



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 867298

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 21.10.77 (21) 2415648/  
2534004/23-04

(23) Приоритет 0211.76 (32) 07.11.75

(31) P2549999.4 (33) ФРГ

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

С 07 D 211/22

Опубликовано 23.09.81. Бюллетень № 35

(53) УДК 547.822.3.  
.07 (088.8)

Дата опубликования описания 23.09.81

(72) Авторы  
изобретения

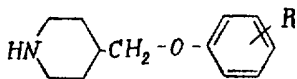
Иностранцы  
Вальтер Гунар Фрибе, Макс Тиль (ФРГ) и Курт Штах  
(Австрия)

(71) Заявитель

Иностранная фирма  
"Берингер Маннхайм ГмбХ"  
(ФРГ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА  
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу  
получения производных пиперидина об-  
щей формулы



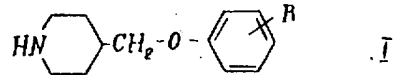
где R - водород, галоген, низшая ал-  
кильная группа, низшая алкок-  
си-группа или нитро-группа,  
или их солей с неорганическими и ор-  
ганическими кислотами, которые мо-  
гут найти применение в качестве  
промежуточных продуктов полу-  
чения соединений, обладающих фармако-  
логической активностью.

Известен способ гидролиза произ-  
водных карбоновых кислот общей форму-  
лы  $\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^1 \\ \diagdown \text{R}^2 \\ \text{O} \end{array} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ , где R - алкил, арил;

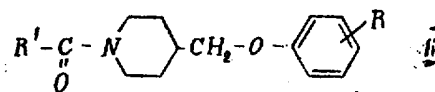
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> - одинаковые или различные  
заместители, водород, алкил, проте-  
кающий в кислой или щелочной среде с  
образованием N-органических замещен-  
ных  $\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^1 \\ \diagdown \text{R}^2 \end{array}$ .

Цель изобретения - получение новых  
производных пиперидина.

Поставленная цель достигается  
способом получения производных пипе-  
ридина формулы



где R - водород, галоген, низшая ал-  
кильная группа, низшая алкок-  
си- группа или нитро- группа,  
или их солей гидролизом в кислой или  
щелочной среде N-замещенного произ-  
водного 4-феноксиметилпиперидина об-  
щей формулы



где R - имеет указанное значение;  
R<sup>1</sup> - низшая алкильная или ариль-  
ная группа или низшая алкок-  
си- или арилокси- группа,  
с последующим выделением целевого про-  
дукта в свободном виде или в виде со-  
ли.

В качестве галогена в формуле I  
может быть фтор, хлор или бром. Низ-  
шие алкильные группы заместителей R  
и R<sup>1</sup> линейные или разветвленные,

содержат 1-6 углеродных атомов, предпочтительно 1-4 углеродных атома. Низшие алкилокси-группы могут содержать 1-4 атома углерода.

Гидролиз соединений формулы I целесообразно проводить в органическом растворителе (например, низший спирт, предпочтительно метанол, этанол или циклический эфир, например диоксан или тетрагидрофуран) в присутствии минеральной кислоты или избытка гидроокиси щелочного металла при температурах от 20°C до температуры кипения растворителя.

Пример 1. 4-Феноксиметилпиперидин.

Смесь, состоящую из 22,0 г (0,075 моль) N-бензоил-4-феноксиметилпиперидина, 25 мл 10 н. гидроокиси натрия и 175 мл этанола, кипятят в течение 18 ч с обратным холодильником, после чего упаривают в вакууме, разбавляют эфиром, промывают водой, высушивают над сульфатом натрия и упаривают растворитель. Получают 12,0 г (84%) 4-феноксиметилпиперидина с  $T_{пл}$  42-43°C.

Используемый в качестве исходного соединения N-бензоил-4-феноксиметилпиперидин получают следующим образом.

Смесь, состоящую из 135 г N-бензоил-4-оксиметилпиперидина ( $T_{пл}$  83-85°C), полученного из 4-оксиметилпиперидина и бензоилхлорида (4-окси-

метилпиперидин получают гидрированием 4-оксиметилпиперидина в метаноле при 140°C и давлении водорода 200 ат в присутствии окиси рутения,  $T_{кип}$  при 14 мм рт. ст. 126-130°C,  $T_{пл}$  55-56°C). 90 мл тионилхлорида и 900 мл хлороформа кипятят 4 ч с обратным холодильником. Затем добавляют воды при охлаждении льдом, промывают органическую фазу раствором гидрокарбоната натрия до нейтральной реакции, высушивают над сульфатом натрия и упаривают. Получают 132,0 г N-бензоил-4-хлорметилпиперидина (90% от теории) с  $T_{пл}$  68-70°C.

К смеси, состоящей из 28 мл 30%-ного раствора метилата натрия и 50 мл метанола, добавляют 14,1 г (0,15 моль) фенола, упаривают в вакууме, остаток растворяют в 120 мл N,N-диметилформамида, добавляют 35,5 г (0,15 моль) N-бензоил-4-хлорметилпиперидина и перемешивают 12 ч при 60-70°C. После охлаждения разбавляют эфиром, промывают водой и разбавленным раствором гидроокиси натрия, высушивают над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Маслообразный остаток растирают со смесью эфира с лигроином. Получают 23,0 г N-бензоил-4-феноксиметилпиперидина (52% от теории) с  $T_{пл}$  95-96°C. Аналогичным образом получают другие производные пиперидина, приведенные в таблице.

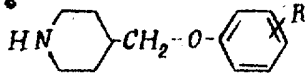
Продукт	$T_{кип}$ при 0,01 мм рт. ст.	$T_{пл}$ , °C
1-(2-Бром-феноксиметил)-пиперидин	142-144	-
4-(2-Хлор-феноксиметил)-пиперидин	130-133	-
4-(3-Хлор-феноксиметил)-пиперидин	132-134	-
4-(4-Хлор-феноксиметил)-пиперидин	129-131	48-50
4-(2-Фтор-феноксиметил)-пиперидин	118-120	-
4-(4-Фтор-феноксиметил)-пиперидин	116-118	35-37
4-(2-Метокси-феноксиметил)-пиперидин	135-137	-
4-(3-Метокси-феноксиметил)-пиперидин	134-137	-
4-(2-Нитро-феноксиметил)-пиперидин	130-132	-
4-(4-Метокси-феноксиметил)-пиперидин	142-144	-
4-(2-Бутокси-феноксиметил)-пиперидин	146-148	-
4-(2-Метил-феноксиметил)-пиперидин	120-122	-
4-(3-Метил-феноксиметил)-пиперидин	115-118	-
4-(4-Метил-феноксиметил)-пиперидин	115-118	42-44
4-(2-Пропил-феноксиметил)-пиперидин	125-127	-
4-(2-Этил-феноксиметил)-пиперидин	126-128	-
4-(2-2-Бутил-феноксиметил)-пиперидин	128-130	-

Пример 2. 4-Феноксиметилпиперидин.

Смесь 18,7 г (0,08 моль) N-ацетил-4-феноксиметилпиперидина, 24 мл 10 н. NaOH и 160 мл этанола нагревают 18 ч при дефлегмации, концентрируют, переносят в воду и экстрагируют эфиром. После перегонки выделяют 13,0 г 4-феноксиметилпиперидина (85% от теории),  $T_{кип}$  при 0,05 мм рт. ст. 107-112°,  $T_{пл}$  39-40°C.

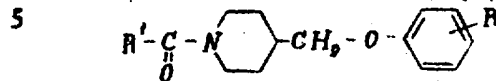
Формула изобретения

1. Способ получения производных пиперидина общей формулы I



где R - водород, галоген, низшая алкильная группа, низшая алкок-

си- группа или нитро- группа, или их солей, заключающийся в том, что N-замещенное производное 4-фенокси-3-метилпиперидина общей формулы II



10 где R - имеет указанное значение;  
R' - низшая алкильная или арильная группа или низшая алкилокси- или арилокси- группа, подвергают гидролизу в кислой или щелочной среде с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе.

1. Физер Л. и Физер М. Органическая химия, 1966, с. 340.

Редактор Г.Кацалап      Составитель В.Полетаев      Техред А.Савка      Корректор Г.Огар

Заказ 8117/84      Тираж 446      Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4