

2

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

60086

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

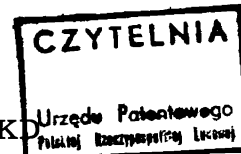
Zgłoszono: 28.XI.1966 (P 117 613)

Pierwszeństwo: 27.XII.1965 Francja

Opublikowano: 10.VII.1970

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 c 103/82



Twórca wynalazku: Gerard Bulteau

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

## Sposób wytwarzania podstawionych benzamidów

1

Znane jest wytwarzanie podstawionych benzamidów np. z francuskich opisów patentowych nr nr 1 159 180, 1 311 114, 1 313 758, w których podano sposoby wytwarzania podstawionych N-III-rzęd.-aminoalkilobenzamidów przez poddanie reakcji chlorku podstawionego kwasu benzoowego z asymetrycznie dwupodstawioną dwuaminą w takim środowisku reakcyjnym, aby wytworzony chlorowodorek benzamidu można było wyodrębnić w stanie czystym przez odsączenie lub odwirowanie.

We francuskim opisie patentowym nr 1 407 055 opisano nowy sposób wytwarzania podstawionych benzamidów zawierających rodnik alkoksylowy w pozycji 2 i grupę aminową w pozycji 4 grupy amidowej.

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania benzamidów o wzorze 1, w którym A oznacza wodór, rodnik alkilowy o niskim ciężarze cząsteczkowym (1—5 atomów węgla) Y oznacza rodnik aminowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy lub acyloaminowy, X oznacza chlorowiec, na przykład chlor, brom lub fluor, n oznacza liczbę całkowitą 1—3, jedna z grup  $\text{CH}_2$  rodnika A lub karboksamidu może mieć postać rozgałęzioną o wzorze 2, w którym  $\text{R}_3$  oznacza rodnik o niskim ciężarze cząsteczkowym (1—4 atomów węgla), a  $\text{R}_1$  i  $\text{R}_2$  oznaczają rodniki alkilowe o niskim ciężarze cząsteczkowym, przy czym ugrupowanie o wzorze 3 może tworzyć pierścień heterocykliczny,

2

na przykład morfolil, piperydyl, pirolidyl, N-alkilopirolidyl, N-alkilopiperazyl, N-alkilosulfonylopiperazyl.

Jako związek wyjściowy w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku stosuje się p-chlorowcofenol, taki jak p-chlorofenol, p-bromofenol czy p-fluorofenol, który nitruje się do 2-nitro-4-chlorowcofenolu, następnie alkiluje się do 2-nitro-4-chlorowcoalkoksyfenolu, po czym redukuje się do odpowiedniej aminy. Uzyskaną aminę następnie acetyluje się do 2-acetyloamino-4-chlorowcoalkoksyfenolu, który z kolei nitruje się do 2-acetyloamino-4-chlorowco-5-nitroalkoksyfenolu, po czym hydrolizuje się otrzymując podstawioną aminę.

Z tej aminy po zdwuazowaniu grupy aminowej i podziałaniu na nią cyjankiem miedziowym według metody Sandmeyera, otrzymuje się 2-cyjano-4-chlorowco-5-nitro-alkoksyfenol, który hydrolizuje się i przekształca w ester alkilowy przez działanie alkoholem alifatycznym o niskim ciężarze cząsteczkowym, po czym otrzymany 2-alkoksy-4-chlorowco-5-nitrobenzoalan alkilowy poddaje się reakcji z asymetrycznie dwupodstawioną dwuaminą, a następnie redukuje się uzyskany 2-alkiloamino-4-nitro-5-chlorowco-N-III-rzęd.-amino-alkilobenzamid w odpowiednią aminę, którą z kolei można przeprowadzić w alkiloaminę, dwualkiloaminę lub acyloaminę. Syntezę ilustrują załączone schematy reakcji.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie N-(dwuetyloamino-etylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Stadium A. Wytwarzanie 2-nitro-4-chlorofenolu. Do kolby o pojemności 250 ml wprowadza się w temperaturze otoczenia 16 g p-chlorofenolu, 25 ml kwasu octowego lodowatego i 35 ml wody, po czym mieszając, ogrzewa się te składniki w temperaturze 40°C w kąpeli wodnej, a następnie wkrapla się 14,2 ml kwasu azotowego o ciężarze właściwym 1,38 za pomocą wkraplacza i utrzymuje się temperaturę 40°C przez cały czas wkrapiania i także przez następne 5 godzin. Następnie pozostawia się mieszaninę do ochłodzenia, po czym wlewa się ją na lód. Po odwirowaniu płucze się krystaliczny osad z zastosowaniem filtru do całkowitego usunięcia śladów kwasu i otrzymuje 20,5 g 2-nitro-4-chlorofenolu o temperaturze topnienia 86°C.

Stadium B. Wytwarzanie 2-nitro-4-chloroanizolu. Do kolby o pojemności 500 ml wprowadza się 120 ml bezwodnego acetonu, 42 g 2-nitro-4-chlorofenolu i 33,4 g czystego węgla potasowego, po czym ogrzewa się całość w temperaturze 40°C na łaźni wodnej i bardzo powoli za pomocą wkraplacza dodaje się 33,4 g siarczanu metylowego. Ogrzewanie kontynuuje się w ciągu 5 godzin, po czym ochładza się mieszaninę do temperatury 15°C, a następnie przez dodanie nadchlorku żelaza sprawdza się czy nie pozostały ślady fenolu i wytrąca się produkt w wodzie. Po odwirowaniu osadu i wypłukaniu go na filtrze do zubożenia, otrzymuje się 40,4 g 2-nitro-4-chloroanizolu o temperaturze topnienia 97°C.

Stadium C. Wytwarzanie 2-amino-4-chloroanizolu.

Do kolby o pojemności 250 ml wyposażonej w mieszadło, termometr, chłodnicę i wkrapłacz, wprowadza się 20 g 2-nitro-4-chloroanizolu, 18,9 g sproszkowanego żelaza i 50 ml 50% etanolu, po czym, mieszając, ogrzewa się mieszaninę w temperaturze 80°C i wprowadza się bardzo powoli, za pomocą wkraplacza, mieszaninę 1,2 ml stężonego kwasu solnego i 5 ml 50% etanolu. Reakcja zachodzi dość gwałtownie; temperaturę mieszaniny reakcyjnej należy utrzymywać w granicach 80°—90°C. Po zakończeniu wprowadzania mieszaniny, dodaje się ciepły wodno-alkoholowy roztwór wodorotlenku potasowego w celu zubożenia mieszaniny. Po przesączeniu roztworu dodaje się, mieszając, 18,5 ml 6n kwasu siarkowego, a następnie odwirowuje się krystaliczny osad i płucze się go kilkakrotnie alkoholem na filtrze, otrzymując 12,7 g 2-amino-4-chloroanizolu o temperaturze topnienia 84°C.

Stadium D. Wytwarzanie 2-acetoamino-4-chloroanizolu.

Do kolby o pojemności 250 ml wprowadza się 15,6 g 2-amino-4-chloroanizolu i 20 ml 95% etanolu, po czym ogrzewa się całość, mieszając, do temperatury 50°C i dodaje się 10 ml czystego bezwodnika octowego za pomocą wkraplacza. Po rozpuszczeniu się mieszaniny, pozostawia się ją do ochłodzenia i wlewa się ją następnie cienkim strumieniem do 200 ml zimnej wody. Po odwirowaniu

krystalicznego produktu i wypłukaniu go na filtrze wodą do zubożenia, otrzymuje się 12 g 2-acetoamino-4-chloroanizolu o temperaturze topnienia 164°C.

Stadium E. Wytwarzanie 2-acetoamino-4-chloro-5-nitroanizolu.

Do kolby o pojemności 500 ml wprowadza się 28 ml dymiącego kwasu siarkowego, po czym ochładza się kolbę z zewnątrz mieszaniną lodu z solą i wprowadza się, mieszając powoli, 14 g 2-acetoamino-4-chloroanizolu, przy czym utrzymuje się temperaturę 0°—5°C. Następnie, utrzymując nadal tę temperaturę, wkrapla się 13,6 g mieszaniny, w skład której wchodzi 7,4 g kwasu azotowego o ciężarze właściwym 1,38 i 6,2 g dymiącego kwasu siarkowego, po czym miesza się całość w ciągu 1 godziny w temperaturze 0—10°C i w ciągu dalszych 6 godzin w temperaturze otoczenia. Po wylaniu mieszaniny na 450 g drobno rozkruszonego lodu, a następnie odwirowaniu i wypłukaniu produktu do zubożenia, otrzymuje się 2-acetoamino-4-chloro-5-nitroanizolu o temperaturze topnienia 188°—190°C.

Stadium F. Wytwarzanie 2-amino-4-chloro-5-nitroanizolu.

Do kolby o pojemności 250 ml, dwuszyjnej, wyposażonej w metalowe mieszadło, chłodnicę i wkrapłacz, wprowadza się 25 ml wodno-alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego (8,8 g wodorotlenku potasowego i 6,3 g wody) i 19,6 g 2-acetoamino-4-chloro-5-nitroanizolu. Całość ogrzewa się mieszając w ciągu 15 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza się mieszaninę do temperatury 25°—30°C i pozostawia się ją na noc w temperaturze 0°C. Po przesączeniu i wypłukaniu wodą do zubożenia, otrzymuje się 13,6 g 2-amino-4-nitro-5-chloroanizolu o temperaturze topnienia 132°C.

Stadium G. Wytwarzanie 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzonitrylu.

1. Do zlewki o pojemności 250 ml wprowadza się 10,1 g 2-amino-4-nitro-5-chloroanizolu i 11,5 ml stężonego kwasu solnego, po czym miesza się całość w ciągu 4 godzin, a następnie pozostawia na noc. Następnego dnia, utrzymując temperaturę 0°—5°C wkrapla się roztwór 3,6 g azotynu sodowego w 7 ml wody. Czynność ta trwa około 1 godziny, po upływie której kontynuuje się mieszanie w temperaturze 0—5°C. Otrzymany roztwór wykorzystuje się jak najszybciej do wytworzenia nitrylu metodą Sandmeyera.

2. Do kolby o pojemności 500 ml zawierającej 30 g cyjanku miedziowego wprowadza się 10 g węgla sodowego. Utrzymując temperaturę 60°C wprowadza się za pomocą wkraplacza roztwór wytworzony w etapie (1) i przez następną godzinę kontynuuje się ogrzewanie w temperaturze 60°C. Po ochłodzeniu do temperatury otoczenia i odwirowaniu otrzymuje się 8,3 g 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzonitrylu o temperaturze topnienia 135°C.

Stadium H. Wytwarzanie 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoesanu metylu.

Do kolby o pojemności 250 ml wprowadza się 45 ml metanolu i 5 ml wody. Za pomocą wkraplacza wkrapla się 10,4 g kwasu siarkowego dymiącego, a następnie dodaje się 10,4 g 2-metoksy-4-nitro-

-5-chlorobenzonitrylu i w ciągu 7 godzin ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną, stale mieszając. Po ochłodzeniu wlewa się mieszaninę do 160 ml zimnej wody, po czym wprowadza się małymi porcjami sproszkowany węglan sodowy ustalając wartość pH 8. Po 1-godzinym mieszaniu, odwirowaniu i wypłukaniu produktu do zubożenia, otrzymuje się 9,2 g 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoesanu metylowego o temperaturze topnienia 160°C.

Stadium I. Wytwarzanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidu.

Do kolby o pojemności 250 ml wprowadza się 42 ml glikolu etylenowego i 18,9 dwuetyloaminoetyloaminy, po czym, mieszając w atmosferze azotu, dodaje się 13,5 g 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoesanu metylowego. W ciągu 3 godzin ogrzewa się całość w temperaturze 110°C w atmosferze azotu, stale mieszając. Po zakończeniu reakcji wprowadza się powoli 42 ml 10 n ługu sodowego, po czym ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną, a po ochłodzeniu dodaje się 42 ml wody. Po odwirowaniu i wypłukaniu krystalicznego produktu do zubożenia, otrzymuje się 12 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 85°C.

Stadium J. Wytwarzanie N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Do kolby o pojemności 250 ml wprowadza się 8 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidu, 13 ml wody i 2,2 ml stężonego kwasu solnego. Miesza się całość do rozpuszczenia, po czym szybko wprowadza się 4,8 g sproszkowanej cyny i ogrzewa się mieszaninę do temperatury 80°—90°C, stale mieszając. Za pomocą wkraplacza wprowadza się 20,4 ml stężonego kwasu solnego, po czym ogrzewa się mieszaninę w ciągu 3 godzin w temperaturze 90°—95°C. Następnie wlewa się mieszaninę do roztworu 18,8 g wodorotlenku sodowego w 50 ml wody. Po 15-minutowym mieszaniu, płucze się strącony krystaliczny osad do zubożenia, otrzymując 5 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu, który po przekrystalizowaniu z alkoholu topi się w stałej temperaturze topnienia 148°C.

Przykład II. Wytwarzanie N-(morfolinoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Wytwarza się 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoesan metylu (według przykładu I, stadium H). Następnie postępuje się jak w przykładzie I, stadium I, zachowując te same warunki. W kolbie umieszcza się 26 g morfolinoetyloaminy i dodaje się 24,6 g 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoesanu metylu. Otrzymuje się 21 g N-(morfolinoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidu. Związek ten uwadarnia się działając kwasem solnym na cynę, analogicznie jak w przykładzie I, stadium J. Otrzymuje się 14 g N-(morfolinoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 201—202°C.

Przykład III. Wytwarzanie N-(piperydinoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu.

Wytwarza się 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoesan metylu analogicznie jak w przykładzie I, stadium H. Następnie według przykładu I, stadium

I, poddaje się reakcji 6 g piperydinoetyloaminy rozpuszczonej w 30 ml glikolu etylenowego z 5,8 g 2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzoesanu metylu. Otrzymuje się 5,4 g N-(piperydinoetylo)-2-metoksy-4-nitro-5-chlorobenzamidu, który uwadarnia się w warunkach analogicznych do stadium J przykładu I. Otrzymuje się 4 g N-(piperydinoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamidu o temperaturze topnienia 174—175°C.

Analogicznie można wytwarzać związki, w których ugrupowanie o wzorze 3 tworzy inny pierścień heterocykliczny.

Przykład IV. Wytwarzanie chlorowodoru N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-etyloamino-5-chlorobenzamidu. Przykład ilustruje załączony schemat 2. Do kolby o pojemności 2 l wprowadza się 60 g N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-amino-5-chlorobenzamid (0,2 mola) rozpuszczonego w 500 ml absolutnego alkoholu. Następnie dodaje się 160 g pyłu cynkowego i 260 ml kwasu octowego. Następnie, za pomocą wkraplacza, dodaje się kroplami 13 g aldehydu octowego rozpuszczonego w 40 ml alkoholu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w czasie 2,5 godziny, przesącza w celu oddzielenia cynku i oddestylowuje alkohol i kwas octowy.

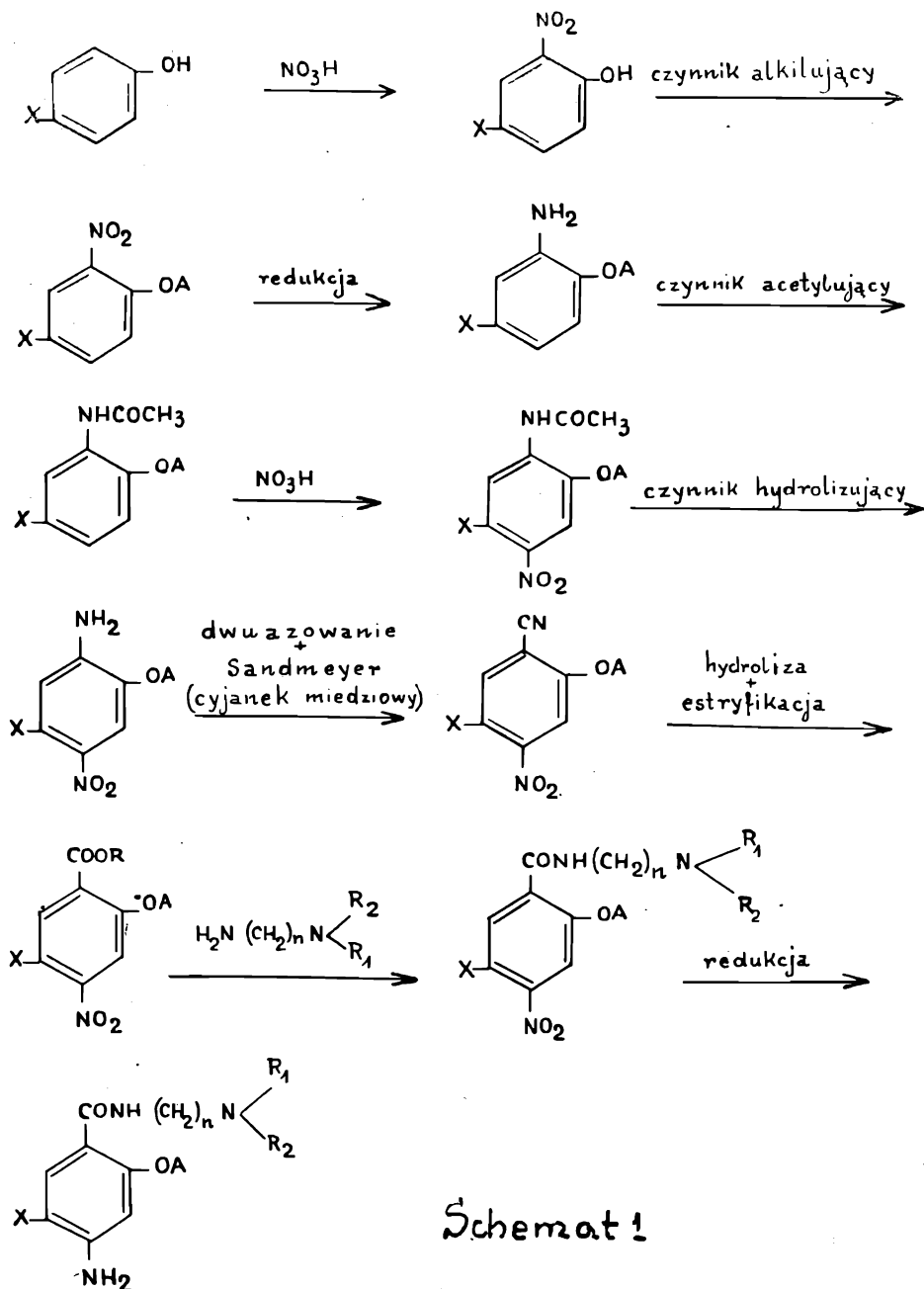
Zasadę wytrąca się w 300 ml 30% wodorotlenku sodowego, ekstrahuje eterem i ekstrakt suszy się nad węglanem potasowym. Następnie oddestylowuje się eter pod próżnią. Otrzymuje się 55 g (wydajność 84%) N-(dwuetyloaminoetylo)-2-metoksy-4-etyloamino-5-chlorobenzamidu, który rozpuszcza się w 150 ml alkoholu i dodaje się 8,2 g suchego kwasu chlorowodorowego rozpuszczonego w 50 ml alkoholu. Wytrąca się chlorowodorek w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 188°C. Analogicznie można wprowadzać, dowolnymi metodami, w pozycję 4 rodnik dwualkiloaminowy i acyloaminowy.

#### Zastrzeżenie patentowe

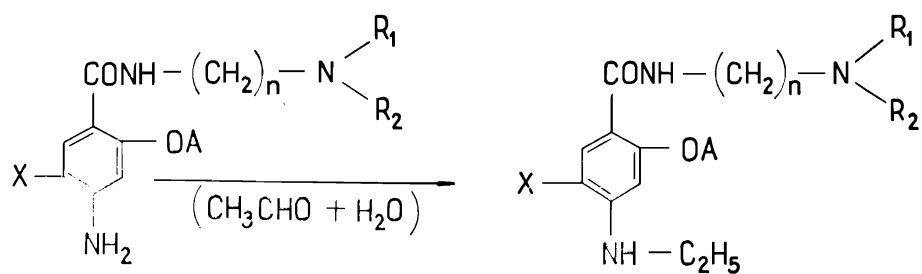
Sposób wytwarzania podstawowych benzamidów o wzorze 1, w którym A oznacza wodór, rodnik alkilowy o niskim ciężarze cząsteczkowym (1—5 atomów węgla). Y oznacza rodnik aminowy, alkiloaminowy, dwualkiloaminowy lub acyloaminowy, X oznacza chlorowec, na przykład chlor, brom lub fluor, n oznacza liczbę całkowitą 1—3, jedna z grup CH<sub>2</sub> rodnika A lub karboksylamidu może mieć postać rozgałęzioną o wzorze 2, w którym R<sub>3</sub> oznacza rodnik o niskim ciężarze cząsteczkowym (1—4 atomów węgla); a R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają rodniki alkilowe o niskim ciężarze cząsteczkowym, takie same lub różne a ugrupowanie o wzorze 3 może tworzyć pierścień heterocykliczny, na przykład morfolid, piperydyl, pirolidyl, N-alkilopirolidyl, N-allilopiperazyl lub N-alkilosulfonylopiperazyl, **znamienny tym**, że p-chlorowcofenol taki jak p-chlorofenol, p-bromofenol, lub p-fluorofenol nitruje się do 2-nitro-4-chlorowcofenolu, następnie alkiluje się do 2-nitro-4-chlorowcoalkoksyfenolu, po czym redukuje się do odpowiedniej aminy, którą następnie acetyluje się do 2-acetyloamino-4-chlorowcoalkoksyfenolu, który z kolei nitruje się do 2-acetyloami-

no-4-chlorowco-5-nitro-alkoksyfenolu, po czym hydrolizuje się otrzymując podstawioną aminę, z której po zdwuazowaniu grupy aminowej i podziałaniu na nią cyjankiem miedziowym według metody Sandmeyera, otrzymuje się 2-cyjano-4-chlorowco-5-nitroalkoksyfenol, który hydrolizuje się i przekształca w ester alkilowy przez działanie alkoholem alifatycznym o niskim ciężarze cząsteczkowym, po

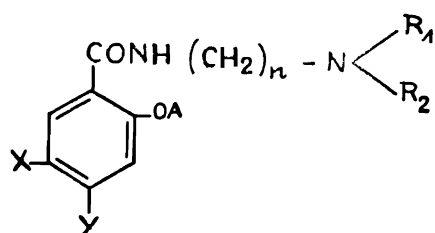
czym otrzymany 2-alkoksy-4-chlorowco-5-nitrobenzoesan alkilowy poddaje się reakcji z asymetrycznie dwupodstawioną dwuaminą, a następnie redukuje się uzyskany 2-alkiloamino-4-nitro-5-chlorowco-N-III-rzęd.-amino alkilobenzamid do odpowiedniej aminy, którą z kolei ewentualnie przeprowadza się dowolnymi metodami w alkilaminę, dwualkiloaminę lub acyloaminę.



Schemat 1



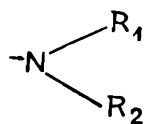
Schemat 2



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3