

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY **65775**

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 03.XII.1969 (P 137 309)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 20.VI.1972

Kl. 12 p, 1/01

MKP C07d 29/12

UKD

Twórca wynalazku: Wanda Laskowska

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

Sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-/2-tenylo/-
-piperydyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-/2-tenylo/-piperydyny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku i jej soli.

Znane są metody otrzymywania tego związku polegające na kondensacji 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-4-piperydyny z chlorkiem 2-tenylo-2-piperydyny (szwajcarski opis patentowy nr 301955), bądź na wielogodzinnej reakcji N-metylo-4-/2-tenyloamino/-piperydyny z bromobenzenem (francuski opis patentowy nr 1.103.327), lub na działaniu N-/2-tenylo/-aniliny na N-metylo-4-bromopiperydynę w obecności środków kondensujących, np. amidku sodowego (opis patentowy szwajcarski nr 344060).

Wreszcie znany jest sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-/2-tenylo/-piperydyny oparty na reakcji N-/2-tenylo/-aniliny z chlorowodorkiem N-metylo-4-chloropiperydyny w obecności nadmiaru amidku sodowego (opis patentowy nr 65741).

Stwierdzono, że można skrócić cykl syntezy związku tytułowego, podnieść jego wydajność oraz wyeliminować użycie niebezpiecznego amidku sodowego, gdy zamiast chlorowodorku N-metylo-4-chloropiperydyny zastosuje się N-metylo-4-piperydon. Według wynalazku kondensuje się N-/2-tenylo/-anilinę lub jej N-formylo-pochodną z N-metylo-4-piperydonem w obecności kwasu mrówkowego.

Reakcję prowadzi się w temperaturze 150—180°C

2

w ciągu kilku godzin, korzystnie w obecności katalizatora, np. sześciowodnego chlorku magnezu. Po zakończeniu reakcji produkt rozcieńcza się wodą, alkalizuje stężonym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje rozpuszczalnikami organicznymi jak benzen (lub tróchloroetylen). Po odpędzeniu rozpuszczalnika i nadmiaru N-/2-tenylo/-aniliny w próżni, pozostałość przeprowadza się w sól addycyjną, taką jak cytrynian lub bursztynian, a po krystalizacji wydziela się 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-/2-tenylo/-piperydynę działaniem rozcieńzonego roztworu wodorotlenku amonowego.

Przykład I. W kolbie 3-tubusowej zaopatrzonej w mieszadło z zamknięciem rtęciowym, termometr i chłodnicę Liebiga, umieszcza się 173,7 g N-formylo-N-/2-tenylo/-aniliny, 22,6 g N-metylo-4-piperydonu, 10 g 85% kwasu mrówkowego oraz 6 g MgCl₂·6H₂O, po czym ogrzewa się stopniowo do temperatury 150—180°C, w trakcie czego oddestylowuje woda. Zmienia się chłodnicę na zwrotną i gotuje słabo przy mieszaniu przez około 8 godzin. Produkt reakcji wylewa się do wody i alkalizuje do pH = 8—9 za pomocą 20% roztworu wodorotlenku sodowego, po czym ekstrahuje benzenem, ekstrakt benzenowy wymywa się wodą od substancji nieorganicznych, po czym osusza bezwodnym węglanem potasu, następnie oddestylowuje się benzen w próżni w temperaturze 30—50°C i N-/2-tenylo/-anilinę w temperaturze 150°C/3 mmHg. Pozostały olej zadaje się 3-krotną

objętościową ilością alkoholu izopropylowego w temperaturze 60°C, po czym wlewa roztwór 44 g kwasu cytrynowego jednowodnego w 3-krotnej ilości izopropanolu. Uzyskany osad cytrynianu sączy się, przemywa i suszy w temperaturze 30—40°C/100 mmHg. Otrzymuje się białokremowy krystaliczny proszek cytrynianu 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-2-tenylo/-piperydyny o temperaturze topnienia 143—146°C.

Wolną zasadę wydziela się z cytrynianu przez rozpuszczenie w wodzie i zalkalizowanie 10% roztworem NH₄OH. Temperatura topnienia tak otrzymanej 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-2-tenylo/-piperydyny wynosi 88—92°C.

Przykład II. W kolbie 3-tubusowej pojemności 250 ml, zaopatrzonej w mieszadło z zamknięciem rtęciowym, termometr, wkraplacz, chłodnicę pochyłą, umieszcza się 151,3 g N-2-tenylo/-aniliny i po ogrzaniu do temperatury 70°C wkrapla się stopniowo 37 g 98% kwasu mrówkowego i ogrzewa stopniowo do temperatury 150—180°C, w trakcie czego oddestylowuje woda.

Oziębia się, dodaje 22,6 g N-metylo-4-piperydonu, 10 g 98% kwasu mrówkowego i 4 g MgCl₂·6H₂O, po czym ogrzewa ponownie przez 6 godzin do temperatury łaźni 160—180°C, aż ustanie wydzielanie wody. Produkt przerabia się jak w przykładzie I, oddestylowując nadmiar N-2-te-

nylo/-aniliny. Oleisto-krystaliczny produkt rozpuszcza się w 5 częściach objętościowych izopropanolu o temperaturze 60°C, po czym wlewa 23,6 g kwasu bursztynowego w 10 częściach objętościowych izopropanolu o tej samej temperaturze.

Postępując analogicznie jak w przypadku cytrynianu otrzymuje się białokremowy krystaliczny proszek bursztynianu 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-2-tenylo/-piperydyny o temperaturze topnienia 120—124°C. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu wydzielenie właściwego związku odbywa się jak w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N₁-fenylo-N₁-2-tenylo/-piperydyny, **znamienny tym**, że na N-2-tenylo/-anilinę lub na jej N-formylo-pochodną działa się N-metylo-4-piperydonem w środowisku kwasu mrówkowego w obecności sześciowodnego chlorku magnezowego, jako katalizatora, po czym produkt reakcji ekstrahuje się rozpuszczalnikami organicznymi jak benzen, trójkloroetylen i po wstępnym oczyszczeniu od produktu wyjściowego otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną, korzystnie cytrynian lub bursztynian, a po krystalizacji wydziela się wolną zasadę działaniem rozcieńczonego wodorotlenku amonowego.

