



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

AT 392 067 B

PATENTSCHRIFT

(12)

(51) Int.Cl.⁵ : C07D 207/40

(21) Anmeldenummer: 2055/89

(22) Anmeldetag: 31. 8.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1990

(45) Ausgabetag: 25. 1.1991

(56) Entgegenhaltungen:

ARCHIV DER PHARMAZIE, BAND 305/1972 VERLAG CHEMIE
GMBH WEINHEIM/BERGSTRASSE J. KNABE ET A. "SYNTHESE
DER ENANTIOMERE EINIGER DISUBSTITUIERTER SUCCINIMIDE",
S. 757-765

(73) Patentinhaber:

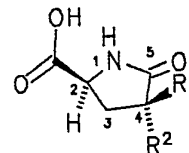
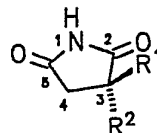
FLEISCHHACKER WILHELM DR.
A-2380 PERCHTOLDSDORF, NIEDERÖSTERREICH (AT).
NOE CHRISTIAN R. DR.
A-1130 WIEN (AT).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG 3-SUBSTITUIERTER ENANTIOMERENREINER SUCCINIMIDE

(57) Gegenstand der vorliegenden Patentschrift ist ein Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner 3- mono- oder disubstituierter Succinimide der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß eine enantiomerenreine, in der Position 4 mono- oder disubstituierte (S)-Pyroglutaminsäure der allgemeinen Formel II oxidativ decarboxyliert und in einem weiteren Oxidations-schritt in die Zielverbindung übergeführt wird.

Die Variation der Reste R¹ und R² bei der Mono- oder Disubstitution der vorübergehend zum Alkohol reduzierten und mit einer die Alkylierung steuernden Acetal-Schutzgruppe versehenen (S)-Pyroglutaminsäure erlaubt damit die gezielte Darstellung enantiomerenreiner in therapeutischer Verwendung stehender und potentieller Antiepileptika vom Succinimidtyp.

Ausgehend von der (R)-Pyroglutaminsäure können durch analoge Reaktionssequenz die jeweiligen Antipoden erhalten werden.

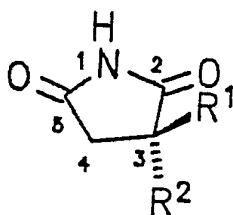


B

AT 392 067

ANTIEPILEPTIKA vom Typ der SUCCINIMIDE weisen am fünfgliedrigen Heterocyclus in der Position 3 ein Chiralitätszentrum auf. Die in der Therapie verwendeten Hauptvertreter MESUXIMID und ETHOSUXIMID werden als Racemate eingesetzt. Der einzige bekannt gewordene Weg zur Herstellung der Enantiomere derartiger Succinimid-Derivate beruht auf der Bildung diastereomerer Salze auf der Stufe von disubstituierten Bernsteinsäurehalbniltrilen mit verschiedenen Basen (vorzugsweise synthetischen sogenannten Threobasen), anschließender Trennung der Diastereomerensalze durch sechsfache Umkristallisation und Freisetzen der chiralen 3-Cyanopropionsäuren durch Verteilen zwischen verdünnter Salzsäure und Ethylacetat (J. Knabe u. W. Koch, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 757-765 (1972)). Die Trennsequenz ist synthetisch aufwendig und läuft mit schlechten Ausbeuten ab, sodaß eine ökonomische Gewinnung der Enantiomere nicht möglich ist.

Gegenstand der vorliegenden Patentschrift ist ein Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner substituierter Succinimide der allgemeinen Formel I

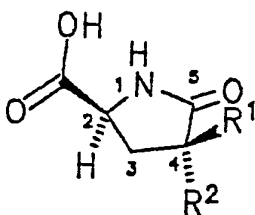


, I

worin R^1 Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes gesättigtes oder partiell ungesättigtes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

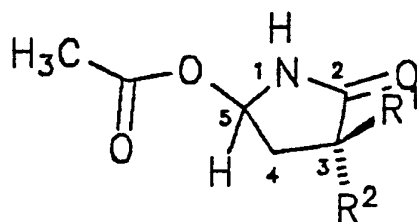
worin R^2 Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes gesättigtes oder partiell ungesättigtes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

wobei in allen Fällen R^1 ungleich R^2 gilt, bei dem enantiomerenreine substituierte Pyroglutaminsäurederivate der allgemeinen Formel II oder V oxidativ decarboxyliert und durch weitere Oxidation zu den Zielverbindungen umgesetzt werden. Die in die Decarboxylierung eingesetzten enantiomerenreinen Pyroglutaminsäurederivate lassen sich gezielt durch Alkylierung herstellen, wobei die jeweilige Absolutkonfiguration der eingesetzten Pyroglutaminsäure jene des die Substituenten tragenden Chiralitätszentrums bestimmt. Die vorliegende Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß eine enantiomerenreine, in der Position 4 mono- oder disubstituierte (S)-Pyroglutaminsäure der allgemeinen Formel II



, II

worin R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung besitzen wie in der allgemeinen Formel I, mit einem oxidativen Decarboxylierungsmittel, vorzugsweise mit Bleitetraacetat, in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, bei Temperaturen zwischen -10°C und $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur, zu einem Acylal der allgemeinen Formel III



, III

worin R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel I, oxidativ decarboxyliert wird und nach schonender Aufarbeitung in der Kälte rein erhalten werden kann. (Durch die ungesteuerte Addition der Essigsäure an das nach der Kohlendioxidabspaltung zunächst entstandene 1-Pyrolin-5-on-Derivat kann es sich dabei um eine Diastereomerenmischung handeln.)

Durch Esterhydrolyse, vorzugsweise unter sauren Bedingungen und nachfolgende Oxidation, vorzugsweise mit Metallsalzen, in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Chrom-VI-oxid in Mineralsäure, wäßrigen Aceton), wird quantitativ - und durch die Zerstörung des intermediären Chiralitätszentrums - ein enantiomerenreines Succinimid der allgemeinen Formel I, worin die Reste R^1 und R^2 die für die allgemeine Formel I definierte Bedeutung besitzen, erhalten.

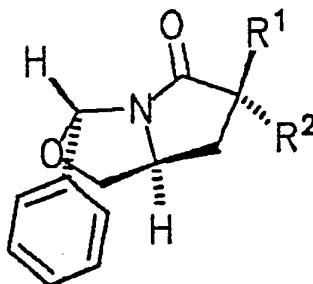
BEISPIEL:

(S)-3-Methyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion

2,19 g (S)-4-Methyl-4-phenyl-(S)-Pyroglutaminsäure werden unter Inertgasstrom in 20 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) gelöst, mit 4,75 g trockenem Bleitetraacetat versetzt und die Kolbentemperatur mit Hilfe eines Wasserbades auf 15-20 °C eingestellt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle (Ethylacetat/Methanol) nach etwa 1 1/2 Stunden Reaktionsdauer zeigt die vollständige Umsetzung der Aminosäure. Das DMF wird vorsichtig bei Raumtemperatur abgezogen (Ölpumpe, Kühlfalle; Dauer mehrere Stunden). Der Rückstand wird mit absolutem Dichlormethan versetzt und 1 1/2 Stunden gerührt; dabei löst sich 5-Acetoxy-3-methyl-3-phenyl-pyrrolidin-2-on und Bleidiacetat wird gefällt und kann abfiltriert werden. CH_2Cl_2 wird bei Raumtemperatur entfernt und man erhält 2,56 g eines spektroskopisch sauberen gelben Öles. Die Rohmischung wird bei Raumtemperatur in 80 ml Aceton gelöst und mittels Tropftrichter einer auf -10 °C gekühlten Lösung von Jones-Reagenz (1,3 g CrO_3 werden in 1 ml konzentrierter H_2SO_4 gelöst und unter Kühlung mit 5 ml Wasser verdünnt) in 40 ml Aceton zugefügt (2 1/2 Stunden). Dann wird der CrO_3 -Überschuß mit 5 ml 2-Propanol zerstört (30 Minuten). Das Aceton wird am Rotavapor entfernt, der dickflüssige Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst. Die wäßrige Phase wird zunächst 3 mal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert und dann 4 Stunden mit CH_2Cl_2 perfortiert. Die beiden organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, die Lösungsmittel abrotiert und die Rückstände vereinigt. Man erhält 1,80 g eines gelblichen Öles, das bei Lagerung erstarrt; Umkristallisation aus Benzol liefert 1,35 g weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 115-116 °C. Die spezifische Drehung, gemessen bei 20 °C und 589 nm beträgt -9,74°, $c = 0,954$ in CH_2Cl_2 , gemessen bei 20 °C und 564 nm -20,82°, $c = 0,956$ in Methanol.

Das Ausgangsprodukt kann folgendermaßen hergestellt werden:

Aus (S)-Pyroglutaminsäure wird mittels Thionylchlorid in Methanol der Methylester erhalten und dieser mit NaBH_4 zum Alkohol reduziert (S. Sajo, M. Wada, J. Himizu u. A. Ishida, Chem. Pharm. Bull, 28, 1449 (1980)); dieser wird mit Benzaldehyd in Toluol unter Säurekatalyse zum Acetal der allgemeinen Formel IV (R^1 und $R^2 = \text{H}$) acetalisiert (J. Thottathil, J. Moniot, R. Mueller, M. Wong u. T. Kissik, J. Org. Chem. 51, 3140-3143 (1986)).



IV

6-Methyl-3,6-diphenyl-tetrahydro-3H,5H-pyrrolo-1,2-c-oxazol-5-on

16,92 ml frisch destilliertes Diisopropylamin in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) werden bei -10 °C mit 80,66 ml einer 1,5 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 15 Minuten wird auf -78 °C abgekühlt und 22,33 g des Acetals der allgemeinen Formel 4 mit R¹ und R² = H in 30 ml THF zugesetzt. Nach 1/2-stündigem Rühren bei -78 °C werden 7,56 ml Methyljodid zugefügt, das Kühlbad entfernt und der Ansatz unter Rühren zur Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig in 500 ml Eiswasser geleert, die wäßrige Phase mit Kochsalz gesättigt und 4 mal mit 150 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 mal mit 200 ml destilliertem Wasser und 1 mal mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Ethylacetat am Rotavapor entfernt. Die spektroskopisch reine Rohmischung enthält die methylsubstituierten Diastereomere im Verhältnis 2:1. Zur Vorbereitung auf die Weiterreaktion wird im Hochvakuum destilliert; Ausbeute 22,75 g eines leicht gelb gefärbten Öles.

Dieses wird in 30 ml THF gelöst und bei -78 °C einer wie oben beschrieben bereiteten Lösung von LDA (16,13 ml Diisopropylamin, 500 ml THF, 76,91 ml 1,5 molare n-BuLi-Lösung) zugesetzt. Nach 30 Minuten werden 50 ml DMPU (1,3-Dimethyltetrahydro-2(H)pyrimidinon) zugesetzt. Nach weiteren 45 Minuten bei -78 °C werden mittels eines Tropftrichters in einem Zeitraum von 2 Stunden 11,1 ml frisch destilliertes 2-Cyclohexen-1-on streng bei -78 °C zugetropft. Das Enolat wird daraufhin vorsichtig bei -78 °C mit 30 ml destilliertem Wasser zerstört, und anschließend der Ansatz in 400 ml Eiswasser geleert. Die wäßrige Phase wird 5 mal mit 150 ml Ethylacetat extrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden 3 mal mit 100 ml destilliertem Wasser und 1 mal mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Ethylacetat abrotiert. Man erhält 32,92 g einer blaßgelb gefärbten Rohmischung, deren Auftrennung chromatographisch gelingt (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether als Elutionsmittel). Man erhält 20,16 g diastereoselektiv dialkyliertes 6-(1-Hydroxy-2-cyclohexen-1-yl)-6-methyl-3-phenyl-tetrahydro-3H,5H-pyrrolo-1,2-c-oxazol-5-on.

Das farblose Öl wird in 100 ml Benzol gelöst und langsam zu einer im Extraktor rückflussierenden Lösung von 210 mg p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Benzol zugetropft. Das bei der Dehydratisierung entstehende Wasser wird durch kontinuierliche azeotrope Destillation und Kondensation über Molekularsieb in der Extraktionshülse aus dem Ansatz entfernt. In einer Parallelapparatur werden Wasserspuren aus einer Lösung von 16,01 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ) in 200 ml Benzol entfernt. Nach 15 Stunden Reaktionsdauer wird die DDQ-Lösung dem entstandenen Cyclohexadien-Derivat zugegeben. Nach 10 Minuten weiteren Erhitzens zum Rückfluß wird der Ansatz auf Raumtemperatur gekühlt und 3 mal mit 150 ml 10%-iger Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden noch 4 mal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die Benzolphase und die vereinigten Ethylacetatphasen werden jeweils mit 200 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Die erhaltenen öligen Rückstände werden vereinigt und chromatographisch gereinigt (Startfleckfiltration). Man erhält 15,14 g 6-Methyl-3,6-diphenyl-tetrahydro-3H,5H-pyrrolo-1,2-c-oxazol-5-on als farbloses Öl. (Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether liefert weiße, schuppige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 80-81 °C.)

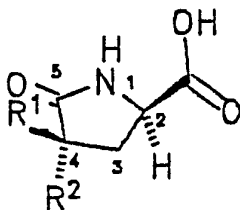
(S)-4-Methyl-4-phenyl-(S)-Pyroglutaminsäure

Das zuletzt erhaltene Öl (15,14 g) des Derivates der allgemeinen Formel 4 mit R¹ = Methyl und R² = Phenyl (S-Konfiguration) wird in einer Mischung von 160 ml Acetonitril und 80 ml 2 n Salzsäure 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Acetonitril wird am Rotavapor entfernt und die verbleibende wäßrige Phase 6 Stunden mit Dichlormethan im Perforator extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und abrotiert; durch weiteres Abrotieren mittels Ölpumpe und Kühlfalle wird Benzaldehyd quantitativ entfernt; neuerliche Startfleckfiltration liefert 9,71 g eines leicht gelb gefärbten Öles.

Der Aminoalkohol (S)-5-Hydroxymethyl-(S)-3-methyl-3-phenyl-pyrrolidin-2-on wird in 80 ml Aceton gelöst und tropfenweise einer Lösung von Jones-Reagenz (9,7 g Chrom-VI-oxid werden in 8,4 ml konzentrierter H₂SO₄ gelöst und mit Wasser auf 36 ml verdünnt) in 80 ml Aceton unter kräftigem Rühren bei -5 °C in einem Zeitraum von 3 Stunden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 6 ml 2-Propanol zugesetzt und 1/2 Stunde gerührt. Das Aceton wird am Rotavapor abgedampft, der dickölige Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst und die wäßrige Phase im Perforator 15 Stunden mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und abrotiert. Kristallisation des Rückstandes aus Dichlormethan liefert 5,3 g weiße Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 182-185 °C. Chromatographie der Mutterlauge ergibt weitere 3,65 g (S)-4-Methyl-4-phenyl-(S)-Pyroglutaminsäure.

Kristallisation aus Methanol ergab für eine Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle. Dadurch konnte die Absolutkonfiguration am neu geschaffenen Chiralitätszentrum einwandfrei ermittelt werden.

Ausgehend von einer (R)-Pyroglutaminsäure der allgemeinen Formel V

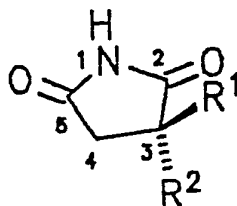


, V

worin die Reste R^1 und R^2 die für die allgemeine Formel definierte Bedeutung haben und in allen Fällen ungleich sind, kann durch die gleiche Reaktionssequenz der Antipode erhalten werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner substituierter Succinimide der allgemeinen Formel I



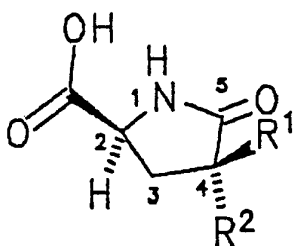
, I

worin R^1 Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes gesättigtes oder partiell ungesättigtes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

worin R^2 Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes gesättigtes oder partiell ungesättigtes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

wobei in allen Fällen R^1 ungleich R^2 gilt,

dadurch gekennzeichnet, daß eine enantiomerenreine, in der Position 4 mono- oder disubstituierte (S)-Pyroglutaminsäure der allgemeinen Formel II



, II

