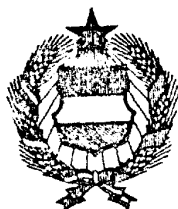


# SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(11)

189 751

B

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 D 207/09

A bejelentés napja: (22) 83.09.29. (21) (3404/83)

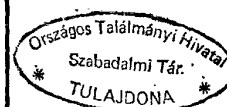
A bejelentés elsőbbsége: (33) SE:

(32) 82.09.30

(31) (8205568-2)

A közzététel napja: (41) (42) 1984.07.28.

Megjelent: (45) 1988.10.10.



Feltalálók(k): (72)

Fredlund Catrine Margareta, vegyész, Stockholm,  
Froberg Jan Ake, vegyész, Södertälje, SE

Szabadalmaz: (71)

Astra Pharmaceutical Production AB., Södertälje, SE

(54)

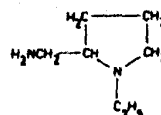
Eljárás 2-amino-metil-pirrolidin, di-(p-toluoil)-borkősavval képezett  
diasztereomerjeinek előállítására

(57) KIVONAT

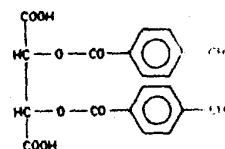
A találmány tárgya eljárás az I képletű 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin rezolválására.

A racém I vegyületet II képletű di-(p-toluoil)-borkősav L- vagy D-izomerével történő sóképzéssel választják szét izomereire. Vizes metanolból a levo-amin (-)-L-tartarátja, illetve a dextro-amin (+)-D-tartarátja, tiszta metanolból a dextro-amin (-)-L-tartarátja, illetve a levo-amin (+)-D-tartarátja válik ki.

A diasztereomer sók átkristályosítással 90–96%-ig tisztíthatók.



(I)



(II)

A jelen találmány tárgya eljárás 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin új diasztereomere előállítására.

A diasztereomerek hasznos közttermékek gyógyászatilag hatásos vegyületek előállításához.

Az 1.207.752. sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásból ismert, hogy az I képlettel ábrázolható 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin optikailag aktív borkősavval két optikai izomerre rezolválható. A D(-)-borkősav a balraforgató aminnal képez kristályos tartarátot, míg az L(+)-borkősav a jobbraforgató aminnal képez kristályos tartarátot. A szabad amint azután úgy kapják meg, hogy a tartarátot vízben oldják, a közegét meglúgosítják, az amint extrahálják, és desztillálják. A módszer gyengén reprodukálható, ha kicsapják a nyers tartarátot, és alacsony (40% alatti) kitermeléseket eredményez. Annak következtében, hogy nem végeznek átkristályosítást, hanem ehelyett egy sorozat mosást, a nyerstermék nem kielégítő tisztasága nagyon igényes és kétséges tisztítási eljárásokat igényel. A nyerstermékben olyan a kristályok szerkezete, hogy a reakcióelegyet nagyon viszkózussá teszi, és nehéz szűrni.

A jelen találmány célja az, hogy a 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin rezolválására olyan módszert biztosítson, amelynek nincsenek olyan hátrányai, mint a borkősavat alkalmazó módszerek, amely gyenge kitermelést és gyenge optikai tisztaságot eredményez, rosszul reprodukálható, hiányzik az átkristályosítás és tökéletlen a kristályosodás.

A jelen találmány szerinti módszer lényege az, hogy a 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin optikai izomereinek rezolválását (-)-di-(p-toluol)-L-borkősavval vagy (+)-di-(p-toluol)-borkősavval képzett sókkal oldják meg. (A di-(p-toluol)-borkősav a II képlettel ábrázolható.)

A jelen találmány módszere szerint négy különböző diasztereomert kapunk. Ezeket eddig a szakirodalomban nem közölték. A diasztereomerek a következők:

levo-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (+)-di-(p-toluol)-D-tartarát,

dextro-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluol)-L-tartarát,

levo-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluol)-L-tartarát

és dextro-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (+)-di-(p-toluol)-D-tartarát.

A Diasztereomerek előállíthatók közvetlen leválasztással vagy kétlépéses eljárással.

A) A közvetlen leválasztás azt jelenti, hogy az egyik diasztereomert kristályos sóként elkülönítjük, míg a másik diasztereomer az anyalúgban olóva marad. A balraforgató amint balraforgató (-)-di-(p-toluol)-L-borkősavval választjuk le a vizes metanolos [előnyös arány 1-1,2 térf./térf.] oldatból, és elkülönítjük, míg a jobbraforgató amin [(-)-di-(p-toluol)-L-borkősavval] az anyalúgban marad.

Hasonlóképpen a jobbraforgató amint jobbraforgató (+)-di-(p-toluol)-D-borkősavval választjuk le, és elkülönítjük, míg a balraforgató amin [(+)-di-(p-toluol)-D-borkősavval] az anyalúgban marad.

B) A kétlépéses eljárásban két diasztereomert egyenként különítjük el. A jobbraforgató amint balraforgató (-)-di-(p-toluol)-L-borkősavval választjuk le tiszta metanolal készített oldatban, és utána elkülönítjük. Víznek a metanolos anyalúghoz való hozzáadásával [víz: metanol arány 1,0-1,5 (térf./térf.)] a

balraforgató amin és a balraforgató sav kristályos sóját kapjuk.

Hasonlóképpen a balraforgató amint jobbraforgató (+)-di-(p-toluol)-D-borkősavval választjuk le tiszta metanolal készített oldatban, és a metanolos anyalúg vízzel való elegyítésével a jobbraforgató amin és a jobbraforgató sav kristályos sóját kapjuk.

Az optikailag aktív 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin kinyerése céljából a megfelelő diasztereomert szokásos módszerrel dolgozzuk fel, azaz a diasztereomert vízben feloldjuk, az oldatot meglúgosítjuk, az amint extraháljuk, és desztilláljuk.

A találmány szerinti módszer használatával a (-)-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint 96%-os tisztaságban és 85%-os kitermeléssel állítjuk elő (-)-di-(p-toluol)-L-borkősavval (monohidrát) kétlépéses eljárásban. Hasonlóképpen a (+)-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint 90%-os tisztaságban és 85%-os kitermeléssel állítjuk elő.

Optikai tisztítás tiszta metanolból vagy metanol és víz elegyéből történő átkristályosítással végezhető.

A következő példák szemléltetik a találmány lényegét és kivitelezésének legjobb alkalmazásait, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét bármiképpen is korlátoznák.

25

## 1. példa

Balraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin  
(-)-di-(p-toluol)-L-tartarátjának előállítása  
(közvetlen módszer)

30

60 g (-)-di-(p-toluol)-L-borkősav-monohidrátot oldunk 300 ml metanolban egy mechanikus keverővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrel felszerelt 1 literes háromnyakú gömb lombikban. A csepegtetőtölcsérből 15 perc alatt beadagolunk 18,4 g racém 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint úgy, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 30 °C fölé. Az átlátszó oldat hőmérsékletét 15 percig 25 °C-on tartjuk, utána körülbelül 300 ml vizet adunk hozzá 30 perc alatt. Öltőkristály hozzáadására 20-25 °C-on kristályosodás indul meg, ami szobahőfokon 1 óra hosszáig folytatódik. Szűrés előtt a szuszpenziót 10 °C-ra hűtjük, és a kiszűrt anyagot 50 ml jéghideg vízzel mossuk. Kitermelés: 65%. Tisztaság: 91% (-)-amin. Olvadáspontja 162-163 °C.

35

40

A jobbraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin sójának előállítását az előbb leírtakhoz hasonló módon végezzük, de a balraforgató sav helyett jobbraforgató savat használunk. Hasonló kitermelést és tisztaságot kapunk. Olvadáspontja: 162-163 °C.

45

## 2. példa

50

Jobbraforgató és balraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluol)-L-tartarátjának előállítása (kétlépéses eljárás)

55

Egy mechanikus keverővel, hőmérővel és csepegtetőtölcsérrel felszerelt 250 ml-es háromnyakú gömb lombikban 40 g (-)-di-(p-toluol)-L-borkősav-monohidrátot oldunk 120 ml metanolban. A csepegtetőtölcsérből keverés közben 12,7 g racém 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint adunk hozzá 15 perc alatt úgy, hogy a hőmérséklet ne emelkedjék 20 °C fölé. Öltőkristályok hozzáadása és 5-15 °C-ra való lehűtés után a

60

jobbraforgató aminosója kiválik. Két óra kristályosítás és 10 ml jéghideg metanollal való mosás után 24 g jobbraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarátot kapunk. Kitermelés 90%. Tisztaság = 90% (+)-amin. Olvadáspontja: 162–163 °C.

A szobahőmérsékletű anyalúghoz 15 perc alatt 100 ml vizet adunk. Oltókristályok hozzáadása után szobahőmérsékleten kiválik a balraforgató aminosója. Két óra hosszáig tartó kristályosítás (1 óra 20 °C-on és 1 óra 10 °C-on) után és 10 ml jéghideg vízzel való mosás után 21,9 g balraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarátot kapunk. Kitermelés: 86%. Tisztaság = 96% (-)-amin. Olvadáspontja: 162–163 °C.

Ha (+)-di-(p-toluoil)-D-borkősav monohidrátot használunk, az eljárás hasonló, de az elsőként elkülönített só balraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (+)-di-(p-toluoil)-D-tartarátja (op.: 162–163 °C), és a második só jobbraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (+)-di-(p-toluoil)-D-tartarátja. Op.: 162–163 °C.

### 3. példa

Balraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarátjának átkristályosítása metanol/víz elegyből

15,7 g cím szerinti vegyületet [tisztaság = 74% (-)-amin] oldunk melegítés közben 30 ml metanolban. Utána szobahőmérsékleten 30 ml vizet adagolunk a háromnyakú gömblombikba a csepegtetőtölcsérből. Oltókristályok hozzáadása után a cím szerinti vegyület kiválik, és 2 óra hosszáig 10 °C-on való állás után kiszűrjük, és 5 ml vízzel mossuk. Kitermelés: 82%. Tisztaság = 91% (-)-amin. Olvadáspontja 162–163 °C.

Jobbraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarátját hasonló módon kristályosítjuk át. Olvadáspontja 162–163 °C.

### 4. példa

Balraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (+)-di-(p-toluoil)-D-tartarátjának átkristályosítása metanolból

15 g cím szerinti vegyületet [tisztaság = 85% (-)-amin] oldunk melegítés közben 35 ml metanolban. Oltókristályok 45–50 °C-on való hozzáadása után a cím szerinti vegyület ismét kiválik, és 1 órás kristályosítás után 10 °C-on kiszűrhető, és 10 ml jéghideg metanollal mossuk. Kitermelés 80%. Tisztaság = 96% (-)-amin. Olvadáspontja 162–163 °C.

Jobbraforgató 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-D-tartarátját hasonló módon kristályosítjuk át. Olvadáspontja: 162–163 °C.

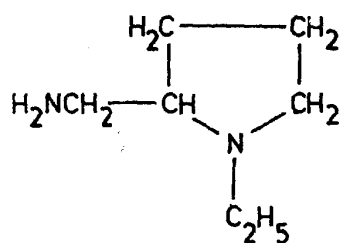
### SZABADALMI IGENYPONT

- Eljárás diasztereomer  
 20 levo-1-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (+)-di-(p-toluoil)-D-tartarát,  
 dextro-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarát,  
 levo-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarát vagy  
 25 dextro-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (+)-di-(p-toluoil)-D-tartarát  
 előállítására, azzal jellemezve, hogy  
 30 racém 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint oldunk vizes metanolban és (-)-di-(p-toluoil)-L-borkősavat adunk hozzá, mire a levo-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarátja kristályosodik ki, amit elkülönítünk, és a dextro-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarátja visszamarad az anyalúghoz; vagy a racém 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint (-)-di-(p-toluoil)-L-borkősavval metanolban reagáltatjuk, mire a dextro-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarátja kristályosodik ki, amit elkülönítünk, majd a metanolos anyalúghoz vizet adva levo-2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidin (-)-di-(p-toluoil)-L-tartarátja kristályosodik ki; vagy a diasztereomerek előállítására szolgáló eljárást fordított sorrendben hajtjuk végre racém 2-(amino-metil)-1-etil-pirrolidint (+)-di-(p-toluoil)-D-borkősavval reagáltatva.

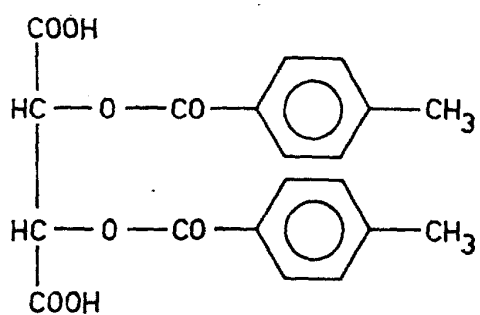
1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
 Felelős kiadó: Himer Zoltán

KÓDEX



(I)



(II)