

3337 13



PATENTE DE INVENCION  
=====

a favor de

SOCIÉTÉ D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE  
de nacionalidad francesa - domiciliada en 46, Boulevard de La-  
tour-Maubourg, PARÍS (Francia),

por:

"Procedimiento de preparación de benzamidas sustituidas".

====:oOo:====

Memoria descriptiva

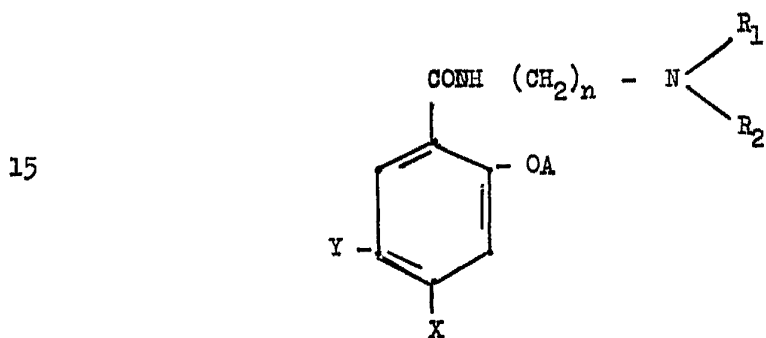
Se ha propuesto ya, en las patentes francesas 1159180, de  
28 abril 1954, 1311114, de 5 agosto 1960 y 13133758, de 25 de ju-  
lio 1961, a nombre de la Société d'Etudes Scientifiques et Indus-  
trielles de l'Ile-de-France, la preparación de N-terciaminoalquil-



benzamidias sustituidas. Para ello, se hace reaccionar un cloruro de ácido sustituido con una diamina simétricamente bisustituida, en un medio de reacción que permita recuperar el clorhidrato de benzamida formado en estado puro, por filtración ó aireación.

5 En la patente francesa 1407055, de 5 marzo 1963, a nombre de la solicitante, se ha descrito un nuevo método original de preparación de benzamidias sustituidas con un grupo alcoxi en 2 y un grupo amino en 4 del radical amido.

Continuando sus investigaciones, la solicitante se ha interesado por la preparación de benzamidias que respondan, y éste es el  
10 objeto del invento, a la fórmula general siguiente :



donde A es hidrógeno, ó un radical alquilo de poco peso molecular  
20 (1-5 átomos de carbono), ó un radical alquenilo ligero (1-5 átomos de carbono);

X es un radical amino, alquilamino, dialquilamino ó acilamino;

Y es un halógeno, como cloro, bromo ó flúor;

25 n es un número entero comprendido entre 1 y 3;

Uno de los grupos CH<sub>2</sub> de A ó de la función carboxamida puede ser ramificado, de forma  $\begin{matrix} \text{CH} \\ | \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ , donde R<sub>3</sub> es un radical ligero (1-4 átomos de carbono).

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> son radicales alquilo idénticos ó diferentes, de  
30 poco peso molecular;



Los grupos N  $\begin{cases} R_1 \\ R_2 \end{cases}$  pueden formar un heterociclo, como mor-

folilo, piperidilo, pirrolidilo, N-alquilpirrolidilo, N-alquilpiperacilo ó N-alquilsulfonilpiperacilo.

5 De conformidad con el invento, el procedimiento de preparación de estas benzamidas utiliza como material de partida un p-halogenofenol, como p-clorofenol, p-bromofenol ó p-fluorofenol, según que se quiera obtener en la posición 5 de la benzamida final, preparada conforme a este método, un átomo de cloro, de bromo ó de flúor.

10 El p-halofenol se nitra seguidamente, para obtener el 2-nitro-4-halofenol. Este compuesto se alquila, para obtener el 2-nitro-4-halcalcoxifenol, que se reduce al derivado aminado correspondiente, el cual, por acetilación, da el 2-acetilamino-4-halcalcoxifenol. Luego se nitra el derivado obtenido; el 2-acetilamino-15 4-halo-5-nitroalcoxifenol se hidroliza, para producir el derivado amino respectivo.

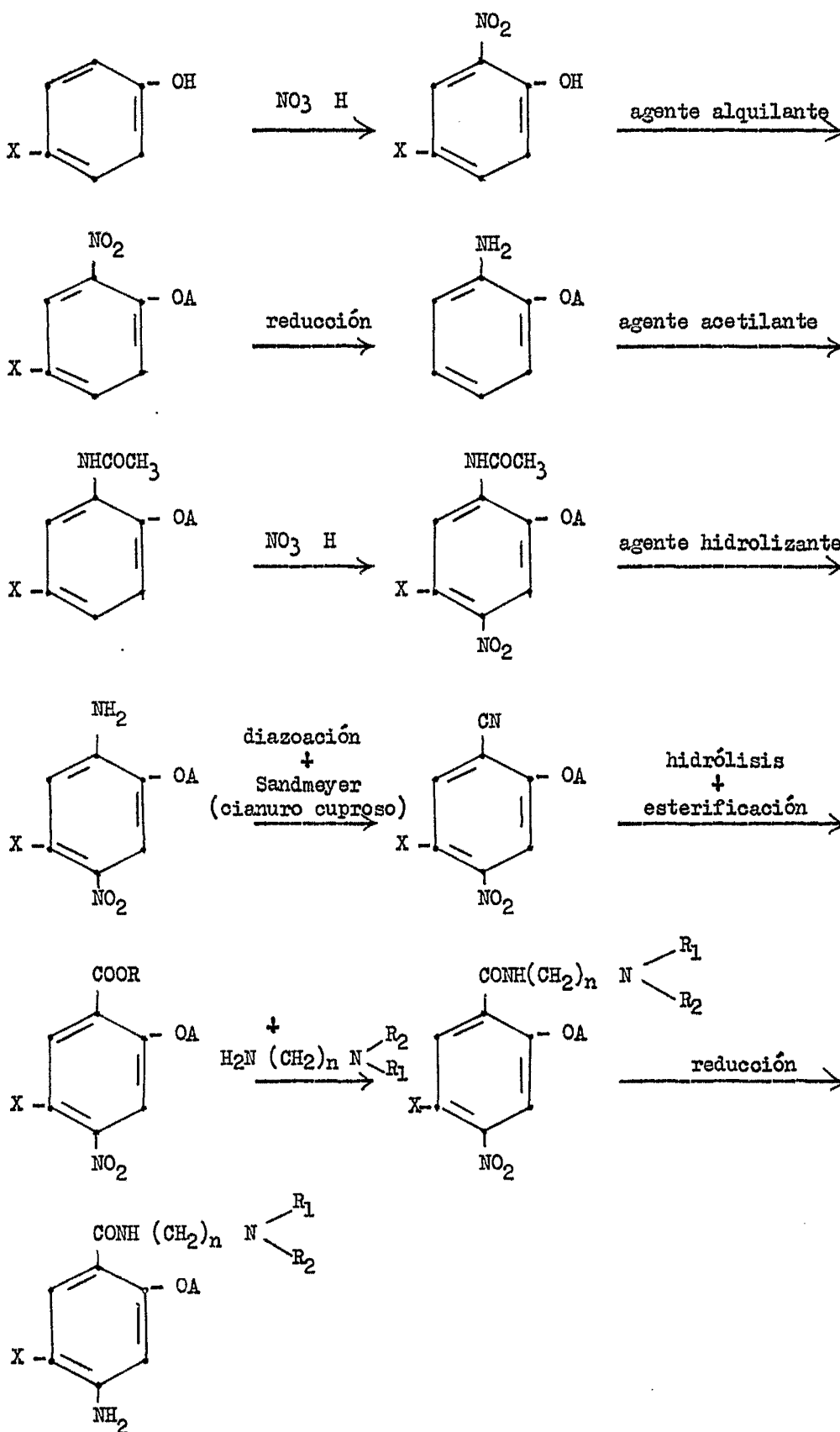
El grupo amino se diazoa, y se trata, según el método de Sandmeyer, con cianuro cuproso. De este modo se obtiene 2-ciano-4-halo-5-nitroalcoxifenol. La función nitrilo se hidroliza y se 20 trata con un alcohol, para obtener un éster de alquilo; se emplea con este fin un alcohol alifático ligero. El 2-alquil-4-halo-5-nitrobenzoato de alquilo se trata luego con una diamina asimétricamente bisustituida, para obtener una benzamida de la fórmula general 2-alquilamino-4-nitro-5-halo-N-terciaminoalquilbenzamida, 25 que se reduce en seguida al derivado amino correspondiente.

Estas diversas etapas de la síntesis pueden ilustrarse a modo de ejemplos por el esquema siguiente :

11 NOV. 1968



SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ÎLE DE FRANCE





La preparación de uno de los compuestos del invento se expone como ejemplo, sin idea ninguna de limitación.

E J E M P L O

=====

5 Preparación del clorhidrato de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida.

FASE A. - Preparación de 2-nitro-4-clorofenol.

En un balón de 250 ml, y a temperatura ambiente, se introducen 16 g de p-clorofenol, 25 ml de ácido acético glacial y 35 ml de agua. Se calienta con agitación a 40 °C en baño de agua, y se introducen gota a gota 14,2 ml de ácido nítrico (d = 1,38), mediante una ampolla de bromo, manteniendo la temperatura a 40 °C durante toda la operación. Terminada la carga, se sigue calentando a 40 °C cinco horas más. Se deja enfriar, y se vierte sobre hielo. El derivado nitrado cristalizado se seca al aire y se lava sobre filtro hasta que desaparezca todo indicio de ácido.

Se obtienen 20,5 g de 2-nitro-4-clorofenol (F, 86°).

FASE B. - Preparación de 2-nitro-4-cloroanisol.

En un balón de 500 ml se ponen 120 ml de acetona anhidra, 42 g de 2-nitro-4-clorofenol, y 33,4 g de carbonato de potasio puro. Se calienta a 40° en baño de agua, y, por medio de una ampolla de bromo, se añaden lentamente 33,4 g de sulfato dimetílico. Se mantiene cinco horas el reflujo. Terminada la reacción se enfría a 15°, se comprueba que no quedan indicios de fenol, mediante adición de percloruro de hierro, y se precipita el producto en agua. El precipitado de 2-nitro-4-cloroanisol así formado se seca al aire y se lava sobre filtro hasta neutralidad.

Se obtienen 40,4 g de 2-nitro-2-cloroanisol (F, 97°).

FASE C. - Preparación de 2-amino-4-cloroanisol.

30 En un balón de 250 ml, provisto de agitador, termómetro,



refrigerador y ampolla de carga, se ponen 20 g de 2-nitro-4-cloro-  
anisol, 18,9 g de hierro en polvo y 50 ml de etanol a 50 %.

Se calienta agitando a 80°, y se introduce muy despacio,  
por medio de una ampolla de bromo, una mezcla de 1,2 ml de ácido  
5 clorhídrico concentrado y 5 ml de etanol a 50 %. La reacción es  
bastante violenta, y es necesario mantener el medio reaccional en-  
tre 80 y 90°. Terminada la adición, se añade una solución hidro-  
alcohólica de potasa caliente, para neutralizar la mezcla. Se fil-  
tra la solución y se agregan, agitando, 18,5 ml de ácido sulfúrico  
10 6n. El producto cristalizado obtenido se seca al aire, y se lava  
varias veces sobre filtro con alcohol.

Se obtiene 12,7 g de 2-amino-4-cloroanisol (F, 84°).

FASE D. - Preparación de 2-acetamino-4-cloroanisol.

En un balón de 250 ml, se ponen 15,6 g de 2-amino-4-cloro-  
15 anisol y 20 ml de etanol de 95°. Se calienta agitando a 50°, y se  
añaden, mediante una ampolla de bromo, 10 ml de anhídrido acético  
puro. Al final de la carga, se calienta a reflujo hasta disolu-  
ción de la mezcla, y se deja enfriar. La solución se vierte a cho-  
rro fino en 200 ml de agua fría. El producto cristalizado se seca  
20 al aire, y se lava sobre filtro con agua, hasta neutralidad.

Se obtienen 12 g de 2-acetamino-4-cloroanisol (F, 104°).

FASE E. - Preparación de 2-acetamino-4-cloro-5-nitroanisol.

En un balón de 500 ml, se ponen 28 ml de ácido sulfúrico  
fumante. Se enfría por fuera con una mezcla de hielo y sal, y se  
25 introducen luego 14 g de 2-acetamino-4-cloroanisol, agitando des-  
pacio y manteniendo la temperatura entre 0° y 5°. A continuación  
se introducen, gota a gota, manteniendo la temperatura entre 0° y  
5°, 13,6 g de mezcla sulfonítrica constituida por 7,4 g de ácido  
níttrico 1,38 y 6,2 g de ácido sulfúrico fumante. Terminada la  
30 carga de la mezcla sulfonítrica, se agita durante una hora más

11 NOV.



entre 0° y 10°, y despues seis horas a temperatura ambiente. La mezola se vierte sobre 450 g de hielo finamente picado. Se seca al aire, y se lava sobre filtro hasta reaccíon neutra.

5 Se obtienen 9,5 g de 2-acetamino-4-cloro-5-nitroanisol, (F, 188-190°).

FASE F. - Preparacíon de 4-nitro-5-cloro-o-anisidina (2-amino-4-nitro-5-cloroanisol).

10 En un balón de dos bocas y 250 ml, provisto de agitador metálico, refrigerador y ampolla de bromo, se ponen 25 ml de solucíon alcohólica de potasa (8,8 g de potasa y 6,3 g de agua) y 19,6 g de 2-acetamino-4-cloro-5-nitroanisol. Se calienta la mezola a reflujó, agitando, durante quince minutos, y se enfría hacia 25 y 30°. El producto precipita; se deja enfriar a 0° durante una noche. Se filtra, y se lava con agua hasta neutralidad.

15 Se obtienen 13,6 g de 2-amino-4-nitro-5-cloroanisol. (F, 132°).

FASE G. - Preparacíon de 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzonitriló.

20 a) - En un vaso de 250 ml se ponen 10,1 g de 2-amino-4-nitro-5-cloroanisol y 11,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agita durante cuatro horas, y se deja reposar hasta el día siguiente. Entonces se añade, gota a gota, solucíon de 3,6 g de nitrito de sodio en 5 ml de agua, manteniendo la temperatura entre 0° y 5°. Terminada la introduccíon, que dura alrededor de una hora, se agita entre 0° y 5°. Se utiliza lo más rápidamente posible la solucíon para transformar en nitrilo según el conocido método de Sandmeyer.

30 b) - En un balón de 500 ml, que contiene 30 g de cianuro cuproso, se añaden 10 g de carbonato de sodio. Se lleva la temperatura a 60°, y con una ampolla de bromo, se introduce la solucíon



diazotica preparada en la fase a, manteniendo a 60° la temperatura. Terminada la introducción, se calienta una hora más a 60°; se deja enfriar a temperatura ambiente, y se seca al aife el producto, 8,3 g de

5                   2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzonitrilo (F, 135°).

FASE H. - Preparación de 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzoato de metilo.

En un balón de 250 ml, se ponen 45 ml de metanol y 5 ml de agua. Con una ampolla de bromo, se vierten gota a gota en esa  
10                   mezcla 10,4 g de ácido sulfúrico fumante. Luego se añaden 10,4 g de 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzonitrilo, y la mezcla se calienta siete horas a reflujo, agitando. Se deja enfriar, y se vierte la mezcla en 160 ml de agua fría. Se introduce en pequeñas porciones carbonato de sodio en polvo, para ajustar el pH a 8. Se agi-  
15                   ta durante una hora, se seca al aire, y se lava sobre filtro hasta neutralidad.

Se obtienen 9,2 g de 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzoato de metilo (F, 160°).

20                   FASE I. - Preparación de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida.

En un balón de 250 ml, se ponen 42 ml de etilenglicol y 18,9 g de dietilaminoetilamina. Luego, en atmósfera de nitrógeno y agitando, se añaden 13,5 g de 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzoato de metilo. La mezcla se calienta a 110° agitando bajo nitrógeno,  
25                   durante tres horas. Terminada la reacción, se introducen despacio 42 ml de lejía de sosa 10n; despues se calienta la mezola a reflujo, se enfría, y se añaden 42 ml de agua. El producto obtenido cristaliza; se seca al aire, y se lava sobre filtro hasta neutralidad.

30                   Se obtienen 12 g de N-(dietilaminoetilamino)-2-metoxi-4-

11 NOV.



nitro-5-clorobenzamida (F, 85°).

FASE J. - Preparación de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-clorobenzamida.

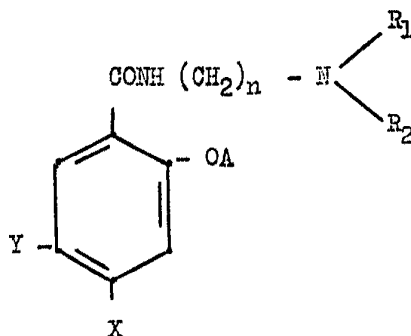
En un balón de 250 ml, se ponen 8 g de N-(dietilaminoetil)-  
 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida, 13 ml de agua y 2,2 ml de ácido  
 clorhídrico concentrado. Se agita hasta disolver, y se introducen  
 entonces rápidamente 4,8 g de estaño en polvo. La mezcla se calien-  
 ta agitando hasta 80-90°. Con una ampolla de bromo, se introducen  
 entonces 20,4 ml de ácido clorhídrico concentrado; la carga dura al-  
 rededor de una hora, y, una vez terminada, se calienta tres horas a  
 90-95°. La mezcla se vierte en una solución de 18,8 g de sosa en  
 50 ml de agua. Se agita 1/4 de hora, y se lava hasta neutralidad so-  
 bre filtro.

Se obtienen 5 g de N-(dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-  
 clorobenzamida. El producto se puede recristalizar en alcohol. Así  
 funde al punto constante de 148°.

N O T A  
 =====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento de preparación de benzamidas sustituidas  
 que responden a la fórmula general siguiente :



donde A es hidrógeno, ó un radical alquilo de bajo peso molecular

11 NOV. 1966



(1-5 átomos de carbono), ó un radical alqueno ligero (1-5 átomos de carbono); X es un radical amino, alquilamino, dialquilamino ó acilamino; Y es un halógeno como cloro, bromo ó flúor; n es un número entero comprendido entre 1 y 3; uno de los grupos CH<sub>2</sub> de A ó de la función carboxamida se puede ramificar en la forma CH, don-  
5  
R<sub>3</sub>  
de R<sub>3</sub> es un radical de bajo peso molecular (1-4 átomos de carbono); R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> son radicales alquilo idénticos ó diferentes, de bajo peso molecular; y los grupos  $\begin{matrix} R_1 \\ N \\ R_2 \end{matrix}$  pueden formar un heterociclo como  
10 morfolido, piperidilo, pirrolidilo, N-alquilpirrolidilo, N-alquilpiperacilo ó N-alquilsulfonilpiperacilo.

2. - Procedimiento según la reivindicación 1, el cual consiste en utilizar un material de partida como p-clorofenol, p-bromofenol, p-fluorofenol, según que convenga obtener, en la posición  
15 5 de la benzamida final preparada por este método, un átomo de cloro, de bromo ó de flúor.

3. - Procedimiento según la reivindicación 2, en el cual se nitra luego el p-halofenol para obtener 2-nitro-4-halofenol, que se alquila y da 2-nitro-4-haloalcoxifenol; éste se reduce al derivado aminado correspondiente, que se acetila para obtener 2-acetil-  
20 amino-4-haloalcoxifenol; por nitración se produce 2-acetilamino-4-halo-5-nitroalcoxifenol, que se hidroliza y da el aminoderivado correspondiente.

4. - Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, en el cual se diazoa luego el grupo amino, y se trata según el método Sand-  
25 meyer con cloruro cuproso; se hidroliza la función nitrilo del 2-cianofenol-4-halo-5-nitroalcoxifenol resultante, y se trata con un alcohol para obtener un éster de alquilo, utilizando con tal fin un alcohol alifático de bajo peso molecular; el 2-alooxi-4-halo-5-nitrobenzoato de alquilo obtenido se trata luego con una diamina así-  
30

333713 J 1



métricamente bisustituida, para obtener una benzamida de la fórmula general 2-alquilamino-4-nitro-5-halo-N-terciaminoalquilbenzamida, que se reduce en seguida al derivado amino correspondiente.

5. - Procedimiento de preparación de benzamidas sustituidas.

Esta memoria consta de once páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 11 Nov. 1966

P. A.