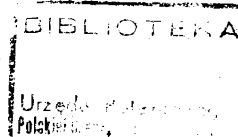


2
1 lutego 1927 r.

URZĄD PATENTOWY



CO 7 C, 101/62



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIIS PATENTOWY

Nr 4680.

Kl. 12 q 6.

Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning
(Höchst n. M., Niemcy).

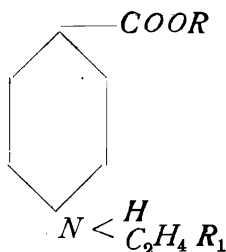
**Sposób otrzymywania estrów alkaminowych kwasów
p-aminobenzoesowych, jednopodstawionych przy azocie.**

Zgłoszono 15 stycznia 1925 r.

Udzielono 16 kwietnia 1926 r.

Wykryto, że, estryfikując alkoholami aminowymi pochodne *N*-jednoalkylowe i *N*-jednoalkylooksyalkylowe kwasów *p*-aminobenzoesowych i alkylując w sposób zwykły ester alkaminowy kwasu *p*-aminobenzoesowego, otrzymuje się ester alkaminowy, który wykazuje nadzwyczajną zdolność znieczulania zewnętrznego i który, jak wykazały próby porównawcze, przeprowadzone przez patentkę, pod względem siły znieczulania przewyższa kilkakrotnie kokainę. Nowe produkty są typowymi zewnętrznymi środkami znieczulającymi i powinny znaleźć zastosowanie przede wszystkim w dziedzinie znieczulania błon śluzowych.

Nowe ciała odpowiadają wzorowi



w którym *R* oznacza resztę alkaminową i *R*₁—resztę alkylową lub oksy-alkylową.

Otrzymuje się w ten sposób, iż w kwasie *p*-aminobenzoesowym atom wodoru grupy karboksylowej zastępuje się resztą alkaminową i atom wodoru grupy ami-

nowej — resztą alkyłową lub alkylo-oksyalkyłową, zawierającą więcej niż dwa atomy węgla i otrzymane zasady przeprowadza się w ich sole.

Przykłady, przytoczone poniżej wyjaśnia istotę wynalazku:

1. Ester β -dwuetyloaminoetylowy kwasu *p-N*-propyloaminobenzoowego. Kwas *p-N*-jednopropyloaminobenzoowy można otrzymać w ten sam sposób, jak to podali Houben i Freund (porównaj Ber. 46, (1913) str. 3835) przy otrzymywaniu kwasu *p*-izometyloaminobenzoowego, a mianowicie przez gotowanie wodnego roztworu *p*-aminobenzoesonianu potasowego z bromkiem *n*-propylowym. Oczyszczony zapomocą przekrystalizowania z benzolu, topi się w temperaturze 165—168°. Zapomocą miareczkowania znaleziono ciężar cząsteczkowy 178 wobec 179 obrachowanego dla $C_{10}H_{13}O_2N$.

Równoważne ilości kwasu propyloaminobenzoowego i estru β -dwuetyloaminoetylowego rozpuszcza się względnie zawiesza w dziesięciokrotnej ilości (na wagę) toluolu, i mieszaninę tę nasycą gazem chlorowodorowym i na łaźni olejowej ogrzewa stopniowo do 150°, przepuszczając bardzo powoli strumień gazu chlorowodorowego dopóty, dopóki nie oddestyluje się toluol.

Wraz z toluolem przechodzi również woda, powstała podczas estryfikowania. Reakcja przebiega w ciągu mniej więcej 8 godzin. Po ostudzeniu w celu rozpuszczenia soli dodaje się wody, oddziela warstwę toluolową i wodny roztwór zasady estrowej osadza węglanem sodowym. Po wyciągnięciu zasady olejowej eterem, wysuszeniu jej nad węglanem potasowym i zadaniu roztworem alkoholowym kwasu solnego do odczynu obojętnego otrzymuje się jednochlorowodorek w postaci bezbarwnego proszku krystalicznego o punkcie topliwości 103—104°.

Analiza: dla $C_{16}H_{27}O_2N_2Cl$ obrachowano $N=8,92\%$ znaleziono $=8,75\%$
obrachowano $Cl=11,27\%$,
znaleziono $=11,29\%$.

2. Ester β -dwuetyloaminoetylowy kwasu *p-N*- β -metoksyetyloaminobenzoowego. Kwas *p-N*- β -metoksyetyloaminobenzoowy powstaje podczas gotowania wodnego roztworu *p*-aminobenzoesonianu sodowego z eterem *B*-chloroetylometylowym. Osadzony w ten sposób produkt oczyszcza się, przekrystalizowując go z alkoholu. Punkt topliwości 159—161°. Ciężar cząsteczkowy obrachowany dla $C_{10}H_{13}O_3N$: 195, znaleziono miareczkowaniem: 191.

Mieszaninę, składającą się z kwasu *p-N*- β -metoksyetyloaminobenzoowego i dziesięciokrotnej ilości (na wagę) etylenochlorohydryny nasycą się, nie ochładzając, gazem chlorowodorowym i przez kilka godzin utrzymuje w temperaturze łaźni wodnej. Po oddestylowaniu pod próżnią nadmiaru etylochlorohydryny, rozłożeniu pozostałości węglanem sodowym, wyciągnięciu oleju eterem, wysuszeniu ponad węglanem potasowym i odpędzeniu eteru otrzymuje się ester -chloroetylowy kwasu metoksyetyloaminobenzoowego. Ten ostatni przez gotowanie go pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin z mniej więcej 2 cząsteczkami dwuetyloaminy przechodzi bez trudu w ester β -dwuetyloaminoetylowy; w celu wydzielenia tegoż produkt reakcji rozpuszcza się w nadmiarze rozcieńczonego kwasu octowego, wytrąca roztworem węglanu sodowego, wyciąga eterem, suszy węglanem potasowym i destyluje; olej wrze w temperaturze 245° jest bezbarwny i bez zapachu. Jednochlorowodorek otrzymuje się rozpuszczając ester w równocząsteczkowej ilości kwasu solnego w roztworze alkoholowym i przez zadanie eterem.

Tworzą się bezbarwne kryształy o punkcie topliwości 86°.

Analiza: dla $C_{16}H_{27}O_3N_2Cl$ obrachowano $N=8,49\%$, znaleziono $=8,19\%$.

3. Ester β -dwuetyloaminoetylowy kwasu *p-N*-allyloaminobenzoowego. Roztwór wodny *p*-aminobenzoesonianu sodowego przez wstrząsanie w ciągu kilku godzin z bromkiem allylowym daje gęstą masę krystaliczną kwasu *p-N*-allyloaminobenzoowego, który można z łatwością oczyścić przez wytrącanie i przekrystalizowanie z benzolu. Punkt topliwości 144—146°, ciężar cząsteczkowy obrachowany dla $C_{10}H_{11}O_2N$ wynosi 177, znaleziono miareczkowaniem—179.

Ester etylowy otrzymuje się, gotując pod chłodnicą zwrotną kwas z alkoholem i kwasem siarkowym i wlewając ten roztwór do roztworu węglanu sodowego, wziętego w nadmiarze, przyczem ester osadza się w postaci stałej.

Przekrystalizowany z benzyny wykazuje punkt topl. 60—62°.

Skoro ester etylowy kwasu *p-N*-allyloaminobenzoowego zagotować z niewielką ilością alkoholu sodowego, natenczas alkyl ulega odszczepieniu; odpędza się alkohol etylowy. Podczas odpędzania pod próżnią otrzymuje się ester β -dwuetyloaminowy w postaci żółtawego olejku o punkcie wrzenia 232°.

Analiza: dla $C_{16}H_{24}O_2N_2$ obrachowano $N = 10,16\%$, znaleziono $= 10,00\%$.

4. Ester *j*-dwuetyloaminopropylowy kwasu *p-N*-propyloaminobenzoowego. Ester etylowy kwasu *p-N*-propyloaminobenzoowego i alkohol *j*-dwuetyloaminopropylowy, wzięty w nadmiarze ogrzewa się po dodaniu nieznacznej ilości alkoholu sodowego. Podczas ogrzewania odszczepia się i odpędza alkohol etylowy. Pozostały produkt reakcji, po rozpuszczeniu w eterze, zadaniu obrachowaną ilości kwasu solnego w roztworze alkoholowym przechodzi w jednochlorowoderek, który otrzymuje się w stanie czystym przez przekrystalizowanie z kwasu octowego w postaci bezbarwnych igiełek, których punkt topliwości wynosi 113°.

Analiza: dla $C_{17}H_{20}O_2N_2Cl$ obrachowano $N=8,52$;

$Cl=10,79$;

znaleziono $N=8,30\%$

$Cl=10,89\%$.

5. Ester β -dwuetyloaminoetylowy kwasu *p-N*-izoamyoaminobenzoowego. Ester etylowy kwasu *p-N*-izoamyoaminobenzoowego, otrzymanego w postaci masy krystalicznej o punkcie topliwości—68° z kwasu (porównaj Houben und Freund, Ber. 46, 1913 str. 3833) przez gotowanie z zawierającym chlorowódor, alkoholem etylowym i następnie rozłożenie roztworem węglanu sodowego, ogrzewa się stopniowo z alkoholem β -dwuetyloaminoetylowym, wziętym w nadmiarze, w obecności alkoholu sodowego, działającego katalitycznie. Podczas ogrzewania alkohol etylowy odszczepia się i odpędza.

Pozostały produkt reakcji rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie octowym, usuwa, wyciągając eterem ewentualnie niezmienny ester etylowy, poczem ester dwuetyloaminoetylowy wytrąca wodnym roztworem węglanu sodowego. Po wyciągnięciu eterem, wysuszeniu węglanem potasowym i odpędzeniu wszystkiego, co przechodzi pod próżnią w temperaturze łaźni wodnej, otrzymuje się jako pozostałość ester β -dwuetyloaminoetylowy kwasu *p-N*-izoamyoaminobenzoowego w postaci oleju, zabarwionego z lekka na kolor jasnobrunatny, który bez dalszego traktowania jest czystym.

Analiza: dla $C_{18}H_{20}O_2N_2$

obrachowano $C=70,52\%$;

$H=9,87\%$;

$N=9,17\%$;

znaleziono $C=70,33\%$

$H=10,29\%$

$N=8,88\%$

6. Ester β -piperydinoetylowy kwasu *p-N*-propyloaminobenzoowego. Mieszaninę składającą się z estru etylowego kwasu *p-N*-propyloaminobenzoowego i nadmiaru alkoholu β -piperydynowego ogrzewa się

po dodaniu nieznacznej ilości etylanu sodowego; odszczepia się przytem i odpędza alkohol etylowy.

Produkt reakcji wyciąga się alkoholem, studząc zubożniam się alkoholowym roztworem kwasu solnego i z roztworu przesączonego wytrąca jednoclorowodorek; ten ostatni z początku wydziela się w postaci oleistej, poczem przy pocieraniu zastyga szybko na masę stałą; produkt otrzymany oczyszcza się całkowicie, przekrystalizowując go z mieszaniny alkoholu i estru octowego.

Punkt topl.=157—158°.

Analiza: dla $C_{17} H_{27} O_2 N_2 Cl$
obrachowano $N=8,57\%$;

$Cl=10,85\%$;

znaleziono= $C=59,40\%$

$Cl=11,00\%$

7. Ester β -piperydynoetylowy kwasu p - N -metoksyetyloaminobenzoowego. Ester etylowy kwasu p - N -metoksyetyloaminobenzoowego (otrzymany jak zwykle z kwasu działaniem alkoholu etylowego, olej wrzący 199—200°) i alkohol piperydynoetylowy ogrzewa się w obecności nieznacznej ilości etylanu sodowego, działającego katalitycznie, wskutek czego odpędza się odszczepiony alkohol etylowy. Poddając produkt reakcji obróbce w sposób wskazany w przykładzie 6, otrzyma się jednoclorowodorek estru β -piperydynoetylowego kwasu p - N - β metoksyetyloaminobenzoowego, w postaci bezbarwnego proszku krystalicznego, o punkcie topl.=138°.

Analiza: dla $C_{17} H_{27} O_2 N_2 Cl$
obrachowano $C=59,53\%$;

$H=7,95\%$;

$N=8,18\%$;

$Cl=10,35\%$;

znaleziono = $C=59,40\%$

$H=7,91\%$

$N=8,21\%$

$Cl=10,24\%$.

8. Ester β -dwuetyloaminoetylowy kwasu p - N -propyloaminobenzoowego. Rów-

nocząsteczkowe ilości estru β -dwuetyloaminoetylowego kwasu p -aminobenzoowego i bromku propylowego, po dodaniu w celu rozcieńczenia alkoholu propylowego gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin na łaźni olejowej. Po ochłodzeniu i dodaniu wody roztwór pozostaje jednorodny i ma odczyn obojętny lub słabokwaśny, co wskazuje iż cała zasada została zamieniona na sól. W celu usunięcia alkoholu propylowego, roztwór przemywa się eterem, poczem dopiero nasyci się go rozcieńczonym roztworem węglanu sodowego. W ten sposób ester alkaminowy wydziela się w postaci oleju, podczas gdy czwartorzędowe sole amonowe pozostają w roztworze. Po wyciągnięciu eterem i wysuszeniu roztworu eterowego węglanem potasowym otrzymuje się zapomocą destylacji cząsteczkowej pod próżnią ester dwuetyloaminoetylowy kwasu p - N -propyloaminobenzoowego, w postaci oleju wrzącego przy 7 mm ciśnienia w temp. 217°. Jednoclorowodorek otrzymuje się przez zadanie zasady równocząsteczkową ilością kwasu solnego w roztworze alkoholowym i wytrącenie eterem; po przekrystalizowaniu z acetonu jednoclorowodorek wykazuje punkt topl. 103—104 i ma postać bezbarwnego proszku krystalicznego.

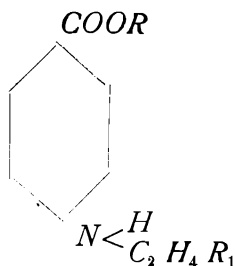
9. Ester β -dwuetyloaminoetylowy kwasu p - N - β -metoksyetyloaminobenzoowego, 1 cząsteczkę estru β -dwuetyloaminoetylowego kwasu p -aminobenzoowego, 1,1 cząsteczki β -chloroetylometyloeteru i w przybliżeniu podwójną ilość (na wagę) etyloglikolu, odgrywającego rolę środka rozcieńczającego, gotuje się w ciągu kilku dni na łaźni olejowej pod chłodnicą zwrotną. Poczem mieszaninę tę zadaje się wodą i wyklóca eterem dopóty, dopóki nie rozpuszczają się nieprzereagowane ciała wyjściowe; z przezroczystego roztworu wodnego wytrąca się roztworem węglanu sodowego olej, który po wyciągnięciu go eterem, wysuszeniu nad węglanem potasowym, daje, podczas

destylacji cząsteczkowej, frakcje wrząca przy 9 mm w 245 — 250°.

Przez rozpuszczenie tego ostatniego w ilości równocząstkowej kwasu solnego w roztworze alkoholowym i wytrącenie eterem tworzy się szybko zestalający się jednochlorowodorek, który oczyszcza się całkowicie przez przekrystalizowanie z estru etylowego kwasu mrówkowego; otrzymuje się go w postaci bezbarwnego proszku krystalicznego, topiącego się w 86°.

Zastrzeżenia patentowe.

1. Sposób otrzymywania estrów alkaminowych kwasów *p*-aminobenzoowych, jednopodstawionych przy azocie o wzorze



w którym *R* oznacza resztę alkaminową i *R*₁—resztę alkylową lub oksyalkilową, znamieny tem, że w kwasie *p*-aminobenzoowym podstawia się w porządku dowolnym wodór grupy karboksylowej resztą alkaminową i wodór grupy aminowej—resztą alkilową lub alkilooksyalkilową, o więcej niż

dwóch atomach węgla, i zasady otrzymane przeprowadza się w sole.

2. Sposób otrzymywania estru alkaminowego kwasu *p*-*N*-metoksyetyloaminobenzoowego, znamieny tem, że w kwasie *p*-aminobenzoowym podstawia się w porządku dowolnym wodór grupy karboksylowej resztą alkaminową i wodór grupy aminowej resztą metoksyetylową i zasadę otrzymaną przeprowadza się w sole.

3. Sposób otrzymywania estru piperydynoetylowego kwasu *p*-*N*-alkilaminobenzoowego, znamieny tem, że w kwasie *p*-aminobenzoowym podstawia się w porządku dowolnym wodór grupy karboksylowej—resztą piperydynoetylową i wodór grupy aminowej resztą alkilową lub alkilooksyalkilową, zawierającą więcej niż dwa atomy węgla i zasadę otrzymaną przeprowadza w sól.

4. Sposób otrzymywania estru piperydynoetylowego kwasu *p*-*N*-metoksyetyloaminobenzoowego, znamieny tem, że w kwasie aminobenzoowym podstawia się w porządku dowolnym wodór grupy karboksylowej resztą piperydynoetylową i wodór grupy aminowej—metoksyetylową i zasadę otrzymaną przeprowadza się w sól.

Farbwerke vorm. Meister

Lucius & Brüning.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.