

401286

28



PATENTE DE INVENCION

401286

0900/F 350.12E.4.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ALQUILEN-2-AMINOMETIL-PIRROLIDINAS.

Solicitante FRATMANN S.A., entidad suiza, residente en 5, Chemin du Mont-Blanc, CH 1224 CHENE-BOUGERIES, Suiza.-

Int. Cl.: 007 D

5.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de 1-alquilen-2-amino-metil-pirrolidinas, a partir de 1-alquilen-2-pirroli-dona, cuyo procedimiento se caracteriza porque dicha 1-alquilen-2-pirrolidona se hace reaccionar con sulfa-

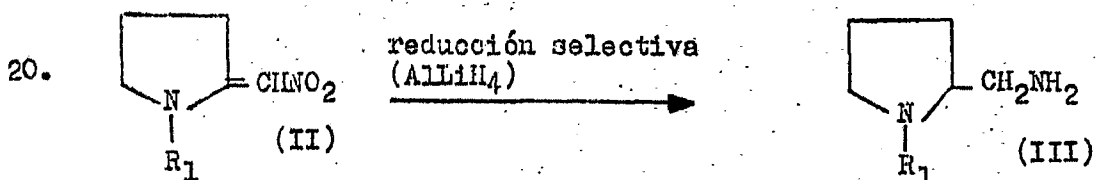
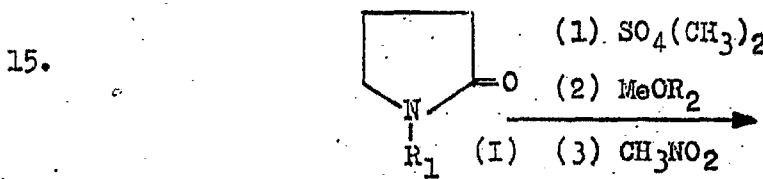
POOR QUALITY



to de dimetilo, después con un alcoholato de metal alcalino y a continuación con nitrometano, reduciéndose entonces selectivamente el grupo nitro de la 1-alkuilen-2-nitrometilen-pirrolidina así obtenida.

5. Esta reducción selectiva del grupo nitro de la 1-alkuilen-2-nitrometilen-pirrolidina se puede realizar, en forma sencilla y con buenos rendimientos, con hidruro de litio-aluminio, obteniéndose así la correspondiente 1-alkuilen-2-aminometil-pirrolidina.
10.

El procedimiento de la presente invención se desarrolla según el siguiente esquema de reacción:



25. en donde R₁ significa un grupo alquileno, R₂ significa un grupo alquilo y Me significa un metal alcalino, tal como sodio, potasio, etc.

La realización práctica del procedimiento de la presente invención se puede efectuar según el siguiente ejemplo de ejecución para la obtención de
30.

POOR QUALITY



1-alil-2-aminometil-pirrolidina:

a) Obtención de 1-alil-2-pirrolidona

5. En un matraz de 2 litros de capacidad, provisto de agitador, termómetro y refrigerador, se introducen 700 cc de etanol y, en pequeñas porciones, se agregan 46 g (2 átomos-gramo) de sodio, manteniéndose la temperatura entre 60 y 70°C.

10. A continuación se enfría a temperatura ambiente y, en chorro fino, se vierten 170 g (= 2 moles) de α -pirrolidona. Se agita durante 30 minutos, el alcohol se separa por destilación en vacío y se agregan 800 cc de tolueno, después de lo cual se separan por destilación, bajo presión atmosférica normal, las últimas trazas del alcohol.

15. La mezcla de reacción se enfría a 20°C y, gota a gota, se agregan, en el plazo de 1½ horas, 280 g (2,33 moles) de bromuro alílico recientemente destilado.

20. Hacia la mitad de la adición, sube la temperatura hasta los 90°C y se mantiene a esta temperatura.

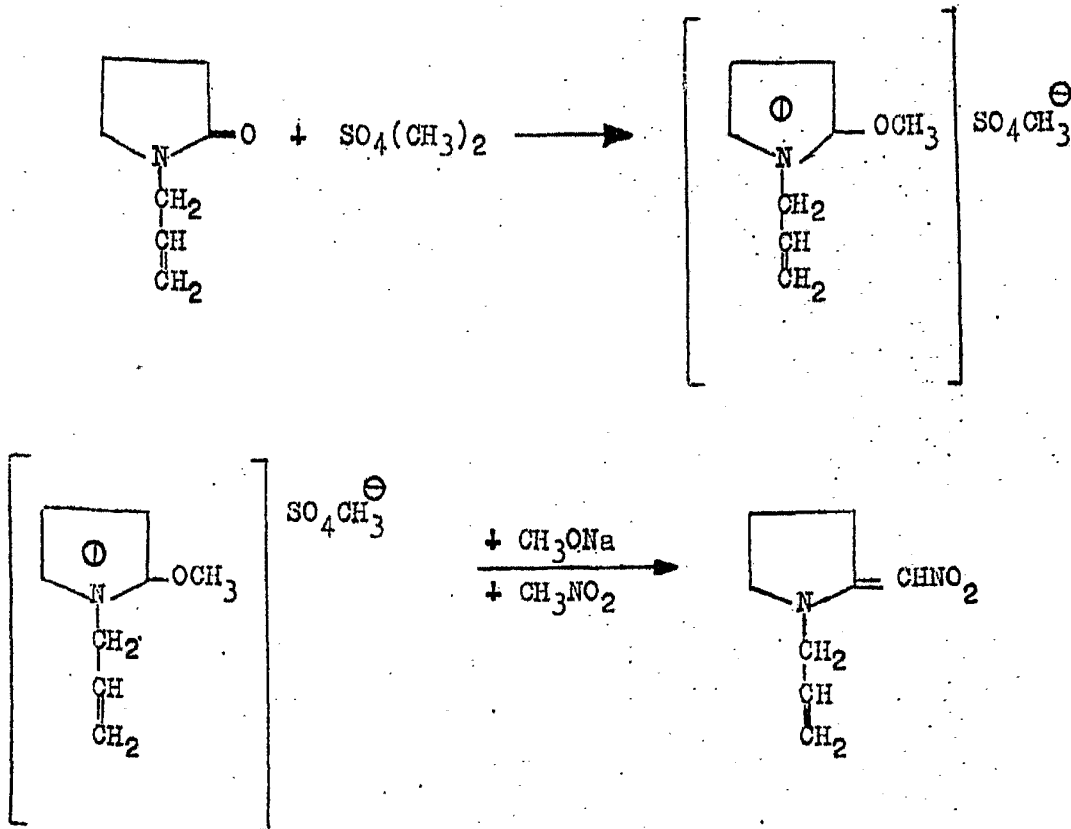
25. A continuación se hierve durante 3 horas bajo reflujo, se enfría y el precipitado se separa. El filtrado se destila en vacío. Se obtiene una fracción que hierve entre 110 y 120°C a 10 mm Hg y que se compone de 195 g (77 %) de 1-alil-pirrolidona.

b) Obtención de 1-alil-2-nitrometilen-pirrolidina

30. El esquema de reacción es aquí el siguiente:



401286



20. En un recipiente de reacción de 2 litros de capacidad, provisto de agitador, refrigerador y un termómetro, se introducen 156 g (1,25 moles) de 1-allyl-2-pirrolidona y 157,5 g (1,25 moles) de sulfato de dime-
 25. tilo. Se calienta a 60-65°C y se mantiene esta temperatura durante 1½ horas. Después de enfriar entre 10 y 15°C, se agrega, gota a gota, una solución de metilato de sodio que se ha obtenido por disolución de 29 g de sodio en 750 cc de metanol. Se agita durante una hora y se deja que al mismo tiempo suba la temperatura de reacción a 20°C. Se agregan entonces 115 g (1,9 moles) de nitrometano y se agita hasta la disolución total.

30. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche, el metanol se separa por destilación en

POOR QUALITY

401286²⁸



vacío y el residuo se recoge en 2 litros de agua. Se filtra, se lava con agua y se obtienen 150 g. (72 %) de 1-alil-2-nitrometilen-pirrolidina con un punto de fusión de 72°C.

5. c) Obtención de 1-alil-2-aminometil-pirrolidina

En un recipiente de reacción de 6 litros de capacidad, provisto de agitador, refrigerador y un embudo goteador, se introducen, bajo conducción simultánea de una corriente de nitrógeno, 137 g (3,6 moles) de hidruro de litio-aluminio, sobre el que se gotean 700 cc de tetrahidrofurano.

Se enfría a unos 0°C y sin superar en ningún caso una temperatura de 10°C, se agregan 202 g (1,2 moles) de 1-alil-2-nitrometilen-pirrolidina que se ha disuelto en 800 cc de tetrahidrofurano.

Se deja reaccionar la mezcla bajo agitación durante 4 horas a 5°C y después se agregan consecutivamente, gota a gota, 300 cc de acetato de etilo, 137 cc de agua, 137 cc de solución al 10 % de sosa y 410 cc de agua debiéndose mantener la temperatura siempre por debajo de 10°C.

Se filtra y el precipitado se lava con 300 cc de tetrahidrofurano y después con 300 cc de acetato de etilo.

El disolvente se evapora, la solución acuosa se satura en frío con cloruro de sodio y se extrae dos veces con 150 cc de benceno. Se seca sobre carbonato de potasio, se filtra, el benceno se evapora y el producto de reacción se destila entre 81 y 120°C a 19 mm Hg. Por redestilación se obtienen 102 g

401286



(61%) de 1-alil-2-aminometil-pirrolidina con un punto de ebullición, a 22 mm Hg, de 82°C.

Las 1-alquilen-2-aminometil-pirrolidinas obtenidas según el procedimiento de la presente invención representan unos valiosos productos intermedios para la industria química, en especial en el sector farmacéutico para la obtención de medicamentos, ante todo en el terreno de la gastro-enterología y neurología.

5.

10.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15.

También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Suiza, con fecha 30 de Septiembre de 1.971, bajo el número 14341/71; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ALQUILEN-2-AMINOMETIL-PIRROLIDINAS; caracterizándose por lo siguiente:

20.

25.

1.- Procedimiento para la obtención de 1-alquilen-2-aminometil-pirrolidinas, a partir de 1-alquilen-2-pirrolidona, caracterizado porque 1-alquilen-2-pirrolidona (I) se hace reaccionar con sulfato de dimetilo, después con un alcoholato de metal alcalino y a continuación con nitrometano, reduciéndose después selectivamente el

30.

Mc



grupo nitro de la 1-alquilen-2-nitrometilen-pirrolidina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción selectiva del grupo nitro de la 1-alquilen-2-nitrometilen-pirrolidina (II) se efectúa con hidruro de litio-aluminio.

5.

3.- Procedimiento para la obtención de 1-alquilen-2-aminometil-pirrolidinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 7 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 28 MAR. 1972

FRATMANN S.A.,
A. GOMEZ ACEBO Y MODEI
n. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

96