

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(10) ES	(11) NUMERO	(12) AI
(21)	4/5594	
(22) FECHA	27/12/75	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
16485/75	19 Diciembre 1975	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la obtención de N-alquenil-2-aminometil-pirrolidinas

(71) SOLICITANTE (S)
SACHIM SA

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
2, Boulevard du Théâtre, CH 1204 GENEVE, Suiza

(72) INVENTOR (ES)
Eric DENZLER.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de N-alquenil-2-aminometil-pirrolidinas, especialmente de N-alil-2-aminometil-pirrolidina.

5 Las 2-aminometil-pirrolidinas N-sustituidas se conocen como componentes amínicos para la obtención de benzamidas, farmacéu-
ticamente valiosas, que se emplean como medicamentos en el terreno de la gastro-enterología y neurología. Aquí, sin embargo, no se pueden obte-
ner derivados de alqueniilo insaturados en la cadena lateral en el átomo de nitrógeno del anillo pirrolidina, en forma conocida, median-
10 te tratamiento de un grupo nitrometilénico en el átomo α -C del anillo pirrolidínico con hidrógeno nascente o por su hidrogenación cata-
lítica (Publicaciones Alemanas DOS 1 941 536, 1 966 195 y 2 152 371), ya que aquí se hidrogenaría asimismo un enlace doble insaturado en la cadena lateral N.

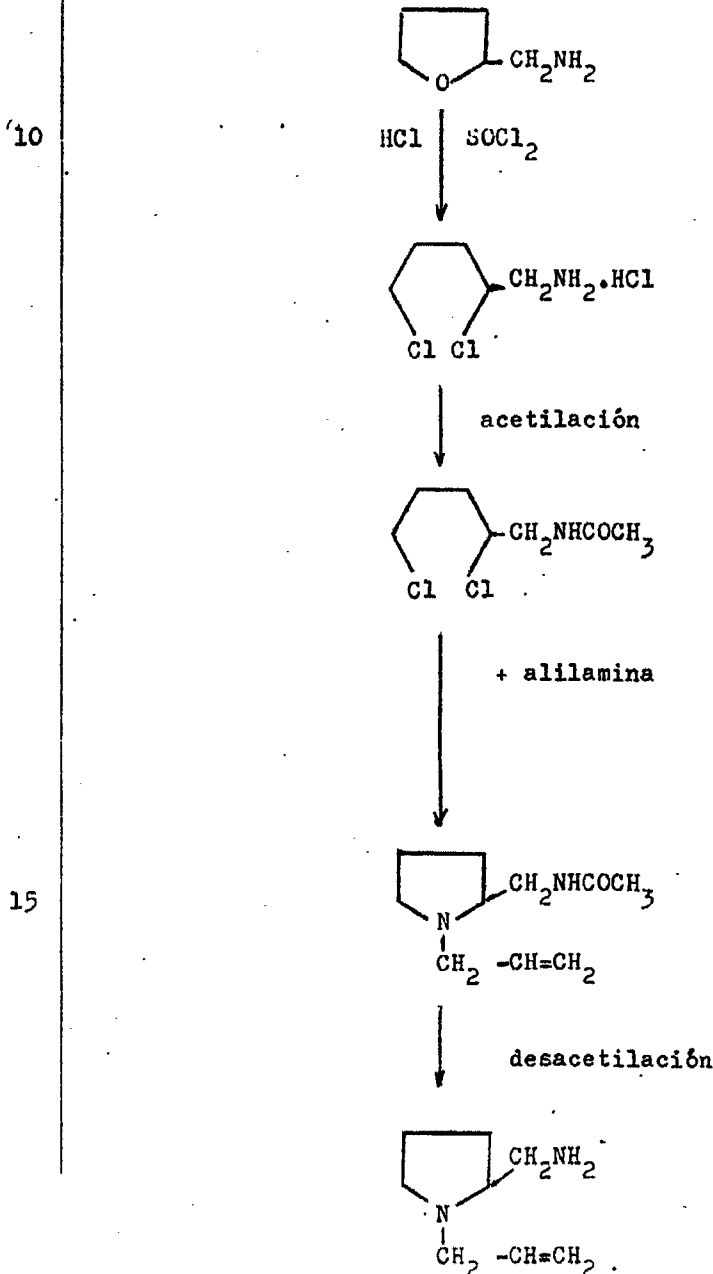
15 Para evitar esta hidrogenación indeseada de los enlaces dobles insaturados en una cadena lateral N, al emplear hidrógeno para reducir el grupo nitrometilénico, se conoce también su reducción selectiva con hidruro de litio-aluminio (LiAlH_4) (Publicación Alemana DOS 2 216 738), donde no se atacan los enlaces dobles insaturados en
20 la cadena lateral N sino sólo se presenta una reducción del grupo ni-
trometileno en el átomo α -C del anillo pirrolidínico al grupo amino-
metilo.

Se ha descubierto ahora que se puede evitar una hidro-
25 genación o, en general, una reducción del grupo α -nitrometileno en presencia de enlaces dobles insaturados en la cadena lateral N, sen-
sibles a ésto, si se parte de una sustancia de partida que ya contenga el grupo aminometilo y en este molequilo se introduce entonces la cadena lateral alqueniilo.

30 Un procedimiento de estos se caracteriza según la presente invención porque tetrahidrofurfurilamina se trata con hidrógeno

5 clorado gaseoso y cloruro tionílico, donde bajo abertura de anillo se forma el hidrocloreto de la 2,5-dicloropentilamina, que entonces se acetila a la N-acetil-2,5-dicloropentilamina y, después, se condensa con una alquenilamina, bajo nuevo cierre de anillo, a la N-alquenil-2-acetilaminometil-pirrolidina, de la cual se vuelve a disociar finalmente de nuevo el grupo acetilo.

Este procedimiento transcurre según el siguiente esquema de reacción:



La acetilación de la 2,5-dicloropentamina se puede realizar aquí en forma sencilla y conveniente con cloruro acetílico en dicloroetano en presencia de trietilamina, o también mediante anhídrido de ácido acético mientras el grupo aceto, después de volver a cerrar el anillo se puede disociar de nuevo tanto en medio ácido como también en medio alcalino.

La ventaja técnica y económica de este procedimiento consiste, ante todo, en que se puede evitar el empleo del hidruro de litio-aluminio, en sí relativamente costoso y su difícil aplicación a temperaturas bajas que resulta necesaria debido a su eficacia para evitar reacciones secundarias, y que, a pesar de una etapa de procedimiento aparentemente adicional se obtiene aproximadamente el mismo rendimiento final desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo.

La realización práctica del procedimiento de la presente invención se explica a continuación con más detalle en un ejemplo para la obtención de N-alil-2-aminometil-pirrolidina:

a) Obtención del hidrocloreuro de 2,5-dicloropentilamina (M= 192,5).

En un matraz de 5 litros de capacidad dotado de agitador mecánico y un refrigerador, que está conectado a una botella de lavado de gas llena con ácido sulfúrico, así como con una tubería de alimentación de gas se introducen 202 g (= 2 moles) de tetrahydrofurfurilamina.

A través del tubo de alimentación de gas se introduce una corriente de gas clorhídrico. La reacción es muy exotérmica y la temperatura sube rápidamente a 100-110°C. Esta temperatura se mantiene mediante enfriamiento del matraz y mediante correspondiente graduación de la corriente de gas clorhídrico. Después de unas 4 horas ya no se absorbe más hidrógeno clorado.

Se enfria a 55-60°C y en la mezcla de reacción se

introduce un litro de cloroformo. La tubería de alimentación de gas se sustituye por un embudo goteador en el cual se encuentran 350 cc de cloruro tionílico recién destilado. Se deja gotear lentamente este cloruro tionílico con lo que se presenta una lenta disolución de la mezcla de reacción. Se sigue hirviendo aún durante dos horas bajo reflujo con lo que se forma un abundante precipitado. Se deja enfriar y la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche. Después se separa por filtración el precipitado obtenido, se lava con cloroformo y el producto así obtenido se seca en el armario secador.

De esta manera se obtienen 306 g (un 80 % aproximadamente) de hidrocloreuro de 2,5-dicloropentilamina con un punto de fusión de 160°C.

b) Obtención de la N-acetil-2,5-dicloropentilamina
(M = 198).

En un matraz de 3 litros de capacidad, dotado de agitador, refrigerador, termómetro y embudo goteador se introducen 193 g (= 1 mol) de hidrocloreuro de 2,5-dicloropentilamina, 300 g de trietilamina y 850 cc de dicloroetano. Agitando esta mezcla se vierten lentamente desde el embudo goteador 100 g de cloruro acetílico, disueltos en 400 cc de dicloroetano. Enfriando el matraz con una mezcla refrigeradora se mantiene la temperatura en 25°C. Después de haber agregado todo el cloruro acetílico se sigue agitando aún durante dos horas. El clorohidrato de la trietilamina precipitado se separa entonces por filtración y se lava con dicloroetano. El filtrado se agita con agua y la solución orgánica se seca y se evapora en vacío. El residuo obtenido se recrystaliza en tolueno, se separa por filtración y se seca en el armario secador.

Se obtienen 172 g (un 87 % aproximadamente) de N-acetil-2,5-dicloropentilamina.

c) Obtención de N-alil-2-acetilaminometil-pirrolidina (M = 182).

En un matraz de 2 litros de capacidad dotado de agitador y termómetro se introducen 160 g (= 0,8 moles) de N-acetil-
5 2,5-dicloropentilamina y 182 g de alilamina. Se agita hasta que se haya disuelto la mezcla de reacción y se deja reposar durante dos días a temperatura ambiente y después de lo cual se mantiene aún durante 7 horas entre 60 y 65°C. Después de enfriar se agrega lentamente, bajo enfriamiento, una solución de 110 g de carbonato potásico
10 en 300 cc de metanol. El cloruro potásico formado se separa por filtración. El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se recoge en éter. El éter separado por destilación deja un producto oleaginoso que se destila bajo vacío y después cristaliza rápidamente.

Se obtienen 101 g (un 69 % aproximadamente) de N-alil-
15 2-acetilaminometil-pirrolidina con un punto de fusión de 42°C.

d) Obtención de N-alil-2-aminometil-pirrolidina (M = 140).

En un matraz de 2 litros de capacidad, dotado de termómetro, agitador, refrigerador y embudo goteador se introducen 350
20 cc de ácido clorhídrico concentrado y lentamente se agregan, bajo enfriamiento 182 g (= 1 mol) de N-alil-2-acetilaminometil-pirrolidina. Se calienta durante cuatro horas bajo reflujo, se enfría, se filtra y el filtrado se pone alcalino con lejía sólida. Seguidamente se extrae la suspensión obtenida cuatro veces con 200 cc de cloruro metilénico. El disolvente se separa por destilación y el residuo se rectifica.
25

Se obtienen 95 g (un 68 % aproximadamente) de N-alil-2-aminometil-pirrolidina con un punto de ebullición a 40 mm Hg de 98-99°C y un valor n_D^{20} de 1,4779.

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

REIVINDICACIONES

10 1.- Procedimiento para la obtención de N-alquenil-2-aminometil-pirrolidinas, caracterizado porque tetrahidrofurfurilamina se trata con hidrógeno clorado gaseoso y cloruro tionílico, donde bajo abertura de anillo se forma el hidrocloreuro de la 2,5-dicloropentilamina, que entonces se acetila a la N-acetil-2,5-dicloropentilamina y, después, se condensa con una alquenilamina, bajo nuevo cierre de anillo, a la N-alquenil-2-acetilaminometil-pirrolidina, de la cual se vuelve a disociar finalmente de nuevo el grupo acetilo.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la acetilación del hidrocloreuro de 2,5-dicloropentilamina se efectúa con cloruro acetílico en dicloroetano en presencia de trietilamina.

20 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como alquenilamina se emplea alilamina.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo acetilo se vuelve a disociar por ebullición con ácido clorhídrico concentrado.

25 5.- Procedimiento para la obtención de N-alquenil-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.

Madrid, 27 FEB 1978

SACHIM SA, GÓMEZ ACEBO Y NUDET

Plaza de L. Gaitan Fernández