



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214739
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/26

(22) Přihlášeno 19 03 75
(21) [PV 2586-80]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 03 74
(P 24 13 935.3)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 10 09 81
(45) Vydáno 15 09 84

(72)
Autor vynálezu

SCHMIECHEN RALPH dr., HOROWSKI REINHARD dr., PALENSCHAT
DIETER dr., PASCHELKE GERT dr., WACHTEL HELMUT dr., KEHR
WOLFGANG dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

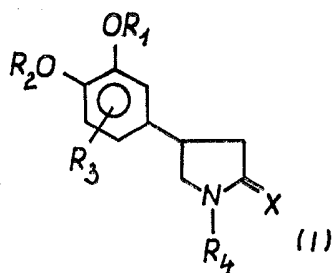
(73)
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín) a BERGKAMEN (NSR)

(54) Způsob výroby racemických a opticky aktivních derivátů 2-pyrrolidonu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
racemických a opticky aktivních derivátů
4-pyrrolidonu obecného vzorce I



kde

R₁ a R₂ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituována methoxyskupinou, fenylem, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, jednou nebo dvěma hydroxyskupinami, kyanoskupinami, dialkylaminokarbonylovými skupinami se 3 až 9 atomy uhlíku nebo atomy halogenu, například trifluormethyl, nebo fenyl-, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy

2

uhlíku, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, tetrahydrothienylovou nebo tetrahydrofurylovou skupinu nebo

R₁ a R₂ dohromady znamenají alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₃ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R₄ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu až se 2 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 nebo 7 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu až s 5 atomy uhlíku a

X znamená atom kyslíku nebo atom síry.

Sloučeniny obecného vzorce I mají asymetrický atom uhlíku a tudíž mohou být jak jako racemáty, tak také jako optické antipódy.

Vhodné alkylové skupiny jsou například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, 2-methylbutyl, 2,2-dimethylpropyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, 1,2-dimethylheptyl, decyl, undecyl, dodecyl a stearyl. Vhodné alkenylové skupiny jsou například vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl a 3-methyl-2-propenyl. Příkladem alkinylové skupiny je 2-propinyl. Alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku mohou být také jednou nebo několikanásobně substituované například halogenem, zvláště fluorem, chlorem a bromem. Příklady alkylových skupin substi-

tuovaných halogenem jsou 2-chlorethyl, 3-chlorpropyl, 4-brombutyl, difluormethyl, trifluormethyl, 1,1,2-trifluor-2-chlorethyl, 3,3,3-trifluorpropyl, 2,2,3,3,3-pentafluorpropyl, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propyl. Jako substituenty alkylových skupin s 1 až 4 atomy uhlíku přicházejí dále v úvahu hydroxylové skupiny, například jako 2-hydroxyethyl nebo 3-hydroxypropyl.

Příkladem dialkylaminokarbonylalkylových skupin je diethylaminokarbonylmethyl a 2-diethylaminokarbonylethyl.

V případech, že R_1 a/nebo R_2 ve sloučeninách obecného vzorce I představují cykloalkylové skupiny nebo cykloalkyl-alkylové skupiny, jde s výhodou o cyklopropylové, cyklopropylmethylové, cyklopentylové a cyklohexylové skupiny.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 představuje methylovou skupinu.

Jako zbytky R_4 přicházejí kromě vodíku v úvahu ještě alkylová skupina, jako například methylová skupina a ethylová skupina, dále arylová skupina, zvláště fenylová skupina, nebo nižší acylová skupina, jako například acetylová, propionylová, butyrylová a pivaloylová skupina.

V DD-patentním spise č. 23 064 je popsána o sobě známá metoda výroby 4-(nesubstituovaný aryl)-2-pyrrolidonů. Tyto známé sloučeniny se vyznačují antirheumatickými vlastnostmi se sníženým vylučováním moči ledvinami.

Sloučeniny vyrobitelné podle vynálezu se odlišují od těchto známých sloučenin v podstatě tím, že 4-arylový substituent jako takový je ještě jednou substituován.

V německém spise DAS č. 1 262 277 je popsán způsob výroby pyrrolidonů a jejich jednou substituovaných derivátů reakcí α,β -nenasyčených amidů karboxylových kyselin s dimethyloxosulfoniummethyliem nebo s trimethyloxosulfoniumhalogenidem.

Vyráběné sloučeniny jsou jednoduché 1,4-disubstituované pyrrolidony, které nelze srovnávat se sloučeninami vyrobitelnými podle vynálezu.

Z německého spisu DOS č. 2 159 859 je znám způsob výroby γ -substituovaných γ -laktamů z odpovídajících laktonů a primárních aminů v přítomnosti krystalických aluminosilikátů při zvýšené teplotě. Vyrobené sloučeniny tvoří 5-alkyl-2-pyrrolidony, které se přidávají jako prostředky k ochraně proti korozi do mazadel a paliv.

2-Pyrrolidony vyrobitelné podle vynálezu však mají v poloze 4 jednou substituovaný fenylový zbytek a v poloze 5 toliko vodík.

V AT-patentním spise č. 304 530 je popsána výroba na fenylu substituovaných 2-pyrrolidonů podle metod o sobě známých. Sloučeniny popsané v tomto patentním spise mají vynikající aniolýtický účinek, vedle psychostimulačních vlastností a případného antidepresivního účinku.

Sloučeniny vyrobitelné podle známého

stavu techniky jsou tedy 2-pyrrolidony substituované v poloze 3 a 4, přičemž fenylová skupina v poloze 4 je zvláště substituovaná halogenem.

Nové sloučeniny, které je možno vyrobit způsobem podle vynálezu mají naproti tomu v poloze 3 pouze atom vodíku a substituent v poloze 4, fenylová skupina, je substituován pouze přes atom kyslíku.

Racemické a opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I jsou hodnotné neuropsychotropní léky. Nové sloučeniny mají centrálně depresivní, apomorfínově antagonistický a antinociceptivní účinek a jsou tím určitým způsobem podobné chlorpromazinu (literatura: Modern Problems of Pharmacopsychiatry, sv. 5, str. 33 až 44; Jansen P. A. Y., „Chemical and Pharmacological Classification of Neuroleptics“, vyd. Bobon D. P. a kol., S. Karger Verlag Basel, München, Paris, New York 1970). Naproti tomu se sloučeniny podle vynálezu odlišují od chlorpromazinu méně výrazným zkrácením reflexu, méně výraznými sedativními a narkotickými vlastnostmi a jiným druhem ovlivňování biogenních aminů.

Tak například 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon má proti chlorpromazinu asi dvacetinásobně slabší barbitální účinek prodloužení doby spánku.

Nové sloučeniny se projevují rychlým začátkem působení a nízkou akutní toxicitou.

Příznivé vlastnosti nových sloučenin se neočekávaly, protože jak vlastní pokusy ukazují, odpovídající p-, popřípadě m-mono-substituované fenyl-2-pyrrolidony mají jiné spektrum účinnosti nebo mají jen nepatrný účinek.

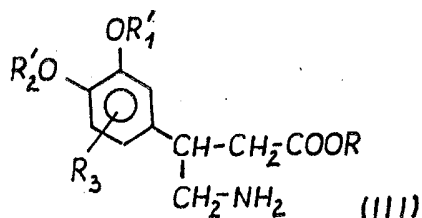
V japonském patentu 70 16 692 popsáný 4-(4-chlorfenyl)-2-pyrrolidon má například účinek proti křečím. Nesubstituované fenyl-2-pyrrolidony jsou jen velmi slabě účinné.

Na základě svrchu popsaných účinků se mohou sloučeniny podle vynálezu používat ve formě farmaceutických prostředků k ošetřování různých neurologických a psychických poruch, zvláště jako neuroleptika se sníženými extrapyramidálními symptomy.

Výroba přípravků se provádí s obvyklými nosiči pro enterální nebo parenterální podání, jako je například voda, alkanol, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škroby, stearát hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, polyethylenglykol atd. Prostředky mohou být v pevné formě jako tablety, kapsle, dražé, čípky, nebo v kapalně formě, jako roztoky, suspenze nebo emulze. Při orální aplikaci činí účinné množství pro jednotlivé orální podání 1 až 20 mg, s výhodou 5 až 10 mg. Denní dávka je od 1 do 50 mg s výhodou od 10 do 30 mg p. o.

Při parenterální aplikaci činí účinné množství pro jednotlivé podání 0,05 až 10 mg, s výhodou 0,1 až 5 mg. Denní dávka je od 0,1 do 20 mg, s výhodou 0,2 až 5 mg i. v. nebo i. m.

Nové deriváty 2-pyrrolidonu obecného vzorce I se podle vynálezu mohou vyrobit tím, že se kyselina 3-(substituovaný fenyl)-4-aminomáselná, nebo její alkylester obecného vzorce III



kde

R_1' a R_2' znamenají buď R_1 a R_2 nebo vodík,

R_3 má shora uvedený význam a

R představuje vodík nebo methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo její adiční sůl s kyselinou, cyklizuje při teplotě 50 až 280° Celsia v přítomnosti terciární báze za odštěpení sloučeniny vzorce ROH, a v případě, že takto získaná sloučenina obsahuje volné hydroxyskupiny, tyto skupiny se převedou alkoxyací R_1 - nebo R_2 -halogenidem v přítomnosti natriumhydridu, uhlíčitanu draselného nebo butylátu sodného působením tepla na požadované substituenty R_1 a R_2 a podle potřeby se v takto získaných sloučeninách obecného vzorce I, kde R_1 znamená atom vodíku, alkyluje, aryluje nebo acyluje iminoskupina na jiné sloučeniny obecného vzorce I působením alkyl-, aryl- nebo acylhalogenidu v polárním rozpouštědle při zahřívání na teplotu mezi 40 a 150° Celsia a popřípadě se v takto získaných sloučeninách obecného vzorce I kyslík karbonylu vymění za síru v inertním rozpouštědle působením sulfidu fosforečného v přítomnosti slabé báze a v případě, že vzniknou racemáty opticky aktivních sloučenin, tyto racemáty se podle potřeby podrobí racemickému štěpení.

Dále je uvedeno detailní objasnění způsobu podle vynálezu.

Cyklizace podle vynálezu za odštěpení alkoholu, při které se vychází z alkylesteru obecného vzorce III se provádí v organickém rozpouštědle, jako například dimethylformamidu, dimethylacetamidu, tetrahydrofuranu, dioxanu, benzenu, toluenu, xylenu a podobně při zahřívání na teplotu přibližně 50 až 150 °C. Vychází-li se ze soli, například hydrochloridu, esteru aminokyseliny obecného vzorce III, zahřívá se v přítomnosti terciární báze. Jako terciární báze jsou vhodné trialkylaminy, jako je například triethylamin a tributylamin, ale také například N-methylmorpholin, diethylcyklohexylamin, pyridin a podobně.

Vychází-li se z kyseliny máselné obecného vzorce III, cyklizace za odštěpení vody se účelně provádí při teplotách mezi asi 160 a 280 °C. Je příznivé pracovat ve vakuu, aby

se mohla odštěpená voda snáze odstraňovat a aby se zabránilo přístupu vzdušného kyslíku. Pokud se vychází z odpovídajících adičních solí s kyselinou, tak se — jak již bylo uvedeno — provádí zahřívání v přítomnosti terciární báze.

Získané sloučeniny, kde R_1' nebo R_2' znamená atom vodíku se musí nakonec O-alkylací převést na konečné produkty obecného vzorce I. Alkylace se s výhodou provádí s odpovídajícím R_1 -, popřípadě R_2 -halogenidem nebo -tosylátem o sobě známým způsobem. Jako halogenidy jsou vhodné chloridy, bromidy a jodidy. K acylaci se rozpustí hydroxysloučenina například v polárním rozpouštědle a v přítomnosti báze se zahřívá s alkylačním činidlem na teploty mezi 30 a 150 °C. Jako báze jsou vhodné například natriumhydrid, uhlíčitan draselný, alkoholáty alkalických kovů, jako ethylát sodný, butylát draselný a terc.-butylát draselný. Jako polární rozpouštědla přichází v úvahu dimethylformamid, dimethylacetamid, tetrahydrofuran, dioxan, ketony, jako aceton a methylisobutylketon, stejně jako alkoholy, jako ethanol, butanol a terc.-butanol.

Alkylace, arylace a acylace iminoskupiny se provádí rovněž podle známých metod. Iminosloučenina ($R_4 = H$) se rozpustí v polárním rozpouštědle a v přítomnosti látky tvořící sůl se zahřívá s alkylhalogenidem, arylhalogenidem nebo acylhalogenidem na teplotu přibližně 40 až 150 °C. Jako polární rozpouštědlo se může použít dimethylformamid, dimethylacetamid, tetrahydrofuran, dioxan, ketony, jako aceton a methylisobutylketon, stejně jako alkoholy, jako ethanol a butanol. Vhodné látky tvořící sůl jsou například natriumhydrid, uhlíčitan draselný, alkoholáty alkalických kovů, jako ethylát sodný, terc.-butylát draselný atd. Reakce s arylhalogenidem, například s jodbenzenem, se může také provádět bez rozpouštědla, s výhodou v přítomnosti práškové mědi.

Výměna kyslíku karbonylu za síru se provádí stejným způsobem, jako se popisuje v literatuře pro sloučeniny tohoto druhu (srov. J. W. Scheeren, P. H. J. Ohms, R. J. F. Nivard, Synthesis 1973, 149 až 151).

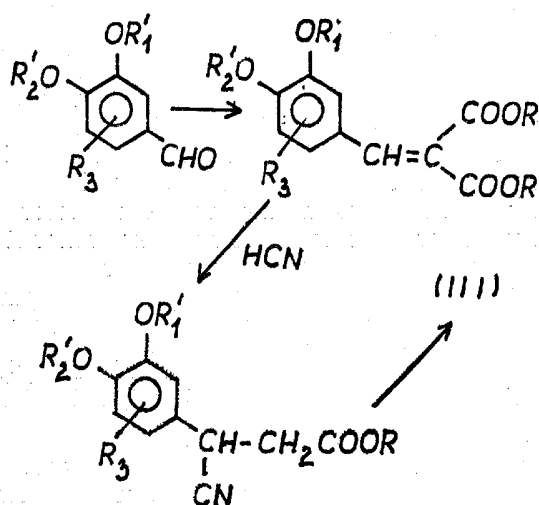
Pro tento účel je vhodný například polysulfid, jako siřník fosforečný v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědla v přítomnosti báze. Reakce se může provádět také v suspenzi. Vhodné rozpouštědlo, popřípadě prostředek k suspendování je například acetonitril, tetrahydrofuran, diethylether, glykol-dimethylether. Jako báze jsou vhodné hydrogenuhlíčitan sodný, uhlíčitan draselný atd. Reakce se ukončí při 30 až 120 °C po 3 až 24 hodinách.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III se mohou vyrobit rovněž podle známých metod, například tímto způsobem:

Vychází-li se z benzaldehydu substituovaného substituenty R_1' , R_2' , R_3 , vyrobí se s dialkylesterem kyseliny malonové odpovídá-

jící dialkylester kyseliny benzalmalonové. Na dvojnou vazbu diesteru kyseliny benzalmalonové se působením kyanidu draselného ve vodném alkoholu při zahřívání na teplotu 60 °C aduje HCN za současného odštěpení karbalkoxyskupiny a kyanosloučenina se za tlaku hydrogenuje v přítomnosti kyslíčnicku platičitého. Adice kyanovodíku se provádí za teploty varu a tak vzniká odpovídající derivát kyseliny máselné obecného vzorce III.

Reakce substituovaného benzaldehydu na sloučeniny obecného vzorce III se může ještě jednou objasnit na základě tohoto reakčního schématu:



Dále se postup blíže popisuje.

Obvyklým zpracováním se rozumí extrakce uvedeným rozpouštědlem, promytí organické fáze nasyceným roztokem kuchyňské soli, vysušení bezvodým síranem vápenatým a odpaření ve vakuu při teplotě lázně 40 až 45 °C. Zvláště se poukazuje na dodatečné zpracování organické fáze, jako promývání s kyselinou nebo hydroxidem.

Uvedené výtěžky nepředstavují optimální hodnoty, protože se žádné optimalizační zkoušky neprováděly.

Teploty se vždy udávají ve stupních Celsia.

Látky používané jako surové produkty se zkoušejí chromatografií na tenké vrstvě v

nejméně 2 systémech a pomocí IČ-spekter na vyhovující čistotu. Všechny ostatní látky jsou analyticky čisté (stanovení uhlíku, vodíku, dusíku; spektra IČ, UV a NMR; chromatografie na tenké vrstvě; z části titrace a plynová chromatografie).

Za teplotou tání stanovenou v Koflerově bloku jsou v závorkách uvedena rozpouštědla použitá k rekrystalizaci.

Tlak, při stanovení teploty varu, který je odlišný od tlaku atmosférického, se uvádí v pascálech.

Pro rozpouštědla se používají tyto zkratky:

DMF	Dimethylformamid
EE	Ethylacetát
DIP	Diisopropylether
V	Voda
AcOH	Ledová kyselina octová
Bzl	Benzen

Sloučeniny obecného vzorce III se mohou vyrobit například takto:

A. Diethylester kyseliny benzalmalonové

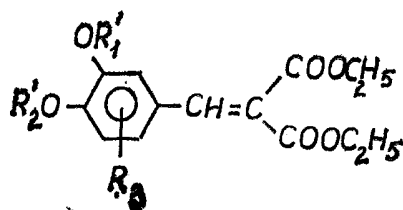
1 mol odpovídající způsobem substituovaného benzaldehydu se zahřívá se 160 g (1 mol) diethylesteru kyseliny malonové, 30 mililitrů ledové kyseliny octové a 3 ml piperidinu v 1 litru benzenu až do odštěpení 1 molu vody na odlučovací vody. Benzenový roztok se zpracuje jak je obvyklé.

3-Isobutoxy-4-methoxybenzaldehyd, který nebyl dosud v literatuře popsán, se vyrobí takto:

108 g (710 mmol) 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehydu se zahřívá se 40,5 g (723 mmol) hydroxidu draselného a 130 g (875 mmol) isobutylbromidu ve 250 ml ethanolu za míchání 26 hodin k varu. Po oddestilování alkoholu ve vakuu se zbytek zpracuje jako obvykle s ethylacetátem, avšak dodatečně se promyje 2N hydroxidem sodným. Z alkalického extraktu se dostane okyselením 35 g výchozího materiálu. Výtěžek 3-isobutoxy-4-methoxybenzaldehydu činí 80 g.

Teplota tání: 70° (heptan).

V následující tabulce jsou shrnuty výtěžky a teploty varu nebo teploty tání některých sloučenin.



	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Výtěžek (% teorie)	Teplota varu (°/Pa), teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
a	—CH ₃	—CH ₃	—H	70	185 — 189°/80
b	—CH ₂ —		—H	53	172°/53
c	—CH ₂ CH ₂ —		—H	88	227 — 289°/133
d	—CH ₂ CH(CH ₃) ₂ —	—CH ₃	—H	95	190 — 192°/13
e	—H	—CH ₃	—H	78	213 — 215°/133 t. t. 86 (DIP)
f	—CH ₃	—H	—H	77	t. t. 121 (DIP)
g	—CH ₃	—CH ₃	2-OCH ₃	100	Surový produkt (DC, IČ)
h	—CH ₃	—CH ₃	5-OCH ₃	75	180 — 182°/27 t. t. ~70°
i	—CH ₃	—CH ₃	6-OCH ₃	90	t. t. 100 (DIP)

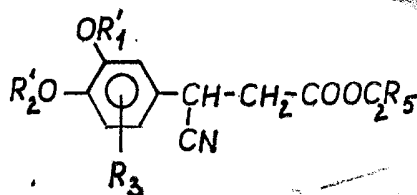
*) DC zde i v dalším textu znamená chromatografii na tenké vrstvě

Sloučeniny obecného vzorce III se mohou například vyrobit tímto způsobem:

B. Ethylester kyseliny 3-(substituovaný fenyl)-3-kyanopropionové

100 mmol odpovídajícího esteru kyseliny benzalmalonové (viz A) se ve 180 ml ethanolu smíchá a roztokem 6,5 g (100 mmol)

kyanidu draselného v 25 ml vody a 7 hodin se zahřívá na 60°. Po osmnáctihodinovém stání při teplotě místnosti se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a odparek se obvyklým způsobem zpracuje s ethylacetátem, včetně extrakce 1 N hydroxidem sodným. Z extraktu obsahujícího hydroxid sodný lze popřípadě okyselením získat odpovídající ethylester kyseliny 3-fenyl-3-kyanopropionové.

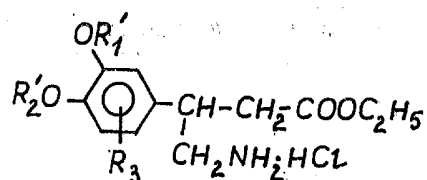


	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Výtěžek (% teorie)	Teplota varu (°/Pa) Teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
a	—CH ₃	—CH ₃	—H	85	177 — 182°/13
b	—CH ₂ —		—H	82	Surový produkt (DC, IČ)
c	—CH ₂ CH ₂ —		—H	84	Surový produkt (DC, IČ)
d	—CH ₂ CH(CH ₃) ₂ —	—CH ₃	—H	83	Surový produkt (DC, IČ)
e	—CH ₃	—H	—H	91	Surový produkt (DC, IČ)
f	—CH ₃	—CH ₃	5-OCH ₃	60	t. t. 84 (ethanol)

C. Hydrochlorid ethylesteru kyseliny 3-(substituovaný fenyl)-4-aminomáselné (III)

50 mmol ethylesteru kyseliny 3-fenyl-3-kyanopropionové se hydrogenuje v 60 ml ledové kyseliny octové na 1 g kysličníku

platičitého při teplotě místnosti a tlaku 10,0 MPa až do pohlčení 2 molů vodíku. Katalyzátor se odsaje a po přidavku 25 ml 2 N methanolickeho roztoku kyseliny chlorovodíkové se odpaří ve vakuu na malý objem.



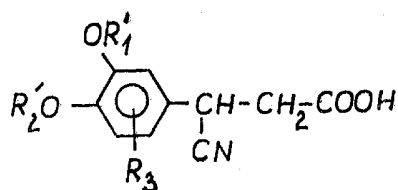
	R1'	R2'	R3	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
a	—CH ₃	—CH ₃	—H	90	t. t. 185 (AcOH)
b	—CH ₂ —		—H	79	Surový produkt (DC, IČ)
c	—CH ₂ CH ₂ —		—H	100	Surový produkt (DC, IČ)
d	—CH ₂ CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	—H	63	t. t. 124 (EE)
f	—CH ₃	—CH ₃	5-OCH ₃	100	Surový produkt (DC, IČ)
g	—CH ₃	—H	—H	100	Surový produkt (DC, IČ)

Deriváty kyseliny máselné obecného vzorce III lze vyrobit takto:

D. Kyselina 3-(substituovaný fenyl)-3-kyanopropionová

Reakcí odpovídajícího substituovaného esteru kyseliny benzalmalonové (viz ad A) s kyanidem draselným ve stejných pomě-

rech množství a za stejnou reakční dobu, jako je popsána pod B, avšak při teplotě varu, se získá kyselina 3-(substituovaný fenyl)-3-kyanopropionová. Izoluje se po odpaření rozpouštědla, vyjmutí zbytku do vody, promytí ethylacetátem a okyselení vodné fáze a čistí se krystalizací.

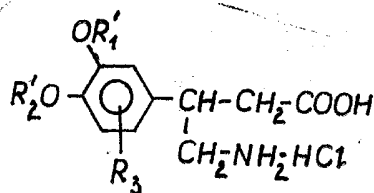


	R1'	R2'	R3	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
a	—CH ₃	—CH ₃	—H	54	t. t. 133 — 135 (ethanol)
b	—CH ₂ —		—H	63	Surový produkt (DC, IČ)
c	—CH ₂ CH ₂ —		—H	76	Surový produkt (DC, IČ)
d	—CH ₃	—CH ₃	5-OCH ₃	78	Surový produkt (DC, IČ)

E. Hydrochlorid kyseliny 3-(substituovaný fenyl)-4-aminomáselné (IV)

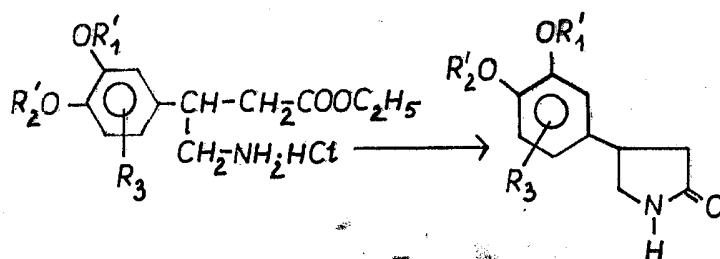
100 mmol kyseliny 3-(substituovaný fenyl)-3-kyanopropionové (viz D) se hydrogenuje ve 200 ml ledové kyseliny octové za přídavku 9,5 ml koncentrované kyseliny

chlorovodíkové na 3 g kysličníku platičitého při teplotě místnosti a za tlaku 10,0 MPa do pohlcení 2 molů vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a odpaří se ve vakuu. Krystalizací co nejvíce olejovitého odparku se získají hydrochloridy kyseliny 3-(substituovaný fenyl)-4-aminomáselných.



	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
a	—CH ₃	—CH ₃	—H	50	T. t. 220 (rozklad) (AcOH)
b	—CH ₂ —	—CH ₃	—H	43	t. t. 210 (1 N HCl)
c	—CH ₂ CH ₂ —	—CH ₃	—H	52	t. t. 207 (ethanol-DIP)
d	—CH ₂	—CH ₃	5-OCH ₃	45	t. t. 204 (isopropylalkohol)

Příklad 1



Postup I

10 mmol hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-(substituovaný fenyl)-4-aminomáselné se rozpustí v 15 ml dimethylformamidu, přidá se 1,4 ml (10 mmol) triethylaminu a zahřívá se 6 hodin na teplotu 70 °C. Po odpaření ve vakuu se zpracuje jako obvykle s ethylacetátem.

Postup II

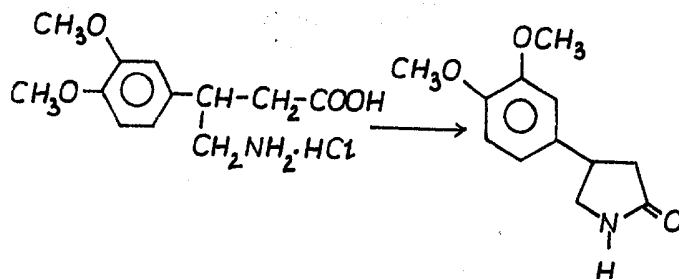
Za míchání se zahřívá na teplotu varu 10 mmolů hydrochloridu ethylesteru kyseliny 3-(substituovaný fenyl)-4-aminomáselné s 1,4 ml (10 mmol) triethylaminu v 50 ml benzenu až do negativní reakce na ninhydrin a zpracuje se jak je obvyklé.

	Postup	R ₁ '	R ₂ '	R ₃	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
a	I	—CH ₃	—CH ₃	—H	63	t. t. 120 (V)
b	II	—CH ₂ —	—CH ₃	—H	49	t. t. 157 (EE)
c	II	—CH ₂ CH ₂ —	—CH ₃	—H	54	t. t. 104 (EE)
d	II	—CH ₂ CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	—H	50	t. t. 150 (EE)
e	II	—CH ₃	—CH ₃	5-OCH ₃	72	t. t. 129 (V)

- 1 a) 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 1 b) 4-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 1 c) 4-(3,4-ethylenedioxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 1 d) 4-(3-isobutoxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 1 e) 4-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon.

Příklad 2

4-(3,4-Dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon

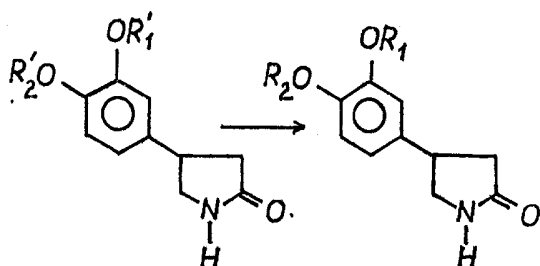


2,76 g hydrochloridu kyseliny 4-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)máselné se přidá k 1,4 mililitru (10 mmol) triethylaminu v 1 až 2 ml ethanolu a potom se zahřívá ve vakuu (53 až 80 Pa) na teplotu 200 až 210°, až kapkovou zkouškou s ninhydrinem není prokazatelná žádná volná aminokyselina. Odparek poskytne při obvyklém zpracování s ethylacetátem 1,26 g 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidonu (57 % teorie).

Teplota tání: 120 °C (voda).

Příklad 3

4-(Alkoxymethoxyfenyl)-2-pyrrolidony



Metoda A

10 mmol 4-(hydroxyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidonu se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu, při chlazení ledem se přidá 500 mg

(10,5 mmol) 50 % suspenze natriumhydridu v parafinovém oleji a pomalu se za míchání zahřívá na teplotu 60°. Po skončení vývoje vodíku se při teplotě 0° přidá 11 mmol odpovídajícího R-halogenidu a 100 mg jodidu sodného ve 3 ml dimethylformamidu a zahřívá se 3 hodiny za míchání na 100°. Potom se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a zbytek se zpracuje jak je obvyklé s ethylacetátem včetně extrakce 2 N hydroxidem sodným.

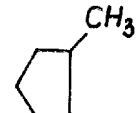
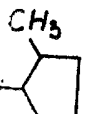
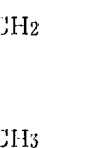
Metoda B

10 mmol 4-(hydroxyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidonu, 11 mmol odpovídajícího halogenidu a 1,45 g (10,5 mmol) uhličitanu draselného se zahřívá ve 30 ml acetonu 38 hodin za míchání na teplotu varu. Po odsátí anorganické soli a odpaření ve vakuu se zbývající odparek zpracuje jako u metody A.

Metoda C

10 mmol 4-(hydroxyalkoxyfenyl)-2-pyrrolidonu se rozpustí ve 22 ml 0,5 N roztoku butylátu sodného v butanolu a zahřívá se s 11 mmol odpovídajícího halogenidu 10 hodin při míchání na teplotu varu. Zpracování se provádí jako je popsáno u metody A.

R ₂ =CH ₃	R ₁	Metoda	Výtěžek teorie) (%)	Teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
a	—C ₂ H ₅	C	62	123 (EE)
b	—C ₃ H ₇	B	42	124 (EE-DIP)
c	—C ₄ H ₉	C	47	125 (DIP)
d	—C ₆ H ₁₃	A	48	119 (EE-DIP)
e	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	A	44	123 (EE-DIP)
f	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—CH} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	B	41	105 (EE-DIP)
g	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—CH}_2\text{—CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	B	40	150 (EE)
h	—CH ₂ —CH = CH ₂	B	46	104 (EE-DIP)
i	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—CH}_2\text{—CH} = \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	B	38	123 (EE-DIP)
k	—CH ₂ OCH ₃	A	38	94 (rozetřeno s DIP)
l	—CH ₂ —CON(C ₂ H ₅) ₂	A	56	117 (EE-petrol-ether)
m	—CH ₃ CH ₂ OH	A	34	108 (EE)
n	—CH ₂ CF ₃	B	36	110 (EE)
o	$\text{—CH}_2\text{—} \langle \bigcirc \rangle$	A	57	132 (EE)
p	$\text{—} \langle \bigcirc \rangle$	K ₂ CO ₃ , J — $\langle \bigcirc \rangle$ DMF 30 min 130°	71	132 (EE)
a'	—C ₁₀ H ₂₁	A	49	117 (EE)
b'	—C ₁₈ H ₃₇	A	40	119 (EE)
c'	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—CH}_2\text{—CH} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	A	50	140 (EE)
d'	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—CH}_2\text{—C—CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	A	21	166 (EE-DIP)
e'	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	A	61	139 (EE)

R ₂ =CH ₃	R ₁	Metoda	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
f'	—CH ₂ —C ≡ CH	A*)	60	116 (EE-DIP)
g'	—CH ₂ —C ≡ N	A	48	144 (EE-DIP)
h'		A	20	140 (EE-DIP)
i'		A	30	132 (EE)
k'		A*)	20	128 (EE-DIP)
l'		A**)	32	128 (EE-DIP)
m'		A**)	19	120 (EE-DIP)
n'		A**)	12	128***)
o'		A**)	20	107***)
p'		A	50	123 (EE)
q'		A**)	36	132 (EE-hexan)
r'		A	32	173—176 (ethanol)
s'		B	63	130 (EE-DIP)

*) Použito triamidu kyseliny hexamethylfosforečné místo DMF

**) Místo R-halogenidu se používá tosylát

***) Chromatografie na SiO₂, CH₂Cl₂-aceton (1:1)

R ₁ =CH ₃	R ₂	Metoda	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (rekrytalizační prostředek)
q	—C ₂ H ₅	C	47	168 (EE)
r	—C ₄ H ₉	C	62	118 (DIP)
s	—CH ₂ —CON(C ₂ H ₅) ₂	A	53	95 (EE)
t'	—CH ₂ —C ≡ CH	A*)	61	126 (EE)
u'		A*)	62	104 (EE)

*) Použito triamidu kyseliny hexamethylfosforečné místo DMF

R ₁ =R ₂	R ₂	Metoda	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (rekrytalizační prostředek)
v'	—C ₂ H ₅	A*)	83	146 — 148 (EE-DIP)
w'	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH}_2\text{—CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	A*)	42	88 (hexan)

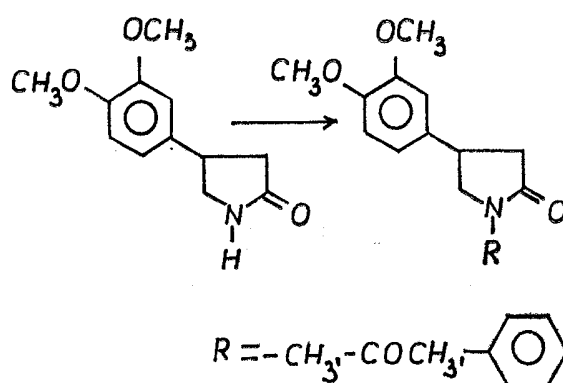
*) Metoda A, avšak jako výchozí materiál se používá 4-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-pyrrolidon

- 3 a) 4-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 b) 4-(3-propoxy-4-methoxyfenyl)-3-pyrrolidon,
 3 c) 4-(3-butoxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 d) 4-(3-hexyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 e) 4-(3-isopropoxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 f) 4-[3-(1-methylpropoxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 g) 4-(3-isobutoxy-4-methoxyfenyl)-3-pyrrolidon,
 3 h) 4-(3-allyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 i) 4-[3-(3-methyl-2-butenyloxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 k) 4-(3-methoxymethoxy-4-methoxyfenyl)-3-pyrrolidon,
 3 l) 4-(3-diethylaminokarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 m) 4-[3-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 n) 4-[3-(2,2,2-trifluorethoxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 o) 4-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 p) 4-(3-fenoxi-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 q) 4-(3-methoxy-4-ethoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 r) 4-(3-methoxy-4-butoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 s) 4-(3-methoxy-4-diethylaminokarbonylmethoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 a') 4-(3-decyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 b') 4-(3-oktadecyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 c') 4-[3-(2-methylbutyl)oxy-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 d') 4-(3-neopentyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 e') 4-(3-isopentyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 f') 4-[3-(2-propinyl)oxy-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 g') 4-(3-kyanomethyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 h') 4-(3-cyklobutyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 i') 4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,

- 3 k') 4-(3-cyklohexyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 l') 4-[3-(3-methylcyklopentyl)oxy-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 m') 4-[3-(2-methylcyklopentyl)oxy-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 n') 4-[3-(3-tetrahydrothienyl)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 o') 4-[3-(3-tetrahydrofuryl)oxy-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 p') 4-(3-cyklopropylmethyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 q') 4-(3-cyklopentylmethyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 r') 4-[3-(2-oxacyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,
 3 s') 4-(3-methallyloxy-4-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 t') 4-(4-propinyloxy-3-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 u') 4-(4-cyklopentyloxy-3-methoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 v') 4-(3,4-diethoxyfenyl)-2-pyrrolidon,
 3 w') 4-(3,4-diisobutoxyfenyl)-2-pyrrolidon.

Příklad 4

1-Substituované 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidony



- a) 4-(3,4-Dimethoxyfenyl)-1-methyl-2-pyrrolidon

2,21 g (10 mmol) 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidonu se rozpustí v 15 ml dimethylformamidu, za chlazení ledem se přidá k 530 mg (11 mmol) 50% suspenze natriumhydridu v parafinu a pomalu zahřívá na

teplotu 60° za míchání. Po skončení vývoje vodíku se přikape 1,56 g (11 mmol) methyljodidu v 5 ml dimethylformamidu při 0° a zahřívá se 15 minut na teplotu 50°. Vše se potom vylíje do vody a zpracuje s ethylacetátem, jak je obvyklé.

Výtěžek: 1,3 g 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-methyl-2-pyrrolidonu (55 % teorie).

Teplota tání: 69° (diisopropylether).

b) 1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon

Při použití 0,86 g (11 mmol) acetylchloridu místo methyljodidu se obdobně jako ad a) získá 1-acetyl-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidon.

Výtěžek: 1,4 g (53 % teorie).

Teplota tání: 135 °C (ethanol).

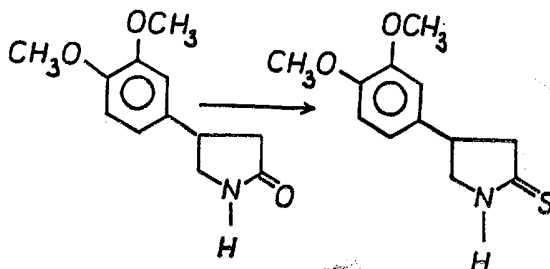
c) 4-(3,4-Dimethoxyfenyl)-1-fenyl-2-pyrrolidon

2,21 g (10 mmol) 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidonu, 3,5 g (17 mmol) jodbenzenu, 1,44 g (10,4 mmol) uhličitanu draselného a 100 mg práškové mědi se zahřívá 2 hodiny na teplotu 180°. Obvyklé zpracování s ethylacetátem poskytne 2,2 g 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-fenyl-2-pyrrolidonu (74 % teorie).

Teplota tání: 104° (ethylacetát a diisopropylether).

Příklad 5

4-(3,4-Dimethoxyfenyl)pyrrolidin-2-thion

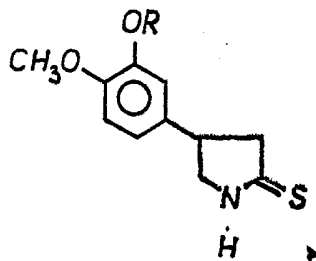


1,98 g (9 mmol) 4-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-pyrrolidonu a 5,4 g (5,4 mmol) sírníku fosforečného se suspenduje ve směsi 9 ml acetonitrilu a 9 ml glykoldimethyletheru. Při teplotě místnosti se po malých částech přidá za míchání 1,4 g (18 mmol) hydrogenuhličitanu sodného. Během 1,5hodinového dalšího míchání přejde suspenze nejprve do roztoku a krátce na to vykristalizuje požadovaný 4-(3,4-dimethoxyfenyl)pyrrolidin-2-thion, který se vylíje na ledovou vodu a odsaje.

Výtěžek: 1,57 g (78 % teorie).

Teplota tání: 151 až 152° (ethanol).

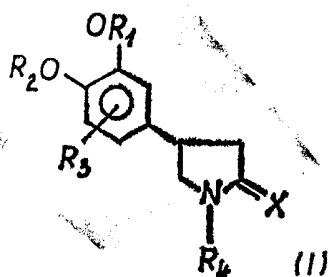
Obdobně se vyrobí 4-(3-isobutoxy-4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-thion (5a) a 4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-thion (5b).



—	R	Výtěžek (% teorie)	Teplota tání (°) (rekrytalizační prostředek)
5 a		68	102 — 104 (ethanol/V)
5 b		42	109 — 111 (ethanol/V)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby racemických a opticky aktivních derivátů 2-pyrrolidonu obecného vzorce I



kde

R₁ a R₂ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, nebo znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituována methoxyskupinou, fenylem, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, jednou nebo dvěma hydroxyskupinami, kyanoskupinami, dialkylaminokarbonylovými skupinami se 3 až 9 atomy uhlíku nebo atomy halogenu, například trifluormethyl, nebo fenyl-, nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, tetrahydrothienylovou nebo tetrahydrofurylovou skupinu nebo

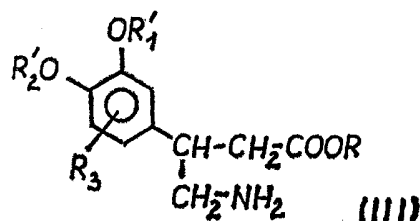
R₁ a R₂ dohromady znamenají alkylenovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₃ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu,

R₄ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu až se 2 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 nebo 7 atomy uhlíku nebo acylovou skupinu až s 5 atomy uhlíku, a

X znamená atom kyslíku nebo atom síry, vyznačující se tím, že se kyselina 3-(substi-

tuovaný fenyl]-4-aminomáselná nebo její alkylester obecného vzorce III



kde

R₁' a R₂' znamenají buď R₁ a R₂, nebo vodík,

R₃ má shora uvedený význam, a

R představuje vodík nebo methylovou nebo ethylovou skupinu,

nebo její adiční sůl s kyselinou, cyklizuje při teplotě 50 až 280 °C v přítomnosti terciární báze za odštěpení sloučeniny vzorce ROH, a obsahuje-li získaná sloučenina volné hydroxyskupiny, tyto skupiny se převedou alkoxyací R₁- nebo R₂-halogenidem v přítomnosti natriumhydridu, uhličitanu draselného nebo butylátu sodného na požadované substituenty R₂ a R₁ a podle potřeby se v takto získaných sloučeninách obecného vzorce I, kde R₄ znamená atom vodíku, alkyluje, aryluje nebo acyluje iminoskupinu na jiné sloučeniny obecného vzorce I, působením odpovídajícího alkyl-, aryl- nebo acylhalogenidu v polárním rozpouštědle při zahřívání na teplotu mezi 40 a 150 °C a popřípadě se v takto získaných sloučeninách obecného vzorce I kyslík karbonylu vymění za síru v inertním rozpouštědle působením sulfidu fosforečného v přítomnosti slabé báze a popřípadě vzniklé racemáty opticky aktivních sloučenin se podrobí racemickému štěpení.