

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56244

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14.I.1966 (P 112 464)

Pierwszeństwo: 15.I.1965 Szwajcaria

Opublikowano: 30.X.1968

Kl. 12 p, 1/01

MKP

C 07 d

29/16

UKD

Właściciel patentu: J.R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową lub alkenyloową o najwyżej 8 atomach węgla, grupę cykloheksyloową lub grupę fenyloalkilową o najwyżej 9 atomach węgla, R_2 , R_3 , R_4 i R_5 niezależnie od siebie oznaczają wodór lub resztę metylową, R_6 -CO- oznacza resztę acylową kwasu karboksylowego o najwyżej 3 atomach węgla jak resztę kwasu octowego lub propionowego i ich soli z nieorganicznymi i organicznymi kwasami. Związki te wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, szczególnie działanie przeciw kaszlowi jak również stosunkowo łagodne działanie znieczulające, przy czym mogą być stosowane doustnie oraz pozajelitowo, a jednocześnie są stosunkowo mało toksyczne. Z tych względów nadają się zwłaszcza do zmniejszania podrażnień kaszlem oraz do łagodzenia lub usuwania bólów różnego pochodzenia.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R_1 stanowi jako grupę alkilową grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyloową, izobutyloową, II-rzęd. butylową, n-amylową, izoamylową, n-heksyloową lub n-oktyloową lub jako grupę alkenyloową grupę alilową, krotylową lub metyloalilową, R_1 oznacza także grupę cykloheksyloową i jako fenyloalkilową grupę taką jak benzylową, 2-fenyloetylową lub 3-fenylopropylową.

2

Resztą R_6 -CO- jest reszta acylowa kwasu octowego lub kwasu propionowego.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza wodór, jednowartościowy kation lub równoważnik wielowartościowego kationu, zwłaszcza jon metalu, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, ze zdolną do reakcji pochodną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, w którym R_6 -CO ma wyżej podane znaczenie, a w przypadku gdy X oznacza atom wodoru, również z wolnym kwasem lub ewentualnie z odpowiednim ketenem. Na przykład na związek hydroksyloowy odpowiadający wzorowi ogólnemu 2 lub na jego pochodną podstawioną metalem działa się halogenkiem, cyjan-kiem, bezwodnikiem lub mieszanym bezwodnikiem kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3.

Produktami wyjściowymi o wzorze ogólnym 2, są związki otrzymywane na przykład przez reakcję 4-piperydonu o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie ze związkami metaloorganicznymi, zawierającymi podstawioną chlorowcem resztę alkenyloową, o wzorze ogólnym 5, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, zwłaszcza z odpowiednimi halogenkami alkenylomagnezu w eterowym rozpuszczalniku zgodnie z reakcją Grignard'a. Jako bezpośrednie produkty reakcji powstają przy tym związki o

wzorze ogólnym 2, w których X oznacza -Mg-chlorowiec.

Otrzymane związki wprowadza się korzystnie bezpośrednio w reakcję ze zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, to znaczy, zamiast rozkładania w znany sposób otrzymanego roztworu produktu z reakcji Grignard'a w eterze dwuetylowym lub w innym rozpuszczalniku typu eteru, zadaje się go zdolną do reakcji pochodną funkcyjną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, korzystnie w obojętnym, bezwodnym organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład benzen lub tetrahydrofuran i ogrzewa mieszaninę w razie potrzeby z oddestylowaniem nisko wrzącego rozpuszczalnika z reakcji Grignard'a aż do zakończenia reakcji.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_5 mają wyżej podane znaczenie a R_4 i X oznaczają wodór, można także wytwarzać przez częściowe uwodornienie potrójnego wiązania związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 7, analogicznie do niżej omówionej odmiany sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1. Na tej drodze otrzymuje się na przykład przez uwodornienie 1-podstawionego 4-(2'-butynylo)-4-piperidynolu odpowiednio podstawiony 4-(2-butenylo)-4-piperidynol, podczas gdy przez reakcję halogenku 2-butenylomagnezu z piperidynem o wzorze ogólnym 4 otrzymuje się 1-podstawiony 4-(1'-metyloallilo)-4-piperidynol w wyniku przegrupowania allilu.

W celu acylowania wolnych związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 2, stosuje się bezwodniki i halogenki niższych kwasów alkanowych w nadmiarze, gdyż mogą one stanowić jednocześnie środowisko reakcyjne. Inne środki acylujące stosuje się w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, jak na przykład w eterze etylowym, tetrahydrofuranie lub benzenie.

Jako środek wiążący kwas można stosować na przykład trzeciorzędową zasadę organiczną, taką jak trójetylamina, jednakże nie jest ona niezbędna do całkowitego przeprowadzenia reakcji. Acylowanie związków o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza wodór, prowadzi się w temperaturze 0° do około 100°, ponieważ związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 jako III-rzęd. związki hydroksylowe reagując w jeszcze wyższych temperaturach z czynnikami acylującymi łatwo odszczepiają wodę.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_4 oznacza wodór a R_3 i R_5 oznaczają wodór lub resztę metylową wytwarza się przez traktowanie wodorem związków o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_5 i R_6 -CO- mają wyżej podane znaczenie, w obecności katalizatora odpowiedniego do stosowania przy częściowym uwodornieniu potrójnego wiązania, aż do pobrania stechiometrycznej ilości wodoru. Jako katalizator stosuje się na przykład pallad na CaCO_3 zatruty octanem ołowiu w etanolu, dezaktywowany częściowo in situ przez dodanie chinoliny (katalizator Lindlara, patrz *Helv. Chim. Acta* 30, 1923 (1947).

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 6 wytwa-

rza się w znany sposób na przykład przez acylowanie związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, które prowadzi się analogicznie jak w przypadku wolnych związków hydroksylowych o wzorze ogólnym 2, ewentualnie podstawionych metalem. Związki o wzorze ogólnym 7, w którym R_2 , R_3 i R_5 oznaczają wodór wytwarza się w znany sposób według metody przytoczonej we francuskim opisie patentowym nr 665 M, na drodze reakcji bromku propargilu z aktywowanym magnezem, cynkiem lub glinem w mieszaninie tetrahydrofuranu z toluenem i kondensację utworzonego związku metaloorganicznego z 4-piperidynem o wzorze ogólnym 4.

Zamiast bromku propargilu można stosować także analogiczne związki, które prowadzą do otrzymania związków o wzorze ogólnym 7, w którym reszta R_3 i (albo) R_5 oznaczają grupę metylową. Opisany we francuskim opisie patentowym sposób korzystnie modyfikuje się następująco: zamiast grysiku glinowego aktywowanego samym chlorkiem rtęci stosuje się grysik glinowy amalgamowany uprzednio za pomocą metalicznej rtęci, a następnie aktywowany chlorkiem rtęci.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w sole kwasu chlorowodorowego, bromowodorowego, siarkowego, fosforowego, metanosulfonowego, etanosulfonowego, β -hydroksyetanosulfonowego, octowego, mlekowego, szczawowego, bursztynowego, fumarowego, maleinowego, jabłkowego, winowego, cytrynowego, benzooesowego, salicylowego, fenylooctowego, migdałowego i embonowego.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. W kolbie czteroszylnej o pojemności 750 ml umieszcza się 10,2 g wiórków magnezowych w 30 ml absolutnego eteru i wkrapla podczas mieszania niewielką ilość bromku allilu. Jak tylko reakcja zostanie rozpoczęta dodaje się 100 ml absolutnego eteru i wkrapla się 50,8 g bromku allilu w taki sposób, żeby eter pozostawał w stanie wrzenia (kolba zaopatrzona jest w chłodnicę zwrotną) i miesza dalej w ciągu 10 minut. Następnie wkrapla się 28,2 g 1-propylo-4-piperidynu w 50 ml absolutnego eteru, w ciągu 15 minut ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przerywa ogrzewanie i wkrapla 109,2 g bezwodnika kwasu propionowego w 70 ml absolutnego benzenu.

Zółtawą zawiesinę ogrzewa się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną po czym wlewa do lodu i zakwasza stężonym kwasem solnym, a następnie trzykrotnie ekstrahuje fazę eterową 6n kwasem solnym. Połączone kwaśne wyciągi alkalizuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje czterokrotnie chloroformem, osusza, odparowuje i destyluje. 1-propylo-4-allilo-4-propionoksy-piperidyna wrze w temperaturę 88°C przy 0,04 mm Hg. Następnie wytwarza się w absolutnym eterze chlorowodorek przez działanie eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego. Temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 225–226° (z izopropanolu-eteru).

W analogiczny sposób wytwarza się:

1-propylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 75° przy 0,03 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 227°.

1-metylo-4-allilo-4-propionoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 70—75° przy 0,06 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 157—158°, cytrynian topnieje w temperaturze 185—186°.

1-metylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 59—65° przy 0,05 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 167—168°, cytrynian topnieje w temperaturze 180—181°.

1-(2'-fenyloetylo)-4-allilo-4-acetoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 136—140° przy 0,02 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 246°.

1-(2'-fenyloetylo)-4-allilo-4-propionoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 152° przy 0,05 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 228—230°.

1-(3'-fenylopropylo)-4-allilo-4-acetoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 149—154° przy 0,05 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 182—183°.

1-(3'-fenylopropylo)-4-allilo-4-propionoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 155—160° przy 0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 148—149°.

1-etylo-4-allilo-4-propionoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 70—72° przy 0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 176—177°, cytrynian w temperaturze 173—174°, 1-etylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 70° przy 0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 183°, cytrynian topnieje w temperaturze 158°.

1-4-dwuallilo-4-acetoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 65—66° przy 0,015 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 173—174°.

1,4-dwuallilo-4-propionoksypiperydynę o temperaturze wrzenia 87—90° przy 0,05 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 205—207°.

1-benzyllo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 197—198°.

1-n-butylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 238°.

1-n-butylo-4-allilo-4-propionoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 222°.

1-cykloheksylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 250°.

1-cykloheksylo-4-allilo-4-propionoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 234°.

1-n-oktylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 221—222°.

1-n-oktylo-4-allilo-4-propionoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 196—197°.

1-izopropylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 220°.

1-izopropylo-4-allilo-4-propionoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 198—199°.

1-(2'-fenyloetylo)-3-metylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę, maleinian topnieje w temperaturze 130—131°.

1-(2'-fenyloetylo)-3-metylo-4-allilo-4-propionoksypiperydynę, maleinian topnieje w temperaturze 117—118° i 1-metylo-4-(2'-butenylo)-4-acetoksypi-

perydynę, cytrynian topnieje w temperaturze 192—193°.

Przykład II. W kolbie czteroszyjnej o pojemności 1500 ml umieszcza się 14,58 g wiórków magnezowych w 25 ml absolutnego eteru i wkrapla małą ilość bromku krotyle (1-bromo-2-buten). Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut, następnie dodaje się w ciągu 10 minut 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu w 100 ml absolutnego eteru i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym dodaje 50 ml bezwodnika octowego i żółtą zawieszinę jeszcze ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę wylewa się na lód, zakwasza stężonym kwasem solnym i eterową fazę ekstrahuje trzykrotnie 6n kwasem solnym. Połączone kwaśne ekstrakty alkalizuje się stężonym amoniakiem, ekstrahuje cztery razy chloroformem, roztwór chloroformowy suszy i odparowuje, a pozostałość destyluje. Otrzymana 1-metylo-4-(1'-metyloallilo)-4-acetoksypiperydyna wrze w temperaturze 59—65° przy 0,05 mm Hg.

Chlorowodorek wytwarza się przez działanie na roztwór eterowy zasady eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego. Temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 198° (aceton).

W taki sam sposób wytwarza się 1-metylo-4-(1'-metyloallilo-4-propionoksypiperydynę, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 207° (z acetonu — izopropanolu).

Przykład III. a) 5,1 g wiórków magnezowych umieszcza się w czteroszyjnej kolbie o pojemności 350 ml, do której wprowadza się 15 ml eteru i wkrapla niewielką ilość bromku allilu. Po zapoczątkowaniu się reakcji dodaje się 60 ml absolutnego eteru i podczas mieszania wkrapla resztę z 25,4 g bromku allilu, tak żeby eter pozostawał w stanie wrzenia (kolba zaopatrzona jest w chłodnicę zwrotną). Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 10 minut, po czym powoli dodaje 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu w 30 ml absolutnego eteru. Po 30 minutach ogrzewania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę wylewa się na lód, zakwasza stężonym kwasem solnym i fazę eterową czterokrotnie ekstrahuje 6n kwasem solnym. Połączone kwaśne ekstrakty alkalizuje się stężonym amoniakiem i ekstrahuje chloroformem, roztwór chloroformowy osusza, odparowuje a pozostałość destyluje. Otrzymany 1-metylo-4-allilo-4-piperydynol wrze w temperaturze 60—64° przy 0,01 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 95—97° (z metanolu-eteru). W analogiczny sposób otrzymuje się 1-propylo-4-allilo-4-piperydynol o temperaturze wrzenia 69—76° przy 0,02 mm Hg.

b) 7,6 g produktu otrzymanego sposobem opisanym pod a) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 40 ml bezwodnika octowego w ciągu 3 godzin. Następnie roztwór reakcyjny odparowuje się w wyparce obrotowej, pozostałość rozkłada lodem, silnie alkalizuje i pięciokrotnie ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje, a pozostałość destyluje. Otrzymana 1-metylo-4-allilo-4-acetoksypiperydyna wrze w temperaturze 112—115° przy 12 mm Hg,

chlorowodorek topnieje w temperaturze 167—168° (izopropanoleter).

W podobny sposób wytwarza się 1-metylo-4-allilo-4-propionoksypiperydynę, chlorowodorek topnieje w temperaturze 157—158° (z izopropanolu-eteru).

Przykład IV. 3,5 g chlorowodoru 1-metylo-4-allilo-4-piperydynolu i 250 ml kwasu p-toluenosulfonowego rozpuszcza się w 150 ml chloroformu. Do utworzonego roztworu wprowadza się świeżo z acetonu otrzymany keten (urządzenie według Quadbeck'a, Angew, Chemie 68, 369, 1956).

Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii płytkowej (silikażel z 0,5% roztworem wodorotlenku sodowego, czynnik eluuujący: metanol). Po 15 minutach nie powinno się stwierdzać obecności produktów wyjściowych. Podczas reakcji roztwór zabarwia się na żółto i temperatura podnosi się do około 40°. Następnie roztwór zatęża się do połowy objętości i dwukrotnie ekstrahuje porcjami po 100 ml 2n kwasu solnego. Kwaśne roztwory po połączeniu alkaliczuje się sodą, wytrącony produkt trzykrotnie ekstrahuje porcjami po 100 ml eteru i suszy bezwodnym siarczanem sodowym oraz odparowuje. Otrzymaną w postaci oleju 1-metylo-4-allilo-4-acetoksypiperydynę przeprowadza się w cytrynian o temperaturze topnienia 181°.

Przykład V. 2 g 1-metylo-4-(2'-propinylo)-4-acetoksypiperydyny uwodarnia się w obecności katalizatora z 500 ml octanu ołowiu — palladu — CaCO_3 i 200 mg chinoliny. Po pobraniu wyliczonej ilości wodoru (około 23 minuty) katalizator odsacza się, przesącz odparowuje i pozostałość destyluje. Utworzony z destylatu chlorowodorek 1-metylo-4-allilo-4-acetoksypiperydyny wykazuje temperaturę topnienia 167—168° i jest identyczny z produktem otrzymanym sposobem opisanym w przykładzie I.

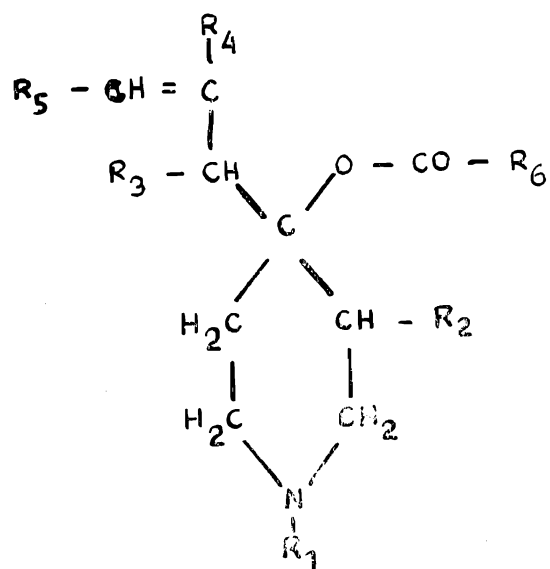
Przykład VI. W urządzeniu Grignard'a umieszcza się 5,64 g magnezu w 15 ml absolutnego eteru i dodaje 2—3 ml bromku metyloallilowego z przeznaczonych 31,3 g. Po rozpoczęciu reakcji wprowadza się 60 ml eteru a następnie pozostałą ilość bromku metyloallilowego wkrapla się w ciągu 30 minut, tak żeby roztwór utrzymywać w stanie wrzenia. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 10 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i dodaje N-metylopiperydonu w 40 ml eteru. Po zakończeniu reakcji kontynuuje się ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną jeszcze w ciągu 30 minut.

Następnie dodaje się 50 ml bezwodnika kwasu

propionowego w 50 ml absolutnego benzenu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym rozkłada za pomocą lodu i stężonego kwasu solnego, oddziela kwaśną fazę, a fazę organiczną dwukrotnie ekstrahuje 2n kwasem solnym. Wodne ekstrakty łączy się, alkaliczuje stężonym amoniakiem, ekstrahuje czterokrotnie chloroformem, suszy, odparowuje i destyluje. Otrzymana 1-metylo-4-metylo-allilo-4-propionoksypiperydyna wrze w temperaturze 60—65° pod ciśnieniem 0,04 mm Hg. W znany sposób wytwarza się z niej cytrynian który przekształca się z metanolu. Cytrynian topnieje w temperaturze 177—178°.

Zastrzeżenia patentowe

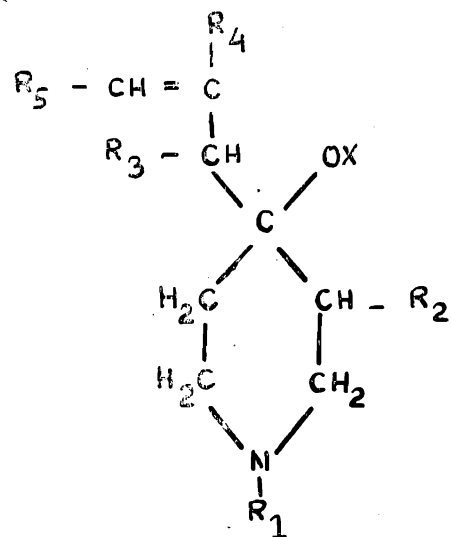
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową lub alkenyloową o najwyższej 8 atomach węgla, grupę cykloheksyloową lub grupę fenyloalkilową o najwyższej 9 atomach węgla, R_2 , R_3 , R_4 i R_5 niezależnie od siebie oznaczają wodór lub grupę metylową, a R_6 -CO- oznacza resztę acylową kwasu karboksylowego o najwyższej 3 atomach węgla i ich soli z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza wodór, jednowartościowy kation lub równoważnik wielowartościowego kationu, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze zdolną do reakcji pochodną kwasu karboksylowego, o wzorze ogólnym 3, lub w przypadku gdy X we wzorze ogólnym 2 oznacza atom wodoru, z wolnym kwasem lub ewentualnie z odpowiednim ketenem i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 -CO- mają znaczenie podane w zastrz. 1, traktuje się wodorem w obecności katalizatora odpowiedniego do stosowania przy częściowym uwodornianiu potrójnego wiązania, aż do pobrania stechiometrycznej ilości wodoru i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_4 oznacza wodór a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



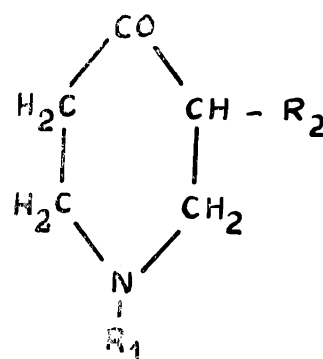
wzór 1



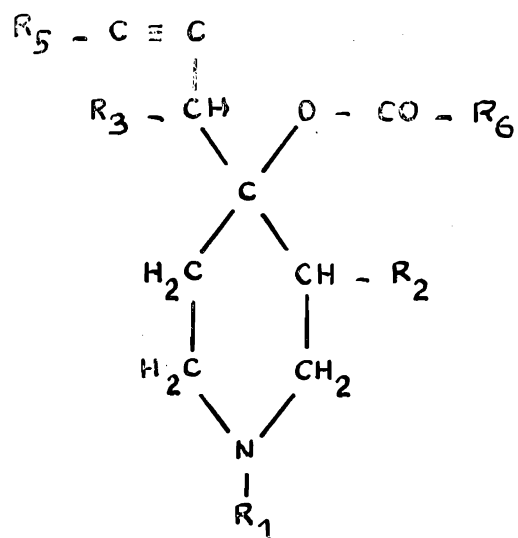
wzór 3



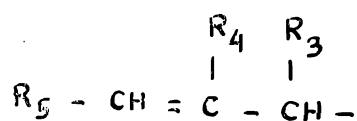
wzór 2



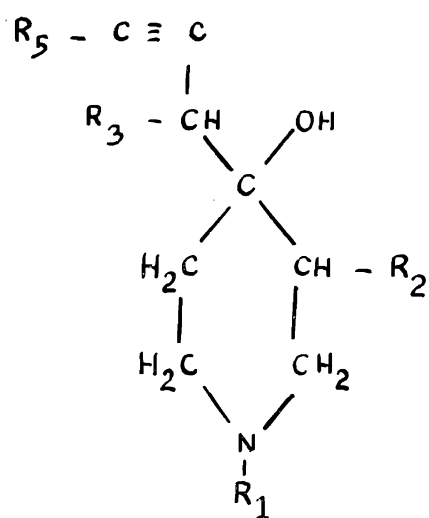
wzór 4



wzór 6



wzór 5



wzór 7