



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

248 547

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 18 10 85
(21) PV 7422-85

(51) Int. Cl.

C 07 D 295/06

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 01 07 88

(75)

Autor vynálezu

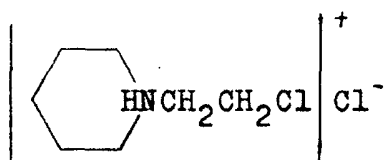
PIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc.,
BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu. Podstatou výroby je reakce piperidinu s ethylenchlorhydrinem na 2-piperidinoethanol a jeho převedení na odpovídající 2-chlorethylderivát v jednom reakčním stupni v prostředí toluenu. 2-piperidinoethylchloridhydrochlorid vykryštalizuje z reakční směsi a přečistí se krystalizací.

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu vzorce



klíčového meziprojektu syntézy mnoha léčiv, například klinicky používaných spasmolytik pitofenonhydrochloridu a fempiveriniumbromidu (hydrochlorid methylesteru kyseliny 2-/4'-/2-(1-piperidinyl)ethoxy/benzoyl/benzoové a 1-(4-amino-4-oxo-3,3-difenylbutyl)-1-methylpiperidiniumbromid).

Podle literatury se titulní sloučenina připravuje ve dvou stupních, a to tak, že se piperidin nejprve převede na 2-hydroxyethylderivát, který se izoluje a čistí destilací, a v dalším stupni potom reakcí s thionylchloridem poskytne žádaný chlorethylderivát. (P.S.Wadia se sp., Chem.Abstr. 52,15547g, 1958; NSR pat. spis č.881 655). Byla též popsána jednostupňová syntéza v prostředí chloroformu, avšak s výtěžkem pouze 28 % (T.Bany, Acta Pol. Pharm. 12,223,1955, Chem.Abstr. 50,12042e,1956). Jak je patrné, jsou popsané způsoby výroby technologicky nevýhodné.

Nyní byl nalezen způsob výroby hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu, který je technicky, preparativně i ekonomicky podstatně jednodušší a výhodnější.

Tento způsob, který je předmětem vynálezu, vychází z reakce piperidinu s ethylenchlorhydrinem a chlorace vzniklého hydroxyethylpiperidinu thionylchloridem v prostředí netečného rozpouštědla, jako aromatického uhlovodíku, například toluenu, za teplot 70°C až teploty varu reakční směsi. Jeho podstata spočívá v tom, že se po ukončené hydroxyethylaci piperidinu a po zředění reakční směsi použitým rozpouštědlem v množství 0,4 až 0,6 jejího objemu provádí v jednom reakčním stupni chlorace vzniklého hydroxyethyl-

piperidinu thionylchloridem při teplotě 70 až 85°C a vyloučený produkt se po ochlazení reakční směsi izoluje.

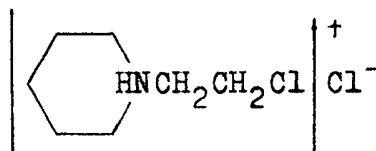
Provedení způsobu podle vynálezu je velmi jednoduché. Způsob lze realizovat v jedné reakční nádobě, produkt první reakce, tj. hydroxyethylpiperidin, se neizoluje, nýbrž v přiměřeně zředěné reakční směsi se přímo chloruje thionylchloridem. Proti literárním údajům stačí v tomto případě 10x nižší přebytek thionylchloridu a výtěžky jsou průměrně o 20 % teorie vyšší. Z uvedeného jsou zřejmé výhody způsobu podle vynálezu, jehož bližší podrobnosti vyplývají z příkladu provedení, který tento způsob pouze ilustruje, ale nijak neomezuje.

K roztoku 5,8 litru piperidinu v 5 litrech toluenu se přidá 4,16 litru ethylenchlorhydrinu, směs se zahřeje k varu a při teplotě varu se udržuje 3 h. Po odstranění vyhřívací lázně se přidá 7 litrů toluenu a přikape se roztok 4,53 litru thionylchloridu v 1,25 litru toluenu. Potom se reakční směs za míchání udržuje při teplotě 78 až 80°C ještě 4 h. Nechá se stát přes noc, vyloučený krystalický produkt se odsaje a promyje toluenem. Získá se 9,4 kg surového produktu, který po krystalizaci z 2-propanolu poskytne 6,3 kg (58 % teorie) čisté látky. Zpracováním matečných louhů se získá další podíl, kterým se celkový výtěžek hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu zvýší o 10 % teorie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

248 547

Způsob výroby hydrochloridu 2-piperidinoethylchloridu vzorce



reakcí piperidinu s ethylenchlorhydrinem a chlorací vzniklého hydroxyethylpiperidinu thionylchloridem v prostředí netečného rozpouštědla, jako aromatického uhlovodíku, například toluenu, za teplot od 70°C až k teplotě varu reakční směsi, vyznačující se tím, že se po ukončené hydroxyethylaci piperidinu a po zředění reakční směsi použitým rozpouštědlem v množství 0,4 až 0,6 jejího objemu provádí v jednom reakčním stupni chlorace vzniklého hydroxyethylpiperidinu thionylchloridem při teplotě 70 až 85°C a vyloučený produkt se po ochlazení reakční směsi izoluje.