



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

210691
(11) (B2)

[22] Přihlášeno 04 07 79
[21] [PV 4718-79]
[32] [31] [33] Právo přednosti od 06 07 78
[922408] Spojené státy americké
[40] Zveřejněno 29 05 81
[45] Vydáno 15 07 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/06
C 07 C 13/36
C 07 C 15/06

[72]
Autor vynálezu KOLLMAYER WILLY DIETRICH, MODESTO, CALIFORNIE (Sp. st. a.)
[73]
Majitel patentu SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B. V., HAAG
(Nizozemsko)

[54] Způsob výroby 2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu

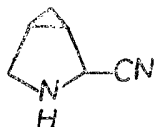
1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 3-aza-bicyklo[3.1.0]hexanu.

2-karboxy-3-azabicyklo[3.1.0]hexan a některé z jeho solí a esterů mají velmi cenné biologické vlastnosti, poněvadž jsou schopny sterilovat samčí prašníky rostlin. 3-azabicyklo-hexanový kruh se však velmi obtížně syntetizuje.

Nyní byl vyvinut vhodný způsob syntézy, při němž se vychází z 3-azabicyklo[3.1.0]-hex-2-enu.

Vynález skýtá způsob výroby 2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu vzorce I,



(I)

vyznačující se tím, že se 3-azabicyklo[3.1.0]hex-2-en a/nebo jeho trimer nechá reagovat s vodným roztokem hydrogensířičitanu alkalického kovu a na vzniklý hydrogensířičitanový adukt se pak působí vodným roztokem kyanidu alkalického kovu.

Jako hydrogensířičitanu alkalického ko-

2

vu se výhodně používá hydrogensířičitanu sodného a jako kyanidu alkalického kovu kyanidu sodného.

Vhodně se na roztok 3-aza-bicyklo[3.1.0]-hex-2-enu a/nebo jeho trimeru působí vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného přibližně při teplotě místnosti, čímž vznikne 2-hydrogensířičitanový adukt. Na získanou dvoufázovou směs se pak může působit kyanidem alkalického kovu, vhodně ve vodném roztoku, přibližně při teplotě místnosti za vzniku roztoku 2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu v organické fázi. Produkt se pak může izolovat oddělením obou fází od sebe, odstraněním organického rozpouštědla a extrahováním zbytku rozpouštědlem, například některým etherem a odstraněním rozpouštědla z extraktu. Výhodně se reakčních složek v obou stupních způsobu používá v prakticky ekvimolárních množstvích.

3-azabicyklo[3.1.0]hex-2-en a/nebo jeho trimer se mohou připravit dehydrohalogenací 3-brom- nebo 3-chlor-3-aza-bicyklo[3.1.0]hexanu použitím vhodného dehydrohalogenačního činidla. Produkt se buď může izolovat, nebo je možno jej použít pro navazující postup podle vynálezu, vhodně po odstranění anorganických solí z reakční směsi.

Dehydrohalogenaci je možno provést po-

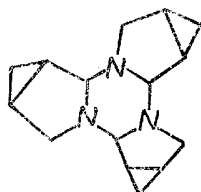
užitím jakéhokoliv vhodného dehydrohalogenačního činidla, například použitím silné organické zásady, jako je triethylamin nebo pyridin, v nevodném roztoku, nebo použitím silné anorganické zásady, například hydroxidu sodného, ve vodném nebo nevodném roztoku. Vhodnými polárními rozpouštědly jsou například ethery, alkoholy nebo voda. Zejména vhodnými reakčními činidly jsou alkanolické, s výhodou nižší alkanolické roztoky hydroxidu nebo alkoxidu alkalického kovu. Reakce se výhodně provádí při teplotě až do 150 °C, s výhodou při teplotě v rozmezí od 0 do 80 °C. Způsob podle vynálezu se může vhodně provádět při teplotě varu použitého rozpouštědla. Vhodné mohou být i nižší teploty, například v rozmezí od 0 do 20 °C.

Dehydrohalogenační reakce vede pravděpodobně k roztoku tvořenému převážně monomerem 3-azabicyklo[3.1.0]hex-2-enu vzorce II.



(II)

Odstraněním rozpouštědla vznikne tuhá látka, která má komplexní nukleární magnetické rezonanční spektrum a je pravděpodobně trimerem vzorce IIa,



(IIa)

Opětným rozpuštěním tuhého trimeru vznikne roztok, v němž je trimer v rovnováze s monomerem, přičemž koncentrace těchto látek závisí na zředění roztoku. Způsob podle vynálezu je možno provádět bez zřetele na poměrná množství monomeru a trimeru v reakčním roztoku.

3-chlor- nebo 3-brom-3-azabicyklo[3.1.0]hexan se může připravit například chlorací nebo bromací 3-azabicyklo[3.1.0]hexanu nebo jeho adiční soli s kyselinou, například hydrochloridu.

Je možno použít jakéhokoliv vhodného chloračního nebo bromacího činidla, obsahujícího „aktivní“ nebo „pozitivní“ halogen. Tento druh halogenačního činidla je podrobně popsán a doložen příklady v patentovém spisu USA 3 449 421. Obvyklými specifickými chloračními činidly tohoto druhu jsou N-chlorsukcinimid, N-chlormočovina a deriváty kyseliny chlorné, jako jsou například chlornan sodný, chlornan vápenatý a terc.butylchlornan. Chlorace nebo bromace se může provádět v jediném

rozpouštědle, jakým je například některý ether, nebo se může provádět ve dvoufázové (kapalně) soustavě, jako je soustava kapalného uhlovodíku a vody. Vhodně se reakce může provádět při teplotě místnosti nebo při poněkud nižší teplotě, než je teplota místnosti. Produkt se může izolovat ze surové reakční směsi obvyklými postupy: když se však postup provádí v některém etheru, může se získaného roztoku produktu použít v následném stupni způsobu podle vynálezu.

Adiční sůl s kyselinou, například hydrochlorid, je možno chlorovat působením vodného roztoku chlornanu alkalického kovu v přítomnosti zásady, například hydrogenuhlíčitanu sodného, která slouží k vytvoření volné zásady in situ. S výhodou se hydrochlorid přidává ke směsi roztoku chloračního činidla a hydrogenuhlíčitanu při teplotě v rozmezí asi od 0 °C asi do 15 °C. Produkt je možno izolovat z výsledné reakční směsi extrakcí rozpouštědlem, jakým je například některý ether; získaný roztok je vhodný pro použití v následném stupni způsobu podle vynálezu.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby 2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, kterýžto způsob se vyznačuje tím, že se

(I) 3-aza-bicyklo[3.1.0]hexan nebo jeho adiční sůl s kyselinou nechá reagovat s vhodným chloračním nebo bromacíním činidlem,

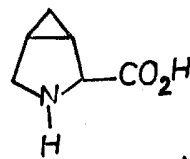
(II) alespoň část vzniklého 3-chlor- nebo 3-brom-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu se dehydrohalogenuje použitím vhodného dehydrohalogenačního činidla,

(III) na alespoň část vzniklého 3-aza-bicyklo[3.1.0]hex-2-enu a/nebo jeho trimeru se působí hydrogensířičitanem sodným,

(IV) alespoň část vzniklého hydrogensířičitanového aduktu se nechá reagovat s kyanidem alkalického kovu za vzniku 2-kyano-3-aza-bicyklo[3.1.0]hexanu.

V 2-kyano-3-aza-bicyklo[3.1.0]hexanu může být 2-kyanoskupina vázána v cis- nebo trans-poloze vůči methylenovému můstku; kromě toho se každý z těchto geometrických isomerů vyskytuje ve dvou optických isomerech vzhledem k asymetrii atomu uhlíku v poloze 2. U některých použití způsobu podle vynálezu mohou určité isomery vznikat přednostně před jinými isomery.

2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexan se může hydrolyzovat nebo alkoholizovat za vzniku 2-karboxy-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu vzorce III



(III)

nebo jeho soli a/nebo esteru. Tyto sloučeniny mají zajímavé vlastnosti, spočívající v tom, že zabraňují tvorbě pylu a upravují růst rostlin. Hydrolýza se může provádět například zahříváním kyanosloučeniny při teplotě varu v přítomnosti vodné kyseliny. Tato hydrolýza může vést k získání adiční soli volné kyseliny vzorce III s kyselinou. Alternativně je možno na kyanosloučeninu působit hydroxidem barnatým za vzniku barnaté soli kyseliny vzorce III, na kterou se pak může působit kyselinou sírovou za vzniku volné kyseliny vzorce III. Zahříváním kyanosloučeniny při teplotě varu v přítomnosti alkoholu a bezvodého chlorovodíku se získá ester volné kyseliny vzorce III nebo jeho hydrochloridu.

3-aza-bicyklo[3.1.0]hexan se může připravit způsobem popsaným v popisu vynálezu k patentu č. (PV 4719-79), který se vyznačuje tím, že se

(I) kyselina 1,2-cyklopropan-dikarboxylová nebo její anhydrid nechá reagovat s benzyloaminem za vzniku 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dionu;

(II) na tuto sloučeninu se pak působí komplexním redukčním hydridem hliníku, čímž se selektivně zredukuje obě karbonylové skupiny za vzniku 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, a

(III) vzniklý 3-benzyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]hexan se přemění v 3-azabicyklo[3.1.0]hexan hydrogenolýzou benzylové vazby.

Podrobnější popis tohoto způsobu je uveden ve výše zmíněném popisu vynálezu čs. patentu č. 210 692.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení.

Příklad 1

(cis,trans)2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexan

(A) Směs 11,8 g (0,9855 molu) N-chlor-sukcinimidu, 4,16 g (0,05 molu) 3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, připraveného postupem popsaným v příkladu 1 v popise vynálezu čs. patentu č. 210 692, a 250 ml etheru se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodiny. Po filtraci se etherický roztok promyje nejprve dvakrát vždy 100 ml vody, pak jednou 50 ml solanky. Filtrát se pak vysuší síranem hořečnatým, načež se opatrně zahustí na objem přibližně 40 ml ve Vigreuxově koloně o výšce 40 cm. Zahuštěný roztok, obsahující 3-chlor-3-azabicyklo[3.1.0]hexan, se přikape během 30 minut k míchanému a ledovou lázní chlazenému roztoku 3,30 g (0,05 molu) 85% hydroxidu draselného v 25 ml bezvodého ethanolu. Nádobu s bílou suspenzí se pak uzavře zátkou a suspenze se míchá přes noc (16 hodin) při teplotě místnosti. Pak se filtrací odstraní anorganické soli, které se promyjí malým množstvím etheru. Filtrát a ether použitý k pro-

mytí, které obsahují 3-azabicyklo[3.1.0]hex-2-en, se spojí a ke směsi se přidá 5,20 g (0,05 molu) hydrogensířičitanu sodného ve 25 ml vody. Po intenzivním míchání po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti se k dvoufázové směsi, obsahující hydrogensířičitanový adukt 3-azabicyklo[3.1.0]hex-2-enu, přidá během 1 hodiny při teplotě místnosti 2,58 g (0,05 molu) 95% kyanidu sodného v tuhé podobě. Horní organická vrstva se odlije a vodná vrstva se dále dvakrát extrahuje vždy 100 ml etheru (dekantace). Organická vrstva a etherové extrakty se spojí a zahustí na rotační odparce při teplotě 70 °C za sníženého tlaku, dosaženého vodní vývěvou. Olejovitý zbytek se zředí 75 ml etheru, čímž se vyloučí malé množství vodné fáze. Výsledná dvoufázová směs se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá (cis,trans)2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexan v podobě světle žluté olejové kapaliny. Analytický vzorek této sloučeniny je bezbarvou olejovitou kapalinou o teplotě varu 62 °C za tlaku 0,67 Pa.

(B) Ke 150 ml nasyceného vodného roztoku hydroxidu draselného se přidá 56,9 g (0,476 molu) hydrochloridu 3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, připraveného postupem popsaným v příkladu 1 v popisu vynálezu čs. patentu č. 210 692. Vyloučená olejovitá kapalina se rozpustí ve 200 ml etheru, vzniklý roztok se vysuší síranem hořečnatým a přidá se 112,5 g (0,842 molu) N-chlorsukcinimidu v 800 ml etheru. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se zfiltruje, promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a opatrně zahustí na objem přibližně 200 ml ve Vigreuxově koloně. Výsledný roztok se během 30 minut za míchání a chlazení ledovou lázní přikape k roztoku 31,4 g (0,476 molu) 85% hydroxidu draselného ve 200 ml bezvodého ethanolu. Vzniklá suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se zfiltruje k odstranění anorganických solí. K filtrátu se přidá 49,5 g (0,476 molu) hydrogensířičitanu sodného ve 200 ml vody. Po míchání po dobu 75 minut při teplotě místnosti se ke vzniklé dvoufázové směsi přidá 24,6 g (0,476 molu) 95% kyanidu sodného. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se organická fáze oddělí a vodná fáze se extrahuje etherem. Organická fáze a etherický extrakt se spojí a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 200 ml etheru. Vyloučí se malé množství vodné fáze. Dvoufázová směs se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odežene. Zbytek se předestiluje, čímž se získá (cis,trans)2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexan v podobě bezbarvé kapaliny o teplotě varu v rozmezí 58 až 61 °C za tlaku 1,33 Pa.

(C) K 5,25% vodnému roztoku 212,7 g (0,15 molu) chlornanu sodného se za míchání a chlazení ledovou lázní přidá 12,6 g (0,15 molu) hydrogenuhlčitanu sodného.

Když se většina hydrogenuhlčitanu rozpustí, přidá se 12,0 g (0,10 molu) hydrochloridu 3-azabicyklo[3.1.0]hexanu. Směs se míchá 1 hodinu za chlazení a vzniklá suspenze se extrahuje etherem. Etherický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozdělí na dvě části. Jedna část se předestiluje, aby se izoloval 3-chlor-3-azabicyklo[3.1.0]hexan. Zbytek v baňce se však náhle a prudce rozloží, když se většina etheru oddestiluje, při teplotě 36 °C za atmosférického tlaku. Druhá část extraktu se zahustí na objem přibližně 25 ml a pak se přikape za míchání a chlazení ledovou lázní k roztoku 3,30 g (0,05 molu) 85% hydroxidu draselného v bezvodém ethanolu. Další zpracování se provádí postupem popsaným výše v odstavci (B). (cis,trans)-2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexan se získá jako bezbarvá olejovitá kapalina o teplotě varu v rozmezí 52 až 54 °C za tlaku 0,67 Pa.

Příklad 2

Hydrochlorid ($\pm$ cis) 2-karboxy-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu a ($\pm$ trans)-isomer

Směs 34,6 g (0,319 molu) (cis,trans)-2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, 102,8 g (0,325 molu) oktahydrátu hydroxidu barnatého a 500 ml vody se zahřívá pod zpětným chladičem 7 hodin. Pak se směs ochladí a opatrně zneutralizuje na pH 6 přidáním 33,2 gramu (0,325 molu) 96% kyseliny sírové v 500 ml vody. Přidá se filtrační pomůcka (Celite) a směs se zfiltruje. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se extrahuje horkým ethanolom. Nerozpouštěná tuhá látka je směsí (přibližně 2:1) kyseliny ($\pm$ -trans) a ($\pm$ -cis)-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2-karboxylové. Tuhá látka, získaná odpařením rozpouštědla z horkého ethanolického extraktu, je směsí (přibližně 2,2:1) isomerů ($\pm$ -cis) a ($\pm$ -trans).

Tento extrakt se chromatografuje na kationtovém iontoměníči za použití 1,5 N kyseliny chlorovodíkové jako elučního činidla, čímž se získá hydrochlorid ($\pm$ -cis) 2-karboxy-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu v podobě tuhé látky o teplotě tání v rozmezí od 226 do 228 °C (za vývoje plynu) jakožto pohyblivější isomer. Méně pohyblivým isomerem je ($\pm$ -trans)isomer o teplotě tání v rozmezí od 202 do 206 °C (za vývoje plynu).

Příklad 3

cis- a trans 2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexan

Dvě reakční nádoby opatřené míchadly, každá o objemu 10 litrů, se propláchnou dusíkem a do každé z nich se vnese 2,09 kg (15,6 molu) N-chlorsukcinimidu a 6,5 l diethyletheru. Během 1 hodiny se přidá 1,097 kilogramu (13,1 molu) 3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, připraveného postupem popsaným v příkladu 2 v popisu vynálezu čs. patentu čís. 210 692. Mírně exotermická reakce se chlazením směsí vody a ledu řídí tak, aby probíhala v teplotním rozmezí od 21 do 24 °Celsia. Po přidání celého uvedeného množství se v míchání pokračuje při teplotě místnosti po další 3,5 hodiny. Sukcinimid se odfiltruje, každý z obou filtračních koláčů se dvakrát promyje vždy 1,25 l etheru a spojených etherických roztoků se po promytí nejprve 4,5 l demineralizované vody, pak 2,3 l nasycené solanky v nádobě s míchadlem o objemu 50 l použije v následném dehydrochloračním stupni.

Roztok 1,05 kg (26,2 molu) hydroxidu sodného v 6,5 l methanolu se vnese do reaktoru o objemu 50 l, opatřeného míchadlem, přičemž se v reaktoru udržuje atmosféra dusíku. Pak se během 1,5 hodiny přidá etherický roztok 3-chlor-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, přičemž se teplota udržuje v rozmezí od 18 do 28 °C chlazením ledovou vodou. Exotermická reakce pokračuje po dalších 2,25 hodiny za teploty v uvedeném rozmezí. Reakční směs se míchá přes noc, načež se vzniklý chlorid sodný odfiltruje.

Tento etherický roztok 3-azabicyklo[3.1.0]hex-2-enu se vrátí do reaktoru o objemu 50 l a tam se během 35 minut k němu přidá 2,78 kg (13,2 molu) 90% metahydrogensířičitanu sodného v 5,5 l demineralizované vody, přičemž se teplota chlazením ledem udržuje v rozmezí od 10 do 25 °C. Po skončení přídatku se reakční směs přestane chladit a v míchání se pokračuje při teplotě místnosti po dobu 1,75 hodiny. Pak se během 30 minut přidá 1,36 kg (27,2 molu) kyanidu sodného ve 4 l demineralizované vody, přičemž se teplota udržuje chlazením ledem v rozmezí od 20 do 25 °C. Jakmile přidávání kyanidu skončí, chlazení se přeruší a v míchání se pokračuje po dalších 1,5 hodiny při teplotě okolí.

Poté se roztok zfiltruje a rozpouštědlo a většina stržené vody se odstraní v rotační odparce při teplotě v rozmezí od 40 do 50 °C za tlaku 6,67 kPa, čímž se získá 2,363 kg surového 2-kyano-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu s poměrem isomerů cis a trans 25:75. Předestilováním se získá čistý produkt o teplotě varu v rozmezí od 62 do 64 °C za tlaku 26,66 Pa, přičemž poměr isomerů cis:trans je 32:68. Výtěžek odpovídá 70 %, vztaženo na výchozí sloučeninu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 2-kyano-3-azabicyklo-
[3.1.0]hexanu, vyznačující se tím, že se 3-
-azabicyklo[3.1.0]hex-2-en a/nebo jeho tri-

hydrogensířičitanu alkalického kovu a na
vzniklý adukt se působí vodným roztokem
kyanidu alkalického kovu.

meť nechá reagovat s vodným roztokem