



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45566

Kl. 12 o, 16

Sandoz A.G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych podstawionych imidów kwasu bursztynowego

Patent trwa od dnia 24 marca 1960 r.

Pierwszeństwo: 25 marca 1959 r. dla zastrz. 2;

22 czerwca 1959 r. dla zastrz. 3;

27 stycznia 1960 r. dla zastrz. 4, 5 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych imidów kwasu bursztynowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę benzyłową, a R_2 oznacza atom wodoru lub inną niższą grupę alkilową.

Zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że podstawiony piperydon-4 o ogólnym wzorze 2, w którym R_1' oznacza niższy alkil lub grupę benzyłową poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza grupę cyjanową lub ewentualnie funkcyjnie przekształconą grupę karboksylową w obecności katalizatora odszczepiającego wodę, w celu uzyskania pochodnej piperydyldenu-4, o ogólnym wzorze 4, którą przez przyłączenie cyjanowodoru przeprowadza się w związek o ogólnym wzorze 4. Otrzymany

związek przeprowadza się dalej na drodze hydrolizy, dekarboksylacji i estryfikacji z alkanolem w podstawiony dwueter kwasu bursztynowego, o ogólnym wzorze 6, powstały ester poddaje się reakcji ze związkiem azotowym, o ogólnym wzorze: R_2-NH_2 , w którym R_2 posiada powyższe znaczenie, a gdy R_1' przedstawia grupę benzyłową, odszczepia się ją przez redukcję i powstałą trzeciorzędową grupę aminową ewentualnie alkiluje.

Do związków o wzorze 1, w którym R_2 oznacza wodór, dochodzi się również według jednej z odmian wynalazku w ten sposób, że związek o wzorze 5, poddaje się hydrolizie, dekarboksylacji i estryfikacji za pomocą etanolu, jedynie przez krótki czas, przy czym powstaje podstawiony amid estru alkilowego kwasu bursztynowego, który przez ogrzewanie powyżej tempera-

tury topnienia lub przez ogrzewanie do wrzenia w rozpuszczalniku przechodzi w imid kwasu bursztynowego niepodstawiony przy atomie azotu.

Otrzymywanie imidów kwasu bursztynowego (wzór 1: $R_1 = H$) niepodstawionych przy azocie piperidynowym zachodzi przede wszystkim poprzez związki (1-benzylpiperidylo-4) z następnym redukcyjnym odszczepieniem grupy benzylowej. Katalityczne odbenzylowanie np. za pomocą wodoru i palladu, można przeprowadzać w solach jak również w wolnych zasadach. Pochodną imidu bursztynowego można następnie poddać alkilowaniu przy azocie piperidynowym w ten sposób, że traktuje się ją na przykład niższym alifatycznym aldehydem lub ketonem w atmosferze wodoru w obecności katalizatora albo halogenkiem alkilu, przede wszystkim w obecności alkalicznych środków kondensujących, jak na przykład węglanu sodowego albo też metyluje się przez traktowanie formaldehydem i kwasem mrówkowym.

Sposób otrzymywania prowadzi się na przykład następująco:

1-alkilopiperidon-4 w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, jak na przykład benzen, toluen, ksylen, tetralina itd. poddaje się reakcji ze związkiem, o wzorze 3, przede wszystkim z estrem alkilowym kwasu cyjanooctowego, w obecności katalizatora odszczepiającego wodę, jak na przykład kwasu octowego lodowatego samego lub razem z octanem amonowym i przy zastosowaniu pracującego w sposób ciągły rozdzielacza wody, przeprowadza w związek o wzorze 4.

Do wiązania podwójnego tej pochodnej przyłącza się cyjanowodor i powstaje związek o wzorze 5 zmydla się stężonym kwasem solnym do podstawionego kwasu bursztynowego i poddaje odkarboksylowaniu. Tak otrzymany związek estryfikuje się za pomocą absolutnego alkoholu i chlorowodoru do podstawionego dwuestru kwasu bursztynowego, o wzorze 6. Sposób, aż do otrzymania dwuestru o wzorze 6, prowadzi się zasadniczo bez wyodrębniania ewentualnie oczyszczania poszczególnych produktów przejściowych.

Podstawiony dwuester kwasu bursztynowego, o wzorze 6 na drodze wymiany ze stężonym wodnym roztworem amoniaku lub pierwszorzędową alkiloaminą, jak np. ciekłą metyloaminą, etyloaminą itd. zasadniczo w zamkniętym naczyniu, przeprowadza się w wymagany podstawiony imid kwasu bursztynowego, o wzorze 1. Ponieważ w ostatnim stadium reakcji powstaje

najpierw podstawiona pochodna dwuamidu kwasu bursztynowego, należy następnie ogrzewać mieszaninę reakcyjną w wysokiej temperaturze np. 180—250° C w celu zamknięcia pierścienia dwuamidu lub destylować w wysokiej próżni.

Nowe podstawione imidy kwasu bursztynowego, o wzorze 1 są to bezbarwne związki w temperaturze pokojowej oleiste lub w postaci stałej krystalizujące. W zwykłych rozpuszczalnikach organicznych są one łatwo rozpuszczalne, natomiast w wodzie nierozpuszczalne. Z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami tworzą trwałe, krystalizujące w temperaturze pokojowej sole, łatwo rozpuszczalne w wodzie.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku posiadają interesujące pod względem terapeutycznym właściwości farmakodynamiczne, które częściowo przechodzą w typ działania cholinergicznego. Tak np. imid spiro-(1-metylopiperidylo-4)-N-metylobursztynowy i odpowiedni imid -N-etylobursztynowy odznaczają się daleko idącym działaniem parasympatykometycznym pobudzającym układ przywspółczulny, które przejawia się obwodowo i centralnie. U zwierząt wywołują one obniżenie ciśnienia krwi i obniżenie częstotliwości tętna, jednocześnie perystaltyka jelita cienkiego i pęcherza moczowego wzrasta, jak również wydzielanie śliny i soków żołądkowych silnie się przyspiesza. Obwodowe efekty cholinergiczne przejawiają się w wybitnym potęgowaniu narkozy, wyraźnym znieczuleniu jak również w hamowaniu odruchów warunkowych. Chodzi przy tym o parasympatykometyczne efekty, kiedy również centralne działania przez duże dawki hyoscyminy i innych obwodowo działających antycholinergików jest hamowane lub usuwane. Wskutek ich właściwości pobudzających wydzielanie soku żołądkowego i czynności pęcherza moczowego, nowe związki powinny być wprowadzone do leczenia chorób żołądka i jelit jak również w urologii. Jednocześnie mogą one być stosowane do uspakajania i leczenia zaburzeń psychicznych oraz stanów bólowych. Przedstawiają one również wartościowe produkty przejściowe do otrzymywania leków.

W następujących przykładach, które wyjaśniają przeprowadzenie sposobu, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku, podane są wszystkie warunki temperaturowe w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia są skorygowane.

Przykład I. Imid kwasu spiro-(1-metylopiperidylo-4)bursztynowego. (8-metylo-2.8-dwuzo-spiro [4,5] dekan-1,3-dion).

a) Ester etylowy kwasu (1-metylopiperydylideno-4)-cyjanooctowego. 113,0 g estru etylowego kwasu cyjanooctowego, 113 g 1-metylopiperydonu-4 i 23 ml kwasu octowego lodowatego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 godzin w 250 ml benzenu. Odszczepioną podczas reakcji wodę oddziela się z odcieku w sposób ciągły za pomocą rozdzielacza wody. Po 2½ godzinach ilość odszczepionej wody wynosi 18 ml. Po dalszym 1½ godzinnym ogrzewaniu do wrzenia dodaje się jeszcze 300 ml benzenu i wytrząsa z 150 ml nasyconego ochłodzonego lodem roztworu węglanu potasowego. Roztwór w węglanie potasowym ekstrahuje się jeszcze raz za pomocą 150 ml benzenu i wyciąg benzenowy przemywa się jeden raz 50 ml wody. Po wysuszeniu siarczanem sodowym połączone wyciągi benzenowe odparowuje się i ciemno zabarwioną pozostałość kolby ostrożnie destyluje. Nawet nieznaczne przegrzanie, np. przy destylacji powoduje w poważnym stopniu rozkład. Czysty ester etylowy kwasu (1-metylopiperydylideno-4)-cyjanooctowego jest bezbarwnym, lepkim olejem, o temperaturze wrzenia 114–115° (0,05 mm Hg; $n_D^{21,5} = 1,4952$. Chlorowodorek tworzy drobne igły o temperaturze topnienia 182–183° (rozkład) po krystalizacji z etanolu.

b) Ester etylowy kwasu [(1-metylo-4-karboetoksypiperydylo)-4] octowego. 87,3 g estru etylowego kwasu (1-metylopiperydylideno-4)-cyjanooctowego i 42,5 g cyjanku potasowego ogrzewa się razem w 130 ml 50%-owego etanolu na łaźni wodnej. Po 10 minutach dolewa się jeszcze 15 ml wody i pozostawia na łaźni wodnej na dalsze 5 minut. Przezroczysty, pomarańczowo zabarwiony roztwór ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje chłodząc lodem 80 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór odparowuje się w temperaturze 60° pod wodną pompą próżniową do suchości, pozostałość rozpuszcza w 150 ml wody i ochładzając nasycia wodny roztwór gazowym chlorowodorem. Następnie ogrzewa się do wrzenia w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną i ponownie odparowuje do suchości. Bezbarwną krystaliczną pozostałość suszy się w ciągu 60 godzin pięciotlenkiem fosforu, wytwarza zawiesinę w 500 ml wysuszonego tlenkiem wapniowym etanolu i po ochłodzeniu zawiesinę nasycia się gazowym chlorowodorem i ogrzewa w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zagęszcza się w strumieniu azotu pod wodną pompą próżniową w temperaturze 60° do ¼ objętości pierwotnej, rozcieńcza przy dobrym chłodzeniu dwukrotną ilością wody, nasycia węglanem potasowym i ekstrahuje

3 razy 250 ml chloroformu. Wyciągi chloroformowe przemywa się jeden raz wodą i suszy siarczanem sodowym. Po odparowaniu chloroformu oleistą pozostałość w kolbie destyluje się w wysokiej próżni. Czysty ester etylowy kwasu [(1-metylo-4-karboetoksypiperydylo)-4]-octowego jest bezbarwnym olejem, o temperaturze wrzenia 95–96°/0,06 mm Hg; $n_D^{20,5} = 1,4582$. Pikrynian tworzy kanarkowo-żółte igły krystalizujące z etanolu, temperatura topnienia 135–136°.

c) Imid kwasu spiro-(1-metylopiperydylo-4)-bursztynowego. 6,6 g estru etylowego kwasu [(1-metylo-4-karboetoksypiperydylo)-4]-octowego ogrzewa się do wrzenia w 50 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku w ciągu 46 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po 5 godzinach początkowo nierozpuszczalny ester całkowicie przechodzi do roztworu. Słabo żółto zabarwiony roztwór reakcyjny odparowuje się pod wodną pompą próżniową w temperaturze 60° do suchości. Krystaliczną pozostałość w kolbie ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 200°, następnie roztopia w wodzie i przesącza przez watę. Przesącz odparowuje się do suchości i pozostałość w kolbie rozpuszcza się w metanolu. Roztwór traktuje się suchym gazowym bromowodorem, przy czym wytrąca się bromowodorek poszukiwanego imidu spiro-(1-metylopiperydylo-4)-bursztynowego w postaci bezbarwnych płytek. Po przekrystalizowaniu z etanolu lekko hygroscopijny bromowodorek topi się w temperaturze 311–313° (rozkład).

Przykład II. Imid kwasu spiro-(1-metylopiperydylo-4)-N-metylobursztynowego. (2,8-dwumetylo-2,8-dwuzospiro [45] dekan-1,3-dion).

Przed wszystkim otrzymuje się ester etylowy kwasu (1-metylopiperydylideno-4)-cyjanooctowego jak podano w przykładzie I pod a) i przeprowadza go w ester etylowy kwasu [(1-metylo-4-karboetoksypiperydylo)-4]-octowego jak opisano w przykładzie I pod b). 59,5 g estru etylowego kwasu [(1-metylo-4-karboetoksypiperydylo)-4]-octowego ogrzewa się w autoklawie z nadmiarem ciekłej 100%-owej metyloaminy w ciągu 12 godzin w temperaturze 140°. Następnie ochładza się i nadmiar metyloaminy pozostawia do odparowania. Krystalizującą pozostałość w kolbie ogrzewa się do 185°, przy czym po stopieniu metyloamina ulega odszczepieniu. Po 2½ godzinach wydzielenie metyloaminy jest ukończone. Przy ochłodzeniu pozostałość w kolbie krystalizuje; po czym rozpuszcza się ją w 2-n kwasie solnym, ekstrahuje eterem i roztwór w kwasie solnym alkalizuje stałym

węglanem potasu. Wytrącony przy tym osad ekstrahuje się chlorkiem metylenu, wyciąg prze-mywa jeden raz wodą i suszy siarczanem so-dowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozo-staje bezbarwny krystaliczny imid kwasu spiro-(1-metylopiperydylo-4) -N-metylobursztynowe-go. Związek ten łatwo sublimuje; temperatura sublimacji 80°/0,01 mm Hg, temperatura topnie-nia 94—96°.

Otrzymany w etanolu chlorowodorek prze-krystalizowuje się z metanolu; otrzymuje się lekko hygroscopijne, bezbarwne słupki, o tem-peraturze topnienia 318—319° (rozkład).

Fumaran: równoważnikowe ilości pochodnej imidu kwasu bursztynowego i kwasu fumarowe-go (1 mol : 1 mol) ogrzewa się razem do wrzenia w etanolu. Po ochłodzeniu sący się i krystalizuje w mieszaninie metanolu i wody. Otrzymuje się bezbarwne poliedryczne kryształy, o tempe-raturze topnienia 266° (rozkład).

Pikrynian: nadmiar etanolowego roztworu kwasu pikrynowego ogrzewa się do wrzenia w ciągu krótkiego czasu z pochodną imidu kwasu bursztynowego. Przy ochłodzeniu krysta-lizuje pikrynian w postaci drobnych żółtych słupków. Przekrystalizowuje się w mieszaninie etanolu i wody. Temperatura topnienia 260° (rozkład) po spieczeniu w 216°.

Przykład III. Imid kwasu spiro-(1-mety-lopiperidylo-4)-N-etylobursztynowy. (2-etylo-8-metylo-2,8-dwuazospiro [4,5] dekan-1,3-dion).

Przede wszystkim otrzymuje się ester etylowy kwasu [(1-metylo-4-karboetoksypiperidylo-4)-octowego, w sposób opisany w przykładzie I pod a) i b).

15,0 g estru etylowego kwasu [(1-metylo-4-karboetoksypiperidylo-4)-octowego ogrzewa się z 15 ml etyloaminy w ciągu 40 godzin w za-topionej rurze w temperaturze 150°. Nadmiar aminy odparowuje się pod wodną pompą próż-niową w temperaturze 40° i destyluje krystaliz-ujący surowy produkt w wysokiej próżni. Imid kwasu spiro-(1-metylopiperidylo-4)-(N-etylobur-sztynowy wrze w temperaturze 79° przy 0,04 mm Hg.

Chlorowodorek otrzymuje się traktując alko-holowy roztwór wolnej zasady etanolowym roz-tworem kwasu solnego. Z etanolu krystalizują bezbarwne słupki o temperaturze topnienia 255°.

W odpowiedni sposób otrzymuje się bromo-wodorek, który topnieje w temperaturze 302 — 304° po przekrystalizowaniu z etanolu.

Fumaran: stężony wodny roztwór kwasu fu-marowego zadaje się równoważnikową ilością pochodnej imidu kwasu bursztynowego (1 mol :

: 1 mol). Dodaje się nieco etanolu i odparowuje bezbarwny roztwór do suchości. Pozostałość krystalizuje się w wodnoetanolowym roztworze. Otrzymuje się bezbarwne kryształy poliedrycz-ne, o temperaturze topnienia 204—206°.

Pikrynian: do wolnej pochodnej imidu kwasu bursztynowego dodaje się w nadmiarze etanolo-wego roztworu kwasu pikrynowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu krótkiego czasu. Po ochło-dzeniu odsąca się i trzykrotnie przekrystalizo-wuje w mieszaninie etanolu i wody. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 214—217°.

Przykład IV. Imid kwasu spiro-(piper-ydylo-4)-N-metylobursztynowego. (2-metylo-2,8-dwuazo-spiro [4,5] dekan-1,3-dion).

a) Ester etylowy kwasu (1-benzylpiperidyli-deno-4)-cyjanooctowego. 50,0 g estru etylowego kwasu cyjano-octowego, 70,48 g 1-benzylpiper-ydonu-4, 12 ml lodowatego kwasu octowego i 4 g octanu amonowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 400 ml benzenu w ciągu 7 godzin. Wydzielaną wodę oddziela się z od-cieku w sposób ciągły za pomocą rozdzielacza wody: po 7 godzinach odszczepia się 7 ml. Roz-twór reakcyjny ochłodzony wodą z lodem wy-trząsa się jeden raz z nasyconym roztworem węglanu potasowego i fazą wodną przemyma jednorazowo benzenem. Połączone warstwy ben-zenowe przemyma się jeden raz wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Ciemno za-barwiona pozostałość w kolbie składa się z su-rowego estru etylowego kwasu (1-benzylpiper-ydylideno-4)-cyjanooctowego, który wykrysta-lizowuje całkowicie po ochłodzeniu. Ester może być bezpośrednio stosowany bez dalszego oczysz-czania. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie eteru i eteru naftowego tworzy on źródło za-barwione kryształy, o temperaturze topnienia 70—71°.

b) Ester etylowy kwasu [(1-benzyl-4-karbo-etoksypiperidylo-4)-octowego.

Wyżej wymienioną pozostałość w kolbie roz-puszcza się w 500 ml etanolu, dolewa 250 ml wo-dy i roztwór ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej. Podczas ogrzewania dodaje się 31 g cyjanku po-tasowego, który rozpuszcza się natychmiast pod-czas mieszania. Skoro całość przejdzie do roz-tworu, utrzymuje się w ciągu 12—15 minut temperaturę 75°, następnie dolewa 250 ml 2-n kwasu solnego i odparowuje roztwór pod wodną pompą próżniową do suchości. Następnie dodaje się 750 ml stężonego HCl, ogrzewa do wrzenia w ciągu 14 godzin pod chłodnicą zwrotną, ochładza i przesącza. Przesącz odparowuje się do suchości i pozostałość w kolbie razem z pozosta-

nością na filtrze suszy w ciągu 60 godzin pięciotlenkiem fosforu. Następnie wysuszoną masę krystaliczną zalewa się 500 ml absolutnego etanolu i chłodząc wprowadza chlorowodor aż do nasycenia, po czym ogrzewa do wrzenia w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną, ochładza mieszaninę reakcyjną i przesącza. Przesącz ponownie odparowuje się do suchości, pozostałość w kolbie i pozostałość na filtrze rozpuszcza w lodowatym kwasie octowym i dodaje do roztworu w nadmiarze węgla potasowego. Następnie ekstrahuje się trzykrotnie eterem i wyciągi eterowe przemywa jeden raz wodą. Wyciąg eterowy wysuszony siarczanem sodowym zateża się i oleistą pozostałość w kolbie destyluje. Ester etylowy kwasu [(1-benzyl-4-karboetoksypiperidyl)-4]-octowego wrze w temperaturze 150° przy 0,03 mm Hg (temperatura mierzona w łaźni powietrznej); ciężki żółto zabarwiony olej.

c) Imid kwasu spiro-(1-benzylpiperidyl)-4-N-metylobursztynowego. 15,0 g etylowego kwasu [(1-benzyl-4-karboetoksypiperidyl)-4]-octowego ogrzewa się z nadmiarem ciekłej metyloaminy w ciągu 12 godzin w stalowym autoklawie w temperaturze 180°. Następnie odparowuje się nadmiar metyloaminy i krystaliczną pozostałość w kolbie ogrzewa jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze 200°, aż produkt stopiony w tej temperaturze nie wykazuje więcej tworzenia się pęcherzyków. Substancję rozpuszcza się w małej ilości etanolu, ogrzewa krótko do wrzenia z małą ilością węgla aktywnego i sączy. Po ochłodzeniu wytrąca się imid kwasu spiro-(1-benzylpiperidyl)-4-N-metylobursztynowego w postaci dużych, bezbarwnych słupków, o temperaturze topnienia 111–112°.

Chlorowodorek: z etanolu bezbarwne słupki, o temperaturze topnienia 254–256°.

d) Imid kwasu spiro-(piperidyl)-4-N-metylobursztynowego. 3,0 g imidu kwasu spiro-(1-benzylpiperidyl)-4-N-metylobursztynowego w 100 ml etanolu uwodarnia się w obecności 300 mg palladu na węglu aktywnym (10%) w ciągu 12 godzin pod normalnym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Pochłanianie wodoru wynosi 315 ml (= 114%). Po odparowaniu etanolu surowy imid kwasu spiro-(piperidyl)-4-N-metylobursztynowego destyluje się w wysokiej próżni: temperatura wrzenia 99° (0,02 mm Hg (temperatura mierzona w łaźni powietrznej)). Jest to substancja silnie higroskopijna, która krystalizuje w prostokątnych słupkach, o temperaturze topnienia 67°.

Bromowodorek: spłśnione, drobne igły o tem-

peraturze topnienia 292–294° po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i wody.

Przykład V. Imid kwasu spiro-(piperidyl)-4-bursztynowy. (2,8-dwuazo-spiro [4,5] dekan-1,3-dion).

a) Imid kwasu spiro-(1-benzylpiperidyl)-4-bursztynowego.

Według sposobu opisanego w przykładzie IV pod a) otrzymuje się przede wszystkim ester etylowy kwasu (1-benzylpiperidylideno-4)-cyjanooctowego. Żółte kryształy, o temperaturze topnienia 70–71° z mieszaniny eteru i eteru nadtlenkowego.

Przyłączenie cyjanowodoru zachodzi przez traktowanie cyjankiem metalu alkalicznego w sposób opisany w przykładzie IV pod b). Następnie prowadzi się zmydlanie stężonym kwasem solnym tylko w ciągu 3 godzin (nie obserwuje się więcej wydobywania dwutlenku węgla). Po ochłodzeniu sączy się, przesącz odparowuje i pozostałość suszy dokładnie pięciotlenkiem fosforu. Estryfikacja zachodzi w mieszaninie etanolu i chlorowodoru w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do suchości, pozostałość rozpuszcza w małej ilości wody i chłodząc alkalizuje węglanem potasowym, po czym ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy zagęszcza się, przy czym wykrystalizowuje uwolniony od rozpuszczalnika związek. Chodzi o to, że ester etylowy kwasu [(1-benzyl-4-karbamoilpiperidyl)-4]-bursztynowego, przez ogrzewanie powyżej temperatury topnienia przechodzi w żądany imid kwasu spiro-(1-benzylpiperidyl)-4-bursztynowego. Temperatura topnienia 185° po przekrystalizowaniu z etanolu; chlorowodorek: temperatura topnienia 312° (rozkład) po przekrystalizowaniu z etanolu.

b) Imid kwasu spiro-(piperidyl)-4-bursztynowego.

Otrzymany wyżej związek w celu odszczepienia grupy benzylowej poddaje się uwodornieniu katalitycznemu, w sposób opisany w przykładzie IV pod d). Imid kwasu spiro-(piperidyl)-4-bursztynowego topnieje w temperaturze 243–244° (rozkład) po przekrystalizowaniu z etanolu; chlorowodorek: temperatura topnienia 356° (rozkład) po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i wody.

Przykład VI. Imid kwasu spiro-(1-etylopiperidyl)-4-N-etylobursztynowego. (2,8-dwuetylo-2,8-dwuazo-spiro [4,5] dekan-1,3-dion).

Przed wszystkim otrzymuje się z estru etylowego kwasu [(1-benzyl-4-karboetoksypiperidyl)-4]-octowego i etyloaminy według metody

opisanej w przykładzie IV, imid kwasu spiro-(1-benzylpiperydylo-4)-N-etylobursztynowego; temperatura topnienia 104—105° po przekryształizowaniu z etanolu.

Odszczepienie grupy benzylowej zachodzi analogicznie jak w powyższym przykładzie i prowadzi do imidu kwasu spiro-(piperydylo-4)-N-etylobursztynowego, bardzo lepkiego oleju o temperaturze topnienia 107/0,05 mm Hg. Związek nie krystalizuje.

13 g związku, 25 ml świeżo destylowanego aldehydu octowego, 75 ml etanolu i 3 g niklu Raney'a wytrząsa się w ciągu 24 godzin w atmosferze wodoru pod normalnym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Odsąca się katalizator, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Frakcja przechodząca w temperaturze 132°/0,2 mm Hg stanowi imid kwasu spiro-(1-etylopiperydylo-4)-N-etylobursztynowego; bromowoderek topnieje w temperaturze 293° po przekryształizowaniu z metanolu.

Przykład VII. Imid kwasu spiro-(1-n-butyl-piperydylo-4)-N-etylobursztynowego. (2-etylo-8-n-butyl-2,8-dwuazo-spiro [4,5] dekan-1,3-dion). 3,10 g imidu kwasu spiro-(piperydylo-4)-N-etylobursztynowego (otrzymywanie patrz przykład VI) ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną z 2,17 g bromku n-butylu i 5 g węglanu sodowego w 25 ml n-butanolu. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do suchości i pozostałość rozpuszcza się w 2-n kwasie solnym. Kwaśny roztwór wyklóca się jeden raz z eterem, alkalizuje węglanem potasowym i ekstrahuje eterem. Z wyciągu eterowego przez dodanie etanolowego roztworu kwasu solnego otrzymuje się imid kwasu spiro-(1-n-butyl-piperydylo-4)-N-etylobursztynowego. Temperatura topnienia 269° C po przekryształizowaniu z etanolu.

Według tych samych metod opisanych w poprzednich przykładach, otrzymuje się związki, które wraz z ich właściwościami są przytoczone w następującej tabeli:

Nazwa związku	Wzór 1		Wolna zasada temperatura wrzenia/mm Hg	Sól, temperatura topnienia, postać kryształków
	R ₁	R ₂		
Imid kwasu spiro-(1-metylopiperydylo-4)-N-izopropyllobursztynowego (2-izopropyl-8-metylo-2,8-dwuazo-spiro[4,5]dekan-1,3-dion)	CH ₃	i-C ₃ H ₇	88—92°/0,04	Bromowoderek 251—253° bezbabarne drobne igły z etanolu
Imid kwasu spiro-(1-metylopiperydylo-4)-N-n-butyllobursztynowego (2-n-butyl-8-metylo-2,8-dwuazo-spiro[4,5]dekan-1,3-dion)	CH ₃	n-C ₄ H ₉	109—111°/0,04	Bromowoderek 180—181° bezbabarne łuski z etanolu
Imid kwasu spiro-(1-metylopiperydylo-4)-N-izobutyllobursztynowego (2-izobutyl-8-metylo-2,8-dwuazo-spiro[4,5]dekan-1,3-dion)	CH ₃	i-C ₄ H ₉	114—117°/0,15	Bromowoderek 240—242° kryształy z etanolu
Imid kwasu spiro-(1-etylopiperydylo-4)-N-etylobursztynowego (2,8-dwuetylo-2,8-dwuazo-spiro[4,5]dekan-1,3-dion)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	132°/0,2	Bromowoderek 293° kryształy z metanolu
Imid kwasu spiro-(1-m-butyl-piperydylo-4)-N-etylobursztynowego (2-etylo-8-n-butyl-2,8-dwuazo-spiro[4,5]dekan-1,3-dion)	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	—	Chlorowoderek 269° kryształy z etanolu
Imid kwasu spiro-(1-izopropyl-piperydylo-4)-N-etylobursztynowego (2-etylo-8-izopropyl-2,8-dwuazo-spiro[4,5]dekan-1,3-dion)	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	—	Bromowoderek 277—278° kryształy z etanolu/eteru
Imid kwasu spiro-(1-metylopiperydylo-4)-N-propyllobursztynowego (2-propyl-8-metylo-2,8-dwuazo-spiro[4,5]dekan-1,3-dion)	CH ₃	n-C ₃ H ₇	—	Bromowoderek 225° kryształy z etanolu

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych, podstawionych imidów kwasu bursztynowego o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową lub grupę benzyłową, a R_2 — atom wodoru lub inną niższą grupę alkilową, znamienno tym, że podstawiony piperidon-4, o ogólnym wzorze 2, w którym R_1' oznacza niższą grupę alkilową lub benzyłową, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza grupę cyjanową lub ewentualnie przekształconą funkcyjnie grupę karboksylową, w obecności katalizatora odszczepiającego wodę, w celu uzyskania pochodnej piperidylidenu-4 o ogólnym wzorze 4, którą przez przyłączenie cyjanowodoru przeprowadza się w związek, o ogólnym wzorze 5, otrzymany związek przez hydrolizę, dekarboksylację i estryfikację z alkanolem przeprowadza się w podstawiony dwuester kwasu bursztynowego, o ogólnym wzorze 6, otrzymany ester poddaje się reakcji ze związkiem azotowym o ogólnym wzorze: R_2-NH_2 , w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, a w przypadku gdy R_1' oznacza grupę benzyłową, ewentualnie odszczepia się tę grupę przez redukcję i otrzymaną drugorzędową grupę aminową ewentualnie alkiluje.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że reakcję z aminą o wzorze R_2NH_2 prowadzi

się korzystnie w naczyniu ciśnieniowym w temperaturze 130° — 160° , a zamknięcie pierścienia dokonuje się w otwartej kolbie w temperaturze 180° — 220° lub przez destylację w wysokiej próżni.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że ewentualne odszczepienie grupy benzyłowej prowadzi się przez uwodornienie w roztworze alkoholowym w obecności katalizatora palladowego.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że ewentualne późniejsze alkilowanie przy atomie azotu pierścienia piperidynowego przeprowadza się korzystnie przez reakcję z niższym alifatycznym aldehydem lub ketonem w obecności katalitycznie wzbudzonego wodoru lub przez traktowanie haloidkiem alkilowym.
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienno tym, że związek o wzorze 5 poddaje się hydrolizie, odkarboksylowaniu i estryfikacji z alkanolem jedynie w ciągu krótkiego czasu, a otrzymany podstawiony amid estru alkilowego kwasu bursztynowego przez ogrzewanie powyżej temperatury topnienia lub przez ogrzewanie do wrzenia w rozpuszczalniku przeprowadza się w imid kwasu bursztynowego nie podstawiony przy atomie azotu.

Sandoz A. G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

