

Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

210 261

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D207/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2551 906
(31) 8205568-2(22) 28.09.83
(32) 30.09.82

(44) 06.06.84

SE

(71) siehe (73)
 (72) FREDLUND, CATRINE M.; FROBORG, JAN Å.; SE;
 (73) ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTS AB, SÖDERTÄLJE, SE

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES DIASTEREOMEREN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der Diastereomeren (+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von Lävo-l-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin, (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Dextro-l-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin, (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Lävo-l-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin oder (+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von Dextro-l-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin, die als Zwischenprodukte für die Herstellung pharmazeutisch aktiver Verbindungen verwendet werden können.

- 1 -

257 190 6

25 Anwendungsgebiet der Erfindung

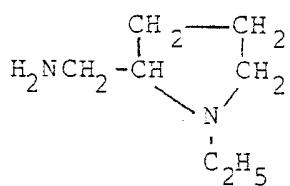
Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten neuen Diastereomeren können als Zwischenprodukte für die Herstellung pharmazeutisch aktiver Verbindungen für die Verwendung
30 in der Humanmedizin und Veterinärmedizin verarbeitet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der GB-PS 1 207 752 ist es bekannt, daß 1-Äthyl-2-amino-
35 methylpyrrolidin der Formel

28 SEP 1983 * 119035

1



5

in seine beiden optischen Isomeren mit Hilfe optisch aktiver Weinsäure aufgetrennt werden kann. D(-)-Weinsäure bildet ein kristallines Tartrat mit dem linksdrehenden Amin, während L(+)-Weinsäure ein kristallines Tartrat mit dem rechtsdrehenden Amin bildet. Das freie Amin wird dann durch Auflösen des Tartrats in Wasser, Alkalischmachen des Mediums, Extrahieren des Amins und Destillieren desselben erhalten. Die Methode hat schlechte Reproduzierbarkeit beim Ausfällen des rohen Tartrats und führt zu niedrigen Ausbeuten (unter 15 40 %). Infolge der Tatsache, daß keine Umkristallisation erfolgt, sondern stattdessen eine Reihe von Auslaugungen, verursacht ungenügende Reinheit des rohen Niederschlages sehr zeitraubende und im Erfolg zweifelhafte Reinigungsverfahren. Die Struktur der Kristalle in dem Rohniederschlag 20 ist von einer Art, die das Reaktionsgemisch sehr zähflüssig und schwer filtrierbar macht.

Ziel der Erfindung

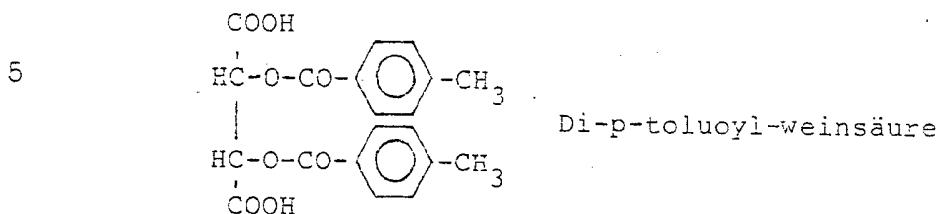
25 Ziel der Erfindung ist ein neues Verfahren zur Auftrennung von 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin.

Darlegung des Wesens der Erfindung

30 Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Auftrennung von 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin ohne die Nachteile der Methode, bei welcher Weinsäure verwendet wird, d.h. ohne schlechte Ausbeute und schlechte optische Reinheit, schlechte Reproduzierbarkeit, Mangel an Umkristallisierbarkeit und 35 grober Kristalle.

Das Verfahren nach der Erfindung besteht in einer Auftrennung der optischen Isomeren von 1-Äthyl-2-aminomethylpyrro-

1 lidin durch Bildung von Salzen mit (-)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure oder mit (+)-Di-p-toluoyl-D-weinsäure.



10 Vier verschiedene Diastereomere werden nach der Methode der vorliegenden Erfindung erhalten. Sie wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben:

(+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von Lävo-l-äthyl-2-aminomethyl-
15 pyrrolidin,

(-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Dextro-l-äthyl-2-aminomethyl-
pyrrolidin,

20 (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Lävo-l-äthyl-2-aminomethyl-
pyrrolidin oder

(+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von Dextro-l-äthyl-2-aminomethyl-
pyrrolidin.

25

Die Diastereomeren können durch direkte Ausfällung oder durch ein zweistufiges Verfahren hergestellt werden.

A. Direkte Ausfällung bedeutet, daß ein Diastereomeres als
30 ein kristallines Salz isoliert wird, während das andere
Diastereomere in der Mutterlauge gelöst bleibt. Das
linksdrehende Amin wird mit linksdrehender (-)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure in einer Lösung von Wasser/Methanol (vor-
zugsweise Verhältnis 1 bis 1,2 Volumen/Volumen) ausge-
35 fällt und isoliert, während das rechtsdrehende Amin (mit
(-)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure) in der Mutterlauge ver-
bleibt.

- 1 Entsprechend wird rechtsdrehendes Amin mit rechtsdrehender (+)-Di-p-toluoyl-D-weinsäure ausgefällt und isoliert, während das linksdrehende Amin (mit (+)-Di-p-toluoyl-D-weinsäure) in der Mutterlauge verbleibt.
- 5 B. In dem zweistufigen Verfahren werden die beiden Diastereomeren einzeln isoliert. Rechtsdrehendes Amin wird mit rechtsdrehender (-)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure in einer Lösung von reinem Methanol ausgefällt und dann isoliert.
- 10 Durch Zugabe von Wasser (Verhältnis Wasser/Methanol 1,0 bis 1,5 [Volumen/Volumen]) zu der Methanolmutterlauge erhält man ein kristallines Salz von linksdrehendem Amin und linksdrehender Säure.
- 15 Entsprechend wird linksdrehendes Amin mit rechtsdrehender (+)-Di-p-toluoyl-D-weinsäure in einer Lösung von reinem Methanol ausgefällt, und durch Behandlung der Methanolmutterlauge mit Wasser erhält man ein kristallines Salz von rechtsdrehendem Amin und rechtsdrehender Säure.
- 20 Um das optisch aktive 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin zu erhalten, wird das entsprechende Diastereomere mit einer herkömmlichen Methode behandelt, d.h. das Diastereomere wird in Wasser gelöst, das Medium wird alkalisch gemacht, das
25 Amin wird extrahiert und destilliert.
- Bei Verwendung des Verfahrens nach der Erfindung wurde das Amin (-)-1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin mit einer Reinheit bis zu 96 % und in einer Ausbeute von 85 % mit (-)-Di-p-to-
30 luoyl-L-Weinsäure (Monohydrat) in einem zweistufigen Verfahren hergestellt. Entsprechend wurde (+)-1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin bis zu einer Reinheit von 90 % und in einer Ausbeute von 85 % hergestellt.
- 35 Optische Reinheiten kann man durch Umkristallisation aus reinem Methanol oder aus einem Gemisch von Methanol und Wasser erhalten.

1 Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5 Herstellung von (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von linksdrehendem 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin (direkte Methode)

60 g (-)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure (Monohydrat) wurden in 300 ml Methanol in einem 1 l-Dreihalsrundkolben aufgelöst, 10 der mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Tropftrichter ausgestattet war. 18,4 g racemisches 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin wurden während 15 Minuten durch den Tropftrichter eingeführt, ohne daß die Temperatur 30° C überstieg. Die transparente Lösung wurde 15 Minuten 15 auf 25° C gehalten, wonach etwa 300 ml Wasser während ca. 30 Minuten zugesetzt wurden. Die Zugabe von Keimkristallen bei 20 bis 25° C initiierte die Kristallisation, die bei Raumtemperatur während 1 Stunde weiter ging. Vor der Filtration wurde die Suspension auf 10° C gekühlt, und das Filtrat 20 wurde mit 50 ml eisgekühltem Wasser gewaschen. Ausbeute: 65 %. Reinheit: 91 % (-)-Amin.

Die Herstellung des Salzes des rechtsdrehenden 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidins erfolgt auf gleiche Weise, wie oben 25 beschrieben, durch Austausch der linksdrehenden Säure gegen die rechtsdrehende Säure. Entsprechende Ausbeute und Reinheit wird erhalten.

Beispiel 2

30

Herstellung von (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von rechtsdrehendem und linksdrehendem 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin (zweistufiges Verfahren)

35 40 g (-)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure (Monohydrat) wurden in 120 ml Methanol in einem 250 ml-Dreihalsrundkolben aufgelöst, der mit einem mechanischen Rührer, einem Thermometer und einem Tropftrichter versehen war. 12,7 g racemisches

1 l-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin wurden unter Rühren während 15 Minuten durch den Tropftrichter eingeführt, ohne daß die Temperatur 20° C überstieg. Nach der Zugabe von Keimkristallen und dem Kühlen auf 5 bis 15° C fiel Salz des rechtsdrehenden Amins aus.

5 Nach der Kristallisation während 2 Stunden wurden 24 g (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von rechtsdrehendem l-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin erhalten und mit 10 ml eisgekühltem Methanol gewaschen. Ausbeute: 90 %. Reinheit: 90 % (+)-Amin.

10

100 ml Wasser wurden während 15 Minuten zu der Mutterlauge zugegeben, die sich auf Raumtemperatur befand. Nach der Zugabe von Keimkristallen bei Raumtemperatur fiel das Salz des linksdrehenden Amins aus. Nach der Kristallisation während 2 Stunden (1 Stunde bei 20° C und 1 Stunde bei 10° C) wurden 21,9 g (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von linksdrehendem l-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin erhalten und mit 10 ml eisgekühltem Wasser gewaschen. Ausbeute: 86 %. Reinheit: 96 % (-)-Amin.

20

Wenn (+)-Di-p-toluoyl-D-weinsäure (Monohydrat) verwendet wurde, war das Verfahren das gleiche, doch war das zunächst isolierte Salz (+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von linksdrehendem l-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin, und das zweite war (+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von rechtsdrehendem l-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin.

Beispiel 3

30 Umkristallisation von (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von linksdrehendem l-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin aus Methanol/Wasser

15,7 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung (Reinheit: 74 % (-)-Amin) wurden unter Erhitzen in 30 ml Methanol gelöst. Bei Raumtemperatur wurden dann 30 ml Wasser zu dem Dreihalsrundkolben durch den Tropftrichter zugesetzt. Nach der Zugabe von Keimkristallen fiel die in der Überschrift

1 angegebene Verbindung aus und wurde bei 10° C nach 2 Stunden abfiltriert und mit 5 ml Wasser gewaschen. Ausbeute: 82 %. Reinheit: 91 % (-)-Amin.

5 (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von rechtsdrehendem 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin wurde in der gleichen Weise kristallisiert.

Beispiel 4

10

Umkristallisation von (+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von links-drehendem 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin aus Methanol

15 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung (Reinheit: 85 % (-)-Amin) wurden unter Erhitzen in 35 ml Methanol aufgelöst. Nach der Zugabe von Keimkristallen bei 45 bis 20 50° C fiel die in der Überschrift angegebene Verbindung wieder aus, und nach einer Kristallisierungszeit von 1 Stunde konnte sie bei 10° C abfiltriert und mit 10 ml eisgekühltem 25 Methanol gewaschen werden. Ausbeute: 80 %. Reinheit: 96 % (-)-Amin.

(-)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von rechtdrehendem 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin wurde in der gleichen Weise umkristalliert.

30

35

1 Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung eines der Diastereomeren

5 (+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von Lävo-1-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin,

(-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Dextro-1-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin,

10

(-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Lävo-1-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin oder

15

(+)-Di-p-toluoyl-D-tartrat von Dextro-1-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin

gekennzeichnet dadurch, daß man racemisches 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin in wäßrigem Methanol auflöst und mit (-)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure behandelt, wobei (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Lävo-1-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin kristallisiert und isoliert wird und (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Dextro-1-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin in der Mutterlauge bleibt oder daß man racemisches 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin mit (-)-Di-p-toluoyl-L-weinsäure in Methanol behandelt, wobei (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Dextro-1-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin kristallisiert und isoliert wird, wonach man Wasser zu der Methanolmutterlauge zugibt und so (-)-Di-p-toluoyl-L-tartrat von Lävo-1-äthyl-2-aminomethylpyrrolidin kristallisiert oder daß man das Verfahren zur Herstellung der Diastereomeren in umgekehrter Reihenfolge durch Behandlung von racemischem 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin mit (+)-Di-p-toluoyl-D-weinsäure durchführt.

35