

79283

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. G.	
CLASE	A 61
SUBCLASE	K

Int. Cl.<sup>3</sup> C02C 602/00 // AGUE 31/165

**P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N**

a favor de

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

por :

"Procedimiento de preparación de derivados de benzamidas N-sustituidas".

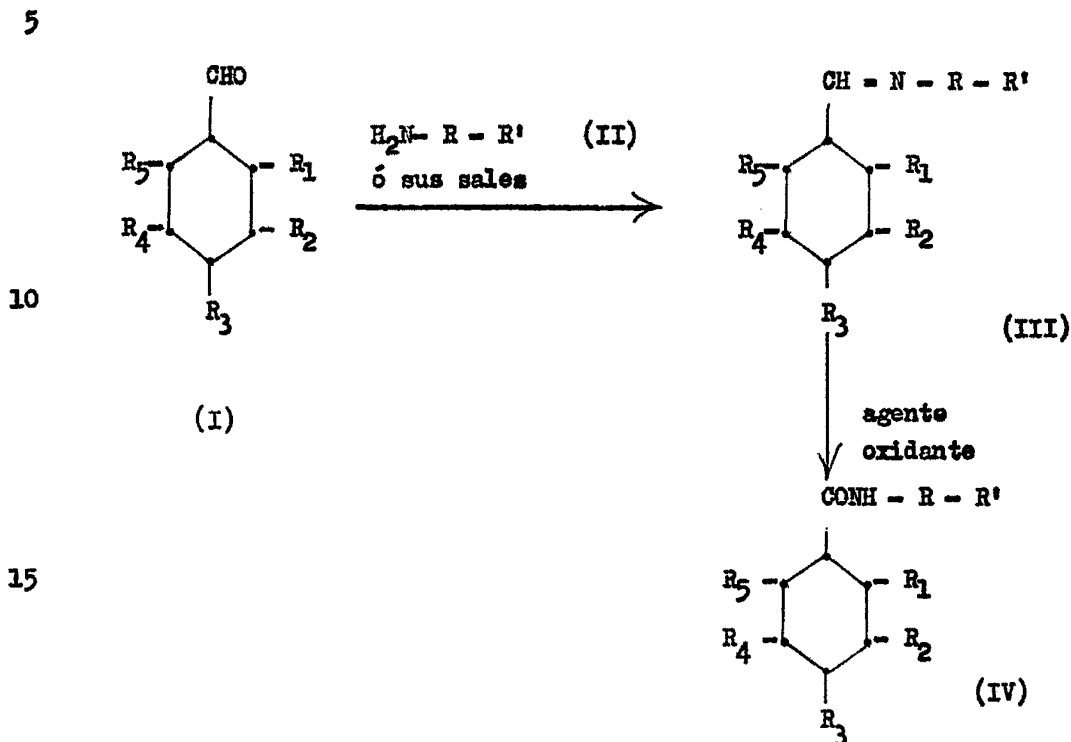
-----:OO:-----

Memoria descriptiva.

El presente invento se refiere a un procedimiento de obtención de derivados de benzamidas N-sustituidas, el cual consiste en hacer reaccionar con un benzaldehido sustituido de fórmula general (I) una amina primaria de fórmula general (II) ó sus sales, a fin de obtener

una bencilidennimina de fórmula general (III). Por la acción de un oxidante, esta bencilidenimina sustituida de la benzamida correspondiente de fórmula general (IV).

El esquema siguiente resume el principio del invento :



En estas fórmulas  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  pueden ser hidrógeno; un radical levialcoxi, ramificado ó no, como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi ó pentoxi; un radical nitro; un radical alcancilamino; ó un halógeno, como flúor, cloro, bromo;

R es un grupo levialquileno, ramificado ó no, como metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno ó pentileno;

25 R' es un radical mono- ó dialquilamino ligero, en el que los grupos alquilo pueden estar ligados para formar un ciclo con ó sin nitrógeno, oxígeno ó azufre; cuando el ciclo contiene un átomo de nitrógeno, éste puede estar ligado a un grupo levialquilo. Los ciclos así formados son, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidilo, imidazolidinilo, piperacino, morfolino ó tiazolidinilo.

30

El benzaldehído sustituido se hace reaccionar con la amina primaria que convenga, ó con una de sus sales, en presencia de un disolvente inerte, como agua ó un alcohol alifático ligero, por ejemplo, metanol ó etanol. Tambien se puede operar sin disolvente, pero con menos  
5 facilidad. Como sales de aminas primarias se emplean, por ejemplo, clorhidrato, sulfato, acetato, etc.

Cuando se utiliza una sal de amina, es preferible disolverla antes en una solución alcalina, ó en presencia de una base, como la sosa.

La reacción se conduce generalmente a temperatura ordinaria, ó  
10 refrigerando. No se necesita calentar.

Las benzilidaniminas sustituidas (III) así obtenidas se disuelven en un disolvente orgánico, y se tratan con un oxidante, como agua oxigenada, permanganato de potasio, un perácido orgánico, ó un compuesto que por disolución en agua produzca agua oxigenada. Como perácidos,  
15 se utilizan los ácidos perfórmico, peracético, trifluoroperacético, perbensoico, monoperftálico, perpropiónico, perbutírico, monopersuccínico y diperftálico. Como compuestos generadores de agua oxigenada por disolución en agua, se emplean con preferencia peróxidos de metales alcalinos, tierras raras, un peroxoborato alcalino, el ácido de Caro, ácido  
20 persulfúrico y persulfato de amonio. Los permanganatos alcalinos ó los peróxidos se utilizan en medio acuoso ó en solución acuosa débilmente ácida.

Los peroxoboratos, el ácido de Caro, el ácido persulfúrico, el persulfato de amonio y el permanganato de potasio se utilizan disueltos  
25 en agua. La reacción de oxidación es posible en medio acuoso, pero se prefiere operar en medio débilmente alcalino, añadiendo un hidróxido, un carbonato, un acetato alcalino, etc.

Los disolventes orgánicos utilizados deben ser inertes respecto al oxidante; por ejemplo, metanol, etanol, cloroformo, acetona. Cuando  
30 el oxidante es agua oxigenada, un peróxido alcalino, el ácido de Caro,

el ácido persulfúrico, el persulfato de amonio, ó un perborato, se prefiere utilizar metanol, etanol, dioxano, acetona, etc. Si el oxidante es un perácido orgánico, se emplea con preferencia cloroformo, éter, benceno, acetona, dioxano. Cuando se usa permanganato de potasio en  
5 acetona, conviene mantener la mezcla reaccionante neutra, añadiendo sulfato de aluminio ó de magnesio, por ejemplo.

La reacción de oxidación se hace en general a la temperatura ordinaria ó calentando un poco, y a veces refrigerando, según el oxidante utilizado.

10 Las benzamidas sustituidas de fórmula general (III) son compuestos nuevos que forman parte del invento cuando no se emplean en terapéutica humana.

Las benzamidas obtenidas (IV) se utilizan como medicamentos dotados de actividades farmacológicas diversas, como analgésicos, espasmolíticos, sedantes, narcóticos y antieméticos.  
15

Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar el invento, sin limitarlo en nada.

EJEMPLO 1  
\*\*\*\*\*

20 N-(2-dietilaminoetil)-4-nitrobenzamida.

A una suspensión de 3,2 g de 4-nitrobenzaldehído en 30 ml de agua, se añade gota a gota una solución de 2,32 g de 2-dietilaminoetilamina en 25 ml de etanol, agitando. La mezcla se agita durante quince horas. El alcohol, el agua y el exceso de 2-dietilaminoetilamina se  
25 evaporan a presión reducida; de este modo se obtiene la N-(2-dietilaminoetil)-4-nitro-bencilidenimina, en forma de aceite de color rojo intenso. Este aceite se destila a presión muy reducida, a fin de separar el 4-nitrobenzaldehído que no ha reaccionado.

Así se obtiene en estado puro N-(2-dietilaminoetil)-4-nitrobencilidenimina (p. eb. a 0,3 mm Hg, 131-134 °C). Rendimiento, 3,73 g (70,6%).  
30

Espectro IR de absorción : 1646  $\text{cm}^{-1}$  (C = N).

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$ :

Calculado : C, 62,62; H, 7,68; N, 16,86

Hallado : C, 62,26; H, 7,61; N, 16,85.

- 5           A una solución de 2,5 g de N-(2-dietilaminoetil)-4-nitrobencilidenimina en 30 ml de etanol, se añaden 1,23 g de acetato de sodio, y la mezcla resultante se calienta entre 45° y 46 °C. Se agregan gota a gota 1,74 g de agua oxigenada a 30 %. La mezcla reaccionante se agita durante doce horas, para completar la reacción, y se concentra a presión reducida, para eliminar el disolvente. El residuo se disuelve en 30 ml de agua saturada de cloruro de sodio, y se extrae varias veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentran. Se obtienen así 1,9 g (71,8 %) de N-(2-dietilaminoetil)-4-nitrobenzamida. Esta sustancia se disuelve en una mezcla a partes iguales de etanol y éter.
- 10
- 15

Se introduce en esta mezcla ácido clorhídrico gaseoso, refrigerando, y se deja reposar en frío. Esto da 1,25 g de clorhidrato de N-(2-dietilaminoetil)-4-nitrobenzamida, p.fus.: 162-162,5 °C.

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}$ :

20           Calculado : C, 51,74; H, 6,68; N, 13,92; Cl, 11,75.

Hallado : C, 51,55; H, 6,77; N, 13,68; Cl, 11,55.

EJEMPLO 2

N-(2-dietilaminoetil)-2-clorobenzamida.

- 25           A una suspensión de 1,4 g de 2-clorobenzaldehído en 10 ml de metanol a 38 %, enfriando, se añade una solución de 1,6 g de 2-dietilaminoetilo en 5 ml de agua. La mezcla reaccionante se agita a temperatura ordinaria durante 39 horas, y se procede luego como en el ejemplo 1. El residuo se destila a presión muy reducida. De este modo se obtienen
- 30           1,7 g (71 %) de N-(2-dietilaminoetil)-2-clorobencilidenimina (p. eb.

a 0,3 mm Hg, 110-113 °C). Índice de refracción a 25°, 1,52417.

Espectro IR de absorción, 1635  $\text{cm}^{-1}$  (C = N).

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Cl}$ :

Calculado : C, 65,39; H, 8,02; N, 11,73; Cl, 14,85.

5 Hallado : C, 65,01; H, 7,94; N, 11,42; Cl, 15,02.

A una solución de 1,5 g de N-(2-dietilaminoetil)-2-clorobencilid-  
denimina en 20 ml de metanol, se añade, 0,58 g de acetato de sodio anhi-  
dro y 0,63 g de agua oxigenada a 30 %. La mezcla reaccionante se ca-  
lienta al baño de agua a 38-40 °C durante ocho horas, agitando. Termi-  
nada la reacción, se evapora el disolvente en vacío; el residuo se di-  
suelve en 20 ml de agua saturada de cloruro de sodio, y se extrae tres  
veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo. Los extractos etil-  
acéticos se secan y se concentran. Así se obtiene 0,8 g de un aceite  
amarillo, el cual se destila a presión reducida. La N-(2-dietilamino-  
15 etil)-2-clorobenzamida pasa a 147-148 °C a 0,35 mm Hg. Índice de re-  
fracción a 25,7°, 1,5316.

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ON}_2\text{Cl}$ :

Calculado : C, 61,29; H, 7,52; N, 11,00; Cl, 13,92.

Hallado : C, 61,41; H, 7,58; N, 11,12; Cl, 13,69.

20

### EJEMPLO 3

N-(2-dietilaminoetil)-3,4-dimetoxibenzamida.

A una suspensión de 6,65 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 30 ml  
de etanol de 99°, enfriada entre 5° y 8 °C, se añade agitando, gota a  
25 gota, una solución de 6,96 g de 2-dietilaminoetilamina en 10 ml de eta-  
nol de 99°. Terminada la adición, se sigue agitando quince horas más  
a temperatura ambiente. La mezcla se trata luego como en el ejemplo 1.  
El residuo se destila a presión muy reducida. Se obtienen 8,93 g  
(89,4 %) de N-(2-dietilaminoetil)-3,4-dimetoxi-bencilidanimina (p. eb.  
30 150-152 °C a 0,5 mm Hg). Índice de refracción a 25,5°, 1,5438.

Espectro IR de absorción, 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C = N).

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ :

Calculado : C, 68,15; H, 9,15; N, 10,36.

Hallado : C, 67,95; H, 9,27; N, 10,16.

5 A una solución de 2,64 g de N-(2-dietilaminoetil)-3,4-dimetoxi-bencilidenimina en 30 ml de metanol, se añaden 1,23 g de acetato de sodio anhidro, y la mezcla resultante se calienta al baño de agua una hora, a 43-45 °C. A continuación se añaden, gota a gota y agitando, 1,74 g de agua oxigenada a 30 %.

10 La mezcla reaccionante se somete a agitación durante quince horas más. Luego se disuelve en 30 ml de agua, se satura de cloruro de sodio, y se extrae dos veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos etilacéticos se secan, se concentran, y dan 1,85 g de un producto gomoso, que se destila. De este modo se obtiene N-(2-  
15 dietilaminoetil)-3,4-dimetoxibenzamida (p. eb., 190-193 °C a 1,3 mm Hg). Esta fracción se disuelve en etanol anhidro, y en la solución se burbujea una corriente de ácido clorhídrico gaseoso. Se forma un precipitado cristalino, que se recristaliza en una mezcla de alcohol y éter, y da N-(2-dietilaminoetil)-3,4-dimetoxibenzamida, en forma de agujas blancas que funden a 163-164 °C.

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$ :

Calculado : C, 56,86; H, 7,95; N, 8,84; Cl, 11,19.

Hallado : C, 57,14; H, 8,11; N, 8,93; Cl, 11,20.

EJEMPLO 4

\*\*\*\*\*

25

N-[2-(1-piperidil)-etil]-4-nitrobenzamida.

A una suspensión de 4,17 g de 4-nitrobenzaldehído disueltos en 50 ml de etanol anhidro, enfriada entre 8 y 10 °C, se añade una solución de 4,26 g de 2-piperidinetilamina en 20 ml de etanol anhidro.

30 La mezcla reaccionante se agita una hora entre 8 y 10 °C, y quince

horas más a temperatura ambiente. Luego se trata como en el ejemplo 1. Así se obtienen 8,1 g de un producto resinoso rojo, que, destilado a presión muy reducida, da 1-(4-nitro-benciliden-aminoetil)-piperidina, en forma de aceite rojo (p. eb., 179-181 °C a 0,95 mm Hg).

5 Espectro IR de absorción, 1645 cm<sup>-1</sup> (C = N).

Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>:

Calculado : C, 63,34; H, 7,33; N, 16,08.

Hallado : C, 63,11; H, 7,41; N, 15,82.

10 A una solución de 6,6 g de 1-(4-nitrobenciliden-aminoetil)-piperidina en 80 ml de etanol, se añaden 2,92 g de acetato de sodio anhidro y 4,08 g de agua oxigenada a 30 %. La mezcla reaccionante se calienta once horas a 45-46 °C, agitando. Terminada la reacción, la mezcla reaccionante se concentra, se recoge en 20 ml de agua, y se extrae con cuatro porciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos etilacé-  
15 ticos se secan, y el disolvente se destila en vacío. Así se obtienen 4,8 g (68,6 %) de N-2-(1-piperidil)-etil-4-nitrobenzamida, en forma de cristales amarillos. Estos se disuelven seguidamente en etanol anhidro, y a través de la solución se burbujea gas clorhídrico. Esto da clorhidrato de N-2-(1-piperidil)-etil-4-nitrobenzamida, en forma de  
20 cristales blancos (p. fus., 197-199 °C).

Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl:

Calculado : C, 53,59; H, 6,42; N, 13,39; Cl, 11,30.

Hallado : C, 53,79; H, 6,61; N, 13,35; Cl, 11,45.

EJEMPLO 5

\*\*\*\*\*

25

A una solución de 2,16 g de 2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzaldehído en 40 ml de etanol anhidro, enfriada entre 6 y 10 °C, se añade gota a gota una solución de 1,74 g de 2-dietilaminoetilamina en 10 ml de etanol anhidro. Se mantiene la agitación nueve horas a temperatura  
30 ambiente, y se deja reposar la mezcla toda una noche. Luego se destilan

a presión reducida el disolvente y el exceso de amina. El residuo, destilado a presión muy reducida, da 0,83 g (26,3 %) de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobencilidenimina (p. eb. a 0,7 mm Hg: 169-172 °C).

5 Espectro IR de absorción: 1636 cm<sup>-1</sup> (C = N).

A una solución de 0,82 g de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-cloro-bencilidenimina en 10 ml de metanol, se añade 0,32 g de acetato de sodio y 0,45 g de agua oxigenada a 30 %. La mezcla reaccionante se agita 10  $\frac{1}{2}$  horas a 45-60 °C. Destilando el disolvente, se obtiene 0,7 g de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida, en forma de un residuo gomoso; éste se recoge en una mezcla de etanol y éter, y a través de la solución obtenida se burbujea ácido clorhídrico gaseoso. Así se obtiene 0,26 g de clorhidrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-nitro-5-clorobenzamida (p. fus. 184-187 °C, con descomposición).

10

15

Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub>·HCl:

Calculado : C, 45,87; H, 6,21; N, 11,40; Cl, 19,31.

Hallado : C, 45,93; H, 5,84; N, 11,39; Cl, 19,37.

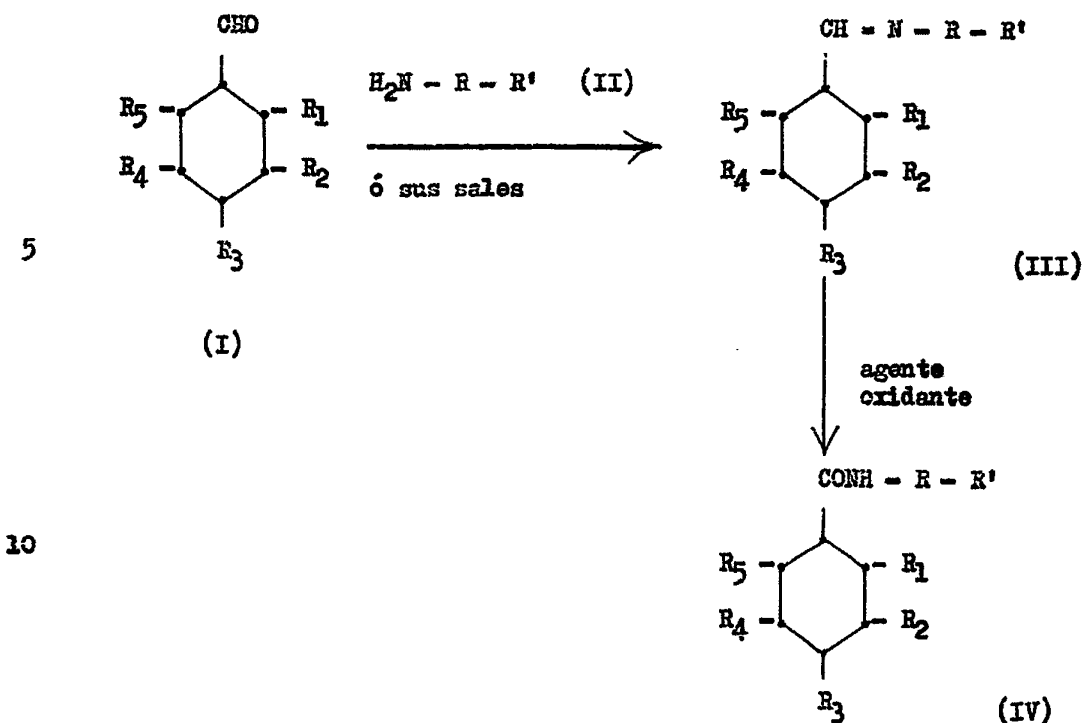
20

N O T A  
-----

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento de preparación de derivados de benzamidas N-sustituidas, el cual consiste en hacer reaccionar sobre un benzaldehído sustituido de fórmula general (I) una amina primaria de fórmula general (II) ó sus sales, a fin de obtener una bencilidenamina sustituida de fórmula general (III), que, por la acción de un oxidante, da la benzamida correspondiente de fórmula general (IV), según el siguiente esquema que resume el principio de la invención :

25



15 donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  son hidrógeno; un radical levialcoxi, ramificado ó no, como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi ó pentoxi; un radical nitro; un radical alcanoilamino, ó un halógeno, como flúor, cloro ó bromo; R es un grupo levialquileno, ramificado ó no, como metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno ó pentileno; R' es un radical mono- ó dialquilamino ligero, en el que los grupos alquilo pueden estar ligados para formar un ciclo con ó sin nitrógeno, oxígeno ó azufre, y cuando el ciclo contiene un átomo de nitrógeno, éste puede estar ligado a un grupo levialquilo, pudiendo ser los ciclos así formados, entre otros, pirrolidinilo, piperídilo, imidazolidinilo, piperacino, morfolino, y tiazolidinilo.

20

25

2. - Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el benzaldehído sustituido se hace reaccionar con la amina primaria que convenga, ó con una de sus sales, en presencia de un disolvente inerte, tal como agua ó un alcohol alifático ligero, como metanol ó etanol; pudiéndose igualmente operar sin disolvente, aunque es menos fácil, y

30

utilizándose como sales de aminas primarias, entre otras, clorhidrato, sulfato, y acetato,

3. - Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el que, cuando se utiliza una sal de amina, es preferible disolver de antemano la sal en una solución alcalina, ó en presencia de una base como sosa.

4. - Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se conduce en general a temperatura ordinaria, ó incluso refrigerando, sin que sea necesario calentar.

5. - Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el que las benzilidenaminas sustituidas (III) así obtenidas se disuelven en un disolvente orgánico y se tratan con un oxidante como agua oxigenada, permanganato de potasio, un perácido orgánico ó un compuesto que, disuelto en agua, produce agua oxigenada, pudiéndose utilizar como perácidos los ácidos perbórico, peracético, trifluoroperacético, perbenzoico, monoperoftálico, perpropiónico, perbutírico, monopersuccínico, diperoftálico, y como compuestos generadores de agua oxigenada por disolución en agua, se emplean con preferencia peróxidos de metales alcalinos, tierras raras, un peroxoborato alcalino, el ácido de Caro, ácido persulfúrico y persulfato de amonio, empleándose los permanganatos alcalinos ó los peróxidos en medio acuoso ó en solución acuosa débilmente ácida.

6. - Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el que los peroxoboratos, el ácido de Caro, el ácido persulfúrico, el persulfato de amonio y el permanganato de potasio se utilizan disueltos en agua; la reacción de oxidación se puede hacer en medio ácido, pero es preferible operar en medio débilmente alcalino, añadiendo un hidróxido, un carbonato, un acetato alcalino, etc.

7. - Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el que los disolventes orgánicos utilizados deben ser inertes respecto

al oxidante, como son, metanol, etanol, cloroformo, acetona; cuando el oxidante es agua oxigenada, un peróxido alcalino, el ácido de Caro, ácido persulfúrico, persulfato de amonio ó un perborato, se prefiere utilizar metanol, etanol, dioxano, acetona; si el oxidante es un per-  
5 ácido orgánico, se utiliza con preferencia cloroformo, éter, benceno, acetona, dioxano; y si se emplea permanganato de potasio en acetona, conviene mantener la mezcla reaccionante neutra, añadiendo sulfato de aluminio ó de magnesio.

8. - Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, en el  
10 que la reacción se lleva en general a temperatura ordinaria, ó calentando un poco, y a veces, según el oxidante utilizado, con refrigeración.

9. - Procedimiento de preparación de derivados de benzamidas N-sustituídas.

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

BARCELONA, 31 MAR. 1957.

P. A.

