

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

O P I S P A T E N T O W Y P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

69 950

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,1/01

Zgłoszono: 12.01.1970 (P. 138 129)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 29/28

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1974

Twórca wynalazku: Wanda Laskowska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N-/2-tenylo/-piperydyny

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 1-metylo-4-amino-N-/2-tenylo/-piperydyny. Otrzymana 1-metylo-4-amino-N-/2-tenylo/-piperydyna znajduje zastosowanie jako półprodukt w syntezie organicznej.

Znany jest sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N-/2-tenylo/-piperydyny przez kondensację 1-metylo-4-amino-piperydyny z halogenkiem 2 - tenylovym w temperaturze 20–30°C w ciągu 1 - 2 dni w obecności lub bez środka kondensującego. Używany w reakcji chlorek 2 - tenylovym jest związkiem o właściwościach łzawiących, trudny w destylacji, co w warunkach produkcyjnych jest bardzo uciążliwe. Stwierdzono, że 1-metylo-4-amino-N-/2-tenylo/-piperydynę można uzyskać w prostszy sposób i z wyższymi wydajnościami sposobem według wynalazku.

Sposobem według wynalazku kondensuje się pochodną piperydyny o wzorze 1, w którym R oznacza = O, Cl, -NH₂, z pochodną tiofenu o wzorze 2, w którym R₂ oznacza -CHO, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHNa, przy czym w przypadku użycia pochodnej tiofenu, w którym R₂ oznacza grupę aldehydową względnie aminową, kondensację prowadzi się w obecności kwasu mrówkowego, natomiast w przypadku gdy R₂ oznacza grupę NaHN-CH₂ - reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku typu toluenu lub ksylenu. Temperatura reakcji utrzymuje się w granicach 100–150°C. Produkt kondensacji oczyszcza się przez sole addycyjne: dwuchlorowodorek lub kwaśny szczawian.

Przykład I. 11,4 g 1-metylo-4-amino-piperydyny, 11,2 g aldehydu 2-tenylowego i 54 g 85% kwasu mrówkowego gotuje się z mieszanym pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez 8 godzin. Oziębioną mieszaninę po kondensacji wlewa się do 50 ml wody, alkalinizuje 20% roztworem wodorotlenku sodowego do pH 8 - 9 i ekstrahuje 3 razy 30 ml benzenu, wymywa wodą, osusza Na₂SO₄; odbarwia węglem aktywnym lub chromatografuje. Z odbarwionego roztworu benzenowego wydziela się dwuchlorowodorek 1-metylo-4-amino-N-/2-tenylo/-piperydyny działaniem suchego chlorowodoru i krystalizuje z izopropanolu lub octanu etylu, po czym w znany sposób wydziela się wolną zasadę. Uzyskuje się 1-metylo-4-amino-N-/2-tenylo/piperydynę z wydajnością 74,5% o temperaturze wrzenia 145–150°C/10 mm Hg.

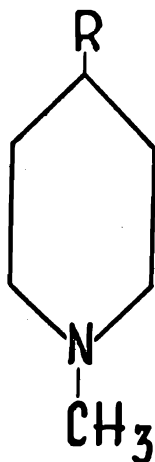
Przykład II. 12,5 g 2 - tenyloaminy, 11,3 g N-metylo-4-piperydonu i 54 g 85% kwasu mrówkowego gotuje się z mieszanym w atmosferze azotu przez 6 godzin. Oziębioną mieszaninę wlewa się do wody, alkalinizuje 20% roztworem wodorotlenku sodu do pH 8 - 9 i ekstrahuje 3 razy 30 ml benzenu, wymywa wodą osusza Na₂SO₄, odbarwia węglem aktywnym lub chromatografuje. Uzyskaną 1-metylo-4-amino-N-/2-tenylo/-piperydynę rozpuszcza się w etanolu, podgrzewa się do wrzenia i zadaje równomolową ilość kwasu szczawiowego rozpuszczonego

w etanolu, po czym wolną zasadę wydziela się z soli znany sposób z wydajnością 87% w stosunku do szczawianu i 40% w stosunku do n-metylo-piperydonu, temperatura wrzenia 145–150°C/10 mm Hg.

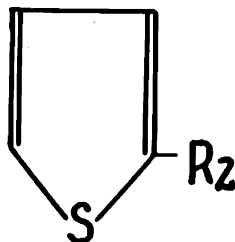
Przykład III. 14,7 g jednosodowej pochodnej 2-tenyloaminy i 13,3 g 1-metylo-4-chloro-piperydiny gotuje się 15 godzin w 130 ml toluenu, po czym mieszaninę oziębia się, zakwasza 20 ml kwasu solnego w stosunku objętościowym 1 : 1 i rozdziela. Warstwę toluenową przemywa się 2 razy 10 ml kwasu solnego w stosunku objętościowym 2 : 1 i połączone warstwy kwaśne alkalizuje 20% roztworem NaOH, po czym ekstrahuje benzenem, wymywa wodą, suszy Na_2SO_4 i dalej postępuje jak w przykładzie I lub II. Otrzymuje się 1-metylo-4-amino-N-2-tenylo/pirydynę z wydajnością 52% o temperaturze wrzenia 145–150°C/10 mm Hg.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N/2-tenylo/-piperydiny na drodze reakcji pochodnej piperydiny z pochodną tiofenu, znamienny tym, że pochodną piperydiny o wzorze 1, w którym R oznacza $=\text{O}$, $-\text{Cl}$, $-\text{NH}_2$ kondensuje się z pochodną tiofenu o wzorze 2, w którym R_2 oznacza $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NHNa}$, w temperaturze 100–150°C, przy czym w przypadku, gdy R_2 oznacza grupę aldehydową względnie aminową, kondensację prowadzi się w obecności kwasu mrówkowego, natomiast gdy R_2 oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{NHNa}$ reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym takim jak toluen lub ksylen, po czym produkt kondensacji oczyszcza się w znany sposób przez sole addycyjne, jak dwuchlorowodorek lub kwaśny szczawian.



Wzór 1



Wzór 2