



15 JUL 1933

PATENTE DE INVENCION

=====  
Case 2159. 37/KU/MK

328674

328674

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la producción de alcaloides"

-----

*Solicitante:* SANDOZ, A.G.,  
entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

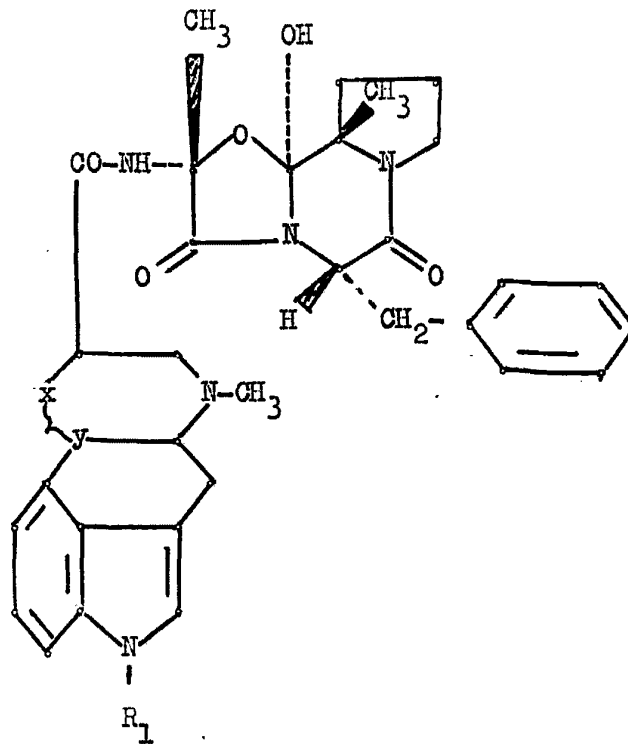
-----

La presente invención se relaciona con  
alcaloides y con un procedimiento para su producción.

La presente invención proporciona alcalo-  
loides de fórmula general I,

328674

-2-



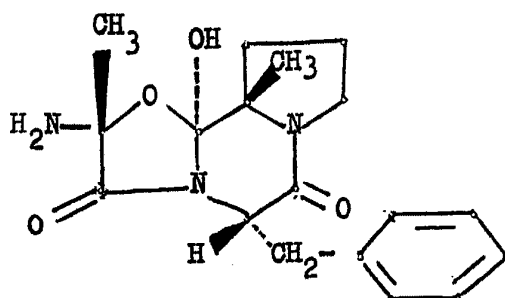
I

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o radical metilo, y  $x$  y  $y$  significa el radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}$  ó  $-\text{CH}=\text{C}$ , y sus sales de adición de ácido.

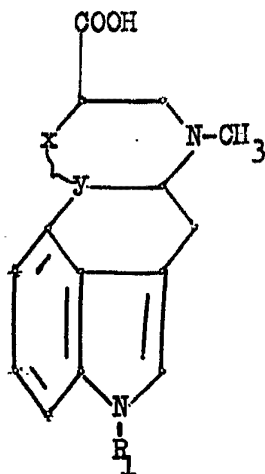
5. La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se condensa una sal del compuesto de fórmula II

328674

-3-



con un derivado funcional capaz de reaccionar de un ácido de fórmula general I,



5. en la que  $R_1$  y  $x$  y tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en presencia de un agente ligador de ácidos a una temperatura entre  $-30^{\circ}$  y  $+40^{\circ}\text{C}$ , y luego se convierte opcionalmente el compuesto resultante de fórmula ge-

328674



-4-

neral I en sus sales de adición a ácido.

5. Derivados funcionales capaces de reaccionar de ácidos de fórmula general X que pueden usarse para la reacción de acuerdo con el procedimiento del invento son sus clorhidratos de cloruros de ácido o sus anhídridos mixtos con ácido sulfúrico; puede usarse como disolvente por ejemplo la dimetil formamida o hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro metilénico o cloroformo, y como agentes ligadores de ácidos pueden usarse bases terciarias, por ejemplo piridina o trietil amina. La reacción puede efectuarse a una temperatura entre  $-30^{\circ}$  y  $+40^{\circ}\text{C}$ , pero es preferible efectuarla a  $-10^{\circ}$  a  $+20^{\circ}\text{C}$ .

10. Son sales adecuadas de los compuestos de fórmula II que pueden usarse sus sales con ácidos orgánicos fuertes, por ejemplo ácido oxálico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, o con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico.

15. Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento consiste en hacer reaccionar el clorhidrato del cloruro de un ácido de fórmula general X con una sal del compuesto de fórmula II en una suspensión de cloruro metilénico en presencia de piridina u otra amina terciaria, por ejemplo trietil amina, mientras se enfría hasta aproximadamente  $-10^{\circ}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de un período de reacción de aproximadamente 2 horas (los primeros 30 minutos a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  y el tiempo restante a la temperatura ambiente), se aísla el
- 20.
- 25.
- 30.

328674

-5-



- compuesto de fórmula general I de la mezcla de la reacción, por ejemplo diluyendo la mezcla de la reacción con el mismo disolvente u otro disolvente orgánico no miscible con agua, lavando la solución con soluciones de lavado básicas, por ejemplo una solución acuosa de sosa, con el fin de separar el material inicial ácido no convertido, y a continuación con agua, secando y evaporando la solución hasta sequedad y sometiendo el residuo a la cromatografía.
- 5.
10. Otro método para efectuar el procedimiento del invento consiste en que se usa el anhídrido mixto de un ácido de fórmula general X con ácido sulfúrico para la reacción con una sal del compuesto de fórmula II. Se añade una suspensión de una sal del compuesto de fórmula II y una base terciaria en dimetil formamida a  $-10^{\circ}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  a una solución recién preparada del anhídrido en dimetil formamida y se aísla el compuesto resultante de fórmula general I de la mezcla de la reacción en la forma arriba descrita.
- 15.
20. Luego puede convertirse el compuesto resultante de fórmula general I en sus sales de adición de ácido.
25. El compuesto de fórmula II usado como material inicial, es decir 2-amino-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo  $\langle 3,2\text{-a} \rangle$ pirrolo  $\langle 2,1\text{-c} \rangle$ piracina, que solo es estable en la forma de sus sales, es nuevo, y el procedimiento siguiente para su producción también forma parte del procedimiento de la invención:
- 30.

328674

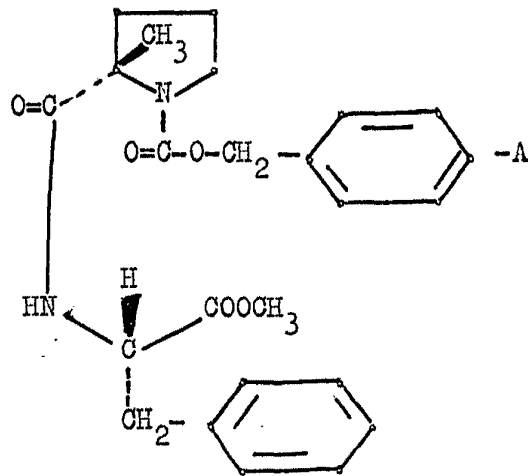


-6- 5 JUL

- La condensación del metilmalonato de dietilo con acrilonitrilo en presencia de un catalizador básico, por ejemplo etilato de sodio, proporciona el  $\beta$ -cianoetil-metilmalonato de dietilo,
5. éste se somete a una saponificación selectiva, con lo cual se obtiene el 2-metil-4-cianobutirato de etilo a través de un semi-éster obtenido como producto intermedio, por ejemplo mediante calentamiento hasta ebullición en una solución alcohólica de
10. hidróxido de metal alcalino, por ejemplo una solución de hidróxido de sodio en etanol, con descarboxilación, se convierte el éster etílico en la 3-metil-2-piperidona mediante hidrogenación catalítica en un autoclave a una presión de hasta 100 atmósferas y a una temperatura entre 100 y 150°C con
15. cierre de anillo. A continuación se clora la 3-metil-2-piperidona, por ejemplo con una mezcla de pentacloruro de fósforo y cloruro sulfurílico, para dar 3-metil-3-cloro-2-piperidona, la que se transpone
20. en la  $\alpha$ -metil-prolina racémica, por ejemplo mediante la acción de bases acuosas. Se condensa la  $\alpha$ -metil-prolina racémica, después de haber protegido el átomo de nitrógeno en el anillo pirrólico mediante reacción con cloroformiato de bencilo
25. cloroformiato de p-nitro-bencilo, con L-fenilalanilato de metilo bajo la acción de reactivos péptidos, por ejemplo dicitclohexil carbodiimida, con lo cual se obtiene una mezcla de los dos compuestos diaestereoisómeros de fórmulas VIIIa

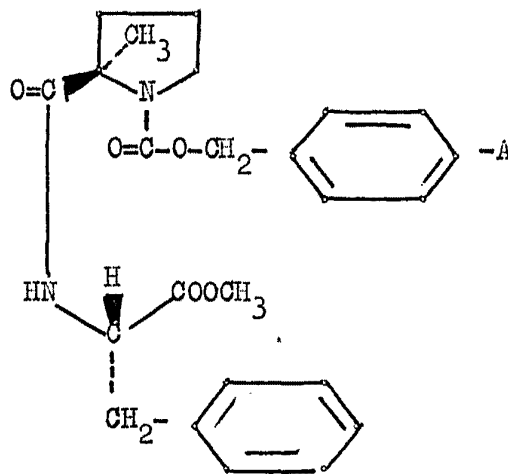
328674

-7-



VIIIa

y VIIIb,



VIIIb

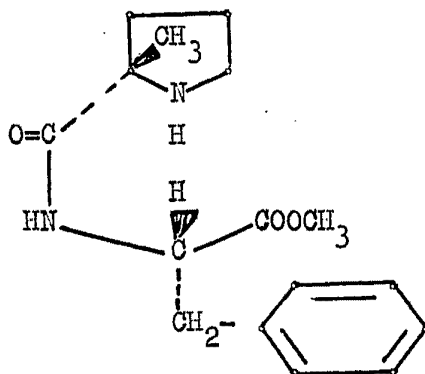
en las que A significa un átomo de hidrógeno o el radical nitro. Se descarbobenzoila esta mezcla en estado bruto mediante hidrogenólisis y se cicla la mezcla resultante de los compuestos resultantes

328674

-8-

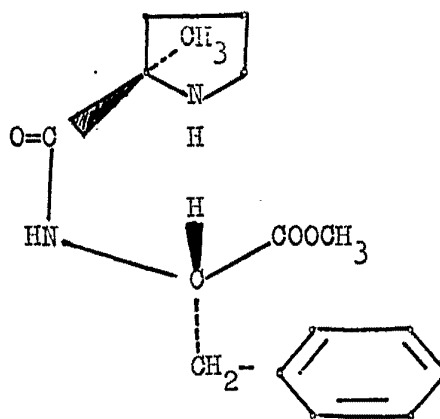


de fórmulas IXa



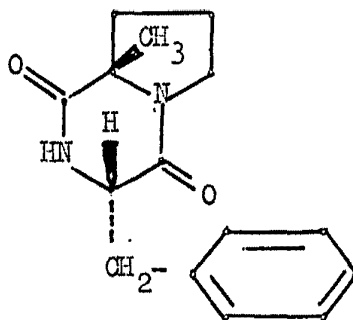
IXa

y IXb



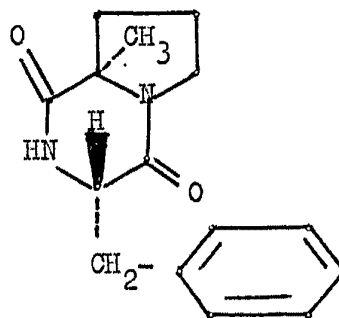
IXb

mediante calentamiento para dar una mezcla de dos  
compuestos diaestereoisómeros de fórmulas IIIa



IIIa

y IIIb,



IIIb

la que se separa mediante cromatografía sobre gel de sílice.

5. La configuración absoluta de  $\alpha$ -metilprolina en los dos compuestos de las fórmulas IIIa y IIIb se determina de una comparación de las propiedades químicas y físicas de los dos compuestos con aquellos de la L-fenilalanil-L-prolina-lactama y I-fenilalanil-D-prolina-lactama, cuya configuración absoluta ha sido establecida. La Tabla si-
- 10.

328674



-10-

5 JUL

- guiente indica algunas de las propiedades esenciales para la deducción de la configuración absoluta de las cuatro dioxo-piperacinas que se comparan entre sí. De esta comparación puede verse claramente la estrecha relación existente entre las lactamas de la serie de prolina y las lactamas de la serie de  $\alpha$ -metil-prolina.

Compuesto	Punto de fusión	$[\alpha]_D^{20}$ en etanol	$[\alpha]_D^{20}$ en piridina
Lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina de fórmula IIIa	150-153°	-87.8°	-85.1°
Lactama de L-fenilalanil-D- $\alpha$ -metil-prolina de fórmula IIIb	168-171°	+35.2°	-14.3°
Lactama de L-fenilalanil-L-prolina	132-133°	-103°	-100°
Lactama de L-fenilalanil-D-prolina	148-150°	+89.6°	+41.3°

- Otra indicación de la configuración absoluta de  $\alpha$ -metil-prolina en los dos compuestos de las fórmulas IIIa y IIIb es su comportamiento cromatográfico sobre placas y columnas de gel de sílice y óxido de aluminio. El compuesto de fórmula IIIa indica un valor  $R_f$  más alto que el compuesto de fórmula IIIb.

15.

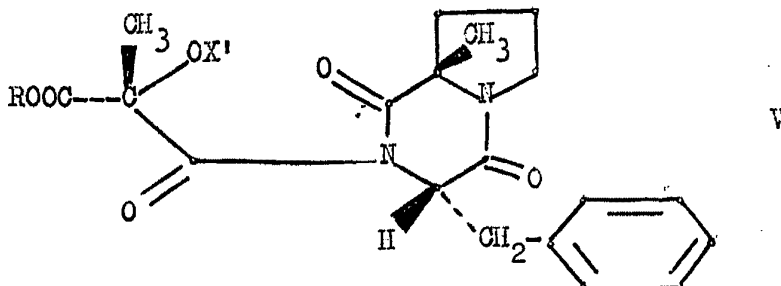
A continuación se convierte la lactama

328674



-11-5 JM

de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina de fórmula IIIa  
en un compuesto de fórmula V,



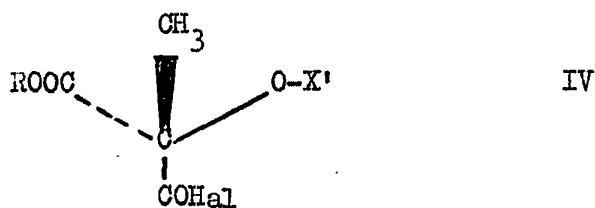
en la que R significa un radical alquilo que con-  
tiene de 1 a 5 átomos de carbono inclu-  
sive,

5.

X' significa un radical protector capaz  
de ser disociado mediante hidrogenación,  
por ejemplo el radical bencilo,

mediante reacción con un derivado de éster malónico  
de fórmula general IV,

10.



en la que X' y R tienen los significados arriba indi-  
cados, y

Hal significa un átomo de cloro, bromo o  
yodo,

15.

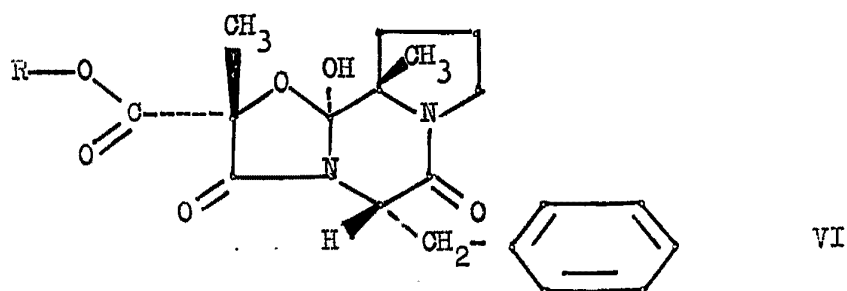
en dioxano absoluto y/o benceno, en presencia de la

328674



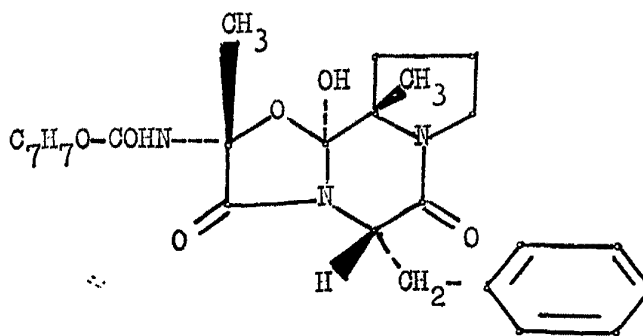
-12-

5. cantidad teórica de piridina absoluta mientras se calienta hasta 70-90°C durante aproximadamente una hora, se disocia el radical protector del compuesto de fórmula general V mediante hidrogenación catalítica en ácido acético glacial o alcohol o una mezcla de los dos disolventes, con lo cual ocurre la ciclización espontánea en reacción estereoespecífica para dar un compuesto de fórmula general VI,



en la que R tiene el significado arriba indicado.

10. A continuación se convierte el radical éster del compuesto resultante de fórmula general VI en el radical amino. Se ha encontrado particularmente ventajosa la saponificación del radical éster en el ácido libre, la conversión en el cloruro de ácido y seguidamente en la azida de ácido; la azida de ácido puede seguidamente ser convertida en el compuesto amino de fórmula II o sus sales, ya sea como tal o a través del compuesto N-benciloxi-carbonil-amínico de fórmula VII,
- 15.



VII

Esta reacción se efectúa ventajosamente como sigue:

- Se hidroliza un compuesto de fórmula general VI para dar el ácido carboxílico correspondiente mediante tratamiento con una solución acuosa alcohólica 1 N de hidróxido sódico o un exceso de una solución acuosa de sosa a la temperatura ambiente, se convierte el ácido carboxílico con pentacloruro de fósforo en éter absoluto en el cloruro de ácido, el que se deja reaccionar, por ejemplo en acetona absoluta, con un pequeño exceso de una solución acuosa al 30% de azida sódica a la temperatura ambiente, con lo cual se obtiene la azida de ácido en forma de un compuesto cristalino después de la elaboración posterior usual. La azida puede convertirse como tal en un disolvente orgánico no miscible con agua que esté exento de radicales hidroxilo, en una sal de la amina de fórmula II mediante la acción de un ácido mineral acuoso. La reacción tiene lugar a través del isocianato, el que no es aislado.
- 5.
- 10.
- 15.
20. Calentando la azida de ácido con un pe-

328674



-14-

5. queño exceso de alcohol bencílico en un disolvente inerte, por ejemplo benceno o cloroformo, hasta ebullición durante un tiempo breve, se obtiene el compuesto N-benciloxi-carbonilamínico de fórmula VII con desprendimiento de nitrógeno a través del isocianato que resulta como producto intermedio.

10. El radical protector benciloxi-carbonílico de este uretano puede ser separado, por ejemplo mediante hidrogenólisis, preferentemente en una solución de un ácido mineral en tetrahidrofurano.

15. El radical protector benciloxicarbonílico también puede ser disociado con ácido bromhídrico en ácido acético glacial a 0°C. Las sales de la amina de fórmula II con ácidos orgánicos o inorgánicos son compuestos estables que generalmente son cristalinos.

20. El procedimiento del invento también puede efectuarse disociando primero la  $\alpha$ -metil-prolina racémica en sus antípodas ópticos antes de la subsiguiente reacción en la forma arriba descrita para proporcionar lactama de L- $\alpha$ -metil-prolil-L-fenilalanina de fórmula IIIa.

25. La separación de la  $\alpha$ -metil-prolina racémica en sus antípodas ópticos puede, por ejemplo, efectuarse con bases fuertes ópticamente activas o ácidos fuertes ópticamente activos. Un método preferido para efectuar esta separación consiste en convertir el éster etílico racémico de  $\alpha$ -metil-prolina con ácido D-alcanfor-sulfónico en una mezcla de las dos sales diaestereoisómeras, la que es separada mediante cristalización de acetato de etilo,

30.



- con lo cual se obtiene el D-alcanforsulfonato del éster etílico de L- $\alpha$ -metil-prolina, difícilmente soluble, en forma pura. A continuación se libera el éster etílico de L- $\alpha$ -metil-prolina de esta sal y se
5. convierte en el ácido libre. La configuración L de éste éster puede ser determinada de su rotación y del hecho de que proporciona lactama de L- $\alpha$ -metil-prolil-L-fenilalanina al seguirlo sintetizando en la forma arriba descrita.
10. Los alcaloides de fórmula general I producidos de acuerdo con el invento, en la que  $x$  y significa el radical  $-\text{CH}=\text{C}$ , son denominados por nosotros 10a'-metil ó 1,10a'-dimetil-ergotamina y 10a'-metil ó 1,10a'-dimetil-ergotaminina en forma
15. análoga a las denominaciones de otros alcaloides de cornezuelo de centeno conocidos del tipo péptido. Los alcaloides de fórmula general I, en la que  $x$  y significa el radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}$ , son denominados 9,10-dihidro-10a'-metil-ergotamina o 1,10a'-dimetil-9,10-dihidro-ergotamina.
20. Los compuestos de fórmula general I, en la que  $x$  y significa el radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}$ , y sus sales de adición de ácido también pueden obtenerse de acuerdo con el invento hidrogenando catalíticamente un compuesto de fórmula general I, en la
25. que  $x$  y significa el radical  $-\text{CH}=\text{C}$ , y convirtiendo opcionalmente el compuesto resultante de fórmula general I, en la que  $x$  y significa el radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}$ , en sus sales de adición de ácido.

328674



-16-

- La hidrogenación de un compuesto de fórmula general I, en la que  $x$  y significa el radical  $-CH=C$ , se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico adecuado que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo dioxano y/o metanol, y en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de paladio/aluminio a 20°C en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante aproximadamente una a una hora y media. A continuación se separa el catalizador por filtración y se aísla el compuesto de fórmula general I, en la que  $x$  y significa el radical  $-CH_2-CH$ , presente en el filtrado, mediante la evaporación del disolvente y se purifica mediante recristalización en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo. Luego se convierte opcionalmente el compuesto resultante de fórmula general I, en la que  $x$  y significa el radical  $-CH_2-CH$ , en sus sales de adición de ácido.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de fórmula general I, en la que  $R_1$  significa el radical metilo, y sus sales de adición de ácido también pueden obtenerse de acuerdo con el invento metilando un compuesto de fórmula general I, en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, en la posición 1 y luego convirtiendo opcionalmente el compuesto resultante de fórmula general I, en la que  $R_1$  significa el radical metilo, en sus sales de adición de ácido.
- 20.
- 25.

- Un método preferido para efectuar el procedimiento de metilación del invento consiste en que se añade un metal alcalino, por ejemplo sodio o
- 30.



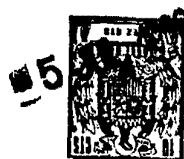
- potasio, en pequeñas porciones a una mezcla de amoníaco líquido y un alcohol alifático inferior, preferentemente etanol, que contiene una pequeña porción de una sal férrica como catalizador. Se
5. añade un compuesto de fórmula general I, en la que  $R_1$  significa hidrógeno, a la suspensión resultante de alcoholato de metal alcalino mientras se agita bien y se enfría hasta aproximadamente  $-50^{\circ}$  a  $-40^{\circ}\text{C}$  y a continuación se añade yoduro metílico, el que
10. puede opcionalmente ser disuelto en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo éter o cloroformo. Para esta reacción se usan 2 a 6 moléculas-gramo, preferentemente 5 moléculas-gramo de alcoholato de metal alcalino y 2 a 6 moléculas-gramo, preferentemente 5
15. moléculas-gramo de yoduro metílico por cada molécula-gramo de un compuesto de fórmula general I, en la que  $R_1$  significa hidrógeno. A continuación se deja evaporar el amoníaco y se aísla el compuesto resultante de fórmula general I, en la que  $R_1$  significa
20. metilo, del residuo, por ejemplo mediante recristalización y/o cromatografía.

- Los compuestos de fórmula general I, en la que  $R_1$  significa metilo, obtenidos de acuerdo con
25. este procedimiento, pueden luego ser convertidos opcionalmente en sus sales de adición de ácido.

- Los alcaloides de fórmula general I producidos de acuerdo con el invento son compuestos cristalinos a la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes forman sales esta-
- 30.

328674

-18-



bles que son cristalinas a la temperatura ambiente. Los siguientes son ejemplos de ácidos para la formación de sales con los compuestos I: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, oxálico, tartárico y metanosulfónico.

5.

La ventaja de los compuestos del invento sobre los compuestos conocidos que no están metilados en la posición 11 se comprobó mediante la comparación de 10a'-metil-ergotamina y 9,10-dihidro-10a'-metil-ergotamina con ergotamina y 9,10-dihidro-ergotamina. Se encontró que la 10a'-metil-ergotamina y 9,10-dihidro-10a'-metil-ergotamina muestran una mayor estabilidad a la disolución, ya que la transposición a la forma aci menos efectiva (16%) es menos extensa que en el caso de la ergotamina o la 9,10-dihidro-ergotamina. Bajo las condiciones usuales de la transposición (calentando hasta ebullición una solución del alcaloide péptido en una solución acuosa de ácido acético al 5%) por ejemplo, el equilibrio en el caso de la 9,10-dihidro-10a'-metil-ergotamina es mucho más favorable (80% de material inicial, aproximadamente 15% de compuesto aci) que en el caso de la 9,10-dihidro-ergotamina (aproximadamente 50% de material inicial, aproximadamente 45% de compuesto aci). Además, el establecimiento del equilibrio bajo las condiciones arriba indicadas en el caso de la 9,10-dihidro-10a'-metil-ergotamina solo requiere aproximadamente 30 minutos, mientras que en el caso de la 9,10-dihidro-ergotamina requiere 6 horas.

10.

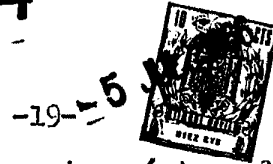
15.

20.

25.

30.

Los compuestos I y sus sales de adición



- de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados se caracterizan por un fuerte efecto adrenolítico y tienen una influencia sobre la presión sanguínea, exhibiendo principalmente un efecto presórico, aunque también tienen un efecto depresórico. Los compuestos I, en los que  $R_1$  significa metilo, tienen además un pronunciado efecto antiserotónico de larga duración, de modo que el uso de estos compuestos está indicado en el tratamiento prolongado de la jaqueca, y los compuestos de fórmula I, en los que  $R_1$  significa hidrógeno, tienen un fuerte efecto uterotónico.

- La 10a'-metil-ergotamina puede usarse como tal o en la forma de sus sales de adición de ácido en aplicación oral o parentérica para cortar dolores de cabeza vasculares, por ejemplo jaqueca, y también en combinación con la cafeína, produce contracciones del útero de larga duración y por lo tanto puede ser usada para detener o prevenir la hemorragia del útero en Atonia uteri, Sectio caesarea, hemorragia post partum y metrorragia. Puede ser usada para la prevención y tratamiento de la baja de la presión sanguínea en la anestesia espinal y también en combinación con barbitúricos y alcaloides de belladonna para la estabilización del sistema nervioso vegetativo.

- La 9,10-dihidro-10a'-metil-ergotamina puede ser usada por sí misma o en la forma de sus sales de adición de ácido para detener ataques y en el tratamiento a intervalos de dolores de cabeza

328674

-20-



- vasculares, por ejemplo jaqueca. Además, puede ser usada en el tratamiento de hipotonía ortostática, desórdenes de la circulación de la sangre periférica, distonía neurocirculatoria, sensibilidad a los cambios del tiempo, Herpes zoster, Herpes labialis, Herpes genitalis y enfermedades herpéticas de los ojos. Puede además usarse en el tratamiento de los efectos laterales simpaticotónicos de diferentes productos farmacéuticos.
- 5.
10. Una dosificación diaria adecuada del compuesto de fórmula general I, en la que  $x$  y significa el radical  $-CH=O$ , es de 0,05 a 5 mg, y del compuesto de fórmula general I, en la que  $x$  y significa el radical  $-CH_2-CH$ , entre 0,1 y 10 mg.
15. Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral, entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:
20. para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
25. para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;



para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;

para supositorios :aceites naturales o enduridos y ceras.

5. Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

10. En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

EJEMPLO 1: 10a'-metil-ergotamina, 10a'-metil-ergotaminina.

a)  $\beta$ -cianoetil-metil-malonato de dietilo.

15. Se añaden 174,2 g de metil-malonato de dietilo a una solución de 1 g de sodio en 200 cc de etanol absoluto e inmediatamente después se añaden por gotas 79,7 g de acrilonitrilo en el transcurso de 1 hora, con lo cual la temperatura sube hasta
20. aproximadamente 55° y el color de la solución de la reacción cambia a un verde amarillento. Seguidamente se agita la solución de la reacción durante otras 3 horas a la temperatura ambiente con el fin de completar la reacción. Para seguir el procedimiento se vierte la solución sobre agua de hielo y se recoge en éter. Se lavan las soluciones de éter con
25. agua hasta neutralidad, se seca con sulfato sódico y se separa el disolvente por destilación. Se destila el residuo en un alto vacío, con lo cual se obtiene el
30.  $\beta$ -cianoetil-metil-malonato de dietilo en

328674

-22-

forma de aceite incoloro con un P.E. de 106-108°  
a 0,01 mm de Hg.  $n_D^{22} = 1,4362$ .

b) 2-metil-4-ciano-butirato de etilo.

5. Se calienta hasta ebullición al reflujo durante 4 horas una solución de 567 g de  $\beta$ -cianoetil-metil-malonato de dietilo y 168 g de hidróxido de potasio en 5,5 litros de etanol. A continuación se separa el etanol por destilación en un vacío, se acidifica el residuo con ácido fosfórico diluido frío y se
10. extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las soluciones de acetato de etilo con agua, se seca con sulfato sódico y se separa el disolvente. Se destila el residuo en un vacío parcial, con lo cual solo se alcanza el vacío gradualmente debido a la descarboxilación que ocurre durante el calentamiento. Se obtiene un aceite amarillo turbio con un P.E. de
15. 130-133° (17 mm de Hg), el que es nuevamente destilado en un alto vacío con fines de mayor purificación. P.E. 66-69° (0,05 mm de Hg).  $n_D^{20} = 1,4270$ .

20. c) 3-metil-2-piperidona.

- Se hidrogenan 262 g de 2-metil-4-ciano-butirato de etilo y 250 cc de trietil amina en 1,82 litros de etanol con 100 g de níquel de Raney como catalizador a 130° y 81 atmósferas de presión. Cuando se detiene la absorción de hidrógeno, se enfría, se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se recristaliza el residuo de éter isopropílico y se obtiene 3-metil-2-piperidona pura con un P.F. de 63-64°. Con la siguiente sublimación el P.F. sube a 64-65°.
- 25.
- 30.



5 JUN 1954

d) 3-metil-3-cloro-2-piperidona.

- Se añaden 150 g de 3-metil-2-piperidona y 250 g de pentacloruro de fósforo a 1,5 litros de cloroformo y se añade por gotas una solución de 189 g de cloruro de sulfurilo en 400 cc de cloroformo absoluto mientras se agita en el transcurso de 1 hora, con lo cual la temperatura sube gradualmente hasta 45°. Luego se calienta hasta ebullición al reflujo durante 8 horas y se deja reposar la mezcla durante la noche a la temperatura ambiente. Se sigue el procedimiento virtiendo la mezcla de la reacción sobre hielo, añadiendo en porciones carbonato de potasio sólido hasta que se obtiene una reacción alcalina y extrayendo con cloroformo. Se lava la solución de cloroformo con agua, se seca con sulfato sódico y se separa el disolvente por destilación. Se purifica el residuo cristalino mediante cristalización de acetona, con lo cual resulta la 3-metil-3-cloro-2-piperidona, pura en forma de hojuelas incoloras con un P.F. de 125-126°.

e) d,l- $\alpha$ -metil-prolina.

- Se calientan hasta ebullición al reflujo 160 g de 3-metil-3-cloro-2-piperidona y 342 g de octahidrato de hidróxido de bario en 5 litros de agua durante 4 horas. Luego se enfría hasta 40°, se añaden cuidadosamente 108 g de ácido sulfúrico concentrado y se hierve al reflujo durante otra hora. Después de enfriar, se separa por filtración el sulfato de bario que cristaliza y se absorbe el filtrado sobre una columna de 600 cc de Amberlita IR 120

328674



-24-

- en la forma H. Después de lavar las porciones ácidas de la columna con agua, se eluye el aminoácido de la columna en forma de sal amónica con solución helada de amoníaco 2 N. Después de evaporar la solución amoniacal hasta sequedad se obtiene la d,l- $\alpha$ -metil-prolina bruta, la que se purifica mediante cristalización en una pequeña cantidad de agua/alcohol isopropílico/dioxano, La d,l- $\alpha$ -metil-prolina resulta como monohidrato en la forma de pequeñas agujas incoloras unidas en drusas y con un P.F. de 265° (descomp.).

5. f) Ester etílico de d,l- $\alpha$ -metil-prolina.

10. Se suspenden 200 g de d,l- $\alpha$ -metil-prolina en 3 litros de etanol absoluto y se pasa cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la suspensión mientras se agita hasta que se produce la saturación. Luego se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante otra hora y seguidamente se separan las porciones volátiles en un evaporador rotatorio en un vacío y a una temperatura de baño de 50-60°. Se recoge el residuo en agua de hielo y se alcaliniza con carbonato potásico sólido. Se extrae la masa resultante 3 veces tan rápidamente como sea posible, cada vez con 2 litros de éter, se lavan
15. las soluciones de éter una vez con una pequeña cantidad de una solución acuosa saturada de sal común, se secan con sulfato sódico y se separa el disolvente en un vacío a 35°. Se purifica el aceite amarillento resultante mediante destilación en un vacío, con
20. lo cual se obtiene el éster etílico de d,l- $\alpha$ -metil-
- 25.
- 30.

328674



prolina en forma pura. P.E. 65<sup>o</sup>/11 mm de Hg.  $n_D^{20} = 1.4402$ .

g) Ester etílico de L- $\alpha$ -metil-prolina.

5. Se añaden 128 g de éster etílico de d,l- $\alpha$ -metil-prolina a una solución de 223 g de monohidrato del ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico en 700 cc de etanol y se separa el etanol en un vacío a 50<sup>o</sup>. Se recoge el residuo en 1 litro de acetato de etilo absoluto mientras se calienta y luego se deja reposar la mezcla durante la noche a +5<sup>o</sup>. Se separan los cristales precipitados por filtración y se concentra el licor madre en un vacío y se hace cristalizar nuevamente, con lo cual resultan cantidades adicionales de (+)-alcanfor-sulfonato del éster etílico de
10. L- $\alpha$ -metil-prolina cristalino. Se combinan las dos fracciones de sal y se siguen purificando mediante otra recristalización en cloruro metilénico/acetato de etilo: cristales en forma de varillas, incoloros, con un P.F. de 116-118<sup>o</sup>,  $[\alpha]_D^{20} = -10^o$  (c = 1 en etanol).
15. 20.

- El éster etílico de L- $\alpha$ -metil-prolina se libera disolviendo la sal resultante con ácido (+)-alcanfor-sulfónico en una cantidad mínima de agua y añadiendo carbonato potásico sólido a una temperatura tan baja como sea posible hasta que se produzca la saturación. Se extrae tan rápidamente como sea posible 3 veces con éter, se lavan las soluciones de éter una vez con una cantidad pequeña de solución acuosa saturada de sal común, se seca con sulfato sódico y se evapora en un vacío a una temperatura
25. 30.

328674

-26-



ra de baño de 35°. Después de destilar en un vacío el residuo proporciona un aceite incoloro con un olor característico. P.E. 63°/11 mm de Hg.  $n_D^{20} = 1.4417$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  (c = 1 en etanol).

5. h) Ester etílico de N-carbobenzoxi-L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina.

- Se disuelven a la temperatura ambiente 370 g de N-carbobenzoxi-L-fenilalanina y 281 g de éster etílico de L- $\alpha$ -metil-prolina en una mezcla de 1 litro de cloruro metilénico, 1,3 litros de éter absoluto y 250 cc de acetona absoluta, se enfría la solución hasta +5° y se añade por gotas una solución de 281 g de N,N'-d ciclohexil carbodiimida en 700 cc de éter absoluto y 100 cc de cloruro metilénico absoluto mientras se agita en el transcurso de 25 minutos. Seguidamente se deja la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente durante tres horas con el fin de completar la reacción. Se sigue el procedimiento separando la d ciclohexil urea precipitada por filtración y evaporando el filtrado. Una pequeña cantidad de d ciclohexil urea cristaliza nuevamente, se recoge el residuo en 3 litros de éter y se separa la urea no disuelta por filtración. Luego se extrae el filtrado sucesivamente con 600 cc de ácido clorhídrico 2 N, agua, 600 cc de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y nuevamente con agua, se sacuden nuevamente las fases acuosas con éter y se reduce el volumen de las soluciones de éter, con lo cual se obtiene el dipéptido en la forma de un aceite amarillo claro viscoso o resinoso,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

el que se sigue trabajando sin mayor purificación.

i) Lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina.

5. Se disuelven 33 g de éster etílico de N-carbobenzoxi-L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina bruto en 500 cc de ácido acético glacial, se añaden 8 g de catalizador de paladio/carbón activo (5% Pd) y se efectúa la hidrogenación a la temperatura ambiente y presión normal, con lo cual se evacúa el recipiente de hidrogenación de vez en cuando y se llena nuevamente con hidrógeno con el fin de separar el dióxido de carbono que se forma. Cuando finaliza la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, se lava el catalizador con etanol y se evapora el filtrado. Luego se recoge el residuo en 200
10. cc de dioxano absoluto y se calienta hasta ebullición al reflujo durante dos horas. Después de separar el disolvente, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se sacude sucesivamente con ácido fosfórico diluido, agua, una solución acuosa de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Se extraen las fases acuosas 2 veces más con cloruro metilénico, se secan las soluciones combinadas de cloruro metilénico y se separa el disolvente. Se sigue purificando el residuo cristalino resultante mediante cristalización de cloruro metilénico/acetato de etilo. Se
15. obtiene la lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina en la forma de cristales incoloros con un P.F. de 145-148°,  $[\alpha]_D^{20} = -173^\circ$  (c = 1 en cloroformo).
- 20.

j) N-carbobenzoxi-d,l- $\alpha$ -metil-prolina.

30. Se disuelven 39 g de hidrato de d,l- $\alpha$ -

328674



-28-

- metil-prolina en 160 cc de hidróxido sódico 2 N, se diluye con 100 cc de agua, se enfría la solución a 5° y se añaden simultáneamente por gotas a esta solución a 0-10° mientras se agita bien 54,3 g
5. de cloroformiato de bencilo y 192 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. Se deja la solución turbia a 10° durante 2 horas con el fin de completar la reacción. Seguidamente se separa la porción neutra mediante extracción con éter, se
10. acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico y se trata con cloruro metilénico. Se obtiene un producto bruto cristalino, el que se purifica mediante cristalización de éter di-isopropílico. La N-carbobenzoxi-d,1- $\alpha$ -metil-prolina se obtiene como cristales en
15. forma de varillas, incoloros, con un P.F. de 146-147°.
- k) Lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina y lactama de L-fenilalanil-D- $\alpha$ -metil-prolina.
- Se disuelven 58,1 g de N-carbobenzoxi-d,1- $\alpha$ -metil-prolina y 39,6 g de éster metílico de
20. L-fenilalanina en una mezcla de 300 cc de éter absoluto y 50 cc de acetona absoluta, se enfría la solución a 5° y seguidamente se añaden por gotas a 0-5° mientras se agita 50,2 g de dicitclohexil carbodiimida en 60 cc de éter absoluto. A continuación
25. se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante otras dos horas. Se separa la dicitclohexil urea que cristaliza por filtración y se lava el filtrado sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N, agua y una solución acuosa de bicarbonato sódico y después de
30. secar sobre sulfato sódico se evapora hasta sequedad.



- Se disuelve la mezcla resultante de N-carbobenzoxi-D- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida y N-carbobenzoxi-L- $\beta$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida en 900 cc de ácido acético glacial y se hidrogena en presencia de 20 g de catalizador de paladio/carbón activo prehidrogenado (5%) a la temperatura ambiente y presión normal. Cuando se detiene la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se separa el ácido acético glacial en un vacío.
5. Se convierte el residuo, que consiste de una mezcla de D- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida y L- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida, en una mezcla de las dioxo-piperacinas mediante disolución en 500 cc de dioxano y calentamiento hasta ebullición al reflujo durante 2 horas. Para seguir el procedimiento se evapora el dioxano en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava la solución sucesivamente con ácido fosfórico diluido, agua, una solución de bicarbonato sódico y agua. Después de separar el cloruro metilénico mediante evaporación en un vacío, se obtiene un residuo que consiste principalmente de una mezcla de dos dioxo-piperacinas; se separa esta mezcla mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se eluye la lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina con una mezcla de 99% de cloruro metilénico y 1% de metanol. La cristalización en cloruro metilénico/acetato de etilo proporciona prismas aguzados a ambos lados con un P.F. de
10. Se convierte el residuo, que consiste de una mezcla de D- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida y L- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida, en una mezcla de las dioxo-piperacinas mediante disolución en 500 cc de dioxano y calentamiento hasta ebullición al reflujo durante 2 horas. Para seguir el procedimiento se evapora el dioxano en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava la solución sucesivamente con ácido fosfórico diluido, agua, una solución de bicarbonato sódico y agua. Después de separar el cloruro metilénico mediante evaporación en un vacío, se obtiene un residuo que consiste principalmente de una mezcla de dos dioxo-piperacinas; se separa esta mezcla mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se eluye la lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina con una mezcla de 99% de cloruro metilénico y 1% de metanol. La cristalización en cloruro metilénico/acetato de etilo proporciona prismas aguzados a ambos lados con un P.F. de
15. Se convierte el residuo, que consiste de una mezcla de D- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida y L- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida, en una mezcla de las dioxo-piperacinas mediante disolución en 500 cc de dioxano y calentamiento hasta ebullición al reflujo durante 2 horas. Para seguir el procedimiento se evapora el dioxano en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava la solución sucesivamente con ácido fosfórico diluido, agua, una solución de bicarbonato sódico y agua. Después de separar el cloruro metilénico mediante evaporación en un vacío, se obtiene un residuo que consiste principalmente de una mezcla de dos dioxo-piperacinas; se separa esta mezcla mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se eluye la lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina con una mezcla de 99% de cloruro metilénico y 1% de metanol. La cristalización en cloruro metilénico/acetato de etilo proporciona prismas aguzados a ambos lados con un P.F. de
20. Se convierte el residuo, que consiste de una mezcla de D- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida y L- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida, en una mezcla de las dioxo-piperacinas mediante disolución en 500 cc de dioxano y calentamiento hasta ebullición al reflujo durante 2 horas. Para seguir el procedimiento se evapora el dioxano en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava la solución sucesivamente con ácido fosfórico diluido, agua, una solución de bicarbonato sódico y agua. Después de separar el cloruro metilénico mediante evaporación en un vacío, se obtiene un residuo que consiste principalmente de una mezcla de dos dioxo-piperacinas; se separa esta mezcla mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se eluye la lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina con una mezcla de 99% de cloruro metilénico y 1% de metanol. La cristalización en cloruro metilénico/acetato de etilo proporciona prismas aguzados a ambos lados con un P.F. de
25. Se convierte el residuo, que consiste de una mezcla de D- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida y L- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida, en una mezcla de las dioxo-piperacinas mediante disolución en 500 cc de dioxano y calentamiento hasta ebullición al reflujo durante 2 horas. Para seguir el procedimiento se evapora el dioxano en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava la solución sucesivamente con ácido fosfórico diluido, agua, una solución de bicarbonato sódico y agua. Después de separar el cloruro metilénico mediante evaporación en un vacío, se obtiene un residuo que consiste principalmente de una mezcla de dos dioxo-piperacinas; se separa esta mezcla mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se eluye la lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina con una mezcla de 99% de cloruro metilénico y 1% de metanol. La cristalización en cloruro metilénico/acetato de etilo proporciona prismas aguzados a ambos lados con un P.F. de
30. Se convierte el residuo, que consiste de una mezcla de D- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida y L- $\alpha$ -metil-prolina- $\alpha$ -carbometoxi-L- $\beta$ -feniletíl-amida, en una mezcla de las dioxo-piperacinas mediante disolución en 500 cc de dioxano y calentamiento hasta ebullición al reflujo durante 2 horas. Para seguir el procedimiento se evapora el dioxano en un vacío, se recoge el residuo en cloruro metilénico y se lava la solución sucesivamente con ácido fosfórico diluido, agua, una solución de bicarbonato sódico y agua. Después de separar el cloruro metilénico mediante evaporación en un vacío, se obtiene un residuo que consiste principalmente de una mezcla de dos dioxo-piperacinas; se separa esta mezcla mediante cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de gel de sílice. Se eluye la lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metil-prolina con una mezcla de 99% de cloruro metilénico y 1% de metanol. La cristalización en cloruro metilénico/acetato de etilo proporciona prismas aguzados a ambos lados con un P.F. de

328674

-30-



150-153<sup>o</sup>.

5. La lactama de L-fenilalanil-D- $\alpha$ -metilprolina se lava de la columna con una mezcla de 97% de cloruro metilénico y 3 % de metanol. Después de evaporar el producto de elución se cristaliza el residuo obtenido en cloruro metilénico/éter y se obtiene la lactama pura en forma de agujas incoloras con un P.F. de 168-171<sup>o</sup>.
10. 1) 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-bencil-9-metil-octahidro-pirrolol/1,2-a/7piracina
15. Se suspenden 50,2 g de lactama de L-fenilalanil-L- $\alpha$ -metilprolina en 190 cc de dioxano absoluto, se añaden 17,2 cc de piridina absoluta y se añaden por gotas a esta mezcla en el transcurso de diez minutos 57,8 g de cloruro de 8-(+)-metil-benciloxi-malonato monoetílico. Seguidamente se agita a 20<sup>o</sup> durante una hora y luego a 80<sup>o</sup> durante 2 horas. Después de enfriar, se vierte la mezcla de la reacción sobre hielo y ácido fosfórico diluido y se extrae
20. la fase acuosa 3 veces con éter. Se lavan los extractos de éter con una solución acuosa de bicarbonato sódico y con agua, se seca con sulfato sódico y se separa el disolvente en un vacío. Se disuelve el aceite amarillento resultante en éter y se filtra
25. a través de una cantidad 15 veces mayor de gel de sílice. Se recristalizan los filtrados combinados de éter isopropílico, con lo cual se obtiene la
30. 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-bencil-9-metil-octahidro-pirrolol/1,2-a/7piracina en forma pura. Drusas incoloras con un P.F. de 104-105<sup>o</sup>,

328674

-31-

= 5 JUL. 1966

$[\alpha]_D^{20} = +147^{\circ}$  (c = 0,5 en etanol).

m) 2-etoxicarbonil-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo/3,2-a/pirrolo/2,1-c/piracina.

5. Se hidrogenan 67,6 g de 2-(2-benciloxi-2-metil-0-etil-malonil)-1,4-dioxo-3-bencil-9-metil-octahidro-pirrolo/1,2-a/piracina en 700 cc de ácido acético glacial y en presencia de 20 g de catalizador de paladio/carbón activo (5 % Pd) a 20° y presión normal. Después de 65 horas se detiene la absorción de hidrógeno. Luego se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad en un vacío a 40°. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava la solución con una solución acuosa de carbonato potásico, se seca a continuación sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad, con lo cual se obtiene un producto bruto cristalino, que se recristaliza en éter/hexano y proporciona
10. 2-etoxicarbonil-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo/3,2-a/pirrolo/2,1-c/piracina pura. Cristales con extremos puntiagudos con un P.F. de 112-114°,  $[\alpha]_D^{20} = +20.8^{\circ}$  (c = 1 en etanol).
15. n) 2-carboxi-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo/3,2-a/pirrolo/2,1-c/piracina.
20. Se añaden por gotas en el transcurso de 15 minutos mientras se agita y se enfría con hielo 485 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N a una solución de 78,1 g de 2-etoxicarbonil-
- 25.
- 30.

328674



-32-

- 2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en 450 cc de metanol y luego se agita la mezcla de saponificación a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se
5. clarifica la solución turbia resultante mediante filtración sobre carbón activo y se acidifica mediante la adición de 533 cc de ácido clorhídrico 1 N. Seguidamente se extrae 3 veces con acetato de etilo, se secan las soluciones combinadas de acetato de etilo
10. y luego se evapora cuidadosamente hasta sequedad en un vacío a una temperatura de baño de aproximadamente 35°. Se obtiene un producto bruto cristalino, del cual se obtiene la 2-carboxi-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo-
15. [2,1-c]piracina en forma pura mediante cristalización en acetona/hexano. Prismas incoloros con un P.F. de 135-137° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = +44,6^\circ$  (c = 1 en etanol,  $pK_{MCS} = 3,91$ ).
- o) 2-N-benciloxicarbonil-amino-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo-
20. [3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.
- Se suspenden 18,6 g de pentacloruro de fósforo recién sublimado en una mezcla de 250 cc de éter absoluto y 200 cc de éter de petróleo absoluto
25. y se agita a 20° durante 2 horas, con lo cual casi todo el pentacloruro de fósforo se disuelve. Luego se añaden 16,7 g de 2-carboxi-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo-
30. [2,1-c]piracina finamente pulverizada, que ha sido secada en un alto vacío, y se agita la mezcla a la

328674



-33-

5 JUL 1966

- temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora hasta sequedad en un vacío a la temperatura ambiente y se sigue elaborando inmediatamente la 2-clorocarbonil-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina bruta
5. obtenida en forma de espuma amorfa. Con este fin se disuelve en 500 cc de acetona absoluta y se añade una solución de 23,9 g de nitruro sódico en 61 cc de agua. Se agita la mezcla a 20° durante 10 minutos y
10. luego se separa la acetona en un vacío a una temperatura de baño de 20-25°. Se divide el residuo entre cloruro metilénico y una solución acuosa helada de bicarbonato sódico y se extrae la fase acuosa otras 2 veces con cloruro metilénico. Se secan bien las
15. soluciones combinadas de cloruro metilénico y se separa el disolvente en un vacío a 20°, con lo cual precipita la 2-azido-carbonil-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina en forma cristalina, que se purifica
20. mediante cuidadosa recristalización en cloruro metilénico/éter: hojuelas con un P.F. de 93-94° (descomp.). Se disuelve la 2-azidocarbonil-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina resultante en 100 cc de cloroformo
25. absoluto, se añade la misma cantidad de alcohol bencílico absoluto y se calienta hasta ebullición al reflujo durante 30 minutos. Luego se separa el cloroformo y el alcohol bencílico en un vacío y se recristaliza el residuo en cloruro metilénico/éter. Se ob-
30. tiene la 2-N-benciloxicarbonil-amino-2,10a-dimetil-5-

328674



-34-

bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo-  
 $\Delta$ 3,2-a $\Delta$ pirrolo $\Delta$ 2,1-c $\Delta$ piracina en forma de prismas  
incoloros con un P.F. de 185-188<sup>o</sup>,  $\Delta$ 20<sub>D</sub> = +27,8<sup>o</sup>  
(c = 1 en etanol).

5. p) Clorhidrato de 2-amino-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo $\Delta$ 3,2-a $\Delta$ pirrolo $\Delta$ 2,1-c $\Delta$ piracina.

- Se hidrogenan 10,8 g de 2-N-benciloxi-carbonil-amino-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo $\Delta$ 3,2-a $\Delta$ pirrolo $\Delta$ 2,1-c $\Delta$ piracina en 300 cc de tetrahidrofurano absoluto conteniendo 22,5 milimoles de cloruro de hidrógeno gaseoso en presencia de 8,5 g de catalizador de paladio/carbón activo prehidrogenado (5 % Pd) a la temperatura ambiente y a presión atmosférica. Después de 45 minutos se han absorbido 220 cc de hidrógeno y se detiene la hidrogenación. Después de separar el catalizador por filtración, se separan las porciones volátiles de la mezcla de hidrogenación en un vacío a una temperatura de baño de 25-30<sup>o</sup>, con lo cual resulta el clorhidrato de 2-amino-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo $\Delta$ 3,2-a $\Delta$ pirrolo $\Delta$ 2,1-c $\Delta$ piracina en forma de un polvo amarillento amorfo, el que se sigue elaborando inmediatamente.

25. q) 10a'-metil-ergotamina, 10a'-metil-ergotaminina.

- Se suspenden 19,26 g de clorhidrato de 2-amino-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo $\Delta$ 3,2-a $\Delta$ pirrolo $\Delta$ 2,1-c $\Delta$ piracina y 24 g de clorhidrato de cloruro del ácido d-lisérgico en

30.

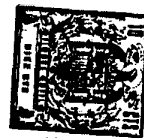
328674



-35-

- 300 cc de cloruro metilénico absoluto, se enfría la suspensión a  $-10^{\circ}$  y se añaden a la misma 75 cc de piridina absoluta mientras se agita. Luego se sigue agitando en un baño de hielo durante 30 minutos y luego a la temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se divide la solución de la reacción de color pardo oscuro entre cloruro metilénico y una solución acuosa de carbonato sódico. Se sacude la fase alcalina acuosa resultante 3 veces con cloruro metilénico. Se combinan las soluciones de cloruro metilénico, se secan sobre sulfato sódico y luego se evaporan hasta sequedad. Se obtiene una espuma parda amorfa, que se cromatografía sobre una cantidad 30 veces mayor de óxido de aluminio. Se eluye la 10a'-metil-ergotaminina de la columna con cloruro metilénico y se sigue purificando mediante recristalización en metanol: agujas finas con un P.F. de  $207-209^{\circ}$  (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = +391^{\circ}$  (c = 0,5 en cloroformo). Se lava la 10a'-metil-ergotaminina de la columna con cloruro metilénico conteniendo 0,2% de metanol. La cristalización de acetona proporciona un polvo microcristalino con un P.F. de  $197-199^{\circ}$  (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -121,5^{\circ}$  (c = 1 en cloroformo). Bimaleato: P.F.  $175-178^{\circ}$  (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = +125^{\circ}$  (en etanol al 90%).
25. EJEMPLO 2: 9,10-dihidro-10a'-metil-ergotamina.  
Se hidrogenan 2,9 g de 10a'-metil-ergotamina en una mezcla de 50 cc de dioxano, 15 cc de metanol y 3 g de catalizador de paladio/óxido de aluminio (5 % Pd) a la temperatura ambiente y a presión normal. Después de 75 minutos se han absorbido 125 cc

328674



-36-

- de hidrógeno y se detiene el disolvente y se recristaliza el residuo de acetato de etilo, con lo cual se obtiene la 9,10-dihidro-10a'-metil-ergotamina pura en forma de prismas incoloros. P.F. 213-214°
5. (descomp.),  $\alpha_D^{20} = -9,75^\circ$  (c = 0,5 en cloroformo).

EJEMPLO 3: 1,10a'-dimetil-ergotamina.

- Se colocan 300 cc de amoníaco líquido en un matraz de sulfonación, se añade una traza de cloruro férrico como catalizador y se añaden por gotas 9,7 cc de etanol absoluto. Se añade en porciones un total de 3,26 g de potasio metálico en pequeños pedazos en el transcurso de 1 hora en forma tal que cada vez que se haya disuelto un pedazo de potasio y desaparezca la coloración azul, se añade otro pedazo de potasio a la solución de la reacción. La suspensión incolora de alcoholato de potasio cambia a un color verde amarillento después de la adición de 9,7 g de 10a'-metil-ergotamina, después de algunos minutos se obtiene una solución casi clara, a la que se añade por gotas a -45° mientras se agita en el transcurso de 10 minutos 11,8 g de yoduro metálico en 20 cc de éter absoluto. Se obtiene una solución turbia de color pardo amarillento, la que se deja a -45° mientras se agita durante 1 hora con el fin de completar la reacción. Luego se filtra la mayor parte del amoníaco con succión en un vacío, se diluye el residuo con 300 cc de cloruro metilénico, se añade hielo y una solución acuosa de bicarbonato sódico y se sacude. Se extrae la fase acuosa otras 2 veces, cada vez con 300 cc de cloruro meti-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

328674

5 JUN 1954



-37-

- lónico, se lavan las soluciones de cloruro metilénico con agua, se secan sobre sulfato sódico y se separa el disolvente. Se obtiene una mezcla de bases brutas que consiste principalmente de 1,10a'-dimetil-ergotamina y pequeñas cantidades de 1,10a'-dimetil-ergotaminina. Se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio, actividad I, con lo cual se eluye el producto citado en segundo lugar con cloruro metilénico conteniendo 0,1 a 0,2% de metanol y se obtiene a continuación en forma pura mediante cristalización de metanol: P.F. 192-195° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = +390^{\circ}$  (cloroformo), espectro ultravioleta:  $\lambda_{\max} = 322 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon 3,93$ .
- La 1,10a'-dimetil-ergotamina se lava de la columna con cloruro metilénico y 0,3% de metanol y se purifica mediante cristalización en metanol/acetato de etilo. P.F. indefinido 185° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -130^{\circ}$  (cloroformo), espectro ultravioleta en metanol:  $\lambda_{\max} = 320 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon 3,95$ .

20.

EjemPlo 4: 1,10a'-dimetil-ergotamina.

25.

30.

Se suspenden 9,6 g. de clorhidrato de 2-amino-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina y 12,6 g de clorhidrato de cloruro del ácido 1-metil-d-lisérgico en 150 cc de cloruro metilénico absoluto, se enfría la suspensión a -10° y se añaden a la misma 40 cc de piridina absoluta mientras se agita. Seguidamente se sigue agitando durante 30 minutos en un baño de hielo y luego a la temperatura

328674

-38-



- ambiente durante una hora. Luego se divide la solución de la reacción de color pardo oscuro entre cloruro metilénico y una solución acuosa de carbonato sódico. Se sacude la fase alcalina acuosa resultante
5. 3 veces con cloruro metilénico. Se combinan las soluciones de cloruro metilénico, se secan sobre sulfato sódico y finalmente se evaporan hasta sequedad. Se obtiene una espuma parda amorfa, que se cromatografía sobre una cantidad 50 veces mayor de óxido de
10. aluminio. Se eluye la 1,10a'-dimetil-ergotaminina con cloruro metilénico. Se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo en metanol. La 1,10a'-dimetil-ergotaminina pura resultante tiene un P.F. de 191-193° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = +390^{\circ}$  (cloroformo).
15. La 1,10a'-dimetil-ergotamina se lava de la columna con cloruro metilénico conteniendo 0,3% de metanol. Después de evaporar la solución hasta sequedad, se purifica el residuo mediante recristalización en metanol/acetato de etilo. La
20. 1,10a'-dimetil-ergotamina resultante tiene un P.F. de 184-185° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -130^{\circ}$  (cloroformo), espectro ultravioleta en metanol:  $\lambda_{\max} = 320 \text{ m } \mu$ ,  $\log \epsilon 3,95$ .

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su
30. principio fundamental. También se hace constar que

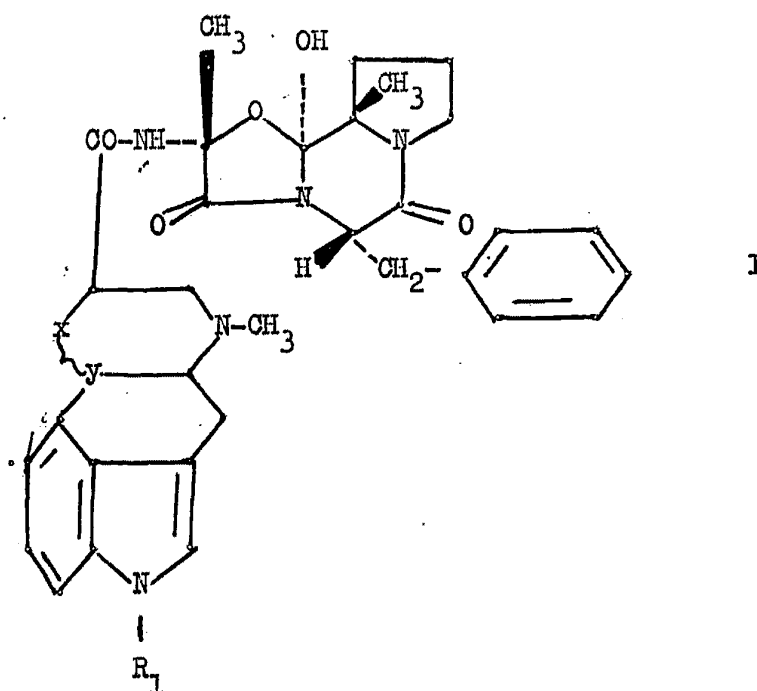
328674



-39-

el invento se refiere a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 6533/65 de 7 de julio de 1.965 y 6943/66 de 13 de mayo de 1.966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ALCALOIDES"; caracterizándose por lo siguiente:

- 5.
10. 1ª - Procedimiento para la producción de alcaloides de fórmula general I,



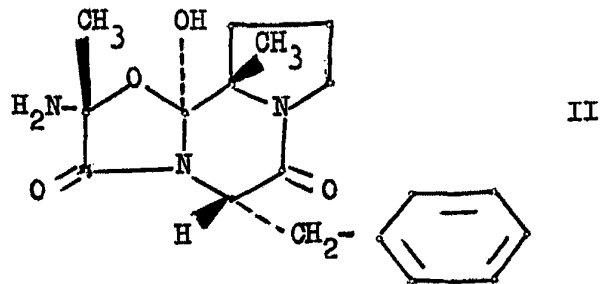
en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o radical metilo, y  $x$  y  $y$  significa el radical  $-\text{CH}_2-\text{CH}$  o  $-\text{CH}=\text{C}$ , caracterizado porque se condensa una sal del compuesto de fórmula II

15.

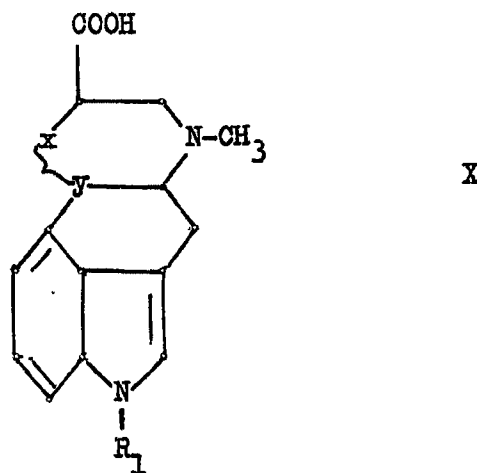
328674



-40-



con un derivado funcional capaz de reaccionar de un ácido de fórmula general X,



en la que  $R_1$  y  $x$  y tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en presencia de un agente ligador de ácidos a una temperatura entre  $-30^{\circ}$  y  $+40^{\circ}\text{C}$ .

5.

10.

2<sup>a</sup> - Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se efectúa la reacción a una temperatura entre  $-10^{\circ}$  y  $+20^{\circ}\text{C}$ .

328674



-41-

5. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado funcional capaz de reaccionar de un ácido de fórmula general X, es el clorhidrato del cloruro de ácido o el anhídrido mixto con ácido sulfúrico.

10. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque cuando x y significa el radical  $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}$ , se hidrogena catalíticamente un compuesto de fórmula general I, en la que x y significa el radical  $-\text{CH}=\text{O}$ .

15. 5ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque cuando R<sub>1</sub> significa el radical metilo se metila un compuesto de fórmula general I, en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, en la posición 1.

20. 6ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se obtiene el compuesto de fórmula II hidrogenando 2-N-benciloxycarbonil-amino-2,10a-dimetil-5-bencil-10b-hidroxi-3,6-dioxo-octahidro-oxazolo[3,2-a]pirrolo[2,1-c]piracina.

7ª - Procedimiento para la producción de alcaloides, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

5 JUL 1956