



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

214 286

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavná priorita

(22) Prihlášené 11 10 80

(21) PV 6893-80

(51) Int. Cl.³ C 07 D 295/08

(40) Zverejnené 15 09 81

(45) Vydané 01 06 84

(75)

Autor vynálezu BARÁNEK BOHUSLAV ing.

POITZ BERNHARD ing., HLOHOVEC

(54)

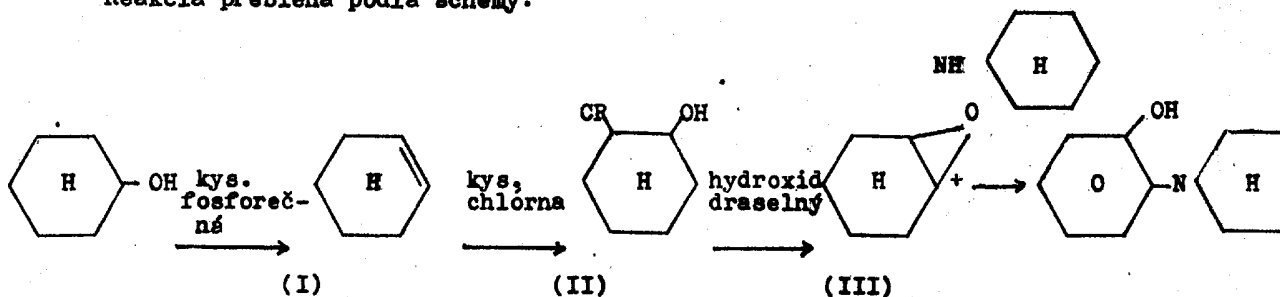
Spôsob prípravy derivátov pyrrolidínu

Spôsob prípravy derivátov pyrrolidínu ako medziproduktu pre prípravu lokálnych anestetík, dôležitých farmaceutických látok. Vynález rieši prípravu cyklohexyl-cyklopentyl-pyrrolidínov z cyklohexanolu pomocou kys. brómovej a katalytického množstva kyseliny sírovej s výťažkami cca 78 %.

Vynález sa týka spôsobu derivátov pyrrolidínu obecného vzorca R-OH-pyrrolidín, kde R je cyklohexyl alebo cyklopentyl.

Pri výrobe lokálnych anestetík typu heptakainu (Beneš, Borovanský: Čs. farmácia 20. 10, 197; 21, 150, 1952) sa používa ako základná surovina cyklohexanol, ktorá cez cyklohexén, chlór-cyklohexanol a epoxid poskytuje cyklohexylpyrrolidín, medziprodukt na výrobu uvedeného lokálneho anestetika.

Reakcia prebieha podľa schémy:

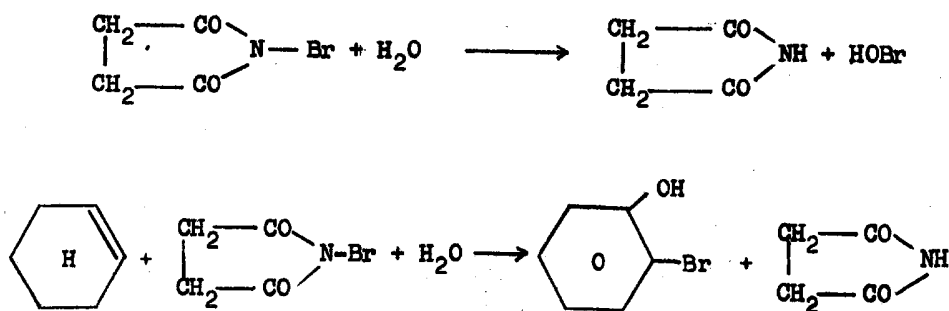


Nevýhodou postupu je, že je veľmi pracný, vyžaduje dlhé reakčné doby (chlór-cyklohexanol 36 h., epoxid 7,5 h., piperidincyklohexanol 11 h. - spolu 54,5 h) a dáva nízke výťažky asi 28 %.

Nízke výťažky možno pripísať skutočnosti, že pri reakcii cyklohexénu s kyselinou chlórnu vzniká cis- a trans-izomér chlór-cyklohexanolu, pričom sa v reakcii využíva len trans-izomér. Pokusy s izomerizáciou cis-izoméru boli neúspešné.

Uvedené nevýhody odstraňuje postup podľa nášho vynálezu. Zistili sme, že pri príprave podobných látok je výhodnejšie použiť na prípravu potrebného epoxidu kyselinu brómnú, pretože pritom nevzniká cis- a trans-izomér, ale len trans-izomér brómcyklohexanolu a reakcia sa prevádza v jednom reakčnom stupni bez izolácie medziproduktov II a III. Reakčná doba sa skráti na 16 - 18 hodín, teda na jednu tretinu a výťažky sa zvýšia na 78 %. Spotreba surovín a pracovnosť je oveľa menšia.

Kyselina brómná vzniká z N-brómsukcinimidu podľa nasledovnej schémy (Fieser, Fieser Experiments in Organic Chemistry str. 91, Gosud. naučno-techn. izd. chim. lit. Moskva 1960):



N-brómsukcinimid sa po skončení reakcie prevedenia na pôvodné činidlo.

Príklad prevedenia:

Do reakčnej banky sa našaržuje 12,1 g cyklohexénu, 26,4 g N-brómsukcinimidu a 120 ml vody a do teploty 30 °C sa prikvapká ako katalyzátor 1 ml konc. kyseliny sírovej. Ďalšia konc. kyselina sírová v dávkách 1 ml a 0,5 ml sa pridá vždy po 30 minútach. Obsah banky sa mieša ešte 30 minút. Vzniklé vrstvy sa oddelia, spodná vrstva sa extrahuje éterom a éterický extrakt sa pridá k vrchnej vrstve. Po vysušení sa éter oddestiluje. K zvyšku sa pridá 250 ml etanolu a prikvapká sa 320 ml 50 %-ného hydroxidu draselného. Vylúčený bromid draselný sa odfiltruje, filtrát sa prenesie do banky, pridá sa 75 ml pyrrolidínu a refluxuje sa 3 hodiny. Po ochladení sa odfiltruje anorganický zvyšok, alkohol sa oddestiluje cez kolonu a vlastný pyrrolidino-2-cyklohexanol sa destiluje pri 1732 Pa. Získa sa 16,4 g produktu s 99,9 %-ným obsahom, čo predstavuje 78 %-ný výťažok.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy derivátov pyrrolidínu obecného vzorca R-OH-pyrrolidín, kde R je cyklohexyl alebo cyklopentyl, z transbrómcyklohexanolu alebo transbrómcyklopentanolu pôsobením 50 %-ného hydroxidu sodného a pyrrolidínu vyznačený tým, že sa transbromcyklohexanol alebo transbrómcyklopentanol pripraví pôsobením kyseliny brómovej v prítomnosti katalytického množstva kyseliny sírovej na cyklohexén alebo cyklopentén.