

URZĄD
PATENTOWY
PRLPatent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 17.VII.1964 (P 105 238)

Pierwszeństwo: 19.VII.1963 dla zastrz. 1
26.VII.1963 dla zastrz. 3
Szwajcaria

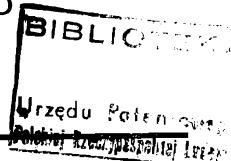
Opublikowano: 5.X.1966

Kl. 12p, 1/01

MKP C 07 d

29/16

UKD



Właściciel patentu: I. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, resztę alkilową o najwyżej 12 atomach węgla, resztę alkenylową o 3—5 atomach węgla, resztę cyklopropylometylową lub resztę fenyloalkilową o 7—9 atomach węgla, R_2 oznacza wodór lub resztę metylową, a R_3 oznacza resztę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla, resztę fenyloalkilową o 7—9 atomach węgla, resztę sterylową lub razem z R_2 ewentualnie podstawioną resztą metylową resztę od trój- do heksametylenową, a R_4 oznacza wodór lub resztę metylową i ich sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza znaczne działanie znieczulające przy stosowaniu doustnym i pozajelitowym i silne działanie przeciwkaszlowe.

W przeciwieństwie do innych środków znieczulających związki te nie mają właściwości parasympatykolytycznych, lecz działają parasympatykomimetycznie. Są one stosunkowo mało toksyczne i nadają się wskutek tego do łagodzenia i usuwania bólów wszelkiego pochodzenia oraz podrażnień kaszlem.

W związkach o wzorze ogólnym 1 i ich odpowiednich, niżej wymienionych produktach wyjściowych R_1 może oznaczać wodór, resztę alkilową, taką jak

2

metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butylową, izobutylową, II-rzęd. butylową, n-amylo-
5 lową, izoamylową, n-heksylową, n-oktylową, n-decylo-
wą lub n-dodecylo-
wą, resztę alkenylową, jak reszta allylowa, krotylową, metyloallylową lub
7,7-dwumetyloallylową, resztę cyklopropylometylo-
wą lub fenyloalkilową, jak reszta benzylopropylo-
wą, β -fenyloetylopropylo-
wą lub γ -fenylopropylo-
wą. R_3 może oznaczać np. resztę metylową, etylo-
10 wą, n-propylową, izopropylową, n-butylo-
wą, izobu-
tylową, II-rzęd. butylową, III-rzęd. butylową, fenylo-
wą, benzylo-
wą, α -metylobenzylo-
wą, β -fenyloetylo-
wą, lub styrylo-
wą (β -fenylo-
winylo-
wą). R_3 razem z R_2 tworzy np. resztę trój-
15 metylenową, tetrametylenową, 1-metylotetramety-
lenową, pentametylenową lub heksametylenową.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez wprowadzenie w reakcję 4-piperydonu o wzorze ogólnym 2 z ketonem o wzorze ogólnym 3, przy
20 czym w obu tych wzorach występujące symbole R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, w obecności substancji zasadowej lub kwaśnej w jednolitej lub heterogenicznej fazie.

Jako środki kondensujące zasadowe wchodzi w grę z jednej strony nieorganiczne zasady jak wodorotlenek sodowy i organiczne zasady, takie jak
25 piperydyna, piperazyna i w środowisku bezwodnym lub w nieobecności rozpuszczalnika również alkohole metali alkalicznych, a z drugiej strony zasadowe jonity, zwłaszcza takie, które posiadają

czwartorzędowe grupy amoniowe jak np. Amberlite IRA 400 ($\text{OH}^\ominus$), choć również i mniej zasadowe, jak Amberlite IR 4B, które można stosować zarówno w okresowym jak i ciągłym procesie. Jako środowisko reakcyjne można stosować w zależności od rozpuszczalności produktów wyjściowych np. wodę, niższy alkanol zawierający wodę, a także bezwodny niższy alkanol lub inny polarny rozpuszczalnik.

Przykładami kwaśnych środków kondensujących są sole amonowe takie jak np. octan amonu sam lub w połączeniu z kwasem octowym lodowatym i ewentualnie z obojętnym rozpuszczalnikiem, takim jak np. benzen oraz kwaśne jonity, takie jak np. Amberlite IR 120 postać $\text{H}^\oplus$, w wodzie lub w zawierającym wodę niższym alkanolu, jako środowisku reakcyjnym.

Kondensacja zachodzi korzystnie w granicach od temperatury pokojowej do umiarkowanie podwyższonej, to znaczy najkorzystniejszy w temperaturze 20–60°. W wyższych temperaturach np. w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika występuje na ogół po utworzeniu się związku zawierającego grupę hydroksylową odłączenie wody, przy czym jako końcowy produkt otrzymuje się odpowiedni związek o cyklicznym podwójnym wiązaniu. Naturalnie występowanie odłączenia się wody zależy nie tylko od temperatury reakcji, lecz także od rodzaju produktów wyjściowych, środków kondensujących i rozpuszczalników oraz od stężenia i czasu reakcji, tak że wymienioną wyżej granicę temperatury 60° należy traktować przy wytwarzaniu związków hydroksylowych o wzorze 1, jako orientacyjną.

Nieoczekiwany i decydujący dla powodzenia wyżej podanego sposobu jest stwierdzenie, że w przypadku mieszaniny dwóch ketonów o wzorze ogólnym 2 i 3, obu zawierających nie tylko zdolne do reakcji grupy karbonylowe, lecz także grupy metylenowe, w różnych warunkach kondensacji aldolowej, samorzutna kondensacja składników reakcji zmniejsza się w stosunku do mieszanej kondensacji, do tego stopnia, że jako produkty główne powstają związki o wzorze ogólnym 1, podczas gdy przy kondensacji aldolowej w przypadku dwóch różnych składników reakcji na ogół tylko wtedy można się spodziewać jednolitego produktu reakcji, jeżeli aldehyd kondensuje się z ketonem lub z innego rodzaju aldehydem.

Co do produktów wyjściowych o wzorze ogólnym 2, to stanowią je ewentualnie podstawione w położeniu 1,4-piperydony i 3-metylo-4-piperydony. Związki o ogólnym wzorze 2 są już na ogół znane, a inne, tego typu związki można wytwarzać w sposób analogiczny. Odpowiednimi produktami wyjściowymi o wzorze 3 są np. metyloalkiloketon, o grupie alkilowej o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, jak np. aceton, butanon, metylo-n-butyloketon, metyloizobutyloketon, metylo-II-rzęd. butyloketon i pinakolina, przy których stosowaniu otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza wodór.

W przypadku stosowania dwuetyloketonu i etylo-II-rzęd. alkiloketonu takiego jak etyloizopropylloketon, powstają związki o wzorze ogólnym 1,

w którym R_2 oznacza grupę metylową. Następnie jako produkty wyjściowe stosuje się cykloalkonony jak cyklopentanon, cykloheksanon, cykloheptanon i cyklooktanon oraz aromatycznie-alifatyczne ketony, takie jak acetofenon, propiofenon, benzylometyloketon (α -fenyloetylo)-metyloketon, (β -fenyloetylo)-metyloketon, (γ -fenylopropylo)-metyloketon i benzylidenoaceton.

Wytwarzanie związków o wzorze ogólnym 1 można prowadzić również analogicznie do wielostopniowego procesu proponowanego w literaturze zamiast nie dającej się przeprowadzić bezpośredniej kondensacji aldolowej pomiędzy ketonem i aldehydem do odpowiedniego nienasyconego aldehydu.

Zgodnie z tym sposobem ketoiminę (zasada Schiff'a) o wzorze ogólnym 4, w którym R_5 oznacza resztę węglowodorową, zwłaszcza cykloheksylową, a R_2 i R_3 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 1 przeprowadza się w związek z metalem alkalicznym, zwłaszcza w związek litu, który wprowadza się w reakcję o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 ma znaczenie podane dla R_1 przy omawianiu wzoru ogólnego 1, z wyjątkiem wodoru, a R_4 ma również tam podane znaczenie, w warunkach bezwodnych i otrzymany addukt o wzorze ogólnym 6, w którym M oznacza atom metalu alkalicznego, zwłaszcza atom litu, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają znaczenie podane przy wzorze 5, ewentualnie przy wzorze 1, hydrolizuje się w łagodnych warunkach, zwłaszcza w kwaśnym środowisku.

Na przykład ketoiminę o wzorze ogólnym 4 przeprowadza się w absolutnym eterze za pomocą związku dwuizopropylloaminy z litem, otrzymanego z fenylolitu i dwuizopropylaminy w eterze, na zimno w związek litowy, który również na zimno w podobnym środowisku wprowadza się w reakcję ze związkiem w ogólnym wzorze 5. Z otrzymanego adduktu o wzorze ogólnym 6 uwalnia się najpierw za pomocą wody odpowiedni związek hydroksylowy i ten ostatni hydrolizuje np. za pomocą 2n kwasu siarkowego w granicach temperatur od temperatury pokojowej do umiarkowanie podwyższonej, to znaczy do około 60°.

Można stosować do hydrolizy również kwas siarkowy o innym stężeniu lub rozcieńczony kwas solny, w każdym przypadku jednakże należy wystrzegać się energicznych warunków reakcji, ponieważ wówczas występuje odłączenie wody. Stosowane jako produkty wyjściowe ketoiminy o wzorze ogólnym 4 można otrzymywać np. przez ogrzewanie odpowiedniego ketonu z pierwszorzędową aminą, zwłaszcza z cykloaminą w destylującym z wodą azeotropowo obojętnym rozpuszczalniku, jak toluen, z wydzielaniem się uwolnionej wody. Część ketoimin można oczyścić przez destylację w wysokiej próżni, inne nie destylują bez rozkładu, wskutek tego stosuje się je w postaci surowych produktów.

Według jeszcze innego sposobu otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 1, w którym reszta R_3 w miejscu przyłączenia do grupy karbonylowej wykazuje grupę metylenową, gdy związek o wzorze ogólnym 7, w którym R_1' oznacza resztę odpowiadającą znaczeniu R_1 lub resztę benzyloksykarbonylową, a R_3 oznacza wodór lub resztę, która przy do-

5 daniu grupy metylenowej $-\text{CH}_2-$ odpowiada reszcie R_3 , której znaczenie podano przy omawianiu wzoru ogólnego 1, R_2 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, traktuje wodnym kwasem mineralnym, zawierającym jon rtęci, w temperaturze od temperatury pokojowej do umiarkowanie podwyższonej i występującą resztę benzyloksykarbonylową R_1 odszczepia przez hydrogenolizę.

Jako odpowiedni do prowadzenia hydratacji wodny roztwór kwasu mineralnego stosuje się np. 10—84% wy kwas siarkowy oraz 15—36% wy (stężony) kwas solny. Temperaturę reakcji przy zwiększającym się stężeniu kwasu obniża się, przy stosowaniu 84%-owego kwasu siarkowego reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej, przy stosowaniu 10%-owego kwasu siarkowego lub rozcieńczonego w stosunku 1:1 kwasu solnego w temperaturze 50—60°. Odszczepienie reszty benzyloksykarbonylowej R_1 może nastąpić np. przez traktowanie odpowiedniego produktu pośredniego wodorem w obecności katalizatora uwodornienia, takiego jak np. pallad na węglu, w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku np. w etanolu.

Niektóre związki wyjściowe o wzorze ogólnym 7, w którym R_2 i R_3 oznaczają wodór są opisane we francuskim opisie patentowym 665 M, inne związki tego typu można wytwarzać w podany tam sposób, to znaczy przez reakcję bromku propargilu z amalgamowanym magnezem, cynkiem lub glinem w mieszaninie tetrahydrofuranu i toluenu i kondensację utworzonego związku metaloorganicznego z 4-piperydonem podstawionym przez R_1 i R_4 o znaczeniu wyżej podanym.

Zamiast bromku propargilu można stosować także analogiczne związki jak np. 3-bromo-1-butyln lub 1-bromo-2-butyln. Otrzymuje się produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 7 o różnych od wodoru resztach R_2 i (albo) R_3 . Sposób opisany w francuskim opisie patentowym zmodyfikowano korzystnie, przez to, że zamiast samego chlorkiem rtęci amalgamowanego grysiku glinowego, stosuje się grysik glinowy amalgamowany najpierw metaliczną rtęcią, a następnie traktowany chlorkiem rtęci.

Produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 oznacza wodór można np. otrzymywać poprzednio podanym sposobem stosując podwójną ilość molową bromku propargilu lub jego analogu i odpowiednio zwiększoną ilość metalu.

Przez zastosowanie 1-benzyloksykarbonylo-4-piperydonu zamiast 4-piperydonu można uniknąć podwójnego zużycia bromku propargilu i często osiąga się bardziej jednolity przebieg reakcji, wskutek tego przeprowadzenie reakcji i następnie hydrogenolityczne odszczepienie grupy benzyloksykarbonylowej jest bardzo korzystne.

Jeżeli stosuje się do rozłożenia otrzymanej z metaloorganicznej reakcji mieszaniny reakcyjnej sól i zamiast kwasu octowego (patrz przykład IV wyżej wymienionego opisu patentowego) kwas mineralny np. stężony kwas solny, to uzyskuje się fazę organiczną i zakwaszoną kwasem mineralnym fazę wodną. Ta ostatnia zawiera produkt reakcji, który stanowi dla sposobu według wynalazku materiał wyjściowy tzn. związek o wzorze ogólnym 7 i jony rtęci w roztworze zakwaszonym kwasem mineral-

nym np. kwasem solnym i stanowi, o ile stosunek lodu do kwasu w mieszaninie jest odpowiedni, np. o ile użyto taką samą ilość lodu i stężonego kwasu solnego w celu otrzymania odpowiedniego stężenia kwasu, już gotową mieszaninę wyjściową dla procesu według wynalazku, z której przez ogrzewanie powstaje produkt końcowy o wzorze ogólnym 1.

Wreszcie można związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, otrzymane jednym z poprzednio podanych sposobów, przeprowadzić przez reakcję ze zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru ogólnego 5, w związki o wzorze ogólnym 1, w którym zamiast atomu wodoru występuje reszta R_1 . Reakcja zachodzi w temperaturze pokojowej albo w umiarkowanie podwyższonej, w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym np. w etanolu, acetonie, octanie etylu lub dwumetyloformamidzie.

Reakcję można ewentualnie przyspieszyć przez dodanie środka wiążącego kwas, jak np. węglanu potasu i (albo) jodku potasu. Jako zdolny do reakcji ester odpowiedni jest szczególnie ester kwasu chlorowodorowego, jak bromek, chlorek, jodek, następnie ester kwasu arylosulfonowego np. ester kwasu p-toluenosulfonowego, jak i łatwo dostępny ester kwasu siarkowego, taki jak siarczan dwumetylu i siarczan dwuetylu.

Związki o wzorze ogólnym 1 tworzą sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, takimi jak kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, siarkowy, azotowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanodwusulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, propinowy, maleinowy, fumarowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, benzoesowy, salicylowy, fenylooctowy i migdałowy. Część z tych soli jest dobrze rozpuszczalna w wodzie.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek nie ograniczając w żadnym razie jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Do mieszaniny 226 g 1-metylo-4-piperydonu i 120 g acetonu w 700 ml wody dodaje się 300 g obojętnego, przemycanego Amberlite IRA 400(OH^-), który uprzednio mieszano w ciągu 15 godzin z 2n ługiem sodowym w temperaturze pokojowej, po czym mieszano w ciągu 20 godzin w temperaturze 30°, a następnie jonit odsączono i przesącz odparowano w obrotowej wyparce. Pozostałość ekstrahowano chloroformem, roztwór chloroformowy wysuszono siarczanem sodowym i odparowano. Surowy produkt destylowano w próżni i otrzymano 1-(1'-metylo-4-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon o temperaturze wrzenia 125—130° przy 12 mm Hg.

W celu przeprowadzenia w chlorowodorek, zasadę rozpuszczono w mieszaninie eteru i izopropanolu w stosunku 1:5 i zadawano otrzymany roztwór taką ilością rozpuszczonego w absolutnym eterze chlorowodoru, aż do zaprzestania dalszego wytrącania się chlorowodoru. Chlorowodorek odsączono i z izopropanolu przekrystalizowano. Temperatura topnienia 125—127°.

W celu wytworzenia cytrynianu rozpuszczono wolną zasadę w acetonie i mieszając tak długo zadawano nasyconym roztworem kwasu cytrynowego

w acetonie, aż roztwór osiągnął wartość pH4. Wytrąconą sól odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny acetonu i metanolu. Cytrynian 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu wykazuje temperaturę topnienia 103—105°.

Przykład II. Do mieszaniny 120 g obojętne-go, przemycanego Amberlite'u IRA 400 (OH^-), który uprzednio był w ciągu 15 godzin mieszany z 2n ługiem sodowym i 176 g acetonu, podczas mieszania wkraplano w ciągu 5 godzin 67,8 g 1-metylo-4-piperydonu w temperaturze pokojowej i mieszaninę dalej 19 godzin mieszano. Następnie jonit odsączono, przemyto metanolem i przesącz odparowano w wyparce obrotowej w próżni. Surowy produkt destylowano w wysokiej próżni, przy czym otrzymano 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 75° przy 0,01 mm Hg. (otrzymywanie soli jak w przykładzie I).

W analogiczny sposób wytwarza się

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-butanon, temperatura wrzenia 95° przy 0,01 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 145—146°;

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-pentanon, temperatura wrzenia 119—121° przy 0,003 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 126—128°;

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-heksanon, o temperaturze wrzenia 116—118°;

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-3-metylo-2-butanon, o temperaturze wrzenia 85° przy 0,005 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 132—134°;

2-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-cykloheksanon, o temperaturze wrzenia 125° przy 0,01 mm Hg, o temperaturze topnienia 95—96°;

2-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-cyklopentanon, o temperaturze wrzenia 115—118° przy 0,003 mm Hg, o temperaturze topnienia 70°; cytrynian topnieje w temperaturze 157—158°;

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-3-fenyl-2-propanon o temperaturze wrzenia 132—135° przy 0,003 mm Hg.

α -(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-acetofenon o temperaturze wrzenia 123—125° przy 0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 146—147°;

2-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-3-pentanon o temperaturze wrzenia 95—100° przy 0,008 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 130—132°;

1-(1',3'-dwumetylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, cytrynian topnieje w temperaturze 120°;

1-(1',3'-dwumetylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-butanon, cytrynian topnieje w temperaturze 140°;

1-(1-allilo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-butanon, o temperaturze wrzenia 79—83° przy 0,01 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 66—67°.

Przykład III. 17,4 g acetonu mieszano z 18,9 g 1-benzyl-4-piperydonu i 15 g obojętne-go przemycanego Amberlitu IRA 400 (OH^-) uprzednio mieszane-go w ciągu 15 godzin z 2n ługiem sodowym w temperaturze pokojowej, w ciągu 24 godzin w temperaturze 50°. Następnie jonit odsączono i prze-

myto metanolem, a przesącz odparowano w obrotowej wyparce w próżni. Pozostałość destylowano w wysokiej próżni. 1-(1'-benzyl-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon wrzał w temperaturze 125° przy 0,01 mm Hg. Analogicznie jak w przykładzie I wytworzony chlorowodorek topnieje w temperaturze 166—168°;

W analogiczny sposób stosując 20,3 g 1-(β -fenyletylo)-4-piperydonu otrzymuje się 1-[1'-(β -fenyletylo)-4'-hydroksy-4'-piperydylo]-2-propanon, chlorowodorek topnieje w temperaturze 127—129°. Stosując 14,1 g 1-n-propyl-4-piperydonu otrzymuje się 1-(1'-n-propyl-4'-hydroksy-4'-piperydynylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 80—82° przy 0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 137—139°.

Przykład IV. W kolbie umieszczono 17,4 g acetonu i 20 g Amberlite'u IR 4 B i w ciągu 5 godzin wkraplano 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu w trakcie mieszania, po czym mieszaninę reakcyjną mieszano 19 godzin. Następnie odsączono jonit i przemyto metanolem, przesącz odparowano w próżni i pozostałość oddestylowano w próżni. 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon przechodzi przy 0,005 mm Hg w temperaturze 80° (patrz przykład I).

Przykład V. Do 23,2 g acetonu i 20 g Amberlite IRA 400 (postać OH^-) w 20 ml metanolu wkraplano w ciągu 5 godzin podczas mieszania 11,3 g 1-metylo-4-piperydyny i mieszaninę dalej mieszano w ciągu 19 godzin. Następnie odsączono jonit i przemyto metanolem. Przesącz w obrotowej wyparce odparowano, a pozostałość destylowano w wysokiej próżni. Otrzymano 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon w temperaturze 70—85° przy 0,001 mm Hg (patrz przykład I).

Przykład VI. Do 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu 5,8 g acetonu dodano mieszając 0,10 g metanolanu sodu, przy czym mieszaninę reakcyjną ogrzewano do temperatury 40°. Po pozostawieniu na 8 godzin w temperaturze pokojowej rozpuszczono gęstą mieszaninę reakcyjną w 80 ml chloroformu i roztwór ekstrahowano małą ilością wody oraz dwukrotnie nasyconym roztworem chlorku sodowego. Następnie roztwór chloroformowy osuszono siarczanem sodu i odparowano, a pozostałość destylowano w wysokiej próżni. Otrzymano 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 80° przy 0,05 mm Hg (patrz przykład I).

Przykład VII. Do roztworu 7,2 g acetonu w 50 ml 2n ługu sodowego wkraplano w ciągu 5 godzin 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu, po czym mieszaninę mieszano dalej 24 godziny. Następnie ekstrahowano ją chloroformem, roztwór chloroformowy wysuszono siarczanem sodu i odparowano. Pozostałość destylowano i otrzymano 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 70—85° przy 0,001 mm Hg (patrz przykład I).

Przykład VIII. a) Do mieszaniny 29,2 g benzylidenoacetonu i 20 g Amberlite'u IRA 400 (postać $\text{OH}^\ominus$ traktowanego uprzednio jak w poprzednich przykładach) w 60 ml metanolu w temperaturze 40–50° wkraplano 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu w ciągu 4 godzin i mieszaninę mieszano jeszcze 15 godzin w temperaturze 40–50°. Jonit odsączono, przemyto metanolem, a przesącz odparowano w obrotowej wyparce. Za pomocą destylacji pozostałości w wysokiej próżni otrzymano 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-3-benzylideno-2-propanon przy 0,01 mm Hg w temperaturze 131–155°. Wytworzony analogicznie do sposobu z poprzednich przykładów cytrynian topniał w temperaturze 165–167°.

b) W analogiczny sposób otrzymano wychodząc z 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu i 22,4 g 2-metylo-cykloheksanonu 2-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-6-metylocykloheksanon, o temperaturze wrzenia 119–127° przy 0,002 mm Hg, który topniał w temperaturze 125–126°.

Przykład IX. 11,3 g 1-metylo-4-piperydonu wkropiono do mieszaniny 21,6 g 2-butanonu i 30 g Amberlite'u IR 120 (postać $\text{H}^\ominus$) w 60 ml wody w ciągu 3 godzin w temperaturze 60° podczas mieszania, po czym mieszaninę reakcyjną mieszano 13 godzin w temperaturze 60°. Po osączeniu i odparowaniu przesącza pozostał olej, który poddano destylacji w wysokiej próżni i otrzymano 1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-butanon, o temperaturze wrzenia 80–83° przy 0,005 mm Hg. Utworzony cytrynian topniał w temperaturze 145–146° (patrz przykład II).

Przykład X. a) 120 g acetofenonu ogrzewano z 99 g cykloheksyloaminy w 300 ml absolutnego toluenu 20 godzin w oddzielnym naczyniu. Żółty roztwór reakcyjny odparowano, a pozostałość destylowano w wysokiej próżni. Otrzymano zasadę Schiff'a, acetofenono-N-cykloheksyloiminy, o temperaturze wrzenia 90–91° przy 0,001 mm Hg.

b) W kolbie trójszyjnej umieszczono w atmosferze azotu 0,6 g litu w 100 ml absolutnego eteru i wkropiono podczas mieszania około jedną trzecią roztworu 6,75 g bromobenzenu w 50 ml absolutnego eteru. Reakcję zapoczątkowano za pomocą ogrzewania w łaźni wodnej i wkropiono resztę bromobenzonu. Ciemnobrunatny roztwór ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Otrzymany roztwór fenylolitu przeniesiono do kolby o czterech szybach i oziębano do temperatury –10°C. Podczas mieszania wkropiono 4,35 g dwuizopropylaminy w 5 ml absolutnego eteru w ciągu 15 minut, przy czym utworzyła się zielonkawa zawiesina. Po dalszych 10 minutach wkropiono 8,5 g otrzymanej substancji podanym pod a) zasady Schiff'a w 10 ml absolutnego eteru w temperaturze 0°C i całość mieszano dalej jeszcze 15 minut. Następnie wkropiono 4,8 g 1-metylo-4-piperydonu w 5 ml absolutnego eteru i mieszaninę dalej w ciągu 15 godzin mieszano, po czym rozłożono za pomocą wody, fazę wodną oddzielono, a fazę eterową przemyt wodą, wysuszono i odparowano. Krystaliczną białą mieszaninę z eterem i odsączono. Otrzymano

ω -(1-metylo-4-hydroksy-4-piperydylo)-acetofenono-N-cykloheksyloiminy, której temperatura topnienia wynosi 110–111°.

c) 0,5 g produktu otrzymanego sposobem podanym pod b) ogrzewano z 5 ml 2n kwasu siarkowego przez 3 godziny do temperatury 60°. Mieszaninę reakcyjną doprowadzono do reakcji alkalicznej i ekstrahowano chloroformem, roztwór chloroformowy wysuszono i odparowano. Przez destylację w wysokiej próżni otrzymano ω -(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-acetofenon, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 146–147° (patrz przykład II).

Przykład XI. a) 4,05 g grysiku glinowego zadano 10 g rtęci i dokładnie wymieszano za pomocą mieszadła, po czym nieprzereagowaną rtęć zdekantowano. Amalgamowany glin ogrzewano krótko do wrzenia w 25 ml absolutnego tetrahydrofuranu i 15 ml absolutnego benzenu z 15 mg chlorku rtęci, po czym w ciągu 15 minut dalej mieszano. W temperaturze 50–60° z całej ilości 20,5 ml bromku propargilu dodano bez rozpuszczalnika tyle, żeby zapoczątkować reakcję, przy czym temperatura wzrosła do 70°, następnie dodano resztę bromku propargilu rozcieńczonego 35 ml absolutnego benzenu.

Mieszaninę mieszano 30 minut. W temperaturze 20–25° powoli wkropiono 500 g 1-(β -fenyloetylo)-4-piperydonu w 150 ml absolutnego benzenu podczas oziębienia lodem i mieszaninę dalej w ciągu 15 godzin mieszano. Następnie dodano lód i 2n kwas solny, oddzielono fazę wodną, przemyto chloroformem i zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i uwolnioną zasadę wyekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy przemyto, wysuszono i odparowano, pozostałość oddestylowano. Otrzymano 1-(β -fenyloetylo)-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol, o temperaturze wrzenia 130–140° przy 0,03 mm Hg;

W analogiczny sposób otrzymano np.

1-benzyl-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol, o temperaturze wrzenia 128–135° przy 0,03 mm Hg;

1-metylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol, o temperaturze topnienia 91–93°;

1-metylo-4-(1'-metylo-2'-propinylo)-4-piperydynol, o temperaturze wrzenia 75–78° przy 0,01 mm Hg;

1-etylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol;

1-n-butylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol;

1-n-dodecylo-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol;

1-(α -metylo- β -fenyloetylo)-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol;

1-(γ -fenylopropylo)-4-(2'-propinylo)-4-piperydynol.

b) 5,3 g 1-(β -fenyloetylo)-4-(2'-propinylo)-4-piperydynolu mieszano z 21 ml 10%-owego kwasu siarkowego i 300 mg siarczanu rtęci w ciągu 5 godzin w temperaturze 60°. Następnie mieszaninę zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy przemyto nasyconym roztworem chlorku sodowego, wysuszono i odparowano. Po przedystylowaniu pozostałości otrzymano 1-[1'-(β -fenyloetylo)-4'-hydroksy-4'-piperydylo]-2-propanon, o temperaturze wrzenia 135–140° przy 0,01 mm Hg.

Z roztworu zasady w izopropanolu (eterze wytrąconym za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru chlorowodorek topniał po przekrystalizowaniu z izopropanolu w temperaturze 127—129° (porównaj z przykładem I).

W analogiczny sposób otrzymano np.:

1-(1'-benzylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 130—135° przy 0,01 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 166—168° (porównaj z przykładem III).

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 75° przy 0,01 mm Hg, 125—130° przy 12 mm Hg, chlorowodorek topnieje w temperaturze 125—127° (z izopropanolu), cytrynian topnieje w temperaturze 103—105° (porównaj z przykładem I).

3-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-butanon, o temperaturze wrzenia 78—80°, cytrynian topnieje w temperaturze 125—126°;

1-(1'-etylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon;

1-(1'-n-butylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon;

1-(1'-n-dodecylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 135—138° przy 0,09 mm Hg;

1-[1'-(α -metylo- β -fenyloetylo)-4'-hydroksy-4'-piperydylo]-2-propanon;

1-[1'-(γ -fenylopropylo)-4'-hydroksy-4'-piperydylo]-2-propanon.

Przykład XII. a) Do 4,05 g grysiku glinowego dodano 10 g rtęci i za pomocą mieszańca dobrze wymieszano. Nie przereagowaną rtęć zdekantowano. Zamalgamowany glin, krótko ogrzewano do wrzenia w 25 ml absolutnego tetrahydrofuranu i 15 ml absolutnego benzenu z 15 mg chlorku rtęci i 15 minut dalej mieszano. Następnie w temperaturze 50—60° z całej ilości 20,5 ml bromku propargilu dodano bez rozpuszczalnika tylko tyle, żeby reakcja została zapoczątkowana i temperatura podniosła się do 70°, po czym dodano resztę bromku propargilu rozcieńczonego 35 ml absolutnego benzenu. Mieszaninę mieszano dalej 30 minut. W temperaturze 20—25° podczas oziębiania lodem wkróplono 50 g 1-(β -fenyloetylo)-4-piperydonu w 150 ml absolutnego benzenu i mieszaninę mieszano dalej w ciągu 15 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną rozłożono około 150 g lodu i 150 ml stężonego kwasu solnego i warstwę benzenową oddzielono.

b) Otrzymany roztwór w kwasie solnym 4—6 godzin mieszano w temperaturze 40—60°, po czym przemyto chloroformem, zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy wysuszono i odparowano, a pozostałość oddestylowano. Otrzymano 1-[1'-(β -fenyloetylo)-4'-hydroksy-4'-piperydylo]-2-propanon, o temperaturze wrzenia 135—140° przy 0,01 mm Hg (porównaj z przykładem III i XI).

Analogicznie jak w przykładzie XII i XI otrzymuje się następujące związki (patrz również przykład III).

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-butanon, o temperaturze wrzenia 95° przy 0,01 mm Hg, cytrynian o temperaturze topnienia 145—146°;

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-pentanon, o temperaturze wrzenia 119—121° przy 0,003 mm Hg, cytrynian o temperaturze topnienia 126—128°;

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-heksanon, o temperaturze wrzenia 116—118° przy 0,01 mm Hg;

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-3-fenylo-2-propanon, o temperaturze wrzenia 132—135° przy 0,003 mm Hg;

2-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-3-pentanon, o temperaturze topnienia 95—100° przy 0,008 mm Hg, cytrynian — 130—132°;

1-(1'-n-propylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 80—82°, chlorowodorek o temperaturze topnienia 137—139°.

Przykład XIII. a) 12 g drobno sproszkowanego chlorowodoru piperydynolu dodano do 20 g drobno sproszkowanego wodorotlenku sodowego w 80 ml chloroformu w temperaturze —20°, po czym wolno dodawano 2 ml wody, ponieważ temperatura wzrastała, oziębiano ażeby nie przekroczyła 10°. Następnie dodano siarczan sodowy, mieszaninę reakcyjną przesączono i przesącz odparowano w wyparce obrotowej, na końcu w ciągu 5 minut w wysokiej próżni, przy czym jako pozostałość otrzymano 4-piperydynol. 9 g magnezu wprowadzono do 20 ml absolutnego eteru, dodano 0,1 g chlorku rtęci i w temperaturze od —10° do —5° wkróplono 44,5 g bromku propargilu w 100 ml absolutnego eteru, po czym jeszcze 20 minut w temperaturze —5° dalej mieszano. w temperaturze od —5° do 0° skróplono 28,95 g 4-piperydynolu w 250 ml absolutnego benzenu, przy czym wzrosła temperatura mieszaniny reakcyjnej, którą mieszano dalej 30 minut utrzymując temperaturę 0°, a następnie około 14 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym okresie czasu dodano lód i kwas octowy, oddzielono fazę benzenową i ekstrahowano 2n kwasem octowym. Połączone roztwory w kwasie octowym wytrząsano z eterem i doprowadzono do reakcji alkalicznej. Uwolnioną zasadę ekstrahowano chloroformem, roztwór chloroformowy wysuszono i odparowano, przy czym pozostało 9,3 g oleju. Olej ten oddestylowano i otrzymano olej o temperaturze wrzenia 100—140° (łaźnia powietrzna) przy 0,05 mm Hg, który wykryształizował. Otrzymano 4-(2'-propinylo)-4-piperydynol, który topniał w temperaturze 76—78°.

b) 1,6 g produktu otrzymanego pod a) pozostawiono z 16 ml 2n kwasu siarkowego i 200 mg siarczanu rtęci w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zalkalizowano i ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy wysuszono i odparowano. Pozostałość destylowano, przy czym otrzymano (4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 70° przy 0,01 mm Hg, o temperaturze topnienia 98—100°.

Przykład XIV. a) W kolbie do sulfonowania rozpuszczono 15,35 g chlorowodoru wodzianu 4-piperydonu w 110 ml 1n węglanu sodowego. Podczas oziębiania i wstrząsania w temperaturze 5—10° wkrapiano 17,1 g chlorku benzyloksykarbo-

nylu i 110 ml węglanu sodowego w taki sposób, żeby mieszanina reakcyjna pozostawała stale alkaliczna. Następnie całość poddawano wstrząsaniu w ciągu 1½ godziny i utworzoną mleczną emulsję ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy wytrząsano dwukrotnie z 2n kwasem solnym, a następnie dwukrotnie z nasyconym roztworem chlorku sodowego, wysuszono i odparowano, a pozostałość destylowano w wysokiej próżni. Otrzymano 1-benzylloksykarbonylo-4-piperydon, który wrze w temperaturze 125—131° przy 0,004 mm Hg.

b) W kolbie z mieszkadłem umieszczono 4 g magnezu w 6 ml absolutnego eteru i wkraplano podczas mieszania w temperaturze 10—15° 19,5 g bromku propargilu w 35 ml absolutnego eteru, po czym wkraplano powoli 191 g 1-benzylloksykarbonylo-4-piperydonu w 80 ml absolutnego benzenu w temperaturze 20—25°, przy czym nastąpiło zbrylenie, jednak zbrylony produkt rozpuścił się przy dalszym mieszaniu. Mieszaninę mieszano dalej w ciągu 3 godzin. Następnie zadano ją za pomocą lodu i 2-n kwasu siarkowego i ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy wytrząsano starannie z 2n kwasem siarkowym, wysuszono i odparowano. Pozostający 1-benzylloksykarbonylo-4-(2'-propynylo)-4-piperydynol wrze w temperaturze 160—163° przy 0,01 mm Hg.

c) 50 g 1-benzylloksykarbonylo-4-(2'-propynylo)-4-piperydynolu ogrzewano w mieszaninie z 500 ml 20%-owego kwasu siarkowego i 350 ml dioksanu, zawierającej 5 g siarczanu rtęci do temperatury 35—40° w ciągu 1 godziny. Następnie dioksan odpędzono w próżni, pozostałość ekstrahowano chloroformem, wyciąg chloroformowy przemyto nasyconym roztworem chlorku sodowego, osuszono i odparowano. Pozostałość oddestylowano. Otrzymano 1-(1'-benzylloksykarbonylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 180—190° przy 0,03 mm Hg.

d) 30,8 g 1-(1'-benzylloksykarbonylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu rozpuszczono w 350 ml etanolu w obecności 3 g, a następnie 1,5 g 5%-owego węgla palladowego przepuszczano wodór aż do zaprzestania wydzielania dwutlenku węgla (około 5 godzin), po czym odsączono katalizator, roztwór odparowano, pozostałość ekstrahowano chlorkiem metylenu, roztwór osuszono i odparowano, a pozostałość oddestylowano w wysokiej próżni.

1-(4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon przechodzi przy 0,01 mm Hg w temperaturze 80—100° łaźni powietrznej przy częściowym rozkładzie, temperatura topnienia 98—100° (patrz przykład XIII).

Przykład XV. a) 9,3 g surowego 4-(2'-propynylo)-4-piperydynolu otrzymanego jak w przykładzie XIII pod a) pozostawiono z 50 ml 2n kwasu siarkowego i 0,5 g siarczanu rtęci (II) w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną zalkalizowano wodorotlenkiem sodowym i ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy osuszono i odparowano. Pozostałość 4,1 g rozpuszczono w 20 ml metanolu, zadano 10 g bromku benzylu i pozostawiono na 48 godzin w temperaturze 20°. Następnie mieszaninę odparowano w próżni, dodano wody i roztwór reagujący

kwaśno wytrząsano z eterem. Fazę wodną zalkalizowano i ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy osuszono i odparowano, a pozostałość oddestylowano w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia 1-(1'-benzyllo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu przy 0,01 mm Hg wynosi 115—125°. Chlorowodorek topnieje w temperaturze 166—168° (patrz przykład III i XI).

b) W analogiczny sposób stosując 8 g jodku metylu zamiast bromku benzylu otrzymano:

1-(1'-metylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon. Temperatura topnienia cytrynianu 103—105° (patrz przykład I i XI).

Przykład XVI. 1 g 1-(4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu (patrz przykłady XIII i XIV) rozpuszczono w 5 ml etanolu i zadano 3 ml bromku allilu i pozostawiono na 24 godziny; po czym mieszaninę reakcyjną odparowano, pozostałość rozpuszczono w 2n kwasie solnym, wytrząsano z eterem. Fazę wodną zalkalizowano i ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy osuszono, odparowano, a pozostałość oddestylowano w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia 1-(1'-allilo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu przy 0,01 mm Hg wynosi 105—125° (temperatura łaźni powietrznej). Cytrynian topnieje w temperaturze 75—78°.

Przykład XVII. 2 g 1-(4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanonu (patrz przykłady XIII i XIV) ogrzewano do wrzenia z 4 g bromku n-heksylu 1 g jodku potasu i 1 g węglanu potasu w 25 ml acetonu w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano, zadano małą ilość wody i alkaliczny roztwór ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy osuszono, odparowano w próżni, a pozostałość oddestylowano w wysokiej próżni. Temperatura wrzenia 1-(1'-n-heksylo-4'-hydroksylo-4'-piperydylo)-2-propanonu wynosi 98° przy 0,005 mm Hg.

W analogiczny sposób otrzymano np.:

1-1'-n-dodecylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, o temperaturze wrzenia 135—138° przy 0,09 mm Hg, przy stosowaniu 6 ml bromku n-dodecyli;

1-(1'-cyklopropylometylo-4'-hydroksy-4'-piperydylo)-2-propanon, przy stosowaniu 5 g jodometylocyklopropanonu [J. Am. Chem. Soc. 85, 1886 (1963)] i [1-1'-(γ-fenylpropylo)-4'-hydroksy-4'-piperydylo]-2-propanon, o temperaturze wrzenia 117—120° przy 0,005 mm Hg przy stosowaniu 5 g bromku γ-fenylpropyleny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza wodór, resztę alkilową o najwyżej 12 atomach węgla, resztę alkenylową o 3—5 atomach węgla, resztę cyklopropylometylową lub resztę fenylalkilową o 7—9 atomach węgla, R₂ oznacza wodór lub resztę metylową, R₃ oznacza resztę alkilową o najwyżej 4 atomach węgla, resztę styrenową lub razem z R₂, ewentualnie podsta-

wioną resztą metylową resztę trój- do heksa-
metylenową, a R_4 oznacza wodór lub resztę me-
tylową, znamienny tym, że 4-piperydon o wzo-
rze ogólnym 2 wprowadza się w reakcję z keto-
nem o ogólnym wzorze 3, przy czym we wzo-
rach tych R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane
znaczenie, w obecności znajdującej się w jedno-
rodnej lub heterogenicznej fazie zasadowej lub
kwaśnej substancji i otrzymany produkt o wzo-
rze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól
z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna**
tym, że ketoiminę o wzorze ogólnym 4, w któ-
rym R_5 oznacza resztę węglowodorową, a R_2 i
 R_4 mają znaczenie podane w 1 zastrz. przepro-
wadza się w związek z metalem alkalicznym,
zwłaszcza w związek z litem, który wprowadza
się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 5,
przy czym R_1 ma znaczenie podane dla R_1 w za-
strz. 1, z wyjątkiem wodoru, a R_4 ma znaczenie
podane w zastrz. 1. w warunkach bezwodnych
i otrzymany addukt o wzorze ogólnym 6 w któ-
rym M oznacza atom metalu alkalicznego, zwa-
szcza atom litu, a R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają
znaczenie podane lub w 1 zastrz. omówione znaczenie,
w łagodnych warunkach, szczególnie w środo-
wisku kwaśnym, hydrolizuje i otrzymany zwią-
zek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przepro-

wadza w sól z organicznym lub nieorganicznym
kwasem.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna**
tym, że związek o wzorze ogólnym 7, w któ-
rym R_1 oznacza resztę odpowiadającą określe-
niu podanemu w zastrz. 1 dla R_1 lub resztę ben-
zyloskykarbonylową, R_3 oznacza wodór lub resz-
tę, która po dodaniu grupy metylenowej $-CH_2-$
odpowiada reszcie R_3 , której znaczenie podano
w 1 zastrz., a R_2 i R_4 mają znaczenie podane
w 1 zastrz., traktuje wodnym roztworem kwasu
mineralnego zawierającym jon rtęciowy, w tem-
peraturze w zakresie od temperatury pokojowej
do umiarkowanie podwyższonej, benzyloskykar-
bonylową resztę R_1 odszczepia przez hydro-
genolizę i otrzymany związek o wzorze ogólnym
1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorga-
nicznym lub organicznym kwasem.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna**
tym, że związek o wzorze ogólnym 1, w którym
 R_1 oznacza wodór, a R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie
podane w zastrz. 1 wprowadza się reakcję ze
zdolnym do reakcji estrem związkiem o wzorze 8,
w którym R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 2
i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1
ewentualnie przeprowadza w sól z nieorga-
nicznym lub organicznym kwasem.

