



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66847**

C (45) Patentti myönnetty 10 12 1984
Patent meddelat

(51) Kv.kl.³ / Int.Cl.³ C 07 D 207/273

(21) Patentihakemus — Patentansökan	780406
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	08.02.78
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	08.02.78
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig	12.08.78
(44) Nähtävöityminen ja kuuljulkaisu pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	11.02.77
Italia-Italien(IT) 20226A/77	

(71) I-S-F Società per Azioni, Via Leonardo da Vinci, 1-200 Trezzano
S/N - Milano, Italia-Italien(IT)

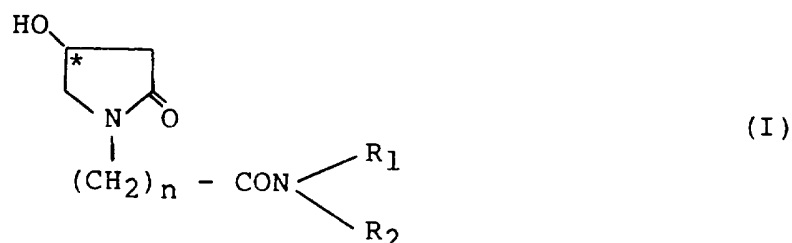
(72) Riccardo Monguzzi, Corsico Milano, Giorgio Pifferi, Milano, Italia-
Italien(IT)

(74) Oy Borenius & Co Ab

(54) Menetelmä 4-hydroksi-2-okso-pyrrolidiini-alkaaniamidien valmistamiseksi
- Förfarande för framställning av 4-hydroxi-2-oxo-pyrrolidinalkanamider

Keksinnön kohteena on uusi menetelmä 4-hydroksi-2-okso-pyrrolidiini-alkaaniamidijohdannaisien valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavat pyrrolidiinijohdannaiset ovat yhdisteitä, joiden yleinen kaava on



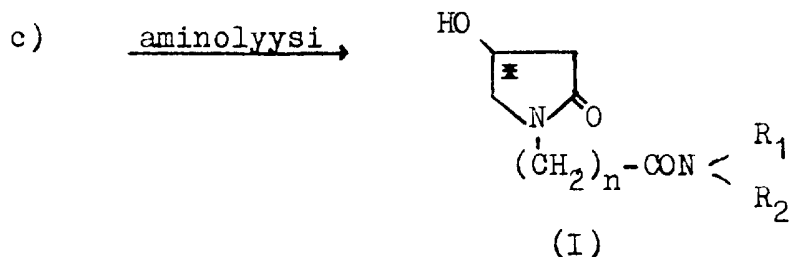
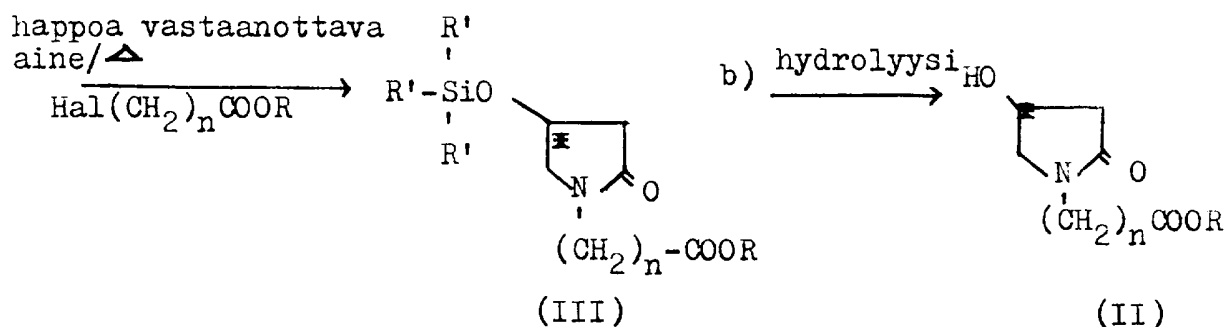
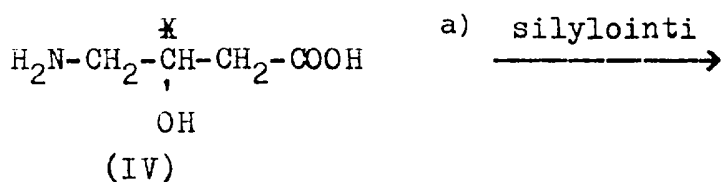
jossa kaavassa n on 1, 2 tai 3, R₁ ja R₂, jotka voivat olla samantyyppiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyatomeja tai alkyyliradikaaleja, joissa on enintään 3 hiiliatomia, ja tähti (= asteriski) osoittaa molekyylin epäsymmetriakeskusta.

Yhdisteillä (I) on sekä niiden raseemisena että optisesti aktiivina muotona mielenkiintoinen vaikutus keskushermostoon, ja ne lankeavat laajempaan yhdisteluokkaan, joka on selitetty suomalaisessa patenttijulkaisussa 62290. Tässä selitetty menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi käsittää useita vaiheita, jolloin lähtöaineina käytetään

66847

yhdisteitä, joiden valmistus on monimutkaista. Tämän keksinnön mukaan saadaan menetelmä, joka verrattuna edellä mainitun julkaisun mukaiseen menetelmään mahdollistaa haluttujen yhdisteiden valmistuksen entistä harvempien valmistusvaiheiden avulla ja käyttämällä yksinkertaisia ja helposti saatavia lähtöaineita.

Tämän keksinnön mukaisen menetelmän perusteella valmistetaan yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä γ -amino- β -hydroksivoihaposta, joka saatetaan reagoimaan silyloimisaineen kanssa, ja tämän jälkeen saatetaan reagoimaan sopivan happoa sitovan yhdisteen ollessa läsnä sopivan alifaattisen hapon sopivan esterin halogeenijohdannaisen kanssa, minkä jälkeen syklisoidaan vastaavan N-alkoksikarbonyylialkyylijohdannaisen muodostamiseksi, joka muutetaan vastaavaksi amidiksi käsittelemällä ammoniakkin tai sopivan mono- tai disubstituoidun amiinin kanssa. Menetelmä voidaan kaaviollisesti esittää seuraavasti:



Edellä esitettyssä yleisessä kaavassa R' tarkoittaa metyyli- tai etyyli-radikaalia, Hal tarkoittaa bromi-, kloori- tai jodiatomia, R tarkoittaa alkyyliradikaalia, jossa on enintään 4 hiiliatomia tai trikloori-fenyyli-, nitrofenyyli- tai trikloorietyyli-radikaalia, jolloin tähti osoittaa molekyylin epäsymmetriakeskusta ja n on 1, 2 tai 3. Edellä esitetyn menetelmän vaiheet (a) ja (b) voidaan suorittaa erottamatta väliyhdistettä (III), ja saavutetaan hyviä saantoja.

Vaiheessa (a) muodostuneen halogeenivetyhapon vastaanottavana aineena voidaan käyttää emäksisiä ioninvaihtohartseja, esim. hartsia, tai olefiinioksidgeja, esim. propyleenioksidgeja, tai magnesium- ja kalsium-oksidgeja.

Silyloimisaineena voidaan käyttää esim. heksametyyldisilatsaania, bis-(trimetyylisilyyli)-karbanidia tai bis-(trimetyylisilyyli)-asetanidia. Käytännössä sopivasti käytetään valittua silyloimisainetta siten, että läsnä on pieni määrä trimetyylikloorisilaania.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä voidaan γ -amino- β -hydroksivoi-happoa (IV) käyttää enantiomeerinä tai seoksena, ja se saatetaan reagoimaan vedettömissä olosuhteissa käyttämällä alhaalla kiehuvaan inerttiä aproottista liuotinta tai sopivasti tällaisten liuottimien seosta, kuten asetonitriiliin ja metyleenikloridin tai kloroformin seosta, ja käyttämällä silyloimisainetta ylimäärin, jolloin reaktiolämpötila on käytetyn liuottimen kiehumalämpötila, ja muodostunut silyylijohtannainen satetaan sopivan happoa vastaanottavan aineen ollessa läsnä, reagoimaan alifaattisen hapon esterin halogeenijohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on $Hal(CH_2)_n-COOR$, jossa kaavassa Hal , n ja R tarkoittavat samaa kuin edellä on selitetty. Reaktioseos lämmitetään noin $30...80^\circ C$:een. Silyylijohtannainen (III) voidaan hydrolysoida vastaavaksi O-hydroksijohdannaiseksi (II), joka saatetaan reagoimaan konsentroidun ammoniakkin tai mono- tai disubstituoidun amiinin kanssa, jonka yleinen kaava on NHR_1R_2 , jossa kaavassa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritetty, paitsi että molemmat eivät voi olla vetyatomeja. Täten saadaan haluttu yhdiste (I). Substituomattomien amidien saamiseksi voidaan silyylijohtannainen (III) saattaa suoraan reagoimaan ammoniakkiliuoksen kanssa ilman edeltävää hydrolyysiä.

Yhdisteet (I) ja (II) voidaan asyloidia ennestään tunnetulla tavalla vastaaviksi O-asyylijohtannaisiksi. Erikoisen edullisia ovat etikka-,

propioni-, voi-, valeriaana-, heksanoni-, maloni-, meripihka-, bentsoe- ja muiden senkaltaisten happojen johdannaiset.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

a) 2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-etyyliasetaat

Lisätään 28 ml heksametyylidisilatsaania ja 3 tippaa trimetyyli-kloorisilaania liuokseen, jossa on 10 g γ -amino- β -hydroksivoihappoa 100 ml:ssa vedetöntä asetonitriiliä. Reaktioseosta keitetään palautustislausta soveltaen typpivirrassa, kunnes saadaan kirkas liuos. Muodostunut seos jäädytetään huoneenlämpöön ja lisätään 50 ml propyleenioksidia siihen, minkä jälkeen tiputtaen lisätään 9,4 ml etyylibromiasetaattia. Reaktioseosta keitetään palautustislausta soveltaen 15 tuntia, jäädytetään huoneenlämpöön, sekä haihdutetaan alipaineessa kuiviin. Saatu jäännös, joka sisältää raakaa 2-(4-trimetyylisilyyli-oksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-etyyliasetaatia, erotetaan kromatografomalla piihappogeelipylväässä, ja eluoimalla etyyliasetatilla avulla. Täten saadaan 8 g 2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-etyyliasetaatia värittömänä öljynä, kiehumapiste $180^{\circ}\text{C}/0,8\text{ mm Hg}$.

b) 2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-asetamidi

Liuosta, jossa on 7,1 g 2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-etyyliasetaatia (valmistettu kohdassa a) selitetyllä tavalla) 7,1 ml:ssa ammoniumhydroksidiliuosta ($d_{25}^{20},90$) sekoitetaan huoneenlämmössä 15 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos laimennetaan 40 ml:lla asetonia ja jatketaan sekoittamista huoneenlämmössä, kunnes muodostunut kumimainen sakka jähmettyy valkoisiksi kiteiksi. Imusuodattamalla ja kuivaamalla saadaan 5,1 g 2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-asetamidia, sulamispiste $160...162^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0,32$ piihappogeeliä käytettäessä (eluentina käytetään asetonitriilin ja veden seosta 4:1 tilavuusosaa).

Esimerkki 2

R(+)-2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-asetamidi

Sovelletaan edellä selitettyä menetelmää ja käytetään sekoitettavina aineina R(-)- γ -amino- β -hydroksivoihappoa ja valmistetaan vuoron perään R(+)-2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-etyyliasetaatia

(kiehumapiste $179^{\circ}\text{C}/0,8\text{ mm Hg}$) ja tämän jälkeen R(+)-2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-asetamidia (kiehumapiste $135\ldots136^{\circ}\text{C}$).
 $[\alpha]_D^{25} = +36,2^{\circ}$ (vesi, $c = 1$).

Esimerkki 3

3-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-propioniamidi

Menetellään edellä selitetyllä tavalla, mutta käytetään etyylibromiasetaatin asemesta etyyli-3-bromipropionaattia, jolloin ensin saadaan 3-(3-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-etyylipropionaattia (kiehumapiste $190^{\circ}\text{C}/0,8\text{ mm Hg}$, hajoaa) ja tämän jälkeen 3-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-propioniamidia (sulamispiste $99\ldots100^{\circ}\text{C}$).

Esimerkki 4

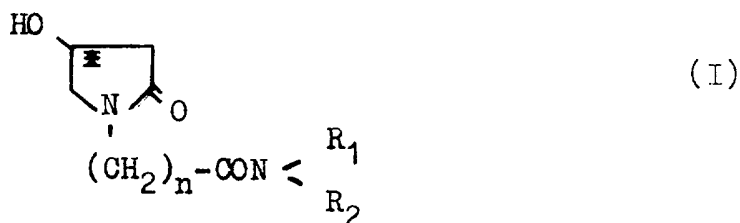
N-etyyli-2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-asetamidi

Menetellään kuten esimerkissä 1 on selitetty, mutta etyylibromiasetaatin asemesta käytetään trikloorifenyyli-bromiasetaattia, jolloin saadaan 2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-trikloorifenyyliasetaattia.

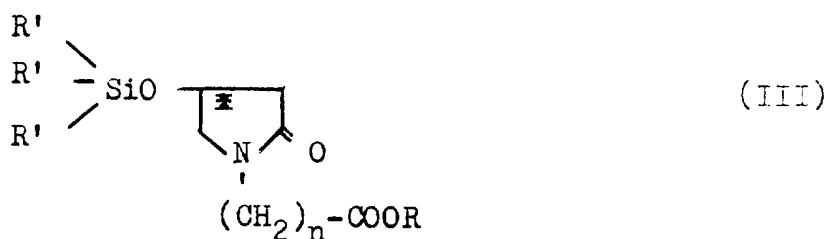
Liuotetaan 5 g 2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-trikloorifenyyliasetaattia 100 ml:aan metanolia, jäähdytetään liuos 0°C :een ja lisätään siihen 10 ml etyyliamiinia. Reaktioseoksen annetaan seistä 48 tuntia huoneenlämmössä, minkä jälkeen haihdutetaan kuiviin ja kromatografoidaan, jolloin saadaan 0,4 g N-etyyli-2-(4-hydroksipyrrolidin-2-on-1-yyli)-asetamidia, sulamispiste $84\ldots86^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0,23$ (piihappegeeli, eluenttina etyyliasetaatti).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 4-hydroksi-2-okso-pyrrolidiinialkaaniamidien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



jossa kaavassa n on 1, 2 tai 3, R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samantaiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyatomeja tai alkyyliradikaaleja, joissa on enintään 3 hiiliatomia, ja tähti osoittaa molekyylin epäsymmetriakeskusta, joko toisistaan eristettyinä enantiomeereinä tai näiden seoksena, t u n n e t t u siitä, että γ -amino- β -hydroksi-voihappo saatetaan joko eristettynä enantiomeerinä tai enantiomeerien seoksena reagoimaan vedettömissä olosuhteissa silyloimisaineen kanssa, saatu tuote saatetaan sopivan happoa sitovan aineen ollessa läsnä reagoimaan yleisen kaavan $\text{Hal}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ mukaisen alifaattisen hapon esterin halogeenijohdannaisen kanssa, jossa kaavassa Hal tarkoittaa bromi-, kloori- tai jodiatomia, R tarkoittaa alkyyliradikaalia, jossa on enintään 4 hiiliatomia, tai trikloorifenyyli-, nitrofenyyli- tai trikloorietyyliradikaalia, ja n tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, sekä syklisoidaan silyyli johdannaisen saamiseksi, jonka yleinen kaava on

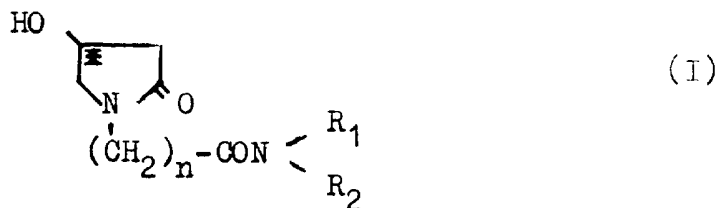


jossa kaavassa R' tarkoittaa metyyli- tai etyyli- radikaalia, ja n, R ja tähti tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, joka johdannainen hydrolysoidaan vastaavaksi 4-hydroksijohdannaiseksi, ja tämä sitten saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka yleinen kaava on $R_1\text{NH}R_2$, jossa kaavassa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happoa sitova aine on emäksinen ioninvaihtoharts, olefiini-oksidi tai magnesium- tai kalsiumoksidi.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että silyloimisaine on heksametyylidisilatsaani, bis-(trimetyyli-silyyli)-karbamidi tai bis-(trimetyylisilyyli)-asetamidi.
4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että silyloimisainetta käytetään pienen määrän trimetyylikloorisilaania ollessa läsnä.
5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että silylointi suoritetaan alhaalla kiehuvaassa inertissä aproottisessa liuottimessa tai tällaisten liuotinten seoksessa.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että silylointi suoritetaan asetonitriilin ja metyleenikloridin tai kloroformin seoksessa.
7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että silylointi suoritetaan käyttämällä silyloimisainetta ylimäärin käytetyn liuottimen tai liuotinseoksen kiehumalämpötilassa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 4-hydroxi-2-oxo-pyrrolidinalkan-amider med den allmänna formeln



i vilken formel n är 1, 2 eller 3, R₁ och R₂, vilka kan vara lika

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagdown \\ \text{R}' - \text{SiO} - \text{[pyrrolidine ring]} \\ \diagup \\ \text{R}' \end{array} \quad \text{(III)}$$

(CH₂)_n-COOR

4. Förfarande enligt något av föregående patentkraven, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man använder silyleringsmedlet i närvaro av
en liten kvantitet trimetylklorsilan.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför silyleringen i ett lågkokande inert aprotiskt lösningsmedel eller i en blandning av dylika lösningsmedel.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför silyleringen i en blandning av acetonitril med metylenklorid eller kloroform.

7. Förfarande enligt patentkravet 5 eller 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför silyleringen under användandet av ett överskott av silyleringsmedel vid kokningstemperaturen för det använda lösningsmedlet eller lösningsmedelsblandningen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 51 098 (C 07 D 207/26).