

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

52059

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p, 1/01

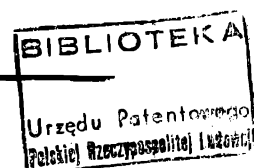
Zgłoszono: 17.VII.1964 (P 105 236)

Pierwszeństwo: 19.VII.1963 dla zastrz. 1
26.VII.1963 dla zastrz. 4
Szwajcaria

MKP C 07 d 29/33

UKD

Opublikowano: 24.IX.1966



Właściciel patentu: J. R. GEIGY A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2,3, 6-tetrahydropirydyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 1, 2, 3, 6-tetrahydropirydyny o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że pochodne 1, 2, 3, 6-tetrahydropirydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza resztę alkilową o najwyżej 12 atomach węgla, resztę alkenylową o 3—5 atomach węgla, resztę cyklopropylometylową lub resztę fenyloalkilową o 7—9 atomach węgla, R_2 oznacza wodór lub resztę metylową, R_3 — resztę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla, resztę fenylową, resztę fenyloalkilową o 7—9 atomach węgla, resztę styrylową lub razem z R_2 ewentualnie podstawioną grupą metylową resztę od trój- do heksametylowej i R_4 oznacza wodór lub resztę metylową i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza znieczulające przy stosowaniu doustnym i poza jelitowym i silne działanie uśmierzające kaszel. W odróżnieniu od innych środków znieczulających nie mają działania parasympatykologicznego lecz działają parasympatykomimetycznie. Są stosunkowo mało toksyczne i nadają się wskutek tego do łagodzenia i usuwania bólów różnego pochodzenia oraz podrażnień wywołanych kaszlem.

W związkach o wzorze ogólnym 1 i w niżej wymienionych produktach wyjściowych R_1 oznacza wodór, resztę alkilową taka jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobu-

2

tyłowa, II-rzęd. butylowa, n-amyłowa, izoamyłowa, n-heksylowa, n-oktyłowa, n-decylowa lub n-dodecylowa; resztę alkenylową, taką jak allilowa, krotylowa, lub γ , γ -dwumetyloalkilowa, cyklopropylometylowa lub fenyloalkilowa, taką jak benzylowa, β -fenyloetylowa lub γ -fenylopropylowa; R_2 oznacza resztę np. metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, II-rzęd. butylową, III-rzęd. butylową, fenyłową, benzylową, α -metylobenzylową, α -fenyloetylową, β -fenyloetylową lub styrylową (β -fenyłowinyłową). R_3 ponadto tworzy razem z R_2 np. resztę trójmetylenową, tetrametylenową 1-metylotetrametylenową, pentametylenową lub heksametylenową.

W celu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 traktuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza wodór lub resztę acylową, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, środkiem odszczepiającym wodę lub wiążącym kwas, w zależności od znaczenia X lub poddaje ażeby odszczepić X—OH działaniu odpowiednio wysokiej temperatury. Reszta acylowa X jest korzystnie resztą niższego kwasu alkanowego jak np. resztą acetylową lub propionylową, którą przez traktowanie związków o wzorze ogólnym 2, które zawierają jako X wodór, bezwodnikiem octowym lub bezwodnikiem kwasu propionowego można łatwo w temperaturze pokojowej wprowadzić.

Odszczepianie wody lub kwasu można przeprowadzić wskutek związania grupy hydroksylowej lub acyloksylowej z trzeciorzędowym atomem węgla różnego rodzaju środkami, częściowo już w łagodnych warunkach. I tak wystarcza wielogodzinne ogrzewanie z In ługiem sodowym w temperaturze $70-90^\circ$ ażeby odszczepić wodę lub kwas octowy lub propionowy. Jako inny środek do odszczepiania wody lub kwasu w podwyższonej temperaturze stosuje się środki zasadowe, takie jak zasady zawierające azot, jak piperydyna, chinolina, lutydyna, kolidyna i piperazyna, a jako środek kwaśny odszczepiający wodę można wymienić np. stężony kwas siarkowy w temperaturze pokojowej lub umiarkowanie podwyższonej do około 60° , następnie kwas polifosforowy w temperaturze $100-150^\circ$, nieorganiczne bezwodniki kwasowe i halogenki jak pięciotlenek fosforu, tlenek boru, tróchlorok fosforu, tlenochlorek fosforu lub chlorek tionylu w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach, jak np. w chloroformie, w jego temperaturze wrzenia, jak i organiczne kwasy, bezwodniki kwasowe i halogenki, jak kwas mrówkowy, kwas szczawiowy, kwas p-toluenosulfonowy, bezwodnik octowy, bezwodnik kwasu ftalowego, chlorek acetylenu i bromek acetylenu w umiarkowanie podwyższonej temperaturze do temperatury wrzenia.

Jako dalsze środki odpowiednie do odszczepiania wody stosuje się np. kwaśny siarczan potasowy, sulfotlenek dwumetylu, izocyjanian fenylu i jonity żywiczne np. produkty kondensacji kwasu fenolosulfonowego i formaldehydu.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza wodór, można w nieoczekiwanie prosty sposób wytwarzać przez reakcję 4-piperydonu o wzorze ogólnym 3 z ketonem o wzorze ogólnym 4, przy czym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, w obecności związku zasadowego lub kwaśnego występującego w jednorodnej lub w heterogenicznej fazie.

Jako zasadowy środek wchodzi w grę z jednej strony nieorganiczne zasady, takie jak wodorotlenek sodowy i organiczne zasady, jak piperydyna, piperazyna i w bezwodnym środowisku lub w obecności rozpuszczalnika także alkoholany metali alkalicznych, a z drugiej strony zasadowe wymieniacze jonów, zwłaszcza te z czwartorzędnymi grupami amoniowymi jak np. Amberlite JRA 400 (OH°), ale także słabiej zasadowe jak Amberlite JR 4B, które można stosować w procesach periodycznych lub ewentualnie w procesach ciągłych. Jako środowisko reakcji można stosować w zależności od rozpuszczalności produktów wyjściowych np. wodę, zawierający wodę lub bezwodny niższy alkanol lub inny polarny rozpuszczalnik.

Przykładem kwaśnych środków kondensujących są sole amonowe jak np. octan amonu sam lub w połączeniu z kwasem octowym i ewentualnie z obojętnym rozpuszczalnikiem takim jak np. benzen, oraz kwaśne wymieniacze jonów jak np. Amberlite JR 120 H° , w wodzie lub w zawierającym wodę niższym alkanolu, jako środowisku reakcji.

Kondensacja zachodzi korzystnie w zakresie temperatur od pokojowej do umiarkowanie podwyższonej to znaczy najkorzystniejszy zakres temperatur w celu osiągnięcia produktów wyjściowych o wzorze 2 leży w granicach $20-60^\circ$. W wyższych temperaturach na ogół występuje po utworzeniu się związku hydroksylowego odszczepienie wody, przy czym powstaje jako produkt główny bezpośrednio związek o cyklicznym podwójnym wiązaniu, to znaczy związek o wzorze ogólnym 1. Z tego wynika dalszy sposób wytwarzania tych związków, który będzie niżej bliżej wyjaśniony.

Rozdzielenie właściwej kondensacji aldolowej i odszczepienia wody na dwa różne stadia nie we wszystkich przypadkach otrzymywania produktów końcowych o wzorze ogólnym 1, ze związków o wzorze ogólnym 3 i 4 jest kłopotliwe i może być nawet korzystne pod względem wydajności czystego produktu o wzorze ogólnym 1.

Co do związków o wzorze ogólnym 3, to wchodzi w grę ewentualnie podstawiony zgodnie z definicją 4-piperydon i 3-metylo-4-piperydon. Związki o tym ogólnym wzorze są już znane, a dalsze można wytwarzać w podobny sposób. Odpowiednimi ketonami o wzorze ogólnym 4 są np. metyloalkiloketony o grupie alkilowej posiadającej łańcuch prosty lub rozgałęziony, jak np. aceton, butanon, metylo-n-propyloketon, metyloizopropyloketon, metylo-n-butyloketon, metyloizobutyloketon, metylo-II-rzęd. butyloketon i pinakolina, przy których stosowaniu powstają związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza wodór; dalej dwuetyloketon i etylo-II-rzęd. alkiloketony, takie jak etyloizopropyloketon, które dostarczają związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza grupę metylową, następnie cykloalkanony, takie jak cyklopentanon, cykloheksanon, cykloheptanon i cyklooktanon, jak i aromatyczno-alfatyczne i aralifatyczno-alfatyczne ketony, takie jak acetofenon, propiofenon, benzylometyloketon, (α -fenyloetylo)-metyloketon, (β -fenyloetylo)-metyloketon, (γ -fenylopropylo)-metyloketon i benzylidenoaceton.

W celu wytwarzania produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 2, wchodzi w grę jeszcze dalsze sposoby, takie jak np. kondensacja związków litu N-cykloheksyloimin ketonów o wzorze ogólnym 4 z piperydonem o wzorze ogólnym 3, następnie kwaśna hydroliza jak i przyłączenie wody do podstawionego zgodnie z definicją R_1 4-propinylo-4-piperydynolu w zawierającym jony rtęci roztworze wodnym, zakwaszonym kwasem mineralnym. Również te sposoby można przez podwyższenie temperatury i (albo) stężenia kwasu łatwo zmodyfikować, żeby zamiast związku hydroksylowego o wzorze ogólnym 2, powstawały bezpośrednio nienasycone związki o wzorze ogólnym 1. Sposoby te będą szczegółowo niżej wyjaśnione.

Związki o wzorze ogólnym 1 można, jak już wspomniano, w nieoczekiwanie prosty sposób wytwarzać również przez reakcję 4-piperydonu o wzorze ogólnym 3 z ketonem o wzorze ogólnym 4, przy czym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, w obecności występującej w fazie jednorodnej lub hete-

rogenicznej zasadowej lub kwaśnej substancji, w podwyższonej temperaturze.

Jako zasadowe środki kondensujące stosuje się, podobnie jak przy wytwarzaniu związków o wzorze 2, z jednej strony nieorganiczne zasady jak wodorotlenek sodowy i organiczne zasady jak piperidyna, piperazyna i w środowisku bezwodnym lub w nieobecności rozpuszczalnika także alkoholany metalu alkalicznego, a z drugiej strony zasadowe wymieniacze jonów, zwłaszcza te z czwartorzędowymi grupami amoniowymi, jak np. Amberlite JRA 400 (04°), oraz słabsze zasadowe jak Amberlite IR 4B, które można stosować w procesie periodycznym ewentualnie w ciągłym. Jako środowisko reakcyjne można stosować w zależności od rozpuszczalności produktów wyjściowych np. wodę, zawierającą wodę lub bezwodny niższy alkohol lub inny polarny rozpuszczalnik. Przykładem kwaśnych środków kondensujących są sole amonowe, np. octan amonu sam lub w połączeniu z kwasem octowym i ewentualnie z obojętnym rozpuszczalnikiem takim jak benzen oraz kwaśne wymieniacze jonów, jak np. Amberlite IR 120 (postać H⁺) w wodzie lub w zawierającym wodę niższym alkanolu, jako w środowisku reakcyjnym.

Kondensacja zachodzi korzystnie w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, to znaczy najkorzystniejszy zakres temperatur leży w granicach 80–120°.

W niższych temperaturach koło 60° i poniżej otrzymuje się jako produkty reakcji na ogół odpowiednie związki hydroksylowe, które zamiast podwójnego wiązania cyklicznego zawierają w położeniu 4 grupę hydroksylową i dodatkowy atom wodoru w położeniu 3 pierścienia pirydynowego. Naturalnie odszczepienie wody nie jest zależne tylko od temperatury reakcji lecz także od rodzaju produktów wyjściowych, środków kondensujących i rozpuszczalników oraz od stężenia i czasu trwania reakcji, tak że wymienioną dolną granicę temperatury 80° dla powstawania nienasyconych związków o wzorze ogólnym 1, jak również wymienioną górną granicę 60° dla otrzymywania odpowiednich związków hydroksylowych należy traktować jako dane orientacyjne.

Nieoczekiwany i dla powodzenia wymienionego poprzednio sposobu rozstrzygającym jest stwierdzenie, że przy mieszaninach ketonów o wzorze ogólnym 3 i 4, zawierających zarówno zdolne do reakcji grupy karbonylowe jak i grupy metylenowe, w różnych warunkach kondensacji aldolowej samokondensacja składników reakcji w stosunku do mieszanej kondensacji zachodzi w takim tylko stopniu, że jako produkty główne powstają związki o wzorze ogólnym 1, podczas gdy przy kondensacji aldolowej z dwoma różnymi składnikami reakcji na ogół tylko wtedy można oczekiwać jednorodnych produktów reakcji, gdy kondensuje się aldehyd z ketonem lub innym, różnego rodzaju aldehydem.

Przykłady produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 3 i 4 już były podane wyżej w związku z najpierwszym podanym sposobem wytwarzania.

Związki o wzorze ogólnym 1 można również wytwarzać analogicznym wielostopniowym sposo-

bem, który proponowano zamiast kondensacji aldolowej nie dającej się bezpośrednio przeprowadzić między ketonem i aldehydem do odpowiedniego nienasyconego aldehydu.

Według tego sposobu ketoiminy (zasadę Schiff'a) o wzorze ogólnym 5, w którym R₁ oznacza resztę węglowodorową, zwłaszcza cykloheksylową, R₂ i R₃ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1, przeprowadza się w związek metalu alkalicznego zwłaszcza w związek litu i ten ostatni wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym R₁ ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1 dla R₁, z wyjątkiem wodoru, R₄ ma znaczenie również tam podane w warunkach bezwodnych i otrzymany addukt o wzorze ogólnym 7, w którym M oznacza atom metalu alkalicznego, zwłaszcza atom litu, R₁, R₂, R₃ i R₄ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 6 lub 1 hydrolizuje się, zwłaszcza w kwaśnym środowisku. Na przykład ketoiminę o wzorze ogólnym 5 można przeprowadzić w absolutnym eterze za pomocą dwuizopropylaminolitu, otrzymanego z fenylolitu i dwuizopropylaminy w eterze, na zimno w związek litu, po czym utworzony związek litu, również na zimno w takim samym środowisku wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 6.

Z otrzymanego adduktu o wzorze ogólnym 7 najpierw za pomocą wody uwalnia się odpowiedni związek hydroksylowy, który hydrolizuje się np. za pomocą 2n kwasu siarkowego w podwyższonej temperaturze od 80° do temperatury wrzenia. W niższych temperaturach np. 60° i jeszcze niższych nie występuje przy podanym stężeniu kwasu odszczepienie wody w ogóle lub zachodzi niecałkowicie. W razie życzenia można do hydrolizy stosować także rozcieńczony kwas solny lub ewentualnie przy obniżeniu temperatury reakcji i (albo) czasu jej trwania bardziej stężony kwas siarkowy, np. stężony kwas siarkowy przy temperaturze 60°.

Stosowane jako produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 5 ketoiminy można otrzymywać np. przez ogrzewanie odpowiedniego ketonu z I-rzędową aminą, zwłaszcza cykloheksylaminą w destylującym z wodą azeotropowo obojętnym rozpuszczalniku, takimi jak toluen, przy wydzielaniu się uwolnionej wody. Niektóre ketoiminy można oczyścić przez destylację w próżni, inne nie destylują bez rozkładu, wobec czego stosuje się je dalej jako produkty surowe.

Według jeszcze innego sposobu otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1, w którym reszta R₁ w miejscu wiązania z grupą karbonylową wykazuje grupę metylenową, przez traktowanie związku o wzorze ogólnym 8, w którym R₁ oznacza resztę, która przy wprowadzeniu grupy metylenowej —CH₂— odpowiada znaczeniu podanemu wyżej dla R₁, a R₂, R₃ i R₄ ma wyżej podane znaczenie, co najmniej 84%-wym kwasem siarkowym, zawierającym jon rtęciowy. Traktowanie w celu przyłączenia wody do potrójnego wiązania i odszczepienia wody w pierścieniu piperidynowym prowadzi się w temperaturze pokojowej lub umiarkowanie podwyższonej np. około 60°. Temperatura

reakcji przy wyższym stężeniu kwasu może być niższa, i (albo) czas reakcji krótszy.

Niektóre związki wyjściowe o wzorze ogólnym 8, w którym R_2 i R_3 oznacza wodór, są opisane we francuskim opisie patentowym 665 M (patent na lek), a inne związki tego typu można wytwarzać w tam podany sposób, to znaczy przez reakcję bromku propargilu z amalgamowanym magnezem, cynkiem lub glinem w mieszaninie czterowodorofuranu i toluenu i kondensację utworzonego związku metaloorganicznego z podstawionym zgodnie z definicją R_1 i R_4 4-piperydonem. Zamiast bromku propargilu można stosować analogiczne związki np. 3-bromo-1-butyne i 1-bromo-2-butyne, które dostarczają produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 8, o resztach R_2 i (albo) R_3 różnych od wodoru. Sposób opisany w wymienionym francuskim opisie patentowym można korzystnie zmodyfikować, stosując zamiast amalgamowanego chlorkiem rtęci grysiku glinowego, grysik glinowy amalgamowany najpierw metaliczną rtęcią, a następnie traktowany chlorkiem rtęci.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 oznacza atom wodoru, można wytwarzać np. według poprzednio podanego sposobu, stosując podwójną molową ilość bromku propargilu lub jego analogu i odpowiednio zwiększoną ilość metalu.

Odmiana tego sposobu polega na tym, że zamiast związku o wzorze ogólnym 8, związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 , R_2 , R_4 i R_3 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1 lub 8, traktuje się wodnym roztworem kwasu mineralnego, zawierającym jony rtęci. Jako wodny kwas mineralny można stosować np. kwas siarkowy jak w poprzednim sposobie lub 15–36%-wy kwas solny. Odszczerpienie wody jako dodatkowa reakcja odpada tutaj, natomiast kwas siarkowy w warunkach łagodniejszych od warunków w poprzednio podanym sposobie może spowodować uwodnienie podwójnego wiązania i utworzenie związku podanego jako produkt wyjściowy w pierwszym z omawianych sposobów, o wzorze ogólnym 2. Z tego względu przy stosowaniu kwasu siarkowego należy na ogół przestrzegać takiego samego stężenia i temperatury jak w poprzednim sposobie. Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 9 otrzymuje się ze związków o wzorze 8 przez odszczerpienie wody, analogicznie do pierwszego podanego sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1.

Wreszcie można związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór wytwarzać przez reakcję zdolnego do reakcji estru związku o wzorze ogólnym 10, w którym R'_1 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 6. Reakcja następuje w temperaturze pokojowej lub umiarkowanie podwyższonej, w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku, takim jak np. etanol, aceton, octan etylu lub dwumetyloformamid. Reakcję ewentualnie można przyspieszyć przez dodanie środka wiążącego kwas, jak np. węglan potasu i (albo) jodku potasu. Jako zdolne do reakcji estru odpowiednie są szczególnie estry kwasów chlorowcowodowych, jak bromki, chlorki i jodki, dalej estry

kwasu arylosulfonowego, np. ester kwasu p-toluenosulfonowego, jak i łatwo dostępne estry kwasu siarkowego np. siarczan dwumetylu i siarczan dwuetylu.

Otrzymane sposobem według wynalazku zasady tworzą z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami sole krystaliczne o działaniu uśmierzającym i przeciw kaszlowi. Sole mogą służyć również do oczyszczania zasad. Jako kwasy stosuje się kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etynodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas mlekowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas fenylooctowy i kwas migdałowy.

Następujące przykłady wyjaśniają przeprowadzenie sposobu według wynalazku, nie ograniczając zakresu wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) Do mieszaniny 120 g obojętne-go przemylego Amberlite'u IRA 400 (OH^-) który uprzednio mieszano w ciągu 15 godzin z 2n ługiem sodowym w temperaturze pokojowej i 176 g acetonu podczas energicznego mieszania wkrapla się w ciągu 5 godzin 67,8 g 1-metylo-4-piperydonu w temperaturze pokojowej i mieszaninę dalej miesza 19 godzin. Następnie wymieniaj jonów odsąca się, przemywa metanolem i przesącza odparowuje w wyparce obrotowej w próżni. Szybko produkt destyluje się w wysokiej próżni. Otrzymuje się 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon o temperaturze wrzenia 75° przy 0,1 mm Hg. W celu przeprowadzenia w sól, zasadę tę rozpuszcza się w acetonie i podczas mieszania dodaje nasycony roztwór kwasu cytrynowego w acetonie aż do reakcji kwaśnej. Wytrąconą sól odsąca się i z acetonu (metanolu) przekrystalizowuje. Cytrynian 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu topnieje w temperaturze $103\text{--}105^\circ$.

b) 5,1 g 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 50 ml chlorku acetylu. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w wyparce obrotowej, pozostałość zadaje lodem, alkaliczuje stężonym wodorotlenkiem potasowym i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość destyluje, przy czym produkt reakcji wrze w temperaturze $65\text{--}68^\circ$ przy 0,01 mm Hg.

Destylat rozpuszcza się w acetonie i podczas mieszania stopniowo zadaje nasyconym roztworem kwasu cytrynowego w acetonie, aż do reakcji kwaśnej (pH 4) roztworu. Wytrącony cytrynian 1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanonu odsąca się i z metanolu (acetonu) przekrystalizowuje. Temperatura topnienia $153\text{--}154^\circ$.

Według poprzednio opisanego sposobu można wytwarzać np. następujące związki:

1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-butanon, cytrynian topnieje w temperaturze $135\text{--}136^\circ$,

z 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-butanonu, o temperaturze wrzenia 95° przy 0,01 mm Hg (cytrynian topnieje w temperaturze 145—146°),

1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-piperydylo)-2-pentanon, cytrynian topnieje w temperaturze 131—133°),

z 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-pentanonu, o temperaturze wrzenia 119—121° przy 0,003 mm Hg (cytrynian topnieje w temperaturze 126—128°),

1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-3-metylo-2-butanon, cytrynian topnieje w temperaturze 122—123°),

z 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-3-metylo-2-butanonu — o temperaturze wrzenia 85° przy 0,005 mm Hg (cytrynian topnieje w temperaturze 132—134°),

1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-heksanon, cytrynian topnieje w temperaturze 117—119°),

z 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-heksanonu, o temperaturze wrzenia 116—118° przy 0,01 mm Hg;

1-(1', 3'-dwumetylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon, cytrynian topnieje w temperaturze 120°),

z 1-(1', 3'-dwumetylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu, cytrynian topnieje w temperaturze 120°),

2-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-cykloheksanon, cytrynian topnieje w temperaturze 126—129°),

z 2-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-cykloheksanonu, o temperaturze wrzenia 125° przy 0,01 mm Hg,

2-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-6-metylo-cykloheksanon, o temperaturze topnienia 95—96°),

z 2-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-6-metylocykloheksanonu, o temperaturze wrzenia 119—124° przy 0,002 mm Hg,

1-(1'-n-propylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon chlorowodorek, o temperaturze topnienia 148—149°),

z 1-(1'-n-propylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu, o temperaturze wrzenia 80—82° przy 0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 137—139°),

1-(1'-n-heksylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon,

z 1-(1'-n-heksylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu, o temperaturze wrzenia 98° przy 0,005 mm Hg,

1-(1'-benzylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon, chlorowodorek topnieje w temperaturze 184—186°),

z 1-(1'-benzylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu, chlorowodorek topnieje w temperaturze 166—168°),

1-[1'-(β-feniloetylo)-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo]-2-propanon, chlorowodorek topnieje w temperaturze 177—179°),

z 1-[1'-(β-feniloetylo)-4'-hydroksy-4'-piperydylo]-2-propanonu, chlorowodorek topnieje w temperaturze 127—129°),

1-(1'-allilo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon o temperaturze wrzenia 74—80° przy 0,01 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 75—78°),

z 1-(1'-allilo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu, cytrynian topnieje w temperaturze 75—78°),

α-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-acetofenon, cytrynian topnieje w temperaturze 143—145°),

z α-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-acetofenonu, o temperaturze wrzenia 123—125°, chlorowodorek topnieje w temperaturze 146—147°),

1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-3-fenilo-2-propanon,

z 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-pirydylo)-3-fenilo-2-propanonu, o temperaturze wrzenia 132—135°, przy 0,003 mm Hg i 1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-3-benzylideno-2-propanon,

z 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-3-benzylideno-2-propanonu, cytrynian topnieje w temperaturze 165—167°).

Przykład II. 3 g 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 30 ml bezwodnika octowego w ciągu 3 godzin, następnie odparowuje mieszaninę reakcyjną w próżni, pozostałość zadaje wodą, alkalizuje stężonym ługiem potasowym i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy osusza się nad siarczanem sodowym i odparowuje, pozostałość destyluje, a otrzymany produkt reakcji o temperaturze wrzenia 65—68° przy 0,01 mm Hg przeprowadza w opisany w przykładzie I cytrynian 1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanonu.

Przykład III. 3 g 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu ogrzewa się z 10 ml stężonego kwasu siarkowego w ciągu 30 minut do temperatury 60°. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się na lód, otrzymany roztwór w kwasie siarkowym alkalizuje się stężonym wodorotlenkiem potasowym i ekstrahuje chloroformem.

Roztwór chloroformowy osusza się nad siarczanem sodowym i odparowuje, a pozostałość w wysokiej próżni destyluje. Otrzymany produkt reakcji o temperaturze wrzenia 65—68° przy 0,01 mm Hg przeprowadza w opisany w przykładzie I cytrynian 1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanonu.

Przykład IV. 3 g 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu ogrzewa się z 10 g kwasu polifosforowego w ciągu 5 godzin do temperatury 120°. Po oziębieniu rozkłada się mieszaninę reakcyjną lodem i przerabia jak w przykładzie III. Otrzymuje się tam wymieniony cytrynian.

Przykład V. 2 g 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu ogrzewa się do wrzenia w 10 ml absolutnego chloroformu z 1,73 g tlenochlorku fosforu w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozkłada się lodem i w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III dalej przerabia ażeby osiągnąć tam wymieniony cytrynian.

Stosując zamiast tlenochlorku fosforu 1,32 g chlorku tionylu lub 1,51 g trójlorku fosforu można postępować całkowicie tak samo.

Przykład VI. 2 g 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną za 10 ml piperydyny w ciągu 20 godzin po czym piperydynę oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje lu-
giem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Roz-
twór chloroformowy suszy się nad siarczanem so-
dowym i odparowuje, pozostałość destyluje w wy-
sokiej próżni i produkt reakcji o temperaturze
wrzenia 65—68° przy 0,01 mm Hg przeprowadza
w cytrynian 1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-
4'-pirydylo)-2-propanonu o temperaturze topnie-
nia 153—154° (porównaj z przykładem I).

Przykład VII. 2 g 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu ogrzewa się z 10 ml
1 n wodorotlenku sodowego do temperatury 60°
w ciągu 6 godzin. Po oziębieniu ekstrahuje się
chloroformem i postępuje dalej jak w przykładzie
VI w celu otrzymania wymienionego tam cytry-
nianu.

Przykład VIII. 2 g 1-(1'-metylo-4'-acetoksy-4'-piperydylo)-2-propanonu ogrzewa się z 10 ml
1 n wodorotlenku sodowego w ciągu 5 godzin do
temperatury 70°, a następnie 5 godzin do tempe-
ratury 90°. Po oziębieniu ekstrahuje chloroformem
i przerabia dalej tak jak w przykładzie VI, w celu
otrzymania wymienionego tam cytrynianu.

Zamiast związku acetoksyłowego można stoso-
wać także 2 g 1-(1'-metylo-4'-propionyloksy-4'-
piperydylo)-2-propanonu.

Przykład IX. 2 g 1-(1'-metylo-4'-acetoksy-4'-piperydylo)-2-propanonu pozostawia się z 5 ml
stężonego kwasu siarkowego na 15 godzin, po
czym ogrzewa do temperatury 60° w ciągu 15
minut. Po rozłożeniu lodem i przeróbce jak w
przykładzie III otrzymuje się wymieniony tam cy-
trynian.

Zamiast powyższego związku acetoksyłowego
można również stosować 2 g 1-(1'-metylo-4'-pro-
pionyloksy-4'-piperydylo)-2-propanonu.

Przykład X. a) 12 g drobno sproszkowanego
chlorowodoru 4-piperydynolu dodaje się do 20 g
drobno sproszkowanego wodorotlenku sodowego w
80 ml chloroformu w temperaturze —20°. Następ-
nie powoli dodaje się 2 ml wody, przy czym tem-
peratura wzrasta. Przez oziębianie pozwala się
temperaturze przekroczyć 10°. Dodaje się siarczan
sodowy, mieszaninę reakcyjną sący i przesącz
odparowuje w wyparce obrotowej, a na koniec
w ciągu 5 minut w wysokiej próżni, przy czym
pozostaje 4-piperydynol.

9 g magnezu wprowadza się do 20 ml absolut-
nego eteru, dodaje 0,1 chlorku rtęci i w tempera-
turze od —10° do —5° wkrapla 44,5 g bromku
propargilu w 100 ml absolutnego eteru. Następnie
miesza jeszcze 20 minut w temperaturze —5°. W
temperaturze od —5° do 0° wkrapla się 28,95 g
4-piperydynolu w 250 ml absolutnego benzenu,
przy czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, po
czym 30 minut miesza się w temperaturze 0°,
a następnie około 14 godzin w temperaturze poko-
jowej. Dodaje się lód i lodowaty kwas octowy
oddziela fazę benzenową i ekstrahuje 2 n kwasem
octowym. Roztwory w kwasie octowym łączy się,
wyrzasa z eterem i alkaliczuje. Uwolnioną zasadę

ekstrahuje się chloroformem, roztwór chloroformo-
wy suszy i odparowuje, przy czym pozostaje 9,3 g
oleju. Po destylacji otrzymuje się olej o tempera-
turze wrzenia 100—140° przy 0,05 mm Hg (łaźnia
powietrzna), który krystalizuje. Otrzymany 4-(2'-
propinylo)-4-piperydynol topnieje w temperatu-
rze 76—78°.

b) 1,6 g produktu z pod a) pozostawia się na 3
godziny z 16 ml 2 n kwasu siarkowego i 200 mg
siarczanu rtęci, w temperaturze pokojowej. Mie-
szaninę reakcyjną alkaliczuje się i ekstrahuje chlo-
roformem, roztwór chloroformowy osusza i odpa-
rowuje. Pozostałość destyluje się przy czym otrzy-
muje (4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2'-propanon, o
temperaturze topnienia 98—100°.

c) 1 g 1-(4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propano-
nu rozpuszcza się w 5 ml stężonego kwasu siar-
kowego, przy czym występuje podniesienie tempe-
ratury i ciemne zabarwienie. Roztwór ogrzewa się
jeszcze 5—10 minut do temperatury 60—80°.

Następnie wylewa się do lodu i alkaliczuje stę-
żonym wodorotlenkiem sodowym, po czym ekstra-
huje chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu
roztworu otrzymaną pozostałość destyluje się w
wysokiej próżni. 1-(1'-2', 3' 6'-tetrahydro-4'-piry-
dylo)-2-propanon przechodzi w temperaturze 80—
90° łaźni powietrznej przy 0,01 mm Hg.

Przykład XI. 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu
ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną
z 21,6 g 2-butanonu i 30 g Amberlite'u IRA 400
(postać OH²) uprzednio mieszanego w ciągu 15 go-
dzin z 2 n wodorotlenkiem sodowym. Następnie
wymieniacz jonów odsacza się, przesącz odparow-
uje, a pozostałość destyluje w wysokiej próżni,
przy czym otrzymuje się 1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-
tetrahydro-4'-pirydylo)-2-butanon o temperaturze
wrzenia 110—118° przy 12 mm Hg. Analogicznie
jak w przykładzie I otrzymuje się cytrynian, o
temperaturze topnienia 135—136°.

Przykład XII. a) 11,3 g (0,1 mola) 1-metylo-
4-piperydonu ogrzewa się do wrzenia z 21,6 g
(0,3 mola) 2-butanonu, 4 g octanu amonu i 5,2 g
lodowatego kwasu octowego w kwasie octowym
lodowatym w 60 ml absolutnego benzenu w ciągu
15 godzin. Następnie benzen odparowuje się, pozo-
stałość alkaliczuje i ekstrahuje chloroformem. Roz-
twór chloroformowy suszy i odparowuje. Za po-
mocą destylacji w wysokiej próżni otrzymuje się
1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-
butanon jako olej, o temperaturze wrzenia 65—75°
przy 0,01 mm Hg. Cytrynian topnieje w tempera-
turze 135—136° (porównaj przykłady I i XI).

b) W analogiczny sposób wytwarza się 1-(1'-me-
tylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-pentanon
o temperaturze wrzenia 60—67° przy 0,01 mm Hg.
Cytrynian topnieje w temperaturze 134—136°, po-
równaj przykład I.

Przykład XIII. a) 120 g acetofenonu ogrzewa
się w oddzielaczu wody z 99 g cykloheksyloaminy
w 300 ml absolutnego toluenu w ciągu 20 godzin.
Żółty roztwór reakcyjny odparowuje się, a pozo-
stałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym
otrzymuje się zasadę Schiff'a acetofenonu —N-cy-
kloheksyloiminy o temperaturze wrzenia 90—91°
przy 0,001 mm Hg.

b) W kolbie trójszyjnej w atmosferze azotu umieszcza się 0,6 g litu w 100 ml absolutnego eteru i podczas mieszania wkrapla około jedną trzecią roztworu 6,75 g bromobenzenu w 50 ml absolutnego eteru. Przez ogrzewanie za pomocą łaźni wodnej reakcja rozpoczyna się, wówczas wkrapla się resztę bromobenzenu. Ciemno-brunatny roztwór ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Otrzymany roztwór fenylolitu wlewa się do kolby czteroszylnej i oziębia do temperatury -10° . Podczas mieszania wkrapla się 4,35 g dwuizopropylloaminy w 5 ml absolutnego eteru w ciągu 15 minut, przy czym tworzy się zielonkawa zawiesina. Po dalszych 10 minutach wkrapla się 8,5 g otrzymanej według a) zasady Schiff'a w 10 ml absolutnego eteru, w temperaturze 0° i całość miesza dalej 15 minut. Następnie wkrapla się 4,8 g 1-metylo-4-piperydonu w 5 ml absolutnego eteru i mieszaninę miesza dalej w ciągu 15 godzin, po czym rozkłada wodą, utworzone fazy rozdziela, warstwę eterową przemywa wodą, suszy i odparowuje. Krystaliczną breję miesza z eterem i przesącza. Otrzymana α -(1-metylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-acetofenono-N-cykloheksyloimina topnieje w temperaturze $110-111^{\circ}$.

c) 0,5 g produktu otrzymanego sposobem opisanym pod b) ogrzewa się z 5 ml stężonego kwasu siarkowego w ciągu 30 minut do temperatury 60° . Następnie mieszaninę reakcyjną alkalizuje i ekstrahuje chloroformem, suszy i odparowuje. Po destylacji w wysokiej próżni otrzymuje się α -(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-piperydylo)-acetofenon, którego cytrynian topnieje w temperaturze $143-145^{\circ}$ (porównaj przykład I).

Przykład XIV. a) 4,05 g grysiku glinowego zadaje się 10 g rtęci i za pomocą mieszadła dokładnie miesza, niezużyta rtęć dekantuje, a zamalgowany glin ogrzewa krótko do wrzenia w 25 ml tetrahydrofuranu i 15 ml absolutnego benzenu z 15 mg chlorku rtęci, po czym 15 minut miesza. Następnie w temperaturze $50-60^{\circ}$ z całej ilości 20,5 ml bromku propargilu dodaje się bez rozpuszczalnika tyle, żeby zapoczątkować reakcję, temperatura wzrasta do 70° , po czym dodaje się pozostały bromek propargilu rozcieńczony 35 ml absolutnego benzenu. Mieszaninę miesza dalej 30 minut. Następnie w temperaturze $20-25^{\circ}$ wkrapla się powoli 50 g 1-(β -fenyloetylo)-4-piperydonu w 150 ml absolutnego benzenu podczas oziębiania lodem i mieszaninę miesza dalej 15 godzin. Rozkłada lodem i 2 n kwasem solnym, oddziela wodną fazę prze mywa chloroformem i alkalizuje stężonym wodorotlenkiem sodowym. Uwolnioną zasadę ekstrahuje się chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje, a pozostałość destyluje. Otrzymuje się 1-(β -fenyloetylo)-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol, o temperaturze wrzenia $130-140^{\circ}$ przy 0,03 mm Hg.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

1-benzyl-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol, o temperaturze wrzenia $128-135^{\circ}$ przy 0,03 mm Hg,

1-metylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol, o temperaturze topnienia $91-93^{\circ}$,

1 - metylo-4-(1'-metylo-2'-propinylo)-4-piperydynol, o temperaturze wrzenia $75-78^{\circ}$ przy 0,01 mm Hg,

1-etylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol,

1-n-butylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol,

1-n-dodecylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol,

1-(α -metylo- β -fenyloetylo)-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol,

1-(γ -fenylopropylo)-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol.

b) 12 g 1-(β -fenyloetylo)-4-(2'-propinylo)-4-piperydynolu wprowadza się powoli do 35 ml stężonego kwasu siarkowego, zawierającego 350 mg siarczanu rtęci i mieszaninę ogrzewa do temperatury 50° w ciągu 6 godzin, następnie wlewa na lód, alkalizuje stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy prze mywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje, a pozostałość destyluje w wysokiej próżni.

1-(1'-(β -fenyloetylo)-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo-2-propanon przechodzi przy temperaturze 140° przy 0,01 mm Hg. Z roztworu zasady w izopropanolu (eterze wytrącony za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru chlorowodorek topnieje po przekrystalizowaniu z izopropanolu (eteru w temperaturze $177-179^{\circ}$, (porównaj przykład I).

W analogiczny sposób otrzymuje się np. następujące związki:

1-(1'-benzyl-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo)-2-propanon, chlorowodorek o temperaturze topnienia $184-186^{\circ}$,

1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia $65-68^{\circ}$ przy 0,01 mm Hg, cytrynian o temperaturze topnienia $153-154^{\circ}$ (otrzymany analogicznie jak w przykładzie I).

3-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo)-2-butanon, o temperaturze wrzenia 55° przy 0,01 mm Hg, cytrynian o temperaturze topnienia $105-107^{\circ}$,

1-(1'-etylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo)-2-propanon cytrynian o temperaturze topnienia $131-132^{\circ}$,

1-(1'-n-butylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo)-2-propanon,

1-(1'-n-dodecylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo)-2-propanon.

1-[1'-(α -metylo- β -fenyloetylo)-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo]-2-propanon,

1-[1'- γ -fenylopropylo)-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo]-2-propanon.

Przykład XV. 8,35 g 1-metylo-4-(1'-metylo-2'-propinylo)-4-piperydynolu (patrz przykład XIV a) wprowadza się powoli podczas oziębiania do 25 g 84%-wego kwasu siarkowego i 0,4 g siarczanu rtęci i miesza 24 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę wlewa się na lód, alkalizuje stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy prze mywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy, odparowuje i destyluje pozostałość. 3-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pi-rydylo)-2-butanon przechodzi przy $0,01$ mm Hg w temperaturze 55° .

Cytrynian, o temperaturze topnienia 105—107°, porównaj przykład XIV b).

Według sposobów opisanych w przykładach XIV i XV można otrzymywać np. następujące związki:

1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-butanon, cytrynian o temperaturze topnienia 135—136°,

1-(1'-metylo-, 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-pentanon, cytrynian o temperaturze topnienia 131—133°,

1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-heksanon, cytrynian o temperaturze topnienia 117—119°,

1-(1'-n-propylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon, chlorowodorek o temperaturze topnienia 148—149°.

Przykład XVI. a) 8,85 g 1-etylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynolu rozpuszcza się w 90 ml absolutnego chloroformu i wkrapla podczas mieszania 4 ml chlorku tionylu. Podczas samoogrzewania roztwór zabarwia się na ciemno. Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 4 godzin. Po odparowaniu w wyparce obrotowej pozostałość alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się, odparowuje i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Otrzymuje się 1-etylo-4-(2'-propinylo)-1, 2, 3, 6-tetrahydropirydynę, o temperaturze wrzenia 60—66° przy 0,01 mm Hg. Cytrynian o temperaturze topnienia 127—128°.

b) 1 g surowej 1-etylo-4-(2'-propinylo)-1, 2, 3, 6-tetrahydro-pirydyny, zanieczyszczonej 1-etylo-4-(2'-propinyleno)-piperydyną, ogrzewa się z 4 ml 25%-wego kwasu siarkowego i 50 mg siarczanu rtęci (II) w ciągu 4 godzin podczas mieszania, do temperatury 60°. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną alkalizuje się i ekstrahuje chloroformem, roztwór chloroformowy suszy się, odparowuje i pozostałość destyluje w próżni. Frakcję przechodzącą w temperaturze 95—100° przy 12 mm Hg rozpuszcza się w acetonie i acetonowym roztworze kwasu cytrynowego doprowadza do wartości pH 4. Surowy cytrynian odsadza się i przekrystalizowuje w acetonie (metanolu). Otrzymany cytrynian 1-(1'-etylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanonu topnieje w temperaturze 131—132° (porównaj przykład XIV). Ług macierzysty zawiera cytrynian 1-(1'-etylo-4-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu.

Przykład XVII. 2 g 1-(1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-piperydylo)-2-propanonu (porównaj przykład X) rozpuszcza się w 8 ml etanolu zadaje się 6 ml bromku benzylu i pozostawia na 24 godziny. Następnie reagujący kwaśno roztwór wytrząsa się z eterem, wodną fazę alkalizuje i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się, odparowuje i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. 1,1'-benzylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon przechodzi przy 0,01 mm Hg w temperaturze 120—140° (łaźnia powietrzna). Chlorowodorek topnieje w temperaturze 184—186° (porównaj przykład I).

W analogiczny sposób otrzymuje się np.:

1-(1'-allilo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 70—80° przy 0,01 mm Hg, cytrynian 75—78°, przy stosowaniu

4 ml bromku allilu, i 1-(1'-metylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 65—68° przy 0,01 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 153—154°, przy stosowaniu 3 ml jodku metylu.

Przykład XVIII. 2 g 1-(1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanonu (porównaj przykład X) ogrzewa się do wrzenia z 4 g bromku γ -fenylopropylu, 1 g jodku potasu i 1 g węglanu potasu w 25 ml acetonu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się, zadaje małą ilość wody i alkaliczny roztwór ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się, odparowuje w próżni, pozostałość destyluje w wysokiej próżni, przy czym otrzymuje się 1-1'-(γ -fenylopropylo)-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo-2-propanon. W analogiczny sposób otrzymuje się np. 1-(1'-cyklopropylometylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon stosując 5 g metylujodku cyklopropanu (J. Amer. Chem. Soc. 85, 1886 1963), 1-(1'-n-heksylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon stosując 4 ml bromku n-heksylu i 1-(1'-n-dodecylo-1', 2', 3', 6'-tetrahydro-4'-pirydylo)-2-propanon, stosując 8 ml bromku n-dodecylo.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, resztę alkilową o najwyższej 12 atomach węgla, resztę alkenylową o 3—5 atomach węgla, resztę cyklopropylometylową lub resztę fenyloalkilową o 7—9 atomach węgla, R_2 oznacza wodór lub resztę metylową, R_3 oznacza resztę alkilową o najwyższej 4 atomach węgla, resztę fenylo-alkilową, resztę fenyloalkilową o 7—9 atomach węgla, resztę styrylową lub razem z R_2 ewentualnie podstawioną grupą metylową resztę od trój- do heksametylenowej, a R_4 oznacza wodór lub resztę metylową **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza wodór lub resztę acylową, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie traktuje się środkiem odszczepiającym wodę lub też wiążącym kwas, w zależności od znaczenia X lub w celu odszczepienia X—OH poddaje działaniu wysokiej temperatury i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza ewentualnie w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że 4-piperydon o wzorze ogólnym 3 wprowadza się w reakcję z ketonem, o wzorze ogólnym 4, w których R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1, w obecności zasadowej lub kwaśnej substancji znajdującej się w jednorodnej lub heterogenicznej fazie, w temperaturze co najmniej 60°C i ewentualnie otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że ketoiminę o wzorze ogólnym 5, w którym R_5 oznacza resztę węglowodorową, zwłaszcza resztę cykloheksylową, a R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1 przeprowadza w

związek z metalem alkalicznym, zwłaszcza z litem i otrzymany związek wprowadza w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym R'_1 ma znaczenie podane dla R_1 z wyjątkiem wodoru, a R_4 ma znaczenie podane w zastrz. 1, w warunkach bezwodnych, otrzymany addukt o wzorze ogólnym 7, w którym M oznacza atom metalu, zwłaszcza litu, a R'_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podanej wyżej ewentualnie w 1 zastrz. hydrolizuje się zwłaszcza w kwaśnym środowisku i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 8, w którym R'_3 oznacza resztę, która przy wprowadzeniu grupy metylenowej $—CH_2—$ odpowiada definicji podanej dla R_3 w 1 zastrz., R_1 , R_2 i R_4 mają znaczenie podane w 1 zastrz., traktuje się co najmniej 84%-wym kwasem siarkowym zawierającym jony rtęci i otrzymany związek, o

wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1 ewentualnie w zastrz. 4, traktuje wodnym kwasem mineralnym, zawierającym jony rtęci i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym i organicznym kwasem.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o podanym w zastrz. 1 wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, a R_2 , R_3 i R_4 mają tam podane znaczenie wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem związkem o wzorze ogólnym 10, w którym R'_1 ma znaczenie podane w zastrz. 2 i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza ewentualnie w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

