

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

72 570

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.04.1968 (P. 126595)

Pierwszeństwo: 24.04.1967 Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 30.12.1972

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1974

Kl. 12p,2

MKP C07d 27/80

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Leżycy

Twórca wynalazku: Gérard Bulteau

Uprawniony z patentu: Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Ile-de France, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych lewo- i prawoskrętnych izomerów optycznych 1-etylo-2-aminometylopirolidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych lewo- i prawoskrętnych izomerów optycznych 1-etylo-2-aminometylopirolidyny.

1-etylo-2-aminometylopirolidyna o wzorze przedstawionym na rysunku posiada niesymetryczny atom węgla. Mieszanina racemiczna izomerów optycznie czynnych 1-etylo-2-aminometylopirolidyny jest znana, ale dotychczas nie przeprowadzono rozdzielania tych izomerów.

Izomery optyczne czynne 1-etylo-2-aminometylopirolidyny same nie wykazują właściwości terapeutycznych, ale są stosowane jako związki wyjściowe do wytwarzania farmakologicznie aktywnych benzamidów, na przykład takich, jak opisane w polskim opisie patentowym nr 54435. Jest sprawą oczywistą, że wytworzenie benzamidów w postaci izomerów optycznych jest niemożliwe bez zastosowania 1-etylo-2-aminometylopirolidyny w postaci izomerów optycznie czynnych. Stwierdzono, że benzamidy wykazują różne właściwości terapeutyczne, w zależności od tego, z jakiego izomeru optycznie czynnego 1-etylo-2-aminometylopirolidyny zostały wytworzone. Na przykład jeden z izomerów jest aktywny w leczeniu chorób gastro-jelitowych, a drugi wykazuje aktywność psychotropową. Benzamidy wytworzone z mieszaniny racemicznej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny mają jeszcze inne właściwości. Dawki letalne dla różnych izomerów są różne, jak również inne dla racematu. Na przykład działanie przeciwydmiotne związków jest również różne. Skuteczna

2

dawka dla racematu wynosi 0,0018 mg/kg dla izomeru prawoskrętnego 0,018 mg/kg, a dla izomeru lewoskrętnego 0,0009 mg/kg. Widać wyraźnie, że w tym przypadku izomer lewoskrętny jest 2 razy bardziej aktywny niż racemat i 20 razy bardziej aktywny niż izomer prawoskrętny.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych lewo- i prawoskrętnych izomerów optycznych 1-etylo-2-aminometylopirolidyny polega na rozdzielaniu mieszaniny racemicznej tej aminy na drodze reakcji z kwasem d- i l-winowym. Mieszaninę racemiczną izomerów rozpuszcza się w rozpuszczalniku, takim, jak woda, a otrzymany roztwór poddaje się reakcji z kwasem d-winowym. Wytworzony d-winian prawoskrętny 1-etylo-2-aminometylopirolidyny wytrąca się z roztworu w bardzo czystej postaci za pomocą absolutnego alkoholu. Wytrącony osad, w celu otrzymania produktu o wysokiej czystości, płucze się kilkakrotnie lotnym rozpuszczalnikiem, np. metanolem. Ług macierzysty i rozpuszczalnik z przemysławania, w których pozostaje d-winian izomeru lewoskrętnego, zanieczyszczony pewną ilością d-winianu aminy prawoskrętny, łączy się z rozpuszczalnikiem z przemysławania, zateża się i alkalizuje, otrzymaną mieszaninę wolnych amin poddaje się działaniu kwasu 1-winowego, a następnie wytrąca 1-winian lewoskrętny 1-etylo-2-aminometylopirolidyny za pomocą alkoholu. Produkt ten oczyszcza się analogicznie, jak d-winian aminy prawoskrętny. W celu otrzymania prawo- lub lewoskrętny aminy, uzyska-

ne winiany rozpuszcza się w wodzie, roztwory alkalizuje, a wytworzoną wolną aminę ekstrahuje się i destyluje.

W odmianie sposobu według wynalazku kolejność wydzielania poszczególnych izomerów w postaci winianów zmienia się przy zastosowaniu najpierw kwasu l-winowego zamiast kwasu d-winowego, a następnie przez zastosowanie kwasu d-winowego zamiast kwasu l-winowego.

Poniższe przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie prawoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. W celu wytworzenia d-winianu prawoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny w kulistej kolbie trójzajmowej o pojemności 4 l, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, termometr i wkraplacz, rozpuszcza się 250 g mieszaniny racemicznej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny w 750 ml wody. Następnie do otrzymanego roztworu dodaje się 400 g kwasu d-winowego, przy intensywnym mieszanym, tak, aby temperatura nie przekroczyła 20°C. Operacja ta trwa około pół godziny. Po jej zakończeniu mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu jednej godziny, po czym dodaje 750 ml bezwodnego etanolu. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury 15°C, przy jednoczesnym mieszanym, następuje wytrącenie osadu. Mieszanie wówczas wyłącza się, a mieszaninę odstawia na noc w temperaturze +5°C. W celu otrzymania produktu o wysokiej czystości, otrzymany winian suszy się bez ogrzewania i następnie utrzymuje się w stanie wrzenia w 750 ml metanolu w ciągu 2 godzin. Gorące kryształy suszy się bez ogrzewania i operację płukania metanolem powtarza się jeszcze dwukrotnie. Następnie produkt suszy się w suszarni w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 200 g d-winianu prawoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny o temperaturze topnienia 161–162°C. Produkt ten w postaci 5% roztworu wodnego dawał skrócenie płaszczyzny polaryzacji $(\alpha)_D = +39 \pm 0,5^\circ$.

W celu otrzymania prawoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny 200 g d-winianu prawoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny rozpuszcza się w kulistej kolbie trójzajmowej o pojemności 2 l w 200 ml wody i dodaje 160 ml 30% roztworu wodorotlenku sodowego i 30 g wodorotlenku sodowego. Mieszaninę intensywnie miesza się, aż do chwili rozpuszczenia się wszystkich reagentów, a następnie trzykrotnie ekstrahuje porcjami po 250 ml chloroformu. Ekstrakty łączy się i suszy nad siarczanem magnezowym. Roztwór przesącza się, a następnie destyluje, początkowo pod normalnym, a potem pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną aminę destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 40 g prawoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny o temperaturze wrzenia 62°C pod ciśnieniem 15 mm Hg. Pomiaru zdolności skręcania dla różnych długości fal światła dały następujące wyniki:

długość fali: 4360 Å	kąt skręcenia: +303,5°
5460 Å	+170°
5780 Å	+157°
5890 Å	+146,5°

Przykład II. Wytwarzanie lewoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. Surową lewoskrętną 1-etylo-2-aminometylopirolidynę otrzymuje się

w macierzystych roztworów winianu, otrzymanego w przykładzie I. Macierzysty roztwór etanolowy oraz metanol z przemycania kryształów łączy się i zatęża do całkowitego usunięcia rozpuszczalnika.

Do uzyskanej pozostałości dodaje się w temperaturze nie przekraczającej 20°C i przy intensywnym mieszanym 250 ml 30% roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny, po czym mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie, porcjami po 500 ml chloroformu. Ekstrakty chloroformowe łączy się, suszy nad siarczanem magnezowym i przesącza. Następnie chloroform odpędza się pod normalnym ciśnieniem, pozostałą aminę destyluje się pod ciśnieniem normalnym, zbierając destylat wrzący w temperaturze około 171°C.

W celu otrzymania l-winianu lewoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny 80 g kwasu l-winowego rozpuszcza się w 150 ml wody w kulistej kolbie trójzajmowej, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, termometr i wkraplacz. Zawartość kolby miesza się, do czasu rozpuszczenia się reagentów, a następnie dodaje się w temperaturze 15–20°C po kropli 50 g aniny otrzymanej w poprzednim etapie. Mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny od czasu zakończenia wkraplania, utrzymując temperaturę 18°C, a następnie dodaje 150 ml bezwodnego etanolu. Następuje natychmiastowa krystalizacja. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze +5°C w ciągu 24 godzin. Następnie przeprowadza się suszenie produktu bez ogrzewania, po czym do produktu w celu oczyszczenia dodaje się 250 ml metanolu i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin. Gorące kryształy suszy się bez ogrzewania i operację płukania powtarza dwukrotnie. Następnie produkt suszy się w temperaturze 60°C, i otrzymuje 50 g l-winianu 1-etylo-2-aminometylopirolidyny o temperaturze topnienia 150–159°C. Produkt ten w postaci 5% roztworu wodnego dawał skrócenie płaszczyzny polaryzacji $(\alpha)_D = 39 \pm 5^\circ$.

W celu otrzymania lewoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny, 50 g winianu, otrzymanego wyżej opisanym sposobem poddaje się hydrolizie w identyczny sposób, jak d-winian, otrzymując 9 g lewoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny. Pomiaru zdolności skręcania dla różnych długości fal światła dały następujące wyniki:

długość fali: 4360 Å	kąt skręcenia: -303,9°
5460 Å	-170°
5780 Å	-157,9°
5890 Å	-146°

Po zebraniu wszystkich roztworów macierzystych otrzymanego l-winianu odzyskuje się 18 g mieszaniny racemicznej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny, którą zawraca się do rozdzielania.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych lewo- i prawoskrętnych izomerów optycznych 1-etylo-2-aminometylopirolidyny o wzorze przedstawionym na rysunku, **znamienny tym**, że mieszaninę racemiczną izomerów rozpuszcza się w rozpuszczalniku takim, jak woda, otrzymany roztwór poddaje się reakcji z kwasem d-winowym, przy czym tworzy się d-winian prawoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny

ny, który wytrąca się w bardzo czystej postaci za pomocą absolutnego alkoholu, wytrącony osad płucze się lotnym rozpuszczalnikiem, ług macierzysty oraz rozpuszczalnik z przemywania, w których pozostaje izomer lewoskrętny w postaci d-winianu, zanieczyszczony pewną ilością d-winianu aminy prawoskrętnej, łączy się i zateża, po czym alkalizuje, otrzymaną mieszaninę wolnych amin poddaje działaniu kwasu l-winowego, dodaje alkoholu w celu wytrącenia l-winianu lewoskrętnej 1-etylo-2-aminometylopirolidyny, którą płucze się lotnym

rozpuszczalnikiem, a następnie otrzymane prawoskrętne i lewoskrętne winiany oddzielnie rozpuszcza się w wodzie, roztwory alkalizuje, a wytworzoną prawoskrętną i lewoskrętną aminę ekstrahuje się i destyluje.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że kolejność wydzielania poszczególnych izomerów w postaci winianów zmienia się przy zastosowaniu najpierw kwasu l-winowego zamiast kwasu d-winowego, a następnie przez stosowanie kwasu d-winowego zamiast kwasu l-winowego.

