

A találmány tárgya eljárás pirrolidin származékok, ezen belül 2-oxo-pirrolidin-acetamid-származékok, más elnevezéssel 1-karbamoil-metil-2-pirrolidinon-származékok előállítására.

Ismeretes, hogy a 2-oxo-1-pirrolidin-acetamid 4-es helyzetben helyettesített származékai értékes pszichotropikus szerek, amelyek emberben és állatban egyaránt visszaállítják a különböző betegségek által károsított észlelőképességet. Ezeket a gyógyszereket leírták például Banfi és munkatársai a Pharm. Res. Commun. 16, 67 (1984)-ben és T.M. Itil és munkatársai a Drug Development Res 2, 447 (1982) irodalmi helyeken.

A fenti pirrolidinon-származékok előállítását ismertetik például a 1588074 és 1588075 számú nagy-britanniai szabadalmi leírások. Az ismert eljárás kiindulási anyaga gamma-amino-beta-hidroxi-vajsav és az eljárás olyan lépésekből áll, mint szililezőszerrel történő védés, alkilezés, gyűrűzárás és a heterociklusos nitrogénatomhoz kapcsolódó karbamoil-metil-csoport kialakítása aminolízissel. Az eljárásban vízmentes oldószereket és bázisokat, vagy savmegkötő szereket kell alkalmazni. A vízmentes körülmények biztosítása speciális készüléket és elővigyázatosságot igényel.

A találmány célja olyan eljárás kidolgozása 2-oxo-1-pirrolidin-acetamidok előállítására, amelyben nem szükséges a vízmentes körülmények és ezáltal az ehhez szükséges készülék és elővigyázatosság biztosítása.

A találmány további célja olyan eljárás kidolgozása, amely olcsó és könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokat használ.

A találmány másik célja olyan eljárás kidolgozása, amely lehetővé teszi, hogy a kívánt 2-oxo-1-pirrolidin-acetamid származékokat jó szelektivitással lehessen megkapni.

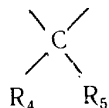
A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű pirrolidinon-származékok, a képletben

—R jelentése hidrogénatom, előállítását úgy végezzük, hogy a (2) általános képletű vegyületről, amelyben

—R₁ jelentése hidrogénatom,

—R₂ jelentése benzilcsoport, vagy

—R₁ és R₂ jelentése együttesen



általános képletű csoport, amelyben

--R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, vagy együttesen 1,4-butilén, vagy 1,5-pentilén-csoport (-CH₂)₅;

—R₃ jelentése hidrogénatom,

—X jelentése egyenes vagy elágazóláncú alkilcsoport,

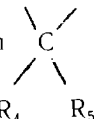
eltávolítjuk a nitrogénatomon lévő védőcsoportot, majd a kapott (3) általános képletű vegyületet — amelyben R₃ és X jelentése a fentiekben megadott — intramolekulárisan ciklizáljuk.

A (2) általános képletű vegyületekben R₁ és R₂ jelentése előnyösen, együttesen 2-metil-propán-1,1-diil-csoport (CHCH(CH₃)₂), és R₃ jelentése előnyösen hidrogénatom.

Abban az esetben, ha a (2) általános képletű vegyületben R₂ jelentése benzilcsoport, a védőcsoport katalitikus hidrogénezéssel is, eltávolítható, például 5% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor alkalmazásával, 0—40°C hőmérsékleten, a légköri nyomás és 1333 Pa közötti nyomáson.

A reakciót megfelelő oldószerben, például alkoholban, alifás vagy aromás szénhidrogénben, vízben vagy ezek keverékében játszhatjuk le. Az oldószer előnyösen hangyasav és metanol keveréke. Az ezt követő gyűrűzárási lépés 0—120°C, előnyösen 60—80°C hőmérsékleten oldószerben vagy anélkül megy végbe. Ha alkalmazunk oldószert, akkor az a hidrogénezésnél leírtak valamelyike, vagy acetónitril lehet.

Ha R₁ és R₂ jelentése együttesen



a védőcsoport eltávolítása és az intramolekuláris gyűrűzárás elvégezhető 90—160°C, előnyösen 100—130°C hőmérsékleten vízben végrehajtott melegítéssel. Előnyös víz, vagy víz és valamilyen oldószer keverékének a használata. Így előnyös például 95 térfogat %-ban egy szerves oldószerből és 5 térfogat %-ban vízből álló keverék alkalmazása. Az oldószerpár szerves komponense lehet dimetil-formamid (DMF), dimetil-szulfid (DMSO), dimetil-acetamid (DMA), acetónitril és alkoholok, mint például etanol, stb. A reakciót előnyösen valamilyen karbonsav, például ecetsav vagy benzoosav jelenlétében végezzük. Annak ellenére, hogy katalitikus mennyiségű karbonsav is hatásos, körülbelül 1 mól ekvivalens karbonsavat használunk.

Ha az (I) általános képletben R jelentése hidrogénatom, a vegyület oxiracetám, amely a találmány szempontjából különösen fontos.

Azt az (I) általános képletű vegyületet, amelyben R jelentése hidrogénatom, savhalogeniddel (előnyösen savkloriddal) vagy savanhidriddel ismert módszerek alkalmazásával, vagy alkil-halogenidekkel (előnyösen bromiddal vagy joddal) vagy szulfáttal ismert módszerek alkalmazásával olyan (1) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyek képletében R jelentése acil-, vagy alkilcsoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek a 4-helyzetű szénatomon, az

-OR csoport kapcsolódási helyén aszimmetriacentrumot tartalmaznak, és így külön enantiomerekként vagy racém keverékként nyerhetők ki.

Ha szükséges, a (3) általános képletű, védőcsoportot nem tartalmazó intermediert szerves vagy szervetlen savval, például só-savval, kénsavval, p-toluolszulfonsavval, ecetsavval, oxálsavval, maleinsavval, almasavval, stb. képzett só formájában izolálhatjuk. A (2) általános képletű intermedierek közül előnyös az, amelyekben R_3 jelentése hidrogénatom, R_1 és R_2 pedig együttesen 2-metil-propán-1,1-diil-csoportot alkot, amely oxálsavas vagy maleinsavas só formájában könnyen izolálható.

A (2) és (3) általános képletű intermedierek új vegyületek.

A (2) általános képletű intermedierek úgy állíthatók elő, hogy egy (4) általános képletű 3,4-epoxi-vajsav-észtert, — a képletben X jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport — egy (5) általános képletű glicinamid-származékkal — amelynek képletében R_1 és R_2 jelentése megegyezik a (2) általános képletnél megadottakkal — reagáltatunk.

A képződött (2) általános képletű vegyületben R_3 jelentése hidrogénatom, amelyet kívánt esetben alkil-halogeniddel (előnyösen bromiddal vagy joddal) dialkil-szulfáttal, acil-halogeniddel (előnyösen kloriddal) vagy savanhidriddel olyan (2) általános képletű vegyületté alakítunk, amelyben R_3 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A (4) és (5) általános képletű vegyületek közötti kondenzációs reakció lejátszható oldószerek alkalmazása nélkül, vagy szerves oldószerekben, vízben vagy ezek olyan összetételű elegyében, amelyben a két oldószertér fogat-aránya 1:5 és 20:1 között, előnyösen 1:1 és 1:3 között van. Szerves oldószereként közömbös szerves oldószereket, úgymint acetoneitrit, alkoholokat, például izopropanolt, acetont, stb. használhatunk.

A kondenzációt 20—120°C, előnyösen 70—100°C hőmérsékleten hajtjuk végre. A kondenzációs lépésben a két reagenst sztöchiometrikus arányban alkalmazzuk, vagy az egyikből felesleget alkalmazunk. Az (5) általános képletű amin származékok és a (4) általános képletű epoxi-észter - származékok aránya előnyösen 1:1 és 1:1,1 között változhat.

A kondenzációs lépésben képződő (2) általános képletű intermedierek (amelyekben R_3 jelentése hidrogénatom) kinyerhetők és tisztíthatók, vagy a védőcsoport eltávolításával és az azt követő gyűrűzárással azonnal (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók. Ez utóbbi reakciólépéseket végrehajtjuk ugyanabban a közegben, mint a kondenzációs reakciót, akár oldószert nélkül, akár azzal megegyező oldószertben, vagy helyettesíthetjük ezt egy, vagy több magas forráspontú oldószerttel.

A (4) általános képletű 3,4-epoxi-vajsav-alkil-észtereiket irodalomban ismert módszerekkel állíthatjuk elő, például úgy, hogy 3,4-buténsav-alkil-észtert peroxid-vegyületekkel, mint például szerves vagy szervetlen persavakkal, hidrogén-peroxiddal, stb. epoxidáljuk (például C. Venturello és munkatársai általános eljárása szerint, J.Org.Chem. 48 3831 (1983)), vagy 3-halogén-4-hidroxi-vajsav-észterekdehidrohalogénezésével (R. Rambaud és S.Ducher: Bull. Soc. Chim. Fr. 466 (1966)).

Az (5) általános képletű imidazolidinono-

kat, amelyekben R_1 és R_2 együttesen



R_4 R_5

csoportot alkot, irodalomban leírt módszerekkel glicinamidból és megfelelő karbonil-vegyületekből, vagy alkilidén-amino-ecetsav-észterekből ammóniával állítjuk elő, például A.C.Davis és A.L.Levy: J.Chem.Soc. 3479 (1951); P.G.Wiering és H.Steinberg Rec.Trav. Chim. Pays-Bas 111 284 (1971) által ismertett eljárások szerint.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük:

1. előállítás

3,4-Epoxi-vajsav-2-metil-propil-észter előállítása

0,852 g (2,5 mmól) nátrium-wolframát-víz 1/2-et 0,850 ml (5 mmól) 85%-os foszforsavat és 5,6 ml (60 mmól) 36,3%-os hidrogén-peroxidot 20 ml vízben oldunk és 10%-os kénsavval az oldat pH-ját 1,6 értékre állítjuk be. Az oldatot 70°C-ra melegítjük és erélyes keverés közben 7,1 g (50 mmól) 3-buténsav-2-metil-propil-észter és 0,41 g trimetil-kapril-ammónium-klorid, 15 ml 1,2-diklór-etánnal készült oldatát adjuk hozzá. 6 óra múlva a reakcióelegyet lehűtjük, majd a fázisokat különválasztjuk.

A vízes fázist 30 ml diklór-etánnal mossuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 2×40 ml telített nátrium-szulfit-oldattal mossuk, szárítjuk, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A termék színtelen olaj, forráspontja: 104—108°C 3990 Pa nyomáson.


2. előállítás

a) 100 mg 5% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort tartalmazó 1 g 4-[N-(amino-karbonil-metil)-benzil-amino]-3-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észter 30 ml etanolos oldatán 1 óra hosszat hidrogéngázt buborékoltatunk keresztül. Ezután a katalizátort kiszűrjük és 0,28 g oxálsavat adunk a szűrlethez. Az így kapott oldatot egy éjszakán át hűtjük, majd a kivált csapadékot szűrjük. A termék 200 mg 4-(amino-karbonil-metil-amino)-3-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észter oxálsavas só, olvadáspontja: 145°C (bomlik).

b) Az a) pontban leírtak megfelelően 3 g 4-[N-(amino-karbonil-metil)-benzil-amino]-3-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észterből és 2,16 g maleinsavból 210 mg 4-(amino-karbonil-metil-amino)-3-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észter nyerhető. Olvadáspontja: 109°C (bomlik).

1. példa


1,3 g (8,4 mmól) 1,4-diazaspiro[4,5]dekán-2-on-t (az (5) általános képletű vegyület-

ben R_1 és R_2 jelentése együttesen 

-csoport, amelyben R_4 és R_5 jelentése együttesen $-(CH_2)_5$ -csoport) 1,5 g (9,5 mmól) 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észterrel (a (4) általános képletű vegyületben X jelentése izobutils csoport) 24 órán keresztül 110°C-on (külső hőmérséklet) mágneses keverővel kevertetünk. A reakcióelegyet lehűtjük és az így kapott sötét masszát 10 ml forró etil-acetáttal mossuk, dekantáljuk és az így nyert szilárd anyagot metanolból kristályosítjuk. A kapott fehér porszerű termék az oxiracetam. Olvadáspontja: 167–170°C. Hozam: 0,2 g.

2. példa


1 g (8,76 mmól) 2,2-dimetil-4-imidazolidinont (az (5) általános képletű vegyület-

ben R_1 és R_2 jelentése együttesen 

-csoport, amelyben R_4 és R_5 jelentése külön-külön $-(metil)$ -csoport) 5 ml acetonitrilben oldunk, 1 g (6,32 mmól) 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észtert (a (4) általános képletű vegyületben X jelentése izobutils csoport) adunk hozzá és az elegyet 30 órán keresztül keverés közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, az oldószert dekantáljuk, majd az így nyert sötét szilárd masszát felvesszük etanolban. Ebből a kristályos oxiracetamot szűréssel nyerjük ki. Olvadáspontja: 167–170°C. Hozam: 0,3 g.

3. példa

0,65 g (5,7 mmól) 2,2-dimetil-4-imidazolinont (az (5) általános képletű vegyület-


ben R_1 és R_2 jelentése együttesen 

-csoport, amelyben R_4 és R_5 jelentése külön-külön $-(metil)$ -csoport) 5 ml izopropanolban oldunk, 1 g (6,32 mmól) 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észtert (a (4) általános képletű vegyületben X jelentése izobutils csoport) adunk hozzá és az elegyet 9 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegybe további 1 g epoxi-észtert adunk, majd ismét forral-

juk 9 órán keresztül. Lehűtés után az oldószert dekantáljuk és az így nyert sötét masszát felvesszük etanolban. Ebből a kristályos oxiracetam szűréssel nyerjük. Olvadáspontja: 167–170°C. Hozam: 0,5 g.

4. példa


1 g (8,76 mmól) 2,2-dimetil-imidazolinont (az (5) általános képletű vegyületben R_1

és R_2 jelentése együttesen 

és R_2 jelentése együttesen R_4 R_5 -csoport, amelyben R_4 és R_5 jelentése külön-külön (metil)-csoport) 2 g (12,64 mmól) 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észterrel (a (4) általános képletű vegyületben X jelentése izobutils csoport) 1 óra 30 percig 165°C-on (külső hőmérséklet) melegítünk. Ezután 0,17 ml vizet és 5 ml anol adunk a reakcióelegyhez, majd további két órán át forraljuk. Lehűtés után az oxiracetamot fehér kristályos anyagként kiszűrjük. Olvadáspontja: 167–170°C. Hozam: 0,25 g.

5. példa


1 g (8,7 mmól) 2,2-dimetil-4-imidazolinont (az (5) általános képletű vegyületben R_1

és R_2 jelentése együttesen 

és R_2 jelentése együttesen R_4 R_5 -csoport, amelyben R_4 és R_5 jelentése külön-külön (metils csoport) 1 ml vízben oldunk, és 1,5 g (9,48 mmól) 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észtert (a (4) általános képletű vegyületben X jelentése izobutils csoport) adunk hozzá. A reakcióelegyet 11 órán keresztül 50°C hőmérsékleten mágneses keverővel kevertetjük. Ezután 11 órán keresztül forrásponton tartjuk az elegyet, majd lehűtjük és 10 ml acetonnal még 30 percig kevertetjük és a szilárd anyagot kiszűrjük. Az így nyert anyagot metanolból kristályosítjuk, melynek során fehér kristályos terméként nyerjük az oxiracetamot. Olvadáspontja: 167–170°C. Hozam: 0,3 g.

6. példa

0,5 g (4,38 mmól) 2,2-dimetil-4-imidazolinont (az (5) általános képletű vegyület-

ben R_1 és R_2 jelentése együttesen 

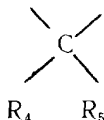
-csoport, amelyben R_4 és R_5 jelentése külön-külön (metil)-csoport) 0,57 g (4,38 mmól) 3,4-epoxi-vajsav-etil-észterrel, 12 órán keresztül 115°C-on (külső hőmérséklet) mágneses keverővel kevertetünk. Ezután az elegyet lehűtjük, felvesszük metanolban és szűrjük.

A kapott termék az oxiracetám, melynek olvadáspontja: 167-170°C. Hozam: 0,15 g.

7. példa

1 g (8,76 mmól) 2,2-dimetil-4-imidazolinnont (az (5) általános képletű vegyületben

R₁ és R₂ jelentése együttesen

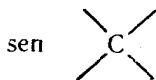


-csoport, amelyben R₄ és R₅ jelentése külön-külön metilcsoport) 1 ml vízben oldunk, 2 g 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észtert adunk hozzá és az elegyet 10 napig szobahőmérsékleten kevertetjük. Az így nyert olajat szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiás módszerrel szétválasztjuk, eluálószerként aceton-metanol 1:1 arányú elegyét használva. Az összegyűjtött fő-frakciót magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradék olajat, amely dörzsolésre megszilárdul hexánban felvesszük, majd kiszűrjük. Így 1,8 g (hozam: 75,5%) 2,2-dimetil-4-oxo-1-imidazolin-β-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észtert (a (2) általános képletű vegyületben R₃ jelentése hidrogénatom, R₄ és R₅ jelentése külön-külön metilcsoport, X jelentése izobutylcsoport) kapunk, amely fehér kristályos anyag, olvadáspontja 76—78°C.

Ezt a vegyületet 3 ml acetonitril és 1 ml víz elegyében oldjuk és 72 órán át forraljuk. A bepárlás után kapott terméket felvesszük etanolban és szűrjük. Az így nyert oxiracetám fehér kristályos por. Olvadáspontja: 167—170°C. Hozam: 0,2 g.

8. példa

6,52 g (0,04 mól) 2-(1-metil-etil)-4-imidazolinon-hidrokloridot (az (5) általános képletű vegyületben R₁ és R₂ jelentése együttesen

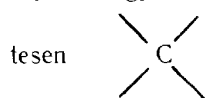


R₄ R₅-csoport, amelyben R₄ jelentése hidrogénatom, R₅ jelentése izopropilcsoport) 40 ml vízben oldunk és 2,8 g (0,02 mól) kálium-karbonáttal kezeljük. Ezután 7 g (0,044 mól) 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észtert (a (4) általános képletű vegyületben X jelentése izobutylcsoport) és 20 ml acetont adunk hozzá. A reakcióelegyet 48 órán keresztül 60°C-on kevertetjük, majd vákuum alkalmazásával kis térfogatra bepároljuk. A szilárd anyagot kiszűrjük és éterrel mossuk, 3,5 g fehér kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 135-140°C. Az anyalúgot, amelyből a kristályos terméket kinyertük szárazra pároljuk és szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát-metanol 8:2 térfogat-arányú elegyét használva. Az összegyűjtött fő-frakció bepárlásával további 2,9 g vegyület nyerhető, amelynek olvadáspontja 135—140°C.

Ezáltal a termék összes mennyisége 6,4 g 2-(1-metil-etil)-4-oxo-1-imidazolidin-β-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észter (a (2) általános képletű vegyületben R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom, R₅ jelentése izopropilcsoport, X jelentése izobutylcsoport). A kapott vegyület 1 g-ját (3,5 mmól) 8 órán keresztül, 6 ml dimetil-szulfoxid és 2 ml víz elegyében forraljuk. Bepároljuk, a maradékot felvesszük acetonban, szűrjük, vákuumban szárítjuk és metanolból kristályosítjuk. A kapott 0,32 g (hozam: 57,8%) fehér kristályos anyag az oxiracetám. Olvadáspontja: 167—170°C.

9. példa

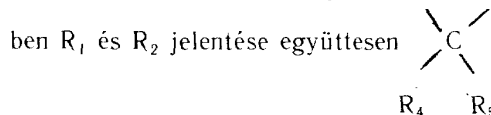
5,8 g (0,035 mól) 2-(1-metil-etil)-4-imidazolidinon-hidrokloridot (az (5) általános képletű vegyületben R₁ és R₂ jelentése együttesen



R₄ R₅- amelyben R₄ jelentése hidrogénatom, R₅ jelentése izopropilcsoport) 10 ml vízben rázunk és 2,4 g (0,0174 mól) kálium-karbonáttal kezeljük. 4,5 g 3,4-epoxi-vajsav-etil-észter 6 ml acetonos oldatát adunk hozzá és 45 órán át 70°C-on kevertetjük. Az elegyet szárazra pároljuk, a maradékot szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiás módszerrel, eluálószerként etilacetát-metanol 8:2 arányú elegyét használva elválasztjuk. Az összegyűjtött fő-frakciót bepároljuk. Az így nyert olajat etil-acetátban felvesszük és az egy éjszakai állás után kapott fehér anyagot kiszűrjük. Így 1,3 g 2-(1-metil-etil)-4-oxo-1-imidazolidin-β-hidroxi-vajsav-etil-észtert kapunk, amelynek olvadáspontja 118—122°C. Ebből a vegyületből 0,95 g-ot (3,7 mmól) 15 órán keresztül 4 ml dimetil-formamid és 1 ml víz elegyében forralunk. A vákuumbepárlással nyert maradékot felvesszük metanolban. Az oxiracetámot fehér kristályos por formában kapjuk. Tömege 0,37 g, olvadáspontja 167—170°C, hozam: 63,2%.

10. példa

19 g (0,15 mól) 2-(1-metil-etil)-imidazolidinont (az (5) általános képletű vegyületben R₁ és R₂ jelentése együttesen

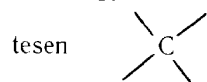


amelyben R₄ jelentése hidrogénatom, R₅ jelentése izopropilcsoport) 100 ml víz és 150 ml aceton elegyében oldunk és 0,15 mól 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észtert adunk hozzá és az elegyet 48 órán keresztül 70°C hőmérsékleten kevertetjük. Az acetont vákuum alkalmazásával lepároljuk, a maradékhoz 100 ml dimetil-formamidot adunk és további 24 óráig forraljuk. Az elegyet vákuum al-

kalmazásával, kis térfogatúra pároljuk, a maradékot felvesszük 40 ml vízben, majd kétszer 40 ml metilén-kloriddal mossuk. A vizes fázist szárazra pároljuk, a maradékot 15 ml metanolban oldjuk, 3 órán át 0°C-on állni hagyjuk, majd a kivált fehér kristályos porszerű anyagot kiszűrjük és szárítjuk. A termék oxiracetám. Olvadáspontja 167—170°C. Hozam: 6,1 g.

11. példa

12 g (0,073 mól) 2-(1-metil-etil)-4-imidazolidinon-hidrokloridot (az (5) általános képletű vegyületben R₁ és R₂ jelentése együt-



R₄ R₅, amelyben R₄ jelentése hidrogénatom, R₅ jelentése izopropil-csoport) 20 ml vízzel rázunk és 5 g (0,036 mól) kálium-karbonáttal kezelünk és 8,5 g (0,073 mól) 3,4-epoxi-vajsav-metil-észter 12 ml-es acetos oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 45 órán keresztül 70°C hőmérsékleten kevertetjük, majd vákuum alkalmazásával bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás módszerrel, eluálószerként etil-acetát metanol 8:2 arányú elegyét használva szétválasztjuk. Az összegyűjtött fő-frakciót bepároljuk. A bepárlás után 2,5 g (hozam: 14,4%) fehér porszerű anyagot kapunk, aminek olvadáspontja 109—122°C. Ebből a vegyületből 2 g-ot (0,0082 mól) 15 órán keresztül, 8,8 ml dimetil-formamid és 2,2 ml víz elegyében forralunk. Ezután a reakcióelegyet vákuum alkalmazásával bepároljuk, a maradékot metanolban felvesszük, majd leszűrjük. 0,74 g (hozam 57,4%) fehér kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja 167—170°C.

12. példa

0,7 g 2-Fenil-imidazolidin-4-on és 1 g 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észter elegyét 2 ml víz és 2 ml aceton keverékében 12 órán keresztül 70°C-on (külső hőmérséklet) melegítjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, az így kapott maradékot éterben felvesszük. A kivált fehér szilárd anyagot kiszűrjük és etil-acetátból átkristályosítjuk. A termék 2-fenil-4-oxo-imidazolidin-β-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észter, fehér porszerű anyag. Olvadáspontja 126—128°C. Hozam: 0,95 g.

13. példa

0,65 g 2-fenil-4-oxo-imidazolidin-β-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észter 1,5 ml dimetil-szulfoxiddal és 0,5 ml vízzel készült oldatát, 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Az elegyet bepároljuk, a maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás módszerrel, etil-acetát-metanol 7:3 arányú elegyét alkalmazva eluálószerként, szétválasztjuk. A termék az oxiracetám fehér porszerű anyag. Olvadáspontja: 167—170°C. Hozam: 0,31 g.

6

14. példa

a) 4-[N-(Karbamoil-metil)-benzil-amino]-β-hidroxi-vajsav-(2-metil-propil)-észter (a (2) általános képletű vegyületben R₂ jelentése CH₂C₆H₅ képletű csoport, R₃ jelentése hidrogénatom, X jelentése izopropilcsoport) előállítása.

1,64 g benzil-amino-acetamid (az (5) általános képletű vegyületben R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése CH₂C₆H₅ csoport) és 1,58 g 3,4-epoxi-vajsav-2-metil-propil-észter elegyét néhány órán át 30°C hőmérsékleten kevertetjük mágneses keverővel. Ezután a reakcióelegyet felvesszük ligroinban és a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, majd éter-ligroin elegyből átkristályosítjuk. A kapott termék 2,7 g cím szerinti vegyület. Olvadáspontja 99—100°C.

b) 4-Hidroxi-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid (oxiracetám) előállítása

1 g az a) lépésben előállított vegyületet 25 ml etanolban oldunk, majd szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson 100 mg 5% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A katalizátor kiszűrése és az oldat bepárlása után 4-(karbamoil-metil-amino)-3-hidroxi-vajsav-(2-metil-propil)-észtert kapunk. Az anyagot in situ 10 ml acetonitrilben oldjuk és visszafolyató hűtő alkalmazásával 8 órán keresztül forraljuk. Az elegy bepárlásával kapott maradékot etanolból átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti oxiracetám fehér kristályos por, melynek olvadáspontja 167—170°C. Hozam: 0,5 g.

15. példa

1-Karbamoil-metil-4-acetoxi-2-pirrolidon előállítása

5,53 g oxiracetám és 44,3 ml acetil-klorid elegyét 15 percen át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Hűtés után az oldatot vákuum alkalmazásával bepároljuk, a maradék olajat kis mennyiségű nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldatába vesszük fel és keverés közben szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. A jelenlévő víz nagy részét vákuumban metil-izobutil-ketonos kezeléssel távolítjuk el. A maradékot felvesszük metilén-kloridban, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatot vákuum alkalmazásával bepároljuk. A visszamaradó olajat izopropanol és dietil-éter elegyében eldörzsöljük, majd izopropanol és izopropil-éter 20:80 arányú elegyből átkristályosítjuk. A termék 1-karbamoil-metil-4-acetoxi-2-pirrolidon. Olvadáspontja kromatográfiás tisztítás után 84—86°C. Hozam: 4 g.

16. példa

4-Hidroxi-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid (oxiracetám) előállítása

15 g (52,4 mmól) 2-(1-metil-etil)-4-oxo-imidazolidin-β-hidroxi-vajsav-2-metil-propil-észter, 6,4 g (52,4 mmól) benzoésav és

3,75 ml (208 mmól) víz 90 ml-es n-pentanolos oldatát, 6 órán keresztül, nitrogéngáz atmoszférában, visszafolyatósító hűtő alkalmazásával forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet kétszer 35 ml vízzel extraháljuk. A vizes extraktumokat vákuum alkalmazásával szárazra pároljuk, majd a maradékot metanolból kristályosítjuk. 5,15 g (hozam: 62,1%) cím szerinti vegyületet kapunk, melynek olvadáspontja 167–170°C.

A fenti példák jól illusztrálják, hogy a találmány szerinti eljárás milyen módon valószínűsíti meg a kitűzött célokat, lehetővé téve kiindulási anyagként a könnyen és olcsón beszerezhető glicinamid származék felhasználását és vizes oldószerek alkalmazását, kiküszöbölve ezáltal a vízmentes körülmények alkalmazásának szükségességét.

Az eljárásban szelektíven a kívánt vegyület keletkezik, melléktermékek csak kis mértékben képződnek, ami annak köszönhető, hogy a kiindulási amint másodrendű amin származékká alakítottuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1) Eljárás az (1) általános képletű pirrolidinon-származékok, a képletben

-R jelentése hidrogénatom, előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (2) általános képletű vegyületből, a képletben
-R₁ jelentése hidrogénatom,
-R₂ jelentése benzilcsoport, vagy

-R₁ és R₂ jelentése együttesen



általános képletű csoport, amelyben
-R₄ és R₅ jelentése egymás-

tól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, vagy együttesen 1,4-butilén, vagy 1,5-pentilén-csoport $-(\text{CH}_2)_5$;

5 -R₃ jelentése hidrogénatom, és
-X jelentése egyenes vagy elágazóláncú 1-10 szénatomos alkilcsoport.

10 eltávolítjuk a nitrogénatomon lévő védőcsoportot, majd egy kapott (3) általános képletű vegyületet — amelyben R₃ és X jelentése a fentiekben megadott — intramolekulárisan ciklizálunk.

15 2) Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy abban az esetben, ha egy (2) általános képletű vegyületben R₁ és R₂

20 jelentése együttesen



R₄ R₅-csoport,

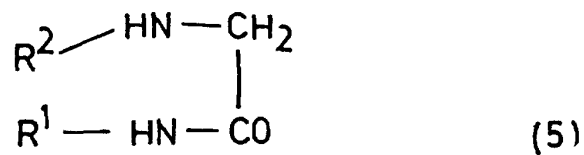
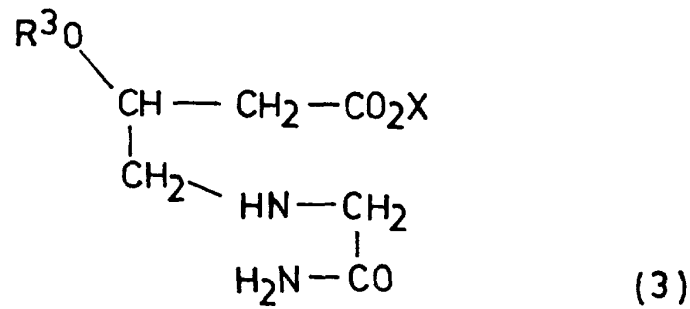
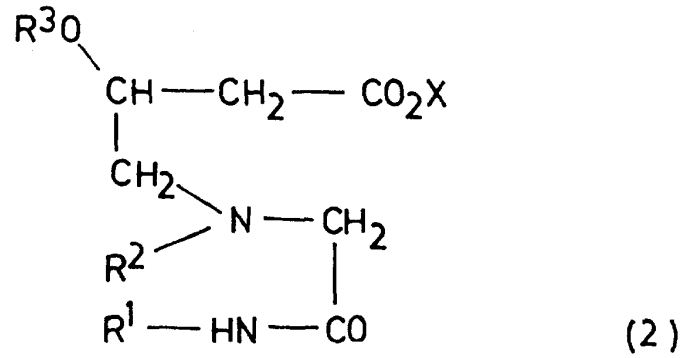
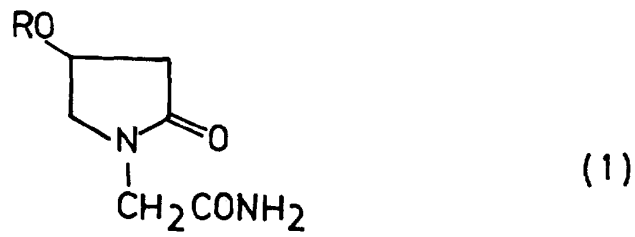
25 -amelyben R₄ és R₅ jelentése az 1. igénypontban megadott — védőcsoport eltávolítását és az intramolekuláris gyűrűzárást 90–160°C hőmérsékleten, valamilyen karbonsav jelenlétében végezzük.

30 3) Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (2) általános képletű vegyületként olyan vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

35 R₁ és R₂ jelentése együttesen 2-metil-propán-diilcsoport,
R₃ jelentése hidrogénatom,
X jelentése az 1. igénypontban megadott.

40 4) Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy egy (2) általános képletű vegyületből — amelyben R₂ jelentése benzilcsoport, és R₁, R₃, valamint X jelentése az 1. igénypontban megadott — a védőcsoport eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel, 5% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor alkalmazásával végezzük.

Int. Cl. C 07 D 207/273



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Hímer Zoltán osztályvezető

№ 569. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod