

CO4 d 51/70

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41618

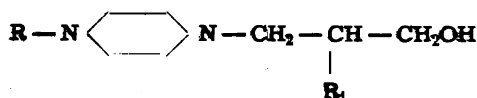
Kl. 12 p, 6

Société des Usines
Chimiques Rhône — Poulenc
Paryż, Francja

Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny

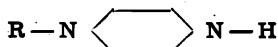
Patent trwa od dnia 1 czerwca 1957 r.
Pierwszeństwo: 15 czerwca 1956 r. dla zastrz. 1;
17 kwietnia 1957 r. dla zastrz. 2 i 3 (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania pochodnych piperazyny o wzorze ogólnym



w którym R oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy, aryłowy, hydroksyalkilowy, czterohydropranylooksyalkilowy Ω — dwualkoksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy lub czterohydropranylooksyalkoksyalkilowy, a R₁ oznacza atom wodoru lub grupę metylową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że alkohol alililowy w przypadku gdy R₁ oznacza atom wodoru, a alkohol metylililowy w przypadku gdy R₁ oznacza grupę metylową poddaje się reakcji z piperazyną o wzorze ogólnym



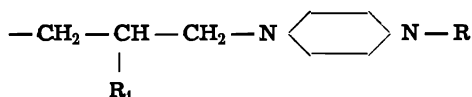
w którym R ma znaczenie podane wyżej.

Reakcję przeprowadza się przy użyciu rozpuszczalnika lub bez rozpuszczalnika, stosując materiały wyjściowe i rozpuszczalniki praktycznie bezwodne, przy czym ślady wody nie są szkodliwe. Reakcja przebiega w środowisku silnie zasadowym w obecności wodorotlenku lub alkoholu metalu alkalicznego, najkorzystniej w obecności alkalanu sodowego. Jako rozpuszczalnika można użyć alkoholu lub innego rozpuszczalnika trwałego w środowisku zasadowym. W przypadku piperazyny korzystnie jest stosować rozpuszczalnik, którego temperatura wrzenia jest zbliżona do temperatury wrzenia piperazyny, co ułatwia oddestylowanie części tej ostatniej, która ewentualnie nie weszła w reakcję. Korzystnym rozpuszczalnikiem jest na przykład alkohol izoamylowy.

Należy zaznaczyć i stanowi to jedną z korzystnych cech wynalazku, że w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, to znaczy w przypadku piperazyny, można przez ograniczenie czasu zetknięcia reagentów tak poprowadzić reakcję,

że podstawieniu ulega tylko jedna grupa NH piperazyny.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku stanowią bardzo cenne produkty pośrednie. Można je mianowicie stosować do wytwarzania fenotiazyn, posiadających w położeniu 10 podstawnik



i w tym celu traktuje się je na przykład środkiem chlorowcującym, po czym kondensuje się je z odpowiednią fenotiazyną.

Podane niżej przykłady wyjaśniają wynalazek, bez ograniczania go.

Przykład I. 18 g alkoholu allilowego, 10 g 1-metylopiperazyny i 4 g wodorotlenku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie dodaje się 50 cm³ wody i oddestylowuje 50 cm³ cieczy. Pozostałość zadaje się 35 cm³ alkoholu izoamylowego i górną warstwę poddaje destylacji. Otrzymuje się 12 g 1-metylo-4-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny destylującej w granicach temperatur 108—110°C, pod ciśnieniem 3 mm słupa rtęci.

Przykład II. 24 g alkoholu allilowego, 34,4 g bezwodnej piperazyny i 18 g wodorotlenku sodowego ogrzewa się w temperaturze 140°C w ciągu 7 godzin. Następnie dodaje się 40 cm³ wody i 100 cm³ alkoholu izoamylowego. Warstwę rozpuszczalnika organicznego poddaje się destylacji, przy czym otrzymuje się 23,7 g 1-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny destylującej w granicach temperatur 128—132°C pod ciśnieniem 5 mm słupa rtęci.

Przykład III. 24 g alkoholu allilowego, 34,4 g bezwodnej piperazyny, 100 cm³ alkoholu izoamylowego i 18 g wodorotlenku sodowego ogrzewa się w temperaturze 140°C w ciągu 7 godzin. Mieszaninę oziębia się następnie do temperatury 100°C, dodaje 40 cm³ wody, dekantuje warstwę wodną i poddaje destylacji warstwę rozpuszczalnika organicznego. Otrzymuje się 18 g 1-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny, a 22 g piperazyny odzyskuje się w postaci roztworu w alkoholu amylowym. Roztwór ten można użyć w następnej operacji.

Przykład IV. 12 g alkoholu allilowego, 17,2 g bezwodnej piperazyny i 4 g wodorotlenku potasowego ogrzewa się tak jak w przykładzie II. Mieszaninę zadaje się następnie 10 cm³ wody i 50 cm³ alkoholu izoamylowego. Z warstwy

rozwpuszczalnika organicznego otrzymuje się przez destylację 4 g 1-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny.

Przykład V. Do roztworu 2,3 g sodu metalicznego w 18 g alkoholu allilowego dodaje się 10 g 1-metylopiperazyny i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną do czasu gdy ciecz osiągnie temperaturę 140°C. Wówczas dodaje się do mieszaniny 50 cm³ wody i destyluje do chwili zebrania 50 cm³ destylatu. Pozostałość wyciąga się 35 cm³ alkoholu izoamylowego i warstwę rozpuszczalnika organicznego poddaje destylacji. Otrzymuje się 9,4 g 1-metylo 4-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny.

Przykład VI. 16,2 g 1-fenylopiperazyny, 18 g alkoholu allilowego i 4 g wodorotlenku sodowego 84%owego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 22 godzin. Po oziębieniu zawartość naczynia reakcyjnego wlewa się do 100 cm³ wody. Wytworzony biały osad odsąca się i krystalizuje z 200 cm³ cykloheksanu. Otrzymuje się 20 g 1-fenilo-4-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny o temperaturze topnienia 73°C.

Przykład VII. 13 g 1-/2'-hydroksyetylo/-piperazyny, 18 g alkoholu allilowego i 4 g wodorotlenku sodowego 84%owego ogrzewa się w ciągu 18 godzin w temperaturze 120°C. Do mieszaniny dodaje się następnie 50 cm³ wody i poddaje ją destylacji do czasu osiągnięcia temperatury par 100°C. Ciekłą i jednorodną pozostałość nasycza się węglanem potasowym i wyciąga dwukrotnie 150 cm³ wrzącego benzenu. Wyciągi benzenowe odparowuje się, przy czym otrzymuje się olej, który po oziębieniu krystalizuje. Olej ten poddaje się destylacji otrzymując 9,2 g 1-/2'-hydroksyetylo/-4-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny o temperaturze topnienia 101°C.

Przykład VIII. 21,4 g 1-/2'-czterohydropiranylooksyetylo/-piperazyny, 4 g wodorotlenku sodowego 84%owego i 18 g alkoholu allilowego ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 125°C. Po oziębieniu dodaje się do mieszaniny 50 cm³ wody i ekstrahuje ją trzykrotnie 100 cm³ benzenu. Wyciąg benzenowy poddaje się destylacji, otrzymując 11 g 1-/2'-czterohydropiranylooksyetylo/-4-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny wrzącej w temperaturze 162—163°C pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci, oraz odzyskując 9,5 g wyjściowej 1-/2'-czterohydropiranylooksyetylo/-piperazyny.

Ogrzewając w ciągu 20 godzin w temperaturze 125°C, otrzymuje się 17,6 g 1-/2'-czterohydropiranylooksyetylo/-4-/3'-hydroksypropylo/-piperazyny.

Przykład IX. 50,5 g 1-/2', 2'-dwuetoksy-

etylo/-piperazyny, 45 g alkoholu allilowego i 10 g wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze 125°C. Po oziębieniu do mieszaniny dodaje się 125 cm³ wody i otrzymaną w ten sposób jednorodną ciecz ekstrahuje kolejno 150, 100 i 100 cm³ benzenu. Przez destylację roztworu benzenowego otrzymuje się 40 g 1-/2' 2'-dwuetoksyetylo/-4-/3"-hydroksypropylo/-piperazyny wrzającej w temperaturze 148—152°C pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci.

Przykład X. Postępując tak jak w przykładzie VII z 23 g 1-/2'-hydroksyetoksyetylo/-piperazyny, 24 g alkoholu allilowego i 5,3 g wodorotlenku sodowego otrzymuje się 14,5 g 1-/2'-hydroksyetoksyetylo/-4-/3"-hydroksypropylo/-piperazyny wrzającej w temperaturze 160-165°C pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci.

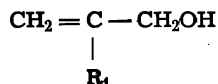
Przykład XI. Postępując tak jak w przykładzie VIII z 33 g 1-/2'-czterohydropiranyloksyetoksyetylo/-piperazyny, 23 g alkoholu allilowego i 5,1 g wodorotlenku sodowego otrzymuje się 25 g 1-/czterohydropiranylooksyetylo/-4,3"-hydroksypropylo/-piperazyny wrzającej w temperaturze 190—193°C pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci.

Przykład XII. 25 g 1-metylopiperazyny, 54 g alkoholu metallilowego i 10 g wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze 125°C. Po oziębieniu masę reakcyjną zadaje się 125 cm³ wody i ekstrahuje kolejno 150, 100 i 100 cm³ benzenu. Przez destylację roztworu benzenowego otrzymuje się 25 g 1-metylo-4-/3'-hydroksy-2'-metylo-1'-propylo/-piperazyny wrzającej w temperaturze 137°C pod ciśnieniem 20 mm słupa rtęci.

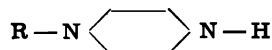
Przykład XIII. 51,6 g piperazyny, 43,2 g alkoholu metallilowego i 12 g wodorotlenku sodowego ogrzewa się w ciągu 24 godzin w temperaturze 140°C. Mieszaninę reakcyjną zadaje się 30 cm³ wody i 100 cm³ alkoholu izoamyłowego. Roztwór alkoholowy poddaje się destylacji, przy czym otrzymuje się 42 g 1-/3'-hydroksy-2'-metylo-1'-propylo/-piperazyny, mającej postać gęstej cieczy o temperaturze wrzenia 120—125°C pod ciśnieniem 1 mm słupa rtęci.

Zastrzeżenia patentowe

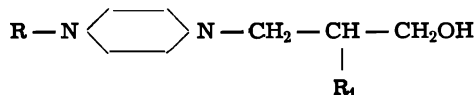
1. Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny, znamienny tym, że alkohol allilowy o wzorze ogólnym:



w którym R₁ oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji w silnie zasadowym środowisku z piperazyną o wzorze ogólnym



w którym R oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy, przy czym otrzymuje się związki o wzorze ogólnym:



w którym R i R₁ mają znaczenie podane wyżej.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się alkohol allilowy o podanym wzorze, w którym R₁ oznacza grupę metylową oraz piperazynę o podanym wzorze, w którym R oznacza rodnik alkilowy, aryłowy, hydroksyalkilowy, czterohydropiranylooksyalkilowy, Ω — dwualkoksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy lub czterohydropiranylooksyalkoksyalkilowy.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że stosuje się alkohol allilowy o podanym wzorze, w którym R₁ oznacza atom wodoru, oraz piperazynę o podanym wzorze, w którym R oznacza rodnik aryłowy, hydroksyalkilowy, czterohydropiranylooksyalkilowy, Ω — dwualkoksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy lub czterohydropiranylooksyalkoksyalkilowy.

Société des Usines Chimiques
Rhône — Poulenc
Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych