



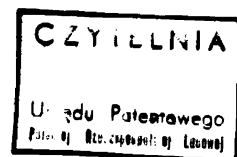
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.12.75 (P. 185960)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.07.77

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1979



Int. Cl.²
C07D 207/08

Twórcy wynalazku: Andrzej Fabrycy, Henryk Glinka, Zofia Wichert-Tur, Ewa Bobrowska, Jan Kruk, Antoni Dutkiewicz, Andrzej Milczarek

Uprawniony z patentu: Politechnika Szczecińska, Szczecin (Polska)

Sposób wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo) pirolidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny używanej w syntezie organicznej zwłaszcza do produkcji środków leczniczych.

Znane dotychczas sposoby wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny wychodzą bądź z gotowego układu heterocyklicznego stosując pirol (Hess K., Merck F., Uibrig C., Ber., 48 1886 (1915)) lub N-metylopirol (brytyjski opis patentowy nr 815844 (1959)), bądź też dochodzą do estru octanowego podstawionego pięcioczłonowym układem heterocyklicznym z azotem jako heteroatomem przez cyklokondensację estrów kwasu β -ketoadypinowego lub α,α' -dwyhydromukonowego z aminą pierwszorzędową (Wu Y.H., Corrigan J.R., Feldkamp R.F., J.Org.Chem., 26 1531 (1961)). Ostatnio opracowano prostą metodę polegającą na wolnorodnikowej reakcji addycji 1-metylopirolidonu-2 do octanu winylu i redukcji otrzymanego adduktu (polski opis patentowy nr 91993).

Wadą większości wymienionych sposobów wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny jest ich wieloetapowość. Najbardziej niedogodnym etapem występującym we wszystkich znanych sposobach wytwarzania jest etap redukcji, który zależnie od metody obejmuje uwodornienie podwójnych wiązań, redukcję grupy karbonylowej lakta-
mu oraz redukcję grupy estrowej w łańcuchu bocznym, a w niektórych metodach redukcję wszystkich wymienionych fragmentów. To też we wszy-

2

stkich metodach, prócz wychodzącej z pirolu, nie mającej ze względu na niską wydajność praktycznego znaczenia, nieodzowne jest stosowanie i to niekiedy w ilościach dość znacznych, kosztownego i wymagającego zachowania specjalnych środków ostrożności czynnika redukującego: wodorku glinowo-litowego.

Celem wynalazku jest usunięcie niedogodności znanych dotychczas sposobów wytwarzania — zmniejszenie ilości etapów syntezy, a przede wszystkim wyeliminowanie etapu redukcji.

Sposób wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny według wynalazku obejmuje trzy etapy. Etap pierwszy to wolnorodnikowa reakcja addycji 1-tacylopirolidyny, korzystnie 1-acetylopirolidyny, do estru winylowego kwasu karboksylowego. Reakcję tę przeprowadza się wobec nadtlenników organicznych jako inicjatorów wolnych rodników, zachowując stosunek molowy 1-a-cylopirolidyny do estru winylowego kwasu karboksylowego w granicach od 0,5 : 1 do 8 : 1. Destylacja mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem prowadzi do odzyskania niezużytej 1-acylopirolidyny oraz wyodrębnienia produktu addycji: 1-acetylo-2-(2-acyloksyetylo)pirolidyny. W etapie drugim otrzymany produkt addycji poddaje się reakcji metylowania mieszaniną formaliny i kwasu mrówkowego według znanej reakcji Leuckarta-Wallacha otrzymując 1-metylo-2-(2-acyloksyetylo)pirolidynę wraz z produktem hydrolizy tego

związku, produktem końcowym: 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyną. W etapie trzecim otrzymaną po metylowaniu mieszaninę produktów poddaje się hydrolizie w roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego lub w rozcieńczonym kwasie mineralnym i otrzymuje się jednolity produkt końcowy 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidynę.

W innej odmianie sposobu wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny według wynalazku, etap drugi, w którym produkty addycji poddaje się metylowaniu, poprzedzono procesem hydrolizy adduktu. Hydroliza może być prowadzona w roztworach alkaliów lub w rozcieńczonym kwasie mineralnym. Po hydrolizie z roztworu wyodrębnia się produkty hydrolizy i poddaje się je reakcji metylowania mieszaniną formaliny i kwasu mrówkowego według znanej reakcji Leuckarta-Wallacha, otrzymując produkt końcowy 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidynę.

Zaletą sposobu według wynalazku jest zastosowanie łatwo dostępnych i tanich substratów, mała ilość etapów, łatwość przeprowadzenia poszczególnych reakcji, dobre wydajności poszczególnych etapów procesu, możliwość odzyskania i powtórzonego użycia niezużytej 1-acylopirolidyny, brak operacji wymagających zachowania specjalnych środków ostrożności, łatwość powiększenia skali procesu.

Największą zaletą sposobu według wynalazku jest wyeliminowanie etapu redukcji. Korzystne jest również bezpośrednie użycie produktu addycji 1-acylopirolidyny do estru winylowego kwasu karboksylowego do reakcji metylowania. Wprawdzie metylowaniu według reakcji Leuckarta-Wallacha poddaje się niezacylowane aminy i przy użyciu zacylowanej aminy reakcja metylowania mieszaniną formaliny i kwasu mrówkowego ma, jak stwierdzono, przebieg wolniejszy, to jednak unika się w ten sposób uciążliwego i połączonego ze stratami materiałowymi etapu hydrolizy adduktu.

Sposób wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny według wynalazku przedstawiony jest w poniższych przykładach wykonania:

Przykład I. Do reaktora o pojemności 10 l zaopatrzonego w mieszałko, termometr i chłodnicę zwrotną, zawierającego 3,90 l 1-acetylopirolidyny ogrzanej do temperatury 165°C, wkrapla się mieszając, w ciągu 5 godzin roztwór złożony z 2,00 l octanu winylu, 0,34 l nadtlenu III-rz. butylu i 1,00 l 1-acetylopirolidyny, utrzymując przez cały czas wkraplania oraz 1 godzinę po wdropleniu temperaturę mieszaniny reakcyjnej na poziomie 165°C. Następnie mieszaninę reakcyjną poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem i odzyskuje się 3,00 l 1-acetylopirolidyny oraz otrzymuje się 1,32 l (1,43 kg) 1-acetylo-2-(2-acetoksyetylo)pirolidyny z domieszką innych produktów addycji 1-acetylopirolidyny do octanu winylu.

Do reaktora o pojemności 10 l zaopatrzonego w chłodnicę zwrotną wprowadza się 2,20 l uprzednio otrzymanego adduktu, 2,70 l 85%-owego kwasu mrówkowego oraz 1,10 l formaliny i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 40 godzin dodając po 12 i po 24 godzinach ogrzewania po 0,10 l formaliny. Następnie do reaktora

wprowadza się 1,50 l stężonego kwasu solnego i oddestylowuje się składniki lotne mieszaniny pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości wprowadza się mieszając 50%-owy roztwór wodorotlenku sodowego sporządzony z 1,10 kg wodorotlenku sodowego i całość miesza się około 1 godzinę w temperaturze 90°C. Po ostudzeniu oddziela się warstwę olejową i po osuszeniu nad stałym wodorotlenkiem potasowym poddaje się ją destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając frakcję o temperaturze wrzenia 66°—68°C/4 mm Hg. Otrzymuje się 1,00 kg produktu.

Przykład II. Do reaktora o pojemności 10 l zaopatrzonego w chłodnicę zwrotną, termometr i mieszałko, zawierającego 4,50 l 1-acetylopirolidyny ogrzanej do temperatury 165°C, wkrapla się mieszając, w ciągu 5 godzin, roztwór złożony z 0,67 l octanu winylu, 0,11 l nadtlenu III-rz. butylu i 0,40 l 1-acetylopirolidyny, utrzymując przez cały czas wkraplania oraz 1 godzinę po wdropleniu temperaturę mieszaniny reakcyjnej na poziomie 165°C. Następnie mieszaninę reakcyjną poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, odzyskuje się 4,20 l 1-acetylopirolidyny i otrzymuje się 0,52 l (0,56 kg) 1-acetylo-2-(2-acetoksyetylo)pirolidyny z domieszką innych produktów addycji 1-acetylopirolidyny do octanu winylu.

Do kolby o pojemności 2,00 l zaopatrzonej w mieszałko i chłodnicę zwrotną, zawierającej 0,80 l 25%-owego roztworu wodorotlenku sodowego wprowadza się 0,20 l uprzednio otrzymanej 1-acetylo-2-(2-acetoksyetylo)pirolidyny. Zawartość kolby ogrzewa się przez okres 4 godzin na łaźni wodnej, mieszając. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej wydzieloną warstwę organiczną oddziela się, warstwę wodną poddaje się kilkakrotnie ekstrakcji chlorkiem metylenu. Z ekstraktu oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość dołącza się do uprzednio wydzielonej warstwy organicznej i całość poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem odbierając frakcję 68°—70°C/4 mm Hg. Otrzymuje się 0,085 l 2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny.

Do kolby o pojemności 2,00 l zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną wprowadza się 0,20 l uprzednio otrzymanej 2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny, 0,25 l 85%-owego kwasu mrówkowego i 0,15 l formaliny i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin. Następnie do kolby wprowadza się 0,20 l stężonego kwasu solnego i oddestylowuje się składniki lotne mieszaniny pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości wprowadza się mieszając 50%-owy roztwór wodorotlenku sodowego sporządzony z 0,10 kg wodorotlenku sodowego i całość miesza się około 1 godzinę w temperaturze 90°C. Po ostudzeniu oddziela się warstwę olejową i po osuszeniu nad stałym wodorotlenkiem potasowym poddaje się ją destylacji frakcjonowanej zbierając frakcję o temperaturze wrzenia 66°—68°C/4 mm Hg. Otrzymuje się 0,16 l produktu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny, **znamienny tym**, że przeprowadza się reakcję addycji 1-acylopirolidyny, korzystnie

1-acetylopirolidyny, do estru winylowego kwasu karboksylowego w obecności nadtlenu organicznych jako inicjatorów wolnych rodników, przy zachowaniu stosunku molowego 1-acylopirolidyny do estru winylowego kwasu karboksylowego w granicach od 0,5:1 do 8:1, a uzyskany produkt addycji: 1-acylo-2-(2-acetoksyetylo)pirolidynę poddaje się reakcji metylowania formaliną i kwasem mrówkowym, po czym otrzymaną mieszaninę produktów poddaje się hydrolizie w roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego lub w rozcieńczonym kwasie mineralnym.

2. Sposób wytwarzania 1-metylo-2-(2-hydroksyetylo)pirolidyny, **znamienny tym**, że 1-acylopirolidynę, korzystnie 1-acetylopirolidynę poddaje się

wolnorodnikowej reakcji addycji do estru winylowego kwasu karboksylowego w obecności nadtlenu organicznych, przy zachowaniu stosunku molowego 1-acylopirolidyny do estru winylowego kwasu karboksylowego w granicach od 0,5:1 do 8:1, po czym produkt addycji 1-acylo-2-(2-acetoksyetylo)pirolidynę poddaje się hydrolizie w roztworze wodorotlenku metalu alkalicznego lub w rozcieńczonym kwasie mineralnym i wyodrębnia się produkty hydrolizy adduktu, które metyluje się mieszaniną formaliny i kwasu mrówkowego, po czym uzyskaną mieszaninę produktów alkali-
licznego.