

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

69 951

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p.1/01

Zgłoszono: 12.01.1970 (P. 138 128)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 29/28

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1974

Twórca wynalazku: Wanda Laskowska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Kraków (Polska)

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

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-N, -/2-tenylo/-piperydyny, która znajduje zastosowanie jako środek przeciwhistaminowy. Znany jest sposób wytwarzania wyżej wymienionego związku działaniem halogenku 2-tenylowego na 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-piperydynę, w ciągu 40–42 godzin. Jako rozpuszczalnika używa się ksylenu, toluenu, chlorobenzenu, a jako środka kondensującego: amidek sodowy, węglany metali alkalicznych lub pył miedzi. Stosowanie w skali przemysłowej halogenku 2-tenylowego jest uciążliwe ze względu na jego małą trwałość. Stwierdzono natomiast, że 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-N, -/2-tenylo/-piperydynę można otrzymać w prosty sposób kondensując 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-piperydynę z aldehydem 2-tenylowym, który jest preparatem trwałym i dogodniejszym w stosowaniu od halogenku 2-tenylowego, w obecności kwasu mrówkowego.

Sposobem według wynalazku poddaje się reakcji 1-metylo-4-piperydon i anilinę w obecności cynkochlorku aniliny jako katalizatora w temperaturze 90–120°C podnosząc temperaturę stopniowo do 170°C. W wyniku reakcji otrzymuje się anil-1-metylo-4-piperydonu. Związek ten można także otrzymać z obu wymienionych reagentów przez ogrzewanie ich w benzenie, toluenie lub ksylenu i oddestylowanie azeotropowe wody. Otrzymany anil-1-metylo-4-piperydonu redukuje się kwasem mrówkowym w temperaturze 110–130°C i tak uzyskaną 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-piperydynę kondensuje z aldehydem 2-tenylowym w obecności kwasu mrówkowego w temperaturze 100–180°C w ciągu kilku godzin, najdogodniej w obecności katalizatora, np. $\text{MgCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$. Po zakończeniu reakcji produkt rozcieńcza się wodą, alkalizuje stężonym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje benzenem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość przeprowadza się znanym sposobem w sole addycyjne: chlorowodorek, cytrynian lub bursztynian, z których po krystalizacji wydziela się 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-N, -/2-tenylo/-piperydynę.

Przykład. 9,3 g aniliny i 11,3 g N-metylo-4-piperydonu ogrzewa się do temperatury 100–110°C i dozuje 0,2 g cynkochlorku aniliny i podnosi temperaturę stopniowo do 170°C, po czym oziębia do 60°C i pod chłodnicą zwrotną wlewa się 150 ml chloroformu, miesza, oziębia do temperatury 20°C i odsąca osad. Oddestylowuje się chloroform, po czym destyluje oleisty anil-N-1-metylo-4-piperydonu.

9,4 g anilu N-1-metylo-4-piperydonu przy ciągłym mieszaniu gotuje się w temperaturze 110–130°C w 7,5 g 85% kwasu mrówkowego aż ustanie wydzielanie CO_2 . Mieszaninę po zakończonej reakcji wlewa się do wody

i zobojętnia 20% roztworem wodorotlenku sodowego do pH 8–9, po czym przeprowadza się ekstrakcję benzenem i ekstrakt osusza się siarczanem sodu, odpędza benzen, do pozostałości dodaje 25 ml 0,5 n alkoholowego roztworu wodorotlenku potasu i gotuje 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Oddestylowuje się alkohol i powtórnie rozpuszcza w wodzie i ekstrahuje, po czym krystalizuje się z alkoholu izopropylowego. Otrzymany dwuchlorowodorek przeprowadza się w 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-piperydynę przez zalkalizowanie roztworu wodnego dwuchlorowodoru, ekstrakcję i krystalizację z alkoholu izopropylowego.

19 g tak otrzymanej 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-piperydyny ogrzewa się do 100°C, wkrapla 54 g 85% kwasu mrówkowego i ogrzewa stopniowo do temperatury 150–180°C, w trakcie czego oddestylowuje woda. Oziębia się dodaje 11,2 g aldehydu 2-tenylowego i 15 g 85% kwasu mrówkowego oraz 2 g $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$, przy czym ogrzewa ponownie 6–7 godzin aż ustanie wydzielanie wody. Produkt reakcji wlewa się do wody i alkalizuje do pH 8–9 20% roztworem wodorotlenku sodowego, ekstrahuje benzenem, ekstrakt wymywa wodą i osusza siarczanem sodu. Następnie rozpuszcza w benzenie i działa suchym chlorowodorem. Otrzymuje się dwuchlorowodorek 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-N, -/2-tenylo-/piperydyny, który przeprowadza się w zasadę działaniem NH_4OH . Otrzymuje się 16 g 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-N, -/2-tenylo-/piperydyny o temperaturze topnienia 88–90°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-N, -/2-tenylo-/piperydyny na drodze reakcji 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-piperydyny z pochodną tiofenu, **znamienny** tym, że 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-piperydynę otrzymuje się przez reakcję aniliny z 1-metylo-4-piperydonem w obecności cynkochlorku aniliny, a uzyskany anil-1-metylo-4-piperydonu redukuje się kwasem mrówkowym w temp. 90–120°C lub anilinę i 1-metylo-4-piperydon ogrzewa się w benzenie, toluenie lub ksylenie i oddestylowuje azeotropowo wodę a uzyskany anil-1-metylo-4-piperydonu redukuje kwasem mrówkowym w temp. 90–120°C, następnie 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-piperydynę kondensuje z aldehydem 2-tenylowym w obecności kwasu mrówkowego w temperaturze 100–180°C w obecności katalizatorów, najdogodniej $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$, po czym oczyszcza przez ekstrakcję i uzyskaną 1-metylo-4-amino-N, -fenylo-N, -/2-tenylo-piperydynę przeprowadza w znany sposób w sole addycyjne z kwasami, z których po krystalizacji wydziela się wolną zasadę działaniem rozcieńczonego wodorotlenku amonowego.