



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 63750

C (45) Patentti julkaisi 19.10.1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 207/27

(21) Patentihakemus — Patentansöknung	770088
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	12.01.77
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	12.01.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	15.07.77
(44) Nähtävöisyys ja kuulutus pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.04.83
(32)(33)(31) Pyydetyt etuoikeudet — Begärd prioritet	14.01.76

Jugoslavia-Jugoslavien(YU) P 78/76

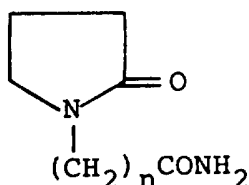
(71) PLIVA, Pharmaceutical and Chemical Works, Ive Lole Ribara 89,
Zagreb, Jugoslavia-Jugoslavien(YU), Karl O. Helm, Nordkanal-
strasse 28, D-2 Hamburg 1, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE)

(72) Zdravko Crnić, Zagreb, Slobodan Djokić, Zagreb, Branimir Gašpert,
Zagreb, Zlatko Vajtner, Zagreb, Jugoslavia-Jugoslavien(YU),
Alfred Maasbol, Hamburg, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä 2-okso-pyrrolidiini-N-alkyyliamidien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 2-oxo-pyrrolidin-N-alkylamider

Tämä keksintö kohdistuu 2-okso-pyrrolidiini-N-alkyyliamidien valmis-
tusmenetelmään, joilla on yleinen kaava I



I

jossa n on kokonaisluku 1-4, pelkistämällä elektrolyyttisesti 2,5-
diokso-pyrrolidiini-N-alkyyliamideja.

On tunnettua, että yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla 2-okso-pyrrolidiini-natrium reagoimaan omega-halogeeni-alkyyliamidien kanssa (brittiläinen patentti n:o 1 039 113) sekä antamalla ammoniakin vaikuttaa 2-okso-1-pyrrolidino-alkaanihappojen estereihin tai happoklorideihin (brittiläinen patentti n:o 1 039 113) tai termisesti lyhentämällä niiden ammoniumsuolojen ketjuja (brittiläinen patentti n:o 1 309 692). On myös selostettu, että nestemäisen ammoniakin vaikuttaessa gamma-butyrolaktoniin korkeammissa lämpötiloissa ja korkeissa paineissa muodostuu osittain myös 2-okso-pyr-

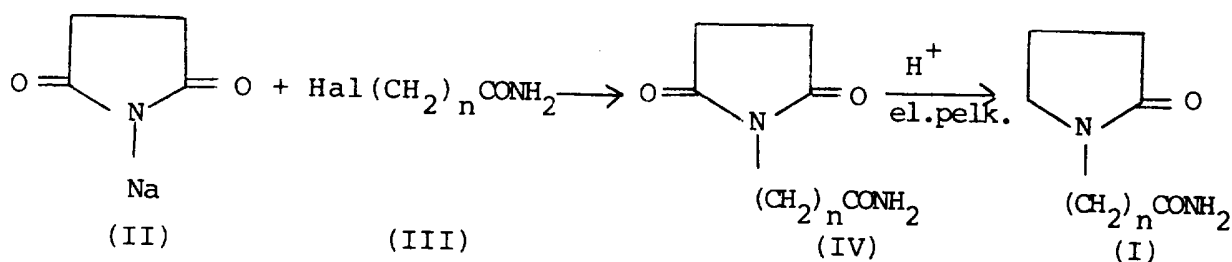
63750

rolidiini-N-gamma-butyriamidia (US-patentti n:o 3 250 784).

Muutamilla yllä mainituista yhdisteistä on terapeuttinen vaikutus hoidettaessa liikuntasairauksia, hypertoniaa, hyperkineesiaa ja muistisairauksia. Parhaiten tunnettu näistä yhdisteistä on 2-okso-1-pyrrolidiini-asetamidi, joka tunnetaan yleisnimikkeellä "Pyracetam".

On myös tunnettua, että 2,5-dioksi-pyrrolidiini kuten myös sen N-metyylijohtannainen voidaan elektrolyyttistä tietä muuttaa 2-okso-pyrrolidiiniksi tai sen N-metyylijohtannaiseksi [Ber. 33 (1900) 2224; Coll. Czech. Chem. Comm. 2 (1930) 531; J. Am. Chem. Soc. 55 (1933) 2957].

Nyt on havaittu, että yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa yksinkertaisesti alla olevan reaktiokaavan mukaisesti:



joissa n on kokonaisluku 1-4.

Menetelmälle on tunnusomaista, että yleisen kaavan IV mukainen 2,5-diokso-pyrrolidiini-N-alkyyliamidi pelkistetään elektrolyytisesti rikkihapossa käyttäen lyijykatodia diafragmakennossa 0-30°C:n lämpötilassa.

Tämän keksinnön mukaan valmistetaan sukkinimidi-natrium tavanomaisella tavalla, esim. antamalla natriummetylaatin vaikuttaa sukkinimidiin alhaisessa alkoholissa, esim. etanolissa, joka kondensoimalla omega-halogeenaialkyyliamidien kanssa etanolissa, dimetyyliformamidissa, tolueenissa tai muussa sopivassa liuotuksessa 80-150°C:ssa saatetaan sen jälkeen reagoimaan 2-okso-pyrrolidiini-N-alkyyliamideiksi. Tämän jälkeen yhdisteet saatetaan alttiiksi elektrolyyttiselle pelkistykselle 0-30°C:ssa metallikatodilla (Pb) varustetussa elektrolyyttikennossa, jossa on diafragma happamassa väliaineessa ja vakio virtatiheydellä 5-8 A.

Anodina voi toimia esim. platina tai lyijy. Reaktion kulkua voidaan seurata ohutlevykromatografialla. Reaktion loputtua voidaan katalyyttiä käsitellä neutraloimalla 0-5°C:ssa, suodattamalla ja haihuttamalla suodate kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös lietetään alhaiseen alkoholiin, esim. etanoliin, suodatetaan, saatu liuos haihduutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja siten saatu tuote puhdistetaan sen jälkeen tunnetuilla menetelmillä (kiteytys tai pilarikromatografia).

Tällä tavoin vältetään parhaiten muutoin oletettavissa olevaa amidien hydrolyysiä ja ketjun pilkkoutumista. Menetelmän etuna ovat helposti saatavat ja halvat raaka-aineet sekä yksinkertaisuus.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

2,5-diokso-pyrrolidiini-N-alkyyliamidien valmistus

Esimerkki 1

2,5-diokso-pyrrolidiini-N-asetamidi

Liuosta, jossa oli 18,78 g (0,155 moolia) sukkinimidi-natriumia ja 14,50 g (0,155 moolia) klooriasetamidia 500 ml:ssa etanolia, keitettiin palautusjäähdyttään 5 tuntia. Natriumkloridin erottuneet kiteet poistettiin suodattamalla ja 48 tunnin jälkeen emäliuoksesta kiteytettiin 9,4 g tuotetta, jonka sulamispiste oli 140-143°C.

Tuotteen suodattamisen jälkeen haihdutettiin etanoli alennetussa paineessa kuiviin ja raakatuote puhdistettiin tavanomaisilla menetelmillä. Saatiin jälleen 10,4 g tuotetta, jonka sulamispiste oli 140-143°C, niin että tuotteen saantoa oli 19,8 g (81,8 %).

Analyysia varten kiteytettiin tuote etanolista, sp. oli 144-146°C.

Analyysi yhdisteelle $C_6H_8N_2O_3$ (molekyylipaino 156,14)

Laskettu: C 46,15; H 5,16; N 17,94 %

Saatu : C 46,30; H 5,02; N 17,77 %

IR-kirjo (KBr)

63750

	cm ⁻¹	
-CO-N-CO-	1780	(sh)
	1710	(s)
-CONH ₂	1630-1690 br	(vs)
-NH ₂	3455	(s)
	3410	(m)
	3310	(s)
	3170	(s)

NMR-kirjo (CD₃SOCD₃)

	δ	mult.	integr.
-CO-CH ₂ CH ₂ -CO-	2,63	s	4
-NCH ₂ -	3,90	s	2
-CONH ₂	7,27	d	2

Esimerkki 22,5-diokso-pyrrolidiini-N-β-propioniamidi

Analogisesti esimerkissä 1 selostetun menetelmän kanssa saatiin 4,84 g:sta (0,04 moolia) sukkinimidi-natriumia ja 6,07g:sta (0,04 moolia) β-bromipropioniamidia 120 ml:ssa dimetyyliformamidia 118-120°C:ssa 1,14 g reagoimatonta sukkinimidiä ja 2,96 g (61,3 %) tuotetta, jonka sp. oli 110-111°C. Analyysia varten näyte uudelleenkiteytettiin bentseenin ja etanolin seoksesta, sp. 112-113°C.

Analyysi yhdisteelle C₇H₁₀N₂O₃ (sp. 170,17)

Laskettu: C 49,40; H 5,92; N 16,46 %

Saatu : C 49,67; H 5,64; N 16,19 %

IR-kirjo (KBr)

	cm ⁻¹	
-CO-N-CO-	1770	(s)
	1685	(vs)
-CONH ₂	1660	(vs)
	1630	(sh)
-NH ₂	3395	(s)
	3320	(sh)
	3260	(sh)
	3210	(s)

63750

NMR-kirjo (CD_3SOCD_3)

	δ	mult.	integr.
$-\text{CH}_2\text{CO}-$	2,28	t	2
$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-$	2,62	s	4
$-\text{NCH}_2-$	3,56	t	2
$-\text{CONH}_2$	7,01	d	2

Esimerkki 32,5-diokso-pyrrolidiini-N- β -propioniamidi

Analogisesti esimerkissä 2 selostetun menetelmän kanssa, lukuunottamatta, että reaktiolämpötila oli 150°C ja reaktioaika 3 tuntia, saatiin 1,18 g reagoimatonta sukkinimidiä ja 2,6 g (54,5 %) tuotetta, jonka sp. oli $109-111^\circ\text{C}$.

Esimerkki 42,5-diokso-pyrrolidiini-N-gamma-butyramidia

Analogisesti esimerkissä 1 selostetun menetelmän kanssa saatiin 2,42 g:sta (0,02 moolia) sukkinimidi-natriumia, 2,43 g:sta (0,02 moolia) gamma-klooributyramidia ja 0,2 g:sta natriumjodidia 30 ml:ssa dimetyyliformamidia $118-120^\circ\text{C}$:ssa 0,6 g reagoimatonta sukkinimidiä ja 0,92 g (35,8 %) tuotetta, jonka sulamispiste oli $79-81^\circ\text{C}$.

Analyysiä varten näyte uudelleenkiteytettiin bentseenin, etanolin ja eetterin seoksesta, sp. $82-84^\circ\text{C}$.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (molekyyllipaino 184,19)

Laskettu: C 52,16; H 6,57; N 15,21 %

Saatu : C 52,30; H 6,51; N 15,39 %

IR-kirjo (KBr)

	cm^{-1}	
$-\text{CO}-\text{N}-\text{CO}-$	1770	(sh)
	1680	(vs)
$-\text{CONH}_2$	1660	(sh)
	1630	(sh)
$-\text{NH}_2$	3415	(vs)
	3350	(sh)
	3290	(m)
	3170	(vs)

63750

NMR-kirjo (CD_3SOCD_3)

	δ	mult.	integr.
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$	1,5-2,2	m	4
$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-$	2,60	s	4
$-\text{NCH}_2-$	3,36	t	2
$-\text{CONH}_2$	6,88	d	2

Esimerkki 52,5-diokso-pyrrolidiini-N-gamma-butyramidi

Täysin analogisesti esimerkissä 4 selostetun menetelmän kanssa, paitsi että reaktio suoritettiin 100 ml:ssa kuivaa tolueenia, saatiin 0,8 g reagoimatonta sukkinimidiä ja 0,667 g (32,6 %) tuotetta, sp. 80-82°C.

2-okso-pyrrolidiini-N-alkyyliamidien valmistus pelkistämällä elektrolyyttisesti vastaavia 2,5-diokso-pyrrolidiini-N-alkyyliamideja

Esimerkki 62-okso-pyrrolidiini-N-asetamidi

80 ml:an 50 %:sta rikkihappoa liuotettiin 0-5°C:ssa 1 g (0,0064 moolia) 2,5-diokso-pyrrolidiini-N-asetamidia ja pelkistettiin elektrolyyttisesti noin 100 ml:n vetoisessa kennossa vakiovirralla 8 A lyijykattodilla, jonka pinta-ala oli 50 cm² ja lyijyanodilla (anolyytti oli 10 %:nen rikkihappo) lämpötilassa 0-5°C. Katolyytti ja anolyytti oli erotettu toisistaan synteettisellä diafragmalla. Katolyytin sekoittaminen suoritettiin magneettisella sekoittimella. Reaktion kulua seurattiin ohutlevykromatografialla (kloroformi:metanoli = 9:1). Tuote erotettiin reaktioliuoksesta neutraloimalla natriumhydroksidiliuoksella 0-5°C:ssa pH-arvoon 7 ja suodattamalla muodostunut natriumsulfaatti. Haihduttamalla suodate alennetussa paineessa kuiviin saatiin raakatuetta, joka puhdistettiin tavanomaisilla menetelmillä (uutto, kiteytys ja sentapainen). Saatiin 0,66 g (72,6 %) tuotetta, jonka sp. oli 149-151°C. Fysikaaliset vakiot ja kirjo vastasi tunnetuilla menetelmillä valmistettua autenttista näytettä.

Esimerkki 72-okso-pyrrolidiini-N-asetamidi

Täysin analogisesti esimerkissä 6 selostetun menetelmän kanssa, paitsi että reaktio suoritettiin vakiovirralla 5 A ja 30°C:ssa, saatiin 0,44 g (48,4 %) tuotetta, sp. 148-150°C.

63750

Esimerkki 82-okso-pyrrolidiini-N- β -propioniamidi

Analogisesti esimerkissä 6 selostetun menetelmän kanssa, paitsi että reaktio suoritettiin 0-5°C:ssa, saatiin 0,5 g:sta (0,00294 moolia) 2,5-diokso-pyrrolidiini-N- β -propionamidia 0,31 g (67,5 %) tuotetta, jonka sp. oli 135-137°C. Fysikaaliset vakiot ja kirjo vastasivat tunnetuilla menetelmillä valmistettua autenttista näytettä.

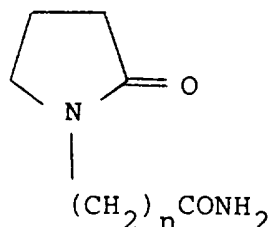
Esimerkki 92-okso-pyrrolidiini-N-gamma-butyramidi

Analogisesti esimerkissä 6 selostetun menetelmän kanssa saatiin 0,5 g:sta (0,00272 moolia) 2,5-diokso-pyrrolidiini-N-gamma-butyramidia, 0,29 g (62,8 %) tuotetta, jonka sp. oli 95-97°C. Fysikaaliset vakiot ja kirjo vastasivat tunnetuilla menetelmillä valmistettua autenttista näytettä.

63750

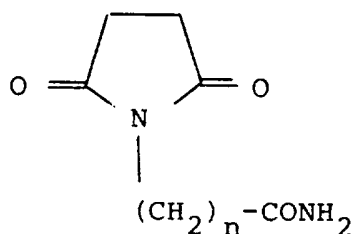
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 2-oksopyrrolidiini-N-alkanoyyliamidin valmistamiseksi, jolla on kaava



I

jossa n on kokonaisluku 1-4, t u n n e t t u siitä, että 2,5-dioksopyrrolidiini-N-alkanoyyliamidi, jolla on kaava



II

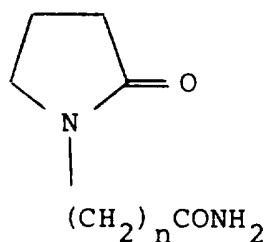
pelkistetään elektrolyyttisesti rikkihapossa käyttäen lyijykatodia diafragmakennossa 0-30°C:n lämpötilassa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että elektrolyyttinen pelkistys suoritetaan käyttämällä 0,1-0,16 A/cm² virrantiheyttä katodilla.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuote eristetään reaktioseoksesta neutraloimalla katolyytti 0-5°C:n lämpötilassa, suodattamalla ja haihduttamalla liuotin kuiviin alennetussa paineessa.

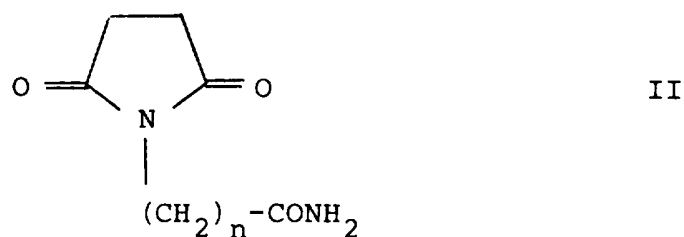
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en 2-oxopyrrolidin-N-alkanoylamid med formeln



I

vari n är ett heltal 1-4, k ä n n e t e c k n a t av att en 2,5-dioxopyrrolidin-N-alkanoylamid med formeln



reduceras elektrolytiskt i svavelsyra under användning av en blykatod i en diaframacell vid en temperatur av 0-30°C.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att den elektrolytiska reduktionen sker vid en strömtäthet av 0,1-0,16 A/cm² vid katoden.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t av att produkten isoleras ur reaktionsblandningen genom neutralisering av katolyten vid en temperatur av 0-5°C, filtrering och avdrivning av lösningsmedlet till torrhet under reducerat tryck.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—