

ŘÁD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203996
(11) (B2)

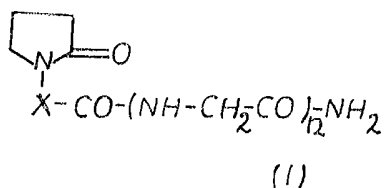
(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/26

(22) Přihlášeno 14 01 77
(21) [PV 246-77]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 08 76
(P 1983/76) Jugoslávie
(40) Zveřejněno 30 06 80
(45) Vydáno 15 10 83

(72) Autor vynálezu DJOKIĆ SLOBODAN, GAŠPERT BRANIMIR, ŠIMUNIĆ BRANIMIR, TOMIĆ MIRJANA, ZÁHŘEB [Jugoslávie] a MAASBÖLL ALFRÉD, HAMBURK (NSR)
(73) Majitel patentu PLIVA, ZÁHŘEB [Jugoslávie] a KARL O. HELM, HAMBURK (NSR)

(54) Způsob výroby N-substituovaných amidů 2-oxo-pyrrolidinu

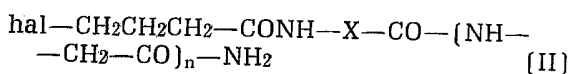
1
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových N-substituovaných amidů 2-oxo-pyrrolidinu obecného vzorce I,



kde znamená

X alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu C₆H₅CH a n celé číslo 0 nebo 1.

Tyto sloučeniny se vyrábějí podle vynálezu tak, že se amidy kyseliny 4-halogenmásečné obecného vzorce II,



kde

X, n mají výše uvedený význam a hal znamená atom chloru, bromu nebo jodu, intramolekulárně cyklizují.

2
Je známo, že sloučeniny obecného vzorce I, kde X znamená alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku a n znamená 0, je možno získat reakcí 2-oxo-pyrrolidinnatria s ω-halogenalkylamidy podle britského patentového spisu 1 039 113, působením čpavku na estery nebo chloridy 2-oxo-pyrrolidinalkankyselin podle britského patentového spisu 1 039 113 nebo tepelným rozkladem amonných solí těchto 2-oxo-pyrrolidinalkankyselin podle britského patentového spisu 1 309 692.

Dále je známo, že podle patentového spisu US 3 250 784 je možno působením kapalného čpavku na γ-butyrolakton získat za vyšších teplot a vysokého vakua 2-oxo-pyrrolidin-N-γ-butyramid. Dále je známo, že výše uvedené sloučeniny je možno připravit elektrolytickou redukcí 2,5-dioxopyrrolidin-N-alkylamidů podle jugoslávské patentové přihlášky P 77/76. Částečnou hydrolýzou 2-oxo-1-pyrrolidinacetonitrilu podle německého patentu 2 507 576 se získá 2-oxo-pyrrolidinacetamid.

Některé z výše uvedených sloučenin se vyznačují terapeutickým účinkem při léčbě poruch pohybové aktivity, hypertonie, hyperkinese a paměti.

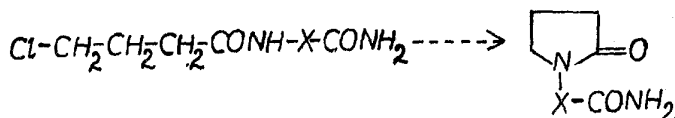
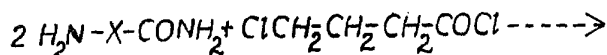
Nejznámější z těchto sloučenin je 2-oxo-

-pyrrolidinacetamid, označovaný obecným názvem Piracetam.

Dále je známo, že u 4-chlorbutyrylderivátů esterů aminokyselin dochází za určitých podmínek a v přítomnosti tetrafluorboritanu stříbrného k cyklizační reakci za vzniku iminolaktonů, kterých se používá pro přípravu N-substituovaných derivátů aminokyselin [H. Peter, M. Brugger, J. Schreiber a A. Eschenmoser, *Helv. Chem. Acta* **46**, str. 577 (1963)].

4-Chlorbutyrylderiváty aminokyselin se obvykle připravují působením 4-chlorbutyrylchloridu na estery nebo amidy aminokyselin v přítomnosti terciárního aminu nebo za molárního nadbytku aminokyseliny.

Rovněž je znám způsob přípravy peptidů reakcí aktivovaných esterů nebo příslušných chloridů kyselin na N,O-disilylderiváty aminokyselin [L. Birkhofer, W. Konkol a A. Ritter, *Chem. Ber.* **94** str. 1263 (1961)]. Výhodou tohoto způsobu proti jiným způsobům je, že po skončení reakce je možno silylovou skupinu velmi snadno odstranit za mírných podmínek pomocí vody nebo alkoholu.



Výhodné provedení tohoto způsobu se vyznačuje tím, že amid aminokyseliny se kondenzací s chloridem kyseliny 4-chlormáslé přemění v amid 4-chlorbutyrylamínokyseliny, který se pak za zásaditých reakčních podmínek cyklizuje v amid 2-oxo-pyrrolidinkarboxylové kyseliny. Při způsobu podle vynálezu se například glycinamid rozpustí v N,N-dimethylacetamidu a postupně přidá k ochlazenému roztoku chloridu kyseliny 4-chlormáslé v aprotickém organickém rozpouštědle. Vzniklá sraženina hydrochloridu glycinamidu se odfiltruje pro regeneraci glycinamidu a snadno těkavé rozpouštědlo se z filtrátu odstraní za sníženého tlaku. Ze zbytku se produkt vyloučí přidáním vhodného rozpouštědla, v němž produkt není rozpustný. K získanému 4-chlorbutyryl-glycinamidu se pak přidá alkohol, načež se působením anorganických zásad, jako jsou hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., nebo organických zásad, jako jsou alkoholáty, alkalické soli sekundárních amidů nebo zásadité aniontové pryskyřice, jako je Dowex-1, přemění v 2-oxo-1-pyrrolidinacetamid, který se po odstranění rozpouštědla isoluje z reakční směsi. Výhodou způsobu podle vynálezu je, že není třeba použít kovového sodíku, popřípadě hydridu sodíku, a že se produkt získá ve velmi dobrém výtěžku.

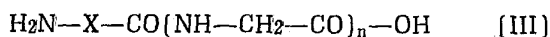
Obecný způsob pro přípravu N-substituovaných amidů 2-oxo-pyrrolidinu obecného vzorce I nebyl až dosud popsán. Jsou známy pouze různé způsoby pro přípravu jednotlivých sloučenin obecného vzorce I, kde *n* znamená nulu. Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená *n* nulu a X methylenovou nebo ethylenovou skupinu, je možno připravit postupem podle britského patentového spisu 1 038 111 z 2-oxo-pyrrolidinátia a ω -halogenalkylamidů. Avšak přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená *n* nulu a X n-propylovou skupinu, z pyrrolidinnátia a amidu kyseliny γ -chlormáslé postupem podle patentového spisu US 3 250 784 není možno úspěšně provést. Překvapivě bylo zjištěno, že působením zásady pyrrolidinnátia dochází kvantitativně k intramolekulární cyklizaci chlorbutyramidu v pyrrolidon.

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I, kde X má výše uvedený význam a *n* znamená nulu, je možno připravit podle tohoto reakčního schématu:

Připravu sloučenin obecného vzorce II, kde X, R a hal mají výše uvedený význam a *n* znamená celé číslo 1 nebo 2, nelze provést s peptidamidy z 4-chlorbutyrylchloridu, jakožto výchozí látky, poněvadž zde může dojít k řetězové polymeraci nebo, vzhledem k tomu, že jsou přítomny volné aminoskupiny, se dipeptidamidy mohou cyklizovat v diketopiperaziny. S překvapením bylo zjištěno, že je možno předejít cyklizaci nebo řetězové polymeraci, nechají-li se aminokyselina nebo peptid v aktivované silylové formě reagovat s chloridem kyseliny chlormáslé. Získaný produkt se přemění v 4-halogenbutyrylderiváty obecného vzorce II známými postupy.

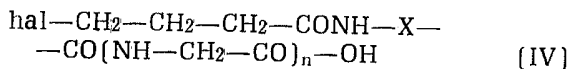
Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I se velmi snadno a v dobrých výtěžcích získají intramolekulární cyklizací v zásaditých podmínkách z N-4-halogenbutyrylderivátů amidů aminokarboxylové kyseliny obecného vzorce II.

Tento způsob se vyznačuje tím, že se sloučeniny obecného vzorce II připraví přeměnou aminokyseliny nebo peptidu obecného vzorce III,



kde

X a n mají výše uvedený význam, známými silylačními postupy v silylové deriváty, které se pak reakcí s chloridem kyseliny 4-halogenmásečné a hydrolýzou přemění ve sloučeninu obecného vzorce IV,



kde

X, n a hal mají výše uvedený význam.

Tento způsob se pak dále vyznačuje následnou přeměnou sloučenin obecného vzorce IV známými postupy za použití chloridů anorganických kyselin, například chloridu fosforečného, v příslušné chloridy organických kyselin, které se pak působením čpavku přemění ve sloučeniny obecného vzorce II. Způsob je dále vyznačen tím, že získané sloučeniny obecného vzorce II se přemění intramolekulární cyklizací v zásaditém reakčním prostředí v N-substituované amidy karboxylových kyselin 2-oxo-pyrrolidinu obecného vzorce I.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se aminokyselina nebo peptid nejprve přemění v aktivovaný silylový derivát běžnými prostředky silylační reakce (trimethylchlorsilanem, dimethyldichlorsilanem, hexamethyldisilazanem atd.) v aprotickém organickém rozpouštědle. K této směsi se pak přidá chlorid kyseliny 4-halogenmásečné. Po uplynutí přibližně 1 hodiny reakční doby se směs hydrolyzuje vodou. Vysušený organický roztok se chloruje chloridem fosforečným po dobu asi 1 hodiny. Vzniklý tuhý reakční produkt se odfiltruje a rozpustí v aprotickém organickém rozpouštědle, načež se k získanému roztoku přidá čpavek. Tuhý reakční produkt se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získá čistý 4-halogenbutyrylderivát obecného vzorce II. Působením anorganických zásad, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo organických zásad, například alkoholátů nebo alkalických solí sekundárních amidů, nebo anexů v OH—cyklu, jako je Dowex—1, Amberlite IRA—410, se získají N-substituované amidy karboxylových kyselin 2-oxo-pyrrolidinu obecného vzorce I.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn dále uvedenými příklady, jimiž však vynález není nikterak omezen.

Příprava sloučenin obecného vzorce IV

Příklad 1

Kyselina N-(4-chlorbutyryl)- γ -aminomáselná (obecného vzorce IV, kde R = H, X = (CH₂)₃, hal = Cl, n = 0)

6,18 g (0,06 molu) kyseliny γ -aminomáselné se suspenduje v 60 ml methylenchloridu.

K získané suspenzi se přidá 8,04 ml (0,06 molu) trimethylchlorsilanu a za míchání se přikape roztok 8,4 ml (0,06 molu) triethylaminu ve 20 ml methylenchloridu. Získaná směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se ochladí na teplotu 0 °C a za míchání se přidá dalších 8,4 ml (0,06 molu) triethylaminu. K ochlazenému roztoku se přikape roztok 8,46 g (0,06 molu) chloridu kyseliny 4-chlormásečné ve 20 ml methylenchloridu. Po míchání po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti se vyloučená sraženina hydrochloridu triethylaminu odfiltruje a filtrát se promyje 10 ml vody. Po vysušení organické vrstvy se methylenchlorid úplně oddestiluje, čímž se získá produkt v podobě bezvodého oleje.

Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu jeví získaný produkt skvrnu o R_f = 0,77 (n-butanol/kyselina octová/voda 4 : 1 : 1, detekce jódem).

Neutralizační ekvivalent:

vypočteno: 207

nalezeno: 211

Analýza pro C₈H₁₄ClNO₃ (molekulová hmota 207,5)

vypočteno:

C 46,26, H 6,75, N 6,75 %

nalezeno:

C 45,60, H 6,30, N 6,50 %.

IR-spektrum (cm⁻¹):

3400—3140 (OH, NH), 1710 (COOH), 1630 (CONH), 1540 (CONH).

Příklad 2

N-(4-Chlorbutyryl)-glycylglycin (obecného vzorce IV, kde R = H, X = CH₂, n = 1, hal = Cl

4,8 g (0,036 molu) glycylglycinu se suspenduje v 60 ml methylenchloridu, načež se přidá 8,58 g (0,079 molu) trimethylchlorsilanu a za míchání se přikape 8,0 g (0,079 molu) triethylaminu ve 20 ml methylenchloridu. Výsledná směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se ochladí na teplotu 0 °C a pak se přidá 3,69 g (0,036 molu) triethylaminu a postupně se přikape 5,12 g (0,036 molu) chloridu kyseliny 4-chlormásečné v 10 ml methylenchloridu. Reakční směs se pak míchá po 1 hodinu při teplotě 25 °C a vzniklý hydrochloridtriethylaminu se odfiltruje. K filtrátu se přidá 10 ml vody a organická vrstva se oddělí. Stáním vodné vrstvy vykristaluje produkt, který se překrystaluje z ethylacetátu, čímž se získají bezbarvé lístečky o bodu tání v rozmezí 134 až 136 °C.

Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu jeví produkt skvrnu o R_f = 0,57 (ethylacetát/kyselina octová/voda 3 : 1 : 1, detekce jódem).

Neutralizační ekvivalent:

vypočteno: 237

nalezeno: 243

Analýza pro $C_8H_{13}ClN_2O_4$ (molekulová hmota 236,65)

vypočteno:

C 40,58, H 5,54, N 11,84 %,

nalezeno:

C 40,77, H 5,55, N 12,05 %.

IR-spektrum (cm^{-1}):

3320—3060 (OH, NH), 1710 (COOH), 1640, 1540 (CONH).

Příklad 3

N-(4-Chlorbutyryl)- β -alanin (obecného vzorce IV, kde $R = H$, $X = (CH_2)_2$, $n = O$, $hal = Cl$.)

Postupem podle příkladu 1 se z β -alaninu připraví N-(4-chlorbutyryl)- β -alanin v podobě oleje o $R_f = 0,70$ (podmínky jako v příkladu 2)

Neutralizační ekvivalent:

Vypočteno: 193

Nalezeno: 190

Analýza pro $C_7H_{12}ClNO_3$ (molekulová hmota 193,5)

Vypočteno:

C 43,41, H 6,20, N 7,24 %,

Nalezeno:

C 43,05, H 6,40, N 6,60 %.

IR-spektrum (cm^{-1}):

3400—3100 (OH, NH), 1725 (COOH), 1635, 1550 (CONH)

Příklad 4

N-(4-Chlorbutyryl)-glycin (obecného vzorce IV, kde $R = H$, $X = CH_2$, $n = O$, $hal = Cl$)

Postupem podle příkladu 1 se z glycinu připraví N-(4-chlorbutyryl)-glycin v podobě olejové kapaliny o $R_f = 0,70$ (podmínky jako v příkladu 2).

Neutralizační ekvivalent:

Vypočteno: 179

Nalezeno: 173

Analýza pro $C_6H_{10}ClNO_3$ (molekulová hmota 179,5)

Vypočteno:

C 40,11, H 5,57, N 7,80 %,

Nalezeno:

C 39,80, H 5,15, N 7,40 %.

IR-spektrum (cm^{-1}):

3360—3320 (OH, NH), 1740 (COOH), 1655, 1540 (CONH).

Příprava sloučenin obecného vzorce II

Příklad 5

N-(4-Chlorbutyryl)glycinamid (obecného vzorce II, kde $R = H$, $X = CH_2$, $n = O$, $hal = Cl$).

Mírným zahříváním se 11,1 g (0,15 molu) glycinamidu rozpustí v 50 ml N,N-dimethylacetamidu a za chlazení ledem se postupně přidá 10,55 g (0,075 molu) chloridu kyseliny 4-chlormásečné v 50 ml bezvodého dioxanu. Reakční roztok se pak míchá 10 minut při teplotě místnosti a vzniklá sraženina se odfiltruje. Získá se 8 g hydrochloridu glycinamidu. Dioxan, použitý jako rozpouštědlo, se oddestiluje za sníženého tlaku a produkt se oddělí od zbytku etherem. Získá se 10,5 g (78 % teorie) produktu o bodu tání 123—125 °C.

Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu jeví produkt skvrnu o $R_f = 0,43$ (methylenchlorid) aceton/methanol 5 : 5 : 1, detekce jódem.

K analýze se produkt překrystaluje ze směsi acetonu a hexanu nebo ethylacetátu, čímž se získají bezbarvé lístky o bodu tání 128 až 130 °C.

Analýza pro $C_6H_{11}N_2O_2Cl$ (molekulová hmota 178, 62)

Vypočteno:

C 40,34, H 6,21, N 15,68 %,

Nalezeno:

C 40,46, H 5,97, N 15,54 %.

Příklad 6

N-(4-Chlorbutyryl)- γ -aminobutyrylamid (obecného vzorce II, kde $R = H$, $X = (CH_2)_3$, $hal = Cl$, $n = O$)

10 g (0,048 molu) kyseliny N-(4-chlorbutyryl)- γ -aminomásečné se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu a ochladí na teplotu -15 stupňů Celsia, načež se za míchání po částech přidá 10 g (0,048) chloridu fosforečného. V míchání se pokračuje po dobu 1 hodiny, načež se vykrystalovaná sraženina odfiltruje a rozpustí v 80 ml směsi methylenchloridu a benzenu 1 : 1, a získaný roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Pak se do roztoku po dobu přibližně 1 hodiny uvádí plynný čpavek, vzniklá sraženina se odfiltruje a pak extrahuje za horka ethylacetátem. Ochlazením vykrystaluje z ethylacetátu produkt o bodu tání 110 až 112 °C.

Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu jeví produkt skvrnu o $R_f = 0,60$ (podmínky jako v příkladu 1).

Analýza pro $C_8H_{15}N_2O_2Cl$ (molekulová hmota 206,7)

Vypočteno:

C 46,49, H 7,32, N 13,56 %,

Nalezeno:

C 46,48, H 7,39, N 13,34 %.

IR-spektrum (cm^{-1}): 3380, 3310 (NH_2), 3180 (NH), 1650–1610 (CONH , CONH_2), 1530 (CONH)

Příklad 7

N-(4-Chlorbutyryl)-glycylglycinamid (obecného vzorce II, kde $R = \text{H}$, $X = \text{CH}_2$, $n = 1$, $\text{hal} = \text{Cl}$).

2,1 g (0,008 molu) N-(4-chlorbutyryl)glycylglycinu se suspenduje v 60 ml methylenchloridu a pak ochladí na $+5^\circ\text{C}$. K suspenzi se postupně přidá 1,84 g (0,008 molu) chloridu fosforečného. Reakční směs se míchá 1 hodinu, načež se postupně přidá ke směsi benzenu a methylenchloridu (1 : 1) ochladí na teplotu 0°C a do ochlazeného roztoku se asi hodinu uvádí čpavek. Získaná sraženina se odfiltruje. Překrystalováním z ethylacetátu nebo acetonitrilu se produkt získá ve výtěžku 70 % teorie.

Překrystalováním z dioxanu se získá produkt o bodu tání v rozmezí 178 až 180°C .

Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu jeví produkt skvrnu o $R_f = 0,19$ (methylenchlorid/acetón/methanol 5 : 1 : 1, detekce jódem).

Analýza pro $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (molekulová hmota 235,67)

Vypočteno:

C 40,77, H 5,99, N 17,83 %,

Nalezeno:

C 40,96, H 5,99, N 18,00 %.

IR-spektrum (cm^{-1}):

3390, 3300, 3200 (NH_2 , NH), 1660 (CONH), 1650, 1540 (CONH_2)

Příklad 8

N-(4-Chlorbutyryl)- β -aminopropionamid obecného vzorce II, kde $R = \text{H}$, $X = (\text{CH}_2)_2$, $N = \text{O}$, a $\text{hal} = \text{Cl}$

Postupem podle příkladu 6 se z N-(4-chlorbutyryl)- β -alaninu připraví N-(4-chlorbutyryl)- β -aminopropionamid o bodu tání 124 až 126°C (po překrystalování z dioxanu), $R_f = 0,76$ (podmínky jako v příkladu 2).

Analýza pro $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (molekulová hmota 192,6)

Vypočteno:

C 43,64, H 6,80, N 14,54 %,

Nalezeno:

C 43,86, H 6,66, N 14,61 %.

IR-spektrum (cm^{-1}):

3380, 3310 (NH_2), 3190 (NH), 1660–1630 (CONH_2 , CONH), 1540 (CONH)

Příklad 9

N-(4-Chlorbutyryl)glycinamid (obecného vzorce II, kde $R = \text{H}$, $X = \text{CH}_2$, $n = 0$, $\text{hal} = \text{Cl}$)

Postupem podle příkladu 6 se z N-(4-chlorbutyryl)glycinu získá N-(4-chlorbutyryl)glycinamid o bodu tání 128 až 130°C (po překrystalování z ethylacetátu).

Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu jeví produkt skvrnu o $R_f = 0,43$ (methylenchlorid/acetón/methanol 5 : 5 : 1, detekce jódem).

Analýza pro $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ (molekulová hmota 178,62)

Vypočteno:

C 40,34, H 6,21, N 15,68 %,

Nalezeno:

C 40,46, H 5,97, N 15,54 %.

IR-spektrum (cm^{-1}):

3400, 3310, 3200, 1680–1620, 1550, 1530
Příprava sloučenin obecného vzorce I

Příklad 10

2-oxo-1-pyrrolidin-acetamid cyklizací 4-chlorbutyryl-glycinamidu hydroxidem sodným

Při zahřívání na teplotu 50°C se k 10 g (0,056 molu) 4-chlorbutyryl-glycinamidu přidá 100 ml bezvodého ethanolu a k získanému roztoku se za míchání přikape 5,9 ml (0,056 molu) 1N hydroxidu sodného v ethanolu. Pak se reakční směs zahřívá po 10 minut k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vzniklých 2,9 g (89 % teorie) chloridu sodného odfiltruje. Odstraněním rozpouštědla se po přidání isopropanolu získá 6,9 g (86 % teorie) bílého krystalického produktu o bodu tání 145 až 147°C .

Příklad 11

2-oxo-1-pyrrolidin-acetamid cyklizací za použití terc.butylátu sodného.

Za zahřívání se 4 g (0,022 molu) 4-chlorbutyryl-glycinamidu rozpustí v 80 ml dioxanu. Ke vzáklému roztoku se za míchání přidá suspenze 0,022 molu terc.butylátu sodného ve 20 ml bezvodého dioxanu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a zbytek se odfiltruje, čímž se získá 1,2 g (94 % teorie) chloridu sodného. Matečný louh se odpaří do sucha a surový produkt se překrystaluje z isopropanolu, čímž se získá 2,55 g (81 % teorie) produktu o bodu tání 146 až 149°C .

Obdobně se cyklizace 4-chlorbutyryl-gly-

cinamidu může provést za použití methy-
látu sodného nebo ethylátu sodného.

Příklad 12

2-oxo-1-pyrrolidin-acetamid cyklizací 4-
-chlorbutyryl-glycinamidu za použití pyrro-
lidinnatria

8,9 g (0,05 molu) 4-chlorbutyryl-glycin-
amidu se zahřívá ve 200 ml dioxanu a
vzniklý roztok se přidá k suspenzi 0,05 mo-
lu pyrrolidinnatria ve 200 ml bezvodého
toluenu. Získaná směs se ochladí na teplo-
tu místnosti, při níž se míchá po 1 hodinu.
Vzniklá sraženina se odfiltruje. Po odstra-
nění rozpouštědla za sníženého tlaku a po
přidání směsi isopropanolu a etheru se zís-
ká 4,5 g (63 % teorie) bílého krystalické-
ho produktu o bodu tání 145 až 147 °C.

Příklad 13

2-oxo-1-pyrrolidinacetamid cyklizací 4-
-chlorbutyryl-glycinamidu za použití anion-
tového měniče iontů

2,2 g (0,0124 molu) 4-chlorbutyryl-glycin-
amidu se rozpustí v 15 ml bezvodého etha-
nolu a vzniklý roztok se přidá k suspenzi
iontoměniče Dowex—1 v ethanolu. Suspen-
ze obsahuje 20 ml suchého iontoměniče Do-
wex—1 v OH-cyklu ve 30 ml bezvodého e-
thanolu. Reakční směs se míchá 1 hodinu
při teplotě v rozmezí 20 až 25 °C. Pak se
roztok slije, zbytek se promyje dalšími 20
ml ethanolu a rozpouštědlo spojených etha-
nolových roztoků se odstraní za snížené-
ho tlaku. Z tuhého zbytku se krystalizací
z isopropanolu získá 1,25 g (71 % teorie)
bílého krystalického produktu o bodu tání
145 až 147 °C.

Analogicky se získá podstatně čistší pro-
dukt překrystalováním z isopropanolu ve
výtěžku 85 % a o bodu tání 148 až 150 °C,
nechá-li se roztok 4-chlorbutyryl-glycinami-
du v ethanolu projít kolonou naplněnou
iontoměničovou pryskyřicí.

Příklad 14

2-oxo-1-pyrrolidinbutyramid (obecného
vzorce I, kde $R = H$, $X = (CH_2)_3$, $n = O$)

1,03 g (0,05 molu) N-(4-chlorbutyryl)- γ -
aminobutyramidu se rozpustí v 5 ml bez-
vodého ethanolu, přidá se 5 ml 1N rozto-
ku hydroxidu sodného v bezvodém etha-
nolu a vzniklá směs se míchá 5 hodin při
teplotě místnosti. Vzniklá sraženina se od-
filtruje a rozpouštědlo se z filtrátu odstra-
ní oddestilováním. Získá se olejovitá kapa-
lina, která přidáním isopropanolu a ethe-
ru vykrystaluje.

Překrystalováním ze směsi isopropanolu
a etheru se získá produkt o bodu tání 98—
—100 °C (podle literatury 99,8 až 100,5 °C).

Příklad 15

2-oxo-1-pyrrolidinacetyl-glycinamid obec-
ného vzorce I, kde $R = H$, $X = CH_2$, $n =$
 $= 1$)

2 g (0,008 molu) N-(4-chlorbutyryl)gly-
cil-glycinamidu se suspendují v 50 ml bez-
vodého ethanolu a pak se přidá 20 ml ion-
toměniče Dowex—1 v OH-cyklu. Směs se
míchá 3 hodiny při teplotě 25 °C, během
kteréžto doby se látka rozpustí. Po odstra-
nění iontoměniče a oddestilování rozpouš-
tědla se nejprve získá produkt, který snad-
no krystaluje, o bodu tání v rozmezí 134
až 136 °C s výtěžkem 75 % teorie. Po pře-
krystalování z ethanolu se bod tání zvýší
na 138 až 139 °C.

Při chromatografování na tenké vrstvě
podle příkladu 2 jeví produkt skvrnu o
 $R_f = 0,30$.

Analýza pro $C_8H_{13}N_3O_3$ (molekulová hmo-
ta 199,29)

Vypočteno:

C 48,23, H 6,58, N 21,10 %,

Nalezeno:

C 48,02, H 6,58, N 20,98 %.

IR-spektrum (cm^{-1}):

3360, 3320, 3190 (NH_2 , NH), 1690—1660
(CON , $CONH$, $CONH_2$), 1550 ($CONH$)

Příklad 16

2-oxo-1-pyrrolidinpropionamid (obecného
vzorce I, kde $R = H$, $X = (CH_2)_2$, $n = O$)

Postupem podle příkladu 14 se z N-(4-
-chlorbutyryl)- β -aminopropionamidu získá
2-oxo-1-pyrrolidinpropionamid o bodu tání
141—142 °C (podle literatury 142 až 143
stupňů Celsia), který při chromatografová-
ní na tenké vrstvě silikagelu jeví skvrnu o
 $R_f = 0,53$ (podmínky jako v příkladu 1).

Příklad 17

2-oxo-pyrrolidin-1-(α -benzyl)acetamid
(obecného vzorce I, kde $R = H$, $X =$
 $= C_6H_5CH_2CH$, $n = O$)

Postupem podle příkladů 1 až 6 se při-
praví N-(4-chlorbutyryl)fenylalaninamid o
bodu tání 178 až 179 °C.

Analýza pro $C_{13}H_{17}N_2O_2Cl$ (molekulová
hmota 268,75)

Vypočteno:

C 58,09, H 6,38, N 10,43 %,

Nalezeno:

C 58,09, H 6,38, N 10,43 %,

IR-spektrum (cm^{-1}):

3370, 3310, 3180 (NH_2 , NH), 1660, 1640

{CONH, CONH₂}, 1530 {CONH}, 740, 700
{C—C₆H₅}

Obdobným postupem, jaký je popsán v příkladu 14, se tato sloučenina přemění v 2-oxo-pyrrolidin-1-(α -benzyl)acetamid o bodu tání v rozmezí 138 až 139 °C.

Analýza pro C₁₃H₁₆N₂O₂ (molekulová hmota 232,28)

Vypočteno:

C 67,22, H 6,94, N 12,06 %,

Nalezeno:

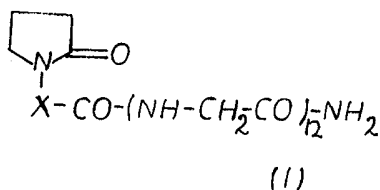
C 67,45, H 6,95, N 12,07 %.

IR-spektrum (cm⁻¹):

3300, 3160 {CH₂, NH}, 1680, 1665 {CON, CONH, CONH₂}. 700, 755 {C—C₆H₅}.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

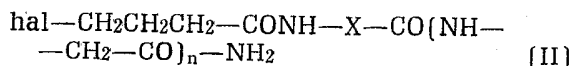
1. Způsob výroby N-alkylamidů 2-oxopyrrolidinu obecného vzorce I,



kde znamená

X alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo skupinu C₆H₅CH a

n celé číslo 0 nebo 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



kde

X a n mají výše uvedený význam a hal znamená atom chloru, bromu nebo jódu, intramolekulárně cyklizuje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se cyklizace provádí použitím zásaditých činidel, jako jsou anorganické zásady, s výhodou hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, nebo organické zásady, s výhodou alkoholáty alkalických kovů, nebo alkalické soli sekundárních amidů, zejména pyrrolidonnatrium.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se cyklizace provádí použitím zásaditých iontoměníčů v organických rozpouštědlech.