



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2009 00371**

(22) Data de depozit: **12.05.2009**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.09.2012** BOPI nr. **9/2012**

(41) Data publicării cererii:  
**30.11.2010** BOPI nr. **11/2010**

(73) Titular:  
• **NICOLESCU TEODOR OCTAVIAN,**  
**STR.PODUL GIURGIULUI NR.3, BL.11,**  
**SC.1, ET.5, AP.32, SECTOR 5,**  
**BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:  
• **NICOLESCU TEODOR OCTAVIAN,**  
**STR.PODUL GIURGIULUI NR.3, BL.11,**  
**SC.1, ET.5, AP.32, SECTOR 5,**  
**BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**RO 122358 B1; GB 2415194 B**

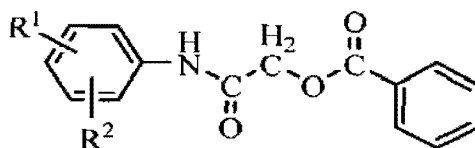
(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A BENZOILOXI-  
ACETANILIDELOR**



# RO 125849 B1

1 Inventția se referă la un procedeu de sinteză a 2-benzoiloxiacetanilidelor, folosind  
activarea cu microunde, utilizate ca anestezice.

3 Formula generală a compușilor sintetizați prin acest procedeu este următoarea:



7  
9 în care R<sup>1</sup> poate fi H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Cl,  
R<sup>2</sup> poate fi H, CH<sub>3</sub> sau Cl.

11 Anterior, au fost sintetizate multe aminoacetanilide, prezentate de Löfgren N., în  
*Arkiv. Kemi, Mineral Geol*, 1946, A22, 18, 30; **CA 43 10022d**, dintre care una, 2-N-dietil-  
13 amino-2',6'- dimetilnilina, numită lidocaină, se folosește curent ca anestezic local.

15 O acțiune anestezică locală, comparabilă cu a lidocainei, are și 2-N-perhidroazepino-  
acetil-2',6'-dimetilnilina, numită ulterior pincaïnă descrisă de Iovu M., Murgu L., Bura C,  
Gherghișor M., în *Revista de Chimie*, 1982, 33, 7, 601.

17 Brevetul **ES 513918, 1982** prezintă compuși în care grupa amină a fost înlocuită și cu  
o grupă eter, cu obținerea de fenoxiacetanilide care, de asemenea, au acțiune anestezică  
19 locală.

21 Mai recent, literatura de specialitate, Nicolescu F., *2-Aroilacetanilide și*  
*fenoxiacetanilide fiziologic active*, Teză de doctorat, București, 1998, prezintă compuși în  
care grupa eter a fost înlocuită cu o grupă ester, obținându-se 2-benzoiloxiacetanilide și  
23 saliciloxiacetanilide, care au și ele acțiune anestezică locală.

25 La obținerea 2-benzoiloxiacetanilidelor, s-a avut în vedere combinarea farmacoforilor  
acetanilidei, existenți în compuși cu acțiune anestezică locală, cu farmacoforul benzoilic,  
care, sub formă de acid, este antibacterian, regăsindu-se în molecule organice, utilizate drept  
27 conservanți.

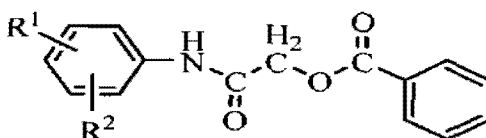
29 Brevetul **RO 122358 B1** descrie sinteza 2-saliciloxiacetanilidelor având proprietăți  
anestezice și antifibrilante, care constă în condensarea cloracetanilidelor cu sarea de sodiu  
a acidului acetilsalicilic, într-un solvent polar selectat dintre hexametilfosfortriamidă,  
31 amestec de hexametilfosfortriamidă și etanol sau dimetilsulfoxid, timp de 5...6 min, în  
prezența microundelor, la 20...230°C.

33 De asemenea, brevetul **GB 2415194 B** descrie un procedeu de obținere a amidelor  
acizilor grași, având la bază reacția acizilor grași cu uree, reactanții fiind încălziiți într-un  
35 cuptor cu microunde, la o temperatură selectată din domeniul 140 până la 250°C, timp de  
10 până la 30 min, în prezența unui catalizator acid Lewis, cantitatea de catalizator fiind de  
37 la 0,5 până la 10% (g).

39 Procedeu clasic de condensare necesită un timp de reacție îndelungat, de la 9 până  
la 36 h, într-un solvent scump, hexametilfosfortriamida (HMPA), rezultând produși impuri,  
care necesită purificare prin recristalizări succesive din acetat de etil.

41 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în furnizarea unor derivați ai  
benzoilacetanilidelor cu randamente ridicate, având o puritate ridicată.

43 Procedeu de obținere a 2-benzoiloxiacetanilidelor cu formula generală:



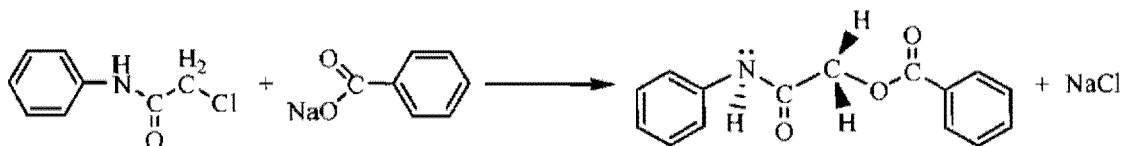
# RO 125849 B1

în care R<sup>1</sup> poate fi H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Cl,

R<sup>2</sup> poate fi H, CH<sub>3</sub> sau Cl

prin reacția 2-cloracetanilidelor corespunzătoare cu benzoat de sodiu înlătură dezavantajele menționate, prin aceea că reacția de condensare este activată cu microunde și are loc în mediu de dimetilsulfoxid, la un raport molar al reactanților de 1:1, timp de 7 min, cu o perioadă de preagitare de 30 s, la temperatura de 130°C, după prelucrarea uzuală a amestecului, rezultând produsul cu un randament de 71...94%.

Reacția de obținere a 2-benzoiloxiacetanilidelor constă în condensarea 2-cloroacetanilidelor cu benzoat de sodiu, folosind activarea cu microunde:



La rândul lor, 2-cloroacetanilidele s-au obținut prin cloroacetilarea diferitelor amine aromatice cu cloroacetilclorura, conform procedurii descris în literatură, Löfgren N., în *Arkiv. Kemi, Mineral Geol*, 1946, A22, 18, 30; **CA 43 10022d**.

Prin procedeul conform invenției, reacția are loc în prezența dimetilsulfoxidului, mult mai ieftin decât solvenții utilizați până în prezent; activarea reactanților are loc într-un reactor cu microunde, monomod, care permite controlul temperaturii, a energiei absorbite, controlul presiunii și asigură agitarea magnetică a amestecului de reacție. Folosind un astfel de reactor, timpul de reacție a fost redus la 6 min, iar puritatea produșilor obținuți a fost verificată cromatografic prin HPLC, fiind justificată eliminarea etapei de recristalizare. Conținutul de clor a fost verificat prin reacția Beilstein, care a indicat absența acestuia în produșii finali.

În tabelul 1 sunt prezentate formulele structurale și moleculare, randamentele și punctele de topire ale 2-benzoiloxiacetanilidelor obținute prin activare cu microunde, conform invenției.

Formulele structurale deduse din ecuațiile de sinteză au fost confirmate de spectrele de FT-IR și de spectrele <sup>1</sup>H-RMN.

În tabelul 1 sunt trecute numai benzile caracteristice pentru vibrațiile de valență ale grupelor C=O din funcțiunea ester și din funcțiunea amidă. De asemenea, sunt trecute valorile deplasărilor chimice δ (ppm) ale protonilor din grupele CH<sub>2</sub> comune tuturor compușilor.

Se dau, în continuare, 10 exemple nelimitative de realizare a sintezei conform ecuației reacției.

## Exemplul 1. Sinteza 2-benzoiloxiacetanilidei

Într-un vas de reacție de 5 mL, din sticlă, cu pereți groși, de forma celor folosite în ultracentrifuge, care permite închiderea perfectă cu un dop și armatură de aluminiu (similară flacoanelor cu pulberi liofilizate de antibiotice), s-au introdus 0,1695 g, 1 mmol 2-cloroacetanilidă, 0,144 g benzoat de sodiu, 1 mmol și 1 mL dimetilsulfoxid (DMSO). Se adaugă o baghetă magnetică de dimensiuni corespunzătoare pentru agitare magnetică. Se închide etanș vasul de reacție, folosind un clește care strânge inelul de aluminiu și garnitura pe gâtul vasului reacție. Se introduce în locașul din drumul microundelor aparatului. Se programează lucrul cu un microprocesor la 130°C, cu intensitate înaltă a microundelor și pentru timp de 7 min, cu o perioadă de preagitare de 30 s. După executarea programului, se așteaptă răcirea vasului de reacție. Se deschide vasul de reacție cu un clește special și se toarnă amestecul de reacție în porțiuni mici, sub agitare, într-un flacon Berzelius ce

# RO 125849 B1

1 conține 40 mL apă distilată. Se clătește vasul de reacție de câteva ori cu puțină apă distilată,  
 3 care se adaugă apoi în flacon. Se formează un precipitat alb. Se filtrează la presiune redusă  
 și se usucă într-un cuptor cu microunde. Randamentul în 2-benzoiloxiacetanilidă (prima  
 5 poziție în tabelul 1) este de 85,40%, pt = 152,5°C. Compusul nu conține clor legat organic  
 (proba Beilstein este negativă).

## Exemplul 2. Sinteza 2-benzoiloxi-4-etilacetanilidei

7 Într-un vas de reacție de 5 mL, din sticlă, de tipul celui descris la exemplul 1, s-au  
 introdus 0,395 g 4-etilcloroacetanilidă, 2 mmoli, 0,288 g benzoat de sodiu, 2 mmoli și 2 mL  
 9 DMSO. S-a adăugat bagheta magnetică, s-a închis perfect etanș (ca la exemplul 1) și s-a  
 introdus în reactorul cu microunde. S-au programat la microprocesor timpul 7 min,  
 11 preagitarea 30 s, o energie foarte înaltă și temperatura de 130°C. După consumarea timpului  
 de reacție și răcire, amestecul de reacție a fost turnat sub agitare în 70 mL apă distilată,  
 13 suspensia de precipitat alb este filtrată la presiune redusă, precipitatul uscat apoi în cuptorul  
 cu microunde. Randamentul în 2-benzoiloxi-4-etilacetanilidă (poziția 7 în tabelul 1) este  
 15 88,48%, pt 181°C. Proba Beilstein este negativă.

17 Exemplele 2-6 și 8-10 au decurs în condiții similare, caracteristicile produșilor obținuți  
 fiind redate în tabelul 1.

19 La cântărirea materiilor prime, acestea trebuie luate în cantități exact stoechiometrice.  
 Cloroacetanilida nu trebuie să depășească stoechiometric cantitatea de benzoat de sodiu,  
 ea impurificând produsul de reacție. Invers este posibil, întrucât benzoatul de sodiu rămâne  
 21 în apă dizolvat și poate fi ușor îndepărtat.

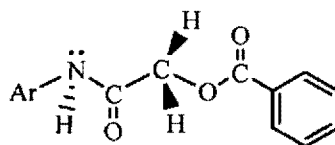
23

Tabelul 1

2-Benzoiloxiacetanilide

25

27



29

31

33

35

37

39

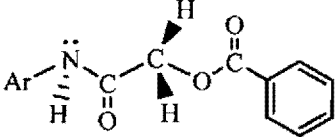
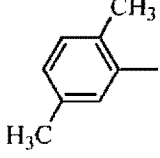
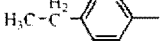
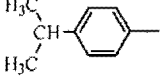
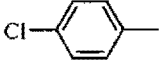
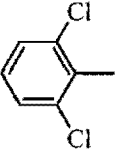
41

43

45

Nr. crt.	Ar	Formula moleculară	η%	pt, °C	ν <sub>C=O</sub> ester ν <sub>C=O</sub> amidă (cm <sup>-1</sup> )	δ <sub>CH<sub>2</sub></sub> , ppm
1		C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N	85,40	152,5	17311674	4,91
2.		C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N	93,13	173	17321670	4,98
3.		C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N	8861	1195	17281672	497
4.		C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N	92,62	181	17261671	4,97
5.		C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N	8918	175	17331671	5,00

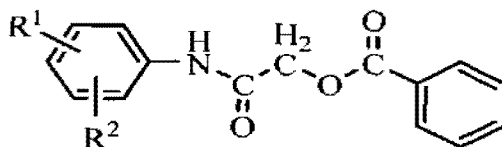
Tabelul 1 (continuare)

Nr. crt.	Ar	Formula moleculară	$\eta\%$	pt, °C	$\nu_{C=O}$ ester $\nu_{C=O}$ amidă (cm <sup>-1</sup> )	$\delta_{CH_2}$ , ppm
						
6.		C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N	94,20	1455	17311672	4,98
7.		C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N	88,48	181	17361675	4,86
8.		C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N	77,14	136,5	17381677	4,89
9.		C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> NCl	84,68	152,5	17221677	4,94
10		C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> NCl <sub>2</sub>	71,17	188,5	17361686	5,05

# RO 125849 B1

## Revendicare

Procedeu de obținere a 2-benzoiloxiacetanilidelor cu formula generală:



în care R<sup>1</sup> poate fi H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Cl,

R<sup>2</sup> poate fi H, CH<sub>3</sub> sau Cl

prin reacția 2-cloracetanilidelor corespunzătoare cu benzoat de sodiu, **caracterizat prin aceea că** reacția de condensare este activată cu microunde și are loc în mediu de dimetilsulfoxid, la un raport molar al reactanților de 1:1, timp de 7 min, cu o perioadă de preagitare de 30 s, la temperatura de 130°C, după prelucrarea uzuală a amestecului, rezultând produsul cu un randament de 71...94%.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 490/2012