ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

253898

(11) (B1)

(51) Int. Cl.[4]
C 07 D 211/98

(22) Přihlášeno 21 01 86
(21) PV 454-86

(40) Zveřejněno 16 04 87

(45) Vydáno 15 09 88

(75)
Autor vynálezu LONDÝN MIROSLAV ing., PRAHA

(54) Způsob čištění 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu připraveného redukcí 1-nitroso-2,6-dimethylpiperidinu

1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidin je klíčovým meziproduktem diuretika Clopamidu (4-chlor-N-(cis-2,6-dimethylpiperidino)-3--sulfamoylbenzamidu). Řešení se týká čištění surového 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu po redukci 1-nitroso-cis-2,6-dimethylpiperidinu znečištěného 2,6-dimethylpiperidinem. Metoda je založena na rozdílnosti hodnot disociačních konstant, tedy na schopnosti reagovat s organickými a anorganickými látkami kyselé povahy. Působením ekvivalentu látky kyselé povahy (vztaženo na množství přítomného 2,6-dimethylpiperidinu) na vodný roztok surové směsi po redukci 1-nitroso-2,6-dimethylpiperidinu se vytvoří adukt s 2,6-dimethylpiperidinem, který se odstraní.

Vynález se týká způsobu čištění 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu připraveného redukcí 1--nitroso-2,6-dimethylpiperidinu.

1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidin je jednou z klíčových komponent přípravy 4-chlor-N--(cis-2,6-dimethylpiperidino)-3-sulfamoylbenzamidu. Tato látka se používá pod generickým názvem Clopamid ve farmacii jako diuretikum.

V literatuře je popsáno několik způsobů přípravy 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu vždy redukcí příslušného 1-nitrosoderivátu. Základní údaje o přípravě uvedené látky popisují následující autoři.

C.G.Overberger a kol., J. Org. Chem. 22, 858 (1957) popisují přípravu 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu redukcí dithioničitanem sodným ($Na_2S_2O_4$).

C.G.Overberger a kol., J. Am. Chem. Soc. 77, 4 100 (1957) popisují přípravu 1-amino-2,6--dimethylpiperidinu redukcí lithiumaluminiumhydridem v éteru.

E.Jucker a A.Lindenmann popisují přípravu 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu redukcí zinkovým prachem ve zředěné kyselině octové.

Izolovaný produkt všech těchto uvedených reakcí je čištěn, pokud je v literatuře uvedeno, vždy rektifikací, avšak parametry rektifikačních kolon pro tuto danou rektifikaci ve zmíněné literatuře uvedeny nejsou. Za pomoci GC-chromatografie bylo zjištěno, že v surovém produktu po redukci je přítomen vedle žádaného 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu (cis i trans derivátu) také 2,6-dimethylpiperidin. Jeho množství podle použité metody redukce značně kolísá, avšak hraje při čištění tohoto surového produktu rektifikací klíčovou roli, neboť jeho odstranění od žádaného 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu klade značný nárok na parametry rektifikačního zařízení. Technologické zvládnutí této operace by si vyžádalo devizové investice při nákupu účinných provozních rektifikačních aparatur z dovozu, nehledě na jejich velkou energetickou spotřebu a nutnost kvalifikované obsluhy a údržby.

Způsob odstranění 2,6-dimethylpiperidinu z reakční směsi po redukci 1-nitroso-2,6-dimethylpiperidinu bez použití čisticí metody rektifikací řeší postup podle vynálezu, který je založen na rozdílnosti fyzikálních vlastností 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu a 2,6-dimethylpiperidinu, konkrétně jejich disociačních konstant. Z těchto vyplývá, že 2,6-dimethylpiperidin je o tři řády silnější bází než 1-amino-2,6-dimethylpiperidin a tudíž jeho schopnost reagovat s látkami kyselého charakteru je podstatně vyšší.

Způsob provedení spočívá v tom, že se ke směsi obou bází, s výhodou ve vodném prostředí přidá jakákoli látka kyselé povahy, ať organická či minerální, v množství odpovídajícím množství přítomného 2,6-dimethylpiperidinu a po vytvoření aduktu obou těchto látek opačných povah se pak odseparuje nezreagovaný zbylý 1-amino-2,6-dimethylpiperidin ve velmi dobrém výtěžku a čistotě, odpovídající kvalitou rektifikovanému preparátu, jak bylo ověřeno metodou GC-chromatografie i preparativně.

Jako látky kyselé povahy, sloužící k separaci 2,6-dimethylpiperidinu lze použít různé minerální kyselé soli jako např.: hydrogensíran alkalického kovu, thiosíran alkalického kovu, dále minerální kyseliny jako: kyselina sírová, kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina chloristá. Použít lze též různé organické látky kyselého charakteru jako jsou: kyselina askorbová, vinná, citrónová, octová, propionová, mravenčí, šťavelová, máselná, benzoová apod.

Vlastní proces reakce se provádí v prostředí protického rozpouštědla, s výhodou vody, při -10 až +50 °C po dobu 10 až 60 minut ve vodném prostředí a separace 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu z reakční směsi se provádí organickým rozpouštědlem, s výhodou éterem.

Tato metoda separace 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu od 2,6-dimethylpiperidinu je zvlášť vhodná pro provozní účely, neboť je po stránce provedení velmi jednoduchá, lze ji provádět v libovolných množstvích a neklade žádné nároky na investice do zařízení.

Příklady provedení

1. K 10 g směsi, obsahující 19,7 % 2,6-dimethylpiperidinu a 78,9 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu rozpuštěné ve vodě (40 ml) se přidá za míchání roztok askorbové kyseliny (3,06 g v 10 ml vody) a míchá se za normální teploty po dobu 30 minut. Pak se reakční směs extrahuje éterem (3x20 ml) a po vysušení a zahuštění se získá 6 g látky, obsahující podle GC-chromatografie 91,8 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu.

2. K 10 g směsi, obsahující 19,7 % 2,6-dimethylpiperidinu a 78,9 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu rozpuštěné ve vodě (40 ml) se přidá za míchání roztok hydrogensíranu sodného monohydrátu (2,4 g v 10 ml vody) a míchá se za normální teploty po dobu 30 minut. Pak se reakční směs extrahuje éterem (3x20 ml) a po vysušení a zahuštění se získá 7 g látky, obsahující podle GC-chromatografie 91,5 g až 96,0 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu.

3. K 10 g směsi, obsahující 19,7 % 2,6-dimethylpiperidinu a 78,9 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu rozpuštěné ve vodě (40 ml) se přidá za míchání roztok pyrosiřičitanu sodného (3,3 g v 20 ml vody) a míchá se za normální teploty po dobu 30 minut. Pak se reakční směs extrahuje éterem (3x20 ml) a po vysušení a zahuštění se získá 7,5 g látky, obsahující podle GC-chromatografie 89,06 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu.

4. K 10 g směsi, obsahující 19,7 % 2,6-dimethylpiperidinu a 78,9 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu rozpuštěné ve vodě (40 ml) se přidá za míchání roztok vinné kyseliny (2,61 g ve 20 ml vody) a míchá se za normální teploty po dobu 30 minut. Pak se reakční směs extrahuje éterem (3x20 ml) a po vysušení a zahuštění se získá 4,5 g látky, obsahující podle GC-chromatografie 88,32 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu.

5. K 10 g směsi, obsahující 19,7 % 2,6-dimethylpiperidinu a 78,9 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu rozpuštěné ve vodě (40 ml) se přidá za míchání roztok kyseliny sírové (1,705 g v 20 ml vody) a míchá se za normální teploty po dobu 30 minut. Pak se reakční směs extrahuje éterem (3x20 ml) a po vysušení a zahuštění se získá 5 g látky, obsahující podle GC-chromatografie 93 až 96 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu.

6. K 10 g směsi, obsahující 17,4 % 2,6-dimethylpiperidinu a 79,7 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu rozpuštěné ve vodě (50 ml) se přidá za míchání roztok kyseliny octové (0,924 g v 10 ml vody) a míchá se za normální teploty po dobu 30 minut. Pak se reakční směs extrahuje éterem (3x20 ml) a po vysušení a zahuštění se získá 6,5 g látky, obsahující podle GC-chromatografie 89 až 91 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu.

7. K 10 g směsi, obsahující 14,6 % 2,6-dimethylpiperidinu a 81,5 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu rozpuštěné ve vodě (50 ml) se přidá za míchání roztok kyseliny chlorovodíkové (1,307 g v 10 ml vody) a míchá se za normální teploty po dobu 30 minut. Pak se reakční směs extrahuje éterem (3x20 ml) a po vysušení a zahuštění se získá 6 g látky, obsahující podle GC-chromatografie 87,5 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob čištění 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu připraveného redukcí 1-nitroso-2,6-dimethylpiperidinu vyznačený tím, že se na vodný roztok surového 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu působí ekvivalentem organické nebo anorganické látky kyselé povahy ze skupiny zahrnující organické kyseliny, anorganické kyseliny nebo kyselé soli minerálních kyselin s alkalickými kovy vztaženo na množství přítomného 2,6-dimethylpiperidinu.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se čištění provádí při teplotách -10 až +50 °C po dobu 10 až 60 minut ve vodném prostředí.

3. Způsob podle bodu 1 a 2, vyznačený tím, že se 1-amino-2,6-dimethylpiperidin izoluje vytřepáním do inertních organických rozpouštědel s výhodou éteru nebo petroléteru.

Severografia, n. p., MOST

Cena 2,40 Kčs