



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.05.73 (P. 186638)

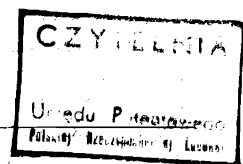
Pierwszeństwo: 02.06.72 dla zastrz. 1—4;
12.03.73 dla zastrz. 5—8
Republika Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.74

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1978

MKP
C07d 51/70

Int. Cl.²
C07D 295/04



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Cassella Farbwerke Mainkur Aktiengesellschaft,
Frankfurt (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych N'-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo- l Piperazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N'-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylopiperazyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru lub wodoru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Nowe N'-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylopiperazyny o ogólnym wzorze 1 wytwarza się sposobem według wynalazku, polegającym na tym, że od N'-benzhydrylo-N'-benzylopiperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a R¹ oznacza rodnik dający się odszczepiać drogą hydrolizy, rozszczepienia eterowego lub uwodorniania, odszczepia się rodnik R¹ i zastępuje wodorem.

Odszczepianie rodnika R¹ prowadzi się w zależności od rodzaju rodnika R¹ drogą hydrolizy, rozszczepienia eterowego lub uwodorniania. Do rodników dających się odszczepiać drogą hydrolizy należą na przykład rodniki acylowe, to jest rodniki kwasów karboksylowych, zwłaszcza niższych kwasów karboksylowych o 1—4 atomach węgla, takie jak rodnik acetylowy, propionylowy lub butyrylowy. Rodnikami dającymi się odszczepiać drogą rozszczepienia eterowego są na przykład grupy alkilowe, zwłaszcza grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla, takie jak grupa metylowa, etylowa lub butylowa. Do rodników dających się odszczepiać drogą uwodorniania zalicza się na przykład rodnik benzylowy i p-metylobenzylowy.

Odszczepianie grupy R¹ następuje zgodnie ze schematem 1, przy czym R i R¹ mają znaczenie

2

wyżej podane, a X oznacza grupę hydroksylową, atom wodoru, chloru, bromu lub jodu.

W przypadku gdy X oznacza grupę OH, czynnikiem odszczepiającym o ogólnym wzorze 3 jest woda, którą stosuje się na przykład do odszczepiania grupy acylowej drogą hydrolizy. Hydrolizę prowadzi się korzystnie w wodnych roztworach alkaliów, na przykład rozcieńczonych roztworach wodorotlenku sodowego lub potasowego. Hydrolizę prowadzi się zazwyczaj w temperaturze 20—100°C. korzystnie 20—50°C.

W przypadku, gdy X oznacza atom wodoru, czynnik odszczepiający o ogólnym wzorze 3 stanowi wodór. Grupy dające się odszczepiać drogą uwodorniania można odszczepiać przez uwodornianie katalityczne lub przez uwodornianie za pomocą kompleksowych wodorków, takich jak borowodorek sodowy. Uwodornianie katalityczne prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak alkohol, na przykład metanol lub etanol w temperaturze pokojowej lub podwyższonej. Uwodornianie katalityczne prowadzi się korzystnie w temperaturze 20—50°C, pod ciśnieniem wodoru 30—100 atm, zwłaszcza 40—70 atm. Jako katalizator stosuje się korzystnie nikiel Raneya, można jednak stosować również inne odpowiednie katalizatory uwodorniania, takie jak kobalt Raneya, dwutlenek platyny itd.

Odszczepianie grupy R¹ za pomocą kompleksowych wodorków prowadzi się zazwyczaj drogą

ogrzewania kompleksowego wodorku, na przykład borowodorku sodowego i produktu wyjściowego o wzorze 2 w roztworze alkoholowym, na przykład etanolowym. Na ogół ogrzewanie prowadzi się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Na zakończenie dodaje się wody lub kwasu i poddaje przeróbie w znany sposób.

Grupę R^1 dającą się odszczepiać drogą rozszczepiania eterowego, zwłaszcza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, można odszczepiać za pomocą na przykład HJ , HBr , HCl , $AlCl_3$, $AlBr_3$. Reakcję prowadzi się w warunkach znanych dla rozszczepiania eterowego, to jest w temperaturze 60–140°C, korzystnie 80–110°C. W przypadku stosowania HBr reakcję korzystnie prowadzi się we wrzącym lodowatym kwasie octowym jako rozpuszczalniku. Przy rozszczepianiu eterowym za pomocą chlorku lub bromku glinu składniki ogrzewa się w benzenie lub innym odpowiednim rozpuszczalniku i powstające związki glinowe na zakończenie rozkłada wodą.

W każdym przypadku podstawnik R^1 w związku o wzorze 2 zostaje zastąpiony wodorem.

Stosowane jako związki wyjściowe związki o wzorze 2 można wytwarzać w różnoraki sposób, na przykład przez reakcję pochodnej piperazyny o ogólnym wzorze 4, w którym R ma znaczenie wyżej podane, z chlorkiem benzylowym o ogólnym wzorze 5, w którym R^1 ma znaczenie wyżej podane, zgodnie ze schematem 2. Reakcję tę prowadzi się w bezwodnym rozpuszczalniku, takim jak toluen, benzen lub dioksan, w temperaturze 50–120°C w obecności 1 mola środka wiążącego kwasu. Jako środki wiążące kwas stosuje się na przykład węglan potasu, węglan sodu, kwaśny węglan sodu, itp. lub molowy nadmiar związku o ogólnym wzorze 4.

Związki o ogólnym wzorze 1 można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami w znany sposób przez łączenie składników w odpowiednim rozpuszczalniku. Związki o ogólnym wzorze 1 tworzą sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takimi jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, fosforowy, siarkowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, octowy, salicylowy, benzoowy, cytrynowy, askorbinowy lub adypinowy. Stosując nadmiar kwasu otrzymuje się dwusole. Monosole, to jest sole addycyjne z kwasami posiadające tylko jedną resztę kwasową, otrzymuje się poddając związki o ogólnym wzorze 1 reakcji z dokładnie jednym molem odpowiedniego kwasu. Korzystnie wytwarza się farmakologicznie dopuszczalne sole.

Związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wykazują cenne właściwości farmakologiczne. I tak związki wytworzone sposobem według wynalazku

są około 5–10 krotnie skuteczniejsze niż najbliższy porównywalny, z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2709169 znany związek o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru a R^1 oznacza rodnik metylowy. Nadają się one na przykład zwłaszcza do leczenia zaburzeń w ukrwieniu mózgu i dzięki temu przewyższają znane preparaty. Związki o ogólnym wzorze 1 lub ich farmakologicznie dopuszczalne sole można zatem stosować same, w mieszaninie między sobą lub w mieszaninie z farmaceutycznymi rozcieńczalnikami lub nośnikami, w postaci preparatów farmaceutycznych, na przykład jako tabletki, kapsułki, wodne lub oleiste roztwory lub zawiesiny albo w postaci proszków zwilżalnych lub mieszanin aerozolowych. Związki o ogólnym wzorze 1 lub ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami można również zestawiać w preparacie farmaceutycznym z jedną lub kilkoma innymi farmaceutycznie czynnymi substancjami, takimi jak środki uspokajające, na przykład pochodne kwasu barbiturowego, 1,4-benzodiazepiny, meprobramat, środki rozszerzające naczynia krwionośne, na przykład trójazotan gliceryny i karbochromen, środki moczopędne, na przykład chlorotiazyd, środki tonizujące pracę serca, na przykład preparaty naparstnicy, środki obniżające ciśnienie, na przykład alkaloidy sporyszu, substancje obniżające poziom lipidów we krwi, na przykład Clofibrat.

Farmakologiczne badanie działania na ukrwienie mózgu pod względem zmiany ukrwienia powierzchni mózgu i zmiany ciśnienia tlenu na powierzchni mózgu przeprowadzono na narkotyzowanych psach. Psy usypiano za pomocą narkozy uretano-chloraloza-dial-nembutal (250-15-10-4 mg/kg i.v.). Ponad lewą półkulą mózgową utworzono okrągły otwór o średnicy 2–3 cm w kości czaszki oraz w Dura mater i pod lekkim naciskiem umieszczono sondę przewodzenia ciepła (typ P 1 firmy Hartmann i Braun AG, Frankfurt n/Menem) do pomiaru miejscowego ukrwienia kory mózgowej. (K. Golenhofen, H. Hensel, G. Hildebrandt: „Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik”, Wydawnictwo Georg Thieme, Stuttgart, 1963). Równolegle do sondy umieszczono na mózgu powleczonej teflonem wielokrotną elektrodę platynową firmy Eschweiler, Kiel, do pomiaru miejscowego ciśnienia tlenu (D. W. Lübbers „Methods of measuring oxygen tensions of blood and organ surfaces” w D. P. Payne i D. W. Hill „Oxygen Measurements in Blood and Tissues and their Significance” J. and A. Churchill Ltd., Londyn 1966). Ciśnienie krwi mierzono w Arteria femoralis za pomocą ciśnieniomierza Statham.

W podanej niżej tabelicy 1 zestawione są wyniki badań farmakologicznych.

Tablica 1

Preparat	Dawka mg/kg	Maksymalna zmiana ukrwienia powierzchni mózgu		Maksymalna zmiana ciśnienia tlenu na powierzchni mózgu		Maksymalna zmiana ciśnienia krwi skurcz/rozkurcz	
		W %	w min.	w %	w min.	w %	w min.
Dwuchlorek N-benzhydrylo-N-p-hydroksybenzylpiperazyny Preparat porównawczy: cynaryzyna	1,0 i.v.	+ 73	20	+12	12	-11/-6	8
	2,0 i.v.	+ 87	30	+23	20	-10/-20	20
	20,0 i.d.	+123	60	+36	30	-13/-13	12
	1,0 i.v.	+ 43	7	+20	8	-13/-13	6
	25,0 i.d.	0	0	0	0	0	0
	125,0 i.d.	0	0	0	0	0	0

Metodą, opisaną przed tablicą 1, na narkotyzowanych psach po wewnątrzdwunastniczej dawce prowadzono badanie skuteczności związku o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, oraz związku o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru a R¹ oznacza rodnik metylowy. Wyniki zebrano w podanej niżej tablicy 2.

20 pomiarowych, który jest oczywiście uwarunkowany niezbędnym stosowaniem biologicznego materiału doświadczalnego, można powiedzieć, że związki wytworzone sposobem według wynalazku są około 5—10-krotnie skuteczniejsze niż najbliższe strukturalnie związki, znane z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 2709169.

Tablica 2

Związek	Dawka [mg/kg] i.d.	Maksymalna zmiana ciśnienia tlenu na powierzchni mózgu w %	Maksymalna zmiana ukrwienia kory w % w minutach
o wzorze 1, R=H (według wynalazku)	10	+19	+13 67
o wzorze 2, R=H R ¹ =CH ₃ (znany)	50	Niepewne, niepowtarzalne, nieznaczące wartości pomiarowe	Niepewne, niepowtarzalne, nieznaczące wartości pomiarowe
o wzorze 1, R=H (według wynalazku)	20	+29	+37 66
o wzorze 2, R=H R ¹ =CH ₃ (znany)	100	+11	+40 53

Tablica 2 dowodzi, że znana substancja porównawcza dopiero w dawce 100 mg/kg wykazuje działania jednoznacznie sprawdzalne.

Przy takim dawkowaniu jako średnią wartość kilku pomiarów otrzymuje się maksymalną zmianę ciśnienia tlenu na powierzchni mózgu równą +11%.

W przeciwieństwie do tego już dawka 20 mg/kg związku wytworzonego sposobem według wynalazku wywołuje maksymalną zmianę ciśnienia tlenu równą +29%.

Ze względu na podwyższenie ciśnienia tlenu jest związek wytworzony sposobem według wynalazku około 13-krotnie skuteczniejszy niż znany związek.

Analogiczne porównanie wartości maksymalnej zmiany ukrwienia mózgu dowodzi, że dawka 20 mg/kg związku wytworzonego sposobem według wynalazku wywołuje prawie równe podwyższenie jak dawka 100 mg/kg znanego związku porównawczego. Oznacza to, że związek według wynalazku odnośnie podwyższenia ukrwienia jest około 4,6-krotnie skuteczniejszy niż związek znany.

Uwzględniając pewien zakres odchyłki wyników

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

45 Przykład I. 8 g N-benzhydrylo-N'-p-metoksybenzylpiperazyny ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 35 ml lodowatego kwasu octowego i 35 ml 48% kwasu bromowodorowego. Następnie rozcieńcza się wodą i w roztworze nastawia wartość pH na 8 za pomocą 2n roztworu wodorotlenku sodowego. Następnie mieszaninę wytrząsa się wielokrotnie z chloroformem. Z fazy chloroformowej po przemyciu wodą, wysuszeniu i zateżeniu pod obniżonym ciśnieniem wydziela się żywicowata pozostałość, z której po rozpuszczeniu w eterze etylowym i wprowadzeniu chlorowodoru otrzymuje się krystaliczny chlorowodorek, który za pomocą wodnego roztworu węglanu sodowego przeprowadza się w zasadę. Po przekrystalizowaniu zasady z toluenu otrzymuje się N-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylpiperazynę z wydajnością równą 69% wydajności teoretycznej, w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 175°C.

Po przekrystalizowaniu zasady z dioksanu otrzymuje się ją razem z 1 molem dioksanu krystalizującego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 110°C.

N-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazynę rozpuszcza się w bezwodnym eterze dwuetylowym i wprowadzając chlorowódor strąca się dwuchlorowodorek N-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazyny o temperaturze topnienia 225°C. Wyniki analizy dla wzoru $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O$ wynoszą:

obliczono: C 66,7 H 6,5 N 6,5 Cl 16,4
znaleziono: C 66,5 H 6,5 N 6,5 Cl 16,1.

Jeżeli do roztworu N-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazyny w bezwodnym etanolu dodaje się podwójną molową ilość 90% kwasu fosforowego i rozcieńcza następnie bezwodnym eterem etylowym, to wytrąca się osad o konsystencji zbliżonej do smaru. Roztwór znad osadu dekantuje się, a pozostałość wielokrotnie miesza z bezwodnym eterem etylowym. Bezbarwny już teraz i krystaliczny osad odsysa się. Otrzymuje się dwufosforan N-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazyny z wydajnością praktycznie ilościową. Temperatura topnienia wynosi 125°C z powolnym rozkładem.

W analogiczny sposób otrzymuje się sole innych kwasów. I tak na przykład z kwasem siarkowym otrzymuje się siarczan o temperaturze topnienia 245°C (rozkład), a z bromowodem dwubromowodorek o temperaturze topnienia 195°C (rozkład).

Stosowaną jako produkt wyjściowy N-benzhydrylo-N'-p-metoksybenzylo-piperazynę otrzymuje się w ten sposób, że 7,6 g N-benzhydrylo-piperazyny i 17 g p-metoksybenzaldehydu rozpuszcza się w 150 ml bezwodnego etanolu, dodaje 500 mg niklu Raneya i mieszaninę uwodornia w ciągu 36 godzin w temperaturze 35°C pod ciśnieniem 50 atm wodoru. Następnie nikiel odsysa się, a do przesącza wprowadza gazowy chlorowódor. Chlorowodorek odsysa się, miesza z wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego, ekstrahuje chloroformem i zateża fazę chloformową. Pozostałość destyluje się, otrzymując N-benzhydrylo-N'-p-metoksybenzylo-piperazynę o temperaturze wrzenia 227–235°C/1 mm Hg i temperaturze topnienia 116°C z 79% wydajnością.

W analogiczny sposób przez reakcję p-chlorobenzhydrylopiperazyny z p-metoksybenzaldehydem w obecności niklu Raneya i wodoru otrzymuje się N-p-chlorobenzhydrylo-N'-p-metoksybenzylo-piperazynę o temperaturze wrzenia 247–252°C/2 mm Hg z wydajnością 81%.

Przykład II. 8,8 g N-p-chlorobenzhydrylo-N'-p-metoksybenzylo-piperazyny ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 35 ml lodowatego kwasu octowego i 35 ml 48% kwasu bromowodorowego. Następnie mieszaninę poddaje się obróbce analogicznie do przykładu I. Otrzymuje się N-p-chlorobenzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazynę z wydajnością 72% wydajności teoretycznej, której bezbarwne kryształy z toluenu wykazują temperaturę topnienia 59°C.

W celu wytworzenia dwuchlorowodoru, do N-p-chlorobenzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazyny rozpuszczonej w bezwodnym eterze etylowym wprowadza się bezwodny gazowy chlorowódor. Wy-

trącony krystaliczny chlorowodorek odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z bezwodnego etanolu, otrzymując dwuchlorowodorek N-p-chlorobenzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 230°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{24}H_{27}Cl_2N_2O$ wynoszą:

obliczono: C 61,8 H 5,8 N 6,0 Cl 22,9
znaleziono: C 61,8 H 5,8 N 6,1 Cl 22,6

N-p-chlorobenzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazynę można w znany sposób za pomocą kwasu siarkowego przeprowadzić w siarczan o temperaturze topnienia 221°C (z rozkładem) a za pomocą kwasu bromowodorowego w dwubromowodorek o temperaturze topnienia 199°C (z rozkładem).

Przykład III. 3 g N-benzhydrylo-N'-p-acetoksybenzylo-piperazyny o wzorze 6 (wytworzonej w znany sposób na drodze redukcyjnego alkilowania N-benzhydrylopiperazyny p-acetoksybenzaldehydem) lekko ogrzewając rozpuszcza się w 50 ml etanolu, następnie dodaje się 10 ml 2 n ługu sodowego i ogrzewa się mieszaninę w ciągu 8 godzin w temperaturze 50°C. Następnie całość chłodzi się, mieszaninę zateża się pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza się w układzie woda/chloroform. Warstwę wodną oddziela się, przemywa jeszcze trzykrotnie chloroformem, po czym ostrożnie tak zadaje 2n kwasem solnym do chwili gdy już nie strąca się żaden osad. Osad odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość przekrystalizowuje się z dioksanu, otrzymując N-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazynę z wydajnością równą 79% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 3 g N-benzhydrylo-N'-p-benzylloksybenzylo-piperazyny o wzorze 7 (wytworzonej w znany sposób na drodze redukcyjnego alkilowania N-benzhydrylopiperazyny p-benzylloksybenzaldehydem) lekko ogrzewając rozpuszcza się w 50 ml metanolu, po czym dodaje się 10 ml 2 n ługu potasowego a mieszaninę ogrzewa się w ciągu 6 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Całość następnie chłodzi się, mieszaninę zateża się pod próżnią a pozostałość rozpuszcza się w układzie woda/chloroform. Warstwę wodną oddziela się, trzykrotnie przemywa chloroformem, po czym ostrożnie zadaje 2n kwasem solnym do chwili, gdy już nie strąca się żaden osad. Wówczas osad odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z dioksanu, otrzymując N-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazynę z wydajnością równą 81% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 2 g N-benzhydrylo-N'-p-benzylloksybenzylo-piperazyny o wzorze 8 rozpuszcza się w etanolu, po czym ogrzewa się w obecności niklu Raneya i wodoru pod ciśnieniem 100 atm do temperatury 80°C. Następnie nikiel odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem a roztwór zateża się. Otrzymuje się stałą pozostałość, którą przekrystalizowuje się z etanolu, uzyskując N-benzhydrylo-N'-p-hydroksybenzylo-piperazynę z wydajnością równą 71% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 2,3 g N-p-chlorobenzhydrylo-N'-p-benzylloksybenzylo-piperazyny o wzorze 9 rozpuszcza się w etanolu, po czym w obecności ni-

klu Raney'a i wodoru pod ciśnieniem 100 atm ogrzewa się w temperaturze 80°C. Następnie nikiel odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem a roztwór zatęża się. Uzyskuje się stałą pozostałość, którą przekrystalizowuje się z toluenu, otrzymując N-p-chlorobenzhydriolo/-N'-p-hydroksybenzylo/-piperazynę w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 59°C.

W celu wytworzenia dwuchlorowodoru produktu rozpuszcza się w bezwodnym eterze etylowym a do roztworu wprowadza się bezwodny gazowy chlorowódor. Dwuchlorowodorek odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z bezwodnego etanolu.

Otrzymuje się dwuchlorowodorek N-p-chlorobenzhydriolo/-N'-p-hydroksybenzylo/-piperazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 230°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{24}H_{27}Cl_2N_2O$ wynoszą:

obliczono: C 61,8 H 5,8 N 6,0 Cl 22,9
znaleziono: C 61,8 H 5,8 N 6,1 Cl 22,6.

N-p-chlorobenzhydriolo/-N'-p-hydroksybenzylo/-piperazynę można w znany sposób za pomocą kwasu siarkowego przeprowadzić w siarczan o temperaturze topnienia 221°C (z rozkładem) a za pomocą kwasu bromowodorowego w dwubromowodorek o temperaturze topnienia 199°C (z rozkładem).

Przykład VII. 3,3 g N-p-chlorobenzhydriolo/-N'-p-acetoksybenzylo/-piperazyny o wzorze 10 [wytworzonej w znany sposób na drodze redukcji-nego alkilowania N-p-chlorobenzhydriolo/-piperazyny p-acetoksybenzaldehydem] lekko ogrzewając rozpuszcza się w 75 ml etanolu, po czym dodaje się 10 ml 2n ługu sodowego a mieszaninę w ciągu 8 godzin ogrzewa się w temperaturze 50°C. Całość następnie chłodzi się, mieszaninę zatęża się pod próżnią a pozostałość rozpuszcza się w układzie woda/chloroform. Warstwę wodną oddziela się, trzykrotnie przemycia chloroformem, po czym ostrożnie zadaje 2n kwasem solnym do chwili, gdy już nie strąca się żaden osad. Następnie odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość przekrystalizowuje się z toluenu, otrzymując N-p-chlorobenzhydriolo/-N'-p-hydroksybenzylo/-piperazynę w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 59°C.

W celu wytworzenia dwuchlorowodoru produktu rozpuszcza się w bezwodnym eterze dwuetylowym a do roztworu wprowadza się bezwodny gazowy chlorowódor. Dwuchlorowodorek odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z bezwodnego etanolu, otrzymując dwuchlorowodorek N-p-chlorobenzhydriolo/-N'-p-hydroksybenzylo/-piperazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 230°C.

Wyniki analizy dla wzoru $C_{24}H_{27}Cl_2N_2O$ wynoszą:

obliczono: C 61,8 H 5,8 N 6,0 Cl 22,9
znaleziono: C 61,8 H 5,8 N 6,1 Cl 22,6.

N-p-chlorobenzhydriolo/-N'-p-hydroksybenzylo/-piperazynę można w znany sposób za pomocą

kwasu siarkowego przeprowadzić w siarczan o temperaturze topnienia 221°C (z rozkładem) a za pomocą kwasu bromowodorowego w dwubromowodorek o temperaturze topnienia 199°C (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N-benzhydriolo/-N'-p-hydroksybenzylo/-piperazyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że od N-benzhydriolo/-piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie a R¹ oznacza rodnik acylowy, alkilowy, benzyloowy, metylobenzyloowy lub 2-feniloetylowy, odszczepia się rodnik R¹ i zastępuje go wodorem, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania N-benzhydriolo/-piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik acylowy, odszczepia się go hydrolitycznie w środowisku alkalicznym w temperaturze 20—100°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania N-benzhydriolo/-piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy, benzyloowy lub 2-feniloetylowy, odszczepia się go w reakcji z kwasem chlorowcowodorowym lub kwasem Lewis'a w temperaturze 60—140°C.

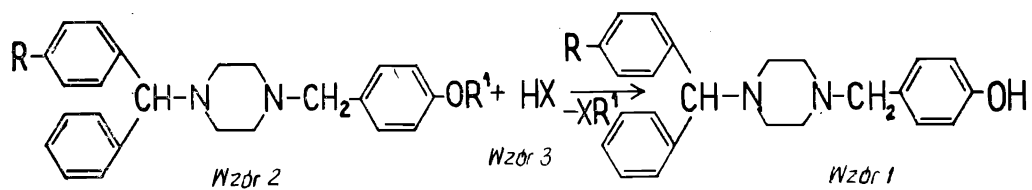
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania N-benzhydriolo/-piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik benzyloowy lub metylobenzyloowy, odszczepia się go przez uwodornienie kompleksowym wodorkiem lub katalitycznie wzbudzonym wodorem.

5. Sposób wytwarzania nowych N-benzhydriolo/-N'-p-hydroksybenzylo/-piperazyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru, **znamienny tym**, że od N-benzhydriolo/-piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie a R¹ oznacza rodnik acylowy, alkilowy, benzyloowy, metylobenzyloowy lub 2-feniloetylowy, odszczepia się rodnik R¹ i zastępuje go wodorem, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

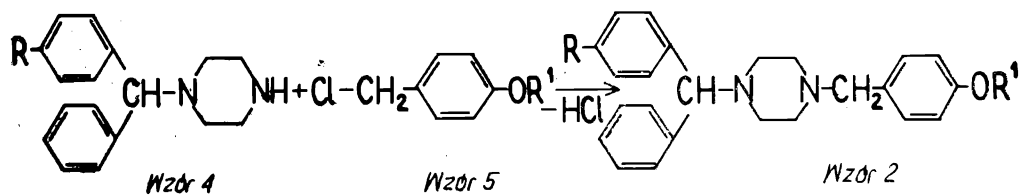
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania N-benzhydriolo/-piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik acylowy, odszczepia się go hydrolitycznie w środowisku alkalicznym w temperaturze 20—100°C.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania N-benzhydriolo/-piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy, benzyloowy lub 2-feniloetylowy, odszczepia się go w reakcji z kwasem chlorowcowodorowym lub kwasem Lewis'a w temperaturze 60—140°C.

8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania N-benzhydriolo/-piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza rodnik benzyloowy lub metylobenzyloowy, odszczepia się go przez uwodornienie kompleksowym wodorkiem lub katalitycznie wzbudzonym wodorem.



Schemat 1



Schemat 2

