



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

232319

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 241/08

(22) Přihlášeno 15 11 82
(21) (PV 8128-82)

(40) Zveřejněno 14 05 84

(45) Vydáno 15 07 86

(75)

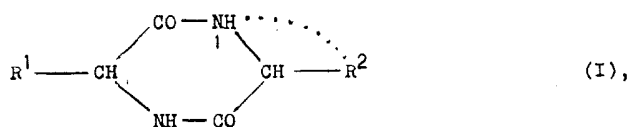
Autor vynálezu

KASAFÍREK EVŽEN ing. CSc., KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA
STUCHLÍK JOSEF ing., HRABYNĚ, CVAK LADISLAV ing., OPAVA

(54) Způsob výroby derivátů 2,5-dioxopiperazinu

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 2,5-dioxopiperazinu termickou cyklizací esterů dipeptidů ve formě solí se slabými kyselinami, s výhodou acetatů, připravených konverzí solí esterů dipeptidů se silnými kyselinami, například hydrobromidů nebo hydrochloridů, pomocí silně bazických aniontů v cyklu slabé kyseliny, zejména kyseliny octové. 2,5-dioxopiperaziny jsou významnými meziprodukty syntézy peptidických námelových alkaloidů.

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 2,5-dioxopiperazinu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 značí atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

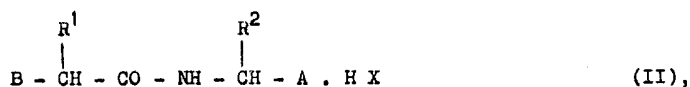
R^2 atom vodíku nebo alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, benzyl, p-hydroxybenzyl nebo trimetylenový řetězec, tvořící s atomem dusíku v poloze 1 nekondenzovaný kruh.

2,5-dioxopiperaziny obecného vzorce I jsou významnými meziprodukty při syntéze peptidických námelových alkaloidů i jiných léčiv. Jejich syntéza je charakterizována tím, že se příslušný ester volného lineárního dipeptidu cyklizuje za kyselé nebo zásadické katalýzy na žádaný derivát 2,5-dioxopiperazinu.

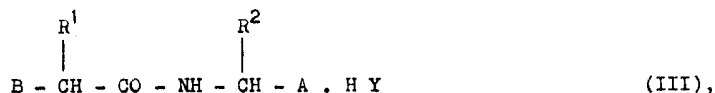
Protože většina způsobů odstraňování N-chránicích skupin u peptidů je acidolytických (působením silných nebo středně silných kyselin), izoluje se odpovídající volný ester dipeptidu jako sůl použité silné nebo středně silné kyseliny. Pro cyklizační reakci je proto nutné nejprve uvolnit bázi esteru dipeptidu a tu přidavkem katalytického množství slabé kyseliny převést cyklizací v žádaný 2,5-dioxopiperazin. Nevýhody tohoto způsobu jsou zřejmé.

S překvapením bylo nyní zjištěno, že není nutné získávat poměrně nesnadno volnou bázi esteru dipeptidu a tu opět ekvivalentem slabé kyseliny převádět v příslušnou sůl, například acetrát, ale že je možné získanou výchozí sůl silné nebo středně silné kyseliny konvertovat přímo v potřebnou sůl slabé kyseliny pomocí silně zásadického anexu upraveného do cyklu žádané slabé kyseliny.

Podle vynálezu se tedy deriváty 2,5-dioxopiperazinu obecného vzorce I připravují tak, že se ester dipeptidu obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž co ve vzorci I, A značí skupinu metoxy- nebo etoxykarboxylovou a současně B značí aminoskupinu, nebo A značí aminoskupinu a B značí skupinu metoxy- nebo etoxykarboxylovou a HX značí silnou kyselinu, například kyselinu chlorovodíkovou, nechá reagovat se silně zásadickým anexem v cyklu slabé kyseliny s hodnotou pK 4 až 5, s výhodou v cyklu kyseliny octové, v prostředí alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou metanolu, načež se vzniklý ester dipeptidu obecného vzorce III



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž co ve vzorci I a A a B totéž co ve vzorci II a HY značí slabou kyselinu (s hodnotou pK 4 až 5), s výhodou kyselinu octovou, cyklizuje zahříváním na teplotu od 40 °C až do teploty varu reakční směsi, v prostředí inertního rozpouštědla typu aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenu.

Konverzi lze provádět jednak vsádkově, jednak na koloně nebo kombinací obou způsobů, nejlépe v metanolicím roztoku. Odpeřením spojených metanolicích eluátů a následným ezotropickým vysušením s benzenem nebo toluenem, lze za zvýšené teploty provést cyklizaci. Jako vhodné anexy jsou použitelné například polykondenzační produkty styrenu, síťované i až 5 % hmot. divinylbenzenu, dostupné pod různými obchodními názvy, převedené do acetatového cyklu.

Jako slabé kyseliny jsou použitelné organické kyseliny s hodnotami pK v rozmezí 4 až 5; z praktických důvodů se dává přednost kyselině octové. Způsob podle vynálezu je nejen časově, nýbrž i pracovní výhodný, neboť zajišťuje stechiometrické množství potřebné slabé kyseliny, například kyseliny octové, v reakci. Dalším příznivým faktem je to, že způsob podle vynálezu, realizovatelný v jedné operaci a v jednom zařízení, je optimální pro tovární velkovýrobu.

Způsob podle vynálezu je ilustrován následujícími příklady provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuje.

P ř í k l a d 1

Metylester nitrosopropyl-izoleucinu

K roztoku nitrosoprolinu (7,25 g; 50 mmol) v metylenchloridu (100 ml), ochlazenému na 0 °C, se přidá roztok metylesteru izoleucinu v metylenchloridu (20 ml), získaný z příslušného hydrochloridu (9,4 g; 52,5 mmol) uvolněním nasyceným roztokem amoniaku v chloroformu při 0 °C. Po přidání N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu (11 g) se reakční roztok míchá 1 h při teplotě místnosti (20 až 25 °C) a potom se odstaví na 12 h.

Vyloučená N,N'-dicyklohexylmočovina se odfiltruje metylenchloridem (20 ml) a filtrát se vakuově odpaří. Nekrystalický odparek se vyjme octenem etylnatým a postupně se protřepe 10% roztokem kyseliny citronové, vodou, 5% roztokem hydrogenuhlíkatu sodného a vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Krystalizací z octanu etylnatého a petroléru se získá produkt s t. t. 63 až 66 °C. Obdobně krystalizovaný vzorek k analýze taje při 67 až 70 °C. $[\alpha]_D^{20} = -76,5$ °C (c = 0,2; metanol).

Pro $C_{12}H_{21}N_3O_4$ (271,3)

vypočteno: 53,12 % C, 7,80 % H, 15,49 % N;
nalezeno: 53,27 % C, 7,84 % H, 15,48 % N.

Cyklo/prolyl-izoleucin/

K roztoku metylesteru nitrosopropyl-izoleucinu (2,7 g; 10 mmol) v ledové kyselině octové (20 ml) se přidá 2,1 M roztok chlorovodíku v ledové kyselině octové (20 ml; 40 mmol). Po 1 h stání při teplotě místnosti se reakční roztok vakuově odpaří a nekystalický odparek hydrochloridu se vyjme metanolem (30 ml) a převede v acetat pomocí anexu v acetatovém cyklu (asi 50 ml v metanolicím prostředí). Metanolicí eluáty (asi 200 ml) se vakuově odpaří, vysuší a nekystalický odparek se rozpustí v bezvodém toluenu (100 ml). Po 2 h varu pod zpětným chladičem se reakční roztok zahustí asi na 50 ml a vyloučený krystalický produkt se odfiltruje. Získá se 1,4 g produktu o t. t. 133 až 135 °C. Vzorek k analýze se krystaluje z benzenu a petroléru, t. t. 123 až 126 °C. $[\alpha]_D^{20} = -138,4$ °C (c = 0,2; metanol).

Pro $C_{11}H_{18}N_2O_2$ (210,3)

vypočteno: 62,83 % C, 8,62 % H, 13,32 % N;
nalezeno: 63,26 % C, 8,95 % H, 13,26 % N.

P ř í k l a d 2

Cyklo/leucyl-glycin/

K roztoku etylesteru benzyloxykarbonylleucyl-glycinu (3,5 g; 10 mmol) (Collection Czechoslov. Chem. Commun. 20, 1 183, 1955) ve 35% roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové (10 ml) se po 1 h stání při teplotě místnosti přidá éter (200 ml) a vyloučený nekystalický hydrobromid se vakuově vysuší nad kysličníkem fosforečným a hydroxidem sodným (3 h), rozpustí se v metanolu (30 ml) a stejně jako v příkladu 1 se převede v příslušný 2,5-dioxopiperazin o t. t. 250 až 252 °C.

Pro $C_8H_{14}N_2O_3$ (170,2)

vypočteno: 56,45 % C, 8,29 % H, 16,46 % N;

nalezeno: 55,96 % C, 8,22 % H, 16,15 % N.

P ř í k l a d 3

Cyklo/tyrosyl-glycyl/

Byl připraven obdobným způsobem jako cyklo/leucyl-glycyl/ uvedený v příkladu 2 z příslušného benzyloxykarbonyl-dipeptidesteru. T. t. 265 až 270 °C.

P ř í k l a d 4

Cyklo/fenylalaninyl-glycyl/

Byl připraven obdobným způsobem jako cyklo/leucyl-glycyl/ uvedený v příkladu 2 z příslušného benzyloxykarbonyl-dipeptidesteru. T. t. 269 až 273 °C.

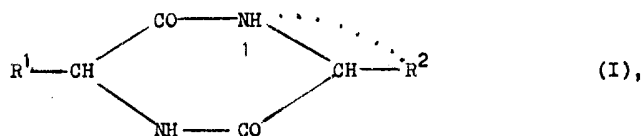
P ř í k l a d 5

Cyklo/glycyl-glycyl/

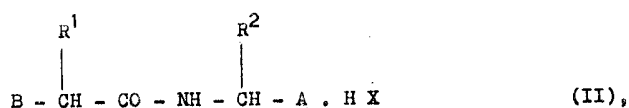
Byl připraven obdobným způsobem jako cyklo/leucyl-glycyl/ uvedený v příkladu 2 z příslušného benzyloxykarbonyl-dipeptidesteru. T. t. 305 až 308 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

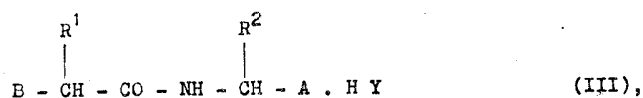
Způsob výroby derivátů 2,5-dioxopiperazinu obecného vzorce I



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 atom vodíku nebo alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, benzyl, p-hydroxybenzyl nebo trimetylenový řetězec tvořící s atomem dusíku v poloze 1 nekondenzovaný kruh, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž co ve vzorci I, A značí skupinu metoxy- nebo etoxykarbonylovou a současně B značí aminoskupinu, nebo A značí aminoskupinu a B značí skupinu metoxy- nebo etoxykarbonylovou a HX značí silnou kyselinu, například kyselinu chlorovodíkovou, nechá reagovat se silně bázičným anexem v cyklu slabé kyseliny s hodnotou pK 4 až 5, s výhodou v cyklu kyseliny octové, v prostředí alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou metanolu, než se vzniklý ester dipeptidu obecného vzorce III



ve kterém R^1 a R^2 značí totéž co ve vzorci I a A a B totéž co ve vzorci II a HY značí slabou kyselinu s hodnotou pK 4 až 5, s výhodou kyselinu octovou, cyklizuje zahříváním na teplotu od 40 °C až do teploty varu reakční směsi, v prostředí inertního rozpouštědla typu aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenu.