



C (12) Patenti on myöntö
Pat. 6. joulukuuta 1981
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 207/16, 207/08, 498/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	854528
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.11.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	18.11.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.05.86
(44) Nähtäväksi panton ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.09.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
19.11.84 US 672989 P	

(71) Hakija - Sökande

1. E.R. Squibb & Sons, Inc., Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, N.J., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Thottathil, John K., 585 Flock Road, Trenton, N.J., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

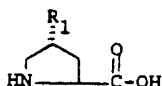
Menetelmä ja välituotteet trans-4-substituoitujen-S-proliinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande och mellanprodukter för framställning av trans-4-substituerade-S-prolinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

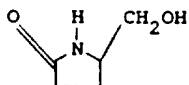
US A 4105776 (A 61K 31/40), US A 4168267 (C 07D 207/16), US A 4337201 (A 61K 31/40),
US A 3636043 (C 07D 27/04)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

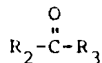
Keksintö koskee menetelmää 4-substituoitujen proliinijohdannaisten,
joiden kaava on:



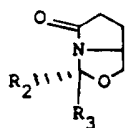
valmistamiseksi, jolloin annetaan yhdisteen, jonka kaava on:



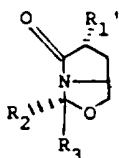
reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on:



jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:

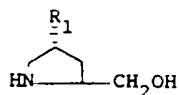


(uusi välituote), alkyloidaan tämä yhdiste, jolloin saadaan yhdiste,
jonka kaava on:

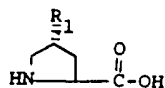


(uusi välituote), muunnetaan tämä yhdiste yhdisteeksi, jonka kaava on:

82034



(uusi välituote), ja hapetetaan tämä yhdiste, jolloin saadaan haluttua proliinia, jonka kaava on:



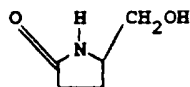
jossa kaavoissa R_1 on alkyyli, sykloalkyyli, aryyli tai aryylialkyyli, R_1' on alkyyli, sykloalkenyli, aryyli tai aryylialkyyli, R_2 on alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai sykloalkyyli ja R_3 on vety, alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai sykloalkyyli.

Keksintö koskee lisäksi menetelmässä käytettyjä uusia väli- tuotteita.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 4-substituerade prolinderivat med formeln,



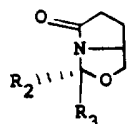
genom regaerande av en förening med formeln,



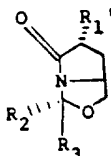
med en förening med formeln,



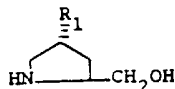
för erhållande av en förening med formeln,



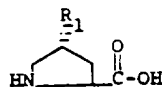
(en ny mellanprodukt), alkylerande av denna förening för erhållande av en förening med formeln,



(en ny mellanprodukt), omvandlande av denna förening till en ny förening med formeln,



(en ny mellanprodukt), och oxiderande av denna förening för erhållande av det det önskade prolinet med formeln,



varvid R_1 är alkyl, cykloalkyl, aryl eller arylalkyl, R_1' är alkyl, cykloalkenyl, aryl eller arylalkyl, R_2 är alkyl, aryl, arylalkyl eller cykloalkyl och R_3 är väte, alkyl, aryl, arylalkyl eller cykloalkyl.

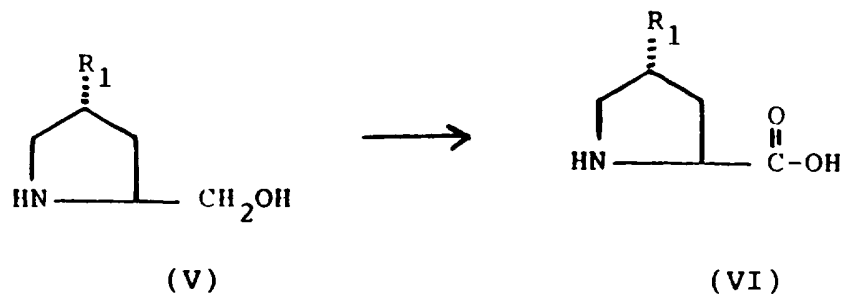
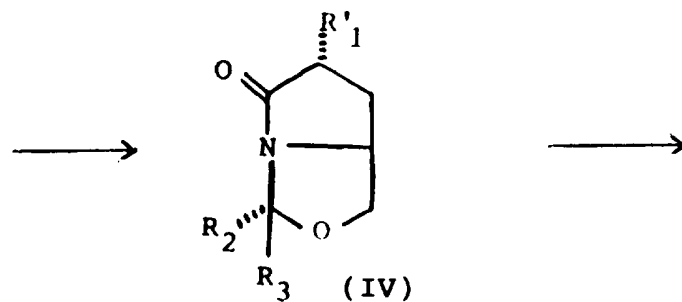
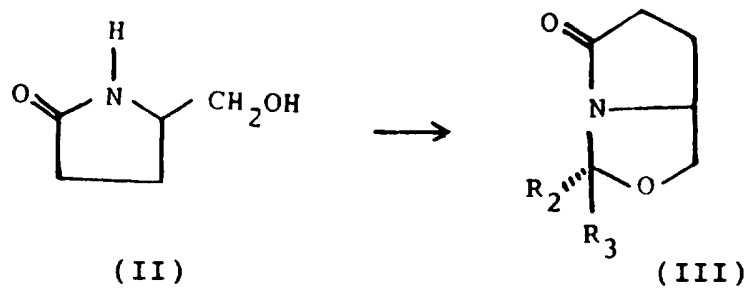
Uppfinningen avser även i förfarandet använda nya mellanprodukter.

Menetelmä ja välituotteet trans-4-substituoitujen-S-proliinijohdannaisten valmistamiseksi

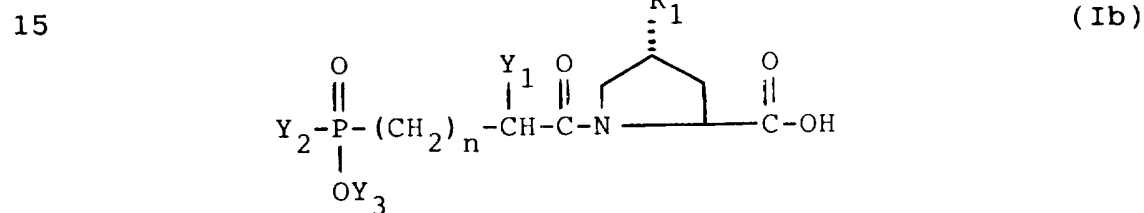
Keksinnön kohteena on menetelmä trans-4-substituoitujen proliinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava VI



5-hydroksimetyyli-2-pyrrolidonin (ts. kaavan II mukaisen yhdisteen) stereospesifisellä konversiolla, joka menetelmä voidaan esittää kaavamaisesti seuraavasti:



Keksinnön mukaisella menetelmällä saatavat yhdisteet ovat välituotteita, jotka ovat hyödyllisiä valmistettaessa angiotensiiniä muuntavia entsyymi-inhibiittoreita, joilla on kaava Ia tai Ib



R_1 on sykloalkyyli, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia:
 R_1' on sykloalkenylyli, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia;
 R_2 on alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai fe-
nyyli;

Y₂ on alkyyli, aryyli, aryylialkyyli, sykloalkyyli
(sykloalkyyli)alkyyli; 9

30 tai (sykloalkyyli)alkyyli;
 Y₃ on vety, alkyyli, aryylialkyyli tai $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{Y}_5 \\ | \\ \text{Y}_4 \end{array}$

jossa Y_4 on vety, alkyyli tai fenyyli, ja Y_5 on vety, alkyyli, fenyyli tai alkoksi, tai Y_4 ja Y_5 yhdessä ovat

35 $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ tai  ;

ja n on 0 tai 1.

Seuraavassa on lueteltu tässä selityksessä käytettyjen termien määritelmät. Nämä määritelmät ovat sovellettavissa termeihin niitä käytettäessä kautta koko selityksen (jollei niitä ole toisin rajoitettu erityisissä tapauksissa), joko yksittäisesti tai osana suuremmasta ryhmästä.

Termit "alkyyli" ja "alkoksi" viittaavat sekä suora- että haaraketjuisiin ryhmiin. Ryhmät, joissa on 1 - 10 hiiliatomia, ovat edullisia.

Termit "sykloalkyyli" ja "sykloalkenyyli" viittavat ryhmiin, joissa on 3 - 7 hiiliatomia.

Termi "aryyli" viittaa fenyyliin tai fenyyliin, joka on substituoitu halogeenilla, alkyyli-, alkoksi-, alkyyliitio-, hydroksi-, alkanoyyli-, nitro-, amino-, dialkyyliamino- tai trifluorimetyyliryhmillä.

Termi "alkanoyyli" viittaa ryhmiin, joissa on 2 - 9 hiiliatomia.

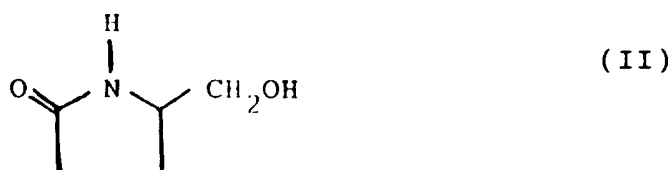
Termi "halogeeni" viittaa fluoriin, klooriin, bromiin ja jodiin.

Kuten jo edellä todettiin, ovat kaavan VI mukaiset proliinijohdannaiset hyödyllisiä välituotteina kaavan Ia ja Ib mukaisten, angiotensiiniä muuntavien entsyymi-inhibiittorien valmistuksessa. Kuten alalla on aikaisemmin kuvattu (edustavina esimerkkeinä US-patentit 3 636 043, 4 105 776, 4 168 267 ja 4 337 201, joissa kuvatut menetelmät eivät ole stereospesifisiä), kaavojen Ia ja Ib mukaiset angiotensiiniä muuntavat entsyymi-inhibiittorit ovat hyödyllisiä hypertension hoidossa ihmisellä. Näitä yhdisteitä voidaan annostaa niiden tarpeessa oleville potilaille yksittäisenä päiväannoksena tai edullisesti 2 - 4 jaettuina päivittäisannoksina.

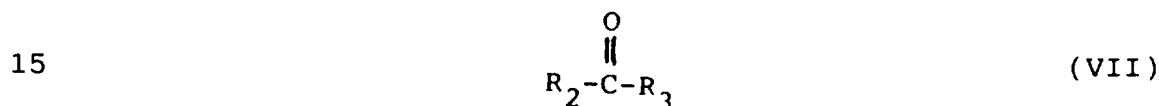
Kaavan II mukainen lähtöaineena oleva 5-hydroksimeytyyli-2-pyrrolidoni on tunnettu [kts. esim. Silverman et al., J. Org. Chem., 45 (1980), s. 815; ja Saigo et al., Chem. and Pharm. Bull., 25(8) (1980), s. 1 449]. Kuten ko. julkaisuissa on kuvattu, sitä voidaan saada L-pyroglutaamiinihaposta esteröimällä ensin karboksyyli-ryhmä ja pel-

kistämällä yhdiste sitten kemiallisesti käyttämällä esimerkiksi natriumboorihydridiä tai litiumkloridia ja natriumboorihydridiä.

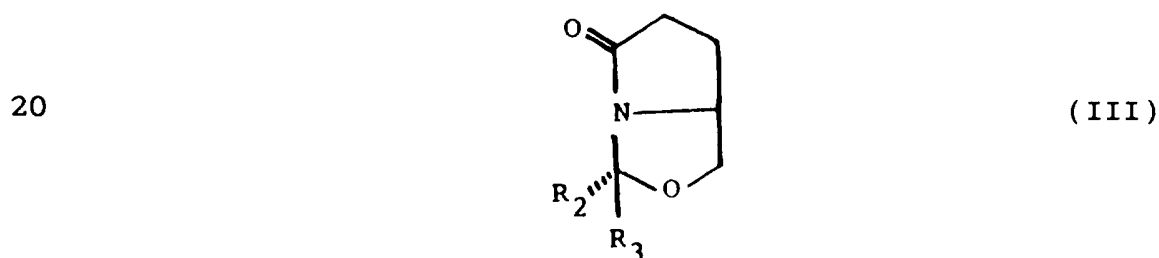
Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan VI mukaisen 4-substituoidun proliinijohdannaisen valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on kaava II



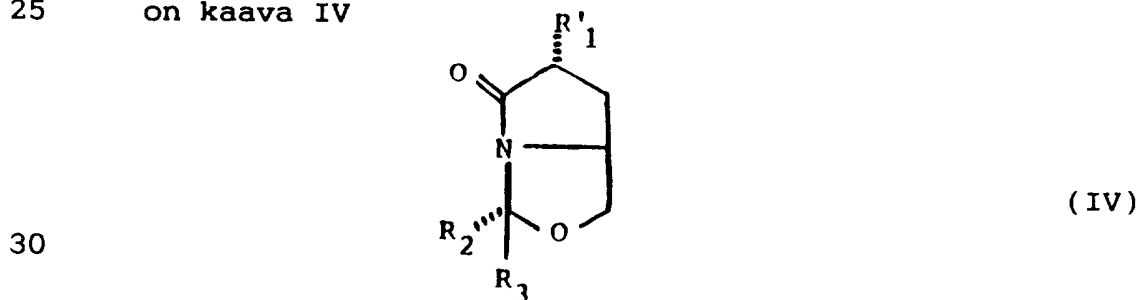
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava VII



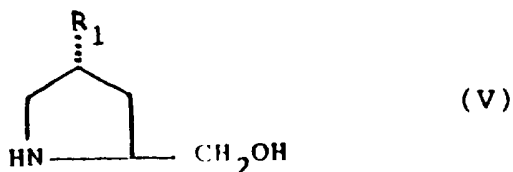
jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava III



tämä yhdiste alkyloidaan, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava IV



tätä yhdistettä käsitellään pelkistysaineella tai se hydrolysoidaan ja pelkistetään, ja ryhmä R'1, joka on sykloalkenyyl, hydrataan katalyyttisesti, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava V

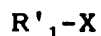


ja tämä yhdiste hapetetaan edullisesti Jones-hapetuksella, jolloin saadaan haluttua proliinia, jolla on kaava VI, jolloin R_1 on sykloalkyyli, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia; R'_1 on sykloalkenyylili, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia; R_2 on alkyylili, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai fenyyli ja R_3 on vety tai alkyylili, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä alkaa siten 5-hydroksimetyyli-2-pyrrolidonin konversiolla kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi.

10 Konversio aikaansaadaan kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiolla kaavan VII mukaisen ketonin tai aldehydin kanssa hapon, edullisesti orgaanisen hapon, kuten p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa. Vaihtoehtoisia menetelmiä on saatavilla ja esitetty esimerkeissä.

15 Kaavan III mukaista yhdistettä voidaan käsitellä emäksellä, kuten litiumamidilla (esim. litiumdi-isopropyyliamidilla) tai kaliumheksametyylidisilatsidilla ja litiumkloridilla, ja alkyloida sitten yhdisteellä, jolla on kaava VIII



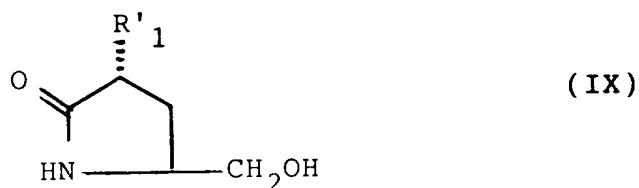
(VIII)

20 jossa X on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, metaanisulfonyylioksi tai tolueenisulfonyylioksi, jolloin saadaan alkyloitu yhdiste, jolla on kaava IV.

25 Keksinnön eräässä toteutustavassa kaavan IV mukainen yhdiste eristetään ja sitä käsitellään pelkistysaineella, kuten litiumalumiinihydridillä, diboraanilla tai di-isobutyylialumiinihydridillä oksoryhmän pelkistämiseksi ja oksatsolirenkaan avaamiseksi. Ryhmänä R'_1 olevan sykloalkenyyliryhmän tyydyttämiseksi tarvitaan katalyyttistä hydrausta, jolloin katalyyttinä voidaan käyttää esimerkiksi palladiumia hiilellä. Saatavalla yhdisteellä on kaava V.

35 Tämän keksinnön vaihtoehtoisessa toteutustavassa kaavan IV mukaista yhdistettä ei eristetä, vaan sitä käsitellään in situ pelkistysaineella ja se hydrataan kata-

lyyttisesti, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava IX



Kaavan IX mukaisen yhdisteen oksoryhmän pelkistys suoritetaan pelkistysaineella, kuten litiumalumiinihydri-
 10 dillä, diboraanilla tai di-isobutyylialumiinihydridillä. Katalyyttistä hydrausta käyttämällä esimerkiksi palladiu-
 mia hiilellä katalyyttinä, tarvitaan ryhmänä R'_1 olevan syκλοalkenyyli-ryhmän tyydyttämiseksi, ja kaavan V mukaisen
 yhdisteen saamiseksi. Hydraus voidaan suorittaa ennen hyd-
 15 rolyysiä tai sen jälkeen.

Kaavan V mukaisen alkoholin konversio proliinijoh-
 dannaiseksi, jolla on kaava VI, suoritetaan hapettamalla. Edullinen hapetusreaktio on Jones-hapetus. Tämä reaktio
 käsittää kromianhydridin lisäämisen laimeassa rikkihapossa
 20 liuokseen, jossa on kaavan V mukaista alkoholia asetonis-
 sa. Ennen etenemistä Jones-hapetuksessa, on edullista suo-
 jata kaavan IV mukaisen yhdisteen pyrrolidiinirenkaan typ-
 piatomi tavanomaisella tyyppä suojaavalla ryhmällä, kuten
 formyyllillä, klooriasetyyllillä, asetyyllillä, bentsyyliok-
 25 sikarbonyyllillä tai t-butoksikarbonyyllillä. Suojaus- ja
 suojauksenpoistoreaktiot (Jones-hapetuksen jälkeen) suori-
 tetaan käyttämällä alalla tunnettuja menetelmiä ja ne
 riippuvat tietysti valitusta suojaavasta ryhmästä.

Muihin hapetusmenetelmiin, joita voidaan käyttää
 30 kaavan V mukaisen alkoholin muuntamiseksi kaavan VI mukai-
 seksi karboksyylihapoksi, sisältyvät seuraavat:

- i) katalyyttinen hapetus käyttämällä esimerkiksi platinaa katalyyttinä;
- ii) alkoholin käsittely oksalyylikloridilla ja dimetyyli-
 35 sulfoksidilla, ja sen jälkeen hypokloriitilla, kuten kal-
 siumkloriitilla; ja

iii) kaavan V mukaisen alkoholin käsittely pyridiinidikromaatilla dimetyyliformamidissa.

Seuraavat esimerkit ovat tämän keksinnön spesifisiä toteutustapoja.

5

Esimerkki 1

(trans)-4-sykloheksyyli-L-proliinin valmistus

A) (R)-tetrahydro-3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo-
[1,2-c]-oksatsol-5-oni

Seos, jossa oli 5-hydroksimetyyli-2-pyrrolidonia
10 (85,0 g), bentsaldehydiä (98,0 g), p-tolueenisulfonihappoa
(1,6 g) ja tolueenia (500 ml), kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan käyttämällä Dean-Stark-vedenerotinta ja
öljyhaudetta, samalla voimakkaasti sekoittaen. 9 tunnin
kuluttua veden kerääminen lopetettiin ja jäähdytetty reaktio-
15 tioseos pestiin 5-%:isella natriumbikarbonaattiliuoksella
(2 x 50 ml), kylläisellä natriumbisulfiittiliuoksella (4 x
50 ml), vedellä (2 x 50 ml) ja suolavedellä (1 x 50 ml).
Tolueeniliuos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla
ja liuotin poistettiin pyöröhaihduttimessa. Saatu jäännös
20 tislattiin (145 - 150°C/0,1 mmHg), jolloin saatiin otsikon
yhdistettä öljynä (129,0 g). $[\alpha]_D = +269,6^\circ$ (kloroformi;
c = 1). TLC: yksittäinen piste kohdassa $R_f = 0,5$ (silika-
geeli, etyyliasetaatti/heksaani, 4:1, UV ja jodi).

Analyysi $C_{21}H_{13}O_2N$:lle:

25

Laskettu: C 70,92 H 6,45 N 6,89

Saatu: C 70,97 H 6,64 N 6,72

B) (2S-trans)-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimeta-
noli

Di-isopropyliamiinia (68,2 ml) kuivassa tetrahydrofuraanissa (500 ml) jäähdytettiin -20°C:n lämpötilaan ja
30 n-butyylilitiumia (178,6 ml, 2,73 molaarista) lisättiin
sekoittaen, pitäen lämpötila noin -20°C:ssa. Lisäyksen jäl-
keen liuosta sekoitettiin 15 min -20°C:ssa ja jäähdytettiin
-30°C:seen. Lisättiin liuos, jossa oli (R)-tetrahydro-3-
35 fenyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia (100 g) tetra-
hydrofuraanissa (200 ml), ja sisälämpötila pidettiin noin

-30°C:ssa ja liuosta sekoitettiin 30 min. 3-bromisykloheks-
eeniä (82,0 ml) lisättiin tipoittain puhtaana liuoksena
reaktiokolviin noin -20°C:ssa ja reaktioseosta sekoitettiin
2,5 tuntia tässä lämpötilassa. TLC ei osoittanut muutoksia
5 jälkeinpäin (silikageeli, etyyliasetaatti/heksaani, 4:1).
Reaktioseos siirrettiin käyttämällä kaksipäistä neulaa
voimakkaasti sekoitettuun suspensioon, jossa oli litium-
alumiinihydridiä (23,5 g) tolueenissa, -10°C:ssa. Lisäyksen
jälkeen sitä sekoitettiin 15 - 20 min -10°C:ssa reaktion
10 kontrolloimiseksi, ja jäähtytyshaude poistettiin ja seos-
ta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 30 min. Reaktioseos
jäähdytettiin -20°C:seen ja kylläistä natriumsulfaattia li-
sättiin tipoittain hitaasti ja hyvin varovaisesti, kunnes
muodostui harmaa rakeinen sakka (40 ml liuos). Reaktioseos
15 laimennettiin tolueenilla (600 ml) ja vedetöntä natrium-
sulfaattia (100 g) lisättiin, sekoitettiin hyvin ja suoda-
tettiin Celite-levyn läpi. Suodos konsentroitiin paksuksi
öljyksi, laimennettiin 500 ml:lla tolueenia ja pestiin ve-
dellä (2 x 300 ml) ja suolavedellä (1 x 300 ml). Orgaani-
20 nen faasi konsentroitiin ja vakuumikuivattiin, jolloin
saatiin 130 g kalpeankeltaista paksua öljyä. Osa jäännök-
sestä (123 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (150 ml) ja
laimennettiin 300 ml:lla etikkahappoa. Palladiumia hiilel-
lä (10 %, 20 g) lisättiin etikkahappoliuokseen ja seosta
25 hydrattiin Parr-ravistimessa 3 bar'in (45 psi.) paineessa
ja huoneen lämpötilassa, noin 2 tuntia. Reaktioseos suoda-
tettiin ja konsentroitiin pyöröhaihduttimessa ja jäännös
liuotettiin 500 ml:aan vettä ja tehtiin emäksiseksi käyt-
tämällä 30-%:ista natriumhydroksidiliuosta sekoittaen me-
30 kaanisesti voimakkaasti. Sakka (puuvillantyyppistä materi-
aalia) suodatettiin, pestiin 200 ml:lla vettä ja kuivat-
tiin ilmassa, jolloin saatiin 69 g raakaa otsikon yhdis-
tettä. Suodos ja vesipesut antoivat uutossa tolueenilla
lisää 6 g otsikon yhdistettä samanlaatuaisena. Yhdistetty
35 materiaali antoi kiteytyksessä tolueeni/heksaanista 50 g
otsikon yhdistettä; sp. 98 - 100°C. TLC: yksittäinen piste,

$R_f = 0,5$ (silikageeli; etyyliasettaatti/asetonitriili/vesi/-
etikkahappo, 4:4:1:1); $[\alpha]_D = +12,85^\circ$ (kloroformi; $c = 1$).

Analyysi $C_{11}H_{21}ON$:lle:

Laskettu: C 72,08 H 11,55 N 7,64

5 Saatu: C 71,87 H 11,26 N 7,32

C) (2S-trans)-1-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-4-
sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanoli

Liuokseen, jossa oli (2S-trans)-4-sykloheksyyli-2-
pyrrolidiinimetanolia (45 g) tetrahydrofuraanissa (400
10 ml), lisättiin kaliumkarbonaattiliuosta (18,7 g, 120 ml
vettä) ja jäähdytettiin -2°C :seen. (Bentsyylioksi)karbonyy-
likloridia (37,7 ml) lisättiin tipoittain hyvin sekoitet-
tuun reaktioseokseen pitämällä sisälämpötila välillä -2 ja
 0°C . Lisäyksen jälkeen (20 min) reaktioseosta sekoitettiin
15 15 min 0°C :ssa ja kaadettiin jäämurskan ja veden (500 ml)
päälle. Orgaaninen kerros erotettiin, kun se oli kylläs-
tetty natriumkloridilla, ja vesifaasi uutettiin etyyliase-
taatilla (3 x 100 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin
5-%:isella kloorivetyhapolla (2 x 100 ml), vedellä (1 x
20 100 ml) ja suolavedellä (1 x 100 ml). Kuivattiin vedettö-
mällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin liuottimet, jol-
loin saatiin väritöntä paksua öljyä, 78,1 g. TLC osoitti
yhdessä pisteen, $R_f = 0,7$, ja hyvin himmeän varjon alussa ja
liuotinrintamassa (silikageeli, etyyliasettaatti/heksaani,
25 4:1, UV ja jodi). $[\alpha]_D = -21,0^\circ$.

Analyysi $C_{19}H_{27}O_3N$:lle:

Laskettu: C 71,89 H 8,57 N 4,41

Saatu: C 71,88 H 8,58 N 4,37

D) (trans)-4-sykloheksyyli-L-proliini

30 Menetelmä I

Raakaa (2S-trans)-1-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-4-
sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolia (78,1 g) liuotettiin
400 ml:aan asetonia ja lisättiin -5°C :ssa tipoittain sekoi-
tettuun Jones-reagenssiliuokseen (190 ml) asetonissa (500
35 ml); jolloin Jones-reagenssiliuos on valmistettu liuotta-
malla 26,7 g CrO_3 :a 23 ml:aan konsentroituja H_2SO_4 :a ja lai-
mentamalla 100 ml:ksi vedellä. Lisäyksen jälkeen (3 tun-

tia) reaktioseosta sekoitettiin vielä 3 tuntia -5°C :ssa ja isopropanolia (30 ml) lisättiin ja sekoitettiin 30 min.

Ylin asetonikerros dekantoitiin ja haihdutettiin paksuksi öljyksi pyöröhaihduttimessa 30°C :ssa, sekoitettiin jäännök-

sen kanssa pullossa, laimennettiin 1 500 ml:ksi vedellä ja uutettiin käyttäen etyyliasetaattia (4 x 200 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin. [Jos orgaaninen faasi on ruskea

tässä kohdassa, se pitäisi pestä kylläisellä natriumbisulfiittiliuoksella, kunnes orgaaninen faasi on väritön.] Yh-

distetty orgaaninen faasi pestiin suolavedellä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuottimet pestiin

pyöröhaihduttimessa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä raakana, lasimaisena kiinteänä aineena (78,4 g). Näin saatu tuote liuotettiin metanoliin (600 ml) ja palladiumia

hiilellä (10 %, 10 g) lisättiin ja hydrattiin ympäristön lämpötilassa ja ilmakehän paineessa (2 tuntia).

Suodatukselta ja haihdutuksesta saatu valkea kiinteä aine jauhettiin ja suspendoitiin 200 ml:aan lämmintä etyyliasetaattia ja suodatettiin sekä pestiin 200 ml:lla

etyyliasetaattia. Näin saadut valkeat kiinteät aineet vakuumikuivattiin, jolloin saatiin 41,8 g tuotetta; sp. $250 - 253^{\circ}\text{C}$. TLC osoitti yksinäisen pisteen kohdassa $R_f = 0,3$, silikageeli, etyyliasetaatti/asetonitriili/etikkahappo/-vesi (4:4:1:1), UV ja jodi ja Rydonin reagenssi.

$[\alpha]_D = 30,3^{\circ}$ (etikkahappo, $c = 1$).

Analyysi $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$:n osittaishydraatille, jossa on 0,35 moolia vettä:

Laskettu: C 64,92 H 9,75 N 6,88

Saatu: C 64,92 H 9,55 N 6,71

2 g tuotetta liuotettiin 10 ml:aan metanolia, laimennettiin 100 ml:aan käyttämällä etanolia ja konsentroidtiin, kunnes valkeat kiinteät aineet alkoivat saostua (20 ml). Kiteet suodatettiin, kun niitä oli ensin jäähdytetty jääkaapissa 2 tuntia, ja pestiin 50 ml:lla etyyliasetaattia ja vakuumikuivattiin, jolloin saatiin 1,8 g tuotetta;

sp. $265 - 267^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D = -32,0^{\circ}\text{C}$ (etikkahappo, $c = 1$).

Analyysi $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$:n osittaishydraatille, jossa on 0,18

moolia vettä:

Laskettu: C 65,87 H 9,76 N 6,98

Saatu: C 65,87 H 9,76 N 6,71

Menetelmä II

- 5 Seokseen, jossa oli (2S-trans)-1-[(bentsyylioksi)-
karbonyyli]-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolia (0,65
g), natriumbikarbonaattia (0,5 g), dioksaania (20 ml) ja
vettä (20 ml), lisättiin juuri valmistettua platinamustaa
(valmistettu hydraamalla 0,3 g platinaoksidia). Happea
10 päästettiin liuoksen läpi huoneen lämpötilassa 16 tuntia
voimakkaasti sekoittaen. Suodatus ja happamaksi tekeminen
ja uuttava jatkokäsittely antoi (trans)-1-[(bentsyylioksi)-
karbonyyli]-4-sykloheksyyli-L-proliinia lasimaisena
kiinteänä aineena. Tästä yhdisteestä voidaan poistaa suo-
15 jus käyttämällä katalyyttistä hydrausta, kuten on kuvattu
menetelmässä I.

Menetelmä III

- Liuokseen, jossa oli (2S-trans)-1-[(bentsyylioksi)-
karbonyyli]-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolia (0,65
20 g) dimetyyliformamidissa (10 ml), lisättiin pyridiinidi-
kromaattia (2,1 g). Seosta sekoitettiin huoneen lämpöti-
lassa 16 tuntia ja kaadettiin jäämurskalle ja kloorivety-
hapolle (25 ml). Uutettiin etyyliasetaatilla ja liuotin
haihdutettiin, jolloin saatiin 0,4 g (trans)-1-[(bentsyy-
25 lioksi)karbonyyli]-4-sykloheksyyli-L-proliinia paksuna öljy-
nä. Yhdisteestä poistettiin suojaus käyttämällä kata-
lyyttistä hydrausta, kuten on kuvattu menetelmässä I.

Esimerkki 2

- Vaihtoehtoisia menetelmiä (trans)-4-sykloheksyyli-
30 L-proliinin valmistamiseksi

- (Trans)-4-sykloheksyyli-L-proliinia valmistettiin
5-hydroksimetyyli-2-pyrrolidonista käyttämällä esimerkissä
1 kuvattua menetelmää, mutta käyttämällä seuraavaa mene-
telmää (2S-trans)-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolin
35 valmistamiseksi (R)-tetrahydro-3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo-
[1,2-c]oksatsol-5-onista:

Di-isopropyyliamiinia (12,9 ml) kuivassa tetrahydrofuraanissa (250 ml) jäähdytettiin -20°C:seen ja n-butyylililitiumia (37,2 ml, 2,73 molaarista) lisättiin sekoittaen ja lämpötila pidettiin noin -20°C:ssa. (R)-tetrahydro-3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia (18,7 g) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin liuokseen -78°C:n lämpötilassa ja sekoitettiin 30 min. 3-bromisyklohekseniä (15,3 ml) lisättiin puhtaana liuoksena -78°C:n lämpötilassa ja lämpötila saatettiin -20°C:ksi ja pidettiin tässä lämpötilassa 2,5 tuntia. Reaktioseos kaadettiin jäämurskan ja veden (noin 300 ml) päälle, kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin käyttäen etyyliasetaattia (3 x 100 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi pestiin jääkylmällä 2-%:isella kloorivetyhapon vesiliuoksella (2 x 50 ml), vedellä (2 x 50 ml) ja suolavedellä (1 x 50 ml) ja kuivattiin natriumsulfaattilla. Liuotin poistettiin pyöröhaihduttimessa, jolloin saatiin 27,0 g (3R-cis)-6-(2-sykloheksenyyli)-tetrahydro-3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia paksumana öljynä. TLC: silikageeli, etyyliasetaatti/heksaani, osoitti suuren pisteen kohdassa $R_f = 0,65$ ja varjoja sen ylä- ja alapuolella. Tätä raakaa materiaalia käytettiin seuraavaan vaiheeseen puhdistamatta edelleen.

Liuosta, jossa oli (3R-cis)-6-(2-sykloheksenyyli)-tetrahydro-3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin litiumalumiinihydridin (0,2 g) suspensioon tetrahydrofuraanissa (15 ml) ja lisäyksen jälkeen seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 30 min. Kylläistä natriumsulfaattiliuosta lisättiin tiipottain hyvin varovaisesti ja hitaasti voimakkaasti sekoitettuun, jääkylmään reaktioseokseen kunnes muodostui harmaa rakeinen sakka (noin 1 ml). Reaktioseos laimennettiin tetrahydrofuraanilla (25 ml) ja vedetöntä natriumsulfaattia (noin 10 g) lisättiin, sekoitettiin hyvin ja suodatettiin Celite-levyn läpi. Liuottimet haihdutettiin, jolloin saatiin paksua öljyä (0,95 g), joka liuotettiin 10 ml:aan etyyliasetaattia ja laimennettiin 20 ml:lla jäätikkahappoa. Palladiumia hiilellä (10 %, 0,2 g) lisät-

tiin, ja hydrattiin Parr-ravistimessa 3 bar'in (45 psi.)
paineessa. Käytetty menetelmä oli sama kuin esimerkissä 1,
ja saatiin 0,34 g analyytisesti puhdasta (2S-trans)-4-
sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolia.

5

Esimerkki 3Vaihtoehtoinen menetelmä (trans)-4-sykloheksyyli-
L-proliinin valmistamiseksi

10

(Trans)-4-sykloheksyyli-L-proliinia valmistettiin
5-hydroksimetyyli-2-pyrrolidonista käyttämällä esimerkissä
1 kuvattua menetelmää, mutta käyttämällä seuraavaa mene-
telmää (2S-trans)-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolia
valmistamiseksi (R)-tetrahydro-3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo-
[1,2-c]oksatsol-5-onista:

15

Kaliumheksametyylidisilatsaania (7,6 ml, 0,656 mo-
laarista) lisättiin suspensioon, jossa oli litiumkloridia
(0,21 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) -30°C:n läm-
pötilassa ja sekoitettiin 10 min, jolloin kaikki kiinteät
aineet menivät liuokseen. Liuosta, jossa oli (R)-tetrahydro-
3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia (1,0 g)
20 tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin ja sekoitettiin 30
min -30°C:ssa. 3-bromisyklohekseeniä (0,9 g) lisättiin, ja
reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia -20°C:n lämpötilassa;
kaikki lähtöaine käytettiin. Esimerkin 2 kaltaisella uut-
tokäsittelyllä saatiin 1,40 g (3R-cis)-6-(2-sykloheksenyy-
25 li)-tetrahydro-3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsolia,
jota käytetään seuraavaan vaiheeseen puhdistamatta edel-
leen.

30

(2S-trans)-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolia
valmistettiin (3R-cis)-6-(2-sykloheksenyyli)-tetrahydro-
3-fenyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsolista käyttäen esi-
merkissä 2 kuvattua menetelmää.

Esimerkki 4

Vaihtoehtoisia menetelmiä (trans)-4-sykloalkyyli-L-proliinin valmistamiseksi

A) (R)-tetrahydro-3,3-dimetyyli-3H,5H-pyrrolo-[1,2-c]oksatsol-5-oni

Menetelmä I

Seosta, jossa oli 5-hydroksimetyyli-2-pyrrolidonia (0,3 g) ja 2,2-dimetoksipropania (2 ml) dikloorimetaanis-
sa, kuumennettiin palautusjäähdyttään p-tolueenisulfoni-
happokiteen (noin 10 mg) läsnäollessa 20 tuntia. Vesiuu-
tosta ja liuottimen haihdutuksesta saatiin 0,18 g (R)-tet-
rahydro-3,3-dimetyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia
öljynä. TLC osoitti yksittäisen pisteen kohdassa $R_f = 0,6$
(etyyliasetatti).

Menetelmä II

Seosta, jossa oli 5-hydroksimetyyli-2-pyrrolidonia (0,4 g),
asetonia (5 ml) ja p-tolueenisulfonihappoa (noin 10 mg),
kuumennettiin palautusjäähdyttään 20 ml:ssa bents-
eeniä 20 tuntia Dean-Stark-vedenerottimen kanssa. Reaktio-
seoksen käsittelyn jälkeen tislauksesta (kp. 70 - 75°C;
0,5 mmHg:n paineessa) saatiin 0,2 g (R)-tetrahydro-3,3-
dimetyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia öljynä.

Menetelmä III

Liuosta, jossa oli 5-hydroksimetyyli-2-pyrrolidonia (3,0 g)
100 ml:ssa dikloorimetaania, jäähdytettiin jäähau-
teessa ja jauhattua kuparibromidia (0,1 g) lisättiin. 2-
dimetoksipropeenä (2,0 g) 10 ml:ssa dikloorimetaania li-
sättiin tipoittain ja lisäyksen jälkeen jäähdytyshaude
poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpöti-
lassa 1 tunti ja palautusjäähdyttään 3 tuntia. Uutosta ja
tislauksesta saatiin 2,8 g (R)-tetrahydro-3,3-dimetyyli-
3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia öljynä.

B) (3R)-6-(2-sykloheksenyli)-tetrahydro-3,3-dime-
tyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-oni

Liuokseen, jossa oli litiumdi-isopropyyliamidia (valmistettu
24,45 ml:sta di-isopropyyliamiinia ja 70,5 ml:sta n-butyylilitiumia
350 ml:ssa tetrahydrofuraania),

lisättiin 27,0 g (R)-tetrahydro-3,3-dimetyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania sekoittaen ja jäähdyttäen -78°C:ssa. Kun oli sekoitettu 0,5 tuntia, lisättiin 3-bromisyklohekseniä (29 ml) tipoit-
5 tain, ja lisäyksen jälkeen reaktiolämpötila nostettiin -10°C:seen. Sekoitusta jatkettiin kunnes reaktio päättyi (noin 0,5 tuntia). Vesiuutosta saatiin 4,15 g (3R)-6-(2-sykloheksenyyli)-tetrahydro-3,3-dimetyyli-3H,5H-pyrrolo-
[1,2-c]oksatsol-5-onia viskoosina öljynä, joka antoi yhden
10 pisteen TLC:llä kohdassa $R_f = 0,7$ (etyyliasetatti/heksaani, 4:1).

C) (2S-trans)-4-sykloheksyyli-5-okso-2-pyrrolidiinimetanoli

Menetelmä I

15 (3R)-6-(2-sykloheksenyyli)-tetrahydro-3,3-dimetyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia (5,8 g) liuotettiin 100 ml:aan etyyliasetattia, 0,5 g 5-%:ista palladiumia hiilellä lisättiin ja seosta hydrattiin, jolloin saatiin
20 (3R)-6-(sykloheksyyli)-tetrahydro-3,3-dimetyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia. Tämä liuotettiin 50 ml:aan tetrahydrofuraania ja 20 ml 20-%:ista kloorivetyhappoa lisättiin. Kun oli sekoitettu 1 tunti huoneen lämpötilassa, uutto ja kiteytys antoivat 4,0 g (2S-trans)-4-sykloheksyyli-5-okso-2-pyrrolidiinimetanolia.

25 Menetelmä II

(3R)-6-(2-sykloheksenyyli)-tetrahydro-3,3-dimetyyli-3H,5H-pyrrolo[1,2-c]oksatsol-5-onia hydrattiin käyttäen
20 ml 20-%:ista kloorivetyhappoa, jolloin saatiin (2S-trans)-4-(2-sykloheksenyyli)-2-pyrrolidiinimetanolia, joka antoi hydrattaessa (kuten menetelmässä I) 4,0 g (2S-trans)-4-sykloheksyyli-5-okso-2-pyrrolidiinimetanolia; sp.
30 96 - 97°C. $[\alpha]_D^{25} = +35,5^\circ$ (c = 1, kloroformi).

Analyysi: Laskettu: C 67,01 H 9,64 N 7,11

Saatu: C 66,76 H 9,74 N 7,04

D) (2S-trans)-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanoli

Menetelmä I

5 Liuokseen, jossa oli litiumalumiinihydridiä (0,8 g)
50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin (2S-trans)-4-sykloheksyyli-5-okso-2-pyrrolidiinimetanolia (2,0 g) 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisäyksen jälkeen seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia, jäähdytettiin 0°C:n lämpötilaan, huuhdottiin etyyliasetaatilla ja sen
10 jälkeen kylläisellä natriumsulfaattiliuoksella, suodatettiin ja suodos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla. Liuottimen poisto ja kiteytys antoi 0,7 g (2S-trans)-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolia valkeina kiteinä, sulamispiste 98 - 99°C.

15 Menetelmä II

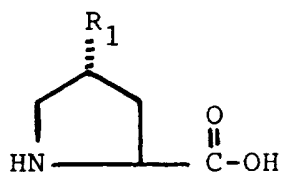
Liuokseen, jossa oli (2S-trans)-4-sykloheksyyli-5-okso-2-pyrrolidiinimetanolia (0,25 g) 10 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,37 ml boraanimetyylisulfidia ja reaktioseosta käsiteltiin laimealla kloorivetyhapolla ja
20 sen jälkeen regeneroitiin natriumhydroksidilla, jolloin saatiin 0,2 g raakaa tuotetta.

E) (trans)-4-sykloheksyyli-L-proliini

Liuokseen, jossa oli Jones-reagenssia (2 ml), lisättiin rikkihappoa (0,5 ml) ja etikkahappoa (2,5 ml).
25 (2S-trans)-4-sykloheksyyli-2-pyrrolidiinimetanolia (0,5 g) 5 ml:ssa etikkahappoa lisättiin edellä mainittuun liuokseen ja lisäyksen jälkeen sitä sekoitettiin huoneen lämpötilassa 15 min. Reaktioseos suodatettiin Celite-levyn läpi ja pestiin 10 ml:lla etikkahappoa. Isopropyylialkoholia
30 (2 ml) lisättiin suodokseen, sekoitettiin hyvin ja kirkas liuos dekantoitiin ja konsentroitiin paksuksi öljyksi. Öljy liuotettiin 5 ml:aan vettä ja pH säädettiin arvoon 6,0 lisäämällä konsentroitua ammoniumhydroksidia. Saatu sakka suodatettiin, pestiin 5 ml:lla vettä ja ylimäärällä
35 eetteriä ja vakuumikuivattiin, jolloin saatiin 0,42 g (trans)-4-sykloheksyyli-L-proliinia vaaleanpunaisena kiinteänä aineena, joka kiteytyi metanolista värittömiksi kiteiksi.

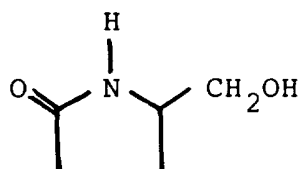
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 4-substituoidun proliinijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava VI



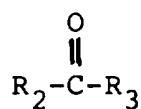
(VI)

t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava II



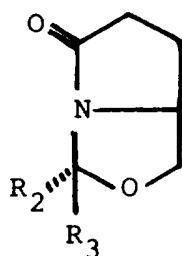
(II)

saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava VII



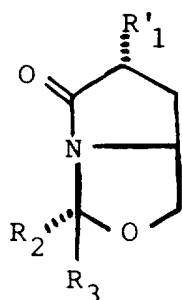
(VII)

jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava III



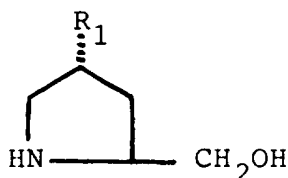
(III)

tämä yhdiste alkyloidaan, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava IV



(IV)

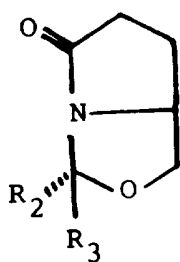
tätä yhdistettä käsitellään pelkistysaineella tai se hydrolysoidaan ja pelkistetään, ja ryhmä R'_1 , joka on sykloalkenyyl, hydrataan katalyyttisesti, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava V



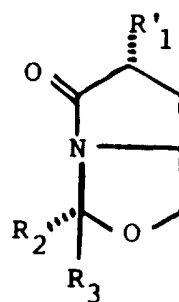
(V)

ja tämä yhdiste hapetetaan edullisesti Jones-hapetuksella, jolloin saadaan haluttua proliinia, jolla on kaava VI, jolloin R_1 on sykloalkyyli, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia; R'_1 on sykloalkenyyl, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia; R_2 on alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai fenyyli ja R_3 on vety tai alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

2. Yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on kaava III tai IV



(III)

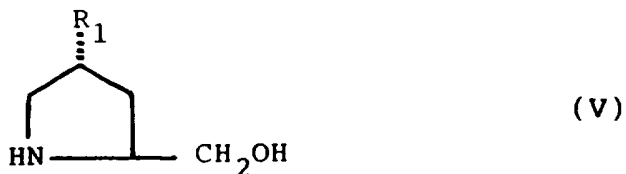


(IV)

joissa R'_1 on sykloalkenyyl, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia; R_2 on alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai fenyyli; ja R_3 on vety tai alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R'_1 on 2-sykloheksenyyli, R_2 on fe-
nyyli ja R_3 on vety.

4. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on
5 kaava V

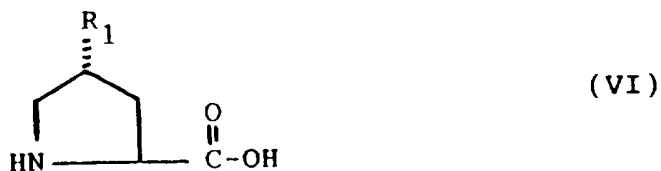


10 jossa R_1 on sykloalkyyli, jossa on 5 tai 6 hiiliatomia.

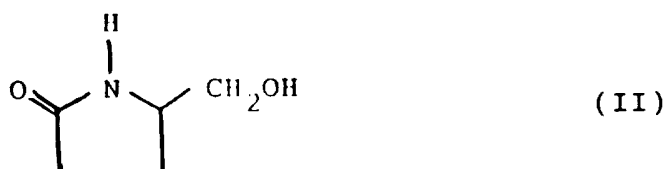
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että R_1 on sykloheksyyli.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett 4-substituerat prolinderivat med formeln VI



10 k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln II



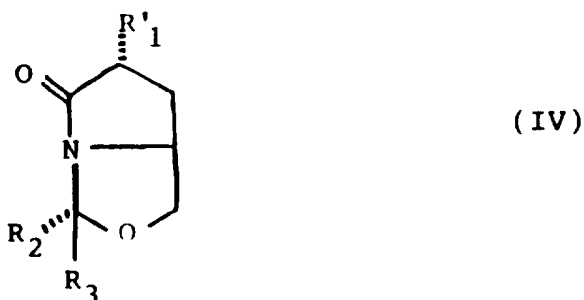
med en förening med formeln VII



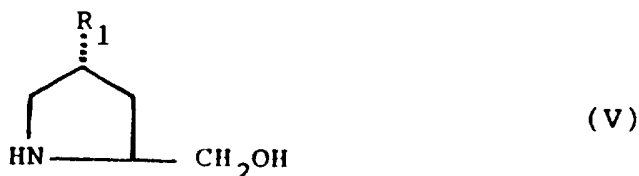
varvid erhålls en förening med formeln III



30 alkylerar denna förening, varvid erhålls en förening med formeln IV

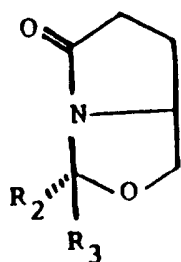


behandlar denna förening med ett reduktionsmedel eller hydrolyserar och reducerar den, och hydrerar katalytiskt gruppen R'_1 som är cykloalkenyl, varvid erhålls en förening med formeln V

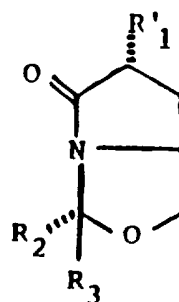


10 och oxiderar denna förening företrädesvis genom Jones-oxidering, varvid erhålls det önskade prolinet med formeln VI, varvid R_1 är cykloalkyl med 5 eller 6 kolatomer; R'_1 är cykloalkenyl med 5 eller 6 kolatomer; R_2 är alkyl med 1 - 4 kolatomer eller fenyl; och R_3 är väte eller alkyl med 1 - 4 kolatomer.

2. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att den har formeln III eller IV



(III)



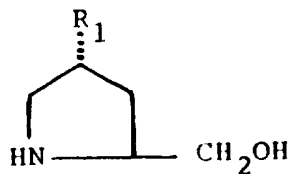
(IV)

25 vari R'_1 är cykloalkenyl med 5 eller 6 kolatomer; R_2 är alkyl med 1 - 4 kolatomer eller fenyl; och R_3 är väte eller alkyl med 1 - 4 kolatomer.

30 3. Förening enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att R'_1 är 2-cyklohexenyl, R_2 är fenyl och R_3 är väte.

4. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att den har formeln V

5



(V)

10 vari R₁ är cykloalkyl med 5 eller 6 kolatomer.

5. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att R₁ är cyklohexyl.