



004a 29/
BIBLIOTEKA/24

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 41318

Kl. 12 p, 1/01

Société des Usines Chimiques Rhône - Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania nowych estrów piperydylo-(2)-fenylokarbinolu

Patent trwa od dnia 10 września 1957 r.

Pierwszeństwo: 26 września 1956 r. dla zastrz. 1

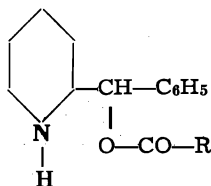
6 lutego 1957 r. dla zastrz. 2

7 lutego 1957 r. dla zastrz. 3

9 sierpnia 1957 r. dla zastrz. 4,5 (Francja)

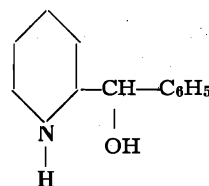
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów piperydylo-(2)-fenylokarbinolu, oraz ich soli.

Estry te odpowiadają wzorowi ogólnemu:



w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o jednym lub dwóch atomach węgla.

Piperydylo-(2)-fenylokarbinol:



posiadający 2 niesymetryczne atomy węgla może w stanie racemicznym występować w dwóch postaciach stereoizometrycznych A i B (K.E. Crook i S.H. Mc Elvain, J. Am. Chem. Soc. 52, 4006 (1930) o następujących cechach charakterystycznych:

- A**

B

Nc1ccccc1CClCc2ccccc2*c1ccccc1C(O)c2ccn(c2)C(=O)*c1ccccc1C(C(=O)O)c2ccncc2

- 2 -

twie jako środki usuwające stany zmęczenia i depresji.

Podane w dalszym ciągu przykłady, nie ograniczając wynalazku, obrazują jak podane wyżej różne metody mogą być przeprowadzane w praktyce.

P r z y k ł a d I. 2 g piperydylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B (temperatura topnienia = $177\text{--}178^{\circ}\text{C}$ (kap.)) zamienia się na chlorowoderek przez rozpuszczenie w bezwodnym eterze, i dodanie roztworu chlorowodoru w eterze. Chlorowoderek wyodsaśnia się, dodaje do niego mieszaninę 20 cm³ chlorku acetylenu i 4,5 cm³ bezwodnika octowego, i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 4 godzin. Produkt odparowuje się pod próżnią i pozostałość rozciera z mieszaniną 30 cm³ acetonu i 60 cm³ eteru. W dalszym ciągu odsącza się, przemywa acetonem, wrzącym metyloetyloketonem i wreszcie eterem.

Otrzymuje się 2,5 g chlorowodoru 1-acetoksy-1-fenylo-1-piperydylo-(2')-metanu, postaci B, o temperaturze topnienia $228\text{--}230^{\circ}\text{C}$ (kap.).

P r z y k ł a d II. Mieszaninę 2,14 g chlorowodoru piperydylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B [temperatura topnienia = $121\text{--}122^{\circ}\text{C}$ (kap.)] i 25 cm³ chlorku propionylu ogrzewa się w ciągu 30 minut w temperaturze 80°C . Początkowo zachodzi rozpuszczanie, a następnie wytrąca się osad.

Mieszaninę odparowuje się do sucha pod próżnią i traktuje tak jak w przykładzie I. Otrzymuje się w ten sposób 2,4 g chlorowodoru 1-propionyloksi-1-fenylo-1-piperydylo-(2')-metanu, wykazującego po przekrystalizowaniu w izopropanolu, temperaturę topnienia $207\text{--}207,5^{\circ}\text{C}$.

P r z y k ł a d III. Do roztworu 300 cm³ chlorku tionylu w 300 cm³ chloroformu, oziębionego lodem, dodaje się po trochu, mieszając i utrzymując temperaturę poniżej 5°C , 150 g chlorowodoru piperydylo-(2)-fenylokarbinolu postaci A. Pod koniec dodawania pozwala się temperaturze wzrosnąć do 20°C , po czym miesza się dalej w ciągu jednej godziny. Następnie dolewa się 1,5 litra eteru, przy czym pomiędzy obu fazami, wodną i organiczną, tworzy się obfity osad krystaliczny. Po zmieszaniu pozostawia się mieszaninę przez noc w lodówce. Po odsączeniu otrzymuje się 155 g chlorowodoru 1-chloro-1-fenylo-1-piperydylo-(2')-metanu o temperaturze topnienia 213°C . 5 g otrzymanego 1-chloro-1-fenylo-1-piperydylo-(2')-metanu rozpuszcza się,

chłodząc, w 50 cm³ wody. Następnie dodaje się 50 cm³ 17%-owego roztworu azotanu srebra. Tworzy się obfity osad. Mieszaninę gotuje się w ciągu jednej godziny, następnie pozostawia do ostygnięcia i strąca nadmiar srebra przez dodanie kwasu solnego. Osad odsącza się i ługi macierzyste alkalizuje. Otrzymuje się 3,3 g piperydylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B. Przez acetylowanie tak jak opisano w przykładzie I, otrzymuje się ten sam produkt co w przykładzie I.

P r z y k ł a d IV. Do roztworu 40 cm³ chlorku tionylu w 40 cm³ chloroformu, oziębionego lodem, dodaje się po trochu, mieszając, 20 g chlorowodoru piperydylo-(2)-fenylokarbinolu, postaci A.

Po dodaniu całej ilości miesza się dalej w ciągu jednej godziny w temperaturze 20°C , po czym całość wlewa się po trochu, mieszając, do 270 g potłuczonego lodu. Mieszaninę ogrzewa się w celu odparowania chloroformu, a następnie gotuje w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór odbarwia się za pomocą węgla, przesącza i przesącza alkalizuje. Otrzymuje się w ten sposób 17 g piperydylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B.

Przez acetylowanie jego chlorowodoru otrzymuje się ten sam produkt co opisany w przykładzie I.

P r z y k ł a d V. 50 g piperydylo-(2)-fenyloketonu redukuje się przy użyciu platyny Adamsa w środowisku lodowatego kwasu octowego, otrzymując 50 g piperydylo-(2)-fenylokarbinolu stanowiącego mieszaninę postaci A i B (temperatura topnienia $136\text{--}137^{\circ}\text{C}$ w bloku Koflera). Produkt ten rozpuszcza się w 500 cm³ chloroformu z domieszką 65,5 cm³ 15%-owego roztworu suchego chlorowodoru w eterze.

Otrzymany roztwór wlewa się do mieszaniny 120 cm³ chlorku tionylu i 150 cm³ chloroformu, utrzymując temperaturę pomiędzy 0°C i $+5^{\circ}\text{C}$. W tej samej temperaturze miesza się przez 15 minut, po czym w ciągu jednej godziny podnosi się temperaturę do temperatury pokojowej. Otrzymaną masę wylewa się następnie na 600 g tłuczonego lodu w 200 cm³ wody. Mieszaninę pozostawia się do czasu dojścia do temperatury pokojowej, po czym gotuje się ją w ciągu jednej godziny, oddestylowując chloroform. Pozostały wodny roztwór odbarwia się węglem, przesącza na gorąco, oziębia przesącza do temperatury oko-

do 0°C, po czym alkaliczuje się na zimno przez dodanie 400 cm³ roztworu sodowego (d = 1,33). Wytrąca się biały produkt, który osadza się, przemycywa wodą i suszy pod próżnią w temperaturze około 80°C. Otrzymuje się w ten sposób 48,5 g produktu o temperaturze topnienia około 170°C, stanowiącego praktycznie czystą postać B piperidylo-(2)-fenylokarbinolu. Przez acetylowanie jego chlorowodoru tak, jak to opisano w przykładzie I, przekształca się go w chlorowodorek 1-acetoksy-1-fenylo-1-piperidylo-(2')-metanu postaci B.

Przykład VI. W ciągu 5 godzin gotuje się pod chłodnicą zwrotną, mieszając, zawieszając 2 g chlorowodoru 1-chloro-1-fenylo-1-piperidylo-(2')-metanu i 6 g octanu srebra w 50 cm³ kwasu octowego. Po pozostawieniu przez noc w spokoju mieszaninę stejsza się pod próżnią. Pozostały olej rozpuszcza się w 4%-owym roztworze chlorowodoru w etanolu, roztwór odbarwia węglem zwierzęcym i wytrąca produkt przez dodanie eteru. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 0,92 chlorowodoru 1-acetoksy-1-fenylo-1-piperidylo-(2')-metanu postaci B.

Przykład VII. 1,25 g lewoskrętnego piperidylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B przeprowadza się w chlorowodorek, który traktuje się mieszaniną 1,25 cm³ chlorku acetylenu i 3,75 cm³ bezwodnika octowego. Mieszaninę pozostawia się przez 2 godziny w temperaturze otoczenia, po czym odparowuje się ją pod próżnią. Pozostałość rozciera się z 10 cm³ acetonu i 70 cm³ bezwodnego eteru. Po przekrystalizowaniu części stałej w mieszaninie metanolu (20 cm³) i eteru (60 cm³) otrzymuje się 1,5 g chlorowodoru lewoskrętnego 1-acetoksy-1-fenylo-1-piperidylo-(2)-metanu postaci B, o temperaturze topnienia = 232°C (kap.);

$[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (c = 0,4, chloroform).

Lewoskrętny piperidylo-(2)-fenylokarbinol postaci B (temperatura topnienia = 149 — 150°C;

$[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 3,5, chloroform),

użyty jako materiał wyjściowy, można otrzymać wychodząc z prawoskrętnego piperidylo-(2)-fenylokarbinolu postaci A [temperatura topnienia = 219 — 220°C (kap.);]

$[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ (c = 3,5, chloroform),

i postępując tak, jak w przykładzie III lub IV. Ostatnio wymieniony karbinol można otrzymać przez uwodornienie w kwasie octowym, w obecności platyny Adamsa, prawoskrętnego piperidy-

lo-(2)-fenylokarbinolu [temperatura topnienia = 64°C (kap.)];

$[\alpha]_D^{20} = +108^\circ$ (c = 4,2, chloroform).

Ten ostatni można otrzymać przez rozdzielanie piperidylo-(2)-fenylokarbinolu za pomocą kwasu α-winowego w etanolu.

Lewoskrętny piperidylo-(2)-fenylokarbinol postaci B można również otrzymać przez rozłożenie produktu racemicznego za pomocą kwasu (-) dwubenzozłoinowego. 19,1 g racemicznego piperidylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B (temperatura topnienia = 178°C) i 35,8 g kwasu (-)dwubenzozłoinowego rozpuszcza się, chłodząc, w 174 cm³ n-propanolu. Mieszaninę, przy bardzo wolnym mieszanym, pozostawia się na przeciąg 21 godzin w temperaturze 20°C. Utworzony osad osadza się, przemycywa trzykrotnie 10 cm³ propanolu i suszy. Otrzymuje się 18,3 g dwubenzozłoinianu piperidylo-(2)-fenylokarbinolu o temperaturze topnienia 143°C i skręcalności;

$[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (c = 1, chloroform).

Po przekrystalizowaniu w propanolu wykazuje on temperaturę topnienia 150°C i skręcalność

$[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (c = 1, chloroform).

Wychodząc z tego dwubenzozłoinianu dochodzi się do lewoskrętnego piperidylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B o temperaturze topnienia 150°C i skręcalności;

$[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$ (c = 3,5, chloroform).

Przykład VIII. Postępując jak w poprzednim przykładzie, lecz wychodząc z prawoskrętnego piperidylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B otrzymuje się chlorowodorek prawoskrętnego 1-acetoksy-1-fenylo-1-piperidylo-(2')-metanu postaci B [temperatura topnienia = 232°C (kap.);]

$[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (c = 0,3, chloroform).

Prawoskrętny piperidylo-(2)-fenylokarbinol postaci B można otrzymać z lewoskrętnego piperidylo-(2)-fenylokarbinolu (temperatura topnienia = 64°C);

$[\alpha]_D^{20} = -108^\circ$ (c = 4,4, chloroform).

Przykład IX. 191 g piperidylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B rozpuszcza się w jednym litrze kwasu octowego. Gdy roztwór stanie się przezroczysty dodaje się do niego 250 cm³ 15%-owego roztworu chlorowodoru w eterze i 210 cm³ bezwodnika octowego. Temperaturę roztworu podwyższa się w ciągu 30 minut z 20°C

50°C, po czym pozostawia się go do ostygnięcia. Wykryształowuje produkt, który odsącza się, przemycia kwasem octowym i suszy pod zwiększonym ciśnieniem. Otrzymuje się w ten sposób 218 g chlorowodoru 1-acetoksy-1-fenyl-piperydylo-(2')-metanu postaci B, identycznego produktem opisanym w przykładzie I.

Przykład X. 5 g 1-acetylo-piperydylo-(2')-fenylokarbinolu postaci A rozpuszcza się w 5 cm³ bezwodnego benzenu i dodaje 60 cm³ 10%-owego roztworu chlorowodoru w eterze.

Wytworzony osad przemycia się eterem i suszy. 1,5 g tego produktu ogrzewa się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 115°C. Tworzy się top, który ponownie krystalizuje.

Otrzymaną masę przemycia się metanolem, następnie bezwodnym eterem. Otrzymuje się ten sposób 0,625 g chlorowodoru 1-acetoksy-1-fenyl-piperydylo-(2')-metanu postaci B.

1-acetylo-piperydylo-(2')-fenylokarbinol postaci B, użyty jako materiał wyjściowy można otrzymać przez ogrzewanie w ciągu 10 minut w temperaturze 70°C mieszaniny 19,1 g piperydylo-(2')-fenylokarbinolu postaci A i 24 cm³ bezwodnego octowego. Masę oziębia się, traktuje wodą i dodaje do niej po trochu kwaśnego węglanu sodowego, aż do uzyskania pH = 6,5. Utworzony ekstrahuje się chloroformem, odparowuje uszczalnik, rozpuszcza pozostałość w benzynie i dodaje eteru naftowego. Otrzymuje się ten sposób 17,8 g 1-acetylo-piperydylo-(2')-fenylokarbinolu postaci A o temperaturze topnienia 148 °C.

Przykład XI. 2 g 1-acetylo-piperydylo-(2')-fenylokarbinolu postaci B (temperatura topnienia = 145°C) rozpuszcza się w 30 cm³ benzenu i dodaje 6 cm³ 15%-owego roztworu chlorowodoru w eterze. Wytworzony osad przemycia się eterem, suszy i doprowadza do temperatury 120°C w ciągu 1 1/2 godziny. Otrzymuje się 2 g chlorowodoru 1-acetoksy-1-fenyl-piperydylo-(2')-metanu postaci B.

Przykład XII. 1 g 1-acetylo-piperydylo-(2')-fenylokarbinolu postaci B rozpuszcza się w mieszance 10 cm³ acetonu i 0,5 cm³ stężonego kwasu solnego. Mieszaninę pozostawia się w spokoju przez przeciąg 2 godzin, otrzymując 0,684 g chlorowodoru 1-acetoksy-1-fenyl-piperydylo-(2')-metanu postaci B.

Przykład XIII. Postępując jak w przykładzie XI, lecz wychodząc z 12 g 1-formylo-piperydylo-(2')-fenylokarbinolu postaci B (tempe-

ratura topnienia = 129°C) otrzymuje się 7,7 g chlorowodoru 1-formyloksy-1-fenyl-piperydylo-(2')-metanu postaci B, o temperaturze topnienia 168 — 169°C.

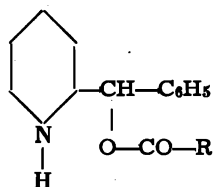
Przykład XIV. 5 g 1-fenyl-1-acetoksy-1-pirydylo-(2')-metanu rozpuszczonych w 50 cm³ czystego kwasu octowego uwodornia się w zwykłej temperaturze i pod normalnym ciśnieniem w obecności 0,5 g platyny Adamsa. Katalizator odsącza się, dodaje 5 cm³ eterowego roztworu chlorowodoru, zawierającego 160 g w litrze, i odparowuje pod próżnią. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 12 cm³ ciepłego metyloetyloketonu. Wytrąca się bezbarwny krystaliczny produkt, który odsącza się, przemycia metyloetyloketonem, a następnie bezwodnym eterem, i suszy.

Otrzymuje się 1 g chlorowodoru 1-acetoksy-1-fenyl-piperydylo-(2')-metanu postaci B, o temperaturze topnienia 229 — 230°C (kap.).

1-fenyl-1-acetoksy-1-pirydylo-(2')-metan, wrzący pod ciśnieniem 1 mm Hg w temperaturze 148 — 150°C, można otrzymać przez działanie bezwodnikiem octowym na fenylopirydylo-(2')-karbinol, będący substancją stałą o temperaturze topnienia 76°C

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania racemicznych i optycznie czynnych estrów piperydylo-(2')-fenylokarbinolu postaci B, o wzorze ogólnym:

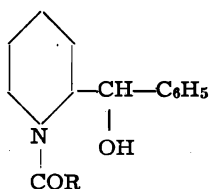


w którym R oznacza wodór lub niskocząsteczkową resztę alkilową o 1—2 atomach węgla, oraz ich soli, znamienny tym, że racemiczne lub optycznie czynne piperydylo-(2')-fenylokarbinole postaci B estyfikuje się według znanych metod, najkorzystniej działając chlorkiem lub bezwodnikiem kwasu RCOOH, w którym R posiada znaczenie podane wyżej, na chlorowodorek amino-alkoholu.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że racemiczny lub optycznie czynny piperydylo-(2')-fenylokarbinol postaci A (lub

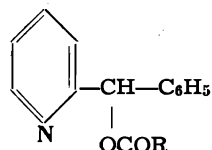
mieszaninę postaci A i B) chloruje się i otrzymaną pochodną chlorową przeprowadza w pożądaną ester postaci B.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że związek addycyjny utworzony
z mocnego kwasu i racemicznego lub optycz-
nie czynnego alkoholu postaci A lub B o wzor-
ze ogólnym:



w którym R posiada znaczenie podane wyżej,
poddaje się przegrupowaniu najkorzystniej
w temperaturze wyższej od temperatury po-
kojowej.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamien-
na tym, że ester pirydynowy o wzorze ogólnym:



w którym R posiada znaczenie podane wyżej,
poddaje się redukcji według znanych metod,
najkorzystniej na drodze katalitycznej.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamien-
ny tym, że przeprowadza się optyczne rozdzielanie
estrów racemicznych.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych