



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212759

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/08

(22) Přihlášeno 25 03 76

(21) (PV 1948-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 12 75
(16485/75) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 08 84

(72)

Autor vynálezu DENZLER ERIC, CURYCH (Švýcarsko)

(73)

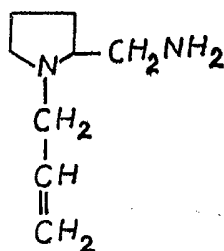
Majitel patentu SACHIM S. A., ŽENEVA (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby N-allyl-2-aminomethylpyrrolidinu

1

2

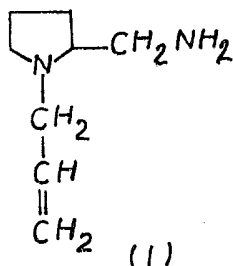
Tento vynález se týká způsobu výroby N-allyl-2-aminomethylpyrrolidinu vzorce I,



(I)

vyznačující se tím, že se na tetrahydrofurfurylamin působí plynným chlorovodíkem a thionylchloridem, přičemž za otevření kruhu vznikne hydrochlorid 2,5-dichlorpentylaminu, který se potom acetyluje acetylchloridem v dichlorethanu za přítomnosti triethylaminu na N-acetyl-2,5-dichlorpentylamin, který se kondenzuje s allylaminem při obnoveném uzavření kruhu na N-allyl-2-acetylaminomethylpyrrolidin, ze kterého se nakonec opět odštěpí varem s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou acetylová skupina za vzniku sloučeniny vzorce I.

Vynález se týká způsobu výroby N-allyl-2-aminomethylpyrrolidinu vzorce I



N-substituované 2-aminomethylpyrrolidiny jsou známé jako aminosložky pro výroby farmakologicky cenných benzamidů, které se používají jako léčiva s oboru gastroenterologie a neurologie. Přitom se však alkenylové deriváty nenasycené v bočním řetězci vázaném na dusíkovém atomu pyrrolidinového kruhu nemohou vyrábět tak, že se na nitromethylenovou skupinu na α -atomu uhlíku pyrrolidinového kruhu působí vodíkem ve stavu zrodu nebo že se provádí katalytická hydrogenace [německé spisy DOS 1 941 536, 1 966 195 a 2 152 371], protože by se přitom rovněž hydrogenovala dvojná vazba v N-bočním řetězci.

Pro zamezení této nežádoucí hydrogenace nenasycené dvojně vazby v N-bočním řetězci při použití vodíku k redukci nitromethylenové skupiny je možná selektivní redukce pomocí lithiualuminiumhydridu vzorce LiAlH_4 [německý spis DOS 2 216 738], přičemž nedojde k poškození nenasycené dvojně vazby v N-bočním řetězci, nýbrž pouze proběhne redukce nitromethylenové skupiny na α -atomu uhlíku pyrrolidinového kruhu na aminomethylovou skupinu.

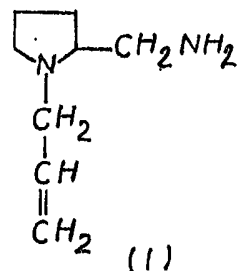
Způsob podle německého spisu DAS 1 906 552, který se týká štěpení tetrahydrofuranového kruhu a nového uzavření kruhu s alkylaminem nebo alkylenaminem, je proti dále popsanému způsobu podle vynálezu podstatně nákladnější, pokud jde o výchozí látky. Tak použití jodidu draselného v kombinaci s kyselinou fosforečnou a kysličníkem fosforečným pro uzavření kruhu je značně dražší než použití chlorovodíku a thionylchloridu podle vynálezu. Totéž platí pro reakci 2-halogenmethyltetrahydrofuranu s ftalimidem alkalického kovu, popsanou ve sloupci 3, odstavec 2, v porovnání s acylací pentylaminu pomocí acetylchloridu podle vynálezu. Také štěpení kyseliny ftalové při způsobu podle spisu DAS 1 906 552 je obtížné, a jak vyplývá z příkladů, trvá 20 i více hodin, zatímco kyselé zmydelnění podle vynálezu je podstatně jednodušší a probíhá rychleji.

Hlavní rozdíl proti způsobu popsanému v německém spise DAS 1 906 552 spočívá ve volbě výchozích látek, v prostředku použitém ke štěpení kruhu a způsobu acylace aminoskupiny, přičemž způsob podle vynále-

zu je jednodušší, levnější a probíhá rychleji.

Nyní bylo objeveno, že se může zamezit hydrogenaci nebo vůbec redukcí α -nitromethylenové skupiny v přítomnosti nenasycených dvojných vazeb proti tomu citlivých v N-bočním řetězci, když se vychází ze sloučeniny, která již obsahuje aminomethylovou skupinu, a do této molekuly se potom zavede alkenylový boční řetězec.

Předmětem vynálezu je způsob výroby N-allyl-2-aminomethylpyrrolidinu vzorce I,



který spočívá v tom, že se na tetrahydrofurfurylamin působí plynným chlorovodíkem a thionylchloridem, přičemž za otevření kruhu vznikne hydrochlorid 2,5-dichlorpentylaminu, který se potom acetyluje acetylchloridem v dichlorethanu za přítomnosti triethylaminu na N-acetyl-2,5-dichlorpentylamin, který se kondenzuje s allylaminem při obnoveném uzavření kruhu na N-allyl-2-acetylaminomethylpyrrolidin, ze kterého se nakonec opět odštěpí varem s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou acetylová skupina za vzniku sloučeniny vzorce I.

Acetylace 2,5-dichlorpentylaminu se může provádět jednoduchým a účelným způsobem pomocí acetylchloridu v dichlorethanu v přítomnosti triethylaminu nebo pomocí anhydridu kyseliny octové, zatímco acetylová skupina se může opět odštěpit po obnoveném uzavření kruhu jak v kyselém, tak také v alkalickém prostředí.

Technická a ekonomická přednost tohoto pracovního postupu spočívá především v tom, že se může vyhnout používání poměrně drahého lithiualuminiumhydridu a jeho obtížnému použití při nízkých teplotách, které jsou z ekonomických důvodů potřebné pro zamezení vedlejších reakcí, a že se přes zdánlivě další výrobní stupně dosáhne přibližně stejného konečného výtěžku s ohledem na kvalitu i kvantitu.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu objasňuje následující příklad výroby N-allyl-2-aminomethylpyrrolidinu.

Příklad

a) Výroba hydrochloridu 2,5-dichlorpentylaminu (molekulová hmotnost: 192,5)

Do pětilitrové baňky s mechanickým míchadlem a chladičem, který je připojen na

promývací láhev naplněnou kyselinou sírovou, opatřené k zavádění plynu přívodní trubicí, se vnese 202 g (2 moly) tetrahydrofurfurylamínu.

Plynovou přívodní trubicí se zavádí proud plynného chlorovodíku. Reakce je velmi exotermní a teplota rychle vystoupí na 100 až 110 °C. Tato teplota se udržuje chlazením baňky a řízením proudy plynného chlorovodíku. Asi po 4 hodinách se již další chlorovodík neabsorbuje.

Reakční směs se ochladí na 55 až 60 °C a přidá se 1 litr chloroformu. Plynová přívodní trubice se nahradí kapací nálevkou, ve které je 350 ml čerstvě destilovaného thionylchloridu. Thionylchlorid se nechá pomalu přikapávat, přičemž se získá roztok reakční směsi. Potom se ještě vaří 2 hodiny při zpětném toku, přičemž se oddělí značné množství sraženiny. Reakční směs se nechá vychladnout a stát přes noc. Potom se vypadlá sraženina odfiltruje, promyje chloroformem a získaný produkt se usuší v sušárně.

Tímto způsobem se získá 306 g (přibližně 80 %) hydrochloridu 2,5-dichlorpentylaminu o teplotě tání 160 °C.

b) Výroba N-acetyl-2,5-dichlorpentylaminu (molekulová hmotnost: 198)

Do třílitrové baňky, opatřené míchadlem, chladičem, teploměrem a kapací nálevkou, se vnese 193 g (1 mol) hydrochloridu 2,5-dichlorpentylaminu, 300 g triethylaminu a 850 ml dichlorethanu. Při míchání této směsi se nechá pomalu přitékat z kapací nálevky 100 g acetylchloridu rozpuštěného ve 400 mililitrech dichlorethanu. Pomocí chladicí směsi se udržuje chlazením baňky teplota 25 °C. Poté co se přidal veškerý acetylchlorid, míchá se ještě další dvě hodiny. Potom se odfiltruje vysrážený hydrochlorid triethylaminu a promyje se dichlorethanem. Filtrát se vytřepe s vodou, organický roztok se vysuší a odpaří ve vakuu. Získaný zbytek se rekrystalizuje z toluenu, odfiltruje a usuší v sušárně.

Získá se 172 g (přibližně 87 %) N-acetyl-2,5-dichlorpentylaminu.

c) Výroba N-allyl-2-acetylaminomethylpyrrolidinu (molekulová hmotnost: 182)

Do dvojlitrové baňky, opatřené míchadlem a teploměrem, se vnese 160 g (0,8 molu) N-acetyl-2,5-dichlorpentylaminu a 182 g allylaminu. Míchá se, dokud se reakční směs nerozpustí. Pak se nechá dva dny stát při normální teplotě místnosti a potom se udržuje ještě 7 hodin při 60 až 65 °C. Po ochlazení se pomalu za chlazení přidá roztok 110 gramů uhličitanu vápenatého ve 300 ml methanolu. Vzniklý chlorid draselný se odfiltruje. Filtrát se odpaří do sucha a zbytek se vyjme etherem. Po oddestilování etheru se

dostane olejovitý produkt, který se destiluje ve vakuu a potom rychle krystaluje.

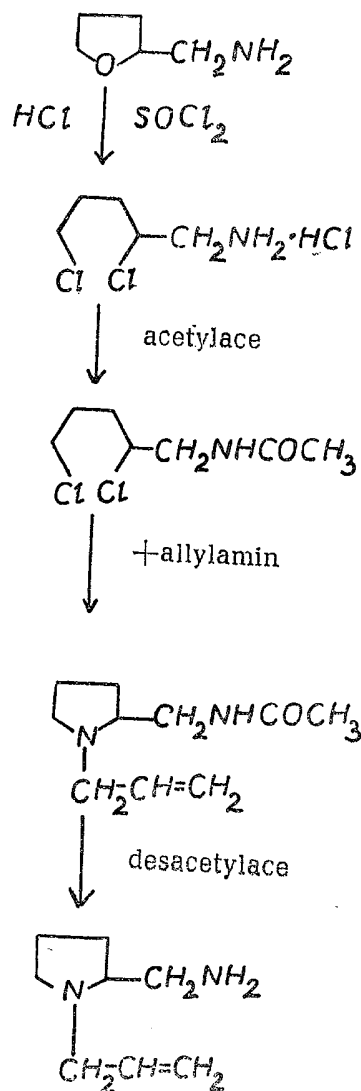
Získá se 101 g (přibližně 69 %) N-allyl-2-acetylaminomethylpyrrolidinu o teplotě tání 42 °C.

d) Výroba N-allyl-2-aminomethylpyrrolidinu (molekulová hmotnost: 140)

Do dvojlitrové baňky, opatřené teploměrem, míchadlem, chladičem a kapací nálevkou, se předloží 350 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a pomalu za chlazení se přidává 182 g (1 mol) N-allyl-2-acetylaminomethylpyrrolidinu. Směs se zahřívá 4 hodiny při zpětném toku, ochladí, filtruje a filtrát se zalkalzuje hydroxidem sodným. Potom se získaná suspenze čtyřikrát extrahuje 200 ml methylenchloridu. Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se rektifikuje.

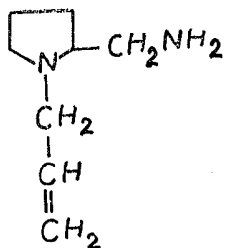
Získá se 95 g (přibližně 68 %) N-allyl-2-aminomethylpyrrolidinu o teplotě varu 98 až 99 °C při 5,3 kPa a hodnotě n_D^{20} 1,4779.

Pracovní postup výroby zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu probíhá podle tohoto reakčního schématu:



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby N-allyl-2-aminomethylpyrrolidinu vzorce I,



(I)

vyznačující se tím, že se na tetrahydrofurfurylamin působí plynným chlorovodíkem a thionylchloridem, přičemž za otevření kruhu vznikne hydrochlorid 2,5-dichlorpentylaminu, který se potom acetyluje acetylchloridem v dichlorethanu za přítomnosti triethylaminu na N-acetyl-2,5-dichlorpentylamin, který kondenzuje s allylaminem při obnoveném uzavření kruhu na N-allyl-2-acetylaminomethylpyrrolidin, ze kterého se nakonec opět odštěpí varem s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou acetylová skupina za vzniku sloučeniny vzorce I.