



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94532 (13) C2
(51) МПК
C07D 207/26 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 5-(ТРИФЛУОРОМЕТИЛ)ПІРОЛІДИН-2-ОНУ ТА ЙОГО ОПТИЧНИХ ІЗОМЕРІВ

1

2

(21) а201004298

(22) 13.04.2010

(24) 10.05.2011

(46) 10.05.2011, Бюл. № 9, 2011 р.

(72) ПУСТОВІТ ЮРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, АЛЕКСЕЄНКО АНАТОЛІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, БЕЗДУДНИЙ АНДРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(56) US 5 171 355, 15.12.1992

DE 4 433 266 A1, 21.03.1996

DE 3 739 784 A1, 08.06.1989

UA 27294 C2, 15.09.2000

SU 1391497 A3, 23.04.1988

SU 1498385 A3, 30.07.1984

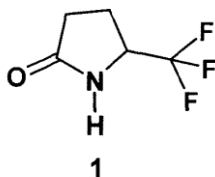
SU 942590, 07.07.1982

(57) Спосіб одержання 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону та його оптичних ізомерів формули (1):



який відрізняється тим, що рацемічну 2-піролідон-5-карбонову кислоту або її оптичні ізомери піддають взаємодії з тетрафторидом сірки у присутності безводного фториду водню при температурі 20-25 °С протягом 16-20 годин з наступним виділенням цільових продуктів звичайними методами.

Винахід відноситься до органічної хімії, а саме до нового способу одержання 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону та його оптичних ізомерів формули (1):



Сполука даного типу знаходить застосування як вихідна для отримання речовин з гербіцидними властивостями [1] та фармакологічно важливих похідних з ноотропною активністю [2].

Спосіб одержання 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону та його оптичних ізомерів, який заявляється, в науковій літературі та патентних виданнях не описаний.

З патентної літератури відомий [1, 3] єдиний тристадійний двореакторний спосіб одержання рацемічного 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону з загальним виходом у 12,7%. Цей метод базується на реакції 1,1,1-трифлуоро-2-нітроетану з метиловим естером акрилової кислоти з утворенням метилового естеру 5,5,5-трифлуоро-4-нітропентанової кислоти з виходом у 17% [3]. На другій стадії його нітрогрупу відновлюють воднем у

присутності каталізатора (паладій на вугіллі) з утворенням проміжного метилового естеру 4-аміно-5,5,5-трифлуоропентанової кислоти. Останній без виділення гетероциклізується у рацемічний 5-(трифлуорометил)піролідін-2-он з загальним виходом 74,5% на двох останніх стадіях [1].

Незважаючи на те, що вказаний метод є єдиним, він має ряд суттєвих недоліків, які обмежують його синтетичну значимість. По-перше, спосіб вимагає використання дорогих 1,1,1-трифлуоро-2-нітроетану та паладію. По-друге, низький загальний вихід рацемічного 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону у 13% обмежує його використання у препаративному органічному синтезі. По-третє, цей спосіб не надає можливості синтезувати більш важливі у біологічному плані оптичні ізомери 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону.

Задачею винаходу є пошук нового зручного та ефективного способу одержання 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону і невідомих раніше його оптичних ізомерів.

Задача досягається фторуванням тетрафторидом сірки комерційно доступних та дешевих рацемату 2-піролідон-5-карбонової кислоти або її оптичних ізомерів.

Спосіб отримання, який заявляється, полягає в тому, що комерційно доступні піроглутамову кис-

(13) C2

(11) 94532

(19) UA

лоту або її оптичні ізомери піддають обробці тетрафторидом сірки у присутності фториду водню при температурі 20-25°C на протязі 16-20 годин. Виходи цільових 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону та його оптичних ізомерів становлять 88-92%. В умовах реакції рацемізація не спостерігається. Оптична чистота (S) та (R) енантіомерів 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону перевищує 97%

Одержаний результат не є заздалегідь передбачуваним, оскільки з літератури відомо [4], що фторування тетрафторидом сірки 3-(2,5-диоксоімідазолідін-4-іл)пропанової кислоти, фрагменти молекули якої подібні до 2-піролідон-5-карбонової кислоти, проходить зі значною рацемізацією.

Склад та будова отриманих речовин підтверджені даними елементного аналізу та спектрами ядерного магнітного резонансу. Оптична чистота енантіомерів встановлювалась за допомогою хроматографічного аналізу на колонках з оптично активною фазою.

Винахід ілюструється прикладами одержання цільових сполук - рацемічного 5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону, (5S)- та (5R)-5-(трифлуоро-метил)-піролідін-2-онів загальної формули (1) (див. Приклади 1, 2, 3).

Приклад 1

Рацемічний 5-(трифлуорометил)піролідін-2-он.

6,47 г (0,05 моль) Рацемічної 2-піролідон-5-карбонової кислоти, 5 см³ безводного фториду водню та 11,9 г (0,11 моль) тетрафториду сірки витримують у неіржавстальному автоклаві при температурі 25°C на протязі 16 годин. Газоподібні продукти реакції випускають з охолодженого автоклава, а залишок виливають на 50 г криги. Реакційну суміш нейтралізують 10% водним розчином аміаку, концентрують до третини вихідного об'єму на роторному випарювачі і залишають на ніч при температурі 5°C. Кристалічний осад відфільтровують. Вихід 6,74 г (88%). При необхідності продукт перекристалізують з бензолу. Т.топл. 102-103°C.

Знайдено, %: F 37,09, N 9,18. C₅H₆F₃NO. Вираховано, %: F 37,23, N 9,15.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, TMC): 2,2-2,28 м. (1H), 2,30-2,41 м. (2H), 2,46-2,60 м. (1H), 4,09 уш.с. (1H, NCHCF₃), 7,54 уш.с. (1H, NH).

Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, FClCl₃): -79,24 д. (³J_{FH}=7,0 Гц, 3F, CF₃).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, TMC): 20,58 д. (³J_{CF}=2 Гц, C4), 28,53 с. (C3), 55,15 кв. (²J_{CF}=32 Гц, C5), 125,23 кв. (¹J_{CF}=280 Гц, CF₃), 178,88 с. (C2).

Приклад 2

(5S)-(-)-5-(Трифлуорометил)піролідін-2-он.

96,84 г (0,75 моль) (S)-(-)-2-Піролідон-5-карбонової кислоти, 50 см безводного фториду водню та 178 г (1,65 моль) тетрафториду сірки витримують у неіржавстальному автоклаві при температурі 20°C на протязі 20 годин. Газоподібні продукти реакції випускають з охолодженого автоклава, а залишок виливають на 500 г криги. Реакційну суміш нейтралізують 10% водним розчином аміаку, кристалічний осад відфільтровують, фільт-

рат концентрують до третини вихідного об'єму на роторному випарювачі і залишають на ніч при температурі 5°C. Кристалічний осад відфільтровують. Об'єднані осад перекристалізують з 300 см³ води, сушать на повітрі. Вихід 106 г (92,3%). При необхідності продукт перекристалізують з бензолу. Т.топл. 107-108°C. Оптична чистота одержаного (5S)-5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону становить не менше ніж 98%, а питома оптична активність складає [α]_D²⁰ = -5,5° (C=20, MeOH).

Знайдено, %: F 37,19, N 9,03. C₅H₆F₃NO. Вираховано, %: F 37,23, N 9,15.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, TMC): 2,2-2,28 м. (1H), 2,30-2,41 м. (2H), 2,46-2,60 м. (1H), 4,09 уш.с. (1H, NCHCF₃), 7,54 уш.с. (1H, NH).

Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, FClCl₃): -79,24 д. (³J_{FH}=7,0 Гц, 3F, CF₃).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, TMC): 20,58 д. (³J_{CF}=2 Гц, C4), 28,53 с. (C3), 55,15 кв. (²J_{CF}=32 Гц, C5), 125,23 кв. (¹J_{CF}=280 Гц, CF₃), 178,88 с. (C2).

Приклад 3

(5R)-(+)-5-(Трифлуорометил)піролідін-2-он.

6,47 г (0,05 моль) (R)-(+)-2-Піролідон-5-карбонової кислоти, 5 см³ безводного фториду водню та 11,9 г (0,11 моль) тетрафториду сірки витримують у неіржавстальному автоклаві при температурі 20°C на протязі 18 годин. Газоподібні продукти реакції випускають з охолодженого автоклава, а залишок виливають на 50 г криги. Реакційну суміш нейтралізують 10% водним розчином аміаку, концентрують до третини вихідного об'єму на роторному випарювачі і залишають на ніч при температурі 5°C. Кристалічний осад відфільтровують. Вихід 6,81 г (89%). При необхідності продукт перекристалізують з бензолу. Т.топл. 106-107°C. Оптична чистота одержаного (5S)-5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону становить не менше ніж 97%, а питома оптична активність складає [α]_D²⁰ = +5,4° (C=20, MeOH).

Знайдено, %: F 37,21, N 9,21. C₅H₆F₃NO. Вираховано, %: F 37,23, N 9,15.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, TMC): 2,2-2,28 м. (1H), 2,30-2,41 м. (2H), 2,46-2,60 м. (1H), 4,09 уш.с. (1H, NCHCF₃), 7,54 уш.с. (1H, NH).

Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, FClCl₃): -79,24 д. (³J_{FH}=7,0 Гц, 3F, CF₃).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, TMC): 20,58 д. (³J_{CF}=2 Гц, C4), 28,53 с. (C3), 55,15 кв. (²J_{CF}=32 Гц, C5), 125,23 кв. (¹J_{CF}=280 Гц, CF₃), 178,88 с. (C2).

Література:

1. M. Negele, B. Baasner, H.-J. Bertram, J. Hartwig N-Acylpyrrolidine derivatives Pat. USA 5171355, Publ. 15.12.1992.
2. N. Lui, M. Negele, B. Baasner, M. Jonge, T. Schuurman Verwendung von N-substituierten α-fluoralkyl-lactamen Pat. DE 4433266, Publ. 19.09.1994.
3. M. Negele, B. Baasner, A. Marhold Neue fluorierte nitroalkylverbindungen und ein verfahren zur herstellung von neuen und bekannten fluorierten nitroalkylverbindungen Pat. DE 3739784, Publ. 24.11.1987.
4. R.M. Babb, F.W. Bollinger Ω,Ω,Ω-Trifluoroamino Acids J.Org.Chem. 1970, 35, 1438.

