

Warszawa, 3 sierpnia 1935 r.

URZĄD PATENTOWY



C07C 103/30
2

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 21688.

Kl. 12 q, 6/02.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
(Bazylea, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania podstawionych amidów kwasów tłuszczowo-aromatycznych.

Zgłoszono 24 sierpnia 1934 r.

Udzielono 22 czerwca 1935 r.

Pierwszeństwo: 13 września 1933 r. (Szwajcaria).

Wykryto, że amidy kwasów tłuszczowo-aromatycznych, których azot amidowy jest podstawiony resztą, zawierającą aminę, wykazują cenne właściwości lecznicze. Związki takie są bliskie atropinie, odznaczają się jednak, dzięki swej budowie amidowej, większą trwałością w porównaniu z estrowo związanymi członami szeregu atropinowego.

W celu wytworzenia amidów według wynalazku niniejszego zadaje się bądź kwasy tłuszczowo-aromatyczne względnie ich produkty podstawienia lub pochodne wieloaminami o co najmniej jednym wolnym wodorze aminowym, bądź też na sole metali amidów tłuszczowo-aromatycznych względnie

ich produkty podstawienia działa się zdolnymi do reakcji estrami aminoalkoholi.

Jako składniki kwasowe wchodzi w grę np. kwas fenylo-octowy, migdałowy, tropanowy, dwufenylooctowy, dwufenylo-oxy-octowy, hydrocynamonowy, fenylomlekowy, następnie kwasy tłuszczowo-aromatyczne, podstawione alkylem, alkylenem, chlorowcem, grupą arylooksyłową, alkoksylową i t. d. Azot aminowy może być podstawiony dowolną resztą, zawierającą aminę i obok niej wodór, lub resztą obojętną, jak np. grupą alkylową.

Związki, otrzymane zapomocą sposobu według wynalazku niniejszego, winny znaleźć zastosowanie w lecznictwie.

Przykład I. 40 części wagowych estru metyloвого kwasu $\alpha . \alpha . \alpha$ -dwufenylo-oksy-octowego i 20 części wagowych 2-dwuetyloamino-etyloaminy gotuje się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, poczem produkt reakcji wyciąga się eterem. Wytworzoną zasadę wyciąga się kwasem rozcieńczonym i osadza z wodnego roztworu za pomocą środka zasadowego. 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu $\alpha . \alpha . \alpha$ -dwufenylo-oksy-octowego wydziela się początkowo jako olej, który szybko krzepnie. Przekryształizowany z alkoholu topnieje w temperaturze 104 — 105°C (poprawionej). Punkt topnienia chlorowodoru bezbarwnego wynosi 178 — 179°C (poprawiony). Z siarczanem dwumetylowym i jodkiem metylowym tworzą się krystaliczne produkty przyłączenia.

Punkt topnienia metylanu jodowego = 194 — 195° (poprawiony).

Przykład II. 23 części wagowe kwasu dwufenylooctowego i 40 części wagowych chlorku tionylowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ostygnięcia i nadmiar chlorku tionylowego odparowuje w próżni.

Pozostałość rozpuszcza się w benzenie absolutnym i miesza ostrożnie, ochładzając lodem, z benzenowym roztworem 9 części wagowych dwumetyloetylenodwuaminy. Po ukończonej reakcji wytworzoną mieszaninę reakcyjną wstrząsa się z rozcieńczonym kwasem solnym, warstwę wodną zadaje węglanem sodowym i odcedza utworzony biały osad otrzymanej zasady. 2-dwumetyloamino-etyloamid kwasu dwufenylo-octowego można przekryształizować z estru octowego; topnieje on w temperaturze 108 — 109°C.

Przykład III. 21,4 części wagowych chlorku fenyloacetylowego rozcieńcza się 130 częściami wagowymi benzenu i gotuje z 32,1 części wagowych 2-dwuetyloamino-etyloaminy w ciągu 1½ godziny pod chłodnicą zwrotną. Chlorowodorek dwuaminy

przemywa się wodą. Przy odparowywaniu wysuszonego roztworu benzenowego otrzymuje się jako pozostałość 2-dwuetyloamino-etylenodwuamid fenyloacetylowy w postaci oleju. Można go destylować w próżni. Punkt wrzenia = 121°C pod ciśnieniem 0,03 mm.

Przykład IV. 21 części wagowych amidu kwasu dwufenylooctowego i 4 części wagowe amidu sodowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 200 częściach toluenu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Następnie dodaje się powoli obrachowaną ilość chloroetylodwuetyloaminy i ogrzewa dalej aż do ukończenia reakcji.

Masę reakcyjną, ochłodzoną lodem, wyciąga się rozcieńczonym kwasem solnym i z przesączonego roztworu wodnego osadza zasadę w sposób zwykły. 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu dwufenylooctowego tworzy bezbarwne kryształy o punkcie topnienia 94°C. Jego chlorowodorek topnieje w temperaturze 144½°C, jego jodometylan — w 167 — 168°C i jego chlorometylan — w 98 — 99°C.

Taką samą zasadę można otrzymać również np. przez ogrzewanie kwasu dwufenylooctowego z 2-dwuetyloamino-etyloaminą w temperaturze 200°C.

Przykład V. Na roztwór, wytworzony z 23 części wagowych chlorku kwasu dwufenylooctowego w benzenie, działa się roztworem benzenowym 26 części wagowych dwuetyloaminopropyloaminy. Po ukończonej reakcji wstrząsa się mieszaninę reakcyjną z rozcieńczonym kwasem solnym i z wodnego roztworu strąca, dodając ługu sodowego, 3-dwuetyloaminopropyloamid kwasu dwufenylooctowego. Wytworzona zasada wrze w temperaturze 175 — 180°C pod ciśnieniem 0,01 mm i topnieje w temperaturze 89½ — 91°C; jej chlorowodorek topnieje w 125½ — 126½°C, jej jodometylan — w 167 — 169°C i jej chlorometylan — w 124½ — 125½°C.

Przykład VI. 25,5 części wagowych

chlorku *a. a.*-dwufenylo-*a.*-acetooksy-acetylowego działa się, ochładzając, na 27,9 części wagowych 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloaminopropyloaminy w obecności eteru nadtowego, gotuje przez godzinę pod chłodnicą zwrotną, powstaje roztwór ochładza, przemyna go wodą i wyciąga z niego, wstrząsając z rozcieńczonym kwasem solnym, 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloamino - propyloamid kwasu *a. a.*-dwufenylo-*a.*-acetooksy-octowego. Wodny roztwór zadaje się wodą i wydzieloną zasadą acetylowaną zmydla w roztworze alkoholowym ilością cząsteczkową stężonego ługu potasowego. Alkohol się oddestylowuje. Pozostałość wyciąga się eterem i z roztworu eterowego odpędza rozpuszczalnik. 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloaminopropyloamid kwasu *a. a.*-dwufenylo-*a.*-oksy-octowego destyluje się w próżni pod ciśnieniem 0,05 mm w temperaturze 178 — 179°C i krzepnie po potraktowaniu go eterem nadtowym. Otrzymana zasada topnieje w temperaturze 78 — 79°C. Jest ona łatwo rozpuszczalna w kwasach.

Przykład VII. 13 części wagowych chlorku kwasu acetylotropowego zadaje się w roztworze benzenowym 15 częściami wagowymi 2-dwuetyloamino-etyloaminy. Następnie mieszaninę reakcyjną wstrząsa się z rozcieńczonym kwasem solnym, warstwę wodną oddziela i wytworzoną zasadę strąca węglanem potasowym, poczem wyciąga się ją eterem i roztwór eterowy, wysuszony nad węglanem potasowym, odparowuje. 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu acetylotropowego pozostaje jako jasnożółty olej. W razie gotowania go z rozcieńczonym kwasem solnym, grupa acetylowa odszczepia się i otrzymuje się 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu tropowego jako olej, który krystalizuje z jedną cząsteczką wody krystalizacyjnej i wykazuje punkt topnienia 47 — 48°C.

Przykład VIII. Na roztwór 11,5 części wagowych chlorku kwasu dwufenylooctowego w benzenie działa się roztworem benzenowym, wytworzonym z 20,6 części wa-

gowych *N*-2-dwuetyloaminoetylo-*N*-benzyloaminy. Po ukończeniu reakcji wstrząsa się mieszaninę reakcyjną z rozcieńczonym kwasem solnym i wodny roztwór, po dodaniu roztworu węglanu potasowego, wyciąga eterem. Roztwór eterowy, wysuszony nad węglanem potasowym, odparowuje się i pozostałość frakcjonuje w próżni. Otrzymany *N*-2-dwuetyloamino-etylo-*N*-benzylo - amid kwasu dwufenylooctowego wrze w temperaturze 187°C pod ciśnieniem 0,015 mm.

W sposób podobny, jak w poprzednich przykładach, można otrzymać również np. 2-dwumetyloamino-etyloamid kwasu dwufenylenooksyoctowego (punkt topnienia 125 — 126°C; chlorowodorek zaś posiada punkt topnienia 215 — 216°C), 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu acetylobenzyloвого (punkt topnienia 72 — 73°C), 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu *a*-fenylo-*a*-metoksy-octowego (punkt wrzenia 160 — 162°C pod ciśnieniem 2 mm), 2-dwuetylo-aminoetyloamid kwasu *a*-fenylo-*a. a.*-dwuetylo-octowego (punkt wrzenia 124 — 126°C pod ciśnieniem 0,09 mm, chlorowodorek zaś posiada punkt topnienia 168 — 169°C), 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu migdałowego (punkt topnienia 79 — 80°C, chlorowodorek zaś posiada punkt topnienia 161 — 162°C), 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu dwuhydrocynamonowego (punkt wrzenia 126 — 127°C pod ciśnieniem 0,03 mm), fenylo-etylo-2-piperydino-etyloamid (punkt topnienia 57°C, punkt wrzenia 122°C pod ciśnieniem 0,015 mm, jodometylan zaś posiada punkt topnienia 94 — 95°C), 2-dwuetyloamino-etyloamid kwasu trójfenylooctowego (punkt topnienia 162 — 163°C), 2-piperydylo-etyloamid kwasu dwufenylooctowego (punkt topnienia 79 — 80°C) i dwu-(2-piperydylo-etylo)-amid kwasu dwufenylooctowego (punkt topnienia 77 — 78°).

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania podstawionych ami-

dów kwasów tłuszczowo-aromatycznych, znamienny tem, że bądź kwasy tłuszczowo-aromatyczne względnie ich produkty podstawienia lub ich pochodne zadaje się wieloaminami o co najmniej jednym wolnym wodorze aminowym, bądź na sole metali amidów tłuszczowo-aromatycznych względnie

ich produktów podstawienia działa się zdolnemi do reakcji estrami aminoalkoholi.

Gesellschaft für Chemische
Industrie in Basel.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.