



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 357 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27.10.1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 207/12

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 328 303 4

(22) 05.05.89

(44) 31.10.91

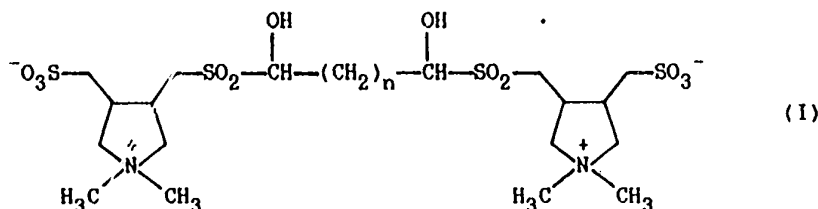
(71) Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE

(72) Ohme, Roland, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Ballschuh, Detlef, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Seibt, Horst, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE

(73) Akademie der Wissenschaften, Institut für Chemische Technologie, O - 1199 Berlin; Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Organische Chemie, O - 1199 Berlin, DE

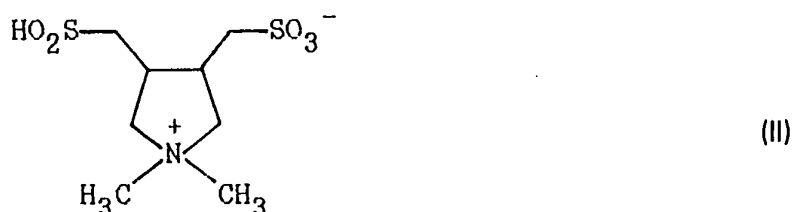
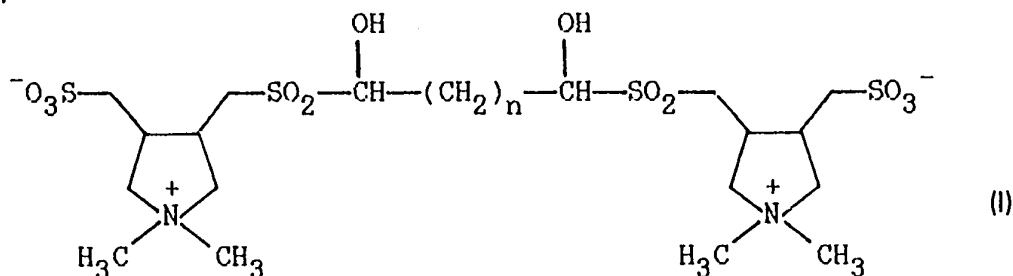
(74) Akademie der Wissenschaften, Institut für Chemische Technologie, Rudower Chaussee 5, O - 1199 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Bis-hydroxyalkylsulfonylmethylpyrrolidinium-sulfobetainen

(55) Sulfobetaine; Pyrrolidinium-sulfobetaine; Sulfone;
Sulfobetainsulfone; Hydroxyalkylsulfone; Sulfinsäure;
Dialdehyde(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Bis-hydroxyalkylsulfonylmethylpyrrolidinium-sulfobetainen.
1,1 Dimethyl-3-sulfinsäuremethyl-4-sulfomethyl-pyrrolidini-
umbetain läßt sich in wäßriger Lösung im Molverhältnis 2:1
mit aliphatischen Dialdehyden in guten Ausbeuten zu
neuenBis-hydroxyalkylsulfonylmethyl-pyrrolidinium-sulfobetainen
der Formel (I) umsetzen (n = 0 bis 3). Die Verbindungen der
Formel (I) sind funktionalisierte Sulfobetain-sulfone und
können als Zwischenprodukte für Sulfobetainsynthesen
eingesetzt werden. Formel (I)

Patentansprüche:

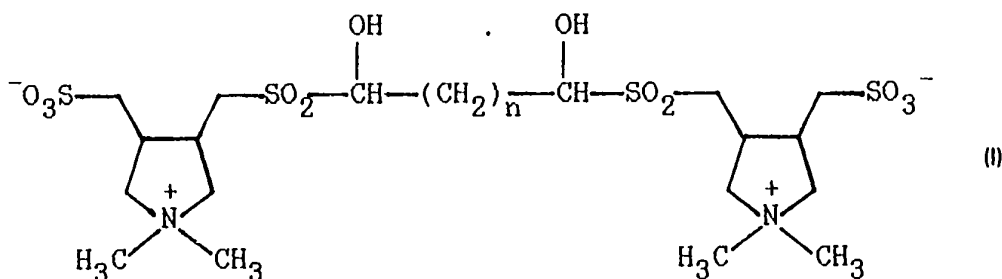
1. Verfahren zur Herstellung von Bis-hydroxyalkylsulfonilmethylpyrrolidinium-sulfobetainen der Formel (I), **gekennzeichnet dadurch**, daß 1,1-Dimethyl-3-sulfinsäuremethyl-4-sulfomethylpyrrolidiniumbetain der Formel (II) im Molverhältnis 2:1 in Wasser mit aliphatischen Dialdehyden im Temperaturbereich von 20°C bis zum Siedepunkt der wäßrigen Lösung umgesetzt wird.



2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 1,1-Dimethyl-3-sulfinsäuremethyl-4-sulfomethyl-pyrrolidiniumbetain der Formel (II) nach seiner Herstellung durch Sulfocyclosulfonierung und Freisetzung aus dem Natriumsalz nicht isoliert und als Feststoff eingesetzt, sondern als Lösung zu Bis-hydroxyalkylsulfonilmethyl-pyrrolidinium-sulfobetain der Formel (I) umgesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als aliphatischer Dialdehyd Glyoxal, Malondialdehyd oder Glutardialdehyd verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß bevorzugt im Temperaturbereich von 60°C bis zum Siedepunkt der wäßrigen Lösung gearbeitet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Bis-hydroxyalkylsulfonilmethyl-pyrrolidinium-sulfobetainen der Formel (I),



in welcher n Zahlen von 0 bis 3 bedeutet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dienen als multifunktionelle Zwischenprodukte für Synthesen.

Charakterisierung des bekannten Standes der Technik

Bis-hydroxyalkylsulfonilmethyl-pyrrolidiniumbetaine sind bisher noch nicht beschrieben worden. Synthesen anderer Hydroxyalkylsulfonilmethyl-pyrrolidine oder anderer Hydroxymethylsulfonilmethylbetaine sind ebenfalls nicht bekannt. Bekannt ist die Herstellung von Hydroxymethylsulfonen; diese sind jedoch, wenn sie von aliphatischen Sulfinsäuren abgeleitet werden, zersetzlich, thermisch empfindlich und nicht lagerstabil [L. Field und P. Settlage, J. Amer. chem. Soc. 73, 5870 (1951)].

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, 4-Sulfomethyl-pyrrolidinium-betain durch Einführung funktioneller reaktionsfähiger Gruppen in zu weiteren Synthesen polarer multifunktionaler Stoffe einsetzbare Zwischenprodukte zu überführen, welche reaktiv aber nicht zersetzlich sind und aufgrund polarer Strukturen und funktioneller Gruppen als Ausgangsmaterial für potentielle Wirkstoffe dienen können. Einfache Zugänglichkeit und eine ausreichende Haltbarkeit sollen die neuen Zwischenprodukte auszeichnen.

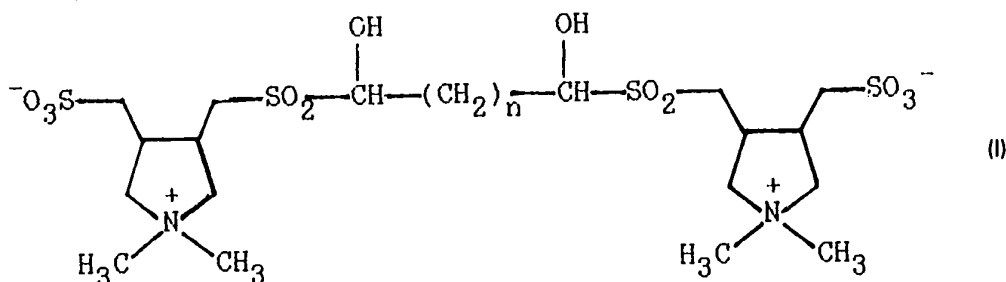
Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, den Ring des 1,1-Dimethyl-4-sulfomethyl-pyrrolidinium-betains in 3-Stellung mit reaktionsfähigen funktionellen Gruppen zu substituieren, welche die Verbindung als reaktives Zwischenprodukt einsetzbar machen, aber eine ausreichende Stabilität in Lösung oder beim Lagern in trockener Form garantieren.

Die Lösung der Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß durch Sulfocyclosulfonierung von Dimethyldiallylammonium-chlorid leicht zugängliches 1,1-Dimethyl-3-sulfinsäuremethyl-4-sulfomethyl-pyrrolidinium-betain der Formel (II)



(DD-A-1 225 128) in wäßrigem Medium im Temperaturbereich von 20°C bis zum Siedepunkt der wäßrigen Lösung, vorzugsweise im Temperaturbereich von 60°C bis zum Siedepunkt der wäßrigen Lösung, mit aliphatischen Dialdehyden im Molverhältnis 2:1 zu Bis-hydroxyalkylsulfonlmethyl-pyrrolidinium-sulfobetainen der Formel (I)



umgesetzt wird. Im Gegensatz zu bekannten aliphatischen Hydroxymethylsulfonen HOCH2SO2-Alkyl sind die Bis-hydroxyalkylsulfonlmethyl-pyrrolidinium-sulfobetaine der Formel (I) in Lösung und auch in fester Form überraschend stabil und lassen sich aufgabengemäß als reaktionsfähige Zwischenprodukte verwenden. Beim Auskristallisieren aus Wasser binden sie wechselnde Mengen Kristallwasser, so daß in der Regel (gerechnet auf den titrierbaren Schwefelgehalt) 75 bis 85%ige Produkte erhalten werden.

Als aliphatische Dialdehyde werden z.B. Glyoxal (OHC-CHO), Malondialdehyd (OHC-CH2-COH), Succindialdehyd (OHC-(CH2)2-COH) oder Glutardialdehyd (OHC-(CH2)3-CHO) verwendet.

Die Verbindungen Bis-hydroxyalkylsulfonlmethyl-pyrrolidiniumsulfobetaine der Formel (I) sind löslich in Wasser. Zur Erzielung guter Ausbeuten verfährt man erfindungsgemäß bei wiederholter Herstellung so, daß die Mutterlauge des vorhergehenden Reaktionsansatzes dem Ansatz als Reaktionsmedium zugefügt wird; durch diese Verfahrensweise lassen sich Ausbeuten im 2. Ansatz erhöhen. Unter technischen Bedingungen kann man auch so verfahren, daß die Sulfinsäure der Formel (II) nach der Herstellung nicht isoliert, sondern sofort zu Bis-hydroxyalkylsulfonlmethyl-pyrrolidiniumsulfobetainen der Formel (I) umgesetzt werden.

Durch Einwirkung von Alkalien werden die neuen Produkte der Formel (I) zersetzt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

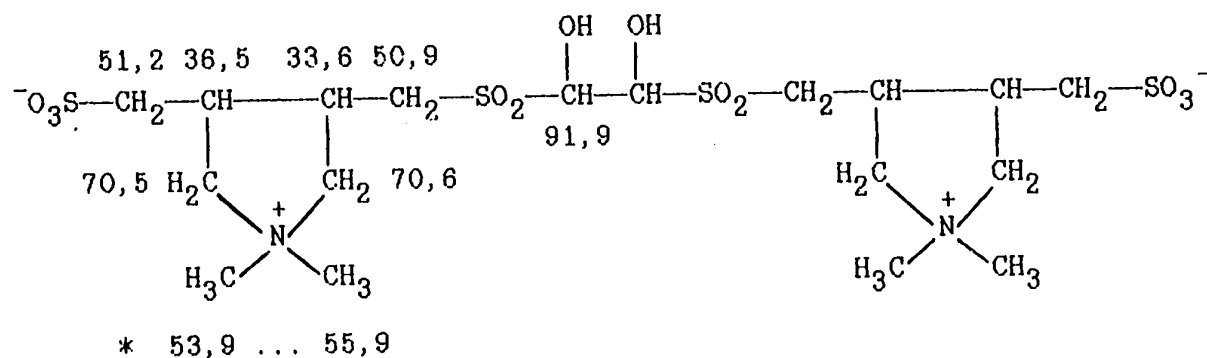
2:1 - Additionsprodukt mit Glyoxal

30,7 g (0,1 mol) 88%iges 1,1-Dimethyl-3-sulfinsäuremethyl-4-sulfomethyl-pyrrolidiniumbetain der Formel (II), hergestellt nach DD-A-1 225 128, werden mit 25 ml Wasser verdünnt und unter Rühren mit 5,7 ml (0,05 mol) 40%iger Glyoxallösung versetzt. Man erwärmt das Reaktionsgemisch zum Sieden, bis nach 5 min alles gelöst ist. Die Reaktionslösung wird in offener Schale abgekühlt und das leicht lösliche Produkt unter Abdunsten des Lösungswassers zur Kristallisation gebracht. Ausbeute nach Trocknen im Vakuum: 37 g, d. h., nach quantitativem Umsatz enthält das Reaktionsprodukt auch nach scharfem Trocknen noch 20% Wasser.

¹³C-NMR-Spektrum in D₂O, externer Standard TMS.

Die Zahlenangaben an den Atomsymbolen entsprechen den chemischen Verschiebungen in ppm.

▪ ¹⁴N-Quadrupol-Signalaufspaltung.



Beispiel 2

2:1 - Additionsprodukt mit Glutardialdehyd

169,4 g (0,5 mol) 80%iges technisches 1,1-Dimethyl-3-sulfinsäuremethyl-4-sulfomethyl-pyrrolidiniumbetain der Formel (II) werden mit 55,7 g (0,25 mol) 45%iger Glutardialdehydlösung und 340 g Wasser unter Rühren auf 70°C erwärmt, bis alles homogen gelöst ist. Man läßt einen Tag bei Raumtemperatur stehen, destilliert 150 ml Wasser im Vakuum ab, gibt 100 ml Ethanol zu und läßt bei gelegentlichem Umrühren kristallisieren. Das Bis-hydroxyalkylsulfonlmethyl-pyrrolidinium-sulfobetain der Formel I (mit n = 3) kristallisiert mit 2 mol Kristallwasser.

Ausbeute: quantitativ (194 g).