



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

258579

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 498/14

(22) Přihlášeno 28 12 86

(21) PV 10030-86.R

(40) Zveřejněno 17 12 87

(45) Vydáno 15 03 89

(75)

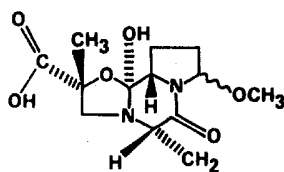
Autor vynálezu

BENEŠ JAN ing. CSc., ČERNÝ ANTONÍN RNDr. CSc., PRAHA

(54) (2R,5S,10aS,10bS)-5-Benzyl-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-karboxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/-pyrrolo/2,1-c/pyrazin a způsob jeho výroby

Řešení se týká (2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-karboxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/-pyrrolo/2,1-c/-pyrazinu a způsobu jeho výroby, vyznačujícího se tím, že se do reakce uvede (3S,8aS)-3-benzyl-6-hydroxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo/1,2-a/pyrazin a methanol za přítomnosti katalytického množství kyseliny, načež se vzniklý 6-methoxyderivát uvede do reakce s ethylesterchloridem kyseliny (S)-2-benzyloxy-2-methylmalonové a nestálý meziprodukt se katalytickou debenzylací a basickou hydrolysou převede na produkt. Připravená sloučenina je syntetickým prekursorem farmaceuticky využitelných látek.

Vynález se týká (2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-karboxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazinu vzorce I a způsobu jeho výroby.



(I)

Ve vzorci I znamená vlnovkou vyznačená vazba, že absolutní konfigurace na tomto uhlíku může být buďto R, nebo S.

Je známo (Maurer G., Frick W.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 26, 463 (1984)), že sloučenina vzorce I je peptidickým fragmentem hlavního metabolitu dihydroergotaminu u savců. Tento metabolit vykazuje vysokou biologickou aktivitu, jeho koncentrace v plazmě je několikanásobně vyšší než u matečné sloučeniny a je pravděpodobně hlavním nositelem účinku dihydroergotaminu, který je široce užíván v humánní medicíně. Sloučenina vzorce I tak představuje meziprodukt pro přípravu biologicky vysoce aktivní a v humánní medicíně využitelné látky.

Podle vynálezu se (2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-karboxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazin vyrobí tím způsobem, že se v prvním stupni uvede do reakce o sobě známý (Beneš J., Černý A., AO 250 575) (3S,8aS)-3-benzyl-6-hydroxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo/1,2-a/pyrazin a methanol za přítomnosti katalytického množství kyseliny, načež se vzniklý (3S,8aS)-3-benzyl-6-methoxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo/1,2-a/pyrazin uvede do reakce s osobě známým (Stadler P. A., Frey A. J., Hofman A.: Helv. Chim. Acta 46 2 300 (1963)) ethylester-chloridem kyseliny (S)-2-benzyl-2-methylmalonové za přítomnosti base, s výhodou diisopropylethylaminu, v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou v dioxanu, popř. za přítomnosti acylačního katalyzátoru, s výhodou 4-dimethylaminopyridinu, při teplotě od -20 °C, popř. od teploty tání reakční směsi, do teploty varu reakční směsi, načež se vzniklý nestálý meziprodukt uvede do reakce s debenzylačním činidlem, s výhodou s vodíkem za přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, s výhodou paladia na aktivním uhlí, při teplotě v intervalu od 0 °C do teploty varu reakční směsi a takto vzniklý (2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-2-ethoxykarbonyl-10b-hydroxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazin se v dalším stupni uvede do reakce s hydroxidem alkalického kovu, s výhodou s hydroxidem sodným nebo draselným v roztoku methanolu nebo ethanolu, popř. za přídavku vody při teplotě v intervalu od -20 °C do 50 °C.

Jako katalyzující kyseliny lze v prvním kroku užít anorganickou kyselinu, jako např. chlorovodík nebo kyselinu sírovou, popř. organickou kyselinu, jako např. kyselinu methan-sulfonovou nebo trifluoroctovou.

Jako base lze v druhém kroku užít trialkylaminy, jako např. triethylamin, N-ethylpiperidin nebo diisopropylethylamin, popř. heterocyklické sloučeniny jako např. pyridin, chinolin nebo lutidin, popř. anorganické soli, jako např. uhličitany alkalických kovů a zemin.

Jako inertní rozpouštědla lze užít uhlovodíky, např. benzen nebo toluen, halogenované uhlovodíky, např. dichlormethan, chloroform, popř. 1,2-dichlormethan, ethery, např. tetrahydrofuran nebo dioxan, dipolární aprotická rozpouštědla, např. acetonitril a jejich směsi.

Jako acylační katalyzátor lze užít 4-dimethylaminopyridin a jeho další deriváty, běžně užívané pro tento typ reakce v organické chemii.

Jako debenzylační činidlo lze v druhém kroku použít reagentie běžné pro tento typ

odstranění chránící benzylskupiny, jako např. vodík za přítomnosti kovových katalyzátorů volených ze třídy přechodových kovů a jejich sloučenin, nebo tzv. přenosovou hydrogenaci, kde jako zdroj vodíku vystupují vhodné donory, jako např. cyklohexen nebo mravenčan amonný za přítomnosti obvyklých hydrogenačních katalyzátorů, s výhodou paladia na uhlí.

Alkalickou hydrolýzu lze provést hydroxidy alkalických kovů nebo zemin v roztocích nižších alkoholů nebo vody, popř. v jejich směsích, nebo ve směsích vody a ve vodě rozpustných organických rozpouštědel, které jsou stále vůči alkalické hydrolýze, např. tetrahydrofuranu, dioxanu a 1,2-dimethoxyethanu.

Způsob výroby sloučeniny vzorce I je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu žádným způsobem nevymezují.

P ř í k l a d 1

(3S,8aS)-3-benzyl-6-methoxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo/1,2-a/pyrazin

Roztok 2,6 g (10 mmol) (3S,8aS)-3-benzyl-6-hydroxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo/1,2-a/pyrazinu ve 20 ml methanolu se míchá s několika kapkami koncentrované kyseliny sírové při teplotě místnosti po dobu 15 min, reakční směs se odpaří za vakua vodní vývěvy na malý objem a odparek se rozťepe mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a dichlormethan. Organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se za vakua vodní vývěvy. Odparek se chromatografuje na koloně silikagelu za užití 2% methanolu v dichlormethanu, obsahujícím 0,1 % triethylaminu. Chromatograficky homogenní frakce se spojí, odpaří se za vakua vodní vývěvy a poté za vakua přibližně 1 Pa se suší do konstantní hmotnosti. Získá se tak v nadpise uvedená sloučenina ve formě bezbarvého oleje o $[\alpha]_D^{20} = -146,6^\circ$ (c = 0,4; chloroform).

P ř í k l a d 2

(2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-2-ethoxykarbonyl-10b-hydroxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazin

K roztoku 2,74 g (10 mmol) (3S,8aS)-3-benzyl-6-methoxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo/1,2-a/pyrazinu, 2,59 g (20 mmol) diisopropylethylaminu a 122 mg (1 mmol) 4-dimethylaminopyridinu ve 20 ml dioxanu se přikape roztok 4,06 g (15 mmol) ethylesterchloridu kyseliny (S)-2-benzyl-2-methylmalonové v 5 ml dioxanu a reakční směs se za míchání zahřívá v argonové atmosféře na 80 °C po dobu 4 h. Těkavé látky se poté odpaří za vakua vodní vývěvy při teplotě 45 °C a odparek se rozťepe mezi 1 M kyselinu fosforečnou a dichlormethan, organická vrstva se rozťepe s nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu při teplotě 40 °C.

Odparek se rozpustí ve 40 ml ledové kyseliny octové, přidá se 15 ml vody a vzniklý roztok se přidá do předhydrogenované směsi 2 g 5% paladia na aktivním uhlí, 30 ml kyseliny octové a 15 ml vody. Směs se hydrogenuje za intenzivního míchání při 45 °C v atmosféře vodíku za normálního tlaku. Z reakční směsi se odebírají vzorky, které se analyzují tenkovrstevnou chromatografií a po vymizení výchozí látky se hydrogenace přeruší, aparatura se pečlivě vypláchne dusíkem a reakční směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny. Filtrát se zředí 200 ml dichlormethanu a vytřepe se exhaustivně vodou a poté vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, sušidlo se odfiltruje a filtrát se zahustí při vakuu vodní vývěvy a teplotě 35 °C. Odparek se chromatografuje na sloupci silikagelu za užití dichlormethanu se vzrůstajícím obsahem methanolu, chromatograficky homogenní frakce se spojí, odpaří se za vakua vodní vývěvy a odparek se krystalizuje ze směsi dichlormethan/ether/hexan. Získá se v nadpise uvedená sloučenina ve formě bílých krystalů o t.t. 119 až 120 °C a $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ (c = 0,2; chloroform).

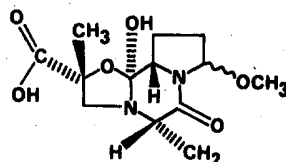
P ř í k l a d 3

(2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-karboxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazin

K roztoku 416 mg (1 mmol) (2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-2-ethoxykarbonyl-10b-hydroxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazinu v 5 ml methanolu se za chlazení a míchání přidá 2 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného, reakční směs se míchá při teplotě místnosti 30 min. a poté se methanol odpaří za vakua vodní vývěvy a teplotě 25 °C. Zbývající vodná směs se ochladí na 0 °C, přidá se drcený led a 20 ml dichlormethanu a za dobrého míchání se přikape 1 M vodný roztok kyseliny fosforečné (4 ml). Organická vrstva se oddělí, vodná se opakovaně vytřepává dichlormethanem, organické vrstvy se spojí, promyjí se vodou a vysuší se síranem sodným. Sušidlo se odstraní odfiltrváním a filtrát se zahustí za vakua vodní vývěvy a poté dosuší za vakua přibližně 10 Pa při teplotě 25 °C. Získá se tak v nadpise uvedená sloučenina ve formě bílého pěnovitého amorfního odparku o $[\alpha]_D^{20} = +14,2^\circ$ ($c = 0,2$; chloroform).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. (2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-karboxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazin vzorce I



(I)

2. Způsob výroby (2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-10b-hydroxy-2-karboxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazinu vzorce I, vyznačující se tím, že se v prvním stupni uvede do reakce o sobě známý (3S,8aS)-3-benzyl-6-hydroxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo/1,2-a/pyrazin a methanol za přítomnosti katalytického množství kyseliny, načež se vzniklý (3S,8aS)-3-benzyl-6-methoxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-oktahydropyrrolo/1,2-a/pyrazin uvede do reakce s o sobě známým ethylester-chloridem kyseliny (S)-2-benzyl-2-methylmalonové za přítomnosti base, s výhodou diisopropylethylaminu, v prostředí inertního rozpouštědla, s výhodou v dioxanu, popř. za přítomnosti acylačního katalyzátoru, s výhodou 4-dimethylaminopyridinu, při teplotě od -20 °C, popř. od teploty tání reakční směsi, do teploty varu reakční směsi, načež se vzniklý nestálý mezi-produkt uvede do reakce s debenzylačním činidlem, s výhodou s vodíkem za přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, s výhodou paladia na aktivním uhlí, při teplotě v intervalu od 0 °C do teploty varu reakční směsi a takto vzniklý (2R,5S,10aS,10bS)-5-benzyl-3,6-dioxo-2-ethoxykarbonyl-10b-hydroxy-8-methoxy-2-methyl-2,3,5,6,9,10,10a,10b-oktahydro-8H-oxazolo/3,2-a/pyrrolo/2,1-c/pyrazin se v dalším stupni uvede do reakce s hydroxidem alkalického kovu, s výhodou s hydroxidem sodným nebo draselným v roztoku methanolu nebo ethanolu, popř. za přidavku vody, při teplotě v intervalu od -20 °C do 50 °C.