

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48313

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 25.V 1961 (P 103 284)

Pierwszeństwo: 03.VI 1960 Niemiecka
Republika Federalna

Opublikowano: 29.VI.1964

Kl. 12 p 2

MKP C 07 d 25/04

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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-fenilo-pirolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową zawierającą 1 — 4 atomów węgla, a Z oznacza wodór, grupę fenyłową, furyłową lub tienylową ewentualnie jednokrotnie lub wielokrotnie podstawione chlorowcem, grupę alkilową lub alko-

ksyłową mającą 1 — 2 atomów węgla lub grupę wodorotlenową albo metylenodwuhydroksyłową, lub też oznaczają resztę cykloalkilową zawierającą ewentualnie grupę endometylenową, przy czym jeden z podstawników Z musi być resztą fenyłową, podstawioną grupą zawierającą tlen.

Nowe związki wytwarza się przez redukcję związków o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i Z mają wyżej podane znaczenie, a X i Y oznaczają wodór, niższą resztę alkilową mającą 1 do 4 atomów węgla lub razem oznaczają atom tlenu. Redukcję prowadzi się za pomocą $LiAlH_4$, wodoroków boru lub na drodze elektrolitycznej. Można również wyżej wymienione związki redukować przy zastosowaniu katalizatorów Adkins'a, na przykład katalizatora na podstawie miedzi i tlenku chromu, jeżeli reakcję prowadzi się przy ciśnieniu wodoru wyższym niż 150 atmosfer i temperaturach wyższych niż 150°C, a zwłaszcza przy ciśnieniu 200 — 250 atmosfer i przy temperaturze 180 — 200°C. Należy przy tym stosować obojętne rozpuszczalniki. Do tego celu nadaje się zwłaszcza dioksan.

Tak otrzymane 3-fenylopirolidyny można ewentualnie chlorowcować w reszcie fenyłowej. Miejsce

2

wprowadzenia atomu chlorowca jest wyznaczane zawartymi już w cząsteczce podstawnikami. Jako rozpuszczalniki nadają się zwłaszcza kwas octowy lodowaty i niższe chlorowcowęgłowodory takie jak na przykład chloroform i czterochlorek węgla. Reakcję prowadzi się zwłaszcza w temperaturze pokojowej.

Podczas wytwarzania związków o wzorze 1, w których Z oznacza wolną grupę hydroksyłową należy wychodzić z związków, w których grupa hydroksyłowa jest chroniona za pomocą dającej się odszczepić reszty acylowej, alkilowej lub aralkilowej. Odszczepienie grup ochronnych prowadzi się według znanych metod.

Pirolidyny o ogólnym wzorze 1, które podczas wytwarzania powstają w postaci mieszaniny form stereoizomerycznych lub mieszaniny racemicznej, można rozdzielić na formy cis- lub trans- ewentualnie na optycznie czynne antypody. Przez odpowiedni dobór warunków reakcji można jednak uzyskać wprost czyste postacie stereoizomeryczne lub wpływać na stosunek ilościowy izomerów w mieszaninie. Mieszaniny izomerów cis- i trans- można rozdzielić najkorzystniej przez frakcjonowaną krystalizację salicylanów.

Wytworzone sposobem według wynalazku pirolidyny o ogólnym wzorze 1 tworzą z nieorganicznymi i organicznymi kwasami krystaliczne sole. Sole te wytwarza się w znany sposób przy czym jest wskazane stosowanie starannie oczyszczonych zasad. W przypadku wytwarzania soli słabych kwa-

sów okazało się, że korzystnie jest najpierw wytworzyć sole zasad i silnych kwasów mineralnych, które z kolei przeprowadza się w znany sposób w sole słabych kwasów.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku są wartościowymi środkami farmaceutycznymi, które zwłaszcza wykazują właściwości sympatomimetyczne. Działają one częściowo specyficznie na obwodowy układ krążenia lub podwyższają sprawność serca przy równoczesnym rozszerzeniu naczyń wieńcowych. Niektóre z tych substancji oddziałują pobudzająco na centralny układ nerwowy.

Przykład I. 3-(4'-metoksyfenylo)-pirolidyna.

Związek ten wytwarza się według schematu a uwidocznionego na rysunku. Do 23 g wodorku litowo glinowego w 150 ml czterohydrofuranu dodaje się w ciągu 20 minut podczas mieszania gorący roztwór 95,5 g 3-(4'-metoksyfenylo)-pirolidonu-(5), o temperaturze topnienia 127/130° (z metanolu), otrzymanego z estru etylowego kwasu β -cyjanoo- β -(4'-metoksyfenylo)-propionowego, o temperaturze wrzenia 128° (0,01 mm słupa rtęci drogą katalitycznej redukcji), w 900 ml absolutnego czterohydrofuranu, i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się na wrzącej łaźni wodnej większą część rozpuszczalnika. Pozostałość zadaje się 300 ml eteru i około 50 ml wody, a następnie 200 ml stężonego kwasu solnego. Warstwę eterową oddziela się, a warstwę wodną wytrząsa kilkakrotnie ze świeżym eterem. Wodny roztwór alkalizuje się silnie stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje w ciągu 4 godzin eterem w ekstraktorze. Wyciąg eterowy osusza się węglanem potasowym, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji w próżni.

Temperatura wrzenia: 157/13 mm słupa rtęci.

Wydajność 61,0 g (69% teoretycznej).

Chlorowodorek: temperatura topnienia 132—134° (z acetonitrylu).

W sposób analogiczny jak w przykładzie I można otrzymać następujące związki:

3-(3'-metoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 165—167°C/14 mm Hg.

3-(4'-metoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 102°C/1 mm Hg.

3-(2', 4'-dwumetoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 118°C/0,01 mm Hg.

3-(3', 4'-dwumetoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 122°C/0,1 mm Hg.

3-(2', 3'-dwumetoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 120—121°C/0,05 mm Hg.

3-(2', 3', 4'-trójmetoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 124—125°C/0,04 mm Hg, chlorowodorek: temperatura topnienia 162°C.

3-(4'-metoksyfenylo)-5-izobutylopirolidyna, temperatura topnienia 110—114°C/0,01 mm Hg.

3-(3', 4'-dwumetoksyfenylo)-5-izobutylopirolidyna, temperatura topnienia 125—130°C/0,01 mm Hg.

3-(3'-metylo-4'-metoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 122°C/1 mm Hg.

3-(2', 2', 3', -trójmetylo-4'-metoksyfenylo)-5-metylopirolidyna. Temperatura topnienia 132°C/0,01 mm Hg.

3-(3', 4'-dwumetoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 120—123°C/0,05 mm Hg, chlorowodorek: temperatura topnienia 136—137°C.

4-(4'-metoksyfenylo)-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 74—75°C/0,005 mm Hg.

3-(3', 4'-dwumetoksyfenylo)-4-fenylo-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 163—168°C/0,001 mm Hg.

3-(4'-metoksyfenylo)-4-fenylo-5-metylopirolidyna, temperatura topnienia 145—150°C/0,001 mm Hg.

3-(4'-metoksyfenylo)-4-metylopirolidyna, temperatura topnienia 158—162°C/12 mm Hg.

3-(2', 4'-dwumetoksyfenylo)-pirolidyna, temperatura topnienia 138—140°C/0,1 mm Hg, chlorowodorek: temperatura topnienia 118—119°C (z etanolu).

Przykład II. 3-(p-metoksyfenylo)-pirolidyna. Do roztworu 45 g wodorku litowo-glinowego w 250 ml bezwodnego dioksanu dodaje się powoli podczas mieszania gorący roztwór 102,5 g imidu kwasu p-metoksyfenylobursztynowego w 800 ml bezwodnego dioksanu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się 4,5 godziny pod chłodnicą zwrotną.

Dalszy przerób następuje według sposobu podanego w przykładzie I. Otrzymuje się 3-(p-metoksyfenylo)-pirolidynę o temperaturze wrzenia 156°C/12 mm słupa rtęci.

Kwaśny szczawian: temperatura topnienia 121—123°C.

Analogicznie jak w przykładzie II wytwarza się następujące związki:

3-(4'-metoksyfenylo)-4-n-propylopirolidynę, temperatura topnienia kwaśnego szczawianu 124—126°C.

3-(4'-metoksyfenylo)-4-metylopirolidyna, temperatura wrzenia 158—162°C/12 mm Hg.

3-(4'-metoksyfenylo)-4-[2,5-endometyleno-cykloheksylo-(1)]-pirolidyna, temperatura wrzenia 131—135°C/0,01 mm Hg.

3-(4'-metoksyfenylo)-3-n-butylopirolidyna, temperatura wrzenia 150—144°C/0,05 mm Hg.

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

Związek ten wytwarza się według schematu b uwidocznionego na rysunku. 30 g czystego bromowodorku 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 bromowodór odpędza się w strumieniu azotu. Ogrzewa się do wrzenia tak długo pod chłodnicą zwrotną, aż bromowodór zostanie praktycznie usunięty. Po ochłodzeniu krystalizuje się bromowodorek 3-(4'-hydroksy-3'-bromofenylo)-5-metylopirolidyny. Przekrystalizowuje się go z małej ilości wody. Temperatura topnienia: 178—179° (z wody). Wydajność 76,5% teoretycznej. Bromowodorek jest trudno rozpuszczalny w wodzie.

Celem otrzymania octanu rozpuszcza się bromowodorek w gorącej wodzie i słabo alkalizuje amoniakiem. Po ochłodzeniu krystalizuje oleista zasada, którą odsąca się pod próżnią, dokładnie przemycza dużą ilością wody i następnie rozpuszcza w kwasie octowym lodowatym. Nadmiar kwa-

su octowego oddestylowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z małej ilości alkoholu.

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

Przykład IV. 3-(2',4'-dwumetoksybromofenyl)-5-metylopirolidyna.

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

Wydażność 9,2 g (substancja chromatograficznie jednorodna). Temperatura topnienia: 200—205°.

Położenie bromu w obrębie pierścienia fenyłowego nie jest dokładnie znane, w rachubę wchodzą jednak tylko pozycje 3 lub 5. W analogiczny sposób można otrzymać 3-(2',3',6'-trójmetylo-4'-metoksy-5'-bromofenyl)-5-metylopirolidynę. Temperatura topnienia tego związku wynosi 197° (z acetonitrylu).

Przykład V. Rozszczepienie grupy eterowej:

95,6 g 3-(4'-metoksyfenyl)-5-metylopirolidyny, otrzymywanej według przykładu I ogrzewa się w 150 ml kwasu bromowodorowego (gęstość około 1,45) w ciągu 4 godzin na łaźni wodnej. Następnie zagęszcza się do suchości na wodnej pompie próżniowej. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z acetonitrylu, otrzymując bromowodorek 3-(4'-hydroksyfenyl)-5-metylopirolidyny. Wydajność: 89,5—95,0 g (69,5—73,5% teoretycznej). Temperatura topnienia: 192—194°.

W sposób analogiczny jak w przykładzie V otrzymuje się następujące związki:

bromowodorek 3-(3',4'-dwuhydroksyfenyl)-5-metylopirolidyny o temperaturze topnienia 183—185° (z etanolu) wychodząc z 3-(3',4'-dwumetoksyfenyl)-5-metylopirolidyny.

Chlorowodorek 3-(3'-hydroksyfenyl)-5-metylopirolidyny, temperatura topnienia 134—135° (z mieszaniny izopropanol-octan etylu (wychodząc z 3-(m-metoksyfenyl)-5-metylopirolidyny). Przy sposobie postępowania według przykładu V otrzymuje się najpierw bromowodorek, który rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje słabo za pomocą amoniaku i przeprowadza wolną zasadę do eteru. Po odparowaniu eteru przeprowadza się wolną zasadę w chlorowodorek za pomocą wodnego roztworu kwasu solnego.

Chlorowodorek 3-(3'-metylo-4'-hydroksyfenyl)-5-metylopirolidyny, o temperaturze topnienia 178—180° (z izopropanolu), wychodząc z 3-(3'-metylo-4'-metoksyfenyl)-5-metylopirolidyny. Uzyskany w pierwszej kolejności bromowodorek przeprowadza się w wolną zasadę za pomocą amoniaku, a z niej otrzymuje się chlorowodorek w zwykły sposób.

Bromowodorek 3-(2',4'-dwuhydroksyfenyl)-5-metylopirolidyny o temperaturze topnienia 129—133° (z mieszaniny acetonitryl-izopropanol), wychodząc z 3-(2',4'-dwumetoksyfenyl)-5-metylopirolidyny.

Bromowodorek 3-(2',3'-dwuhydroksyfenyl)-5-metylopirolidyny o temperaturze topnienia 141—144° (z mieszaniny izopropanol-octan etylu), wychodząc z 3-(2',3'-dwumetoksyfenyl)-5-metylopirolidyny.

Octan (4'-hydroksyfenyl)-4-fenyl-5-metylopirolidyny o temperaturze topnienia 160—164° (z izopropanolu), wychodząc z 3-(4'-metoksyfenyl)-4-fenyl-5-metylopirolidyny. Otrzymany w pierwszej kolejności bromowodorek przeprowadza się za pomocą stężonego amoniaku w wolną zasadę, z której uzyskuje się octan w zwykły sposób.

Bromowodorek 3-(3',4'-dwuhydroksyfenyl)-4-fenyl-5-metylopirolidyny $\times$ 1 mol wody krystalizacyjnej o temperaturze topnienia 126—128° (z wody), wychodząc z 3-(3',4'-dwumetoksyfenyl)-4-fenyl-5-metylopirolidyny.

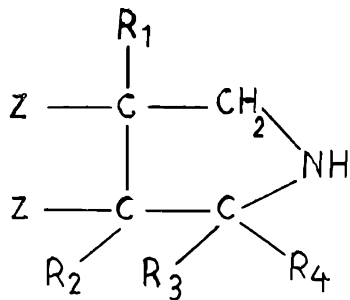
Chlorowodorek 3-(4'-hydroksyfenyl)-5-izobutylopirolidyny o temperaturze topnienia 140—142° (z mieszaniny izopropanol-octan etylu), wychodząc z 3-(4'-metoksyfenyl)-5-izobutylopirolidyny. Otrzymany w pierwszej kolejności bromowodorek przeprowadza się według podanego sposobu w wolną zasadę, a tę w chlorowodorek w zwykły sposób.

Bromowodorek 3-(3',4'-dwuhydroksyfenyl)-5-izobutylopirolidyny, o temperaturze topnienia 177—178° (z mieszaniny izopropanol-octan etylu), wychodząc z 3-(3',4'-dwumetoksyfenyl)-5-izobutylopirolidyny.

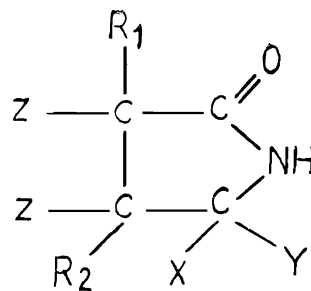
Chlorowodorek 3-(2',2',4'-trójhydroksyfenyl)-5-metylopirolidyny $\times$ $\frac{1}{2}$ H₂O, o temperaturze topnienia 192—193° (z izopropanolu) wychodząc z chlorowodoru 3-(2',3',4'-trójmetoksyfenyl)-5-metylopirolidyny, o temperaturze topnienia 162°. Otrzymany w pierwszej kolejności bromowodorek przekrystalizowuje się z mieszaniny alkohol-octan etylu, a następnie według podanych sposobów przeprowadza się najpierw w wolną zasadę, a następnie w chlorowodorek.

Zastrzeżenie patentowe

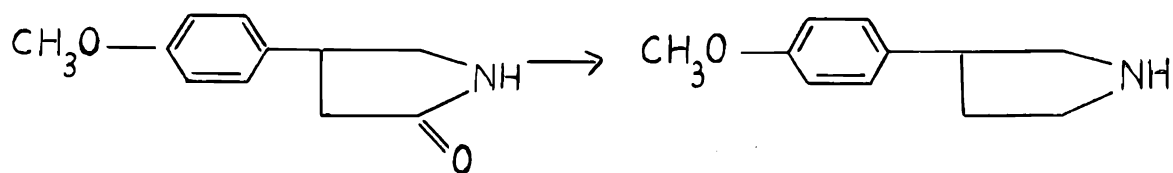
Sposób wytwarzania nowych 3-fenylpirolidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R₁, R₂, R₃ i R₄ oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową mającą 1—4 atomy węgla, a Z oznacza wodór, grupę fenyłową, furyłową lub tienylową, ewentualnie jednokrotnie lub wielokrotnie podstawioną chlorowcem, grupą alkilową, lub alkoksylową zawierającą 1—2 atomów węgla lub grupę wodorotlenową albo metylenodwuhydroksylową, lub też oznaczają resztę cykloalkilową, zawierającą ewentualnie grupę endometylenową, przy czym jeden z podstawników Z stanowi resztę fenyłową podstawioną grupą zawierającą tlen, oraz ich soli, znamieny tym, że pirolidony o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂ i Z mają wyżej podane znaczenie, a X i Y oznaczają wodór, niższą resztę alkilową mającą 1 do 4 atomów węgla, lub razem oznaczają tlen, redukuje się w znany sposób, a produkty redukcji ewentualnie przeprowadza się w sole i (lub) ewentualnie chlorowuje w reszcie fenyłowej.



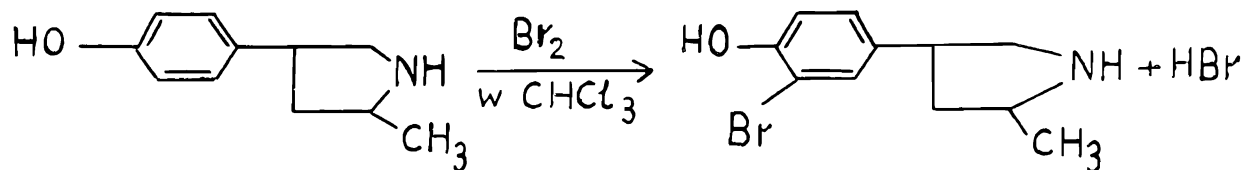
Wzór 1



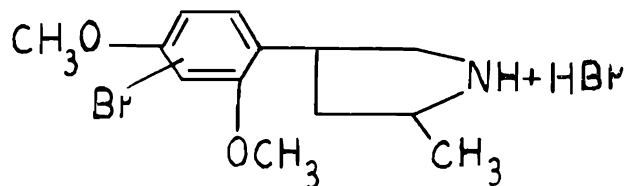
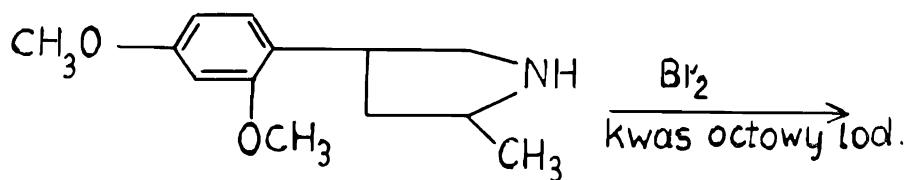
Wzór 2



Schemat a



Schemat b



Schemat c