



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 27.III.1968 (P 126 039)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 15.XII.1970

Kl. 12 p, 6

MKP C 07 d, 51/70

UKD

Twórca wynalazku: Stefan Marcinkiewicz

Właściciel patentu: Instytut Farmaceutyczny, Warszawa (Polska)

**Sposób wytwarzania dwuchlorowodorku
N-(γ -chloropropyl)-N'-(β -hydroksyetylo)-piperazyny**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwuchlorowodorku N-(γ -chloropropyl)-N'-(β -hydroksyetylo)-piperazyny, produktu pośredniego w syntezie leków.

Znany jest sposób otrzymywania tego związku przez kondensację N-(β -hydroksyetylo)-piperazyny z 1-chloro-3-bromopropanem. Wadą tej metody jest stosunkowo wysoki koszt otrzymywania 1-chloro-3-bromopropanu oraz trudności technologiczne związane z jego wytwarzaniem.

Według wynalazku dwuchlorowodorek N-(γ -chloropropyl)-piperazyny zawieszają się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodory alifatyczne lub aromatyczne czy, etery, zobojętniają się wodorotlenkiem lub węglanem metalu alkalicznego, a otrzymany roztwór wolnej zasady zadaje się tlenkiem etylenu w temperaturze 0–60°C. Następnie mieszaninę po reakcji zawierającą N-(γ -chloropropyl)-N'-(β -hydroksyetylo)-piperazynę wysusza się gazowym chlorowodem lub zadaje jego roztworem w alkanolu, przy czym wytrąca się dwuchlorowodorek N-(γ -chloropropyl)-N'-(β -hydroksyetylo)-piperazyny w postaci krystalicznej.

Przykład. 235,5 g dwuchlorowodorku N-(γ -chloropropyl)-piperazyny zawieszono w 1000 ml toluenu, do zawiesiny dodano 260 g drobno sproszkowanego wodorotlenku sodowego, a następnie przy mieszaniu i chłodzeniu wkropiono 20 ml wody, utrzymując temperaturę mieszaniny reak-

2

cyjnej 20–30°C. Po dalszych 30 minutach mieszania w tej temperaturze osad odsączono, pozostałość na sączku przemyto 200 ml toluenu, przesącz toluenowe połączono i dodano 200 ml 50% roztworu tlenku etylenu w bezwodnym etanolu.

Mieszaninę utrzymywano w temperaturze 20–35°C w ciągu dwóch dni. Następnie ogrzewano mieszaninę w ciągu 2 godzin w temperaturze 50°C, po czym roztwór zagęszczono do 480 ml przez oddestylowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, zdekantowano jasnobarzowy roztwór przez sączek z bibuły, a niewielką ilość oleju odrzucono. Do przesączu dodano 1000 ml bezwodnego etanolu i 1000 ml bezwodnego etanolu nasyconego chlorowodem, po czym oziębiono do temperatury 0°C i utrzymywano w tej temperaturze przez 16–24 godzin, osad odsączono, przemyto 500 ml suchego benzenu i wysuszono. Otrzymano 200 g krystalicznego dwuchlorowodorku N-(γ -chloropropyl)-N'-(β -hydroksyetylo)-piperazyny o temperaturze topnienia 211°C. Po przekrystalizowaniu z etanolu związek wykazywał temperaturę topnienia 222°C (z rozkładem).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania dwuchlorowodorku N-(γ -chloropropyl)-N'-(β -hydroksyetylo)-piperazyny, **znamienny tym**, że dwuchlorowodorek N-(γ -chloropropyl)-piperazyny zawieszają się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodory

3

aromatyczne lub alifatyczne czy, etery, zobojętnia się wodorotlenkiem lub węglanem metalu alkalicznego, otrzymany roztwór wolnej zasady zadaje się tlenkiem etylenu w temperaturze 0—60°C, miesza-

4

ninę poreakcyjną nasycą się gazowym chlorowodem lub zadaje jego roztworem w alkanolu, a wytrącony produkt wydziela się i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.