

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49066

Patent dodatkowy _____
do patentu

Zgłoszono: 20.VI.1963 (P 101 934)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 27.III.1965

Kl. 12p, 1/01

MKP C 07/6

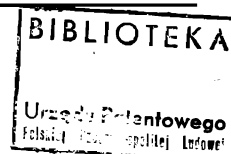
UKD

COYd
29/24.

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Witold Hahn, dr Czesław Korzeniewski

Właściciel patentu: Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Łódź
(Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu piperydino-3,5-dwukarboksylowego



1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych kwasu cis-piperydino-3, 5-dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 1, w którym R i R' oznaczają grupę alkilową, aryłową, aralkilową, hydroksyalkilową, alkoksyalkilową, karboksyalkilową, odpowiednich do stosowania jako produkty wyjściowe w syntezie leków np. zawierających układ bispidyny (3, 7-dwuaza-bicyklo) 3, 3, 1 (nonanu).

F. Bohlmann, N. Ottawa i R. Keller (Annalen 162, 1954) podali, że przy uwodornianiu estru dwumetylowego kwasu piperydino-3, 5-dwukarboksylowego w obecności niklu Reney'a w temperaturze 160°C i ciśnieniu 150 atm. otrzymali tylko odmianę trans kwasu piperydino-3, 5-dwukarboksylowego. H. Stetter i H. Hennig (Berichte der Chemie 789, 1955) uwodorniali ester dwumetylowy kwasu piperydino-3, 5-dwukarboksylowego wobec czerni platynowej w temperaturze pokojowej i przy normalnym ciśnieniu. W rezultacie otrzymali mieszaninę estrów dwumetylowych kwasu trans i cis piperydino-3, 5-dwukarboksylowego z przewagą odmiany cis. Produkt reakcji zmydlali ługiem sodowym, a otrzymaną mieszaninę kwasów trans i cis piperydino-3, 5-dwukarboksylowych przeprowadzali w N-tosylowe pochodne działaniem p-tolueno-sulfochloru.

Przez frakcjonowaną krystalizację tych pochodnych otrzymali stosunkowo czysty izomer cis kwasu piperydino-3, 5-dwukarboksylowego. Natomiast N-pochodne kwasu cis piperydino-3, 5-dwukarbo-

2

ksylowego nie były dotychczas opisane w literaturze naukowej, ani też patentowej.

Pochodne kwasu cis piperydino-3, 5-dwukarboksylowego według wynalazku wytwarza się przez rozszczepienie kwasowe pochodnej estru kwasu 3, 4-benzo-8-aza- Δ^3 — bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2, 5-dwukarboksylowego-1,6 o ogólnym wzorze 2, w którym R'' oznacza alkil, a R i R' mają znaczenie takie jak we wzorze 1, przy czym otrzymaną pochodną estru kwasu cis-piperydino-3, 5-dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 3, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie zmydla się do pochodnej o ogólnym wzorze 1.

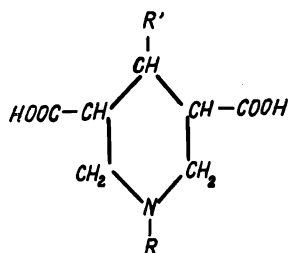
Według wynalazku proces prowadzi się w dwóch stadiach. W pierwszym stadium proces rozszczepienia kwasowego prowadzi się w obecności katalitycznych ilości alkoholu sodu lub potasu. Otrzymuje się przy tym mieszaninę estrów kwasu ftalowego i pochodnej kwasu piperydino-3, 5-dwukarboksylowego. Reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnego alkoholu metylowego lub etylowego w temperaturze wrzenia tego rozpuszczalnika w ciągu kilku do kilkudziesięciu godzin. Po zakończeniu reakcji alkohol oddestylowuje się, a pozostałość wylewa do wody, zakwasza i usuwa ester kwasu ftalowego np. przez ekstrakcję eterem. Wodny roztwór zobojętnia się np. kwaśnym węglanem sodowym, ekstrahuje eterem i roztwór eterowy suszy nad siarczanem magnezu lub sodu, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik.

W drugim stadium otrzymaną pochodną estru kwasu cis-piperydino-3, 5-dwukarboksylowego poddaje się hydrolizie za pomocą roztworu wodorotlenku barowego. Mieszaninę poreakcyjną zobojętnia się na gorąco roztworem kwasu siarkowego, odsącza wytrącony siarczan barowy i przesącza pozostawia do krystalizacji.

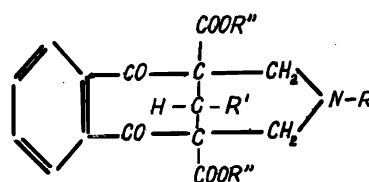
W przytoczonych niżej przykładach przedstawionych w celu objaśnienia, lecz nie ograniczających wynalazku opisano sposób syntezy pochodnych N-metylowej i N-etylowej kwasu cis-piperydino-3, 5-karboksylowego.

Przykład I. 17 g (0,05 mola) estru dwumetylowego kwasu 8-metylo-3, 4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2, 5-dwukarboksylowego-1,6 zadaje się 500 ml absolutnego metanolu zawierającego około 0,2 g metanolanu sodu i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu piętnastu godzin. Następnie metanol oddestylowuje się, a pozostałość przenosi do 500 ml wody i zakwasza kwasem siarkowym do reakcji kwaśnej na papierek Kongo. Ester dwumetylowy kwasu ftalowego usuwa się przez ekstrakcję eterem (3×75 ml), zaś wodny roztwór po zobojętnieniu do wartości pH = 7 za pomocą NaHCO_3 , ekstrahuje się ponownie trzykrotnie eterem, stosując każdorazowo po 100 ml tego rozpuszczalnika. Wyciąg eterowy suszy się bezwodnym MgSO_4 i oddestylowuje eter. Pozostałą żółtą, oleistą ciecz (ester dwumetylowy kwasu N-metylopiperydino-3, 5-dwukarboksylowego) ogrzewa się z 50 ml 10%-owego Ba(OH)_2 aż do zaniku oleistych kropel. Otrzymany roztwór zobojętnia się 5%-owym H_2SO_4 wobec papierka Kongo, odsącza wytrącony BaSO_4 i po dodaniu 30 ml metanolu pozostawia do krystalizacji.

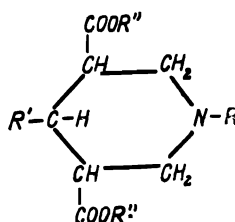
Kwas cis-1-metylopiperydino-3, 5-dwukarboksylowy wypada w postaci dużych, bezbarwnych słupków. Po przekrystalizowaniu z wody otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 266° (z rozkładem). Wydajność 4,2 g (47% teorii).



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

Przykład II. 18 g (0,05 mola) estru dwumetylowego kwasu 8-etylo-3, 4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo (4, 3, 1)-decendiono-2,5-dwukarboksylowego-1,6 poddaje się rozszczepieniu kwasowemu w warunkach analogicznych jak podano w przykładzie I przy otrzymywaniu kwasu cis-1-metylopiperydino-3,5-dwukarboksylowego.

Otrzymuje się 4,2 g kwasu cis-1-etylopiperydino-3,5-dwukarboksylowego w postaci bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia $256^\circ - 257^\circ$ (z rozkładem). Wydajność 42% teorii.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu piperydino-3,5-dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 1, w którym R i R' oznaczają grupę alkilową, arylową, aralkilową, hydroksyalkilową, alkoksyalkilową, karboksyalkilową, znamienny tym, że pochodną estru kwasu 3,4-benzo-8-aza- Δ^3 -bicyklo-(4, 3, 1)-decendiono-3,5-dwukarboksylowego — 1,6, o ogólnym wzorze 2, w którym R'' oznacza grupę alkilową, zaś R i R', mają wyżej podane znaczenie poddaje się rozszczepieniu kwasowemu w obecności katalitycznych ilości alkoholanu sodu lub potasu w środowisku bezwodnego alkoholu metylowego lub etylowego, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika w ciągu kilku do kilkudziesięciu godzin, po czym otrzymaną pochodną estru kwasu cis-piperydino-3,5-dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 3, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, zmydla się za pomocą 10%-owego roztworu wodorotlenku baru do odpowiedniej pochodnej, o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, a następnie wyosabia się ją na drodze całkowitego wytrącenia jonów baru z wrzącego produktu poreakcyjnego przez zadanie rozcieńczonym kwasem siarkowym, odsączenie wytrąconego siarczanu baru i krystalizację z przesącza.