

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45179

Kl. 12 p, 2

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft*)

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania podstawionych pirolidonów

Patent trwa od dnia 28 grudnia 1959 r.

Pierwszeństwo: 30 stycznia 1959 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych podstawionych pirolidonów o właściwościach antyreumatycznych. Sposób obejmuje zarówno otrzymywanie zasady jak i jej soli.

Sposób polega na tym, że 4-arylo-2-pirolidon podstawiony ewentualnie w położeniu 3 i 4 przez reszty alkilowe przeprowadza się w związek o wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 6, a R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznaczają wodór lub grupę alkilową, jak metylowa, etylowa, n -propylowa, izopropylowa, n -butylowa, izobutylowa itd., przy czym R_3 i R_4 razem z sąsiednim atomem azotu mogą oznaczać również 5 lub 6-członową resztę heterocykliczną, jak grupę piperydynową lub morfillinową, a aryl oznacza np. resztę fenyłową i tę zasadę ewentualnie przeprowadza się w sól.

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są August Hans Lutz i Otto Schnider.

Produktami wyjściowymi są częściowo znane związki, które otrzymuje się w ten sposób, że poddaje się reakcji eter kwasu β -arylo- β -cyjanopropionowego, który ewentualnie posiada podstawniki alkilowe w położeniu α i β . Ewentualnie podstawione estry kwasu β -arylo- β -cyjanopropionowego otrzymuje się np. przez reakcję ewentualnie podstawionych w położeniu α -aryloacetonitryli z chlorowcami w położeniu α estrami alifatycznych kwasów karboksylowych, w obojętnym rozpuszczalniku, w obecności alkalicznego środka kondensującego.

Zgodnie z jedną z postaci przeprowadzania sposobu według wynalazku, wyjściowy pirolidon w obojętnym rozpuszczalniku, przede wszystkim w węglanie dwuetylowym, przeprowadza się za pomocą metylanu sodowego w odpowiednią sól sodową. Utworzoną sól sodową wprowadza się w reakcję z haloidkiem aminoalkilowym, którego grupą zasadową jest grupa aminowa, ewentualnie podstawiona przez jedną

lub dwie reszty alkilowe albo pięć- lub sześciocykliczną resztę heterocykliczną.

Według innej postaci wykonania sposobu według wynalazku sól sodową wyjściowego pirolidonu wprowadza się w reakcję z dwuhaloalkidem α , ω -alkilenowym i otrzymany 1-chlorowcoalkilo-4-arylo-2-pirolidon poddaje się reakcji z ewentualnie podstawioną aminą.

Można również zgodnie z wynalazkiem otrzymać podstawione 1-aminometylo-4-arylo-2-pirolidony przez reakcję odpowiednich 4-arylo-2-pirolidonów z aminami w obecności formaldehydu lub środków dających formaldehyd.

Utworzone zasadowe podstawione pirolidony można znanym sposobem przeprowadzić w odpowiednie sole, na przykład za pomocą reakcji z wodnymi lub alkoholowymi roztworami kwasów nieorganicznych, jak kwas chlorowodorowy lub bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy lub kwasami organicznymi, jak np. kwas winowy, kwas jabłkowy, kwas cytrynowy, kwas fumarowy.

Otrzymane zgodnie z wynalazkiem podstawione pirolidony odznaczają się właściwościami antyreumatycznymi.

Przykład I. 53,5 g 4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidonu rozpuszcza się w 500 ml węgla dwuetylowego i roztwór zadaje się 14,3 g metylanu sodowego. Mieszając oddestylowuje się 50 ml mieszaniny alkoholu metylowego i węgla dwuetylu. Zawiesinę zawierającą sól sodową podstawionego 2-pirolidonu traktuje się 41,8 ml chlorku piperydynopropylowego i ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu ekstrahuje się produkt reakcji przez wytrząsanie z 3n kwasem solnym. Do kwaśnych wyciągów dodaje się stężonego amoniaku, przy czym wytrąca się w postaci lepkiego oleju 1-piperydynopropyl-4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidon. 1-piperydynopropyl-4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidon rozpuszcza się w benzenie i destyluje. Temperatura wrzenia 193—195°C/0,2 mm Hg. Chlorowodorek występuje w postaci bezbarwnych, dobrze wykształconych, łatwo rozpuszczalnych w wodzie kryształów, o temperaturze topnienia 160°C.

W ten sam sposób można otrzymywać następujące związki:

1-piperydyneoetyl-4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 186—190°C/0,02 mm Hg; temperatura topnienia 52°C; temperatura topnienia chlorowodoru 198°C.

1-piperydyneoetyl-4-fenylo-4-etyl-2-pirolid-

on. Temperatura topnienia 78—79°C; temperatura topnienia chlorowodoru 230°C.

1 - dwuetyloaminopropyl-4-fenylo-4-etyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 153—156°C/0,04 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 118—119°C.

1-piperydyneoetyl-4-fenylo-4-metyl-2-pirolidon. Temperatura topnienia 69—70°C; temperatura topnienia chlorowodoru 188°C.

1 - piperydynopropyl-4-fenylo-4-metyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 195—197°C/0,05 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 140—141°C.

1-dwumetyloaminopropyl-4-fenylo-4-metyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 156°C/0,05 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 163—164°C.

1-dwumetyloaminopropyl-4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 224°C/10 mm Hg.

1-dwumetyloaminoetyl-4-fenylo-4-metyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 149°C/0,05 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 203°C.

1 - dwuetyloaminoetyl-4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 185°C/0,07 mm Hg.

1 - dwumetyloaminoetyl-4-fenylo-4-n-propyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 227°C/11 mm Hg.

1 - dwumetyloaminoetyl-4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 170°C/0,02 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 177°C; temperatura topnienia bromometylanu 194°C.

1 - piperydynopropyl-4-fenylo-4-etyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 170°C/0,005 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 160°C.

1 - dwumetyloaminoetyl-4-fenylo-4-n-propyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 170°C/0,05 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 167°C.

1-dwumetyloaminoetyl-4-fenylo-4-n-butylo-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 215°C/12 mm Hg; temperatura topnienia chlorowodoru 174°C.

1-piperydynopropyl-3-metyl-4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidon. Temperatura wrzenia 198°C/0,002 mm Hg.

Potrzebny w ostatnim przypadku jako związek wyjściowy 3-metyl-4-fenylo-4-izopropyl-2-pirolidon, można otrzymać przez reakcję powstałej w eterze z izopropylfenylacetonytrylu

i amidku sodowego soli sodowej z estrem etylowym kwasu α -bromopropionowego i uwodornienie powstałego estru etylowego kwasu α -metylo- β -cyano- β -izopropyl- β -fenylopropionowego (zakres temperatur wrzenia 179—186°C/15 mm Hg) w obecności kobaltu Raney'a. Temperatura topnienia 3-metylo-4-fenyl-4-izopropyl-2-pirolidonu 116—117°C.

Przykład II. W sposób podany w przykładzie I ze 100 g 4-fenyl-4-izopropyl-2-pirolidonu i 29 g metylanu sodowego w węglanie dwuetylu otrzymuje się zawieszinę soli sodowej 4-fenyl-4-izopropyl-2-pirolidonu w benzenie i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż do reakcji obojętnej. Wytrącony bromek sodowy odsącza się, a węglan dwuetylu, benzen i nie zużyty 1,4-dwubromobutan oddziela się przez destylację. Pozostały lepki olej rozpuszcza się w benzenie i ogrzewa do wrzenia w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną z 150 g piperydyny, po czym ekstrahuje 3n kwasem solnym i dodaje amoniaku. Tworzy się ponownie lepki olej, który po rozpuszczeniu w benzenie destyluje się. 1-piperydynobutyl-4-izopropyl-2-pirolidon wrze w temperaturze 275—280°C pod ciśnieniem 12 mm Hg. Chlorowodorek występuje w postaci dobrze rozpuszczalnych w wodzie kryształów, o temperaturze topnienia 151°C.

Według sposobu opisanego w tym przykładzie wychodzą z soli sodowej 4-fenyl-4-izopropyl-2-pirolidonu, 1-chloro-3-bromopropanu i piperydyny otrzymuje się 1-piperydynopropyl-4-fenyl-4-izopropyl-2-pirolidon, o temperaturze topnienia 193—195°C/0,2 mm Hg.

Przykład III. 30 g 4-fenyl-4-n-propyl-2-pirolidonu, 18 g paraformaldehydu i 40 ml dwuetyloaminy ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin w 400 ml etanolu pod chłodnicą zwrotną. Następnie zagęszcza się w próżni w temperaturze łaźni 70°C, rozpuszcza w 200 ml 30%-owego kwasu octowego, odsącza, strąca amoniakiem, rozpuszcza w eterze i za pomocą alkoholowego roztworu kwasu solnego przeprowadza w chlorowodorek. Otrzymuje się krystaliczny chlorowodorek 1-dwuetyloaminoetylo-4-fenyl-4-n-propyl-2-pirolidonu. Rozpuszczal-

ne łatwo w wodzie kryształy topnieją w temperaturze 116°C. Przy ogrzewaniu do wrzenia wodnego roztworu zachodzi powolny rozkład.

Według metody opisanej w przykładzie III można otrzymywać następujące związki:

z 4-fenyl-4-n-propyl-2-pirolidonu, formaldehydu i piperydyny: chlorowodorek 1-piperydynometylo-4-fenyl-4-n-propyl-2-pirolidonu, Temperatura topnienia 169°C,

z 4-fenyl-2-pirolidonu: chlorowodorek 1-piperydynometylo-4-fenyl-2-pirolidonu; temperatura topnienia 195—196°C,

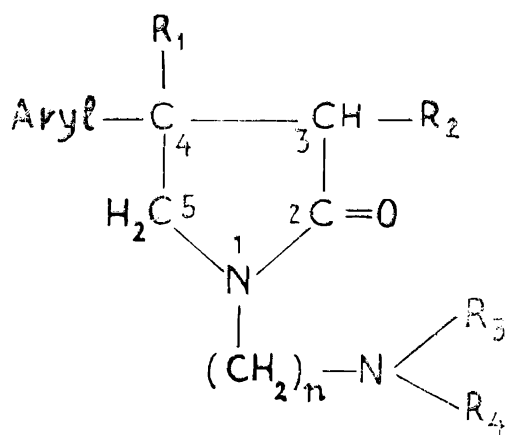
z 4-fenyl-4-izopropyl-2-pirolidonu: 1-piperydynometylo-4-fenyl-4-izopropyl-2-pirolidon; temperatura topnienia 82°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania podstawionych pirolidonów o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza liczbę całkowitą od 1—6, a każde z oznaczeń R_1 , R_2 , R_3 i R_4 oznacza wodór lub grupę alkilową, przy czym R_3 i R_4 stanowiąc mogą z sąsiadującym atomem azotu również pięcioletnią lub sześcioczęściową resztę heterocykliczną, jak i soli tych związków o właściwościach przeciwrzecznych, znamienny tym, że przeprowadza się ewentualnie podstawiony w położeniu 3 i 4 przez resztę alkilową 4-arylo-2-pirolidon w sól alkaliczną a tę ostatnią poddaje reakcji z haloidkiem alkilu zawierającym zasadową grupę azotową, lub ewentualnie podstawiony resztą alkilową w położeniach 3 i 4, 4-arylo-2-pirolidon przeprowadza się w sól alkaliczną, a tę ostatnią poddaje się reakcji kolejno z dwuhaloidkiem alkilowym i zasadą zawierającą azot lub ewentualnie podstawiony resztą alkilową w położeniach 3 i 4, 4-arylo-2-pirolidon traktuje się formaldehydem lub środkami wydzielającymi formaldehyd oraz zawierającą azot zasadą i tak otrzymane podstawione pirolidyny przekształca się ewentualnie w sól.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1