



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

217999
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 02 F 1/32
C 07 D 207/09

(22) Přihlášeno 19 08 69
(21) (PV 4381-73)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 06 69
(45174/69) Japonsko
(40) Zveřejněno 30 06 82
(45) Vydáno 15 01 85

(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

KAMIYA TAKASHI, SUITA, HASHIMOTO MASASHI, TOYONAKA
(Japonsko)

(54) Způsob výroby 1-alkyl-2-aminomethylpyrrolidinů

1

2

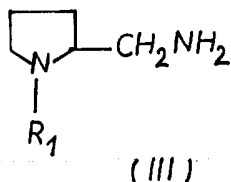
Předmětem vynálezu je způsob výroby 1-alkyl-2-aminomethylpyrrolidinů s alkylovou částí o 1 až 5 atomech uhlíku tak, že se uvede v reakci odpovídající 1-alkyl-2-pyrrolidinon s nižším trialkyloxoniumfluorboritanem a takto získaný 1-alkyl-2-nitromethylpyrrolidin se redukuje katalytickou hydrogenací.

Vynález se týká způsobu výroby 1-alkyl-2-aminomethylpyrrolidinů.

1-ethyl-2-aminomethylpyrrolidin byl až dosud připravován zahříváním 1-ethyl-3-chlorpiperidinu ve formě hydrochloridu s amoniakem (viz [US patent č. 3 031 452]). Podle známé metody je však vytvářen jako vedlejší produkt 1-ethyl-3-hydroxypiperidin, jehož izolace od hlavního produktu je velmi nesnadná. Uvedená metoda proto není vhodná k výrobě intermediárních produktů pro farmaceutický průmysl, kde je zapotřebí sloučenin s vysokou čistotou.

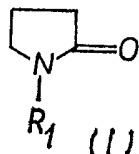
Podle vynálezu lze připravovat bez vedlejších produktů 1-alkyl-2-aminomethylpyrrolidiny s vysokou čistotou a s dobrým výtěžkem, přičemž výchozí materiál je velmi levný.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 1-alkyl-2-aminomethylpyrrolidinů obecného vzorce III

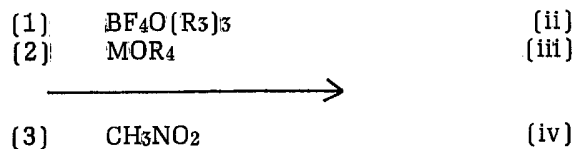
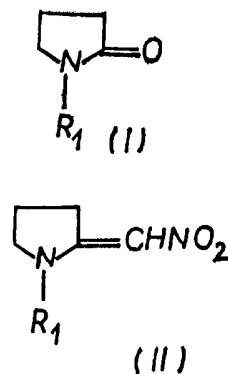


kde

R₁ je alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 1-alkyl-2-pyrrolidinon obecného vzorce I



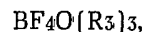
Způsob podle vynálezu lze znázornit následujícím schématem:



H₂/katalytická hydrogenace
kovový katalyzátor

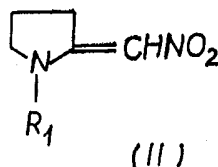
kde

R₁ znamená totož co výše s nižším trialkyloxoniumfluoroboritanem s přímým řetězcem obecného vzorce



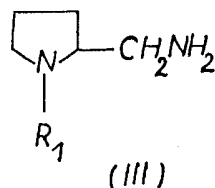
kde

R₃ je alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku s přímým řetězcem, s alkoholátem alkalického kovu o 1 až 5 atomech uhlíku a s nitromethanem, načež se redukuje výsledný 1-alkyl-2-nitromethylenpyrrolidin obecného vzorce II



kde

R₁ znamená totéž co výše, katalytickou hydrogenací.



kde

R₁ je alkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₃ je alkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku s přímým řetězcem,

R₄ je alkylová skupina o 1 až 5 atomech uhlíku,

M je atom alkalického kovu.

Nové deriváty je možno užít zejména pro syntézu benzamidů s antiemetickým účinkem a s účinky na ústřední nervovou soustavu, popsány v US patentu č. 3 342 826.

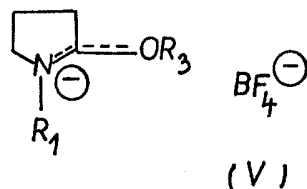
1-methyl-2-pyrrolidinon, který je při způsobu podle vynálezu užíván jako výchozí látka, může být připraven například způsobem, uvedeným v Chemical Abstracts, sv. 54, str. 650 b (1960). 1-ethyl-2-pyrrolidinon může být připraven způsobem uvedeným v Chemical Abstracts, sv. 53, str. 523f (1959), ostatní výchozí látky lze vyrobit stejným způsobem.

1-ethyl-2-pyrrolidinon lze rovněž připravit hydrogenací 1-vinyl-2-pyrrolidinonu za přítomnosti kovového katalyzátoru podporujícího katalytickou hydrogenaci. 1-vinyl-2-pyrrolidinon, který je při tomto redukčním způsobu užít jako výchozí materiál, může být připraven například metodou uvedenou v Chemical Abstracts, sv. 56 str. 14305b (1960). Tento redukční proces se provádí tak, že se hydrogenuje 1-vinyl-2-pyrrolidinon za přítomnosti kovového katalyzátoru, který podporuje katalytickou hydrogenaci. Příkladem kovového katalyzátoru podporujícího katalytickou hydrogenaci při redukci 1-vinyl-2-pyrrolidinonu jsou práškové kysličníky kovů, kovy v koloidním stavu, kovy na nosičích a kovy jako katalyzátory v krystalickém stavu, kde kovem jsou obvykle drahé kovy, přechodné kovy apod. Velmi často užívaným katalyzátorem je platinová čerň, rhodium na kysličníku hlinitém, palladium na uhlíku a Raneyův nikl. Katalytická hydrogenace 1-vinyl-2-pyrrolidinonu se obvykle provádí v rozpouštědle. Příkladem vhodného rozpouštědla může být voda, methanol, ethanol, isopropanol, butanol, tetrahydrofuran, dioxan a jiná rozpouštědla, která jsou inertní k prováděné reakci. Tato rozpouštědla lze užít jednotlivě nebo ve směsi. Počáteční tlak vodíku při reakci lze měnit v širokém rozmezí od atmosférického tlaku až do vysokých tlaků, obecně však lze říci, že tlak od atmosférického tla-

ku do několika atmosfér je pro dobrý průběh redukce zcela dostatečný. S výhodou se reakce zastaví v tom okamžiku, kdy je absorbováno teoretické množství vodíku a to tím, že se vhodně volí druh a množství katalyzátoru, počáteční tlak vodíku, reakční teplota, trvání reakce apod. Reakční produkt N-ethyl-2-pyrrolidinon může být izolován odstraněním katalyzátoru filtrací s následným odpařením rozpouštědla, a je-li to žádoucí, může být dále čištěn. Produkt reakce však obvykle lze užít k další reakci bez čištění.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se uvede v reakci 1-alkyl-2-pyrrolidinon obecného vzorce I s nižším trialkyl-oxoniumfluoroboritanem s přímým řetězcem, s alkoxidem alkalického kovu a s nitromethanem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce II. Příkladem alkylové skupiny v 1-alkyl-2-pyrrolidinonu může být methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl apod.

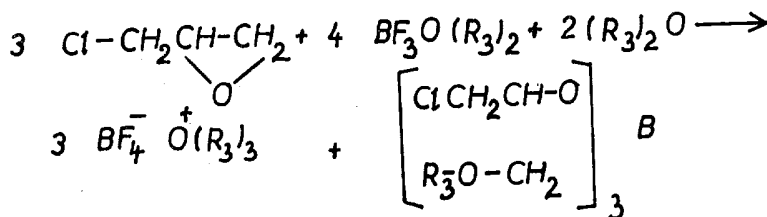
Reakce 1-alkyl-2-pyrrolidinonu s nižším trialkyl-oxoniumfluoroboritanem s přímým řetězcem může probíhat za přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla. Je-li rozpouštědlo použito, je voleno ze skupiny etherů, benzenu apod. Reakční teplota se může měnit v širokém rozmezí, obvykle se však pracuje při teplotě místnosti nebo při teplotě zvýšené. Takto vyrobený produkt má pravděpodobně tuto strukturu:



kde

R₁ a R₃ znamenají totéž co výše. Nižší trialkyloxoniumfluoroboritan s přímým řetězcem, má vzorec, který byl uveden v (ii), kde R₃ je alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku s přímým řetězcem jako methyl nebo ethyl.

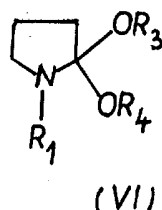
Nižší trialkyloxoniumfluoroboritan s přímým řetězcem se obvykle připravuje in situ. Například ho lze připravit tak, že se po kapkách přidá 1,2-epoxy-3-chloropropan k roztoku trifluoridu boritého v etheru vzorci BF₃O(R₃)₂, kde R₃ znamená totéž co výše, při teplotě místnosti za stálého míchání, načež se vzniklá směs opatrně vaří pod zpětným chladičem a potom se odstraní ether slítním, a to tehdy, když nižší trialkyloxoniumfluoroboritan s přímým řetězcem již vytváří pevnou sraženinu, která se potom promyje bezvodým etherem. Reakci lze znázornit následující rovnicí:



kde R₃ znamená totéž co výše.

Obvykle se výše uvedená reakce provádí v rozpouštědle. Jako reakční látka a rovněž jako rozpouštědlo se obvykle užívá bezvodý ether, který může být užit ve směsi s dalšími rozpouštědly, jako je bezvodý benzen, bezvodý dioxan a bezvodý dichlorethylen.

Takto vyrobená sloučenina obecného vzorce V se poté uvede v reakci s alkoxidem alkalického kovu. Alkoxidem alkalického kovu se rozumí sloučenina, která je získána tak, že se alkalický kov jako sodík nebo draslík zamění za vodík hydroxylové skupiny v alkoholu, jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol nebo butanol. Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle. Často užívaným rozpouštědlem je alkohol, lze však užit i jiných rozpouštědel, které jsou inertní ke složkám reakce. Reakční teplota se může měnit v širokém rozmezí, reakce se však obvykle provádí za chlazení, při teplotě místnosti nebo při teplotě zvýšené. Takto získaný produkt má pravděpodobně tuto strukturu:



kde

R₁, R₃ a R₄ znamenají totéž co výše.

Takto získanou sloučeninu obecného vzorce VI lze izolovat a čistit, lze ji však užít k následující reakci i bez izolace a čištění.

Reakce uvedené sloučeniny s nitromethanem se provádí za přítomnosti nebo bez přítomnosti rozpouštědla. Je-li rozpouštědla užito, užívá se obvykle rozpouštědla, které bylo užito v předchozím stupni. Reakční teplota se může pohybovat v širokém rozmezí, obvykle se však reakční směs zchladí, nebo se pracuje při teplotě místnosti nebo se směs zahřívá.

Takto získaný 1-alkyl-2-nitromethylenpyrrolidin obecného vzorce II lze izolovat

a čistit, lze ho však podrobit redukci i bez izolace a bez čištění.

Redukce 1-alkyl-2-nitromethylenpyrrolidinu obecného vzorce II se provádí působením vodíku za přítomnosti kovového katalyzátoru, který podporuje katalytickou hydrogenaci. Příkladem kovových katalyzátorů, kterých lze užít k podpoře katalytické hydrogenace mohou být práškové kysličníky kovů, kovy v koloidním stavu, kovy na nosičích a kovové katalyzátory v krystalické formě, přičemž kovem je obvykle drahý kov, přechodný kov apod.

Často užívanými katalyzátory jsou například platínová čern, rhodium na kysličníku hlinitém, paládium na uhlí a Raneyův nikl. Katalytická hydrogenace se obvykle provádí v rozpouštědle. Příkladem tohoto rozpouštědla může být voda, methanol, ethanol, isopropanol, butanol, tetrahydrofuran, dioxan a jiná rozpouštědla, která jsou inertní vzhledem k reakčním složkám. Tato rozpouštědla mohou být užita jednotlivě nebo ve směsi. Počáteční tlak vodíku, užitého k reakci, lze měnit v širokém rozmezí, a to od atmosférického tlaku až k vysokým tlakům, obvykle však je pro dobrý průběh redukce postačující tlak atmosférický nebo tlak několika málo atmosfér. Je výhodné zastavit reakci v okamžiku, kdy bylo absorbováno teoretické množství vodíku, a to volbou druhu a množství katalyzátoru, počátečního tlaku vodíku, reakční teploty, trvání reakce apod. Reakční produkt obecného vzorce III lze izolovat odstraněním katalyzátoru filtrací s následným odpařením rozpouštědla.

Takto získaný 1-alkyl-2-aminomethylpyrrolidin obecného vzorce III lze obvyklými způsoby převést na soli s minerálními kyselinami jako je kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina sírová a s organickými kyselinami, jako je kyselina šťavelová, kyselina vinná, maleinová nebo pikrová.

Následující příklady jsou uvedeny k osvětlení, nikoliv však k omezení vynálezu.

Příklad 1

a) Příprava 1-ethyl-2-nitromethylenpyrrolidinu

K roztoku 45,5 g sloučeniny trifluoridu boritého a etheru ve 150 ml bezvodého e-

theru se po kapkách přidá 22,2 g 1,2-epoxy-3-chlorpropanu při teplotě místnosti za stálého míchání a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny.

Ether se odstraní slitím a zbytek se promyje několikrát bezvodým etherem. K takto získanému triethyloxoniumfluoroboritanu se po kapkách přidá 22,6 g 1-ethyl-2-pyrrolidinonu za chlazení ledem. Výsledná směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, načež se nechá 2 hodiny stát. Ether, který se vytváří v průběhu reakce se odstraní slitím a zbytek se po kapkách přidá k roztoku 5,0 sodíku ve 100 ml bezvodého ethanolu za chlazení. Výsledný roztok se míchá 30 minut při téže teplotě a potom se smísí s 18,0 g nitromethanu za chlazení ledem. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny, načež se nechá stát přes noc. Ethanol se odstraní odpařením za sníženého tlaku a odparek se smísí s vodou a poté extrahuje chloroformem. Chloroformová vrstva se zbaví vody a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se promyje etherem, čímž se získá 27,2 g 1-ethyl-2-nitromethylenpyrrolidinu ve formě krystalů o teplotě tání 125 až 127 °C.

$\lambda_{\max}$ EtOH
 λ 349 nm (28,300).

Analýza: pro $C_7H_{12}N_2O_2$

vypočteno:

53,83 % C, 7,74 % H, 17,91 % N;

nalezeno:

54,12 % C, 7,85 % H, 17,98 % N.

b) Příprava 1-ethyl-2-aminomethylpyrrolidinu

K roztoku 23,4 g 1-ethyl-2-nitromethylenpyrrolidinu v 500 ml methanolu se přidá zhruba 5 g Raneyova niklu a výsledná směs se hydrogenuje při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti 5 hodin, čímž se absorbují 4 molární ekvivalenty vodíku. Reakční směs se zfiltruje k odstranění Raneyova niklu a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se destiluje, čímž se získá 15,7 g 1-ethyl-2-aminomethylpyrrolidinu

dinu ve formě oleje o teplotě varu 58 až 60 °C při 2131 Pa.

Plynově kapalinovou chromatografií tohoto materiálu byl prokázán jediný vrchol a infračervené spektrum této sloučeniny bylo identické se spektrem autentického vzorku, který byl připraven způsobem podle US patentu č. 3 031 452.

Příklad 2

a) Příprava 1-methyl-2-nitromethylenpyrrolidinu

K roztoku 91 g sloučeniny trifluoridu boritého a etheru ve 300 ml bezvodého etheru se po kapkách přidá 44,5 g 1,2-epoxy-3-chlorpropanu při teplotě místnosti za stálého míchání a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Ether se odstraní slitím a zbytek se promyje několikrát bezvodým etherem. K takto získanému triethyloxoniumfluoroboritanu se po kapkách přidá 39,6 g 1-methyl-2-pyrrolidinonu za chlazení ledem. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut, načež se nechá stát 2 hodiny. Ether, který se vytváří v průběhu reakce se odstraní slitím a zbytek se po kapkách přidá k roztoku 10 g sodíku ve 200 ml bezvodého ethanolu za chlazení.

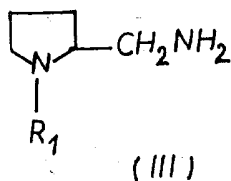
Výsledný roztok se 30 minut míchá při téže teplotě a poté se smísí se 36,0 g nitromethanu za chlazení ledem. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a nechá se stát přes noc. Ethanol se odpaří za sníženého tlaku, odparek se smísí s vodou a extrahuje chloroformem. Chloroformová vrstva se zbaví vody a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se promyje etherem, čímž se získá 44 g 1-methyl-2-nitromethylenpyrrolidinu ve formě krystalů o teplotě tání 154 °C.

b) Příprava 1-methyl-2-aminomethylpyrrolidinu

1-methyl-2-nitromethylenpyrrolidin v methanolu se zpracovává způsobem, který byl uveden v příkladě 1b), čímž se získá 1-methyl-2-aminomethylpyrrolidin ve formě oleje o teplotě varu 56 °C při tlaku 2397 Pa.

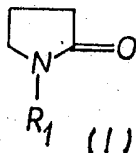
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 1-alkyl-2-aminomethyl-pyrrolidinů obecného vzorce III



kde

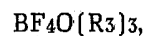
R₁ je alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 1-alkyl-2-pyrrolidinon obecného vzorce I



kde

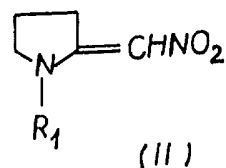
R₁ znamená totéž co výše s nižším tri-

alkyloxoniumfluoroboritanem s přímým řetězcem obecného vzorce



kde

R₃ je alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku s přímým řetězcem, s alkoholátem alkalického kovu o 1 až 5 atomech uhlíku a s nitromethanem, načež se redukuje výsledný 1-alkyl-2-nitromethylenpyrrolidin obecného vzorce II



kde

R₁ znamená totéž co výše, katalytickou hydrogenací.