



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.01.77 (P. 195267)

Pierwszeństwo: 14.01.76 Jugosławia

Zgłoszenie ogłoszono: 13.03.78

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1980

Int. Cl.² C07D 207/26



Twórcy wynalazku: Zdravko Crnić, Slobodan Djokić, Branimir Gašpert,
Zlatko Vajtner, Alfred Maasböl

Uprawniony z patentu: PLIVA Pharmaceutical and Chemical Works,
Zagrzeb (Jugosławia); Karl O. Helm, Hamburg
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania (2-ketopirolidyno)-alkanokarbonamidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania (2-ketopirolidyno)-alkanokarbonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4.

Wiadomo, że związki przedstawione ogólnym wzorem 1 można otrzymać na drodze reakcji 2-ketopirolidynosodu z omega-chlorowcoalkanokarbonamidami według angielskiego opisu patentowego nr 1039113 oraz na drodze działania amoniakiem na estry lub chlorki kwasowe kwasów 2-ketopirolidynokarboksylowych-1 również według angielskiego opisu patentowego nr 1039113 albo na drodze termicznego rozkładu soli amoniowych kwasów 2-ketopirolidynokarboksylowych-1 według angielskiego opisu patentowego nr 1309692. Nadto wiadomo, że na drodze działania ciekłym amoniakiem na gamma-butyrolakton w wysokiej temperaturze i pod wysokim ciśnieniem może według opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3250784 powstawać gamma-(2-ketopirolidyno)-butyramid.

Niektóre z tak wytwarzanych związków wykazują działanie terapeutyczne przy leczeniu zaburzeń ruchowych, wzmożonego napięcia, podniecenia ruchowego i zaburzeń pamięciowych. Najbardziej rozpowszechnionym z tych związków jest α -(2-ketopirolidyno)-acetamid, który jest znany pod nazwą handlową Piracetam.

Z literatury fachowej wiadomo, że 2,5-dwuketopirolidynę oraz jej N-metylową pochodną można zredukować do 2-ketopirolidyny lub do odpowiadającej jej N-metylowej pochodnej [porównaj

2

Chem. Ber. 33 (1900) 2224; Coll. Czech. Chem. Comm. 2 (1930) 531; J. Am. Chem. Soc. 55 (1933) 295].

Stwierdzono, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4, można łatwo wytworzyć na drodze reakcji według schematu przedstawionego na rysunku, w którym n ma wyżej podane znaczenie.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4, polega przeto według wynalazku na tym, że najpierw przez kondensację sukcynimidku sodowego o wzorze 2 z omega-chlorowcoalkanokarbonamidem o wzorze 3 w środowisku etanolu, toluenu, ksylenu lub dwumetyloformamidu jako rozpuszczalnika w temperaturze 80—150°C otrzymuje się (2,5-dwuketopirolidyno)-alkanokarbonamid o wzorze 4, który następnie redukuje się elektrolitycznie w temperaturze 0—30°C, stosując katodę ołowiową w elektrolizerze z przegrodą.

Nieoczekiwanie w elektrolitycznej redukcji (2,5-dwuketopirolidyno)-alkanokarbonamidów spośród trzech obecnych w cząsteczce grup karbonylowych przeważnie redukuje się tylko jedna grupa karbonylowa i to znajdująca się w pierścieniu. Redukcję tę prowadzi się korzystnie w środowisku kwaśnym i przy stałej gęstości prądu, zwłaszcza przy 5—8 A. Jako anody można stosować takie metale, jak platyna lub ołów. Przebieg reakcji można śledzić metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zaszłej reakcji katodit poddaje się obróbce przez zubożę-

tnienie ługami w temperaturze 0—5°C, sączenie oraz odparowanie przesączu do sucha pod próżnią, otrzymując krystaliczny produkt surowy, z którego można wyekstrahować żądany produkt za pomocą odpowiednich rozpuszczalników, takich jak etanol.

Z otrzymanego roztworu można po odparowaniu znanymi metodami uzyskać czysty produkt na drodze krystalizacji. Tą drogą optymalnie unika się hydrolitycznego rozpadu amidów, którego w innym przypadku należałoby oczekiwać.

Zaletą sposobu według wynalazku w porównaniu ze sposobami znanymi z literatury, które zasadniczo opierają się na tym, że stosuje się pirolidonosód jako substrat, spoczywa w tym, że przy wytwarzaniu suksynimidu sodowego można zrezygnować ze stosowania sodu metalicznego, że produkt pośredni do elektrolizy otrzymuje się drogą bardzo łatwego postępowania z wysoką wydajnością i z wysokim stopniem czystości, oraz że stosowanie redukcji elektrolitycznej do wytwarzania związków o wzorze I prowadzi do znakomitych wyników pod względem ilościowym i jakościowym. Całe postępowanie sposobem według wynalazku charakteryzuje się prostotą realizacji, nieznacznym zanieczyszczaniem otoczenia oraz niskimi kosztami związków wyjściowych.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku, przy czym przykłady I—V dotyczą wytwarzania wyjściowych (2,5-dwuketopirolidyno)-alkanokarbonamidów a przykłady VI—IX dotyczą wytwarzania produktów końcowych.

Przykład I. α -(2,5-dwuketopirolidyno)-acetamid

18,78 g (0,155 mola) suksynimidu sodowego i 14,50 g (0,155 mola) chloroacetamidu ogrzewa się w 500 ml etanolu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Wytrącone kryształy chlorku sodowego odsącza się. Z roztworu w ciągu 48 godzin strąca się 9,4 g produktu o temperaturze topnienia 140—143°C.

Po odsączeniu produktu i odparowaniu etanolu pod próżnią do sucha oraz krystalizacji z etanolu otrzymuje się dalszą porcję 10,4 g produktu o temperaturze topnienia 140—143°C. Łączna wydajność wynosi 19,8 g (81,8% wydajności teoretycznej).

Analiza elementarna wykazuje:

$C_8H_{10}N_2O_3$	(156,14)			
obliczono:	C 46,15	H 5,16	N 17,94%	
znaleziono:	C 46,30	H 5,02	N 17,77%	

Widmo w podczerwieni (KBr):

—CO—N—CO—	1780 (sh)
	1710 (s)
—CONH ₂	1630—1690 br(vs)
—NH ₂	3455 (s)
	3410 (m)
	3310 (s)
	3170 (s)

Widmo MRJ (sulfotlenek dwumetylowy — d₆):

	Przesunięcie	Multiplet:	Liczba całkowita
—CO—CH ₂ CH ₂ —CO—	2,63	singlet	4
—NCH ₂	3,90	singlet	2
—CONH ₂	7,27	dublet	2

Przykład II. β -(2,5-dwuketopirolidyno)-propionamid

Analogicznie jak w przykładzie I z 4,84 g (0,04 mola) suksynimidu sodowego i 6,07 g (0,04 mola) β -bromopropionamidu w 120 ml dwumetyloformamidu w temperaturze 118—120°C otrzymuje się oprócz 1,14 g nieprzereagowanego suksynimidu sodowego 2,96 g (61,3% wydajności teoretycznej) żadanego produktu o temperaturze topnienia 110—111°C. Czysty do analizy produkt o temperaturze topnienia 112—113°C otrzymuje się na drodze krystalizacji z mieszaniny benzen/etanol.

Analiza elementarna wykazuje:

$C_7H_{10}N_2O_3$	(170,17)			
obliczono:	C 49,40	H 5,92	N 16,46	
znaleziono:	C 49,67	H 5,64	N 16,19	

Widmo w podczerwieni (KBr):

—CO—N—CO—	1770 (s)
	1685 (vs)
—CONH ₂	1660 (vs)
	1630 (sh)
—NH ₂	3395 (s)
	3320 (sh)
	3260 (sh)
	3210 (s)

Widmo MRJ (sulfotlenek dwumetylowy-d₆):

	Przesunięcie	Multiplet:	Liczba całkowita
—CH ₂ CO—	2,28	tryplet	2
—CO—CH ₂ CH ₂ —CO—	2,26	singlet	4
—NCH ₂ —	3,56	tryplet	2
—CONH ₂	7,01	dublet	2

Przykład III. β -(2,5-dwuketopirolidyno)-propionamid

Analogicznie jak w przykładzie II, lecz w temperaturze 150°C i w ciągu 3 godzin otrzymuje się 1,18 g nieprzereagowanego suksynimidu i 2,6 g (54,5% wydajności teoretycznej) żadanego produktu o temperaturze topnienia 109—111°C.

Przykład IV. γ -(2,5-dwuketopirolidyno)-butyramid

Analogicznie jak w przykładzie I z 2,24 g (0,02 mola) suksynimidu sodowego i 2,43 g (0,02 mola) γ -chlorobutyramidu w 30 ml dwumetyloformamidu, do którego dodano 0,2 g jodku sodowego, otrzymuje się w temperaturze 118—120°C po upływie 6 godzin 0,6 g nieprzereagowanego suksynimidu i 0,92 g (35,8% wydajności teoretycznej) żadanego produktu o temperaturze topnienia 79—81°C. Czysty do analizy produkt o temperaturze topnienia 82—84°C otrzymuje się po przekryształizowaniu go z mieszaniny benzen-etanol-eter.

Analiza elementarna wykazuje:

$C_8H_{12}N_2O_3$	(184,19)			
obliczono:	C 52,16	H 6,57	N 15,21%	
znaleziono:	C 52,30	H 6,51	N 15,39%	

Widmo w podczerwieni (KBr):

—CO—N—CO—	1770 (sh)
	1680 (vs)
—CONH ₂	1660 (sh)
	1630 (sh)

5

—NH ₂	3415 (sh)
	3350 (sh)
	3290 (m)
	3170 (vs)

Widmo MRJ (sulfotlenek dwumetylowy-d₆):

	Przesu- nięcie	Multiplet:	Liczba całkowita
—CH ₂ CH ₂ CO—	1,5—2,2	multiplet	4
—CO—CH ₂ CH ₂ —CO	2,60	singlet	4
—NCH ₂ —	3,36	tryplet	2
—CONH ₂	6,88	dublet	2

Przykład V. γ -(2,5-dwuketopirolidyno)-butyramid

Reakcję przeprowadza się analogicznie jak w przykładzie IV, lecz w środowisku 100 ml absolutnego toluenu. Otrzymuje się 0,8 g nieprzereagowanego sukcyimidu i 0,667 g (32,6% wydajności teoretycznej) żadanego produktu o temperaturze topnienia 80—82°C.

Podane niżej przykłady VI—IX objaśniają bliżej wytwarzanie ω -(2-ketopirolidyno)-alkanokarbonamidów na drodze elektrolitycznej redukcji.

Przykład VI. α -(2-ketopirolidyno)-acetamid

1 g (0,0064 mola) α -(2,5-dwuketopirolidyno)-acetamidu rozpuszcza się w 80 ml 50% kwasu siarkowego w temperaturze 0—5°C i redukuje elektrolitycznie w elektrolizerze o pojemności około 100 ml przy stałym prądzie 8 A, stosując katodę ołowiową o powierzchni 50 cm² i anodę ołowiową, w temperaturze 0—5°C. Elektrolitem w przestrzeni anodowej jest 10% kwas siarkowy. Przestrzeń anodowa i katodowa są od siebie oddzielone przegrodą syntetyczną. Przemieszania roztworu elektrolitycznego przestrzeni katodowej dokonuje się stosując mieszadło magnetyczne.

Przebieg reakcji śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (chloroform: metanol=9:1). Produkt wyodrębnia się na drodze zubożnienia ługiem sodowym w temperaturze 0—5°C do odczynu o wartości pH=7 a następnie na drodze odsączenia powstałego siarczanu sodowego z roztworu reakcyjnego. Przez odparowanie przesącza pod próżnią

6

do sucha otrzymuje się surowy produkt, który oczyszcza się drogą ekstrakcji i krystalizacji, otrzymując 0,66 g (72,6% wydajności teoretycznej) żadanego produktu o temperaturze topnienia 149—151°C.

Przykład VII. α -(2-ketopirolidyno)-acetamid

Analogicznie jak w przykładzie VI, lecz przeprowadzając reakcję przy stałym prądzie 5 A i w temperaturze 30°C, otrzymuje się 0,44 g (48,4% wydajności teoretycznej) żadanego produktu o temperaturze topnienia 148—150°C.

Przykład VIII. β -(2-ketopirolidyno)-propionamid

Analogicznie jak w przykładzie VI z 0,5 g (0,00294 mola) β -(2,5-dwuketopirolidyno)-propionamidu w temperaturze 0—5°C otrzymuje się 0,31 g (67,5% wydajności teoretycznej) żadanego produktu o temperaturze topnienia 135—137°C.

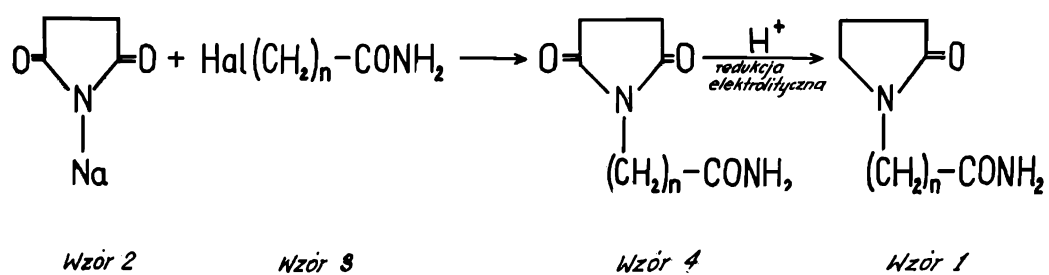
Przykład IX. γ -(2-ketopirolidyno)-butyramid

Analogicznie jak w przykładzie VI z 0,5 g (0,00272 mola) γ -(2,5-dwuketopirolidyno)-butyramidu otrzymuje się 0,29 g (62,8% wydajności teoretycznej) żadanego produktu o temperaturze topnienia 95—97°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania (2-ketopirolidyno)-alkanokarbonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4, **znamienny tym**, że najpierw przez kondensację sukcyimidu sodowego z omega-chlorowcoalkanokarbonamidem w środowisku etanolu, toluenu, ksylenu lub dwumetyloformamidu jako rozpuszczalnika w temperaturze 80—150°C otrzymuje się (2,5-dwuketopirolidyno)-alkanokarbonamid, który następnie redukuje się elektrolitycznie w temperaturze 0—30°C, stosując katodę ołowiową w elektrolizerze z przegrodą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że produkt po redukcji elektrolitycznej wyodrębnia się przez zubożnienie katolitu w temperaturze 0—5°C, sączenie, odparowanie katolitu pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i ostatecznie przez powtórna krystalizację pozostałości lub chromatografię.



Schemat

