

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

66 885

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 19.IV.1968 (P 134 593)

Pierwszeństwo: 19.IV.1967 Szwajcaria

Opublikowano: 15.III.1973

Kl. 12p, 1/01

MKP C07d 29/12

UKD

Współtwórcy wynalazku: Ernest Jucker, Anton Ebnöther, Erwin Rissi

Właściciel patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo-]piperydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej 4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]piperydyny o wzorze 1, oraz jej soli z nieorganicznymi i organicznymi kwasami.

Według wynalazku 4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]piperydynę oraz jej sole addycyjne z kwasami wytwarza się poddając 1-benzylo-4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]-piperydynę o wzorze 2 reakcji odszczepienia grupy benzylowej.

Sposobem według wynalazku odszczepienie grupy benzylowej można między innymi przeprowadzić za pomocą katalitycznego uwodornienia na przykład w kwasie octowym lodowatym, stosując katalizatory palladowe, pod nieco zwiększonym ciśnieniem i w podwyższonej temperaturze, na przykład 5 atm i 60°C.

4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]piperydynę można wydzielić z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób i oczyścić znanym sposobem na przykład za pomocą krystalizacji, wytworzenia soli i podobnym. Jako kwasy do tworzenia soli nadają się nieorganiczne lub organiczne kwasy, na przykład chlorowódór, jodowódór, kwas siarkowy, kwas p-toluenosulfonowy i podobne.

1-benzylo-4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]-piperydynę można wytworzyć na przykład poddając reakcji 1-benzylo-4-piperydon w obecności amidku metalu alkalicznego, na przykład amidku litowego, w ciekłym amoniaku i/lub absolutnym

2

eterze, absolutnym dioksanem itp. z gamma-butyrolaktonem.

4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]piperydyna jest w temperaturze otoczenia substancją stałą, będącą ważnym produktem wyjściowym do syntez chemicznych, zwłaszcza do wytwarzania ważnych środków leczniczych.

Przytoczone niżej przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając go jednak w żadnej mierze. Podane temperatury nie są korygowane i są wyrażone w stopniach Celsjusza.

Przykład. 4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]piperydyna.

9,7 g 1-benzylo-4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]piperydyny rozpuszcza się w 100 ml kwasu octowego lodowatego i uwodarnia w obecności 1,0 g katalizatora palladowego (10% pallad osadzony na węglu) pod ciśnieniem początkowym 5 atm i w temperaturze 60°C. Pochłanianie wodoru ustaje po upływie 5 godzin. Odsącza się katalizator, odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje gęstą, ciekłą pozostałość 200 ml chloroformu i dodaje do otrzymanego roztworu podczas energicznego mieszania roztwór 70 g węglanu potasowego w 70 ml wody. Miesza się w ciągu 15 minut, następnie sączy przez ziemię okrzemkową, oddziela warstwę organiczną z przesączu i warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie chloroformem. Połączone ekstrakty chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje.

Krystaliczną pozostałość suszy się w wysokiej próżni w temperaturze 70°C. Otrzymuje się jeszcze nieco zanieczyszczoną 4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo] piperydynę o temperaturze topnienia 138—140°C. 1-benzyl-4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo] piperydynę, stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób:

Do zawiesiny amidku litowego (wytworzonego z 2,8 g litu) w 700 ml ciekłego amoniaku wkrapla się mieszaninę 37,8 g 1-benzyl-4-piperydonu i 68,8 g gamma-butyrolaktonu. Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze ciekłego amoniaku i następnie pozwalając odparować amoniakowi, wkrapla jednocześnie 500 ml toluenu. Następnie wkrapla się do mieszaniny reakcyjnej 200 ml 20% wodnego roztworu chlorku amonowego i oddziela warstwę organiczną. Warstwę wodną sący się przez ziemię okrzemkową i ekstrahuje jednorazowo toluenem. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje.

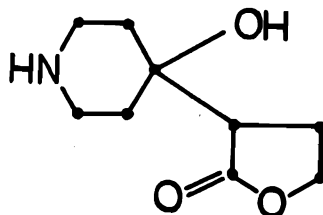
Pozostała surowa 1-benzyl-4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]piperydyna po krystalizacji z benzenu/eteru naftowego posiada temperaturę topnienia 108—109°C.

Zastrzeżenia patentowe

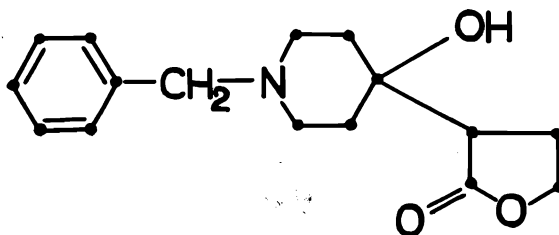
1. Sposób wytwarzania 4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo]piperydyny i jej soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że odszczepia się grupę benzylową z 1-benzyl-4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo] piperydyny i wytworzoną 4-hydroksy-4-[2-keto-3-czterowodorofurylo] piperydynę ewentualnie przeprowadza się w jej sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupę benzylową odszczepia się za pomocą katalicznego uwodornienia.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że do uwodornienia katalicznego stosuje się katalizatory palladowe.



WZÓR 1



WZÓR 2