przykładowo można wymienić: kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izomasłowy, kwas krotonowy, kwas metylopropionowy, kwas walerianowy, kwas α -butyno- α -karbonowy, kwas γ -butyno- α -karbonowy, kwas izowalerianowy, kwas trójmetylooctowy, kwas allylooctowy, kwas α , β -dwumetyloakrylowy, kwas β , β -dwumetyloakrylowy, kwas kapronowy, kwas izopropylpropionowy, kwas trzeciorz. butylooctowy, kwas dwuetylooctowy, kwas metyloizopropyllooctowy, kwas sorbinowy, kwas α , β , β trójmetyloakrylowy itd., dalej haloidki kwasu węglowego, estry kwasu węglowego, amidy kwasu węglowego, estry kwasu szczawowego i haloidki kwasu oksaminowego itd. Dalej chlorowcobezwodniki alifatycznych alkoksy- lub tioalkoksykwasów jak kwas etoksyoctowy, kwas α -etoksypionowy, kwas α -tioetoksypionowy, kwas α -tioetoksypionowy, kwas α -propoksypionowy, kwas α -izopropoksypionowy

nowy, kwas α -metoksymasłowy, kwas α -tio-metoksymasłowy, kwas α -etoksyzomasłowy, kwas α -propoksyzomasłowy, kwas α -izopropoksyzomasłowy itd. Dalej chlorowcobezwodniki, estry lub bezwodniki takich kwasów jak kwas fenylloctowy, kwas 3,4-dwumetoksycynamonowy, kwas anizowy, kwas weratrowy, kwas trójmetyloeterogallusowy, kwas acetylosalicylowy, kwas sześciohydrobenzoesowy, kwas furano- α -karbonowy, kwas γ -pyranokarbonowy, kwas 2,6-dwumetylodwuhidropirano-3-karbonowy, kwas dwumetylokumalinowy, kwas pirydyno- β -karbonowy, kwas pirazynokarbonowy, kwas 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-karbonowy itd.

Jako amidy kwasów aminokarbonowych *N*-alkyloowanych lub *N*-cykloalkyloowanych wchodzi w grę zarówno związki szeregu α jak i β . Można je otrzymać przez reakcję amidów kwasów α -lub β -chlorowcokarbonowych z pierwszorzędowymi alifatycznymi lub pierwszorzędowymi cykloalifatycznymi aminami jak metyloamina, etyloamina, propyloamina, izopropyloamina, allyloamina, butyloamina, izobutyloamina, drugorz. butyloamina, cyklopentyloamina, cykloheksyloamina itd. Amidy kwasów α -lub β -chlorowcokarbonowych otrzymuje się według znanych metod z odpowiednich kwasów lub ich funkcjonalnych pochodnych i amin drugorzędowych jak dwumetyloamina, metyloetyloamina, dwuetyloamina, metylopropyloamina, dwupropyloamina, dwuallyloamina, etylocykloheksyloamina, metyloanilina, metylobenzylamina, piperydyna, α -pipekolina, morfolina itd.

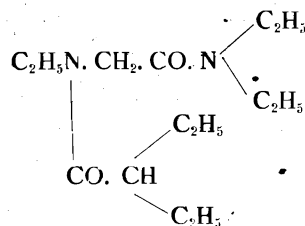
Inny sposób otrzymywania omawianych związków polega na tym, że alifatyczne kwasy *N*-alkylo- lub *N*-cykloalkyloaminokarbonowe zacylowane dowolnymi kwasami karbonowymi lub funkcjonalne pochodne tych kwasów poddaje się reakcji z aminami drugorzędowymi. Równie dobrze można działać solami acylowanych alifatycznych kwasów karbonowych na chlorowcobezwodniki kwasu karbaminowego, które wywodzą się od amin drugorzędowych. Można jednak też poddawać reakcji jednoalkylo- lub jednocykloalkyloamidy dowolnych kwasów karbonowych z amidami alifatycznych kwasów α - lub β -chlorowcokarbonowych, których grupa amidowa jest dwupodstawiona. Wreszcie można też dodatkowo alkylować lub cykloalkylować amidy alifatycznych kwasów aminokarbonowych zacylowanych dowolnymi kwasami karbonowymi, w których to amidach grupy amidowe posiadają jeszcze atomy wodoru dające się podstawiać (Titherley, S. Chem. Soc. London 79, 391 (1901)).

Związki wytwarzane sposobem według wy-

lasku nadają się do zastosowania jako środki lecznicze, zwłaszcza jako analeptica; niektóre z nich nadają się również do użycia jako środki pośredniczące w rozpuszczaniu.

Przykład I. 149,5 części dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego rozpuszcza się w 300 częściach objętościowych absolutnego benzenu i ogrzewa w autoklawie ze 100 częściami etyloaminy do temperatury 110–120°C. Po oziębieniu odsąca się chlorowoderek etyloaminy, roztwór benzenowy zadaje się wodą i uwalnia go od rozpuszczonego chlorowodoru etyloaminy przy pomocy ługu potasowego. Po oddestylowaniu benzenu dwuetyloamid kwasu etyloaminooctowego destyluje się w próżni, przy czym wrze on przy ciśnieniu 12 mm słupa rtęci w temperaturze 113–116°C. Związek ten miesza się w każdym stosunku z wodą i z rozpuszczalnikami organicznymi.

31,6 części dwuetyloamidu kwasu etyloaminooctowego rozpuszcza się w 100 częściach objętościowych benzenu i oziębiając zadaje 13,4 częściami chlorobezwodnika kwasu dwuetylooctowego. Po pewnym czasie roztwór odsąca się od utworzonego chlorowodoru dwuetyloamidu kwasu etyloaminooctowego i uwalnia od benzenu. Dwuetyloamid rozpuszcza się w wodzie, uwalnia przez wytrząsanie z alkaliem, np. z potażem, od domieszki chlorowodoru dwuetyloamidu kwasu etyloaminooctowego i wreszcie destyluje w wysokiej próżni, przy czym produkt wrze przy ciśnieniu 0,3 mm słupa rtęci w temperaturze 134–136°C. Miesza on się z wodą i rozpuszczalnikami organicznymi jak eter, benzen, alkohol itd. a wzór jego brzmi:



Przykład II. Do roztworu 230 części bromobezwodnika kwasu α -bromomasłowego w 1000 częściach suchego eteru wkrapla się w temperaturze poniżej –10°C roztwór 100 części dwumetyloaminy w 200 częściach eteru. Utworzony bromowoderek dwumetyloaminy odsąca się i z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik.

194 części otrzymanego jako pozostałość dwumetyloamidu kwasu α -bromomasłowego rozpuszcza się w 500 częściach benzenu i po dodaniu 100 części etyloaminy ogrzewa w autoklawie do temperatury 110–120°C. Po ukończeniu

reakcji roztwór pozostawia się do oziębienia, odsącza od bromowodorku etyloaminy i rektyfikuje otrzymany dwumetyloamid kwasu α -etyloaminomasłowego przez destylację w próżni. Produkt wrze przy ciśnieniu 12 mm słupa rtęci w temperaturze 100 — 101°C.

Zamiast wychodzić z bromobezwodnika kwasu α -bromomasłowego można też wyjść z równoważnej ilości chlorobezwodnika kwasu α -chloromasłowego. Otrzymuje się wtedy po przez dwumetyloamid kwasu α -chloromasłowego, ten sam dwumetyloamid kwasu α -etyloaminomasłowego.

158 części dwumetyloamidu kwasu α -etyloaminomasłowego rozpuszcza się w 500 częściach eteru i oziębiając zadaje 52 częściami chlorobezwodnika kwasu krotonowego, po czym mieszaninę aż do ukończenia reakcji miesza się w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej. Chlorowodorek dwumetyloamidu kwasu α -etyloaminomasłowego odsącza się i utworzony dwumetyloamid kwasu *N*-krotonylo- α -etyloaminomasłowego wyodsaśnia z przesączu tak jak opisano w przykładzie I, oczyszcza i destyluje w wysokiej próżni. Produkt wrze przy ciśnieniu 0,03 mm słupa rtęci w temperaturze 132 — 134°C i miesza się z wodą i z rozpuszczalnikami organicznymi.

W zupełnie analogiczny sposób można otrzymać dwumetyloamid kwasu *N*-krotonylo- α -propyloaminomasłowego jeśli do reakcji z dwumetyloamidem kwasu α -chlorowomasłowego zamiast etyloaminy stosuje się propyloaminę. Produkt wrze przy ciśnieniu 0,2 mm słupa rtęci w temperaturze 128 — 130°C.

Przykład III. 34,4 części dwumetyloamidu kwasu α -propyloamino-*n*-masłowego (wrzącego przy ciśnieniu 12 mm słupa rtęci w temperaturze 109 — 111°C i otrzymanego według przykładu I lub też przez katalityczną redukcję dwumetyloamidu kwasu α -allyloaminomasłowego) rozpuszcza się w eterze i do roztworu tego, oziębiając, wkrapla 9,4 części chlorobezwodnika kwasu propionowego. Roztwór przerabia się dalej tak jak w przykładzie I. Produkt wrze przy ciśnieniu 0,2 mm słupa rtęci w temperaturze 119 — 120°C i łatwo rozpuszcza się w wodzie i w rozpuszczalnikach organicznych.

Przykład IV. 195 części estru etylowego kwasu α -bromo-*n*-masłowego z nadmiarem etyloaminy w 200 częściach objętościowych absolutnego benzenu ogrzewa się w autoklawie w ciągu 6 godzin do temperatury 80°C. Następnie roztwór odsącza się od chlorowodorku etyloaminy i destyluje, otrzymując produkt wrzący przy ci-

śnieniu 30 mm słupa rtęci w temperaturze 88 — 90°C.

79,5 części tak otrzymanego estru kwasu etyloamino-*n*-masłowego rozpuszcza się w 200 częściach objętościowych suchego eteru i do roztworu tego, dobrze oziębiając, wkrapla 30 części chlorobezwodnika kwasu izowalerianowego, po czym przez kilka godzin miesza się w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór odsącza się od chlorowodorku estru kwasu etyloamino-*n*-masłowego, uwalnia od eteru i destyluje, otrzymując produkt wrzący przy ciśnieniu 0,6 mm słupa rtęci w temperaturze 125 — 128°C.

61 części estru kwasu *N*-izowaleroylo- α -etyloamino-*n*-masłowego gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z 20 częściami wodorotlenku sodu w 200 częściach objętościowych alkoholu. Po dodaniu wody roztwór uwalnia się od alkoholu, kilkakrotnie wyciąga eterem, zakwasza na papierkę kongo i wyciąga kwas eterem. Następnie eter oddestylowuje się, kwas zadaje pięciochlorkiem fosforu, miesza w temperaturze pokojowej i wreszcie ogrzewa do temperatury 50°C i oddestylowuje tlenochlorek fosforu. Pozostałość będącą surowym chlorkiem kwasowym, rozpuszcza się w eterze i wkrapla do eterowego roztworu dwumetyloaminy. Po odsączeniu chlorowodorku dwumetyloaminy przerabia się tak jak w przykładzie I, otrzymując produkt wrzący przy ciśnieniu 0,15 mm słupa rtęci w temperaturze 120 — 122°C. Produkt rozpuszcza się nieco w wodzie a łatwo rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych.

Ten sam związek można też otrzymać z dwumetyloamidu kwasu α -etyloaminomasłowego oraz chlorobezwodnika kwasu izowalerianowego.

Przykład V. 100 części kwasu *N*-krotonylo- α -etyloaminomasłowego rozpuszcza się w roztworze 20 części wodorotlenku sodu w 100 częściach wody i otrzymany roztwór odparowuje się w próżni. Suchą sól sodową proszkuje się subtelnie i po zmieszaniu z 60 częściami chlorobezwodnika kwasu dwumetylokarbaminowego ogrzewa do temperatury 150 — 160°C aż do ustania wydzielania się gazu. Otrzymany produkt reakcji rozpuszcza się w wodzie, roztwór klaruje i nasycy wodorotlenkiem potasu. Wydzielony dwumetyloamid kwasu *N*-krotonylo- α -etyloaminomasłowego wyciąga się eterem. Roztwór eterowy wytrząsa ze stężonym ługiem potasowym, oddziela i suszy nad wodorotlenkiem potasu. Po oddestylowaniu eteru pozostałość rektyfikuje się w wysokiej próżni. Tak otrzymany związek wrze przy ciśnieniu 0,03 mm słupa rtęci w temperaturze 132 — 134°C i jest identyczny ze związkiem otrzymanym według przykładu II.

Przykład VI. 22,6 części etyloamidu kwasu krotonowego rozpuszcza się w 200 częściach ksylenu, zadaje 8 częściami amidku sodu i mieszaninę ogrzewa do wrzenia w ciągu jednej godziny. Po oziębieniu wkrapla się roztwór 36 części dwumetyloamidu kwasu α -bromopropionowego w 60 częściach ksylenu i ogrzewa do wrzenia w ciągu kilku godzin. Po ukończeniu reakcji odsąca się bromek sodu i ksylen oddestylowuje w próżni. Po dwukrotnym frakcjonowaniu otrzymuje się dwumetyloamid kwasu *N*-krotonylo- α -etyloaminopropionowego wrzący przy ciśnieniu 0,11 mm słupa rtęci w temperaturze 123 — 125°C.

Oprócz związków opisanych w przykładach II, III, V i VI wykazują wybitne właściwości analeptyczne następujące związki:

L. p.	N a z w a z w i ą z k u	Temperatura wrzenia w °C (przy ciśnieniu w mm słupa rtęci)
1	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -krotonylo- α -etyloaminopropionowego	123 — 125° (0,11)
2	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -krotonylo- α -(drugorz. butyloamino)-propionowego	144 — 146° (0,5)
3	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -(β , β -dwumetyloakroylo)- α -allyloaminopropionowego	122 — 124° (0,1)
4	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -trójmetyloakroylo- α -etyloaminopropionowego	134 — 136° (0,3)
5	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -dwuetylooksaminoylo- α -(<i>n</i> -butyloamino)-propionowego	164 — 166° (0,08)
6	Dwuetyloamid kwasu <i>N</i> -(β -chlorokrotonylo)- α -etyloaminopropionowego	137 — 138° (0,2)
7	Dwuetyloamid kwasu <i>N</i> -trójmetyloacetylo- α -metyloaminopropionowego	103 — 110° (0,25)
8	Dwuetyloamid kwasu <i>N</i> -krotonylo- α -(<i>n</i> -propyloamino)-propionowego	136 — 138° (0,25)
9	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -propionylo- α -(<i>n</i> -butyloamino)-propionowego	134° (0,22)
10	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -dwuetylooksaminoylo- α -(butyloamino)-propionowego	180 — 182° (0,35)
11	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -krotonylo- α -(izopropyloamino)-propionowego	130° (0,04)
12	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -trójmetyloacetylo- α -(<i>n</i> -propyloamino)-propionowego	122 — 124° (0,24)
13	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -acetylo- α -(<i>n</i> -propyloamino)- <i>n</i> -masłowego	129° (0,31)
14	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -trójmetyloacetylo- α -etyloamino- <i>n</i> -masłowego	134 — 136° (0,55)

L. p.	N a z w a z w i ą z k u	Temperatura wrzenia w °C (przy ciśnieniu w mm słupa rtęci)
15	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -krotonylo- α -(<i>n</i> -butyloamino)- <i>n</i> -masłowego	135° (0,1)
16	Dwuetyloamid kwasu <i>N</i> -(<i>n</i> -waleroylo)- α -etyloamino- <i>n</i> -masłowego	124 — 126° (0,1)
17	Dwuallyloamid kwasu <i>N</i> -acetylo- α -etyloamino- <i>n</i> -masłowego	124° (0,05)
18	Dwuetyloamid kwasu <i>N</i> -(β , β -dwumetoksy- benzylo)- α -metyloamino- <i>n</i> -masłowego	203 — 205° (0,08)
19	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -propionylo- α -etyloamino- <i>n</i> -masłowego	124 — 126° (0,45)
20	Dwuetyloamid kwasu <i>N</i> -dwuetylooksamino- α -(<i>n</i> -butyloamino)- <i>n</i> -masłowego	164 — 166° (0,08)
21	Dwuetyloamid kwasu <i>N</i> -dwuetylooksamino- α -etyloamino- <i>n</i> -masłowego	165 — 168° (0,07)
22	Morfolid kwasu <i>N</i> -(β , β -dwumetyloakroylo)- α -etyloamino- <i>n</i> -masłowego	158 — 160° (0,35)
23	Morfolid kwasu <i>N</i> -waleroylo- α -etyloamino- <i>n</i> -masłowego	153° (0,08)
24	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -acetylo- α - (drugorz. butyloamino)- <i>n</i> -masłowego	117 — 118° (0,01)
25	Metyloetyloamid kwasu <i>N</i> -(β , β -dwumetylo- akroylo)- α -etyloamino- <i>n</i> -masłowego	125 — 126° (0,1)
26	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -propionylo- α - (<i>n</i> -butyloamino)- <i>n</i> -masłowego	143 — 145° (0,25)
27	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -krotonylo- α - etyloaminoizowalerianowego	122 — 124° (0,05)
28	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -propionylo- α - (<i>n</i> -propyloamino)-izowalerianowego	113 — 115° (0,1)
29	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -krotonylo- α - (<i>n</i> -propyloamino)-izowalerianowego	130 — 132° (0,1)
30	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -propionylo- α - (<i>n</i> -propyloamino)- <i>n</i> -walerianowego	141 — 142° (0,25)
31	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -(<i>n</i> -butyroylo)- α - etyloamino- <i>n</i> -walerianowego	119 — 120° (0,02)
32	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -acetylo- α - (<i>n</i> -propyloamino)-izowalerianowego	115 — 117° (0,2)

Jako substancje pośredniczące w rozpuszczaniu nadają się zwłaszcza następujące związki.

L. p.	N a z w a z w i ą z k u	Temperatura wrzenia w °C (przy ciśnieniu w mm słupa rtęci)
1	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -acetylo- etyloaminooctowego	145 — 147° (0,5)
2	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -acetylo- •metyloaminooctowego	133° (0,15)
3	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -propionylo- metyloaminooctowego	172 — 174° (0,45)
4	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -propionylo- etyloaminooctowego	151 — 153° (0,15)
5	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -krotonylo- etyloaminooctowego	185 — 186° (0,5)
6	Dwumetyloamid kwasu <i>N</i> -acetylo- α -metyloaminopropionowego	103 — 105° (0,04)

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania amidów acylowanych alifatycznych kwasów aminokarbonowych, znamienny tym, że amidy alifatycznych kwasów *N*-jednoalkylo- lub *N*-jednocykloalkyloaminokarbonowych, których grupa amidowa jest dwupodstawiona, acyluje się dowolnymi kwasami karbonowymi lub ich funkcjonalnymi pochodnymi.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że alifatyczne kwasy *N*-alkylo- lub *N*-cykloalkyloaminokarbonowe acylowane dowolnymi kwasami karbonowymi lub funkcjonalne pochodne tych kwasów poddaje się reakcji z aminami drugorzędowymi albo też działa się solami acylowanych alifatycznych kwasów aminokarbonowych na chlorowcobezwodniki
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że jednoalkylo- lub jednocykloalkyloamidy dowolnych kwasów karbonowych poddaje się reakcji z amidami alifatycznych kwasów α - lub β -chlorowcokarbonowych, których grupa amidowa jest dwupodstawiona.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że alkyluje się lub cykloalkyluje amidy alifatycznych kwasów aminokarbonowych acylowanych dowolnymi kwasami karbonowymi, które to amidy posiadają jeszcze w grupie amidowej wodory dające się podstawiać.

J. R. Geigy A. G.
Zastępca: G. Lauter
adwokat

