



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Zgłoszono: 27. XII. 1963 (P 103 314)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 14. III. 1966

KI. 12p, 6

MKP C 07 d 51/70

UKŁADLIOTERA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: dr inż. Andrzej Sacha

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania mono-N-alkiloarylopiperazyn

1

Mono-N-alkiloarylopiperazyny otrzymuje się przez reakcję piperazyny z chlorowco-alkiloarylami, przy czym tworzą się uboczne N,N'-dualkiloarylopiperazyny.

Aby przeciwdziałać przebiegowi reakcji ubocznej, metody literaturowe zalecają zwykle stosowanie wielokrotnego nadmiaru piperazyny. Tak np. H. Morren, R. Denayer i in. (Ind. Chim. Belg. 22, 409 (1957) otrzymują N-(o-metylobenzyl)-piperazynę przez działanie bromku o-ksylilu na bezwodną piperazynę użytą w 4-ro krotnym nadmiarze molowym, przy tym podana przez autorów tych wydajność liczona na piperazynę, wynosi tylko 18,4%.

Inni autorzy, jak T. S. Moore, M. Boyle, V. M. Thorn (J. Chem. Soc. 1929, 39) i R. Baltzly, S. Blackman, W. S. Ide (J. Am. Chem. Soc. 76, 1165 (1954) stosują do otrzymywania mono-N-podstawionych piperazyn metodę dwustopniową, polegającą na podstawieniu najpierw wodoru przy jednym azocie piperazyny grupą dającą się łatwo odszczepić np. karboetoksylową, następnie podstawiają wodór przy drugim azocie właściwym podstawnikiem i wreszcie odszczepiają podstawnik pierwszy, grupę karboetoksylową. Droga ta jest określona i w praktycznym wykonaniu uciążliwa.

Wynalazek jest wynikiem badania wpływu różnych czynników na uprzywilejowanie przebiegu reakcji między halogenkami alkiloaryłowymi a piperazyną w kierunku tworzenia mono-N-pochod-

2

nych. Okazało się, że środowisko wodno-alkoholowe przy wartości pH około 7, szczególnie sprzyja tworzeniu się monopochodnych. Sposób według wynalazku pozwala na bezpośrednie uzyskanie mono-N-alkilopiperazyn z wydajnością wyższą niż według sposobów znanych. Wydajność ta zależy od tego jako grupa alkiloaryłowa ma być podstawiona oraz od rodzaju chlorowca, o czym jest mowa poniżej. Przebieg reakcji jest zadowalający i wówczas gdy zrezygnuje się ze stosowania piperazyny w nadmiarze, co decyduje o ekonomii tego sposobu.

Według wynalazku poddaje się reakcji piperazynę w roztworze wodnoalkoholowym co pozwala na stosowanie piperazyny sześciowodnej, która jest produktem handlowym. Do roztworu piperazyny wprowadza się chlorowco-alkiloaryl małymi porcjami w sumie w ilości stechiometrycznej, a równocześnie wkrapla się wodorotlenek sodowy przy ciągłym mieszaniu, starając się możliwie dokładnie utrzymać wartość pH = 7.

Z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowuje się alkohol i wydziela wolne zasady piperazynowe działaniem stężonego roztworu wodorotlenku sodowego, oraz wyodrębnia się je drogą wyczerpującej ekstrakcji benzenem. Następnie poddaje się destylacji frakcyjnej otrzymując czyste N-alkiloarylopiperazyny. W niedogonach znajduje się zawsze pewna ilość N,N'-dualkilopiperazyn.

Wydajność w sposobie według wynalazku wy-

nosi 35—70%. Wydajność ta, jak już zaznaczono, zależy w wysokim stopniu od tego jaką grupę alkiloarylową wprowadza się do piperazyny np. przy zastosowaniu bromku benzylu, można osiągnąć wydajność do 60 kilku %, a przy zastosowaniu bromku fenetylu do 40%. Ponadto wydajność ta jest z reguły wyższa przy stosowaniu bromków w porównaniu ze stosowaniem chlorków tego samego alkiloarylu.

Sposób według wynalazku wyjaśniają szczegółowe opisy przykładów wytwarzania czterech różnych mono-N-arylopiperazyn.

Przykład I. W 350 ml etanolu rozpuszczono 97,1 g (0,5 mola) sześciowodnej piperazyny i zobojętniono ją kwasem solnym rozcieńczonym (1:1) wobec błękitu bromotymolowego do wartości $pH = 7$. Do zobojętnionego roztworu wkraplano w temperaturze 35—40° i przy energicznym mieszaniu równocześnie 92,3 g (0,5 mola) bromku o-ksylilu i roztwór 4-N wodorotlenku sodowego z taką prędkością aby przez cały czas wartość pH roztworu utrzymywała się blisko 7. Czas wkraplania około 1 godziny. Następnie ogrzewano mieszaninę reakcyjną powoli do wrzenia i oddestylowano alkohol. Do pozostałości dodano roztwór 130 g wodorotlenku sodowego w 260 ml wody; po czym ekstrahowano wyczerpująco benzenem. Z ekstraktów tych, po osuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym, oddestylowano najpierw benzen, a potem N-(o-metylobenzyl)-piperazynę w temperaturze wrzenia 145—160°/przy 8 mm Hg otrzymano około 116 g produktu o współczynniku refrakcji $n_D^{20} = 1,5425$, co stanowiło około 61% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Postępowano jak w przykładzie I, jednakże stosując bromek m-ksylilu. Otrzymano około 107 g N-(m-metylobenzyl)-piperazyny o $n_D^{20} = 1,5440$, destylującej w temperaturze 130—140°/przy 4 mm Hg, co stanowi około 56% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Po zobojętnieniu 97,1 g (0,5 mola) sześciowodnej piperazyny w sposób podany

w przykładzie pierwszym, uzyskany roztwór podgrzano do temperatury około 60° i w tej temperaturze mieszając, wkraplano równocześnie 63,3 g (0,5 mola) chlorku benzylu i równoważną ilość wodorotlenku sodowego jako roztwór 4-N. Następnie doprowadzono mieszaninę do wrzenia i utrzymywano w tej temperaturze mieszając 8 godzin. Po czym oddestylowano alkohol, schłodzono i dodano 65 g wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 130 ml wody. Ekstrahowano benzenem. Z osuszonych ekstraktów benzenowych strącono zasady piperazynowe jako dwuchlorowodorki działaniem chlorowodoru gazowego. Dwuchlorowodorki te ponownie przeprowadzono w wolne zasady piperazynowe działaniem stężonego roztworu NaOH i ekstrahowano je benzenem. Oddestylowano rozpuszczalnik, a następnie N-benzylpiperazynę w temperaturze 140—155°/przy 10 mm Hg. Otrzymano około 53 g produktu o współczynniku refrakcji $n_D^{20} = 1,5450$, co stanowi 60% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Sposób postępowania jak w przykładzie II, z tą tylko różnicą, że po wkropleniu do zobojętnionego roztworu piperazyny 70,5 g (0,5 mola) chlorku fenetylu, mieszaninę utrzymywano we wrzeniu w ciągu około 14 godzin. Uzyskana N-fenetylopiperazyna destyluje w temperaturze wrzenia 142—150°/przy 6 mm Hg i wykazuje współczynnik refrakcji $n_D^{20} = 1,5430$.

Otrzymano około 34 g tego produktu, co stanowi około 36% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania mono-N-alkiloarylopiperazyn przez kondensację piperazyny z halogenkami alkiloarylowymi, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w roztworze wodno-alkoholowym przy wartości pH bliskiej 7, stosując stechiometryczne ilości substratów.