



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25. V. 1961 (P 96 593)

Pierwszeństwo: 03. VI. 1960 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 26. VI. 1964

Kl. 12 p 2

MKP C 07 d 2404

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Karl Zeile, dr Werner Heel,
dr Albrecht Engelhardt

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim nad Renem
(Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych 3-fenylopirolidyn i ich soli.

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych 3-fenylo-pirolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla, a Z oznacza wodór, grupę fenyłową, furyłową lub tienylową, przy czym każda z tych grup może być ewentualnie podstawiona jedno- lub wielokrotnie chlorowcem, grupą alkilową lub alkoksyłową mającą 1 do 2 atomów węgla albo grupą hydroksylową lub metyleno dwuhydroksylową lub też oznaczają resztę cykloalkilową, ewentualnie zawierającą grupę endometylenową, przy czym jeden z podstawników Z stanowi resztę fenyłową, podstawioną grupą zawierającą tlen, jak również ich soli.

Nowe związki wytwarza się przez katalityczną redukcję pirolin o ogólnym wzorze 2, w którym Z i R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, przy zastosowaniu znanych katalizatorów z metali szlachetnych lub katalizatorów Raney'a, takich jak tlenek platyny, nikiel Raney'a lub kobalt Raney'a.

Uwodornienie przeprowadza się przy zastosowaniu katalizatorów Raney'a (zwłaszcza niklu Raney'a i kobaltu Raney'a) najkorzystniej w temperaturach 50—150°C, celowo w temperaturach 80—100°C i przy ciśnieniu wodoru wyższym niż 50 atmosfer, zwłaszcza 80—150 atmosfer. Jeżeli natomiast stosuje się katalizatory z metali szlachetnych, na przykład pallad na nośniku (węglu, siarczanie baru itp.), platynę z nośnikiem lub bez, katalizatory rodowe z tlenku rod, albo katalizatory mieszane

2

z wyżej wymienionych metali szlachetnych, to proces prowadzi się korzystnie w temperaturach podwyższonych, najkorzystniej w temperaturach 50—100°, lecz przy takich ciśnieniach wodoru, przy których nie następuje jeszcze uwodornienie pierścienia, korzystnie przy ciśnieniu 5—20 atmosfer. Jako rozpuszczalniki można stosować przy katalitycznej redukcji zwłaszcza niższe alkohole, takie jak metanol, etanol, izopropanol, eter monoetylowy glikolu, lub też inne obojętne rozpuszczalniki, takie jak dioksan. Reakcję prowadzi się najlepiej w rozcieńczeniu większym niż 1:5 (objętościowo), ponieważ przy wyższych stężeniach występują korzystniejsze warunki dla przebiegu reakcji ubocznych.

Piroliny stosowane jako substancje wyjściowe wytwarza się w znany sposób. Można więc na przykład związki 1,4-nitrokarbonylowe o ogólnym wzorze 3, w którym R_1, R_3, R_4 i R_5 oraz Z mają wyżej podane znaczenie zredukować najpierw za pomocą mieszaniny cynku i kwasu solnego do odpowiednich związków aminokarbonylowych, które tworzą po odszczepieniu wody piroliny. Piroliny można również otrzymać poddając reakcji 1,4-cyano-haloidki z haloidkami alkomagnezowymi w warunkach reakcji Grignarda. Powstałe jako niewyizolowane produkty pośrednie haloidki imino-magnezowe odszczepiają podczas ogrzewania haloidek magnezowy i przechodzą w odpowiednie piroliny.

Można również związki o ogólnym wzorze 4, w

którym X oznacza resztę o wzorze 5 lub grupę cyjanową, a Y oznacza resztę o wzorze 6 lub grupę cyjanową, a R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie przeprowadzić w odpowiednie 3-fenylopirolidyny przez redukcję przy zastosowaniu wymienionych katalizatorów bez wyizolowania powstających jako produkty pośrednie 3-fenylopirolin.

Jeżeli X i/lub Y oznaczają reszty cyjanowe, to w produktach końcowych reszty R_1, R_2 i (lub) R_5 mogą oznaczać jedynie wodór.

Jeżeli we wzorze 6 reszta R_5 oznacza wodór, wówczas celowe jest zastosowanie zamiast wolnego aldehydu jego acetalu.

Tak otrzymane 3-fenylopirolidyny o ogólnym wzorze 1 mogą w razie potrzeby zostać chlorowane w reszcie aryłowej. Pozycję podstawnika określają podstawniki już zawarte w związku. Jako rozpuszczalniki nadają się zwłaszcza lodowaty kwas octowy i niższe chlorowcowęgłowodory, takie jak chloroform i czterochlorek węgla. Reakcję tę prowadzi się najlepiej w temperaturze pokojowej.

Przy wytwarzaniu związków o ogólnym wzorze 1, w których resztę Z stanowi reszta aryłowa mająca wolną grupę hydroksylową, celowe jest stosowanie jako substancji wyjściowych takich związków, których grupa hydroksylowa jest chroniona na przykład przez dającą się odszpeci resztę acylową, alkilową lub aralkilową. Odszczepienie grup ochronnych przeprowadza się w znany sposób.

Pirolidyny o ogólnym wzorze 1, które w czasie wytwarzania tworzą mieszaniny różnych postaci stereoisomerycznych względnie mieszaniny racemiczne, można rozdzielić na formy cis- i trans-, lub też na optycznie czynne antypody. Przez odpowiedni dobór warunków reakcji można uzyskać od razu czyste postacie stereoisomeryczne, lub też wpływać na stosunki ilościowe izomerów w mieszaninie. Mieszaniny izomerów cis- trans- można rozdzielić przez frakcjonowaną krystalizację salicylanów.

Wytworzone sposobem według wynalazku pirolidyny o ogólnym wzorze 1 tworzą z nieorganicznymi i organicznymi kwasami krystaliczne sole. Sole wytwarza się w znany sposób, przy czym korzystnie jest, jeżeli wychodzi się z starannie oczyszczonych zasad.

Okazało się przy tym, że jeżeli chce się wytworzyć sole słabych kwasów, to korzystnie jest najpierw przeprowadzić zasadę w sole z silnymi kwasami mineralnymi, a te w znany sposób przeprowadzić w sole słabych kwasów.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku są wartościowymi środkami farmaceutycznymi, które wykazują zwłaszcza właściwości sympatomimetyczne. Działają one częściowo specyficznie na obwodowy układ krążenia lub podwyższają aktywność serca oraz powodują rozszerzanie naczyń wieńcowych, niektóre z tych substancji oddziałują pobudzająco na centralny układ nerwowy.

Sposób według wynalazku objaśniono poniżej za pomocą przykładów.

Przykład I. 3-(4'-metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna 237,5 g 1 - nitro - 2 (4' - metoksyfenylo) - pentanonu - (4) rozpuszcza się na gorąco w 1200 ml kwasu octowego lodowatego i w temperaturze wrzenia podczas mieszania dodaje się powoli małymi porcjami 500 g pyłu cynkowego. Po dodaniu całej ilości pyłu cynkowego gotuje się jeszcze 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie wlewa się całość do około 3 litrów wody, odsącza od nierozpuszczonej pozostałości i alkalizuje roztwór wodny za pomocą stężonego ługu sodowego. 3 - (4' - metoksyfenylo) - 5 - metylopirolina wydziela się przy tym w postaci oleju, który ekstrahuje się eterem. Eterowy roztwór osusza się węglanem potasowym, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji w próżni.

Temperatura wrzenia tego związku wynosi: 110°/1 mm słupa rtęci. Wydajność 79,5—86 g (42—45,5% teoretycznej).

W ten sposób uzyskaną 3 - (4' - metoksyfenylo) - 5 - metylopirolinę poddaje się uwodornieniu w przetłaczarce w 400 ml metanolu przy około 80° i 3—5 atmosferach ciśnienia wodoru przy użyciu tlenku platyny jako katalizatora. Wydajność 3 - (4' - metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny: 87—95% teoretycznej.

W analogiczny sposób jak podano w przykładzie I otrzymano z 1 - nitro - 2 - (3', 4' - dwuhydroksymetylenofenylo) - pentanonu - (4) przez redukcję cynkiem w kwasie octowym lodowatym 3-(3', 4' - dwuhydroksymetylenofenylo) - 5 - metylopirolinę o temperaturze wrzenia 122°/1 mm słupa rtęci. Z niej uzyskano 3 - (3', 4' - dwuhydroksymetylenofenylo) - 5 - metylopirolidynę drogą redukcji w metanolu przy 100° i 100 atmosferach ciśnienia wodoru przy użyciu niklu lub kobaltu Raney'a jako katalizatora. Związek ten jest bezbarwnym olejem o temperaturze wrzenia 120—122°/0,05 mm słupa rtęci. Przy zastosowaniu dwutlenku platyny jako katalizatora wystarczające dla uwodornienia w metanolu są temperatura około 80°C i 3—4 atmosfery ciśnienia wodoru.

Przykład II. 3-(4'-metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna. Reakcja przebiega według schematu a podanego na rysunku. 237,3 g 1 - nitro - 2 - (4' - metoksyfenylo) - pentanonu - (4) (temperatura topnienia 70—81°) zawiesza się w 1,5 l metanolu i przeprowadza uwodornienie przy ciśnieniu wodoru 100—150 atmosfer w temperaturze 70°C we wstrząsającym autoklawie, przy zastosowaniu niklu Raney'a jako katalizatora. Po ustaniu pobierania wodoru odsącza się katalizator, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje się frakcjonowanej destylacji w próżni. Otrzymuje się wyłącznie jeden z dwóch teoretycznie możliwych stereoisomerów. Stanowi on bezbarwny olej o temperaturze wrzenia 102°/1 mm słupa rtęci. Wydajność 134—144 g (70,2—75,4% wydajności teoretycznej).

Celem otrzymania chlorowodoru zawiesza się zasadę w 250 ml wody i zobojętnia 2n kwasem solnym. Uzyskuje się roztwór, który odbarwia się starannie węglem aktywnym i następnie odparowuje do suchości na wodnej pompie próżniowej. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z izopro-

parolu lub mieszaniny acetonitryl-octan etylu. Temperatura topnienia tego związku wynosi 164—168°.

W analogiczny sposób jak w przykładzie II otrzymane zostały następujące związki:

3 - (3' - metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 165—167°/14 mm słupa rtęci

3 - (4' - metoksyfenylo) - 2 - etylo - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 165—168°/14 mm słupa rtęci

3 - (3', 4' - dwuhydroksymetylenofenylo) - 3 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 120—123°/0,05 mm słupa rtęci

3 - (2', 4' - dwumetoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 118°/0,01 mm słupa rtęci

3 - (2', 3', 6' - trójmetrylo - 4' - metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 132°/0,01 mm słupa rtęci

3 - (3', 4' - dwumetoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 122°/0,1 mm słupa rtęci

3 - (2', 3' - dwumetoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 120—121°/0,05 mm słupa rtęci

3 - (3' - metylo - 4' - metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 122°/1 mm słupa rtęci

3 - (4' - metoksyfenylo) - 5 - izobutylopirolidyna

temperatura wrzenia: 110—114°/0,01 mm słupa rtęci

otrzymana z 1 - nitro - 2 - (4' - metoksyfenylo) - 6 - metyloheptanonu - (4)

3 - (3', 4' - dwumetoksyfenylo) - 5 - izobutylopirolidyna

temperatura wrzenia: 125—130°/0,01 mm słupa rtęci

otrzymana z 1 - nitro - 2 - (3', 4' - dwumetoksyfenylo) - 6 - metyloheptanonu - (4)

3 - (2', 3', 4' - trójmetoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 124—126°/0,04 mm słupa rtęci

otrzymana z 1-nitro-2 - (2', 3', 4'-trójmetoksyfenylo) - pentanonu - (4)

chlorowodorek 3 - (2', 3', 4' - trójmetoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny

temperatura topnienia 162°C

chlorowodorek 3 - (3', 4' - dwuhydroksymetylenofenylo) - 5 - metylopirolidyny

temperatura topnienia tego związku wynosi 136—137°C.

Przykład III. 3-(4' - metoksyfenylo) - 2 - metylopirolidyna. Reakcja przebiega według schematu b podanego na rysunku 20,3 g nitrylu kwasu β - (4' - metoksyfenylo) - lewulinowego (temperatura topnienia 101—102°) rozpuszcza się na ciepło w 150 ml absolutnego etanolu i poddaje uwodornieniu w autoklawie w temperaturze 100°, przy ciśnieniu 100 atmosfer wodoru i przy użyciu niklu Raney'a jako katalizatora. Po ustaniu pobierania wodoru odsąca się od katalizatora, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje destylacji frakcyjnej w próżni.

Otrzymuje się bezbarwny olej o temperaturze wrzenia 74—75°/0,005 mm słupa rtęci. Wydajność: 12,2 g. Winian dwubenzoilowy: temperatura topnienia 154—155°.

W analogiczny sposób jak w przykładzie III otrzymano następujące związki:

3 - (3', 4' - dwumetoksyfenylo) - 4 - fenylo - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 163—168°/0,001 mm słupa rtęci

3-(4' - metoksyfenylo) - 4 - fenylo - 5 - metylopirolidyna

temperatura wrzenia: 145—150°/0,001 mm słupa rtęci

Przykład IV. 3-(4'-hydroksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna. Związek ten wytwarza się według schematu c podanego na rysunku. 313,4 g 1 - nitro-

2 - (4' - benzyloksyfenylo) - pentanonu - (4), (temperatura topnienia 126°) poddaje się uwodornieniu w 1,5 l metanolu w temperaturze 70° przy 100—150 atmosferach ciśnienia wodoru we wstrząsanym autoklawie przy użyciu niklu Raney'a jako katalizatora. W czasie uwodorniania następuje zamknięcie pierścienia z równoczesnym odszczepieniem reszty benzylovej. Po skończonym uwodornianiu odsąca się od katalizatora i zagęszcza roztwór do sucha.

Krystaliczną pozostałość, zanieczyszczoną żywicami, zadaje się 1000 ml 1n kwasu solnego wolnego od żelaza, przy czym 3 - (4' - hydroksyfenylo) - 5 - metylopirolidyna przechodzi do roztworu jako chlorowodorek. Żywice po oddzieleniu zostają odrzucone. Wodny roztwór odbarwia się pozbawionym żelaza

węgłem aktywnym (roztwór musi być całkowicie bezbarwny) i odparowuje w próżni do sucha. Kryształizuje prawie całkowicie czysty chlorowodorek 3 - (4' - hydroksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny. Przekryształizowuje się go jeszcze raz z acetonitrylu.

Wydajność 59,0—64,5 g (27,7—30,2% teoretycznej). Temperatura topnienia: 216—219°C.

Bromowodorek: temperatura topnienia 241—244°C.

W analogiczny sposób jak w przykładzie IV otrzymane zostały następujące związki:

chlorowodorek 3 - (3' - hydroksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny

temperatura topnienia: 130—131°

chlorowodorek 3 - (4' - hydroksyfenylo) 2,5 - dwumetylopirolidyny

temperatura topnienia 183—187°

3-(3' - metylo - 4' - hydroksyfenylo) - 3-metylopirolidyna

temperatura topnienia 179—180° (z acetonitrylu)

chlorowodorek 3 - (4' - hydroksyfenylo) - 2,2,5-trójmetylopirolidyny

temperatura topnienia 270—272°.

Przykład V. 3-(4' - hydroksyfenylo)-4-fenylo-

5 - metylopirolidyna. 71 g nitrylu kwasu α - (4') - benzyloksyfenylo) - β - fenylewulinowego zawieszają się w 700 ml metanolu i przeprowadza uwodornienie we wstrząsanym autoklawie przy 70° i 100 atmosferach ciśnienia przy użyciu niklu Raney'a. Następuje przy tym zamknięcie pierścienia z równoczesnym odszczepieniem rodnika benzylovego. Po redukcji odsąca się od katalizatora i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu i zobojętnia roztworem eterowym kwasu solnego.

Chlorowodorek: temperatura topnienia 275° (z rozkładem).

Octan: temperatura topnienia 120—122°.

Przykład VI. 3 - (4' - metoksyfenylo) - 4 - (2', 5' - endometylenocykloheksylo - (1)) - pirolidyna.

Związek ten wytwarza się według schematu d przedstawionego na rysunku, 264,4 g surowego dwunitrylu kwasu α - (4' - metoksyfenylo) - α' - [2', 5' - endometylenocykloheksen - Δ^3 - ylo (1)] - bursztynowego (otrzymanego z α - (4' - metoksyfenylo) - β - [2', 5' - endometylenocykloheksen - Δ^3 - ylo (1)] - akrylonitrylu przez przyłączenie cyjanowodoru) poddaje się uwodornieniu w 1500 ml metanolu przy 100° i 100 atmosferach ciśnienia wodoru we wstrząsanym autoklawie przy użyciu niklu Raney'a jako katalizatora. Do dalszego przerobu odsącza się od katalizatora, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w 600 ml 2n kwasu solnego. Kwaśny roztwór wytrząsa się dwa razy z eterem i następnie alkaliczuje za pomocą ługu sodowego. Wydzielającą się przy tym zasadę przeprowadza się do eteru. Roztwór eterowy osusza się węglanem potasowym, oddestylowuje rozpuszczalnik i poddaje pozostałość frakcjonowanej destylacji w próżni.

Temperatura wrzenia: 131–135°/0,01 mm słupa rtęci.

Wydajność: 53% teoretycznej,

Chlorowodorek: temperatura topnienia 200° (z izopropanolu),

Octan: temperatura topnienia 105–108° (z octanu etylu).

W analogiczny sposób jak podano w przykładzie VI otrzymano: z dwunitrylu kwasu α - (n - butylo) - α - (4' - metoksyfenylo) - bursztynowego 3-[n - butylo - (1)] - 3 - (4' - metoksyfenylo) - pirolidynę. Temperatura wrzenia: 150–155°/0,05 mm słupa rtęci.

Przykład VII. 3- (4' - metoksyfenylo) - 4-metylopirolidyna. Związek ten wytwarza się według schematu e podanego na rysunku. 55 g acetalu etylowego aldehydu 2-metylo-3-cyano - 3-(4' - metoksyfenylo) - propionowego o temperaturze wrzenia 135–140°/0,01 mm słupa rtęci, otrzymanego z cyjanku 4' - metoksybenzylowego, amidku sodowego i acetalu etylowego aldehydu α - bromopropionowego poddaje się uwodornieniu w 700 ml metanolu we wstrząsanym autoklawie przy 100° i 80–100 atmosferach ciśnienia wodoru przy zastosowaniu niklu Raney'a jako katalizatora. Dalszy przerób następuje jak zwykle. Zasadę otrzymuje się w postaci mieszaniny dwóch form stereoizomerycznych. Temperatura wrzenia: 158–162°/12 mm słupa rtęci, Wydajność: 28,4 g (74% teoretycznej).

W analogiczny sposób jak to podano w przykładzie VII otrzymane zostały z odpowiednich cyjanoaldehydoacetalu następujące związki:

3 - (4' - metoksyfenylo) - pirolidyna,

temperatura wrzenia 112–116°/0,3 mm słupa rtęci

3 - (4' - metoksyfenylo) - 4 - etylopirolidyna

temperatura wrzenia 125–130°/0,05 mm słupa rtęci

3 - (4' - metoksyfenylo) - 4 - n - propylopirolidyna

temperatura wrzenia 130–135°/0,05 mm słupa rtęci

3 - [n - butylo - (2)] - 3 - (4' - metoksyfenylo) - pirolidyna

temperatura wrzenia 145–148°/0,01 mm słupa rtęci

Przykład VIII. 3-(4' - metoksyfenylo) - pirolidyna. Związek ten wytwarza się według schematu

f uwidocznionego na rysunku. 44,0 g nitrylu kwasu β - (4' - metoksyfenylo) - α - nitromasłowego, otrzymanego z nitrylu kwasu 4'-metoksycynamonowego i nitrometanu rozpuszcza się w 500 ml metanolu i poddaje uwodornieniu we wstrząsanym autoklawie przy 80° i 100 atmosferach ciśnienia wodoru przy użyciu niklu Raney'a jako katalizatora. Dalszy przerób następuje jak zwykle.

Temperatura wrzenia: 159–160°/15 mm słupa rtęci, wydajność: 21,2 g (59,5% teoretycznej) Chlorowodorek: temperatura topnienia 132–135° (z acetonitrylu).

W analogiczny sposób jak w przykładzie VIII otrzymano z nitrylu kwasu 4'-metoksycynamonowego przez reakcję z nitroetanem i kolejne uwodornienie 2-metylo-3-(4' - metoksyfenylo) - pirolidynę o temperaturze wrzenia 125–130°/0,05 mm słupa rtęci.

Przykład IX. 3-(4'-hydroksy - 3' - bromofenylo) - 5 - metylopirolidyna.

Związek ten wytwarza się według schematu g uwidocznionego na rysunku. 30 g czystego bromowodoru 3 - (4' - hydroksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny rozpuszcza się na gorąco w 400 ml chloroformu i wkrapla podczas mieszania roztwór 18,6 g bromu w 100 ml chloroformu. Reakcja zachodzi samorzutnie. Utworzony bromowódor odpędza się w strumieniu azotu. Ogrzewa się tak długo pod chłodnicą zwrotną, aż bromowódor zostanie praktycznie usunięty. Po ochłodzeniu krystalizuje bromowódorek 3-(4'-hydroksy - 3'-bromofenylo) - 5 - metylopirolidyny. Przekrystalizowuje się go z małej ilości wody. Temperatura topnienia: 178–179° (z wody). Wydajność 76,5% teoretycznej. Bromowódorek jest trudno rozpuszczalny w wodzie.

Celem otrzymania octanu rozpuszcza się bromowódorek w gorącej wodzie i słabo alkaliczuje amoniakiem. Po ochłodzeniu krystalizuje oleista zasada, którą odsącza się pod próżnią, dokładnie przemyla dużą ilością wody i następnie rozpuszcza w kwasie octowym lodowatym. Nadmiar kwasu octowego oddestylowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z małej ilości alkoholu.

Temperatura topnienia octanu: 146–148° (z etanolu).

Przykład X. 3-(2', 4'-dwumetoksybromofenylo) - 5 - metylopirolidyna.

Związek wytwarza się według schematu h podanego na rysunku. 9,5 g 3 - (2', 4' - dwumetoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny (zasady) o temperaturze wrzenia 118°/0,01 mm słupa rtęci rozpuszcza się w 50 ml lodowatego kwasu octowego i dodaje podczas mieszania kroplami 3 ml bromu rozpuszczonego w 50 ml kwasu octowego lodowatego. Roztwór przyjmuje kolor brunatno-czarny. Miesza się jeszcze przez jedną godzinę, następnie odparowuje rozpuszczalnik w próżni. Pozostałość rozciera się z octanem etylu, przy czym wykryszalizowuje bromowódorek 3 - (2', 4' - dwumetoksybromofenylo) - 5 - metylopirolidyny. Sól przekrystalizowuje się z acetonitrylu.

Otrzymuje się 9,2 g produktu (substancja chromatograficznie jednorodna) o temperaturze topnienia: 200–205°.

Położenie bromu w obrębie pierścienia fenylo-
wego nie jest dokładnie znane, w rachubę wchodzi
jednak tylko pozycje 3 lub 5. Na zasadzie przy-
kładu X otrzymano 3-(2', 3', 6'-trójmetylo-4'-me-
toksy - 5' - bromofenylo) - 5 - metylopirolidynę o
temperaturze topnienia 197° (z acetonitrylu).

Przykład XI. Rozszczepienie grupy eterowej:

95,6 g 3 - (4' - metoksyfenylo) - 5 - metylopiroli-
dyny, otrzymanej według przykładu I ogrzewa się
w 150 ml kwasu bromowodorowego (gęstość około
1,45) przez 4 godziny na łaźni wodnej. Następnie
zagęszcza się do suchości na wodnej pompie próż-
niowej. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje
się z acetonitrylu, otrzymując bromowoderek
3 - (4' - hydroksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny.
Wydajność: 89,5—95,0 g (69,5—73,5% teoretycznej).
Temperatura topnienia: 192—194°.

W sposób analogiczny jak w przykładzie XI otrzy-
mano następujące związki:

bromowoderek 3 - (3', 4' - dwuhydroksyfenylo) -
5 - metylopirolidyny o temperaturze topnienia
183—185° (z etanolu) (wychodząc z 3 - (3', 4' - dwu-
metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny).

Chlorowoderek 3 - (3' - hydroksyfenylo) - 5 - me-
tylopirolidyny, temperatura topnienia 134—135°
(z mieszaniny izopropanol-octan etylu) (wychodząc
z 3 - (3' - metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidyny).
W analogiczny sposób jak podano w przykładzie
XI otrzymuje się najpierw bromowoderek, który
rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje słabo za pomo-
cą amoniaku i przeprowadza wolną zasadę do eteru.
Po odparowaniu eteru przeprowadza się wolną
zasadę w chlorowoderek za pomocą wodnego roz-
tworu kwasu solnego.

Chlorowoderek 3 - (4' - hydroksyfenylo) - 2 - ety-
lo - 5 - metylopirolidyny o temperaturze topnienia
183—185° (z mieszaniny izopropanol-octan etylu)
(wychodząc z 3 - (4' - metoksyfenylo) - 2 - etylo-
5 - metylopirolidyny; otrzymanie chlorowodoru jak
w poprzednim przykładzie).

Chlorowoderek 3 - (3' - metylo - 4' - hydroksyfe-
nylo) - 5 - metylopirolidyny o temperaturze topnie-
nia 178—180° (z izopropanolu), (wychodząc z 3 - (3' -
- metylo - 4' - metoksyfenylo) - 5 - metylopirolidy-
ny). Uzyskany w pierwszej kolejności bromowodo-
rek przeprowadza się w wolną zasadę za pomocą
amoniaku, a z niej otrzymuje się chlorowoderek w
zwykły sposób.

Bromowoderek 3 - (2', 4' - dwuhydroksyfenylo) -
5 - metylopirolidyny o temperaturze topnienia
129—133° (z mieszaniny acetonitryl-izopropanol);
wychodząc z 3 - (2', 4' - dwumetoksyfenylo) - 5 - me-
tylopirolidyny.

Octan (4' - hydroksyfenylo) - 4 - fenylo - 5 - me-
tylopirolidyny o temperaturze topnienia 160—164°
(z izopropanolu) (wychodząc z 3 - (4' - metoksyfe-
nylo) - 4 - fenylo - 5 - metylopirolidyny).

Otrzymany w pierwszej kolejności bromowodo-
rek przeprowadza się za pomocą stężonego am-
oniaku w wolną zasadę, z której uzyskuje się octan
w zwykły sposób.

Bromowoderek 3 - (3', 4' - dwuhydroksyfenylo) -
4-fenylo - 5 - metylopirolidyny x 1 mol wody
krystalizacyjnej o temperaturze topnienia 126—128°

(z wody); wychodząc z 3 - (3', 4' - dwumetoksyfe-
nylo) - 4 - fenylo - 5 - metylopirolidyny,

Chlorowoderek 3 - (4' - hydroksyfenylo) - 5 - izo-
butylopirolidyny o temperaturze topnienia 140—142°
(z mieszaniny izopropanol-octan etylu) (otrzymuje
się go wychodząc z 3 - (4' - metoksyfenylo) - 5 - izo-
butylopirolidyny, przy czym otrzymany w pierw-
szej kolejności bromowoderek przeprowadza się
według podanego sposobu w wolną zasadę, a tę w
chlorowoderek w zwykły sposób.

Bromowoderek 3 - (3', 4' - hydroksyfenylo) - 5 -
- izobutylopirolidyny o temperaturze topnienia
177—178° (z mieszaniny izopropanol-octan etylu);
wychodząc z 3 - (3', 4' - dwumetoksyfenylo) - 5 - izo-
butylopirolidyny,

Chlorowoderek 3 - (2', 2', 4' - trójhydroksyfe-
nylo) - 5 - metylopirolidyny x 1/2 H₂O o temperaturze
topnienia 192—193° (z izopropanolu), wychodząc
z chlorowodoru 3 - (2', 3', 4' - trójmetoksyfenylo) -
5 - metylopirolidyny o temperaturze topnienia 162°.
Otrzymany w pierwszej kolejności bromowoderek
przekrystalizowuje się z mieszaniny alkohol-octan
etyl u a następnie według podanych sposobów prze-
prowadza się najpierw w wolną zasadę, a potem
w chlorowoderek.

Chlorowoderek 3 - (4' - hydroksyfenylo) - pirolid-
yny o temperaturze topnienia 165—166° (z izopro-
panolu), wychodząc z 3 - (4' - metoksyfenylo) - pi-
rolidyny. Wytrącający się pierwotnie chlorowodo-
rek przeprowadza się w wolną zasadę za pomocą
stężonego amoniaku, a z tej otrzymuje się w znany
sposób chlorowoderek.

Przykład XII. Rozdzielenie stereoisomerów:

230 g czystej 2,5 - dwumetylo - 3 - (4' - metoksy-
fenylo) - pirolidyny (otrzymanej w sposób podany
w przykładzie II z 2 - nitro - 3 - (4' - metoksyfe-
nylo) - heksanonu - (5) rozpuszcza się w 250 ml
octanu etylu. Do tego roztworu wprowadza się
154 g czystego, krystalicznego kwasu salicylowego.
Powstaje przy równoczesnym podwyższeniu tempe-
ratury przezroczysty roztwór, z którego po dłuż-
szym staniu wykrystalizowuje część zasady w po-
staci salicylanu.

a) Otrzymany salicylan oddziela się od ługu ma-
cierzystego i przekrystalizowuje z octanu etylu aż
do uzyskania stałej temperatury topnienia. Tempe-
ratura topnienia: 164° (salicylan w postaci α). Wy-
dajność 24% w przeliczeniu na wyjściową zasadę.
Z salicylanu można uzyskać wolną zasadę za pomo-
cą wodnego roztworu ługu sodowego. Temperatura
wrzenia 90°/0,01 mm słupa rtęci. Uzyskana w ten
sposób zasada formy α jest jednorodna przy chro-
matografii gazowej.

b) Połączone ługi octanu etylu odparowuje się
do sucha. Z suchej pozostałości za pomocą wodne-
go roztworu ługu uwalnia się zasadę i następnie
destyluje. Temperatura wrzenia: 90—91°/0,01 mm
słupa rtęci. W ten sposób uzyskaną zasadę przepro-
wadza się w chlorowoderek jak zwykle i przekry-
stalizowuje go z acetonu aż do otrzymania stałej
temperatury topnienia. Temperatura topnienia
chlorowodoru formy β: 132°. Wydajność chlorowo-
donku wynosi 26% w porównaniu z wyjściową za-
sadą. Z soli można odzyskać zasadę w zwykły spo-

śób: Temperatura wrzenia zasady: 90°/0,01 mm słupa rtęci. Jest ona również jednolita przy chromatografii gazowej, ale nie identyczna z formą α.

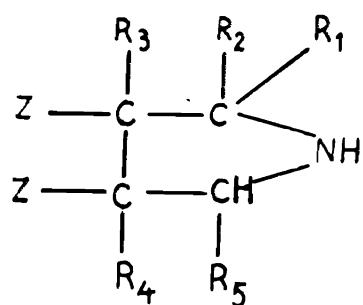
c) Z zasady formy α uzyskanej według a), otrzymuje się — w sposób podany w przykładzie XI — (rozszczepienie grupy eterowej) 2,5 - dwumetylo - 3 - (4' - hydroksyfenilo) - pirolidynę (formę α). Chlorowodorek: temperatura topnienia 223° (z izopropanolu).

Z chlorowodoru otrzymanego według b), uzyskuje się analogicznie jak w przykładzie XI formę β 2,5 - dwumetylo - 3 - (4' - hydroksyfenilo) - pirolidyny. Chlorowodorek: temperatura topnienia 199° (z izopropanolu).

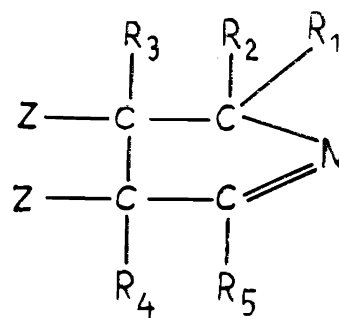
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 3-fenylpirolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5

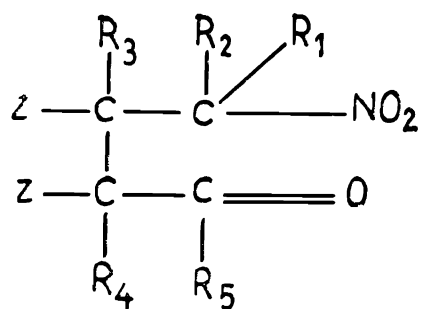
oznacza wodór lub niższą grupę alkilową zawierającą 1 do 4 atomów węgla, a Z oznacza wodór, resztę fenyłową, furyłową lub tienylową, przy czym reszty te mogą być ewentualnie podstawione jedno- lub wielokrotnie chlorowcem, grupą alkilową lub alkoksylową mającą 1—2 atomów węgla albo grupą hydroksylową lub metyleno dwuhydroksylową lub też oznaczają resztę cykloalkilową zawierającą ewentualnie grupę endometylenową, przy czym jeden z podstawników Z stanowi reszta fenyłowa, podstawiona grupą zawierającą tlen i ich soli, natomiast tym, że pirolidy o ogólnym wzorze 2, w którym Z, R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie redukuje się katalitycznie, a produkty reakcji ewentualnie przeprowadza się w ich sole i (lub) ewentualnie chlorowcuje w reszcie fenyłowej.



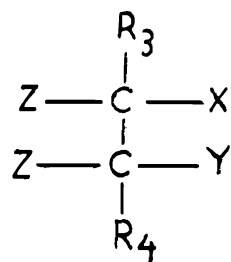
Wzór 1



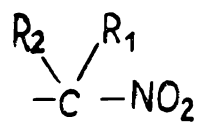
Wzór 2



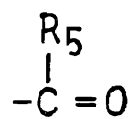
Wzór 3



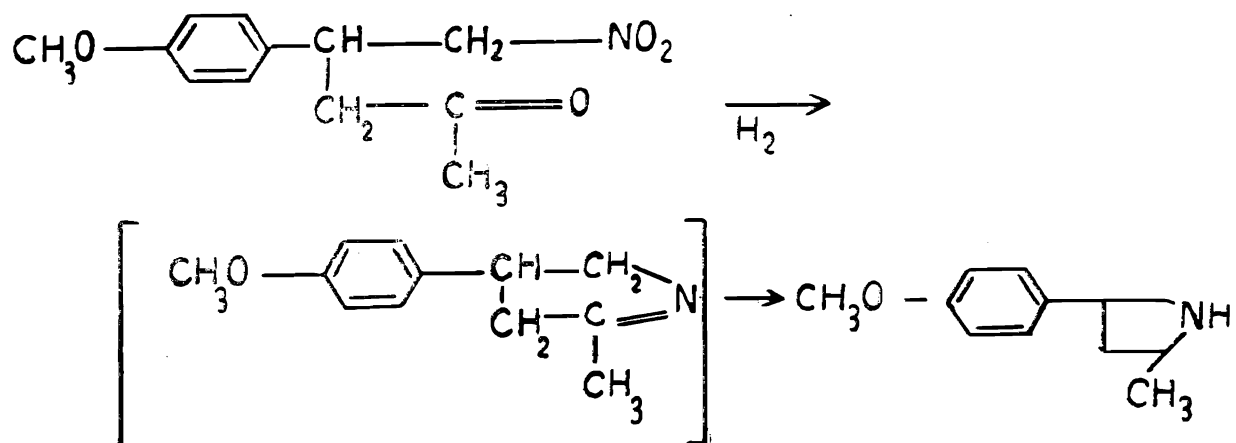
Wzór 4



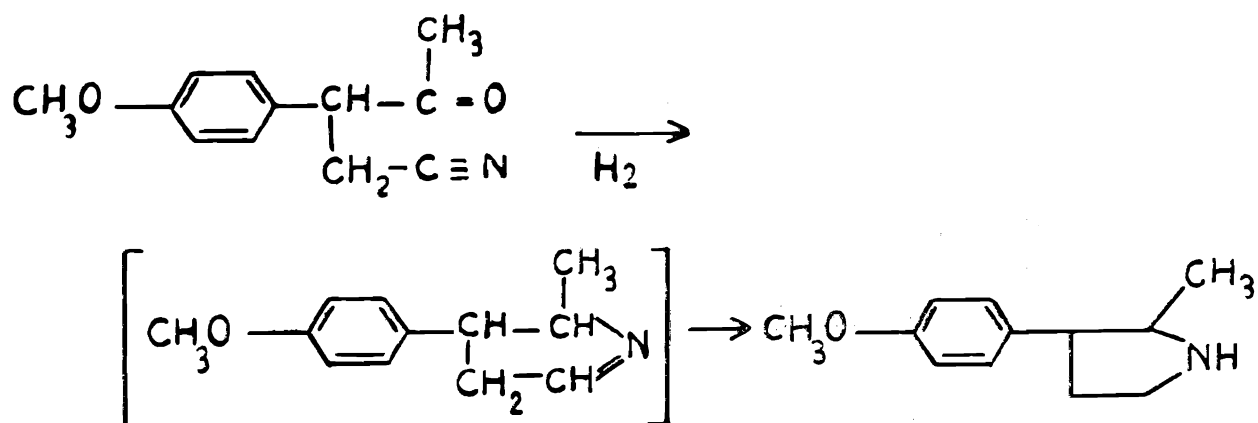
Wzór 5



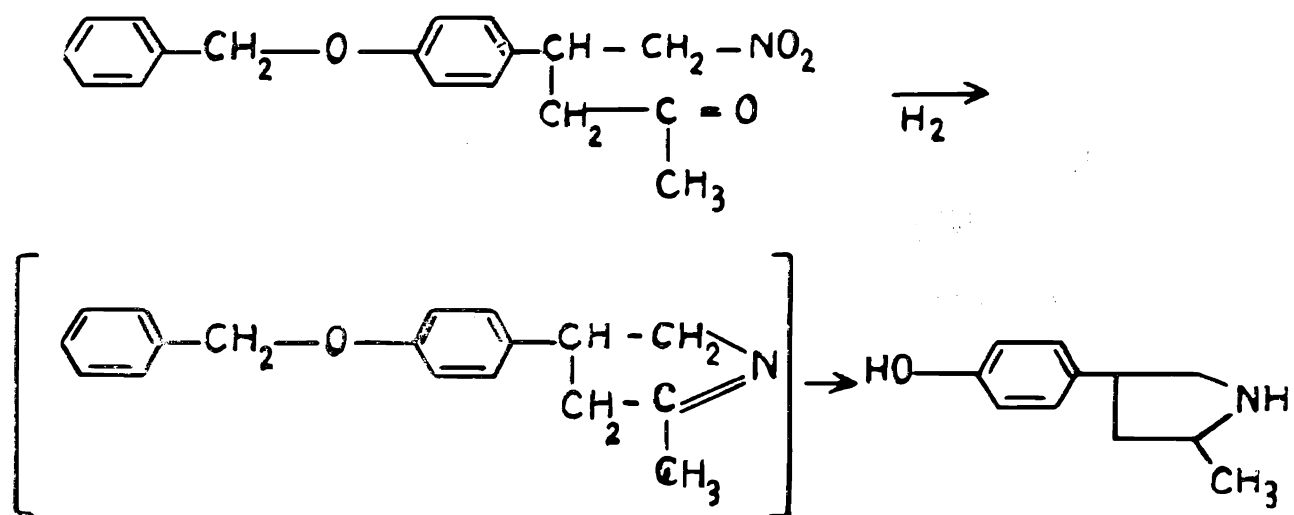
Wzór 6



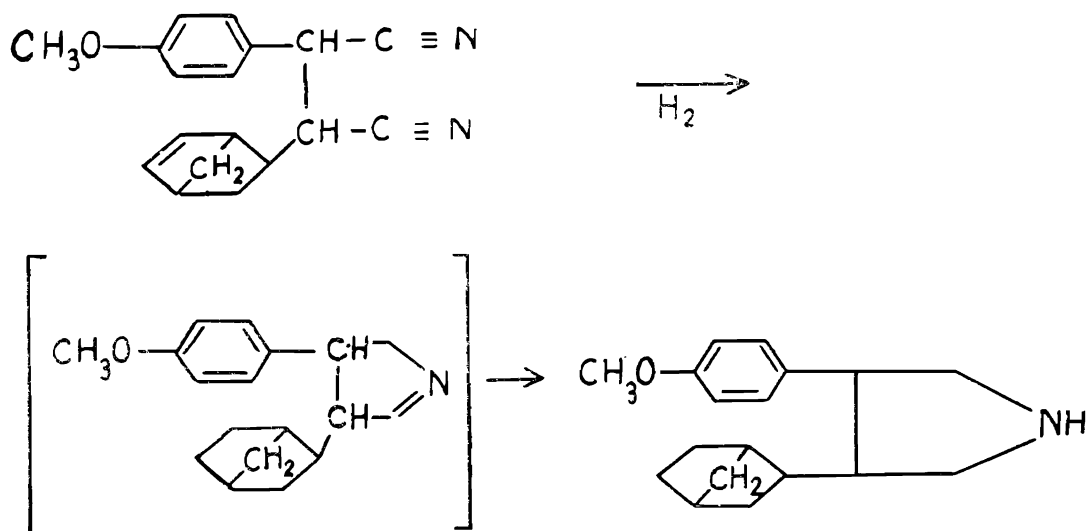
Schemat a



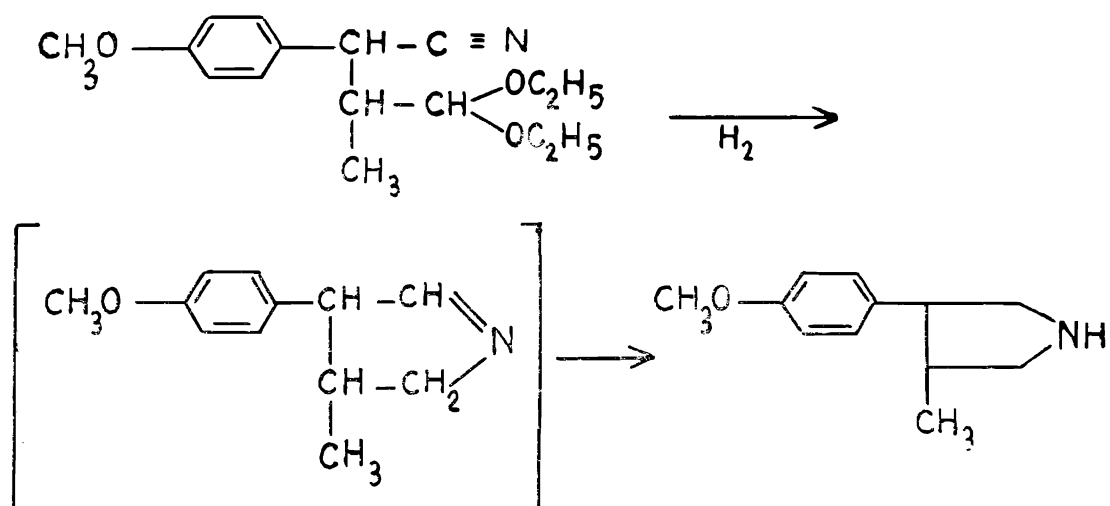
Schemat b



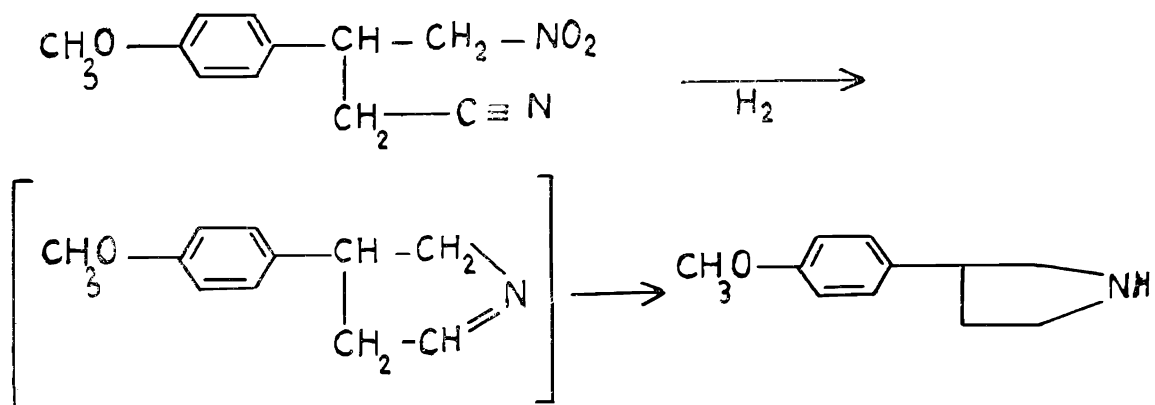
Schemat c



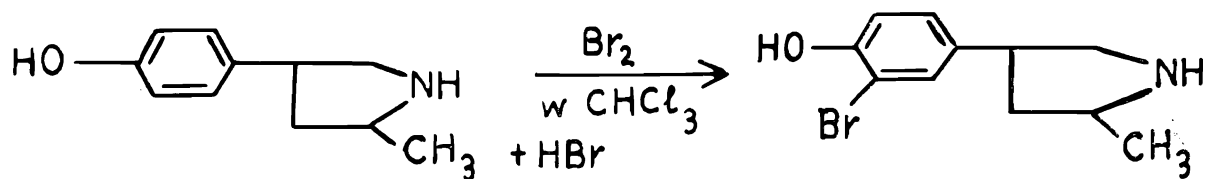
Schemat d



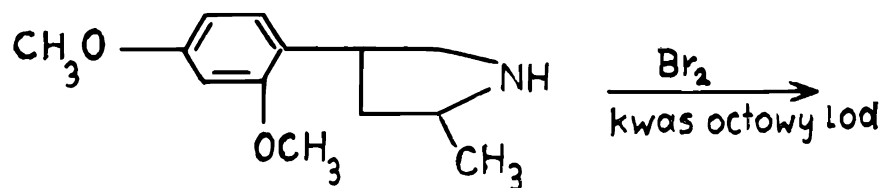
Schemat e



Schemat f



Schemat 9



Schemat h