CH 668 423 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 668 423 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 D 207/38

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 2486/86

(22) Anmeldungsdatum: 19.06.1986

(24) Patent erteilt: 30.12.1988

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.12.1988

(73) Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung, Basel

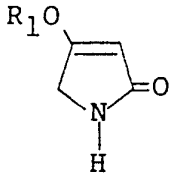
(72) Erfinder:
Duc, Laurent, Dr., Sion
Mc Garrity, John, Dr., Visp
Meul, Thomas, Dr., Visp

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-3-pyrrolin-2-onen.

(57) Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-3-pyrrolin-2-onen, welches bevorzugte Zwischenprodukte für die Herstellung von cerebral wirksamen Pharmazeutika darstellen, beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-3-pyrrolin-2-onen, der Formel



worin R_1 = C_1–C_2-alkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man einen 4-Halogenacetessigsäure-C_1–C_4-alkylester mit einem Orthoameisensäure-C_1–C_2-trialkylester in saurem Medium umsetzt, den entstehenden 4-Halogen-3,3-di-[(C_1–C_2)-alkoxy]-butansäure-C_1–C_4-alkylester durch Erhitzen im Vakuum in den 4-Halogen-3-(C_1–C_2)-alkoxy-2-E-butensäure-C_1–C_4-alkylester überführt, gegebenenfalls isoliert und dann das Reaktionsprodukt mit wässriger NH_3-Lösung zum Endprodukt umsetzt.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung des sauren Mediums Schwefelsäure oder Sulfonsäure verwendet werden.

3. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung des sauren Mediums Schwefelsäure verwendet wird.

4. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Überführung in den 4-Halogen-3-(C_1–C_2)-alkoxy-2-E-butensäure-C_1–C_4-alkylester bei einem Druck von 50 bis 200 mbar und einer Temperatur von 100 bis 160 °C erfolgt.

5. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1, 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man wässrige NH_3-Lösung einer Konzentration zwischen 10 und 25% anwendet.

6. Verfahren gemäss Patentansprüchen 1, 2, 3, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung zum Endprodukt bei Temperaturen zwischen 20 und 100 °C ausführt.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-3-pyrrolin-2-onen.

4-Alkoxy-2-pyrrolin-2-one sind wertvolle, stabile Zwischenprodukte für die Synthese des cerebral aktiven 4-Hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl-acetamids.

Es ist bekannt, das Zwischenprodukt ausgehend von 4-Chloracetessigsäuremethylester gemäss Köhler, Dissertation Bayreuth, 1985, in einer Ausbeute von 15% herzustellen. Besonders nachteilig ist die schlechte Ausbeute, die nicht an ein wirtschaftlich rentables Verfahren denken lässt.

Es stellte sich daher die Aufgabe, einen vorteilhafteren Weg zu finden.

Gelöst werden konnte diese Aufgabe durch ein neues Verfahren nach Patentanspruch 1, worin ein 4-Halogenacetessigsäure-C_1–C_4-alkylester mit einem Orthoameisensäure-C_1–C_2-trialkylester in saurem Medium umgesetzt wird, der entstehende 4-Halogen-3,3-di-[(C_1–C_2)-alkoxy]-butansäure-(C_1–C_4)-alkylester durch Erhitzen im Vakuum in den 4-Halogen-3-(C_1–C_2)-alkoxy-2-E-butensäure-(C_1–C_4)-alkylester überführt wird, gegebenenfalls isoliert wird, und worin dann mit wässrigem Ammoniak zum Endprodukt umgesetzt wird.

Zur Erzeugung des sauren Mediums werden zweckmässig anorganische Säuren, wie Schwefelsäure oder Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure verwendet.

Bevorzugt gelangt Schwefelsäure zum Einsatz.

Bezogen auf 1 Mol eingesetzten 4-Halogenacetessigsäure-C_1–C_4-alkylester werden zweckmässig 0,01 bis 0,1 Mol der entsprechenden Säure verwendet.

Die Reaktionstemperatur in der ersten Stufe, der Herstellung der 4-Halogen-3,3-di-[(C_1–C_2)-alkoxy]-butansäure-C_1–C_4-alkylester, bewegt sich vorteilhaft zwischen 0 und 30 °C.

Die Reaktionstemperatur in der ersten Stufe, der Herstellung der 4-Halogen-3,3-di-[(C_1–C_2)-alkoxy]-butansäure-C_1–C_4-alkylester, bewegt sich vorteilhaft zwischen 0 und 30 °C.

Die Reaktionstemperatur in der zweiten Stufe, der Herstellung der 3-(C_1–C_2)-alkoxy-2-E-butensäure-(C_1–C_4)-alkylester, bewegt sich vorteilhaft zwischen 100 und 160 °C, bei einem Druck von 50 bis 200 mbar.

Der resultierende 3-(C_1–C_2)-alkoxy-2-E-butensäure-(C_1–C_4)-alkylester kann isoliert werden, vorzugsweise wird er aber direkt mit wässriger Ammoniaklösung zum Endprodukt weiter umgesetzt.

Dazu wird in der Regel so vorgegangen, dass aus dem Reaktionsgemisch der ersten Stufe durch Vakuumdestillation die flüchtigen Reaktionsprodukte entzogen werden. Durch Erhitzen im Vakuum wird in der zweiten Stufe die Abspaltung des Methanols aus dem intermediär erzeugten Ketal realisiert. Der Rückstand wird darauf mit wässriger Ammoniaklösung mit einem NH_3-Gehalt von zweckmässig 10 bis 25%, vorzugsweise 15 bis 25% versetzt.

Die Reaktionstemperatur bewegt sich zweckmässig zwischen 20 bis 100 °C, vorzugsweise zwischen 60 bis 80 °C.

Das Molverhältnis 4-Halogen-3-(C_1–C_2)-alkoxy-2-E-Butensäure-(C_1–C_4)-alkylester zu NH_3 liegt zweckmässig zwischen 1 zu 2 und 1 zu 5, vorteilhaft zwischen 1 zu 2,5 und 1 zu 3,5.

Nach üblicher Aufarbeitung, z. B. durch Extraktion mit geeigneten Lösungsmitteln aus der Gruppe der halogenierten Kohlenwasserstoffe, wie u. a. Methylenchlorid und Chloroform, kann das entsprechende 4-(C_1–C_2)-alkoxy-3-pyrrolin-2-on in guter Ausbeute erhalten werden.

Dieses kann gegebenenfalls zusätzlich durch z. B. Umkristallisieren in aromatischen Kohlenwasserstoffen, bevorzugt in Toluol, gereinigt werden.

Bevorzugt wird nach dem neuen Verfahren, ausgehend von 4-Chloracetessigsäuremethylester, das 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on hergestellt.

Beispiel

Herstellung von 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on

Eine Lösung von 63,3 g (0,409 Mol) 4-Chloracetessigsäuremethylester und 54,0 g (0,508 Mol) Orthoameisensäuremethylester wurde auf 10 °C gekühlt und innerhalb von 10 min mit 2,0 g (0,02 Mol) konz. H_2SO_4 versetzt. Man liess bei Raumtemperatur 5 h nachrühren. Vom intermediär entstehenden 4-Chlor-3,3-dimethoxy-butansäuremethylester wurden anschliessend die flüchtigen Produkte bei einem Vakuum von 25 mbar abdestilliert. Dann wurde der Rückstand bei 125 °C und 100 mbar 2,5 h erhitzt. Während dieser Zeit destillierten 10,5 g Methanol ab. Der Rückstand, bestehend aus dem 4-Chlor-3-methoxy-2-E-butensäuremethylester wurde innerhalb von 1,75 h tropfenweise bei 64 bis 68 °C zu einer Lösung von 121,3 g (17%ig) konz. NH_3-Lösung in 83,7 g Eiswasser gegeben. Nach der Hälfte der Zugabe gab man 24,3 g (17%ig) konz. NH_3-Lösung hinzu. Nach beendeter Zugabe liess man die Reaktionslösung bei 65 °C noch 45 min nachrühren. Anschliessend kühlte man auf Raumtemperatur ab und extrahierte die Reaktionslösung kontinuierlich (12 h) mit 300 ml Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und abfiltriert. Nach Eindampfen der Lösung unter Vakuum wurde der kristalline Rückstand aus 150 ml Toluol heiss umkristallisiert.

Man erhielt 40,8 g weisses, kristallines Produkt mit einem Schmelzpunkt von 130 bis 132 °C [Gehalt (GC): 99,0%]. Dies entsprach einer Ausbeute von 87,4%.