

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

65 741

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p, 1/01

Zgłoszono: 10.VI.1969 (P 134 111)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 29/12

Opublikowano: 20.VI.1972

UKD

Twórca wynalazku: Wanda Laskowska

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Pofa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-(2-tenylo)-piperidyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-(2-tenylo)-piperidyny i jej soli.

Znany jest sposób wytwarzania wymienionego związku (szwajcarski opis patentowy nr 344060) na drodze kondensacji N-(2-tenylo)-aniliny i N-metylo-4-bromopiperidyny w obecności amidku sodowego w ciągu kilku godzin w temperaturze 170°C.

Z mieszaniny poreakcyjnej usuwa się nadmiar amidku sodowego za pomocą chlorku amonowego, po czym wytrząsa z wodą. Z osuszonej warstwy organicznej oddestylowuje się w próżni rozpuszczalnik i nieprzereagowane produkty, a następnie destyluje zasadę dwukrotnie w wysokiej próżni, po czym krystalizuje z acetonu.

Niedogodnością powyższej metody jest destylacja pod wysoką próżnią oraz wieloetapowe prowadzenie procesu, związane z wydzieleniem wolnej zasady N-metylo-4-chlorowcopiperidyny przed właściwą kondensacją.

Stwierdzono, że niedogodności te można ominąć, jeżeli prowadzi się proces sposobem według wynalazku, to jest poddaje się kondensacji N-(2-tenylo)-anilinę z chlorowodorkiem N-metylo-4-chloropiperidyny w stosunku molowym, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, np. benzenu, toluenu, ksylenu, chlorobenzenu itp. w obecności nadmiaru molarnego amidku sodowego. Reakcję prowadzi się pod chłodnicą zwrotną w tempera-

2

turze 90—150°C w ciągu 8—12 godzin przy ciągłym mieszaniu.

Ostudzoną mieszaninę poreakcyjną uwalnia się od nadmiaru amidku sodowego przez ostrożne dodawanie wody, wytrząśnięcie z wodą, potem z kwasem solnym, po czym warstwę wodną alkalinizuje się i wydziela zasadę 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-(2-tenylo)-piperidyny, którą odsacza się i krystalizuje z mieszaniny alkoholu etylowego lub metylowego i wody.

Oczyszczanie produktu reakcji można wykonać sposobem według wynalazku także poprzez sole addycyjne najdogodniej cytrynian lub bursztynian, z których następnie wydziela się zasadę działaniem alkalii na wodny roztwór tej soli, lub stosując ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi takimi jak benzen, trójchloroetylen, chloroform.

Sole addycyjne 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-(2-tenylo)-piperidyny z kwasami organicznymi jak bursztynian i cytrynian otrzymuje się według wynalazku, działając alkoholowym roztworem odpowiedniego kwasu w małym nadmiarze molowym na alkoholowy roztwór zasady w podwyższonej temperaturze.

Jako medium służą alkohole: metylowy, etylowy, izopropylowy, a ponadto aceton i octan etylu w mieszaninach z alkoholami.

Przykład I. Do kolby 100 ml wprowadza się 3,78 g N-(2-tenylo)-aniliny z 37 ml bezwodnego

3

benzenu i 2 g amidku sodowego, po czym miesza się w temperaturze wrzenia przez 3 godziny. Masę reakcyjną ochładza się do temperatury około 50°C i wprowadza w ciągu około 0,5 godziny 3,4 g chlorowodorku N-metylo-4-chloropiperydyny, po czym utrzymuje w temperaturze wrzenia przez 12 godzin. Po tym czasie chłodzi się i wkrapla ostrożnie 37 ml wody. Alkaliczny płyn zakwasza się 10% kwasem solnym, wytrząsa i rozdziela warstwy. Warstwę wodną alkaliczuje się przy chłodzeniu 10% roztworem wodorotlenku sodowego. Otrzymany mleczny płyn wychładza się w temperaturze 2°C, sączy, przemywa i suszy, po czym rozpuszcza w małej ilości alkoholu metylowego, odbarwia węglem aktywnym przy wrzeniu, sączy i przesącza wkrapla do dużej ilości wody o temperaturze 2°C przy energicznym mieszaniu. Wydzieloną po kilku godzinach 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-(2-tenylo)piperydynę sączy się, przemywa i suszy. Temperatura topnienia zasady wynosi 93–96°C.

Przykład II. Postępuje się identycznie jak w przykładzie I do stadium wkroplenia wody do masy poreakcyjnej. Następnie warstwę benzenową oddziela się od warstwy wodnej, wymywa 2×15 ml wody, osusza bezwodnym węglanem potasu i odbarwia węglem aktywnym. Odsącza się, benzen oddestylowuje. Pozostałą masę zadaje się 3-krotną ilością alkoholu izopropylowego w temperaturze 60°C, po czym wlewa się roztwór 4,4 g kwasu cytrynowego jednowodnego w 3-krotnej ilości izopropanolu o temperaturze 60°C, miesza i chłodzi. Otrzymany osad cytrynianu 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-(2-tenylo)-piperydyny sączy się, przemywa izopropanolem i suszy w temperaturze

4

30–40°C/100 mm Hg, po czym wydziela wolną zasadę przez rozpuszczenie w wodzie i zalkalizowanie 10% roztworem wodorotlenku sodowego.

Przykład III. Postępuje się identycznie do momentu otrzymania surowej zasady 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-(2-tenylo)-piperydyny i 1,43 g tej zasady rozpuszcza się w 5 częściach objętościowych alkoholu izopropylowego w temperaturze 60°C, po czym wlewa 0,67 g kwasu bursztynowego w 10 częściach objętościowych alkoholu izopropylowego, po czym postępuje dalej jak w przykładzie II.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-(2-tenylo)-piperydyny przez kondensację N-(2-tenylo)-aniliny wobec amidku sodowego, **znamienny tym**, że N-(2-tenylo)-anilinę kondensuje się z chlorowodorkiem N-metylo-4-chloropiperydyny w obecności nadmiaru amidku sodowego a otrzymaną zasadę oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny alkoholu i wody, względnie przeprowadza w sól addycyjną korzystnie cytrynian lub bursztynian, po czym w znany sposób wydziela zasadę w postaci stałej z roztworów wodnych lub stosując ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi takimi jak benzen, trójchloroetylen, chloroform.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym w temperaturze 90–150°C.