

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

81412

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 08.11.1971 (P. 151433)

Pierwszeństwo: 10.11.1970 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.05.1976

MKP C07d 27/02
C07d 27/04

Int. Cl². C07D 207/08



Twórcy wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Fratmann S. A., Chêne-Bougeries (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyn

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, jak również addycyjnych soli tych związków z kwasami nieroganicznymi lub organicznymi.

W znanych sposobach wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyn jako produkt jako produkt wyjściowy stosuje się pirolidynę, przy czym reakcje te są dość trudne do prowadzenia w skali technicznej.

Sposób według wynalazku nie ma tych wad. Polega on na tym, że 1-alkilo-2-pirolidon o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z fosgenem, a następnie z alkoholem alkalicznym i na koniec z nitrometanem, po czym otrzymaną 1-alkilo-2-nitrometylenopirolidynę o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się uwodornianiu, powodując przekształcenie grupy nitrometylenowej w grupę aminometylową. Przebieg tych reakcji przedstawia schemat podany na rysunku, przy czym we wzorach występujących w tym schemacie R_1 ma wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza rodnik alkilowy, a Me oznacza atom metalu alkalicznego, np. rodu lub potasu. Rodniki alkilowe R_1 i R_2 oznaczają rodniki o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych, takie jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy itp.

Reakcję 1-alkilo-2-pirolidonu z fosgenem prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak np. benzen, toluen, ksylen itp., korzystnie w temperaturze -5°C do 10°C , przy czym otrzymuje się związek o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Związek ten można wyosabniać, ale można również prowadzić proces dalej bezpośrednio, bez wyosabniania i oczyszczania związku pośredniego o wzorze 4, w środowisku tego samego rozpuszczalnika. Drugą fazę procesu, to jest reakcję związku o wzorze 4 z alkoholem metalu alkalicznego prowadzi się w temperaturze $-20-0^{\circ}\text{C}$, otrzymując związek o wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Związek ten poddaje się następnie w temperaturze pokojowej reakcji z nitrometanem, otrzymując 1-alkilo-2-nitrometylenopirolidynę o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Produkt ten można wyosabniać i oczyszczać lub też poddawać bezpośrednio redukcji. Proces redukcji prowadzi się za pomocą wodoru wytwarzanego w mieszaninie reakcyjnej przez działanie metalem na kwas lub za pomocą wodoru w obecności metalicznego katalizatora uwodorniania.

Redukcję za pomocą wodoru wytwarzanego na drodze chemicznej prowadzi się korzystnie działając żelazem lub cynkiem w kwasie solnym lub octowym, przy czym kwas może spełniać rolę rozpuszczalnika

i proces prowadzi się w temperaturze podwyższonej. W przypadku uwodorniania katalitycznego jako katalizator stosuje się tlenki metali, metale, metale koloidalne lub metale na nośniku, przy czym najczęściej stosuje się czerń platynową, rod na nośniku glinowym, pallad na węglu lub nikiel Raneya. Uwodornianie katalityczne prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak woda, metanol, etanol, izopropanol, butanol, czterowodorofuran, dioksan lub mieszaniny tych rozpuszczalników. Uwodornia się pod ciśnieniem atmosferycznym lub zwiększonym do kilku atmosfer, przy czym korzystnie jest przerwać proces, gdy obliczona ilość wodoru zostanie pochłonięta. Po odsączeniu katalizatora, otrzymany związek o wzorze 1 wyosabnia się przez odparowanie rozpuszczalnika.

Otrzymane 1-alkilo-2-aminometylopirolidyny można przeprowadzać w ich sole addycyjne z kwasami, działając kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, szczawiowy, winowy, maleinowy i pikrynowy.

Przykład A. W kolbie z dwoma szybkami, zaopatrzonej w mechaniczne mieszadło, wkraplacz i termometr, 23 g 1-etylo-pirolidonu rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego toluenu, chłodzi do temperatury 0°C i w temperaturze 0–5°C dodaje 90 ml 21% roztworu fosgeny w benzenie. Po dodaniu każdej kropli obserwuje się wytrącanie osadu o barwie białej i wydzielanie dwutlenku węgla. Wkraplanie trwa około 1 godziny, po czym mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 0°C w ciągu 3 godzin i następnie chłodzi do temperatury –15°C i wkrapla roztwór 9,5 g sodu w 170 ml absolutnego etanolu. Wkraplanie prowadzi się w ciągu około 1 godziny, chłodząc mieszaninę tak, aby pomimo egzotermicznego przebiegu tej reakcji utrzymać temperaturę –15°C do –5°C. Po upływie 10 minut od chwili rozpoczęcia wkraplania etanolu sodowego rozpoczyna się wytrącanie chlorku sodowego. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę miesza się aż do ogrzania się jej do temperatury pokojowej, po czym bez chłodzenia dodaje się w ciągu 10 minut 18 g nitrometanu, miesza w ciągu 2 godzin i następnie pozostawia na okres około 12 godzin. Otrzymaną mieszaninę rozcieńcza się 1 litrem wody, oddziela warstwę organiczną i warstwę wodną ekstrahuje 3 porcjami po 150 ml chloroformu. Połączone wyciągi suszy się nad siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje do sucha. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z 100 ml eteru dwuetylowego i suszy w temperaturze 40°C, otrzymując 25 g (78% wydajności teoretycznej) 1-etylo-2-nitrometylenopirolidyny o temperaturze topnienia 131°C.

Analiza produktu:	%C	%H	%N
Obliczono	53,84	7,69	17,95
Znaleziono	53,60	7,39	18,04

B. Do roztworu 25 g 1-etylo-2-nitrometylenopirolidyny w 500 ml metanolu dodaje się 5 g niklu Raneya i uwodornia w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym aż do wchłonięcia 4 równoważników molowych wodoru, co trwa około 5 godzin. Następnie odsącza się katalizator i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 17 g (65% wydajności teoretycznej) 1-etylo-2-aminometylopirolidyny w postaci oleju o temperaturze wrzenia 60–61°C/20 mm Hg.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 stanowią produkty pośrednie do wytwarzania cennych leków, stosowanych zwłaszcza przy leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-alkilo-2-aminometylopirolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy, z n a m i e n n y t y m, że 1-alkilo-2-pirolidon poddaje się reakcji z fosgenem w środowisku rozpuszczalnika, w temperaturze –5°C do 10°C, po czym do mieszaniny reakcyjnej w temperaturze –20–0°C dodaje się alkoholany metalu alkalicznego i następnie w temperaturze pokojowej dodaje się nitrometanu i w otrzymanym związku przegrupowuje się na drodze redukcji ugrupowanie nitrometylenowe w ugrupowanie aminometylowe.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się benzen, toluen lub ksylen.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że przed dodaniem alkoholany alkalicznego produkt reakcji wyosabnia się i oczyszcza.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że 1-alkilo-2-nitrometylenopirolidynę wyosabnia się i oczyszcza przed poddaniem jej redukcji.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się na drodze katalitycznego uwodorniania w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

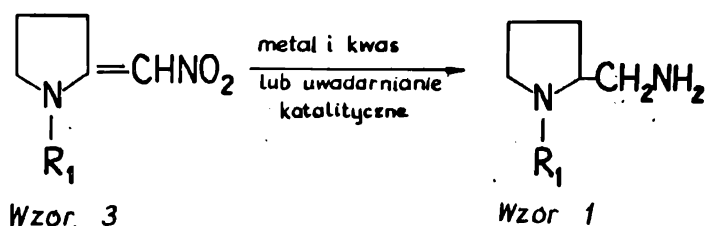
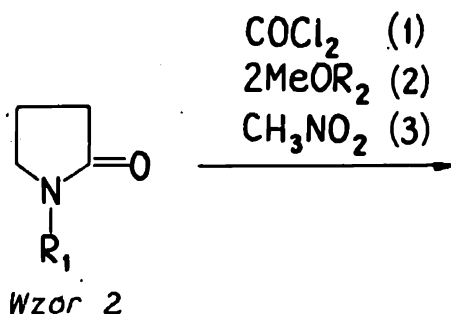
6. Sposób według zastrz. 1 i 5, z n a m i e n n y t y m, że jako katalizator procesu uwodorniania stosuje się czerń platynową, rod na nośniku glinowym, pallad na węglu lub niklu Raneya.

7. Sposób według zastrz. 1 i 5, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się wodę, metanol, etanol, izopropanol, butanol, czterowodorofuran lub dioksan.

8. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się działając w temperaturze podwyższonej wodorem wytwarzanym w środowisku reakcji przez działanie kwasu na metal.

9. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się roztwór fosgeny w takim rozpuszczalniku, jaki stanowi środowisko reakcji.

10. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że otrzymaną 1-alkilo-2-aminometylopirolidynę przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



Schemat

