



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

210692

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/06
C 07 C 13/36
C 07 C 15/06

(22) Přihlášeno 04 07 79
(21) (PV 4719-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 06 07 78
(922407) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 29 05 81

(45) Vydáno 15 07 84

(72)

Autor vynálezu

KOLLMEYER WILLY DIETRICH, MODESTO, CALIFORNIE (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B. V., HAAG
(Nizozemsko)

(54) Způsob výroby 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu

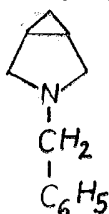
1

Vynález se týká způsobu výroby 3-benzyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]hexanu.

2-karboxy-3-azabicyklo[3.1.0]hexan a ně-
které z jeho solí a esterů mají velmi cenné
biologické vlastnosti, neboť jsou schopny
sterilovat samčí prašníky rostlin. 3-azabi-
cyklohexanový kruh se však velmi obtížně
syntetizuje.

Nyní bylo zjištěno, že 3-benzyl-3-azabi-
cyklo[3.1.0]hexan, jenž je novou sloučenin-
ou, může být syntetizován a použit jako
meziprodukt pro přípravu 2-karboxy-3-aza-
bicyklo[3.1.0]hexanu a jeho derivátů.

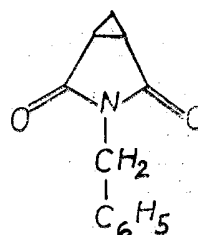
Vynález proto popisuje novou sloučeninu
3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan vzorce I.



(I)

Vynález rovněž skýtá způsob výroby této
sloučeniny, který se vyznačuje tím, že se
3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-
dion, vzorce II

2



(II)

nechá reagovat s komplexním aluminium-
hydridem jakožto komplexním činidlem,
čímž se selektivně zredukuje obě karbony-
lové skupiny. Sloučenina vzorce II je rov-
něž novou sloučeninou.

Výhodnými redukčními činidly jsou lithi-
umaluminiumhydrid a zejména natrium-bis-
-(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid ane-
bo natriumaluminiumdiethylhydrid.

Vhodně se použije nadbytku aluminium-
hydridu jakožto redukčního činidla. Podle
toho, kterého redukčního činidla se použije,
může se pracovat až s šestinásobným, vý-
hodně až s dvojnásobným nadbytkem. Vý-
hodně se použije 10 až 40%, například 20
až 40% nadbytku. Je možno pracovat s ja-
kýmkoliv vhodným rozpouštědlem, napří-

klad s aromatickým uhlovodíkem, jako je toluen, nebo s některým etherem. Hydridy jakožto redukční činidla jsou často komerčně dostupné v podobě roztoků nebo disperzí v kapalných uhlovodících. Těchto produktů lze použít přímo, poněvadž uhlovodíky nejsou uvedené reakci na závadu; je však též možno uhlovodík odstranit. Redukce se výhodně provádí smísením reakčních složek a zahříváním směsi za míchání při mírně zvýšené teplotě, například v rozmezí od 50 do 120°C. Výhodně se reakční složky na začátku smísí při nízké teplotě, například při teplotě v rozmezí od 0 do 15°C, a pak se společně zahřívají. Na výslednou směs se pak vhodně působí vodou nebo vodným roztokem zásady alkalického kovu, aby se rozložil nadbytek redukčního činidla, a reakční směs se pak zfiltruje k odstranění anorganických solí a zbaví se rozpouštědla odehnaním, čímž se získá vyráběný surový produkt, z něhož je možno izolovat čistý produkt běžnými postupy. Alternativně může být výhodné oddělení fází od sebe.

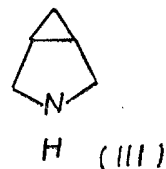
Sloučenina vzorce II se může připravit tím, že se nechá kyselina cis-1,2-cyklopropan-dikarboxylová nebo její anhydrid reagovat s benzylaminem. S výhodou se na kyselinu nebo její anhydrid působí prakticky ekvimolárním množstvím benzylaminu při mírně zvýšené teplotě, například při teplotě v rozmezí od 150 do 200°C. Reakce se popřípadě může provádět v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například ve vodě, nebo bez rozpouštědla; voda se oddestiluje z reakční směsi v průběhu reakce. Výhodně se reakce provádí v přítomnosti rozpouštědla, kterým je azeotropní činidlo, takže se voda může takto odstranit během reakce. Obzvláště výhodný je xylene. Produkt se popřípadě může izolovat z výsledné reakční směsi jakýmkoliv vhodným postupem, například odstraněním popřípadě ještě přítomné vody, která nebyla oddestilována v průběhu reakce, a vlitím surového produktu (obvykle olejovité kapaliny) do vhodného kapalného prostředí, například do isopropylalkoholu, v němž je vyráběný produkt nanejvýš pouze nepatrně rozpustný, který však je rozpouštědlem pro popřípadě nereagované výchozí látky a případné vedlejší produkty. Alternativně je možno produkt nechat dále reagovat in situ.

Použije-li se jako výchozí látky volné kyseliny cis-1,2-cyklopropan-dikarboxylové místo jejího anhydridu, může to být ve směsi s trans-kyselinou, aniž to má jakýkoliv nepříznivý účinek na průběh reakce, poněvadž trans-kyselina vytváří polymer, který je možno odstranit v libovolném vhodném stupni reakce. Výhodně se postupuje tak, že se směs cis- a trans-kyselin dehydratuje za vzniku cyklického cis-anhydridu a polymerního trans-anhydridu, načež se cis-anhydrid oddestiluje a použije v následné reakci.

Kyselinu 1,2-cyklopropan-dikarboxylovou

a její anhydrid je možno připravit zpracováním diesteru kyseliny, jak je to popsáno v časopisu Journal of the American Chemical Society, sv. 80, str. 6568-6572 (1958).

Sloučenina vzorce I se může přeměnit v 3-azabicyklo[3.1.0]hexan vzorce III



hydrogenolýzou N-benzylové vazby. Tato hydrogenolýza se vhodně provádí katalytickou hydrogenací za použití ušlechtilého kovu, s výhodou paladia, jakožto katalyzátoru. Benzylová sloučenina se hydrogenolyzuje za mírných podmínek, výhodně použitím palladia na aktivním uhlí jakožto katalyzátoru. Obvykle se vhodně pracuje za teploty místnosti, například za teploty do 50°C nebo i poněkud vyšší. Vhodné přetlaky vodíku jsou v rozmezí od 0,15 do 3 MPa, například od 0,25 do 0,7 MPa. Velmi vhodné mohou být nízké přetlaky, například od 0,15 do 0,2 MPa. Vhodná rozpouštědla zahrnují nižší alkanoly, například ethanol, nebo zejména methanol.

Izolování 3-azabicyklo[3.1.0]hexanu je možno usnadnit tím, že se tato sloučenina přemění v hydrochlorid, který je netěkavý.

3-azabicyklo[3.1.0]hexan je možno přeměnit v 2-karboxy-3-azabicyklo[3.1.0]hexan postupem popsaným v popise vynálezu k čs. patentu č. 210 691.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení. V těchto příkladech byla identita meziproduktů a výsledných produktů potvrzena příslušnými chemickými a spektrálními analýzami.

Příklad 1

(A) Příprava kyseliny (cis,trans)-1,2-cyklopropan-dikarboxylové

V nepřítomnosti vlhkosti se na směs 43,3 gramu (1,01 molu) 56% disperze hydridu sodíku v minerálním oleji se 200 ml toluenu působí 10 až 20 ml směsí 100,1 g (1 mol) ethylakrylátu se 122,6 g (1 mol) ethylchloracetátu, načež se přikape několik kapek ethanolu. Po počáteční fázi v trvání asi 1 hodiny se začne vyvíjet plyn a vzniká teplo. Pak se opatrně přikape zbytek směsi esterů, přičemž se reakční směs chladí ledovou lázní tak, aby se udržovala reakční teplota v rozmezí od 30 do 38°C. Po skončení přidávky, což si vyžádá 4 hodiny, se reakční směs ochladí, promyje vodou a vysuší síranem hořečnatým. Destilací se získá diethyl-(cis,trans-1,2-cyklopropan-dikarboxylát v podobě bezbarvé kapaliny o teplotě varu v rozmezí od 78 do 89°C za tlaku 93,32 Pa. (Údaje v literatuře: teplota varu v roz-

mezi od 50 do 90 °C za tlaku 133,3 Pa).

Zmýdelnění 190,1 g (1,02 molu) diethyl-(cis,trans)-1,2-cyklopropandikarboxylátu se dosáhne pomocí 116,0 g (2,90 molu) hydroxidu sodného v 780 ml vody zahříváním při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Po odstranění ethanolu v rotační odparce se zbývající roztok okyslí přidáním malého nadbytku 12 N kyseliny chlorovodíkové (268 ml, 3,2 molu). Výsledná směs se odpaří do sucha. Tuhý zbytek se třikrát extrahuje vždy 500 ml horkého ethylacetátu. Odpařením rozpouštědla z extraktů vysušených síranem hořečnatým se získá kyselina (cis,trans)-1,2-cyklopropandikarboxylová o teplotě tání v rozmezí od 108 do 128 °C (za vývoje plynu).

(B) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dion

Směs 123,1 g (0,984 molu) kyseliny (cis,trans)-1,2-cyklopropandikarboxylové, 100 ml vody a 105,5 g (0,984 molu) benzylaminu se zahřívá při teplotě 180 °C po 2 hodiny, přičemž voda oddestiluje. Směs se pak poněkud ochladí a teplá směs se pomalu vlije do 1000 ml isopropylalkoholu. Poté se reakční směs důkladně ochladí a zfiltruje, čímž se získá nečistý 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dion o teplotě tání v rozmezí od 90 do 150 °C. Hlavním vedlejším produktem je necyklická látka, vzniklá z trans-isomeru kyseliny, která se jen nesnadno odděluje od 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dionu. Není však na překážku následné redukci 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dionu, avšak vytváří vedlejší produkt, od něhož se 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan [stupeň C (i)] snadno oddělí.

(C) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan

(i) K ledem chlazené suspenzi 105,6 g (1,59 molu) 57,2% lithiualuminiumhydridu v minerálním oleji dispergovaném ve 2000 ml tetrahydrofuranu se za míchání po částech přidá 142,3 g (0,707 molu) produktu ze stupně (B), tj. 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dionu, přičemž se teplota směsi udržuje pod nebo na 15 °C. Směs se pak opatrně zahřeje na teplotu varu a zahřívá pod zpětným chladičem po 4 hodiny, načež se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Pak se během 3 hodin přidá 200 mililitrů 50% roztoku hydroxidu sodného, načež následuje přídavek 150 ml vody. Ke směsi se rovněž přidá filtrační pomůcka (Celite) a směs se zfiltruje k odstranění anorganických solí. Filtrát se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se předdestiluje v přítomnosti několika kapek prostředku proti pění (Dow Corning Antifoam A), čímž se získá 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan o teplotě varu v rozmezí 73 až 74 °C za tlaku 1,33 Pa.

(ii) 63,2 g (0,486 molu) kyseliny (cis,

trans)-1,2-cyklopropandikarboxylové se po částech přidá ke 150 ml thionylchloridu. Vzniklá směs se zahřívá pod zpětným chladičem po 1 hodinu, načež se nadbytek thionylchloridu odežene. Zbytek se předdestiluje, čímž se získá anhydrid kyseliny cis-1,2-cyklopropan-dikarboxylové o teplotě varu 134 °C za tlaku 1,33 kPa. Ke 2,24 g (0,02 molu) anhydridu kyseliny cis-1,2-cyklopropan-dikarboxylové se opatrně přidá 2,14 g (0,02 molu) benzylaminu; reakce je velmi exotermní. Směs se zahřívá při teplotě 180 °Celsia po 2 hodiny. Po ochlazení se zbytek překrystaluje z isopropylalkoholu, čímž se získá 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dion v podobě bílých jehliček o teplotě tání 90 až 91 °C. Ke 48,7 g (0,25 molu) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dionu se přidá roztok 305 ml (1,09 molu) 70% natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridu v benzenu, ochlazený na teplotu 0 °C a zředěný 600 ml etheru. Směs se míchá 30 minut při teplotě 0 °C, načež se zahřívá pod zpětným chladičem 3 hodiny. Pak se směs ponechá stát přes noc při teplotě místnosti, nadbytek hydridu kovu se rozruší opatrným přidáním studené vody a po přidání křemeliny (Celite) se zfiltruje. Etherová vrstva se odstraní a vodá vrstva se extrahuje etherem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým. Ether a 2-methoxyethanol se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan jakožto olejovitá kapalina. Po předestilování má tato sloučenina teplotu varu v rozmezí od 79 do 80 °C za tlaku 1,33 Pa.

(D) 3-azabicyklo[3.1.0]hexan

Katalytická hydrogenace (2,05 g, 10% palladia na aktivním uhlí) 40,5 g (0,234 molu) nedestilovaného 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, získaného postupem popsaným v odstavci (ii), ve 150 ml ethanolu se provede přes noc v Parrově přístroji (počáteční přetlak 0,45 MPa, teplota místnosti). Po odfiltrování katalyzátoru se ethanol frakcionovaně oddestiluje ve Vigreuxově koloně o výšce 40 cm. Získaný produkt obsahuje ethanol v množství zjiitelném nukleárním magnetickým rezonančním spektrem. Jímají se dvě frakce: o destilačním rozmezí od 104 do 110 °C, 7,73 g, čistota 84 %, a o destilačním rozmezí od 110 do 114 °C, 9,00 gramů, čistota 94 %. Poměrná množství 3-azabicyklo[3.1.0]hexanu a znečišťujícího ethanolu v těchto frakcích se stanoví nukleární magnetickou rezonanční analýzou.

(E) Hydrochlorid 3-azabicyklo[3.1.0]-hexanu

82,6 g (0,476 molu) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, připraveného postupem popsaným v odstavci (Ci), se ve 100 ml bezvodého alkoholu katalyticky hydrogenuje (4

gramy 10% palladia na aktivním uhlí) v Parrově přístroji po dobu 5 dní při teplotě místnosti, přičemž přetlak vodíku se udržuje na 0,45 MPa. Pak se katalyzátor odstraní, přidá se 39,7 ml (0,476 molu) koncentrované kyseliny chlorovodíkové a roztok se zahustí za sníženého tlaku. Poslední stopy vody a ethanolu se odstraní azeotropickou destilací s benzenem, čímž se získá hydrochlorid 3-azabicyklo[3.1.0]hexanu o teplotě tání v rozmezí 158 až 161 °C. Rozetřením této látky se studeným isopropylalkoholem se získá analytický vzorek o teplotě tání v rozmezí od 161 do 163 °C (za vývoje plynu).

Příklad 2

(A) Cis- a trans-diethylcyklopropan-1,2-dikarboxylát

Skleněný reaktor o objemu 50 litrů, opatřený míchadlem, plnicí nálevkou, topným pláštěm a chladičem, se propláchne dusíkem. Pak se do něho vnese 6360 g (132,5 molu) 50% hydridu sodíku v oleji, který se 3X promyje, nejprve 5 litry, pak 2,5 litru a nakonec 3 litry bezvodého toluenu, přičemž se rozpouštědlo postupně odstraní. Po přidání 6 litrů bezvodého toluenu následuje přidávek části (1 litru) směsi 16,2 kg (132,5 molu) ethylchloracetátu, 13,25 kg (132,5 molu) ethylakrylátu stabilizovaného 0,02 % hydrochinonu a 12 litrů bezvodého toluenu. Vzniklá suspenze se míchá a přidávají se 3 ml bezvodého ethanolu jakožto iniciátoru, aby se co nejvíce zkrátila iniciační fáze. Asi za 1 hodinu reakce začne probíhat. Reakční směs se chladí směsí isopropanolu a tuhého kyslíčnicku uhlíčitého, čímž se vnitřní teplota sníží na 10 °C. Pak se pokračuje v přidávání směsi esterů s toluenem takovou rychlostí, aby se teplota uvnitř reaktoru udržela v rozmezí od 10 do 20 °C, přičemž teplota chladičí lázně je v rozmezí -20 až 40 °C. Přidání celého množství si vyžadá 11,5 hodiny a reakce je v podstatě skončena po dalších 2 hodinách.

Obsah reaktoru se pak míchá přes noc, načež se ochladí na teplotu 5 °C a pomalu se přidá roztok 1,5 litru (26 molů) ledové kyseliny octové ve 3 litrech toluenu, čímž se hodnota pH upraví přibližně na 6. Tato směs se pak za intenzivního míchání pomalu vlije do nádoby o objemu 100 litrů, která obsahuje 12,5 litru vody, 10 kg drceného ledu a 4,5 litru koncentrované kyseliny chlorovodíkové.

Během tohoto postupu se udržuje vysoká kyselost. Za účelem snazší manipulace se přidá dalších 25 litrů vody. Jednotlivé fáze se od sebe oddělí a organická fáze se promyje 10 litry demineralizované vody. Spojená vodná fáze se extrahuje 5 litry toluenu. Toluén se odstraní v rotační odparce při teplotě 60 °C za tlaku 3,33 kPa, čímž se získá 27,9 kg surového produktu, u něhož poměr cis/trans činí 75/25.

Claisenovou destilací se získá 18,08 kg směsi cis- a trans-diethylcyklopropan-1,2-dikarboxylátu (poměr cis/trans = 72/28 o teplotě varu v rozmezí od 75 do 90 °C za tlaku 66,67 až 133,3 Pa. Výtěžek odpovídá 73 %, vztaženo na výchozí estery.

(B) Anhydrid kyseliny cyklopropan-1,2-dikarboxylové

Ve skleněném reaktoru o objemu 100 litrů se za míchání zahřívá k varu 28,3 kg směsi diethylcyklopropan-1,2-dikarboxylátů (cis/trans = 72/28, 152,2 molu), 70 litrů (1818 molů) 98% kyseliny mravenčí a 610 mililitrů (11,2 molu) 98% koncentrované kyseliny sírové. Vzniklý ethylformiát se oddestiluje. Pak se reakce přeruší a směs se přes noc ponechá zchladnout. Pro zneutrálizování kyseliny sírové jakožto katalyzátoru se pak přidá 1,7 kg (25 molů) mravenčanu sodného a vzniklá kyselina mravenčí se odstraní za sníženého tlaku v rotační odparce; v tomto stupni váží surová směs kyselin, obsahující síran sodný, 22,7 kg. Surové kyseliny se rozpustí při teplotě v rozmezí 40 až 50 °C ve 40 litrech anhydridu kyseliny octové a přidáním tohoto roztoku za míchání k 10 litrům anhydridu kyseliny octové, udržovaného při teplotě 135 °C se dosáhne dehydrativní cyklizace. Toto si vyžadá 1,5 hodiny a reakce se dokončí zahříváním při teplotě v rozmezí od 125 do 140 °C po další 1 hodinu. Po ochlazení na teplotu 20 °C se nerozpustné podíly (síran sodný) odstraní filtrací přes Celitovou filtrační hmotu. Kyselina octová a nadbytek anhydridu octového se odstraní v rotační odparce za sníženého tlaku.

Claisenovou destilací se po odstranění lehkých podílů získá 10,4 kg (92,9 molu) anhydridu kyseliny cyklopropan-1,2-dikarboxylové o teplotě varu v rozmezí od 105 do 120 °C za tlaku v rozmezí od 26,66 do 133,3 Pa, kterýžto anhydrid ochlazením snadno vykristaluje (teplota tání v rozmezí od 55 do 60 °C). Výtěžek při acidolýze a dehydrataci činí 85 %, vztaženo na obsah cis-isomeru v diesteru kyseliny cyklopropan-1,2-dikarboxylové. Množství podílů na dně kolony činí 5,19 kg; tvoří je polymerní trans-anhydrid.

(C) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]-hexan-2,4-dion

Do reakční nádoby o objemu 10 litrů, opatřené míchadlem, se vnese 3,37 kg (30,1 molu) anhydridu kyseliny cyklopropan-1,2-dikarboxylové a teplota se zvýší na 75 °C. Zahřívání se přeruší a opatrně se přidá 3,22 kilogramu (30,1 molu) benzylaminu. Během 1 hodiny se teplota zvýší na 160 °C, kdy se přidají 2 kg. V zahřívání se pokračuje, čímž se teplota udržuje v rozmezí od 155 do 165 °Celsia, zatímco se z reakční směsi odstra-

ňuje voda v mírném proudu dusíku v Dean-Starkově přístroji.

Přídavek benzylaminu je ukončen po 2,25 hod. a reakce se dokončí zahříváním při teplotě v rozmezí od 175 do 180 °C po dalších 1,5 hodiny. Obsah reaktoru se ponechá zchladnout na 110 °C, načež se za míchání přidá 12,5 litru isopropanolu. Po ochlazení na 10 °C se vzniklý produkt odfiltruje. Sušením na vzduchu se získá 5,44 kg (27,1 molu) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dionu o teplotě tání v rozmezí od 93 do 95 °C. Výtěžek činí 90 %, vztaženo na anhydrid kyseliny cyklopropan-1,2-dikarboxylové.

(D) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan

Smaltovaný reaktor o objemu 250 litrů, opatřený kotvovým míchadlem, se propláchne dusíkem, načež se do něho vnese natrium-bis-(2-methoxy-ethoxy)aluminium-dihydrid (63 kg, 61,5 litru 70% (hmot./objem.) v toluenu, 212,5 molu) a 25 litrů azeotropicky bezvodého toluenu, a obsah reaktoru se pak zahřeje na teplotu 60 °C. 17,1 kg (85 molů) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dionu se při teplotě 60 °C rozpustí v 85 litrech bezvodého toluenu a přidá během 3,5 hodiny k redukčnímu činidlu bez vnějšího zahřívání. Teplota se během této doby zvýší ze 60 na 110 °C. Reakce se dokončí ponecháním při 110 °C po dobu 30 minut. Po ochlazení na teplotu 10 °C se pomalu přidá roztok 8,5 kg (212,5 molu) hydroxidu sodného v 80 litrech vody. Po přidání počátečního 1,5 litru ustane vývoj vodíku a teplota se snadno udržuje v rozmezí od 15 do 25 °C chlazením vodou. Přidání veškerého množství roztoku hydroxidu sodného si vyžádá 1,5 hodiny.

Organická vrstva se pak promyje 30 litry demineralizované vody a spojené vodné vrstvy se znovu extrahují 10 litru toluenu.

Odstraněním rozpouštědla v rotační odparce se získá 15,48 kg surového produktu.

Claisenovou destilací se získá 13,57 kg (78,4 molu) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu o teplotě varu v rozmezí od 95 do 100 °C za tlaku 26,66 až 66,66 Pa, což odpovídá výtěžku 92 %.

(E) 3-azabicyklo[3.1.0]hexan

250 g aktivního uhlí s obsahem 5% paladia se suspenduje v 1,2 litru methanolu, ochlazeného na teplotu -70 °C. Do autoclávu z nerezavějící oceli o objemu 10 lit-

rů, opatřeného kotvovým míchadlem, se vnese 2,6 kg (15,0 molu) 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, suspenze katalyzátoru a další 4 litry methanolu. Pak se reaktor uzavře, třikrát propláchne dusíkem, dvakrát vodíkem a nakonec se do něho natlačí vodík až do přetlaku 1,8 MPa. Po 4 hodinách se přetlak zvýší na 2,8 MPa, na kteréžto hodnotě se ponechá přes noc. Po 21 hodinách se dosáhne 95% konverze výchozí látky. Po dalších 4 hodinách reakce (celkem 25 hodin) se dosáhne úplné konverze 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu.

Poté se katalyzátor odfiltruje a promyje methanolem, načež se oddestiluje azeotropická směs toluenu a methanolu. 3-azabicyklo[3.1.0]hexan se získá v 95% výtěžku. Po celou dobu se pracuje v atmosféře dusíku.

Příklad 3

(A) Příprava 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dionu

K 13,5 litru xylenu se přidá 17,9 kg (160 molů) anhydridu kyseliny cyklopropan-1,2-dikarboxylové a směs se zahřeje na teplotu 80 °C. Pak se během 1,25 hodiny přidá 16,7 kilogramu (156 molů) benzylaminu a teplota směsi se nechá vystoupit na 154 °C. Reakční směs se pak po dalších 2,25 hodiny zahřívá pod zpětným chladičem, načež se přidá 60 litrů toluenu a směs se znovu zahřívá pod zpětným chladičem po další 4 hodiny.

(B) Příprava 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu

V atmosféře dusíku se míchá 158 kg hmot. 25% roztoku natriumaluminiumdiethylhydridu (359 molů, 39,5 kg) v toluenu a během 2,5 hod. se při teplotě 60 °C přidá roztok, získaný postupem popsáním v odstavci (A). Směs se pak míchá další hodinu při teplotě 90 °C, načež se ponechá zchladnout na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje přes noc.

Během 4 hodin se pak opatrně přidá 14,4 kilogramu (360 molů) hydroxidu sodného ve 100 litrech vody. Vodná vrstva se oddělí, promyje toluenem a spojené organické extrakty se promyjí vodou. Rozpouštědlo se odstraní v rotační odparce a zbytek se predestiluje. Tím se získá 24,2 kg 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu, což odpovídá výtěžku 87 % teorie ve stupních (A) a (B).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 3-benzyl-3-azabicyklo-[3.1.0]hexanu, vyznačující se tím, že se 3-benzyl-3-azabicyklo[3.1.0]hexan-2,4-dion nechá reagovat s komplexním aluminiumhydridem jakožto redukčním činidlem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako redukčního činidla použije

lithiumaluminiumhydridu, natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydridu nebo natriumaluminiumdiethylhydridu.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 50 do 120 °C.