



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **244 980 A1**

4(51) C 07 D 295/22

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 284 577 5

(22) 18.12.85

(44) 22.04.87

(71) VEB ISIS-Chemie Zwickau, 9541 Zwickau, Breithauptstraße 3–5, DD

(72) Schmitz, Ernst, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Andreae, Siegfried, Dr. rer. nat.; Foken, Heinrich; Flöther, Frank-Ulrich, Dr. rer. nat.; Grüner, Horst, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von N-Morpholinoaminoacetonitril und dessen Hydrochlorid

(57) Ausgehend von einfachen Ausgangsstoffen wird eine Synthese des N-Morpholinoaminoacetonitril beschrieben, die unter Vermeidung des Entstehens und Handhabens von cancerogenen Zwischenstufen verläuft.

Erfindungsgemäß wird Morpholin mit 3,3-Pentamethylenoxaziridin umgesetzt und anschließend einer Cyanmethylierung unterworfen. Zur Gewinnung des Zwischenproduktes wird mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, das Hydrochlorid erhält man nach Versetzen mit einer geeigneten salzsauren Lösung. Die erhaltenen Verbindungen sind als Zwischenprodukte zur Herstellung von PSM, Farbstoffen und Arzneimitteln verwendbar.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von N-Morpholinoaminoacetonitril und dessen Hydrochlorid, **gekennzeichnet dadurch**, daß 1 Mol Morpholin in einer 1 bis 2 Mol 3,3-Pentamethylenoxaziridin enthaltenden Lösung, vorzugsweise in Toluol, bei Temperaturen von 0 bis 110°C umgesetzt wird und ein saurer Extrakt dieser Mischung, der vorzugsweise mit einem Überschuß verdünnter Mineralsäure gewonnen wird, den Bedingungen der Cyanmethylierung unterworfen wird, d. h. Neutralisation mit einer Base, vorzugsweise mit einer wäßrigen Alkalihydroxidlösung, Zusatz von Alkalibisulfit, z. B. in Form von 1 bis 2 Mol Natriumhydrogensulfit-Lösung oder 0,5 bis 1 Mol Natriumdisulfit, 1 bis 2 Mol Formaldehyd, z. B. als 30–40%ige wäßrige Lösung, und 1 bis 2 Mol eines Alkalicyanids, gegebenenfalls als wäßrige Lösung, worauf die Isolation des N-Morpholinopacetonitrils durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel und dessen Entfernung erfolgt bzw. anschließend zur Gewinnung des Hydrochlorids mit einer geeigneten salzsauren Lösung, z. B. HCl in Isopropanol, behandelt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung von Morpholin mit 3,3-Pentamethylenoxaziridin in Toluol im Temperaturbereich von 10 bis 60°C durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Toluollösung mit verdünnter Salzsäure extrahiert wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß vor der Cyanmethylierung aus dem salzsauren Extrakt das Lösungsmittel entfernt wird, wobei der Rückstand aus N-Aminomorpholinhydrochlorid besteht.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß zur Cyanmethylierung Natriumbisulfit, Formaldehyd und Kaliumcyanid verwendet werden.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß pro Mol N-Aminomorpholinhydrochlorid 0,5 Mol Natriumbisulfit, 1 Mol wäßrige Formaldehydlösung und 1 Mol Kaliumcyanid eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Morpholinoaminoacetonitril und dessen Hydrochlorid, die als Zwischenprodukte zur Herstellung von PSM, Farbstoffen und Arzneimitteln verwendbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

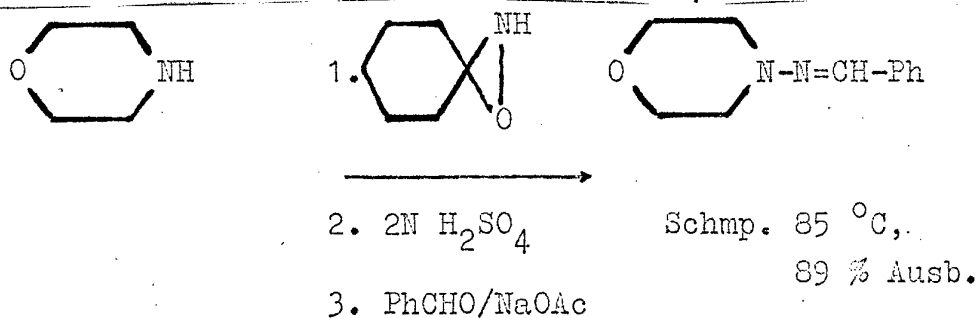
Die Herstellung von N-Morpholinoaminoacetonitril geschieht ausgehend von wäßrigen Aminomorpholin-Lösungen oder daraus gewonnenem Hydrochlorid nach Varianten der Cyanmethylierung (K. Masuda u. a., Chem. Pharm. Bull. **18** [1970], 128), d. h. Umsetzung einesamins mit Formaldehyd bzw. dessen Bisulfitaddukt und Cyanid, ein Syntheseprinzip, das ohne wesentliche Änderungen seit 80 Jahren praktiziert wird (E. Knoevenagel, B. **37** [1904], 4082).

Ein alternatives, ökonomisch konkurrenzfähiges Verfahren zur Gewinnung des hier benötigten N-Aminomorpholins als die Nitrosierung von Morpholin und die anschließende Reduktion von N-Nitrosomorpholin ist bisher nicht bekannt geworden. Das Auftreten von N-Nitrosomorpholin ist demnach bisher nicht zu vermeiden. Weitere, sich aus den bekannten technischen Lösungen ergebende Nachteile sind:

- Von Morpholin bis N-Aminomorpholin werden zwei Reaktionsstufen benötigt, wobei in der ersten das bekanntermaßen cancerogene N-Nitrosomorpholin durchlaufen wird und die zweite technisch sehr aufwendig ist (Isolation der Zwischenprodukte N-Nitroso- und N-Aminomorpholin).
- Die ungenügende Reinheit und die Luftempfindlichkeit des isolierten Zwischenproduktes N-Aminomorpholin erfordern weitere Reinigungsoperationen oder ziehen solche auf der Stufe des N-Morpholinoaminoacetonitrils nach sich, z. B. Vakuumdestillation (vgl. Angaben in K. Masuda, a. a. O., wo bei keinem Beispiel eine Destillation des Nitrils vermieden wurde).
- Die genannten Nachteile bestehen sowohl in der Gefährdung durch Exposition bei der Synthese als auch bei der Vermeidung der Emission in der Biosphäre.

Daß der Entwicklungsstand für N-Aminomorpholin-Synthesen bis heute unbefriedigend ist, wird auch dadurch deutlich, daß kürzlich eine weitere Methode zur Reduktion von N-Nitrosomorpholin beschrieben wurde (G. Lunn u. a., J. Org. Chem. **49**, 3470 [1984]), die mit Titantrichlorid arbeitet und ebenfalls die eingangs beschriebenen Nachteile besitzt.

Neben weiteren, hier nicht relevanten Möglichkeiten, gibt es in der Literatur einen Hinweis zur N-Aminierung von Morpholin mit 3,3-Pentamethylenoxaziridin (E. Schmitz u. a., J. prakt. Chem. **319** [1977], 195). So wurde gefunden, daß die Knüpfung einer N-N-Bindung eintritt, wozu die Isolierung des Benzaldehydderivates von N-Aminomorpholin als Beweis genügt:



Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, unter Vermeidung technologischer Nachteile der bekannten Verfahren ein neues, rationelles Eintopfverfahren zur Herstellung von N-Morpholinoaminoacetonitril bzw. deren Hydrochloride zu entwickeln, wobei ausgehend von einfachen Ausgangsstoffen, insbesondere die Entstehung und Handhabung der bekanntermaßen hochcancerogenen Zwischenstufen N-Nitrosomorpholin und N-Aminomorpholin vermieden werden soll.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel der Erfindung wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung von N-Morpholinoaminoacetonitril und dessen Hydrochlorid, indem erfindungsgemäß 1 Mol Morpholin in einer 1 bis 2 Mol 3,3-Pentamethylenoxaziridin enthaltenden Lösung, vorzugsweise in Toluol, bei Temperaturen von 0 bis 110°C umgesetzt wird und ein saurer Extrakt dieser Mischung, der vorzugsweise mit einem Überschuß verdünnter Mineralsäure gewonnen wird, den Bedingungen der Cyanmethylierung unterworfen wird, d. h. Neutralisation mit einer Base, vorzugsweise mit einer wäßrigen Alkalihydroxidlösung, Zusatz von Alkalibisulfit, z. B. in Form von 1 bis 2 Mol Natriumhydrogensulfit-Lösung oder 0,5 bis 1 Mol Natriumdisulfit, 1 bis 2 Mol Formaldehyd, z. B. als 30–40%ige wäßrige Lösung, und 1 bis 2 Mol eines Alkalicyanids, gegebenenfalls als wäßrige Lösung, worauf die Isolation des N-Morpholinoacetonitrils durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel und dessen Entfernung erfolgt bzw. anschließend zur Gewinnung des Hydrochlorids mit einer geeigneten salzsauren Lösung, z. B. HCl in Isopropanol, behandelt wird. Der intermediär auftretende, mineralisaure Extrakt kann gegebenenfalls, wenn er mit Salzsäure gewonnen wurde, vor der Weiterverarbeitung im Vakuum konzentriert werden oder zur Trockne eingedampft und der Rückstand, der aus N-Aminomorpholinhydrochlorid besteht, umkristallisiert werden.

Die Cyanmethylierung des entstandenen N-Aminomorpholinhydrochlorids wird vorzugsweise mit stöchiometrischen Mengen der Reagenzien, bezogen auf eingesetztes Morpholin oder N-Aminomorpholinhydrochlorid ausgeführt.

Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren gewonnene N-Morpholinoaminoacetonitril bzw. dessen Hydrochlorid ist so rein, daß es direkt für weitere Umsetzungen verwendet werden kann.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 1 mol 3,3-Pentamethyloxaziridin in 2600 ml Toluol werden bei Raumtemperatur unter Rühren 1 mol Morpholin auf einmal zugegeben. Die Reaktionstemperatur steigt etwa 20°C an. Man läßt 20 Minuten rühren und gibt dann zur Extraktion des gebildeten N-Aminomorpholins 560 ml 2 n Salzsäure zu. Nach 15 Minuten unterbricht man das Rühren. Die salzsaure Lösung des N-Aminomorpholins setzt sich als untere Phase ab. Die überstehende Toluolphase wird abgetrennt, die wäßrige Phase verbleibt im Gefäß.

Durch Zugabe einer äquivalenten Menge 10 n NaOH wird der pH-Wert der wäßrigen Phase auf pH 9 eingestellt. Es werden 95 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ und 1 mol Formaldehyd als 40%ige wäßrige Lösung unter Rühren zugegeben.

Nach längerem Rühren wird 1 mol KCN zugegeben und der Ansatz mehrere Stunden bei 45 bis 65°C weiter gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden ausgefallene anorganische Substanzen abfiltriert und die klare Lösung 7mal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Der Extrakt enthält das bei der Reaktion gebildete Morpholinoaminoacetonitril. Die Masse des Rückstandes nach Abdestillieren des Essigsäureethylesters beträgt 112 bis 115 g. Der Rückstand wird in 250 ml Isopropanol gelöst und durch Zugabe von Isopropanol/HCl in das Hydrochlorid überführt.

Nach Absaugen, Waschen mit Isopropanol und Ether erhält man 83 g Morpholinoaminoacetonitrilhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 178 bis 181°C, entsprechend einer Ausbeute von 47%, berechnet auf eingesetztes Morpholin.

Beispiel 2

Reaktion des Morpholin mit 3,3-Pentamethyloxaziridin entsprechend Beispiel 1. Der salzsaure Extrakt des N-Aminomorpholins wird im Vakuum bis zur Kristallisation eingeengt. Der kristalline Rückstand wird mit 300 ml Isopropanol angeteigt. Nach dem Abkühlen wird das Salz abgesaugt, mit Isopropanol und Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 93 g N-Aminomorpholinhydrochlorid, entsprechend einer Ausbeute von 67%, berechnet auf eingesetztes Morpholin.

Beispiel 3

Es wird wie in Beispiel 1 verfahren. Anstelle der salzsauren Lösung des N-Aminomorpholins wird das im Beispiel 2 isolierte Hydrochlorid, in 80,5 ml Wasser gelöst, eingesetzt. Mit 10 n Natronlauge wird ein pH-Wert von 9 eingestellt. Durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, Formaldehyd und KCN wird in der in Beispiel 1 beschriebenen Form das N-Aminoacetonitrilhydrochlorid gewonnen. Ausbeute 70% = 83 g mit einem Schmelzpunkt von 178 bis 181°C.