



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Teilweise bestätigt gemäß § 18 Absatz 1
Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **208 610 B1**

4(51) C 07 C 119/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP.C 07 C / 241 822 7

(22) 29.10.81

(45) 09.11.88

(44) 04.04.84

(71) siehe (72)

(72) Menzer, Manfred, Dr. Dipl.-Chem., Karl-Marx-Straße 21, Radebeul, 8122; Kazmirowski, Hans-Georg, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem.; Unverferth, Klaus, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-Keton-N-methylimin

(55) α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin, Herstellung ohne Isolierung von Zwischenprodukten, α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton, 2-Methoxy-2-[o-chlorphenyl]-1-oxaspiro[2,4]heptan, α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton, wäßrige Methylaminlösung

(57) α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin kann leicht und in guten Ausbeuten dadurch hergestellt werden, daß ohne Isolierung von Zwischenprodukten zunächst, in an sich bekannter Weise, α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton der Formel II mit einer methanolischen Natriummethylatlösung zum 2-Methoxy-2-[o-chlorphenyl]-1-oxaspiro[2,4]-heptan der Formel III umgesetzt, dieses, ebenfalls in an sich bekannter Weise, mit wäßriger Salzsäure zu α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton der Formel IV hydrolysiert und dieses anschließend durch Zugabe einer wäßrigen Methylaminlösung zur erhaltenen Reaktionsmischung bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C zum α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin umgesetzt wird.

ISSN 0433-6461

6 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylimin der Formel I, **dadurch gekennzeichnet**, daß, ohne Isolierung von Zwischenprodukten, zunächst in an sich bekannter Weise α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton der Formel II mit einer methanolischen Natriummethylatlosung zum 2-Methoxy-2-[o-chlorphenyl]-1-oxaspiro[2,4]heptan der Formel III umgesetzt, dieses, ebenfalls in an sich bekannter Weise, mit wäßriger Salzsäure zu α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton der Formel IV hydrolysiert und dieses anschließend durch Zugabe einer wäßrigen Methylaminlosung zur erhaltenen Reaktionsmischung bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C zum α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylimin umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß pro Mol α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton der Formel II mindestens 1 bis 3 Mol Methylamin eingesetzt werden.

Hierzu 2 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylimin der Formel I

Diese Verbindung ist ein wertvolles Zwischenprodukt in der Arzneimittelindustrie. Durch thermische Umlagerung kann sie in das entsprechende α -Aminoketon überführt werden, das eine starke Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausübt und damit ein hochwirksames Pharmakon darstellt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, α -Hydroxyketimine vom Typ der Verbindung der Formel I durch Umsetzung von α -Bromketonen, α -Hydroxyketonen oder deren Ketalen mit Aminen gemäß dem Reaktionsschema 1 herzustellen, worin R_1 Wasserstoff oder eine niedrigere Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, R_2 Wasserstoff oder Halogen und R_3 und R_4 jeweils Alkylgruppen mit 1 bis 3 C-Atomen bedeuten, die gegebenenfalls miteinander zu einem 5- bis 7gliedrigen Ring geschlossen sein können, und ihrer Salze mit anorganischen Säuren.

So kann man α -Bromketone bei Temperaturen zwischen -60°C und -30°C mit flüssigem Ammoniak oder verflüssigten aliphatischen Aminen zu α -Hydroxyketiminen umsetzen (GB-PS 1 202 834, DE-AS 1 293 761, J. Amer. Chem. Soc. **95** [1973], 1978). Die für die Umsetzung im gewünschten Sinne erforderlichen Temperaturen lassen sich unter Laboratoriumsbedingungen durch Kühlung mit Trockeneis erreichen, im technischen Maßstab sind sie jedoch schwer zu realisieren. Das ist ein entscheidender Nachteil dieser Verfahrensweise.

Läßt man indessen die Reaktion bei höheren Temperaturen oder in Lösungsmitteln ablaufen, so erhält man statt der gewünschten α -Hydroxyketimine die unerwünschten α -Aminoketone oder Gemische der beiden isomeren Verbindungen, die praktisch nicht auftrennbar sind (J. Amer. Chem. Soc. **95** [1973], 1978, vgl. Reaktionsschema 2).

Es ist versucht worden, die niedrigen Temperaturen dadurch zu umgehen, daß man zunächst die α -Bromketone mit äquivalenten Mengen methanolischer Natriummethylatlosung in ein Ketal des entsprechenden α -Hydroxyketons überführt und dieses dann mit einem Amin zum α -Hydroxyketimin umsetzt.

So wurde beispielsweise 2-Methoxy-2-phenyl-1-oxaspiro[2,4]-heptan mit Toluidin zu 1-(α -p-Tolylimino-benzyl)-cyclopentanol umgesetzt. Dazu war es notwendig, 30 Minuten auf 110°C zu erhitzen und das während der Reaktion gebildete Methanol gleichzeitig unter vermindertem Druck abzudestillieren (J. Org. Chem. **30** [1965], 2962). Dieses Verfahren ist jedoch auf schwer flüchtige Amine wie beispielsweise Toluidin beschränkt.

Um die Ketale mit leicht flüchtigen Aminen, beispielsweise Methylamin, umsetzen zu können, ist in Autoklaven unter Druck gearbeitet worden. Diese Arbeitsweise führte jedoch zu den isomeren Aminoketonen (DE-AS 1 293 761, vgl. Beispiel 2 letzter Abschnitt) und ist damit unbrauchbar.

Es ist ferner bekannt, α -Hydroxyketone in Hydroxyketimine zu überführen, indem man dies mit Aminen entweder bei Raumtemperatur im geschlossenen Gefäß mehrere Tage oder bei Temperaturen um 100°C mehrere Stunden bis mehrere Tage im Autoklaven reagieren läßt. Ein Zusatz von Pottasche oder Atznatron soll die Reaktionszeit verkürzen (DE-AS 1 293 761, J. Amer. Chem. Soc. **85** [1963], 1464, *ibid.* **88** [1966], 2769, J. Org. Chem. **30** [1965], 2967, *ibid.* **31** [1966], 2593 und 2601, *ibid.* **37** [1972], 2091, J. Amer. Chem. Soc. **95** [1973], 1978).

Bei diesen Verfahren muß mit einem großen Überschuß an Amin gearbeitet werden, der nach Beendigung der Reaktion aufgefangen werden muß. Im Hinblick auf den Umweltschutz ist eine solche Verfahrensweise mit einem zusätzlichen technischen Aufwand verbunden.

Die bisher bekannten technischen Lösungen zur Herstellung von α -Hydroxyketiminen setzen also die Erzeugung von tiefen Temperaturen oder Druckreaktionen voraus, sind mit langen Reaktionszeiten und mit hohem Aufwand zur Absorption und Rückgewinnung der Amine verbunden, oder führen zur gleichzeitigen Bildung der unerwünschten isomeren α -Aminoketone. Außerdem fallen bei allen bekannten technischen Lösungen die α -Hydroxyketimine unsauber an.

Es fehlt ein einfaches Verfahren zur Herstellung von α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylimin.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung ist es möglich, α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin der Formel I technisch leicht und in vertretbaren Reaktionszeiten drucklos herzustellen, ohne daß dabei tiefe Temperaturen erzeugt werden müssen. Auch wird die Menge des eingesetzten Amins in solchen Grenzen gehalten, daß eine Rückgewinnung nicht erforderlich ist. Die Verbindung der Formel I fällt in hohen Ausbeuten und ausgezeichneter Qualität an, so daß sie vor der Weiterverarbeitung nicht gereinigt werden muß.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die vorliegende Erfindung stellt sich die Aufgabe, α -Hydroxycyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin der Formel I in guten Ausbeuten und hoher Reinheit, in vertretbaren Reaktionszeiten, unter Vermeidung von Druckreaktionen, ohne Erzeugung tiefer Temperaturen herzustellen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man ohne Isolierung von Zwischenprodukten zunächst, in an sich bekannter Weise, das entsprechende α -Bromketon der Formel II mit einer methanolischen Natriummethylatlosung zum 2-Methoxy-2-[o-chlorphenyl]-1-oxaspiro-[2,4]heptan der Formel III umsetzt, dieses, ebenfalls in bekannter Weise, mit wäßriger Salzsäure zu α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton der Formel IV hydrolysiert und anschließend durch Zugabe einer wäßrigen Methylaminlösung zur erhaltenen Reaktionsmischung bei Temperaturen von 20 bis 70°C die Umsetzung des Hydroxyketons der Formel IV zum Hydroxyketimin der Formel I durchführt.

Die erhaltene Verbindung der Formel I kann erwünschtenfalls in ihre Saureadditionssalze in an sich bekannter Weise überführt werden.

Als Lösungsmittel sind niedere Alkohole, wie Methanol oder Ethanol geeignet, wobei aus technischen Gründen Methanol bevorzugt wird.

Die Menge des Lösungsmittels ist dabei nicht begrenzt. Aus Zweckmäßigkeitsgründen kann man die 5- bis 10fache Menge an Alkohol verwenden.

Das Molverhältnis der Reaktionspartner ist ebenfalls variabel, doch sollte man mindestens pro Mol α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton der Formel II 1 bis 3 Mol Methylamin einsetzen.

Die Reaktionszeiten sind von den gewählten Reaktionsbedingungen abhängig und schwanken zwischen mehreren Tagen bei Raumtemperatur und 5 bis 20 Stunden bei erhöhter Temperatur. Der Fortgang der Umsetzung kann titrimetrisch verfolgt werden. Dies ist ein besonderer Vorzug des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Aufarbeitung der Reaktionslösung kann auf verschiedene Weise erfolgen.

So kann man die Lösung in die 4- bis 6fache Menge Wasser (bezogen auf die eingesetzte Lösungsmittelmenge) gießen und das dabei ausfallende α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton der Formel I absaugen. Zur Verringerung der Lösungsmittelmenge ist es aber auch möglich, den als Lösungsmittel verwendeten Alkohol nach beendeter Reaktion weitgehend abzudestillieren und den Rückstand in die 4- bis 6fache Menge Wasser (bezogen auf das Volumen des Rückstandes) zu geben. Wie oben gewinnt man hierbei die Verbindung der Formel I durch Absaugen.

Man gelangt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren also ohne Isolierung und Reinigung der Zwischenprodukte in einem Zug von dem α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton der Formel II zu dem gewünschten α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin der Formel I.

Die Ausbeuten an α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin liegen dabei über 90% (bei Isolierung des Produktes als Base) bzw. bei 75–80% (bei Isolierung des Produktes in Form seiner Salze) bezogen auf eingesetztes α -Bromcyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton.

Das α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin fällt dabei in so hoher Reinheit an, daß es unmittelbar, sofern es gewünscht wird, in seine Salze überführbar ist.

Die Herstellung der Salze aus der erhaltenen Verbindung der Formel I kann nach an sich bekannten Verfahren auf zweierlei Weise geschehen, indem man entweder das α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton-N-methylimin in der 4- bis 6fachen Menge eines organischen Lösungsmittels, zum Beispiel Toluol oder Aceton, löst und Chlorwasserstoff bis zur sauren Reaktion einleitet oder mit einer entsprechenden Menge isopropanolischer Salzsäure versetzt. Dabei fällt das Hydrochlorid aus und kann durch Absaugen isoliert werden. An Stelle von Chlorwasserstoff oder Salzsäure können auch andere Säuren in gleicher Weise zur Salzbildung verwendet werden.

Die Verwendung wäßriger Methylaminlösungen ist für den Fachmann nicht vorhersehbar. Denn bei der Reaktion des α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton mit dem Amin entsteht als zweites Reaktionsprodukt Wasser und somit sollten wäßrige Lösungen das Reaktionsgleichgewicht in Richtung der Ausgangsprodukte verschieben.

Erst durch diese Verwendbarkeit wäßriger Amine wird jedoch das vorliegende erfindungsgemäße Eintopfverfahren möglich, nach welchem das zunächst in an sich bekannter Weise gewonnene α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton der Formel IV unmittelbar in der bei der Hydrolyse des Ketals anfallenden alkoholisch-wäßrigen Lösung weiterverarbeitet werden kann, während bei den bisher bekannten Arbeitsweisen die Isolierung und Reinigung (insbesondere die Trocknung) der Zwischenprodukte wenigstens auf der Stufe des α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-ke-ton unumgänglich war.

Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt gegenüber den bekannten technischen Lösungen folgende Vorteile:

- An Stelle des reinen verflüssigten Methylamins können dessen wohlfeile wäßrigen Lösungen eingesetzt werden,
- Es ist nicht erforderlich, mit Rücksicht auf den niedrigen Siedepunkt des reinen Methylamins, für die Reaktion Temperaturen zwischen –60 und –30°C zu erzeugen, sondern es kann bei den leicht realisierbaren Temperaturen zwischen 20 und 70°C gearbeitet werden.
- Für die Umsetzung werden keine Autoklaven benötigt. Es kann in einfachen Laborkolben, Hängegefäßen oder Kesseln gearbeitet werden.
- Die Reaktion kann leicht durch Bestimmung der verbrauchten Methylaminmenge durch Titration kontrolliert und verfolgt werden. Das Amin braucht nur in geringem Überschuß eingesetzt zu werden.

- Das Verfahren ist auch auf rohes α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton anwendbar, das in einem Zug aus dem α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton gewinnbar ist und unmittelbar ohne Isolierung weiterverarbeitet werden kann
- Die Verbindung der Formel I fällt so sauber an, daß sie ohne jede Zwischenreinigung in ihre Salze überföhrbar und gegebenenfalls in dieser Form für weitere Umsetzungen geeignet ist

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

143,8 g (0,5 Mol) α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton in 500 ml Methanol werden zum Sieden erhitzt und mit 117 ml (0,52 Mol) einer methanolischen Natriummethylatlosung (10,2 g Na/100 ml) versetzt (rasches Zutropfen). Man erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß, wobei ein pH-Wert von 7–9 erreicht wird. Hierbei entsteht das 2-Methoxy-2-[o-chlorphenyl]-1-oxaspiro-[2,4]heptan. Nach Entfernen des Heizbades wird zu der Reaktionslösung vorsichtig eine Mischung aus 10 ml konzentrierter Salzsäure und 30 ml Wasser getropft. Anschließend erhitzt man das Reaktionsgemisch 2 Stunden unter Rückfluß, wobei das α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton entsteht. Nun wird auf 55°C gekühlt und mit 115 ml (1,15 Mol) Methylaminlösung 18 Stunden gerührt. Danach gibt man die erkaltete Lösung in 2,7 l Wasser. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Man erhält so ca. 110 g $\pm$ 93% der Theorie (bezogen auf α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton) an α -Hydroxycyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylimin, Fp. 59–61°C, in Form eines hellgelben, mikrokristallinen Produktes. Dieses wird in 600 ml Aceton gelöst und mit 127 ml (0,5 Mol) isopropanolischer Salzsäure (145 g/l) versetzt. Dabei fällt das Hydrochlorid des α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylamins aus. Es wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet.

Man erhält 110,6 g $\pm$ 77% der Theorie (bezogen auf α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton), Fp. 169–174°C (Zersetzung).

Beispiel 2

Ein nach Beispiel 1 erhaltenes Reaktionsgemisch wird nach beendeter Reaktion mit Methylamin wie folgt aufgearbeitet. Man rührt die erkaltete Lösung in ein Gemisch aus 1,5 l Wasser und 600 ml Toluol ein und trennt danach die toluenische Phase ab. Diese wird über Natriumsulfat getrocknet und mit 127 ml (0,5 Mol) isopropanolische Salzsäure (145 g/l) versetzt. Das dabei ausfallende Hydrochlorid des α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylamins wird abgesaugt, gut mit Aceton gewaschen und getrocknet. Nach Eindestillieren der Mutterlauge erhält man eine zusätzliche Menge an Produkt. Man erhält 107,0 g $\pm$ 78,2% der Theorie, Fp. 170–175°C.

Beispiel 3

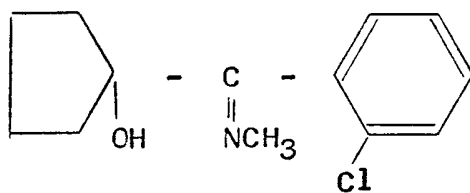
In gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben kann die Reaktion der wäßrigen Methylaminlösung auch bei anderen Temperaturen durchgeführt werden.

So erhält man bei 20°C und einer Reaktionszeit von 5 Tagen 75% bzw. bei 70°C (Rückflußtemperatur) in 8 Stunden 72% α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylimin-hydrochlorid.

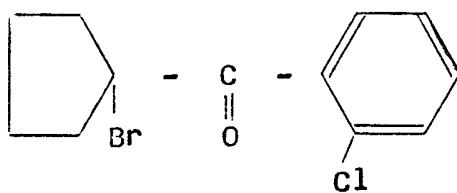
Beispiel 4

3,45 kg (12 Mol) α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton werden in 12 l Methanol zum Sieden erhitzt und langsam mit 3,0 l methanolischer Natriummethylatlosung (Gehalt 96,6 g Na/l, hergestellt durch Lösen von 504 g Atznatron in 3,0 l Methanol) versetzt. Anschließend hält man 1 Stunde unter Rückfluß und arbeitet dann analog Beispiel 1 weiter. Es werden 2,58 kg $\pm$ 78,5% der Theorie (bezogen auf eingesetztes α -Brom-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton) an α -Hydroxy-cyclopentyl-o-chlorphenyl-keton-N-methylimin-hydrochlorid erhalten, wobei die Hydrochloridbildung aus der Base gemäß Beispiel 2 erfolgte.

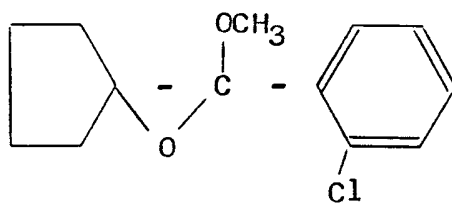
- 12 -



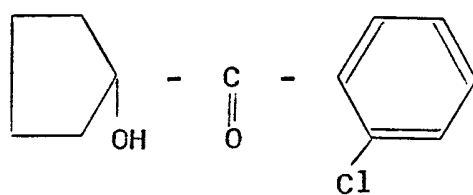
I



II



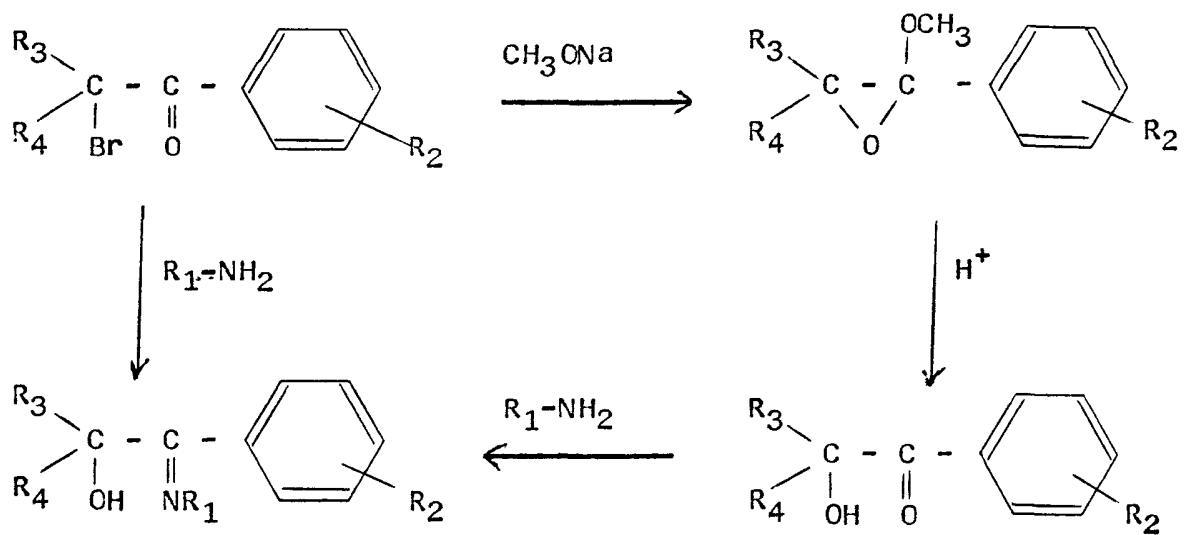
III



IV

- 13 -

Reaktionsschema 1



Reaktionsschema 2

