



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

263293

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 211/98

(22) Přihlášeno 25 06 87

(21) PV 4735-87.Y

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 14 07 89

(75)

Autor vynálezu

LONDÝN MIROSLAV ing., TAUFMANN PETR 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 výroby diuretika Clopamidu (4-chlor-N-(cis-2,6-dimethylpiperidino)-3-sulfamoylbenzamid). Řešení se týká čištění surového 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu po redukcí 1-nitroso-2,6-dimethylpiperidinu znečištěného 2,6-dimethylpiperidinem. Působením ekvivalentu hydrogensíranu sodného monohydrátu nebo bezvodého (vztaženo na množství přítomného 2,6-dimethylpiperidinu) na bezvodý roztok surové směsi po redukcí v diethyletheru se vytvoří adukt s 2,6-dimethylpiperidinem, který se odstraní. Metoda je pro vysoké výtěžky, kvalitu produktu a jednoduchost provedení velmi vhodná pro provozní použití.

Vynález se týká 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu, který je jednou z klíčových komponent přípravy 4-chlor-N-(cis-2,6-dimethylpiperidino)-3-sulfamoylbenzamidů. Tato látka se používá pod generickým názvem Clopamid ve farmacii jako diuretikum a je vyráběna také v ČSSR.

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. v J. Org. Chem. 22, 858 (1957) popisují přípravu 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu redukcí dithioničitanem sodným ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$).

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

E. Jucker a A. Lindenmann připravují 1-amino-2,6-dimethylpiperidin redukcí zinkovým prachem ve zředěné kys. octové viz Helv. Chim. Acta 45 (7) 2 316 (1962).

M. Londýn a M. Borovička v Čs. AO 253 620 provádějí přípravu 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu rovněž redukcí zinkem ve zředěné kyselině octové a stejnými autoři v Čs. AO 253 243 připravují 1-amino-2,6-dimethylpiperidin redukcí synhydridem v toluenu.

P. Taufmann, M. Londýn a M. Borovička v Čs. AO 263 292 provádějí tutéž redukci kyselinou sírovou a zinkem.

Izolovaný produkt všech těchto uvedených reakcí je čistěn, pokud je uvedeno, vždy rektifikací, avšak parametry rektifikačních kolon pro tuto danou rektifikaci uvedeny nejsou. Za pomoci GC-chromatografie bylo zjištěno, že v surovém produktu po redukcí je přítomen vedle žádaného 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu také 2,6-dimethylpiperidin, jehož množství podle použité metody redukce značně kolísá, avšak hraje při čistění tohoto surového produktu rektifikací klíčovou roli. Technologické zvládnutí této operace by si vyžádalo devizové investice při nákupu účinných provozních rektifikačních kolon, nehledě na jejich velkou energetickou spotřebu a nutnost kvalifikované obsluhy a údržby.

M. Londýn v Čs. AO 253 898 popisuje čistění surového 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu znečištěného 2,6-dimethylpiperidinem na základě rozdílnosti hodnot disociačních konstant těchto látek. Tato metoda je velmi účinná a odstraňuje nežádoucí 2,6-dimethylpiperidin v dostatečné míře. Reakce je prováděna ve vodném prostředí látkami kyselé povahy. Nevýhodou tohoto postupu jsou relativně nízké výtěžky 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu a pak také skutečnost, že se ve vodném prostředí, ve kterém je reakce prováděna, zvyšuje zastoupení trans-izomeru této látky, který je z hlediska další syntézy ve větší míře nežádoucí.

Tyto nevýhody řeší postup podle vynálezu, kdy se surový 1-amino-2,6-dimethylpiperidin rozpustí v trojnásobném množství diethyletheru, přidá se hydrogensíran sodný monohydrát nebo bezvodý jemně rozmlátý v množství ekvivalentním přítomnému 2,6-dimethylpiperidinu a za dobrého míchání se provádí reakce při teplotě 0 až 36 °C po dobu 0,5 až 5 hodin podle velikosti násady. Pak se odfiltruje pevný nežádoucí adukt hydrogensíranu sodného s 2,6-dimethylpiperidinem a po zahuštění diethyletheru se získá žádaný 1-amino-2,6-dimethylpiperidin velmi dobré kvality a výborném výtěžku.

Tato metoda separace 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu je pro své vysoké výtěžky, kvalitu produktu a jednoduché provedení zvláště vhodná pro provozní účely. Lze ji provádět v libovolných množstvích a neklade žádné nároky na investice do zařízení.

P ř í k l a d

Ke směsi (50,0 g), obsahující 4,63 % 2,6-dimethylpiperidinu a 91,26 % 1-amino-2,6-dimethyl-

piperidinu rozpuštěné v diethyletheru (150,0 ml) se přidá za míchání při 36 °C hydrogensíran sodný monohydrát (2,17 g) a míchá se po dobu 1 hodiny. Pak se susenze zfiltruje a filtrát zahustí ve vakuu. Produkt podle GC-chromatografie obsahuje 0,65 % nežádoucího 2,6-dimethylpiperidinu a 96,32 % 1-amino-cis-2,6-dimethylpiperidinu. Výtěžek je 45 g.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění surového 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu, připraveného redukcí 1-nitroso-2,6-dimethylpiperidinu, kdy se roztok surového 1-amino-2,6-dimethylpiperidinu podrobí působení ekvivalentu hydrogensíranu sodného monohydrátu nebo bezvodého vyznačený tím, že se reakce provádí v bezvodém prostředí nejlépe v diethyletheru při teplotách 0 až 36 °C po dobu 0,5 až 5 hodin.