



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 893131

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 12.01.77 (21) 2439826/23-04

(23) Приоритет - (32) 14.01.76

(31) Р 78/76 (33) СФРЮ

Опубликовано 23.12.81. Бюллетень № 47

Дата опубликования описания 23.12.81

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

С 07 D 207/26

(53) УДК 547.743.  
.1.07  
(088.8)

(72) Авторы  
изобретения

Иностранцы  
Здравко Цонич, Слабодан Дйокич, Бранимир Гашперт,  
Златко Вайтнер (СФРЮ) и Альфред Маасбел (ФРГ)

(71) Заявители

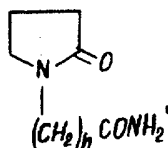
Иностранные фирмы  
"Плива, Фармакойтише унд Хемише Фабрик" (СФРЮ)  
и "Карл О.Хельм" (ФРГ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-ОКСОПИРРОЛИДИН-N-  
-АЛКИЛАМИДОВ

1

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения 2-оксопирролидин-N-алкиламидов, которые находят применение в медицине.

Известен способ получения 2-оксопирролидин-N-алкиламидов общей формулы



где  $n = 0, 1, 2$ , взаимодействием 2-оксопирролидин-натрия с  $\omega$ -галогидзамещенными алкиламидами [1].

Известен также способ получения 2-оксопирролидин-N-бутирамида действием жидкого аммиака на  $\gamma$ -бутиролактон при высоких температурах и давлении [2].

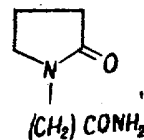
Недостатком способов является в первом случае сложность получения одного из исходных веществ, а именно оксопроизводного пирролидин-натрия,

2

кроме того, последний в процессе обработки самопроизвольно полимеризуется, а во втором - проведение процесса при высоких температуре и давлении и образование указанного соединения как побочного продукта.

Цель изобретения - упрощение процесса и расширение ассортимента целевых продуктов.

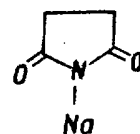
Указанная цель достигается тем, что согласно способу получения 2-оксопирролидин-N-алкиламидов общей формулы



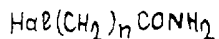
15

где  $n$  - целое число 1-4, в качестве пирролидин-натрия используют сукцинимид общей формулы

20



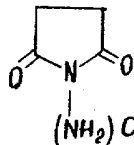
и продукт его конденсации с  $\omega$ -галогеналкиламидом общей формулы



где Hal - хлор или бром,

n - целое число 1-4,

представляющий собой 2,5-диоксопирролидин-N-алкиламид общей формулы



где n имеет указанное значение, электролитически восстанавливают в кислой среде.

Сукцинимид натрия подвергают взаимодействию с  $\omega$ -галогензамещенными алкиламидами в этаноле, диметилформамиде, толуоле или другом подходящем растворителе при 80-150°C, превращают в N-алкиламиды 2,5-оксопирролидина. Эти соединения в дальнейшем подвергают электролитическому восстановлению предпочтительно при 0-30°C в ячейке для электролиза с металлическим катодом (например свинцовым) с применением диафрагмы в кислой среде при постоянной плотности тока предпочтительно от 5 до 8 А. В качестве анода могут служить такие металлы, как платина или свинец. За течением реакции можно проследить методом тонкослойной хроматографии. Обработка электролита после проведенной реакции путем нейтрализации щелочью при 0-5°C, фильтрации и выпаривания фильтрата досуха в вакууме дает кристаллический сырой продукт, из которого с помощью подходящего растворителя, например этанола, можно экстрагировать желаемый продукт. Из полученного раствора после выпаривания можно получить чистый продукт кристаллизацией известными методами.

Преимущества предлагаемого способа в сравнении с известными, которые основаны на применении в качестве исходного продукта натриевой соли пирролидона, состоят в том, что для получения сукцинимидата натрия можно отказаться от использования металлического натрия или гидрида натрия, так что получают промежуточный для электролиза продукт очень простым способом с хорошим выходом и достаточной чистотой, и что применение электролитического

восстановления для получения соединений приводит к очень хорошим количественным и качественным результатам. Весь способ в целом характеризуется простотой осуществления, незначительным загрязнением окружающей среды, а также низкой стоимостью исходного сырья.

Кроме того, создан единый способ получения известных соединений, получаемых различными способами.

Получение 2,5-диоксопирролидин-N-алкиламидов.

Пример 1. 2,5-Диоксопирролидин-N-ацетамид.

18,78 г (0,155 моль) сукцинимидата натрия и 14,50 г (0,155 моль) хлор-ацетамида в 500 мл этанола нагревают до кипения в течение 5 ч при охлаждении обратным холодильником. Выделившиеся кристаллы хлористого натрия отфильтровывают. Из раствора в течение 48 ч выделяют 9,4 г продукта. Точка плавления 140-143°C.

После фильтрации продукта выпаривания этанола в вакууме досуха и кристаллизации из этанола получают еще 10,4 г продукта, точка плавления 140-143°C. Общий выход 19,8 г (81,8%).

Вычислено, %: С 46,15, Н 5,16, N 17,94.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$  (156,14).

Найдено, %: С 46,30, Н 5,02, N 17,77.

ИК-спектр (KBr): -CO-N-CO 1780 (sh), 1710 (c), -CONH<sub>2</sub> 1630-1690 (vs) -NH<sub>2</sub> 3455 (c), 3410 (m), 3310 (c), 3170 (c).

ЯМР-спектр (DMSO-d<sub>6</sub>) -CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> сдвиг 2,63, мультиплетность - синглет, интегр. 4, C-NCH<sub>2</sub>-: сдвиг 3,90, мультиплетность - синглет, интегр. 2, C-CONH<sub>2</sub>: сдвиг 7,27, мультиплетность - дуплет, интегр. 2.

Пример 2. 2,5-Диоксопирролидин-N-γ-пропионамид.

Аналогично примеру 1 из 4,84 г (0,04 моль) сукцинимидата натрия и 6,07 г (0,04 моль) γ-бромпропионамида в 120 мл диметилформамида при 118-120°C получают наряду с 1,14 г непрореагировавшего сукцинимидата натрия, 2,96 г (61,3%) желаемого продукта. Точка плавления 110-111°C. Чистый для анализа продукт с точкой плавления 112-113°C получают кристаллизацией из смеси бензола и этанола.

Вычислено, %: С 49,40, Н 5,92,  
N 16,46.

$C_7H_{10}N_2O_2$  (170,17).

Найдено, %: С 49,67, Н 5,64,  
N 16,19.

ИК-спектр (KBr):  $-CO-N-CO-$   
1770 (S), 1685 (VS),  $-CONH_2$  1660 (VS),  
1630 (Sh),  $-NH_2$  3395 (S), 3320 (Sh),  
3260 (Sh), 3210 (S).

ЯМР-спектр ( $DMSO-d_6$ )  $-CH_2CO-$ :  
сдвиг 2,28, мультиплетность - три-  
плет, интегр. 2,  $-CO-CH_2CH_2-CH-$ :  
сдвиг 2,26, мультиплетность - синг-  
лет, интегр. 4,  $-NCH_2-$ : сдвиг 3,56,  
мультиплетность - триплет, интегр. 2,  
 $-CONH_2$ : сдвиг 7,01, мультиплет-  
ность - дублет, интегр. 2.

Пример 3. 2,5-Диоксопирро-  
лидин-N- $\beta$ -пропионамид.

Аналогично примеру 2, но при  
150°C и времени реакции 3 ч получа-  
ют 1,18 г непрореагировавшего сукци-  
нимиды и 2,6 г (54,5%) желаемого  
продукта с температурой плавления  
109-111°C.

Пример 4. 2,5-Диоксопирро-  
лидин-N- $\gamma$ -бутирамид.

Аналогично примеру 1 получают  
из 2,42 г (0,02 моль) сукцинимиды  
натрия и 2,43 г (0,02 моль)  $\gamma$ -хлор-  
бутирамида в 30 мл диметилформамида,  
в который добавлено 0,2 г иодистого  
натрия, при температуре реакции  
118-120°C через 5 ч 0,6 г непрореа-  
гировавшего сукцинимиды и 0,92 г  
(35,8%) желаемого продукта. Точка  
плавления 79-81°C. Чистый для анали-  
за продукт получают кристаллизацией  
из смеси бензола, этанола и просто-  
го эфира. Температура плавления  
82-84°C.

Вычислено, %: С 52,16, Н 6,57,  
N 15,21.

$C_8H_{12}N_2O_2$  (184,19)

Найдено, %: С 52,30, Н 6,51,  
N 15,30.

ИК-спектр (KBr):  $-CO-N-CO-$   
1770 (Sh), 1680 (VS),  $-CONH_2$   
1660 (Sh), 1630 (VS),  $-NH_2$  3415 (Sh),  
3350 (VS), 3290 (m), 3170 (VS).

ЯМР-спектр ( $DMSO-d_6$ )  $-CH_2CH_2CH-$ :  
сдвиг 1,5-2,2, мультиплетность - M,  
интегр. 4,  $-CO-CH_2CH_2-COP-$ : сдвиг  
2,60, мультиплетность - синглет,  
интегр. 4;  $-NCH_2-$ : сдвиг 3,36, мульт-  
иплетность - триплет, интегр. 2,  
 $-CONH_2$ : сдвиг 6,88, мультиплет-  
ность - дублет, интегр. 2.

Пример 5. 2,6-Диоксопирро-  
лидин-N- $\gamma$ -бутирамид.

Аналогично примеру 4 проводят  
реакцию в 100 мл абсолютного толуо-  
ла. Получают 0,8 г непрореагировав-  
шего сукцинимиды и 0,667 г (32,6%)  
желаемого продукта. Температура плав-  
ления 80-82°C.

Получение 2-оксодириолдин-N-ал-  
киламидов электролитическим восста-  
новлением соответствующих 2,5-диок-  
сопирролидин-N-алкиламидов.

Пример 6. 2-Оксо-пирролидин-  
N-ацетамид.

1 г (0,0064 моль) 2,5-диоксопир-  
ролидин-N-ацетамида растворяют в  
80 мл 50%-ной серной кислоты при  
0-5°C и электрически восстанавли-  
вали в ячейке для электролиза объ-  
емом около 100 мл при постоянном  
токе 8 А с применением свинцового  
катода с поверхностью 50 см<sup>2</sup> и свин-  
цового анода при 0-5°C. Анодное и  
катодное пространство разделяют  
друг от друга синтетической дифраг-  
мой. Перемешивание электролита ка-  
тодного пространства достигают  
с помощью магнитной мешалки. Проте-  
кание реакции контролируют методом  
тонкослойной хроматографии (отноше-  
ние хлороформа к метанолу составля-  
ет 9:1). Продукт выделяют нейтрал-  
изацией раствором едкого натра при  
0-5°C до значения pH 7 и последую-  
щей фильтрацией образовавшегося  
сульфата натрия из реакционного раст-  
вора. Выпариванием фильтрата в ва-  
кууме досуха получают продукт, ко-  
торый очищают экстракцией и крис-  
таллизацией. Получают 0,66 г (72,6%)  
желаемого продукта с температурой  
плавления 149-151°C.

Пример 7. 2-Оксопирролидин-  
N-ацетамид.

Аналогично примеру 6 при проведе-  
нии реакции при постоянном токе в  
5 А и температуре реакции 30°C полу-  
чают 0,44 г (48,4%) желаемого про-  
дукта с точкой плавления 148-150°C.

Пример 8. 2-Оксопирролидин-  
N- $\beta$ -пропионамид.

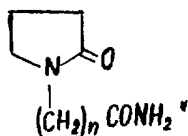
Аналогично примеру 6 из 0,5 г  
(0,00294 моль) 2,5-диоксопирролидин-  
N- $\beta$ -пропионамида при 0-5°C полу-  
чают 0,31 г (67,5%) желаемого про-  
дукта с точкой плавления 135-137°C.

Пример 9. 2-Оксопирролидин-  
N- $\gamma$ -бутирамид.

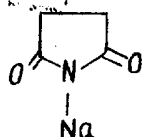
Аналогично примеру 6 из 0,5 г (0,00272 моль) 2,5-диоксопирролидин-N-γ-бутирамида получают 0,29 г (62,8%) желаемого продукта с температурой плавления 95-97°C.

Формула изобретения

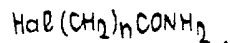
Способ получения 2-оксопирролидин-N-алкиламидами общей формулы



где n - целое число 1-4  
конденсацией оксопроизводного пирролидин-натрия с ω-галогеналкиламин-ом, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, с целью упрощения процесса и расширения ассортимента целевых продуктов, в качестве оксопроизводного пирролидин-натрия используют сукцинимид общей формулы



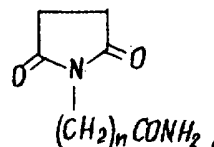
и продукт его конденсации с ω-галогеналкиламин-ом общей формулы



5

где Hal - хлор или бром,  
n - имеет вышеуказанные значения

10 представляющий собой 2,5-диоксопирролидин-N-алкиламид общей формулы



15

20 где n - имеет указанные значения, электролитически восстанавливают в кислой среде.

Источники информации,  
принятые во внимание при экспертизе  
25 1. Патент Великобритании №1039113, кл. С 2 С, 1966 (прототип).  
2. Патент США № 3250784, кл. 260-326.3, 1966.

|                                                                                                                         |                        |                 |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|-------------------|
| Редактор В.Иванова                                                                                                      | Составитель И.Бочарова | Техред А. Савка | Корректор С.Щомак |
| -----                                                                                                                   |                        |                 |                   |
| Заказ 11292/88                                                                                                          | Тираж 446              | Подписное       |                   |
| ВНИИПИ Государственного комитета СССР<br>по делам изобретений и открытий<br>113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5 |                        |                 |                   |
| -----                                                                                                                   |                        |                 |                   |
| Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4                                                                       |                        |                 |                   |