

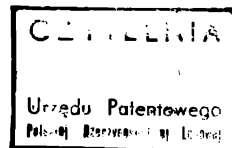
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

99929



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.03.76 (P. 188256)

Pierwszeństwo: 19.12.75 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 20.06.77

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

Int. Cl.²
C07D 207/08

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Sachim S.A., Genewa (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania N-alkenylo-2-aminometylo-pirolidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-alkenylo-2-aminometylo-pirolidyn, a zwłaszcza N-allylo-2-aminometylopirolidyny.

N-podstawione 2-aminometylo-pirolidyny są znane jako komponenty amin do wytwarzania cennych farmakologicznie benzamidów, które znalazły zastosowanie jako środki lecznicze w dziedzinie gastro-enterologii i neurologii.

Jednakże nie można było w znany sposób otrzymać nienasyconych pochodnych alkenylowych w bocznym łańcuchu przy atomie azotu pierścienia pirolidynowego przez traktowanie grupy nitrometylenowej przy α atomie C pierścienia pirolidynowego wodorem in statu nascendi lub katalityczne uwodornienie (opisy patentowe RFN DOS nr nr 1941536, 1966195 i 2152371) ponieważ przy tym równocześnie byłoby uwodornione podwójne wiązanie w N-bocznym łańcuchu.

W celu uniknięcia tego niepożądanego uwodornienia nienasyconego wiązania podwójnego w N-bocznym łańcuchu przy redukcji grupy nitrometylenowej znana jest także już selektywna redukcja za pomocą wodorku litowo-glinowego LiAlH_4 (opis patentowy RFN DOS nr 2 216 738) przy czym nienasycone podwójne wiązanie w N-bocznym łańcuchu nie zostaje uwodornione, a jedynie następuje łagodna redukcja grupy nitrometylenowej przy węglu α pierścienia pirolidynowego do grupy aminometylowej.

2

Stwierdzono, że można uniknąć uwodornienia lub całkowitej redukcji grupy α -nitrometylenowej w obecności wrażliwego, nienasyconego wiązania N-bocznego łańcucha, jeżeli jako produkt wyjściowy zastosuje się związek zawierający grupę aminometylową i do tej cząsteczki następnie wprowadzi grupę alkenylową do bocznego łańcucha. Taki sposób postępowania według wynalazku polega na tym, że czterowodorofurfuryloaminę traktuje się gazowym chlorowodorem i chlorkiem tionylu przy czym po otwarciu pierścienia powstaje chlorowodorek 2,5-dwuchloropentylaminy, który następnie acyluje się otrzymując N-acetylo-2,5-dwuchloropentylaminę, po czym kondensuje z alkenyloaminą z ponownym zamknięciem pierścienia otrzymując N-alkenylo-2-acetyloaminometylopirolidynę, w której następnie odszczepia się grupę acetylową.

Przebieg reakcji przedstawiony jest na schemacie.

Acylowanie 2,5-dwuchloropentaminy można przeprowadzić w sposób prosty za pomocą chlorku acetylu w dwuchloroetanie w obecności trójetyloaminy lub także za pomocą bezwodnika kwasu octowego, przy czym odszczepianie grupy acetylowej po ponownym zamknięciu pierścienia można przeprowadzić zarówno w środowisku kwaśnym jak i alkalicznym.

Techniczny i ekonomiczny postęp tego sposobu postępowania polega przede wszystkim na tym, że unika się stosowanie stosunkowo drogiego wodorku

3

litowo-glinowego i jego trudnego stosowania w niskich temperaturach, które są konieczne ze względu na jego aktywność, w celu uniknięcia reakcji ubocznych, i że pomimo pozornie dodatkowych etapów reakcji uzyskuje się prawie jednakową wydajność produktu końcowego zarówno pod względem jakościowym jak i ilościowym.

Praktyczne prowadzenie sposobu według wynalazku objaśnione jest na następującym przykładzie wytwarzania N-allilo-2-aminometylopirolidyny.

Przykład I. Otrzymywanie chlorowodoru 2,5-dwuchloropentylaminy ($M=192,5$)

Do 5-litrowej kolby z mechanicznym mieszadłem i chłodnicą, zamkniętej płuczką wypełnioną kwasem siarkowym, i rurą doprowadzającą gaz, wprowadza się 202 g (=2 mole) czterowodorofurfuryloaminy. Przez rurę doprowadzającą wprowadza się gazowy chlorowódor. Reakcja jest bardzo egzotermiczna i temperatura szybko podnosi się do 100–110°C. Tę temperaturę utrzymuje się dzięki chłodzeniu kolby i regulacji strumienia gazowego chlorowodoru. Po około 4 godzinach chlorowódor więcej nie absorbuje się.

Oziębia się do 55–60°C i dodaje do mieszaniny reakcyjnej 1 litr chloroformu. Zastępuje się rurę doprowadzającą wkraplaczem, w którym znajduje się 350 ml świeżo destylowanego chlorku tionylu, który wkrapla się powoli przy czym następuje całkowite rozpuszczenie mieszaniny reakcyjnej. Następnie ogrzewa się jeszcze w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, przy czym powstaje obfity osad.

Mieszaninę pozostawia się do ostygnięcia i odstania w ciągu nocy. Odsąca się wytrącony osad, przemywa chloroformem i suszy otrzymany produkt w suszarce. W ten sposób otrzymuje się 306 g (ok. 80%) chlorowodoru 2,5-dwuchloropentylaminy o temperaturze topnienia 160°C.

Przykład II. Otrzymywanie N-acetylo-2,5-dwuchloropentylaminy ($M=198$).

Do 3-litrowej kolby z mieszadłem, chłodnicą termometrem i wkraplaczem wprowadza się 193 g (=1 molowi) chlorowodoru 2,5-dwuchloropentylaminy, 300 g trójetyloaminy i 850 ml dwuchloroetanu. Podczas mieszania wkrapla się powoli 100 g chlorku acetylu, rozpuszcza w 400 ml dwuchloroetanu. Stosując chłodzenie za pomocą mieszaniny oziębiającej utrzymuje się temperaturę 25°C. Następnie dodaje się całą ilość chlorku acetylu i miesza dalej jeszcze w ciągu 2 godz. Następnie odsąca się wytrącony wodzian chloru trójetyloaminy i przemywa dwuchloroetanem. Przesącz wytrząsa się z wodą, suszy organiczny roztwór i odparowuje pod próżnią. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowuje się z toluenem, odsąca i suszy w suszarce.

Otrzymuje się 172 g (ok. 87%) N-acetylo-2,5-dwuchloropentylaminy.

4

Przykład III. Otrzymywanie N-allilo-2-acetyloaminometylo-pirolidyny ($M=182$).

Do 2-litrowej kolby z mieszadłem i termometrem dodaje się 160 g (=0,8 mola) N-acetylo-2,5-dwuchloropentylaminy i 182 g allilo-aminy i miesza do rozpuszczenia mieszaniny reakcyjnej, odstawia na 2 dni w temperaturze pokojowej, po czym utrzymuje w temperaturze 60–65°C w ciągu 7 godzin. Po oziębieniu dodaje się powoli podczas chłodzenia roztwór 110 g węglanu potasu w 300 ml metanolu. Utworzony chlorek potasu odsąca się. Przesącz odparowuje się do suchości i pozostałość przenosi do eteru. Po oddestylowaniu eteru pozostaje oleisty produkt, który oddestylowuje się pod próżnią i następnie szybko krystalizuje.

Otrzymuje się 101 g (ok. 69%) N-allilo-2-acetyloaminometylo-pirolidyny o temperaturze topnienia 42°C.

Przykład IV. Otrzymywanie N-allilo-2-aminometylo-pirolidyny ($M=140$)

Do 2-litrowej kolby z termometrem, mieszadłem, chłodnicą i wkraplaczem wprowadza się 350 ml stężonego kwasu solnego i powoli dodaje chłodząc 182 g (= 1 mola) N-allilo-2-acetyloaminometylo-pirolidyny. Ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną, oziębia, przesącza i przesącz alkalizuje wodorotlenkiem sodu. Następnie otrzymaną zawiesinę ekstrahuje się 4-krotnie 200 ml chlorku metylenu. Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość rektyfikuje.

Otrzymuje się 95 g (ok. 68%) N-allilo-2-aminometylo-pirolidyny o temperaturze wrzenia 98–99°C przy 40 mm Hg i wartości $n_D^{20}=1,4779$.

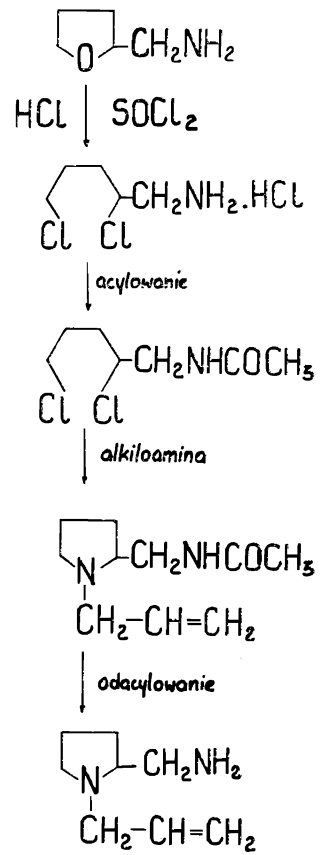
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-alkenyl-2-aminometylo-pirolidyny, **znamienny tym**, czterowodorofurfuryloaminę traktuje się gazowym chlorowodorem i chlorkiem tionylu, przy czym przez otwarcie pierścienia powstaje chlorowodorek 2,5-dwuchloropentylaminy, który następnie acyluje się otrzymując N-acetylo-2,5-dwuchloropentylaminę i następnie kondensuje się z alkenylaminą z ponownym zamknięciem pierścienia otrzymując N-alkenyl-2-acetyloaminometylopirolidynę, w której następnie odszczepia się grupę acetylową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acylowanie chlorowodoru 2,5-dwuchloropentylaminy przeprowadza się za pomocą chlorku acetylu w dwuchloroetanie w obecności trójetyloaminy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alkenylaminę stosuje się allilo-aminę.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupę acylową odszczepia się przez ogrzewanie ze stężonym kwasem solnym.



Schemat