



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

ВСЕСОЮЗНАЯ
ПАТЕНТНО-ИНФОРМАЦИОННАЯ
БИБЛИОТЕКА

- (21) 4028203/23-04
(22) 26.09.86
(31) 48596 А/85
(32) 27.09.85
(33) IT
(46) 07.06.89. Бюл. № 21
(71) Индустриале Кимика С.Р.Л. (ИТ)
(72) Фульвио Бенигни (ИТ)
(53) 547.822.3.07(088.8)
(56) Выложенная заявка ФРГ
№ 2303245, кл. С 07 D 211/14, 1974.

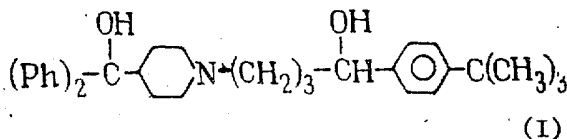
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ α --(ПАРА-ТРЕТ-БУТИЛФЕНИЛ)-4-(ОКСИДИФЕНИЛМЕТИЛ)-1-ПИПЕРИДИЛБУТАНОЛА

(57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности способа получения α --(пара-трет-бутилфенил)-4-(оксифенилметил)-1-пиперидилбутанола, используемого в медицине в качестве антигистаминного

и антиаллергического средства. Цель повышение выхода целевого продукта. Процесс ведут реакцией трет-бутилбензола с янтарным ангидридом в растворителе, выбранном из нитробензолных и галогенизированных углеводородов, в присутствии катализатора Фриделя-Крафтса, такого как $AlCl_3$, при $70-80^\circ C$. Полученное соединение обрабатывают хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, в присутствии каталитических количеств диметилформаида. Полученный хлорангидрид конденсируют с 1,1-дифенил-1-(пиперидил-4)-метанолом в присутствии пиридина или триэтиламина. Образовавшееся соединение восстанавливают алюмогидридом лития при $0-5^\circ C$ в простом этиловом эфире. Способ позволяет повысить выход целевого продукта с 32 до 60%.

1

Изобретение относится к способу получения α --(пара-трет-бутилфенил)-4-(оксифенилметил)-1-пиперидилбутанола формулы

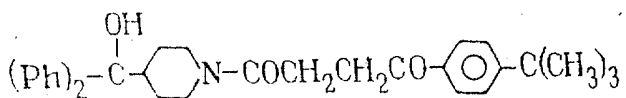


используемого в качестве антигистаминного и антиаллергического средства.

Цель изобретения - повышение выхода целевого продукта за счет проведения реакции трет-бутилбензола

2

с янтарным ангидридом в растворителе, выбранном из нитробензолных и галогенизированных углеводородов, в присутствии катализатора Фриделя-Крафтса, такого как $AlCl_3$ при $70-80^\circ C$ с последующей обработкой полученного соединения хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид в присутствии каталитических количеств диметилформаида, полученный в результате хлорангидрид конденсируют с 1,1-дифенил-1-(пиперидил-4)-метанолом в присутствии пиридина или триэтиламина с последующим восстановлением соединения формулы



(II) 5

при 0–5°С алюмогидридом лития в простом этиловом эфире.

Пример 1. А. 3-(4-трет-Бутилбензоил)пропионовая кислота.

26,5 мл трет-бутилбензола, 60 мл нитробензола и 50 г порошкообразного безводного треххлористого алюминия загружают в колбу (500 мл), снабженную механической мешалкой, обратным холодильником, термометром и капельной воронкой, после чего медленно прикапывают раствор: 17 г янтарного ангидрида в 40 мл нитробензола. Перемешивая так, чтобы температура смеси поддерживалась около 70–80°С (по возможности с наружным водяным охлаждением).

После охлаждения до комнатной температуры медленно добавляют 75 мл воды, а затем 25 мл концентрированной соляной кислоты, продолжая охлаждать на ледяной бане.

Затем нитробензол удаляют перегонкой с паром. Реакционную смесь, пока она еще горяча, выливают в 500 мл химический стакан и охлаждают. Выделившийся коричневый продукт отфильтровывают и дважды промывают двумя порциями воды по 10 мл.

Затем твердую часть растворяют в растворе: 26 г карбоната калия в 125 мл воды и кипятят в течение 10 мин. Полученную смесь фильтруют, и полученный фильтрат обрабатывают 2 г обесцвечивающего угля, перемешивают в течение 5 мин и снова фильтруют.

Затем полученную жидкость подкисляют при осторожном перемешивании 30–35 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь охлаждают на ледяной бане. Полученный твердый продукт отфильтровывают и промывают несколько раз небольшими порциями воды для удаления соляной кислоты.

Коричневатый твердый продукт растворяют в метаноле, снова обрабатывают обесцвечивающим углем, фильтруют, сушат над безводным сульфатом натрия, а затем выпаривают досуха. Полученный продукт кристаллизуют из смеси этилацетат/гексан до получения 28 г белого твердого продукта, который состоит из практически чистой 3-(4-

трет-бутилбензоил)пропионовой кислоты с т.пл. 120–122°С. Часть ее, перекристаллизованная из бензола, имеет т.пл. 122–125°С.

ИК-спектр в нуйоле: 1705; 1670; 1600 см⁻¹.

ЯМР-спектр в CDCl₃ (δ): 1,33 (с, 9H); 2,8 (т, 2H); 3,2 (т, 2H); 7,46 (д, 2H); 6,93 (д, 2H); 11,7 (1с, 1H, обмен с D₂O).

Рассчитано, %: С 71,77; Н 7,74.

Найдено, %: С 72,30; Н 7,68.

В. 3-(4-трет-Бутилбензоил)пропионилхлорид.

5 г 3-(трет-бутилбензоил)пропионовой кислоты, 6 мл безводного бензола и 3 мл тионилхлорида, предварительно перегнанного с хинолином, загружают в колбу, (500 мл), снабженную ловушкой с безводным хлористым кальцием и магнитной мешалкой. Для иницирования реакции добавляют одну каплю N,N-диметилформамида. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре, причем видно, как выделяются пузырьки.

Перемешивание при комнатной температуре продолжают до тех пор, пока не прекратится выделение соляной кислоты, после чего полученную смесь нагревают в течение еще 10 мин на водяной бане с температурой около 40–50°С для завершения реакции.

Бензол выпаривают при пониженном давлении, еще 10 мл бензола добавляют к остатку и снова выпаривают. Эту операцию повторяют еще три раза до полного удаления тионилхлорида, который вначале добавляют в избытке.

Неочищенный продукт в виде зеленоватого резинообразного масла используют как он есть без дополнительной очистки в последующей реакции.

По данным тонкослойной хроматографии на силикагеле (при элюировании метиленхлоридом) продукт практически не содержит примесей.

В ИК-спектре неочищенного продукта наблюдается характеристическая полоса поглощения ацилхлорида при 1755 см⁻¹.

С. 1-[3-(4-трет-Бутил-(бензоил)пропиламино)]-4-(дифенилдиоксиметил)-пиперидин.

6 г 1,1-дифенил-1-(пиперидил-4)-метанола растворяют в 50 мл пиридина в колбе (500 мл). Колбу охлаждают в ледяной бане и добавляют неочи-

щенный хлорид, полученный из 5 г (трет-бутилбензоил)пропионовой кислоты, полученной в предыдущей реакции, растворив его в 30 мл пиридина.

Полученную смесь слегка коричнева- (того цвета перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем охлаждают на ледяной бане. Добавляют 100 г измельченного льда, а затем соляную кислоту, разбавленную в соотношении 1:3 до тех пор, пока реакционная смесь не становится очевидно кислотной, причем эту смесь поддерживают охлажденной за счет дальнейшего добавления льда. Выделяется коричневый твердый продукт, его отфильтровывают и промывают водой до нейтрализации.

Твердую часть растворяют в 100 мл метанола, обрабатывают 5 г обесцвечивающего угля, сушат над безводным сульфатом натрия, а затем метанол выпаривают. Остаток (8,3 г) кристаллизуют из лигроина.

Полученный белый твердый продукт плавится при 125-127°C.

ИК-спектр в нуйоле: 1690; 1650; 1640; 1615 см⁻¹.

ЯМР-спектр в ДМСО: 1,32 (с, 9H); 1,45 (м, 3H); 2,68 (м, 6H); 3,25 (м, 2H); 7,4 (м, 12H); 7,95 (д, 2H).

Рассчитано, %: С 79,47; Н 7,71; N 2,89.

Найдено, %: С 78,98; Н 7,95; N 2,43.

D.α -пара-Бутил-фенил-4-(оксидифенилметил)-1-пиперидинбутанол (те- рефенадин).

Суспензию в Zl AlH₄ в 200 мл безводного этилового эфира помещают в колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и трубкой для подачи азота, из которой предварительно удалены даже следы влаги. Колбу охлаждают льдом и по частям загружают 20 г амида.

Полученную смесь перемешивают в течение 5 ч, поддерживая температуру между 0 и 5°C, после чего температуре дают повыситься до 20°C и полученную смесь перемешивают еще 2 ч.

Исчезновение исходного амида и появление новой окраски при более низком Rf подтверждено по данным тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь обрабатывают известным способом до получения неочищенного продук-

та весом 9,5 г, после сушки при пониженном давлении.

После кристаллизации из ацетона неочищенного продукта получают 7,2 г белого твердого продукта, который по данным тонкослойной хроматографии является чистым и плавится при 146-148°C.

ИК-спектр в нуйоле: 3470; 3370 см⁻¹.

ЯМР-спектр в CDCl₃ (δ): 1,25 (с, 9H); 1,7 (м, 9H); 2,33 (м, 4H); 3,15 (м, 1H); 7-7,8 (м, 14H).

Рассчитано, %: С 81,48; Н 8,65; N 2,84.

Найдено, %: С 81,48; Н 8,76; N 2,97.

Пример 2. 1-[3-(4-трет-Бутилбензоилпиперидонамидо)]-4-(дифенил- оксиметил)пиперидин.

13,1 мл трифенилфосфина добавляют к смеси 50 мл четыреххлористого углерода и 150 мл безводного тетрагидрофурана. Полученную смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. Ее охлаждают до +5°C и добавляют 11,7 г 3-(4-трет-бутилбензоил)пропионовой кислоты.

Полученную смесь оставляют вы- стаиваться в течение 10 мин при 5°C, после чего добавляют 26 г 1,1-дифенил-1-(пиперидин-4)метанола, полученную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч и растворитель выпаривают. Остаток помещают в этиловый эфир, а нерастворившаяся твердую часть выделяют фильтрованием.

Прозрачный раствор выпаривают, а полученный остаток обрабатывают хроматографически на силикагеле, обрабатывая смесью: 100:3 метилен- хлорид:ацетон.

Получают 12 г продукта, который идентичен продукту, полученному по примеру 1 С.

Пример 3. 3-(4-трет-Бутил- бензо)-пропионовая кислота.

25 мг трет-бутилбензола, 100 мл метиленхлорида и 18 г янтарного ангидрида помещают в колбу емкостью 500 мл, оборудованную механической мешалкой и дефлегматором. Смесь охлаждают при температуре от 0 до 5°C, а затем добавляют частями 50 г AlCl₃, поддерживая постоянную температуру.

После того, как был добавлен весь AlCl₃, смесь нагревают в течение 2 ч до температуры кипения, а

затем заливают в смесь, содержащую 200 мл H_2O , 200 г льда и 30 мл концентрированной соляной кислоты.

Органическую фазу отделяют, промывают водой и удаляют растворитель в вакууме. Твердый осадок кристаллизуют из пара-гексана.

Выход составляет 25 г, т.пл. 122-123°C.

Инфракрасный спектр не отличается от полученного для продукта по примеру 1А.

Пример 4. 1-[3-(4-трет-Бутилбензолпропионамидо)]-4-(дифенилгидроксиметил)пиперидин.

5 г 1,1-дифенил-1-(пиперидин-4)-метанола и 5 г хлорида необработанной 3-(4-трет-бутилбензол)пропионовой кислоты растворяют в метилизобутилкетоне.

При комнатной температуре добавляют 2 г триэтиламина и выдерживают смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником. Затем в смесь добавляют воду и охлаждают в течение 3 ч при температуре от 0 до 5°C.

Полученный твердый осадок отфильтровывают, высушивают и кристаллизуют из лигроина.

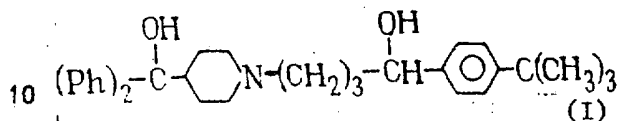
Выход составляет 5 г, т.пл. 125-126°C.

Инфракрасный спектр полученного продукта не отличается от ИК-спектра продукта по примеру 1 С.

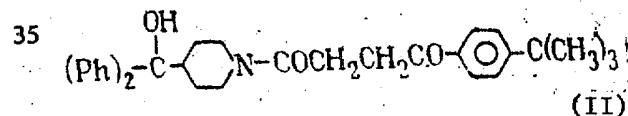
Таким образом, предлагаемый способ позволяет повысить выход целевого продукта с 32 до 60%.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

5 Способ получения α -(пара-трет-бутилфенил)-4-(оксидифенилметил)-1-пиперидилбутанола формулы



15 на основе трет-бутилбензола и дифенил(пиперидил-4)-метанола с использованием реакции восстановления, отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта, трет-бутилбензол подвергают взаимодействию с янтарным ангидридом в растворителе, выбранном из нитробензолных и галогенизированных углеводородов, в присутствии катализатора Фриделя-Крафтса, тако- 20 го как $AlCl_3$, при 70-80°C с последующей обработкой полученного соединения хлорирующим агентом, таким как тионилхлорид, в присутствии каталитических количеств диметилформамида, полученный хлорангидрид конденсируют с 1,1-дифенил-1-(пипери- 25 дил-4)-метанолом в присутствии пиперидина или триэтиламина с последующим восстановлением образовавшегося при этом соединения формулы



алюмогидридом лития при 0-5°C в простом этиловом эфире.

Редактор А. Козориз Составитель И. Бочарова Корректор О. Кравцова
Техред Л. Сердюкова

Заказ 3054/58 Тираж 351 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101