



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.XII.1969 (P 137 453)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.VI.1972

Kl. 12p, 1/01

MKP C07d 29/10

UKD

Twórca wynalazku: Wanda Laskowska

Właściciel patentu: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

Sposób wytwarzania chlorowodoru N-metylo-4-chloropiperydyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania chlorowodoru N-metylo-4-chloropiperydyny.

Związek ten, będący półproduktem do wielu syntez można otrzymać według znanych sposobów z N-metylo-4-hydroksypiperydyny działaniem chlorku tionylu w roztworze benzenowym lub z 4-hydroksypiperydyny przez zmetylowanie azotu, a następnie chlorowanie za pomocą chlorku tionylu. Wyjściowym związkiem w tych metodach jest N-metylo-4-piperydon, lub 4-piperydon, przy czym stosowanie pierwszego ze związków jest bardziej wydajne. N-metylo-4-piperydon po redukcji alkoholem sodu, wodorkami litowo-glinowymi, borowo-sodowym wodorem w obecności katalizatorów (Pt, Ni Raney'a) w wysokich temperaturach i pod wysokim ciśnieniem daje N-metylo-4-hydroksypiperydynę. Ta ostatnia w reakcji z chlorkiem tionylu w roztworze benzenu daje związek tytułowy.

W skali przemysłowej prowadzenie procesu redukcji ketonu i chlorowania grupy hydroksylowej znanymi sposobami jest bardzo utrudnione ze względu na konieczność stosowania wysokich ciśnień wodoru i drogich katalizatorów z metali szlachetnych, bądź wybuchowych wodorków metali alkalicznych, czy niebezpiecznego sodu metalicznego, a proces chlorowania za pomocą chlorku tionylu jest silnie egzotermiczny, co wymaga bardzo szybkiego odprowadzania nadmiaru ciepła.

2

W toku doświadczeń stwierdzono, że redukcja N-metylo-4-piperydonu formaliną, a następnie kilkunastogodzinne wysycanie benzenowego roztworu N-metylo-4-hydroksypiperydyny chlorowodorem, lub gotowanie w roztworze kwasu solnego prowadzi do otrzymania chlorowodoru N-metylo-4-chloropiperydyny z pominięciem wyżej opisanych niedogodności.

Według wynalazku reakcję prowadzi się dwuetapowo. Najpierw redukuje się keton i wyosabnia N-metylo-4-hydroksypiperydynę, a następnie działa na nią chlorowodorem, lub kwasem solnym aż do zakończenia chlorowania. Powstający w pierwszej fazie reakcji chlorowodorek N-metylo-4-hydroksypiperydyny przechodzi przy dłuższym działaniu środka chlorującego w chlorowodorek N-metylo-4-chloropiperydyny. Reakcję redukcji ketonu prowadzi się według wynalazku pod chłodnicą zwrotną w temperaturze poniżej 40°C w ciągu około 1—2 godzin przy ciągłym mieszaniu, w obecności środków alkalizujących, najdogodniej tlenku wapnia.

Chlorowanie grupy hydroksylowej prowadzi się w roztworze benzenowym, przepuszczając najpierw chlorowódor w temperaturze około 10°C, z chłodzeniem, a następnie w temperaturze 50—60°C w ciągu kilkunastu godzin, lub w kwasie solnym.

Przykład. W kolbie o pojemności 500 ml umieszcza się 22,6 N-metylo-4-piperydonu i 89 g

formaliny 37%. Reagenty chłodzi się do 10—15°C w mieszaninie lodu i soli i dozuje 7 g tlenku wapnia w ciągu 15—20 minut. W czasie dozowania temperatura stopniowo wzrasta do 40°C. Po wdozowaniu miesza się jeszcze 30 minut, w trakcie czego temperatura zwolna opada. Usuwa się łaźnię chłodzącą i mieszaninę reakcyjną zakwasza się do pH = 6—3,5 za pomocą około 15 ml 85% kwasu mrówkowego. Miesza się po zobojętnieniu 0,5 godziny dla stwierdzenia całkowitości zneutralizowania. W wypadku, gdy mieszanina nie jest kwaśna, dodaje się nieco kwasu mrówkowego.

Mieszaninę zawierającą N-metylo-4-hydroksypiperydynę i mrówczan wapnia odparowuje się do sucha w próżni w temperaturze łaźni 30—50°C, a pozostałość ekstrahuje się pod chłodnicą zwrotną za pomocą 150 ml alkoholu metylowego. Z przesączu oddestylowuje się metanol w próżni w temperaturze łaźni 30—50°C z kolumną Raschiga, a następnie destyluje N-metylo-4-hydroksypiperydynę w temperaturze 80—87°C/6 mm Hg w warunkach bezwodnych.

Tak uzyskane 23 g N-metylo-4-hydroksypiperydyny umieszcza się w kolbie o pojemności 250 ml w 5-krotnej ilości benzenu, po czym dopuszcza chlorowódor wolno, w temperaturze około 10°C przy zewnętrznym chłodzeniu aż do zobojętnienia

roztworu, po czym usuwa się łaźnię chłodzącą i kontynuuje chlorowanie w temperaturze 50—60°C w ciągu 16 godzin. Po reakcji oddestylowuje się benzen w próżni na pompie wodnej w temperaturze łaźni 35—50°C, a następnie odgazowuje od chlorowodoru przez dwukrotne dociąganie 2×30 ml benzenu pod próżnią bez przerywania destylacji.

Do pozostałości dodaje się 3 części alkoholu izopropylowego na wagę osadu (80 ml), rozpuszcza na gorąco i odbarwia węglem aktywnym, po czym sączy i suszy.

Uzyskuje się chlorowoderek N-metylo-4-chloropiperydyny w ilości 24,5 g, co stanowi 92% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania chlorowodoru N-metylo-4-chloropiperydyny, **znamienny tym**, że na N-metylo-4-piperydon działa się formaldehydem w obecności środków alkalizujących, najdogodniej tlenku wapnia, produkt reakcji oczyszcza się przez destylację próżniową, po czym N-metylo-4-hydroksypiperydynę traktuje się gazowym chlorowodorem lub kwasem solnym, przy czym reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, np. benzenie, lub w roztworze wodnym.