



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07D 211/30

Zgłoszono: 29.04.80 (P. 223862)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.81

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1982



Twórcy wynalazku: Andrzej Zarecki, Wojciech Kulicki, Jan Bogucki

Uprawniony z patentu tymczasowego: Zakład Doświadczalny Chemipan Instytutu Chemii
Fizycznej i Instytutu Chemii Organicznej Polskiej
Akademii Nauk, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2,6-ksylidydów kwasów N-alkilopipekolinowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,6-ksylidydów kwasów N-alkilopipekolinowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy o liczbie atomów węgla 1–4, jak też ich chlorowodorków, które stanowią dogodną postać ich stosowania w terapii jako środki znieczulające.

Znany sposób wytwarzania jednego z takich związków polega np. na alkilowaniu 2,6-ksylidynu kwasu pipekolinowego bromkiem n-butyłu, przy czym ksylidyd potrzebny do tego procesu otrzymuje się z chlorowodorku chlorku kwasu pipekolinowego i 2,6-ksylidyny, bądź przez cyklizację ksylidynu kwasu 2-chloro-6-aminokapronowego, tak jak podaje brytyjski opis patentowy 800670.

Inny znany sposób wytwarzania jednej z pochodnych kwasu N-alkilopipekolinowego polega na działaniu na ester metylowy kwasu N-butylopipekolinowego, 2,6-ksylidyną wobec bromku alkilmagnezowego.

Sposób ten wymaga stosowania 100% nadmiaru ksylidyny w stosunku do powstającego ksylidynu, co wymaga zwracania i regeneracji tego surowca, jest więc uciążliwy, w większej skali technicznej.

Ponadto związek Grignard'a używany w tej reakcji musi być świeżo sporządzony w rozpuszczalniku łatwopalnym, w którym następnie dalej prowadzi się proces wytwarzania ksylidynu. Te wstępne czynności utrudniają prowadzenie głównego procesu i stwarzają zagrożenie pożarowe.

Celem wynalazku było opracowanie możliwie uproszczonej metody otrzymywania 2,6-ksylidydów kwasów N-alkilopipekolinowych o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, przez działanie 2,6-ksylidyną na ester alkilowy kwasu N-alkilopipekolinowego o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a R_2 jest taki sam jak R_1 lub różny i oznacza grupę alkilową o liczbie atomów węgla 1–4, przy czym ta metoda odznaczałaby się dobrą wydajnością, która gwarantowałaby dobry efekt ekonomiczny procesu.

Stwierdzono, że cel ten się osiąga, jeżeli tą znaną reakcję prowadzi się w obecności wodoru metalu alkalicznego, zwłaszcza wodoru sodowego. Proponowana według wynalazku reakcja nie polega na utworzeniu soli sodowej aminy i reagowaniu tej soli z grupą estrową kwasu, jakby można było się spodziewać, gdyż wodorek metalu alkalicznego bardzo trudno i powoli tworzy sól z grupą aminową 2,6-ksylidyny, ze względu na przeszkodę przestrzenną jaką stanowią grupy metylowe w pozycji 2 i 6.

Tym bardziej nieoczekiwany jest fakt, że sposobem według wynalazku uzyskuje się produkt końcowy z wydajnością ponad 50% wydajności teoretycznej prowadząc proces w podwyższonej temperaturze w środowisku rozpuszczalnika organicznego.

Wodorek metalu alkalicznego stosowany może być w postaci zawiesiny w oleju w ilości do 30% nadmiaru w stosunku do użytych reagentów. Nadmiar wodoru pozostały po zakończeniu reakcji, np. rozkłada się wodą podczas wyodrębniania produktu końcowego.

W sposobie według wynalazku reagenty stosuje się w ilościach równomolowych w stosunku 1 : 1, co znacznie zmniejsza koszt procesu w porównaniu do znanej metody stosującej związki Grignarda.

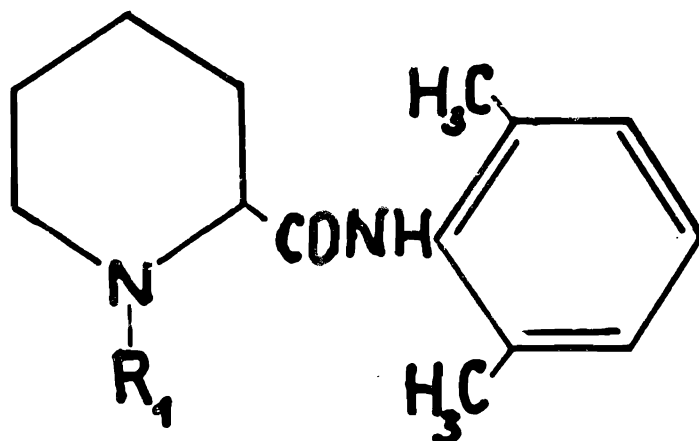
Niżej podane przykłady nie ograniczają zakresu wynalazku a tylko bliżej wyjaśniają jego istotę.

Przykład I. Do wrzącej zawiesiny 48 g wodoru sodowego (50% zawiesina NaH w oleju; 1 mol NaH) w 200 ml suchego toluenu wkroplono 40,4 g (0,33 mola) 2,6-ksylidyny. Następnie wkroplono 80,4 g (0,33 mola) estru butylowego kwasu N-butylopipekolinowego i całość ogrzewano w ciągu 15 godzin w temperaturze 116°. Wydzielał się powoli wodór. Po ochłodzeniu całości wkroplono 17 ml metanolu i 120 ml wody. Rozdzielono warstwy. Warstwę wodną wyekstrahowano 2×50 ml toluenu. Do połączonych roztworów toluenowych dodano mieszaninę 115 ml stężonego kwasu solnego, 25 ml wody i 75 ml metanolu. Wytrącił się krystaliczny osad, który odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z 300 ml metanolu z dodatkiem węgla aktywowanego. Po wysuszeniu otrzymano 70 g chlorowodoru 2,6-ksylidyny kwasu N-butylopipekolinowego o temperaturze topnienia 243–248°C.

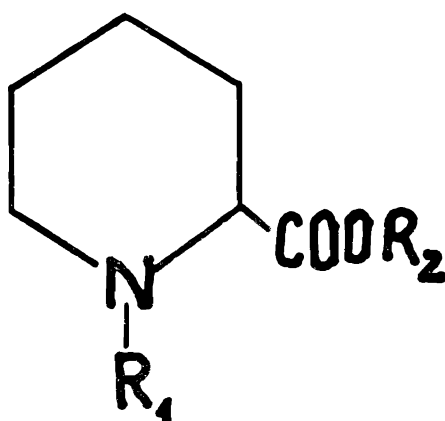
Przykład II. Do wrzącej zawiesiny 48 g wodoru sodowego (50% zawiesina NaH w oleju; 1 mol NaH) w 200 ml suchego ksylenu wkroplono 43 g (0,35 mola) 2,6-ksylidyny a następnie 60 g (0,35 mola) estru etylowego kwasu N-metylopipekolinowego. Całość ogrzewano do temp. 138–142° przez 9 godz. Po ochłodzeniu do otrzymanej mieszaniny wkroplono ostrożnie 100 ml wody i rozdzielono warstwy. Warstwę ksylenową ekstrahowano mieszaniną 20 ml stężonego kwasu siarkowego i 140 ml wody. Do ekstraktu dodano roztwór 20 g chlorku amonowego w 70 ml wody i otrzymaną mieszaninę oziębiono w lodówce. Wytrącił się krystaliczny osad, który odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z wody. Po wysuszeniu otrzymano 62 g chlorowodoru 2,6-ksylidyny kwasu N-metylopipekolinowego o temperaturze topnienia 262–264°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 2,6-ksylidydów kwasów N-alkilopipekolinowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy o liczbie atomów węgla 1–4, przez działanie 2,6-ksylidyną na ester alkilowy kwasu N-alkilopipekolinowego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma takie same znaczenie jak we wzorze 1, a R_2 jest jednakowy lub różny od R_1 i oznacza rodnik alkilowy o liczbie atomów węgla 1–4, **znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności wodoru metalu alkalicznego, zwłaszcza wobec wodoru sodowego.**



Wzór 1



Wzór 2