

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53174

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.IV.1965 (P 108 380)

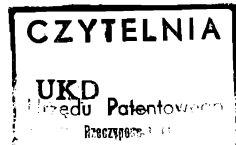
Pierwszeństwo: 14.IV.1964 Wielka Brytania

Opublikowano: 26.VI.1967

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d

51/70



Właściciel patentu: May & Baker Limited, Dagenham (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N-fenylopiperazyn o działaniu farmakologicznym.

Nowe fenylopiperazyny odpowiadające ogólnemu wzorowi 1, w którym Q oznacza grupę o wzorze $-(CH_2)_m-COOR$, w którym m oznacza liczbę całkowitą od 0 do 6 włącznie, a R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1–6 atomów węgla, albo grupę o wzorze $CH_2-(CH_2)_m R_1$, w którym R_1 oznacza rodnik cyjanowy lub karboksylowy, a m ma znaczenie podane poprzednio oraz ich sole posiadają właściwości farmakologiczne, zwłaszcza psychotropowe, w związku z tym są szczególnie odpowiednie do leczenia stanów lęku.

Najkorzystniejszymi pod względem terapeutycznym są związki o wzorze 1, w którym Q oznacza grupę o wzorze $-(CH_2)_mCOOR$ lub $CH_2(CH_2)_mCN$, m oznacza 2 lub 4, a R oznacza grupę metylową albo etylową, a także sole addycyjne tych związków, a mianowicie 1-(2-metoksykarbonyloetylo)-4-(m-trójfлуorometylofenylo)-piperazyna i 1-(2-cyanoetylo)-4-(m-trójfлуorometylofenylo)-piperazyna i ich sole.

Związki o wzorze 1 wytwarza się przez poddanie reakcji m-trójfлуorometylofenylopiperazyny o wzorze 2 ze związkiem o wzorze ogólnym Hal-Q, w którym Hal oznacza atom chlorowca, taki jak chlor, brom lub jod, a Q ma znaczenie podane poprzednio.

2

Reakcję korzystnie prowadzi się przy ogrzewaniu reagentów w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodór benzenowy, zwłaszcza benzen, albo węglowodór chlorowcowany, taki jak chloroform, w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak metal alkaliczny lub jego pochodne (na przykład węglan, wodorotlenek, alkohol, amidek lub wodorek) albo trzeciorzędowa zasada, taka jak trójetuloamina.

Można również związek o wzorze 3 wprowadzić w reakcję ze związkiem o wzorze 4, przy czym jeden z symboli X i Y oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi z symboli Y lub X oznacza ugrupowanie o wzorze $-CH_2-CH_2-Hal$, w którym Hal ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję można prowadzić w obecności lub bez środka wiążącego kwas. Korzystnie jest prowadzić reakcję ogrzewając reagenty w rozpuszczalniku organicznym obojętnym, takim jak alkohol, na przykład etanol, keton, na przykład aceton, węglowodór benzenowy, na przykład benzen albo węglowodór chlorowcowany na przykład chloroform i w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak podano poprzednio.

Związki o wzorze 1, w którym Q oznacza grupę o wzorze $-(CH_2)_2 T$, w której T oznacza grupę cyjanową, karboksylową lub $-COOR$, przy czym R ma znaczenie podane poprzednio, można również wytwarzać działaniem trójfлуorometylofenylopipe-

razyny o wzorze 2, na związek o wzorze $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{T}_1$, w którym T_1 oznacza grupę cyjanową, karboksylową, aldehydową, ($-\text{CHO}$), alkoholową ($-\text{CH}_2\text{OH}$) albo grupę o wzorze $-\text{COOR}$, w którym R ma znaczenie podane poprzednio, przy czym jeżeli T_1 oznacza grupę aldehydową ($-\text{CHO}$) lub alkoholową ($-\text{CH}_2\text{OH}$), otrzymany produkt utlenia się w celu wytworzenia produktu, w którym T oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.

Reakcję można prowadzić bez rozpuszczalnika lub w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak alkohol, na przykład etanol, keton, na przykład aceton, węglowodór benzenowy, na przykład benzen albo węglowodór chlorowcowany, na przykład chloroform bez lub ze środkiem kondensującym, takim jak wodorotlenek benzylotrójmetiloamoniowy.

Jeżeli Q oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2- (\text{CH}_2)_m\text{CN}$ to można poddać reakcji halogenek o wzorze ogólnym 5, w którym Hal ma znaczenie podane poprzednio z cyjankiem metalu, takim jak cyjanek miedziawy, potasowy lub sodowy, miedziocyjanek potasowy, niklocyjanek potasowy.

Związki o wzorze 5 można wytworzyć z alkanoli o wzorze 6 przez reakcję z odpowiednim środkiem chlorowcującym, takim jak chlorek tionylu, bromek tionylu, tróchlorok fosforu, pięciochlorok fosforu.

Związki o wzorze 6 można wytwarzać przez reakcję m-trójfliuorometylofenylopiperazyny z halogenkiem hydroksyalkilu o wzorze $\text{Hal}\cdot\text{CH}_2- (\text{CH}_2)_m\text{OH}$ (m i Hal mają znaczenie podane poprzednio).

Ponieważ symbol Q jak podano powyżej może stanowić grupę alkoksykarbonylową, alkoksykarbonyloalkilową, cyjanoalkilową, karboksyalkilową, więc można oczywiście wytwarzać związek o wzorze 1 zawierający określony podstawnik Q z innego związku o wzorze 1 z podstawnikiem o innym znaczeniu.

I tak związki karboksyalkilowe można wytwarzać z odpowiedniej pochodnej cyjanowej za pomocą znanych metod hydrolizy niتریli, na przykład przez reakcję z wodorotlenkiem metalu alkalicznego, takim jak wodorotlenek sodowy.

Otrzymane w ten sposób związki karboksyalkilowe można przeprowadzić w związki alkoksykarbonyloalkilowe o wzorze 1 przez zastosowanie znanych metod estryfikacji, na przykład reakcji z odpowiednim alkoholem w obecności kwasu nieorganicznego, takiego jak kwas solny.

Związki o wzorze 1 z grupą alkoksykarbonyloalkilową można przeprowadzać w związki o grupie karboksyalkilowej przez zastosowanie znanych metod hydrolizy estrów, na przykład przez ogrzewanie z roztworem wodorotlenku sodowego.

Wyrażenie „znane metody” oznacza takie, które w tym celu stosuje się normalnie, albo opisane są w literaturze chemicznej.

Związki o wzorze 1 można stosować bezpośrednio, albo w postaci ich soli.

Jeżeli stosuje się sole addycyjne, to w praktyce używa się jedynie sole kwasów, których aniony zastosowane w dawkach terapeutycznych są nieszkodliwe dla organizmu zwierzęcego, tak aby

efekty wtórne wywołane przez te aniony nie wpływały niekorzystnie na właściwości produktu. Stosuje się zatem tylko sole kwasów nietoksycznych.

Jako odpowiednie do stosowania sole można zwłaszcza wymienić halogenki, na przykład chlorki, fosforany, azotany, siarczany, maleiniany, fumarany, cytryniany, winiany, metanosulfoniany, izotioniany, etanodwusulfoniany.

Sole te można wytwarzać z zasad o wzorze ogólnym 1 przy zastosowaniu zwykłych metod do wytwarzania soli addycyjnych.

Na przykład sole addycyjne można wytworzyć przez zmieszanie danej zasady z równoważną ilością nietoksycznego kwasu w rozpuszczalniku i wydzielanie otrzymanego produktu przez odsączenie, jeżeli to konieczne po odparowaniu całego lub części rozpuszczalnika. Sole te można oczyszczać przez krystalizację albo za pomocą innej znanej metody.

Sole związków o wzorze 1 zawierających grupę karboksyalkilową z zasadami takimi jak wodorotlenki metali alkalicznych i aminy, (na przykład N-metyloglikoamina, jedno-, dwu-, trójetanolaminy) wytwarza się w sposób podobny. Związek o wzorze 1 miesza się z równoważną ilością zasady w rozpuszczalniku i wyosobnia powstałą sól przez odsączenie, jeżeli to konieczne po odparowaniu całego lub części rozpuszczalnika.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 11,0 g m-trójfliuorometylofenylopiperazyny miesza się w temperaturze otoczenia z 4,7 cm³ (4,56 g) akrylanu metylu. Reakcja jest egzotermiczna i temperatura mieszaniny podnosi się w ciągu 5 minut do 48°. Następnie temperatura opada do 38°, wówczas dodaje się kroplę roztworu etanolowego wodorotlenku benzylotrójmetiloamoniowego, przy czym nie występuje zmiana temperatury.

Mieszaninę reakcyjną odstawia się w temperaturze otoczenia na okres 40 godzin, po czym ogrzewa w ciągu 1 godziny do temperatury 60°. Powstały olej odstawia się do ochłodzenia i rozpuszcza w 100 cm³ izopropanolu. Następnie dodaje się 4,1 cm³ stężonego kwasu solnego i otrzymuje białą krystaliczną substancję, która trudno rozpuszcza się przy ogrzewaniu.

Rozpuszczalnik usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość suszy za pomocą destylacji azeotropowej z benzenem. Pozostałość przekrystalizowuje się z 50 cm³ izopropanolu, odbarwia za pomocą węgla aktywowanego i przesącza na gorąco. Otrzymuje się białą substancję, którą odsącza się i suszy pod próżnią.

Otrzymuje się 15,0 g (89%) chlorowodoru 1-(2-metoksy karbonyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperazyny, topniejącego w temperaturze 176–177°C.

Zastosowaną jako substancję wyjściową m-trójfliuorometylofenylopiperazynę wytwarza się następująco:

200 g m-trójfliuorometyloaniliny, 132 g dwueta-noloaminy i 285 cm³ 48–50% kwasu bromowodorowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin do tempera-

tury 180°, przy czym w ciągu 3 godzin utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 180–200°.

Następnie odstawia się do ochłodzenia, a wykrytą substancję przekształca w najpierw w wodzie, a następnie w metanolu. Otrzymuje się 215 g (56%) bromowodoru m-trójfliuorometylofenylopiperyazy, topniejącej w temperaturze 250–253°C.

Z 155 g bromowodoru m-trójfliuorometylofenylopiperyazy tworzy się zawiesinę w 600 cm³ wody. Oziębia się ją na lodzie i zadaje nadmiarem wodnego 50% roztworu wodorotlenku sodowego (60 cm³). Otrzymaną mieszaninę wytrząsa się z 100 cm³ eteru etylowego i rozdziela dwie warstwy.

Warstwę wodną zadaje się 2 razy po 250 cm³ eteru etylowego, a połączone ekstrakty eterowe (1500 cm³) przemywa 2 razy po 250 cm³ wody i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Siarczan magnezowy usuwa się przez odsączenie, po czym przesącz odparowuje do sucha. Otrzymuje się 115 g m-trójfliuorometylofenylopiperyazy w postaci oleju o kolorze słomkowym. (Wydajność 100%).

Przykład II. 20 g bromowodoru m-trójfliuorometylofenylopiperyazy (wytworzonej według przykładu I) w 100 cm³ wody zadaje się w ciągu 5 minut w temperaturze otoczenia 70 cm³ 2 n NaOH i 6,08 g chloromrówczanu metylu w 200 cm³ chloroformu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze otoczenia, rozdziela dwie powstałe warstwy i ponownie ekstrahuje warstwę wodną 2 razy po 100 cm³ chloroformu.

Ekstrakty chloroformowe łączy się, przemywa za pomocą 50 cm³ wody, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym przesącza, po czym usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, która krzepnie, przekształca się 2 razy z octanu etylu i cykloheksanu. Otrzymuje się 4,6 g 1-metoksykarbonylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperyazy, w postaci prawie białych słupków, topniejących w temperaturze 58–60°.

Przez potraktowanie tej zasady nadmiarem kwasu metanosulfonowego i po przekształceniu soli w octanie etylu i eterze izopropylowym otrzymuje się metanosulfonian 1-metoksykarbonylo-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperyazy, topniejący w temperaturze 124–126°.

Przykład III. 20 g bromowodoru m-trójfliuorometylofenylopiperyazy rozpuszcza się w 100 cm³ wody i wylewa na mieszaninę tłuczonego lodu (100 g) z nadmiarem (25 cm³) amoniaku (d = 0,88).

Zasadę wydzieloną w postaci oleju ekstrahuje się 2 razy po 50 cm chloroformu, ekstrakty chloroformowe łączy się, przemywa 50 cm³ wody, suszy nad siarczanem magnezowym, po czym odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymaną zasadę m-trójfliuorometylofenylopiperyazy zadaje się po kropli 4,7 cm³ akrylonitrylu, po czym dodaje 1 kroplę 40% (ciężar/objętość) roztworu alkoholowego wodorotlenku benzylotrójmetyloamoniowego.

Temperatura środowiska reakcyjnego podnosi się z 27° na 34° w ciągu godziny.

Następnie odstawia się do ochłodzenia i pozo-

stawia w temperaturze otoczenia na okres 60 godzin.

Otrzymaną mieszaninę oleistą ogrzewa się do temperatury 50° w ciągu 2 godzin, rozpuszcza w 100 cm³ alkoholu izopropylowego i dodaje 5,53 cm³ stężonego kwasu solnego (d = 1,18). Wydziela się substancja stała, którą po oziębieniu oddziela się przez odsączenie i przekształca w mieszaninę alkoholu izopropylowego (250 cm³) i wody (15 cm³).

Otrzymuje się 15,0 g (73%) jednoclorowodoru 1-(2-cyanoetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo) - piperyazy, w postaci białej substancji, topniejącej w temperaturze 227–228°.

Przykład IV. 35,25 g chlorowodoru 1-(2-metoksykarbonyloetylo)-4-m-trójfliuorometylofenylopiperyazy (wytworzonego według przykładu I) w 250 ml metanolu zadaje się pod chłodnicą zwrotną 16,8 g wodorotlenku potasowego w 50 ml wody. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, ochładza, przesącza, a przesącz zagęszcza pod próżnią. Pozostałość następnie rozpuszcza się w wodzie, otrzymany roztwór silnie zakwasza stężonym kwasem solnym, wytrącony osad odsącza i przekształca w 100 ml wody.

Otrzymuje się 13 g chlorowodoru 1-(2-karboksyetylo)-4-m-trójfliuorometylofenylopiperyazy, o temperaturze topnienia 225–228°C.

Przykład V. 20 g chlorowodoru 1-(2-karboksyetylo)-4-m - trójfliuorometylofenylopiperyazy (wytworzonego według przykładu IV) dodaje się do 150 g etanolu wolnego od metanolu zawierającego 4,5 g bezwodnego chlorowodoru i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, po czym chłodzi lodem. Ochłodzoną zawiesinę przesącza się, a osad przekształca w etanolu.

Otrzymuje się 17,6 g chlorowodoru 1-(2-etoksykarbonyloetylo)-4-m - trójfliuorometylofenylopiperyazy, o temperaturze topnienia 206–208°C.

Przykład VI. Postępuje się jak w przykładzie V z tym, że wychodzi się z 20 g chlorowodoru 1-(2-karboksyetylo)-4-m-trójfliuorometylofenylopiperyazy i 150 g n-heksanolu zawierającego 4,5 g bezwodnego chlorowodoru i otrzymuje się 0,8 g chlorowodoru 1-(2-n-heksyloksykarbonyloetylo)-4-m-trójfliuorometylofenylopiperyazy, o temperaturze topnienia 167–169°C.

Przykład VII. 23 g m-trójfliuorometylofenylopiperyazy w 100 ml benzenu dodaje się pod chłodnicą zwrotną 6,9 g 4-chloromaślanu w 30 ml benzenu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym ochładza i przesącza. Następnie rozpuszczalnik usuwa się pod próżnią, pozostałość zadaje roztworem eterowym chlorowodoru, przesącza, a osad przekształca w mieszaninę 100 ml metanolu i 140 ml eteru etylowego.

Otrzymuje się 11,3 g chlorowodoru 1-(3-metoksykarbonylopropylo)-4-m - trójfliuorometylofenylopiperyazy, o temperaturze topnienia 164–166°C.

Przykład VIII. 11,5 g m-trójfliuorometylofenylopiperyazy w 100 ml benzenu zadaje się pod chłodnicą zwrotną 3,4 g nitrylu kwasu 3-bromo-

propionowego w 30 ml benzenu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym ochładza i przesącza. Rozpuszczalnik usuwa się z przesączu w próżni, pozostałość oleistą rozpuszcza w 50 ml izopropanolu, a otrzymany roztwór zadaje 2,5 ml stężonego kwasu solnego otrzymując białą substancję, którą przekrystalizowuje się z 30 ml metanolu.

Otrzymuje się 3,4 g chlorowodorku 1-(2-cyanoetylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazyny o temperaturze topnienia 222—224°C, produktu identycznego z otrzymanym w przykładzie III.

Przykład IX. 0,72 g kwasu akrylowego dodaje się do 2,19 g m-trójfluorometylofenylopi-perazyny, reakcja jest egzotermiczna i mieszaninę reakcyjną w postaci lepkiego oleju ogrzewa się na łaźni parowej przez 2 godziny. Po ochłodzeniu otrzymaną substancję stałą zadaje się 0,365 g stężonego kwasu solnego w 35 ml wody.

Otrzymuje się substancję stałą, która po przekrystalizowaniu z wody daje 0,24 g chlorowodorku 1-(2-karboksyetylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazyny, o temperaturze topnienia 222—225°C, identycznego z produktem z przykładu IV.

Przykład X. Z 6,4 g chlorowodorku 1-(2-cyanoetylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazyny (wytworzonego według przykładu III) tworzy się zawiesinę w roztworze 4 g wodorotlenku sodowego w 15 ml wody, którą ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do całkowitego rozpuszczenia (18 godzin). Następnie roztwór ochładza się lodem i silnie zakwasza kwasem solnym.

Otrzymuje się 5,4 chlorowodorku 1-(2-karboksyetylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazyny o temperaturze topnienia 222—224°C, identycznego z produktem z przykładu IV.

Przykład XI. 23 g m-trójfluorometylofenylopi-perazyny, 10,1 g trójetyloaminy i 9,5 g 1-chloropropanolu-3 miesza się i ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 7 godzin. Substancję stałą otrzymaną po ochłodzeniu rozciera się z 250 ml eteru etylowego, a pozostałość usuwa przez odsączenie. Roztwór eterowy zadaje się nadmiarem eterowego roztworu chlorowodoru.

Otrzymuje się białą substancję, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny 150 ml metanolu i 25 ml eteru etylowego daje 21,5 g chlorowodorku 1-(3-hydroksypropylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazyny, o temperaturze topnienia 226—228°C.

Z 12,5 g chlorowodorku wytworzonego powyżej tworzy się zawiesinę w 100 ml wody i zadaje nadmiarem 2 n NaOH. Wytrącony olej ekstrahuje 3 razy chloroformem (w całości 200 ml) i roztwór chloroformowy suszy nad siarczanem magnezowym. Suchy roztwór przesącza się i zagęszcza otrzymując 1-(2-hydroksypropylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazynę, którą następnie rozpuszcza się w 35 ml suchego chloroformu i dodaje kroplami do 6 g chlorku tionylu w 100 ml suchego chloroformu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 1,1/2 godziny, ochładza, przesącza, a osad przekrystalizowuje z mieszaniny 70 ml metanolu i 50 ml eteru etylowego.

Otrzymuje się 6,1 g chlorowodorku 1-(3-chloropropylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazyny

temperaturze topnienia 190—192°C, który przeprowadza się przez traktowanie nadmiarem stężonego roztworu wodorotlenku amonowego w 4,8 g 1-(3-chloropropylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazyny.

4,8 g otrzymanej w ten sposób zasady rozpuszcza się w 25 ml etanolu i dodaje do roztworu 2 g cyanku potasowego w 10 ml wody. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 18 godzin, etanol usuwa w próżni, a oleistą pozostałość ekstrahuje 3 razy eterem etylowym (w całości 110 ml). Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem magnezowym, przesącza i zagęszcza. Otrzymaną pozostałość oleistą rozpuszcza się w 50 ml izopropanolu i zadaje 1,3 ml stężonego kwasu solnego.

Uzyskaną substancję stałą, przekrystalizowuje się z mieszaniny 30 ml metanolu i 10 ml eteru etylowego, otrzymując 0,5 g chlorowodorku 1-(3-cyano-propylo)-4-m-trójfluorometylofenylopi-perazyny, o temperaturze topnienia 193—195°C.

Przykład XII. Mieszaninę 4,6 g chlorowodorku N,N-bis-2-chloroetylo-N-2'-cyanoetyloaminy, 3,2 g m-trójfluorometyloaniliny, 5,2 g bromku litowego i 75 ml n-butanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 19 godzin, po czym n-butanol usuwa w próżni. W celu usunięcia końcowych śladów n-butanolu dodaje się około 100 ml wody i około połowę objętości oddestylowuje azeotropowo. Ochłodzony roztwór alkalizuje się nadmiarem 2 normalnego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem (2×50 ml). Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem magnezowym, przesącza i odparowuje rozpuszczalnik.

Otrzymuje się 6,3 g oleistej zasady, którą następnie rozpuszcza się w 50 ml izopropanolu, dodaje się 2,1 ml stężonego kwasu solnego, wydzielone kryształy oddziela, przemywa izopropanolem, a następnie eterem etylowym, suszy w temperaturze 60°C i przekrystalizowuje z 30 ml metanolu.

Otrzymuje się 1,0 g chlorowodorku 1-(2-cyanoetylo)-4-(m-trójfluorometylofenylo)-pi-perazyny, o temperaturze topnienia 224—226°C.

Chlorowodorek N,N-bis-2-chloroetylo-N-2'-cyanoetyloaminy, stosowanej jako substancja wyjściowa w tym przykładzie otrzymuje się następująco:

13,25 g akrylonitrylu dodaje się kroplami w ciągu 25 minut w trakcie mieszania do 26,25 g dwu-etanoloaminy z taką szybkością, aby utrzymać temperaturę poniżej 50°C. Następnie roztwór ogrzewa się na łaźni parowej 1 godzinę. Otrzymany lepki olej (39,5 g) rozpuszcza się w 75 ml suchego chloroformu i dodaje kroplami w ciągu 1/2 godziny w trakcie mieszania, do roztworu 59,5 g chlorku tionylu w 150 ml suchego chloroformu. Następnie mieszaninę po zakończeniu dodawania ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Chloroform usuwa się w próżni, a pozostałość rozpuszcza w 100 ml etanolu. Do roztworu tego dodaje się 200 ml izopropanolu i następnie 50 ml eteru etylowego. W trakcie chłodzenia i mieszania powstają kryształy, które oddziela się, przemywa 50 ml izopropanolu i następnie 50 ml eteru etylowe-

g0, po czym suszy w próżni w temperaturze otoczenia. Następnie kryształy rozpuszcza się w 250 ml wrzącego izopropanolu zadaje węglem aktywowanym, przesącza i pozostałość przemywa 50 ml gorącego izopropanolu. Połączone roztwory izopropanolowe ochładza się. Powstałe kryształy oddziela się, przemywa 50 ml lodowatego izopropanolu, następnie 2 razy po 50 ml eteru etylowego i suszy w próżni w temperaturze otoczenia otrzymując 29,6 g chlorowodoru N,N-bis-2-chloroetylo-N-2'-cyanoetyloaminy, o temperaturze topnienia 89—91°C.

Przykład XIII. Postępuje się jak w przykładzie V, z tym, że wychodzi się z 10 g chlorowodoru 1-(2-karboksyetylo)-4-m-trójfliuorometylofenylopiperyazy i 75 g metanolu zawierającego 2,25 g bezwodnego chlorowodoru. Otrzymuje się 5,1 g chlorowodoru 1-(2-metoksykarbonyloetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperyazy, o temperaturze topnienia 170—173°.

Przykład XIV. Roztwór 6,15 g akroleiny w 25 ml eteru etylowego dodaje się kroplami w ciągu 20 minut, w trakcie mieszania do roztworu 25 g m-trójfliuorometylofenylopiperyazy (wytworzonej według przykładu I) w 100 ml eteru etylowego, przy czym szybkość dodawania jest taka, aby utrzymać mieszaninę reakcyjną we wrzeniu. Po zakończeniu dodawania, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Przez zagęszczenie roztworu w próżni w temperaturze około 40°C otrzymuje się 28,9 g oleju. 8,5 g tego oleju miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze otoczenia, z zawiesiną świeżo wytworzonego tlenku srebra (otrzymanego z 5,1 g azotanu srebra i 1,2 g wodorotlenku sodowego przez oddzielne rozpuszczenie azotanu i wodorotlenku w wodzie do uzyskania 25% roztworu (ciężar/objętość), zmieszanie tych roztworów i odsączenie wytrąconego tlenku srebra).

Po przesączeniu osad przemywa się 50 ml wody i połączone przesącze zagęszcza w próżni do małej objętości (około 25 ml). Roztwór zadaje się węglem aktywowanym, przesącza na gorąco i gorący

przesącza zadaje nadmiarem stężonego kwasu solnego. Przy ochładzaniu wytrąca się osad, który oddziela się i następnie rozpuszcza w gorącej wodzie (10 ml), zawierającej 1 ml stężonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu wytrąca się osad, który odsącza się i przemywa małą ilością lodowatej wody.

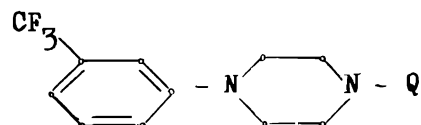
Otrzymuje się 1,1 g chlorowodoru 1-(2-karboksyetylo)-4-(m-trójfliuorometylofenylo)-piperyazy, o temperaturze topnienia 223—225°C.

Zastrzeżenie patentowe

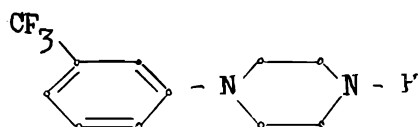
Sposób wytwarzania pochodnych piperazy o wzorze 1, w którym Q oznacza grupę o wzorze $-(CH_2)_mCOOR$, w którym m oznacza liczbę całkowitą od 0 do 6, a R — rodnik alkilowy zawierający 1—6 atomów węgla, albo grupę o wzorze $-CH_2(CH_2)_m-R_1$, w którym R_1 oznacza rodnik cyjanowy lub karboksylowy, a m ma znaczenie podane poprzednio, **znamienny tym**, że m-trójfliuorometylofenylopiperyazę poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze Hal-Q, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a Q ma znaczenie podane poprzednio, albo jeżeli Q oznacza grupę o wzorze CH_2CH_2T , w którym T oznacza grupę cyjanową, karboksylową lub COOR, przy czym R ma znaczenie podane poprzednio, to m-trójfliuorometylofenylopiperyazę poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $CH_2=CH-T_1$, w którym T_1 oznacza grupę cyjanową, karboksylową, aldehydową, alkoholową albo grupę COOR, przy czym jeżeli T_1 oznacza grupę aldehydową albo alkoholową otrzymany produkt utlenia się do związku w którym T oznacza ugrupowanie $-CH_2-CH_2-COOH$, albo związek o wzorze 3 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym jeden z symboli X lub Y oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi z symboli Y lub X oznacza ugrupowanie $-CH_2-CH_2Hal$, a Hal oznacza atom chlorowca i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasami lub z zasadami.

53174

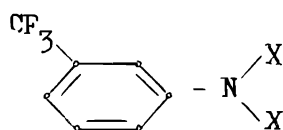
Kl. 12 p, 6



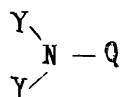
WZÓR 1



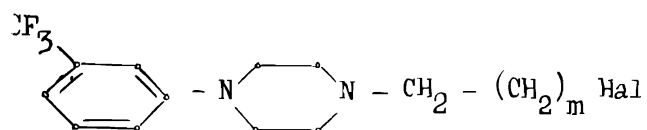
WZÓR 2



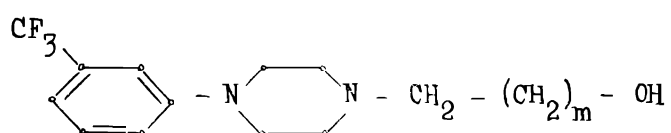
WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6