



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 207/27

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

627 742

21 Gesuchsnummer: 415/77

73 Inhaber:
Pliva Pharmazeutische und Chemische Fabrik,
Zagreb (YU)
Firma Karl O. Helm, Hamburg 1 (DE)

22 Anmeldungsdatum: 13.01.1977

30 Priorität(en):
14.01.1976 YU 77/76
11.08.1976 YU 1983/76

72 Erfinder:
Dr. Slobodan Djokic, Zagreb (YU)
Dr. Branimir Gaspert, Zagreb (YU)
Branimir Simunic, Zagreb (YU)
Dipl.-Ing. Mirjana Tomic, Zagreb (YU)
Dr. Alfred Maasböl, Hamburg (DE)

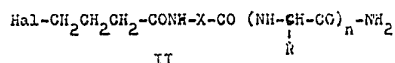
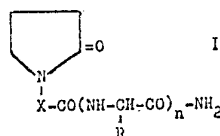
24 Patent erteilt: 29.01.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 29.01.1982

74 Vertreter:
Kirker & Cie, Genève

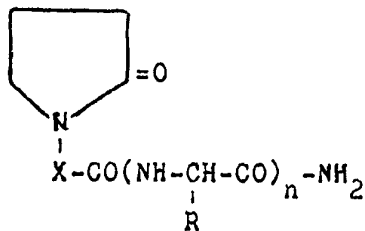
54 Verfahren zur Herstellung von 2-Oxopyrrolidinderivaten.

57 Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Symbole im Patenanspruch I definiert sind, werden hergestellt, indem man Verbindungen der Formel II einer innermolekularen Ringschlussreaktion unterwirft.

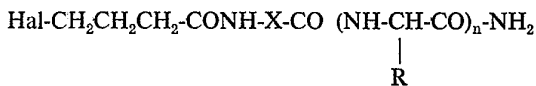


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Oxo-pyrrolidinderivaten der allgemeinen Formel I



in welcher X die Bedeutung Alkylen mit 1-5 C-Atomen, Cycloalkylen, Aralkylen oder Arylen, R die Bedeutung Wasserstoff, Alkyl oder Aryl, n die Bedeutung der ganzen Zahl von 0-2 hat, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in welcher R, X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Hal für entweder Chlor, Brom oder Jod steht

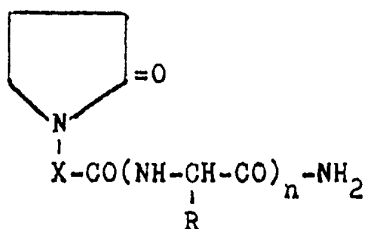


einer innermolekularen Ringschlussreaktion unterwirft.

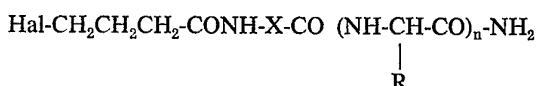
2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ringschlussreaktion mit wenigstens einer basischen Substanz, beispielsweise anorganischen Laugen, bevorzugt Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, organischen Basen, bevorzugt Alkalialkoholaten oder Alkalisalzen sekundärer Amide, bevorzugt Pyrrolidonnatrium erfolgt.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ringschlussreaktion durch basisch reagierende Ionenaustauscher in organischen Lösungsmitteln erfolgt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Oxopyrrolidinderivaten der allgemeinen Formel I



in welcher X die Bedeutung Alkylen mit 1-5 C-Atomen, Cycloalkylen, Arylen oder Aralkylen, R Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und n eine ganze Zahl von 0-2 haben, dadurch gekennzeichnet, dass Säureamide der 4-Halogenbuttersäure der allgemeinen Form II



in welcher X, R und n die obige Bedeutung haben und Hal für Cl, Br oder J steht, cyclisiert werden.

Es ist bekannt, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X die Bedeutung Alkylen mit 1-2 C-Atomen und n die Bedeutung 0 hat, durch Reaktion von 2-Oxo-pyrrolidin-natrium mit Omega-halogen-alkylamid gemäss britischer Patentschrift 1 039 113, sowie durch die Einwirkung von Ammoniak auf Ester oder Säurechloride der 2-Oxo-1-

-pyrrolidin-carbonsäuren ebenfalls gemäss britischem Patent 1 039 113 oder durch thermischen Zerfall der Ammoniumsalze dieser Oxo-pyrrolidin-carbonsäuren gemäss britischem Patent 1 309 692 erhalten werden können.

5 Ferner ist es bekannt, dass durch Einwirkung von flüchtigem Ammoniak auf Gamma-butyrolacton bei höheren Temperaturen und unter Hochdruck 2-Oxo-pyrrolidin-N-gamma-butyramid gemäss US Patentschrift 3 250 784 entstehen kann. Es ist uns weiterhin bekannt, dass die vorstehend erwähnten Produkte durch elektrolytische Reduktion von 2,5-Dioxopyrrolidin-N-alkylamiden gemäss jugoslawischer Patentanmeldung Nr. 469-P-77/76 erhalten werden können. Die partielle Hydrolyse von 2-Oxo-1-pyrrolidin-acetonitril liefert gemäss deutscher Offenlegungsschrift 2 507 576 15 2-Oxo-1-pyrrolidin-acetamid.

Einige der angeführten Verbindungen zeigen eine therapeutische Wirkung bei der Behandlung von motorischen Störungen, Hypertonie, Hyperkinese und Erinnerungsstörungen. Die bekannteste dieser Verbindungen ist das 2-Oxo-1-pyrrolidin-acetamid, welches unter dem generischen Namen PIRACETAM bekannt ist.

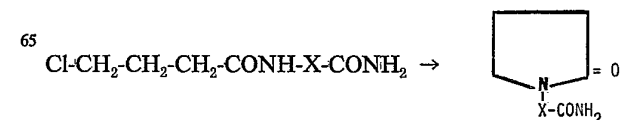
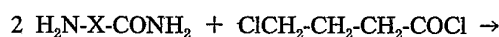
II Es ist weiterhin bekannt, dass 4-Chlor-butyryl-Derivate von Aminosäureestern unter spezifischen Bedingungen, in Anwesenheit von Silbertetrafluorborat zu Iminolaktonen 25 cyclisiert werden, was bei der Herstellung von N-substituierten Derivaten von Aminosäuren Verwendung findet (siehe H. Peter, M. Brugger, J. Schreiber und A. Eschenmoser, Helv. Chem. Acta 46 [1963] 577).

Allgemein werden die 4-Chlor-butyryl-Derivate der Aminosäure durch die Reaktion von 4-Chlor-butyrylchloriden mit Aminosäureestern oder -amiden in Anwesenheit von 30 tertiärem Amino oder molarem Überschuss der Aminosäure erhalten.

Weiterhin ist die Methode der Herstellung von Peptiden 35 durch die Einwirkung aktivierter Ester oder entsprechender Säurechloride auf N,O-Disilylderivate von Aminosäuren bekannt (siehe L. Birkhofer, W. Konkol, A. Ritter, Chem. Ber. 94 [1961] 1263). Die Methode hat anderen Methoden gegenüber den Vorteil, dass nach erfolgter Reaktion die Silylgruppe sehr leicht mittels Wasser oder Alkohol entfernt werden kann.

Eine allgemeine Methode zur Herstellung von N-substituierten Amidin des 2-Oxo-pyrrolidins gemäss Formel I ist bisher nicht beschrieben. Es existieren lediglich einige verschiedene Methoden für die Herstellung einzelner Verbindungen aus der Serie der Verbindungen gemäss Formel I, in 45 welcher n die Bedeutung 0 besitzt. Die Verbindungen gemäss Formel I, n = 0, X = CH₂ und C₂H₄ lassen sich gemäss englischer Patentschrift 1 039 113 aus 2-Oxo-pyrrolidin-natrium und Omega-halogen-alkylamid erhalten. Bereits die Herstellung der Verbindung gemäss Formel I, n = 0, X = n-C₃H₆- aus Pyrrolidon-Natrium und Gamma-Chlorbuttersäure-amid gemäss US Patentschrift 3 250 784 lässt sich nicht erfolgreich anwenden. Wir fanden überraschenderweise, dass unter Einwirkung der Base Pyrrolidon-Natrium 55 quantitativ intramolekulare Cyclisierung des Chlor-butyramid zu Pyrrolidon stattfand.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I, in der X obige Bedeutung hat und n für die Zahl 0 steht, 60 gemäss folgendem Reaktionsschema einfach hergestellt werden können:

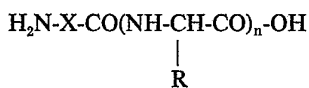


Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass ein Aminosäureamid durch Kondensation mit dem Chlorid der 4-Chlorbuttersäure in 4-Chlorbutyrylaminosäureamid überführt wird, welches anschliessend unter basischen Reaktionsbedingungen zu 2-Oxo-1-pyrrolidin-carbonsäureamid cyclisiert wird. Gemäss dem Verfahren dieser Erfindung wird beispielsweise Glycinamid in N,N-Dimethylacetamid gelöst und stufenweise der abgekühlten Lösung des Chlorids der 4-Chlorbuttersäure in einem aprotischen organischen Lösungsmittel zugesetzt. Der entstandene Niederschlag von Glycinamid HCl wird zur Regenerierung zu Glycinamid filtriert, während das leicht flüchtige Lösungsmittel aus dem Filtrat im Vakuum entfernt wird. Das Produkt wird unter Zusatz eines geeigneten Lösungsmittels, in welchem das Produkt unlöslich ist, aus der Lösung abgetrennt. Das erhaltene 4-Chlorbutyrylglycinamid wird anschliessend mit Alkohol versetzt und unter von anorganischen Basen wie Natriumhydroxid, Calciumhydroxid usw. oder organischen Basen wie Alkoholaten, Alkalisalzen sekundärer Amide oder von basischen Anionenaustauschern wie beispielsweise Dowex 1 in 2-Oxo-1-pyrrolidin-acetamid umgewandelt, welches aus der Reaktionslösung nach Entfernen des Lösungsmittels isoliert wird. Der Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens besteht darin, dass die Anwendung von Natriummetall bzw. Natriumhydrid vermieden wird, während gleichzeitig das Produkt in sehr guten Ausbeuten erhalten wird.

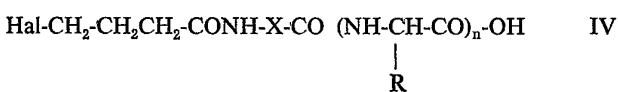
Die Herstellung der Produkte gemäss allgemeiner Formel II, worin X, R und Hal obige Bedeutung haben und n der Zahl 1 oder 2 entspricht lässt sich nicht, ausgehend vom 4-Chlorbutyryl-chlorid mit Peptidamiden durchführen, da es hierbei zu Kettenpolymerisation kommen kann oder wegen der Anwesenheit von freien Aminogruppen, beispielsweise Dipeptidamide zu Diketopiperazinen cyclisieren können. Überraschenderweise fanden wir, dass sich Cyclisierung oder Kettenpolymerisation verhindern lassen, wenn man die Aminosäure oder Peptide in der aktivierten Silylform mit Chlorbuttersäurechlorid umsetzt. Nach bekannten Verfahren wird das erhaltene Produkt in das 4-Halogen-butryl-Derivat gemäss Formel II umgewandelt.

Es wurde gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I sehr leicht und mit guter Ausbeute durch innermolekularen Ringschluss unter basischen Reaktionsbedingungen aus N-(4-halogen-butryl-Derivaten der Aminocarbonsäureamide der allgemeinen Formel II erhalten werden.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II, kann man eine Aminosäure oder Peptid der allgemeinen Formel III



in der X, R und n die oben angegebene Bedeutung haben, durch bekannte Silylierungsmethoden in das Silylderivat überführen, welche anschliessend durch Reaktion mit dem Chlorid der 4-Halogen-buttersäure und Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in welcher X, R, n und Hal die oben angegebene Bedeutung haben, umgewandelt werden. Das Verfahren ist weiterhin gekennzeichnet durch sich anschliessende Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV nach an sich bekannten Methoden mit anorganischen Säurechloriden, bei-

spielsweise Phosphorpentachlorid, zu den korrespondierenden organischen Säurechloriden, welche dann mit Ammoniak in Verbindungen der allgemeinen Formel II umgewandelt werden. Das Verfahren ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel II durch innermolekulare Ringschlussreaktion im basischen Reaktionsmedium in N-substituierte Carbonsäureamide des 2-Oxo-pyrrolidins der allgemeinen Formel I umgewandelt werden.

Eine bevorzugte Durchführung dieses Verfahrens wandelt zunächst eine Aminosäure oder ein Peptid in das aktivierte Silylderivat durch übliche Mittel für Silylierungsreaktion (Trimethylchlorsilan, Dimethyldichlorsilan, Hexamethyldisilazan usw.) in einem aprotischen organischen Lösungsmittel um. Anschliessend wird diese Mischung mit dem Chlorid der 4-Halogen-buttersäure versetzt. Nach einer Reaktionszeit von etwa einer Stunde wird mit Wasser hydrolysiert. Die getrocknete organische Lösung wird mit Phosphorpentachlorid etwa eine Stunde chloriert. Das gebildete feste Reaktionsprodukt wird filtriert und nach Aufnahme in einem aprotischen organischen Lösungsmittel mit Ammoniak versetzt. Das feste Reaktionsprodukt wird das Äthylacetat umkristallisiert, wodurch die 4-Halogen-butryl-Derivate der allgemeinen Formel II rein erhalten werden. Die Einwirkung von anorganischen Basen, beispielsweise NaOH, KOH oder organischen Basen, beispielsweise Alkoholate oder Alkalisalze von sekundären Amidn oder Anionenaustauscher in der OH-Form, wie beispielsweise Dowex 1, Amberlite IRA-410, führt zu den N-substituierten Carbonsäureamiden des 2-Oxo-pyrrolidins der allgemeinen Formel I.

Die Erfindung sei durch folgende Beispiele, die nicht zum Zwecke der Einschränkung dienen sollen, erläutert.

Herstellung der Ausgangsstoffe:

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV

Beispiel 1

N-(4-Chlorbutyryl)-gamma-aminobuttersäure [X = (CH₂)₃, Hal = Cl, n = 0].

6,18 g (0,06 Mol) Gamma-Aminobuttersäure werden in 60 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0,84 ml (0,06 Mol) Trimethylchlorsilan versetzt. Unter Rühren gibt man eine Lösung von 8,4 ml (0,06 Mol) Triäthylamin in 20 ml Methylenchlorid tropfenweise zu. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und danach auf 0°C abgekühlt. Anschliessend werden der Lösung weitere 8,4 ml Triäthylamin zugesetzt, zur gekühlten Lösung gibt man tropfenweise eine Lösung von 8,46 g (0,06 Mol) 4-Chlorbuttersäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid. Die Lösung wird bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt und anschliessend der Niederschlag von Triäthylamin HCl abfiltriert. Das Filtrat wird mit 10 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Lösung wird Methylenchlorid vollständig abdestilliert, wodurch man das Produkt als farbloses Öl erhält.

Im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel mit n-Butanol-Essigsäure-Wasser (4 : 1 : 1) und Nachweis durch Besprühen mit Jod zeigt sich ein Fleck mit einem R_f-Wert von 0,77.

Neutralisationsäquivalent:

berechnet: 207

gefunden: 211

65

Analyse: C₈H₁₄ClNO₃ (MG 207,5)

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

gefunden: C 45,60 H 6,30 N 6,50%

IR-Spektrum (cm^{-1}):
3400-3140 (OH, NH), 1710 (COOH),
1630 (CONH), 1540 (CONH)

Beispiel 2

N-(4-Chlorbutyryl)-glycylglycin ($R = H$, $X = \text{CH}_2$, $n = 1$,
Hal = Cl).

4,8 g (0,036 Mol) Glycylglycin werden in 60 ml Methylenchlorid suspendiert. Zur Lösung gibt man 8,58 g (0,079 Mol) Trimethylchlorosilan und anschliessend unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 8,0 g (0,079 Mol) Triäthylamin in 20 ml Methylenchlorid. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 0°C abgekühlt und nach Zugabe weiterer 3,69 g (0,036 Mol) Triäthylamin tropfenweise mit 5,12 g (0,036 Mol) 4-Chlorbuttersäurechlorid in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Nach einer Stunde Reaktionszeit bei 25°C wird der entstandene Niederschlag von Triäthylamin HCl filtriert. Das Filtrat wird mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt. Das aus der wässrigen Lösung auskristallisierende Produkt wird durch Kristallisation aus Äthylacetat in farblosen Blättchen mit dem Schmelzpunkt $134-136^\circ\text{C}$ erhalten.

Dünnschichtchromatographie an Silikagelplatten mit einem Lösungsmittelgemisch von Äthylacetat-Essigsäure-Wasser (3 : 1 : 1) zeigt nach Besprühen mit Jod einen Fleck mit einem R_f -Wert von 0,57.

Neutralisationsäquivalent:

berechnet: 237
gefunden: 243

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (MG 236,65)

berechnet: C 40,58 H 5,54 N 11,84
gefunden: C 40,77 H 5,55 N 12,05

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

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

Beispiel 3

N-(4-Chlorbutyryl)-beta-alanin [$X = (\text{CH}_2)_2$, $n = 0$,
Hal = Cl].

Die Verbindung wird analog Beispiel 1 aus Beta-alanin in Form eines farblosen Öles erhalten. Dünnschichtchromatogramm unter Bedingungen wie im Beispiel 2: R_f -Wert = 0,70.

Neutralisationsäquivalent:

berechnet: 193
gefunden: 190

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (MG 193,5)

berechnet: C 43,41 H 6,20 N 7,24
gefunden: C 43,05 H 6,40 N 6,90

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

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

Beispiel 4

N-(4-Chlorbutyryl)-glycin ($X = \text{CH}_2$, $n = 0$, Hal = Cl).

Die Verbindung erhält man analog Beispiel 1 bei Verwendung von Glycin in Form eines farblosen Öles.

Dünnschichtchromatographie zu Bedingungen wie im Beispiel 2 ergibt einen R_f -Wert von 0,70.

Neutralisationsäquivalent:

berechnet: 179
gefunden: 173

5 Analyse: $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ (MG 179,5)

berechnet: C 40,11 H 5,57 N 7,80%
gefunden: C 39,80 H 5,15 N 7,40%

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

10 3360-3200 (OH, NH), 1740 (COOH),
1655, 1540 (CONH)

*Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II**Beispiel 5*

15 4-Chlorbutyryl-glycinamid ($X = \text{CH}_2$, $n = 0$, Hal = Cl).

11,1 g (0,15 Mol) Glycinamid werden in 50 ml N,N-Dimethylacetamid unter leichtem Erwärmen gelöst und zu der Lösung stufenweise 10,55 g (0,075 Mol) Chlorid der 4-Chlorbuttersäure in 50 ml wasserfreiem Dioxan unter Eiskühlung zugesetzt. Danach wird die Reaktionslösung noch weitere 10 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt und der entstandene Niederschlag filtriert. Man erhält 8 g Glycinamid HCl. Das Lösungsmittel Dioxan wird durch Destillation im Vakuum entfernt und das Produkt mit Äther aus dem Rückstand abgeschieden. Man erhält 10,5 g (78%) des Produktes, Fp. $123-125^\circ\text{C}$.

Das Produkt zeigt im Dünnschichtchromatogramm auf 30 Silikagel mit Methylenchlorid-Aceton-Methanol wie 5/5/1 nur einen Fleck bei R_f 0,43 (Nachweis durch Besprühen mit Jod).

Zu Analysezwecken wird das Produkt aus einer Mischung von Aceton mit Hexan oder Äthylacetat umkristallisiert, wobei farblose Plättchen erhalten werden, Fp. $128-130^\circ\text{C}$.

Analyse: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ (178,62)

berechnet: C 40,34 H 6,21 N 15,68%
40 gefunden: C 40,46 H 5,97 N 15,54%

Beispiel 6

N-(4-Chlorbutyryl)-gamma-aminobuttersäureamid
45 [$X = (\text{CH}_2)_3$, Hal = Cl, $n = 0$].

10 g (0,048 Mol) N-(4-Chlorbutyryl)-gamma-aminobuttersäure werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst. Nachdem die Lösung auf -15°C abgekühlt wurde, werden portionsweise 50 10 g (0,048 Mol) Phosphorpentachlorid zugegeben. Nach einer Stunde wird der kristalline Niederschlag filtriert und in 80 ml auf 0°C gekühltem Gemisch von Methylenchlorid und Benzol (1 : 1) gelöst. Durch die Lösung wird ca. eine Stunde Ammoniakgas geleitet und der entstandene Niederschlag filtriert. Durch Kristallisation aus heissem Äthylacetat erhält man das gewünschte Produkt mit einem Schmelzpunkt von $110-112^\circ\text{C}$.

Im Dünnschichtchromatogramm unter den Bedingungen gemäss Beispiel 1 erhält man einen Fleck mit einem R_f -Wert 60 von 0,60.

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ (MG 206,7)

berechnet: C 46,49 H 7,32 N 13,56%
gefunden: C 46,68 H 7,39 N 13,34%

65 IR-Spektrum (cm^{-1}):

3380, 3310 (NH_2), 3180 (NH),
1650-1610 (CONH, CONH_2), 1530 (CONH)

Beispiel 7

N-(4-Chlorbutyryl)-glycylglycinamid ($R = H$, $X = CH_2$, $n = 1$, $Hal = Cl$).

2,1 g (0,008 Mol) N-(4-Chlorbutyryl)-glycylglycin werden in 60 ml Methylenchlorid suspendiert, auf 5°C abgekühlt und portionsweise mit 1,84 g (0,008 Mol) Phosphor-pentachlorid versetzt. Nach einer Stunde gibt man die Lösung zu 60 ml einer Mischung aus Benzol/Methylenchlorid (1 : 1), kühlt auf 0°C und leitet für etwa eine Stunde Ammoniakgas durch die Lösung. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und nach Kristallisation aus Äthylacetat oder Acetonitril in Ausbeuten von 70% erhalten. Schmelzpunkt 178-180°C (Dioxan).

Im Dünnschichtchromatogramm auf Silikagel bei Verwendung eines Lösungsmittelgemisches Methylenchlorid-Aceton-Methanol (5 : 1 : 1) und Besprühen mit Jod zeigt sich ein Fleck mit dem R_f -Wert von 0,19.

Analyse: $C_8H_{14}ClN_3O_3$ (MG 235,67)

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

gefunden: C 40,96 H 5,99 N 18,00%

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

3390, 3300, 3200 (NH_2NH), 1660 (CONH),

1650, 1540 (CONH₂)

Beispiel 8

N-(4-Chlorbutyryl)-beta-aminopropionamid [$X = (CH_2)_2$, $n = 0$, $Hal = Cl$].

Analog Beispiel erhält man das gewünschte Produkt aus N-(4-Chlorbutyryl)-beta-alanin. Schmelzpunkt 124-126°C (Dioxan). R_f -Wert 0,76 gemäss Beispiel 2.

Analyse: $C_7H_{13}ClN_2O_2$ (MG 192,6)

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

gefunden: C 43,86 H 6,66 N 14,61%

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

3380, 3310 (NH_2), 3190 (NH),

1660-1630 (CONH₂, CONH), 1540 (CONH)

Beispiel 9

N-(4-Chlorbutyryl)-glycinamid ($X = CH_2$, $n = 0$, $Hal = Cl$).

Analog Beispiel 6 erhält man das gewünschte Produkt aus N-(4-Chlorbutyryl)-glycin mit einem Schmelzpunkt von 128-130°C (Äthylacetat).

Dünnschichtchromatogramm in Methylenchlorid/Aceton/Methanol (5 : 5 : 1). R_f -Wert nach Besprühen mit Jode 0,43.

Analyse: $C_6H_{11}N_2O_2Cl$ (MG 178,62)

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

gefunden: C 40,46 H 5,97 N 15,54%

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

3400, 3310, 3200, 1680-1620,

1550, 1530

*Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I**Beispiel 10*

2-Oxo-1-pyrrolidin-acetamid durch Cyclisieren von 4-Chlorbutyrylglycinamid mit NaOH.

10 g (0,056 Mol) 4-Chlorbutyrylglycinamid werden unter Erwärmen bis zu 50°C mit 100 ml wasserfreiem Äthanol versetzt und der Lösung 5,9 ml 1n Natriumhydroxid in Äthanol (0,056 Mol) unter Rühren tropfenweise zugefügt. Die Reaktionslösung wird 10 Minuten unter Rückflusskühlung bis zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wird das entstandene Natriumchlorid (2,9 g, 89%) durch Filtration abgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man durch Zusatz von Isopropanol 6,9 g (86%) des weissen, kristallinen Produktes, Fp. 145-147°C.

Beispiel 11

2-Oxo-1-pyrrolidin-acetamid durch Cyclisieren unter Anwendung von Natrium-tert.-Butylat.

4 g (0,022 Mol) 4-Chlorbutyrylglycinamid werden in 80 ml Dioxan unter Erwärmen gelöst. Zur Lösung gibt man unter Rühren eine Suspension von 0,022 Mol Natrium-tert.-Butylat in 20 ml wasserfreiem Dioxan. Die Mischung wird bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt, der Rückstand durch Filtration abgetrennt, wobei 1,2 g (94%) Natriumchlorid erhalten werden. Die Mutterlauge wird bis zur Trockne eingedampft und das Rohprodukt aus Isopropanol kristallisiert, wodurch 2,55 g (81%) des Produktes erhalten werden, Fp. 146-149°C.

Auf analoge Weise lässt sich die Ringschlussreaktion von 4-Chlorbutyrylglycinamid mit Natriummethylat oder Äthylat durchführen.

Beispiel 12

2-Oxo-1-pyrrolidin-acetamid durch Cyclisieren von 4-Chlorbutyrylglycinamid unter Anwendung von Pyrrolidon-Natrium.

8,9 g (0,05 Mol) 4-Chlorbutyrylglycinamid werden in 200 ml Dioxan erhitzt und einer auf Raumtemperatur abgekühlten Suspension von Pyrrolidon-Natrium (0,05 Mol in 200 ml abs. Toluol) zugesetzt. Die Lösung wird für eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und vom gebildeten Niederschlag abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Zugabe einer Mischung von Isopropanol-Äther erhält man 4,5 g (63%) eines weissen kristallinen Produktes, Fp. 145-147°C.

Beispiel 13

2-Oxo-1-pyrrolidin-acetamid durch Cyclisieren von 4-Chlorbutyrylglycinamid unter Anwendung von Anionenaustauschern.

2,2 g (0,0124 Mol) 4-Chlorbutyrylglycinamid werden in 15 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und zu einer Suspension des Ionenaustauschers Dowex 1 in Äthanol gegeben. Die Suspension enthält 20 ml des trockenen Ionenaustauschers Dowex 1 in der OH-Form in 30 ml wasserfreiem Äthanol. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei einer Temperatur von 20-25°C gerührt. Anschliessend wird die Lösung abdekantiert, der Rückstand mit weiteren 20 ml Äthanol gewaschen, und das Lösungsmittel der vereinigten Äthanol-lösungen im Vakuum eingedampft. Aus dem festen Rückstand erhält man durch Kristallisation aus Isopropanol 1,25 g (71%) eines weissen kristallinen Produktes, Fp. 145-147°C.

Auf analoge Weise erhält man ein wesentlich reineres Produkt nach Umkristallisation aus Isopropanol in Ausbeuten von 85% mit einem Schmelzpunkt von 148-150°C, wenn man die Lösung von 4-Chlorbutyrylglycinamid in Äthanol über eine mit dem Austauscher gefüllte Kolonne gibt.

Beispiel 14

2-Oxo-1-pyrrolidin-butyramid [$X = (CH_2)_3, n = 0$].

1,03 g (0,05 Mol) N-(4-Chlorbutyryl)-gamma-aminobutyramid werden in 5 ml absolutem Äthanol gelöst und mit 5 ml 1 n NaOH in absolutem Äthanol versetzt. Nach einer Reaktion bei Raumtemperatur von 5 Stunden wird das Lösungsmittel nach Filtration des entstandenen Niederschlages eingedampft. Die erhaltene ölige Verbindung kristallisiert nach Zugabe von Isopropanol und Äther. Nach Reinigung durch Kristallisation aus einer Mischung von Isopropanol und Äther erhält man ein Produkt, Schmelzpunkt 98-100°C (Literatur: 99,8-100,5°C).

Beispiel 15

2-Oxo-1-pyrrolidin-acetylglycinamid ($R = H, X = CH_2, n = 1$).

2 g (0,008 Mol) N-(4-Chlorbutyryl)-glycylglycinamid werden in 50 ml absolutem Äthanol suspendiert. Nach Zugabe von 20 ml des Ionenaustauschers Dowex 1 in der OH-Form wird die Lösung bei 25°C drei Stunden gerührt, wobei sich das Ausgangsprodukt auflöst. Nach Abtrennung des Ionenaustauschers und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man zunächst ein öliges Produkt, welches leicht kristallisiert. Ausbeute 75%, Schmelzpunkt 134-136°C. Nach Reinigung durch Kristallisation aus Äthanol, Schmelzpunkt 138-139°C.

Dünnschichtchromatogramm gemäss Beispiel 2 ergibt einen R_f -Wert von 0,30.

Analyse: $C_8H_{13}N_3O_3$ (MG 199,29)

berechnet: C 48,23 H 6,58 N 21,10%
 gefunden: 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)

Beispiel 16

2-Oxo-1-pyrrolidin-propionamid [$X = (CH_2)_2, n = 0$].

Analog Beispiel 14 erhält man die gewünschte Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 141-142°C (Literatur 142-143°C). Dünnschichtchromatogramm gemäss Beispiel 1 ergibt einen R_f -Wert von 0,53.

Beispiel 17

2-Oxo-1-pyrrolidin-(alpha-benzyl)-acetamid
 ($X = C_6H_5CH_2CH, n = 0$).

Analog Beispiel 1 und 6 erhält man N-(4-Chlorbutyryl)-15-phenylalaninamid mit einem Schmelzpunkt von 178-179°C, welches gemäss Beispiel 14 in die gewünschte Verbindung überführt wird. Schmelzpunkt 138-139°C.

Analyse: $C_{13}H_{17}N_2O_2Cl$ (MG 268,75)

20 berechnet: C 58,09 H 6,38 N 10,43%
 gefunden: C 58,32 H 6,62 N 10,43%

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

3370, 3310, 3180 (NH_2, NH), 1660, 1640
 25 (CONH, $CONH_2$), 1530 (CONH), 740, 700 ($C-C_6H_5$)

Analyse: $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (MG 232,28)

30 berechnet: C 67,22 H 6,94 N 12,06%
 gefunden: C 67,45 H 6,95 N 12,07%

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

35 3300, 3160 (NH_2, NH), 1680, 1665,
 (CON, $CONH_2$) 700, 755 ($C-C_6H_5$).