

Opublikowano dnia 10 grudnia 1958 r.



COA 29/1
24
Urzedu Pat.
kiej Rzeczyposp.

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 41319

Kl. 12 p, 1/01

Société des Usines Chimiques Rhône - Poulenc

Paryż, Francja

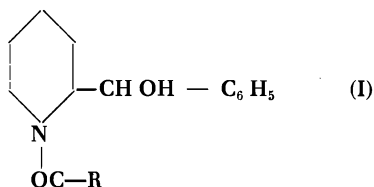
Sposób wytwarzania nowych pochodnych

- Patent trwa od dnia 13 listopada 1957 r.

Pierwszeństwo: 6 lutego 1957 r. (Francja).

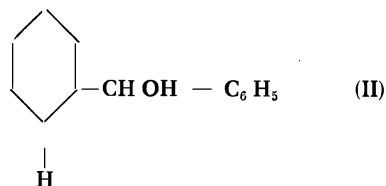
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny.

Te nowe pochodne odpowiadają następującemu wzorowi ogólnemu:



w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy.

Nowe pochodne jako posiadające dwa asymetryczne atomy węgla mogą w stanie racemicznym występować w dwóch postaciach stereoizomerycznych A i B, odpowiadających dwom postaciom A i B piperydyli-(2)-fenylometanolu o wzorze:



- | | | | |
|---|---|---------------------------------------|----------------------|
| A | { | zasada: temperatura topnienia = | = 141 — 142°C (kap.) |
| | | chlorowodorek temperatura topnienia = | = 200 — 202°C (kap.) |
| B | { | zasada: temperatura topnienia = | = 176 — 178°C (kap.) |
| | | chlorowodorek temperatura topnienia = | = 120 — 122°C (kap.) |

[K. E. Crook & S. H. Mc Elvain, J. Am. Chem. Soc, 52, 4006 (1930)].

Wynalazek dotyczy tylko pochodnych postaci B, racemicznych lub optycznie czynnych.

Nowe pochodne piperydyny można wytwarzać według jednej z następujących metod:

1. Łagodne acylowanie, według metod klasycznych, piperydylo-(2)-fenylometanoli postaci B, racemicznych i optycznie czynnych, o wzorze II. Stosuje się na przykład kwas, bezwodnik lub chlorek kwasowy, ester lub, w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, formamid lub chlorał.
2. Zbojętnianie lub alkalizowanie roztworu soli acylooksy-piperydylo-(2)-fenylometanu postaci B w wodzie lub rozpuszczalniku organicznym. Wraz z uwolnieniem zasady zachodzi wędrówka reszty acylowej od tlenu do azotu.

Zbojętnianie lub alkalizowanie można przeprowadzać za pomocą pochodnej metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, takiej jak wodorotlenek, węglan dwuwęglan, alkoholan itd. lub za pomocą zasady organicznej takiej, jak na przykład trójetyleamina.

Nowe pochodne posiadają cenne właściwości farmakodynamiczne i mogą być stosowane zwłaszcza jako środki uspokajające, nasenne i przeciwkonwulsyjne. Te właściwości uspokajające są tym bardziej nieoczekiwane, że odpowiednie izomery O — acylowane wykazują wprost przeciwnie działanie pobudzające.

Podane w dalszym ciągu przykłady, nie ograniczając wynalazku, obrazują jak można go przeprowadzać w praktyce.

Przykład I. Zawiesinę 30 g piperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B (temperatura topnienia = 177°C) w 40 cm³ formamidu ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 150°C. Mieszanina ulega homogenizacji. Nadmiar formamidu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem (2 mm słupa rtęci) i pozostałość rozpuszcza w 130 cm³ benzenu. Roztwór odbarwia się za pomocą węgla i dodaje do niego 70 cm³ eteru naftowego. Otrzymuje się 32,3 g amidu, który przekrystalizowuje się w metyloetyloketonie. 1-formylopiperydylo-(2)-fenylokarbinol postaci B posiada wygląd bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 131°C (kap.).

Przykład II. 1 g piperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B (temperatura topnienia = 177 — 178°C) dodaje się, mieszając, do 2 cm³ bezwodnika octowego.

Reakcja jest egzotermiczna i mieszanina staje się po 2 minutach jednorodna. Po 10 minutach mieszania dodaje się 13 cm³ wody destylowanej, a następnie, mieszając i utrzymując temperaturę poniżej 15°C (pH = 7), po trochę 4,5 g

dwuwęglanu sodowego. Mieszaninę pozostawia się w spokoju w ciągu jednej godziny, po czym ekstrahuje się ją chloroformem, wyciąg chloroformy osusza nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymaną oleistą pozostałość (1,3 g) rozpuszcza się w 5 cm³ wrzącego benzenu i dodaje 80 cm³ eteru naftowego. Otrzymuje się 0,39 g 1-acetylopiperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B, o temperaturze topnienia około 146—147°C, po oczyszczeniu.

Przykład III. Do mieszaniny 19,1 g piperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B w 100 cm³ chloroformu dodaje się po trochu, mieszając, 14,7 g chlorału. Miesza się w dalszym ciągu przez przeciąg 5 godzin w temperaturze 20°C i doprowadza reakcję do końca przez jednogodzinne ogrzewanie na łaźni wodnej. Następnie roztwór chloroformowy oziębia się i przemywa dwukrotnie 50 cm³ normalnego kwasu solnego. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu chloroformu otrzymuje się oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w 20 cm³ metyloetyloketonu. Wytrąca się 13,8 g 1-formylopiperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B, o temperaturze topnienia 128 — 131°C (Kofler), (133°C po przekrystalizowaniu w metyloetyloketonie).

Przykład IV. Mieszaninę 160 g chlorku propionylu i 13 g piperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B ogrzewa się w temperaturze 80°C przez przeciąg 1 1/4 godziny. Po oziębieniu masę reakcyjną odsącza się, produkt stały wyciska, i przemywa eterem. Substancję stałą rozpuszcza się w 200 cm³ wody i do otrzymanego roztworu dodaje małymi porcjami 20 g węglanu potasowego. Wydziela się olej, który bardzo szybko krystalizuje. Kryształy odsysa się, przemywa i suszy. Otrzymany surowy produkt przekrystalizowuje się w 100 cm³ metyloetyloketonu, otrzymując 10 g 1-propionylpiperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B, o wyglądzie białych kryształów topniejących w temperaturze 133 — 134°C w bloku Koflera.

Przykład V. 2,38 g chlorowodoru piperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B (temperatura topnienia = 120°C) rozpuszcza się w 15 cm³ wody destylowanej. Oziębiając z zewnątrz za pomocą lodu dodaje się do roztworu 3 cm³ bezwodnika octowego, a następnie po trochu — mieszając i utrzymując temperaturę poniżej 2°C — 8 g dwuwęglanu sodowego. Wartość pH roztworu doprowadza się do 7 za pomocą kwasu octowego. Powstaje biały osad, który przeprowadza się z powrotem do roztworu przez ogrzanie i który po oziębieniu krystalizuje. Jest to 1-acetylopiperydylo-(2)-fenylometanol postaci

B (0,6 g), który po oczyszczeniu wykazuje temperaturę topnienia 146 — 147°C.

Przykład VI. Do roztworu 10 g chlorowodoru acetylooksyperydylo-(2)-fenylometanu postaci B [temperatura topnienia = 229 — 230°C (kap.)] w 170 cm³ wody destylowanej dodaje się 20 cm³ stężonego roztworu ługu sodowego. 1-acetylopiperydylo-(2)-fenylometanol postaci B wydziela się jako biały osad, który odsysa się, suszy i przekrystalizowuje w 100 cm³ wrzącego octanu etylu. Otrzymuje się 6,5 g produktu wykazującego, po oczyszczeniu, temperaturę topnienia 146 — 147°C (kap.).

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie VI, lecz wychodząc z chlorowodoru lewoskrętnego acetylooksyperydylo-(2)-fenylometanu postaci B [temperatura topnienia = 232°C (kap.); $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ (c = 0,4, chloroform)] otrzymuje się lewoskrętny 1-acetylopiperydylo-(2)-fenylometanol postaci B o temperaturze topnienia = 146°C (kap.) i $[\alpha]_D^{20} = -86^\circ$ (c = 0,64, chloroform)].

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie VI, lecz wychodząc z chlorowodoru prawoskrętnego acetylooksyperydylo-(2)-fenylometanu postaci B [temperatura topnienia = 232°C (kap.); $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (c = 0,3, chloroform)] otrzymuje się prawoskrętny 1-acetylopiperydylo-(2)-fenylometanol postaci B o temperaturze topnienia 146°C (kap.) i $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ (c = 0,87, chloroform).

Przykład IX. 1 g chlorowodoru acetylooksyperydylo-(2)-fenylometanu postaci B rozpuszcza się, podgrzewając, w 50 cm³ wody. Do roztworu dodaje się 1 cm³ trójetyloaminy. Wytrąca się 1-acetylopiperydylo-(2)-fenylometanol. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 0,67 g produktu o temperaturze topnienia 146 — 147°C (Kofler).

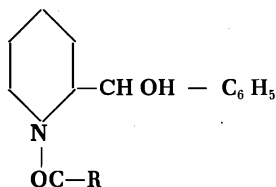
Przykład X. Do roztworu 1,7 g chlorowodoru acetylooksyperydylo-(2)-fenylometanu postaci B w 30 cm³ wody i 30 cm³ chloroformu

mu dodaje się po trochu, mieszając energicznie, 20 cm³ 2,5%-owego roztworu dwuwęglanu sodowego. Wartość pH roztworu wodnego wynosi 7. Dekantuje się szybko, przemywa roztwór chloroformowy, osusza go nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 0,6 g 1-acetylopiperydylo-(2)-fenylometanolu postaci B, o temperaturze topnienia 146°C (Kofler).

Przykład XI. Do roztworu 1,1 g chlorowodoru acetylooksyperydylo-(2)-fenylometanu postaci B w 30 cm³ bezwodnego metanolu dodaje się 1,75 cm³ 12,7%-owego roztworu metanolowego metanolanu sodowego. Metanol odparowuje się i pozostałość po odparowaniu rozpuszcza w 100 cm³ wrzącego octanu etylu. Produkt otrzymany przez odparowanie stanowi 1-acetylopiperydylo-(2)-fenylometanol postaci B, o temperaturze topnienia 146 — 147°C (Kofler).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania racemicznych lub optycznie czynnych pochodnych piperydylo-(2)-fenylokarbinolu postaci B o wzorze ogólnym:



w którym R oznacza wodór lub resztę alkilową, znamienny tym, że piperydylo-(2)-fenylometanol postaci B acyluje się łagodnie według znanych metod.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że roztwór w wodzie lub w rozpuszczalniku organicznym soli acylooksyperydylo-(2)-fenylometanu postaci B zobojeźnia się lub alkalizuje.

Société des Usines
Chimiques Rhône-Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych