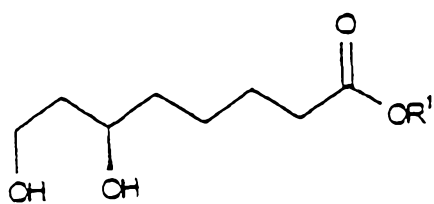


4377D

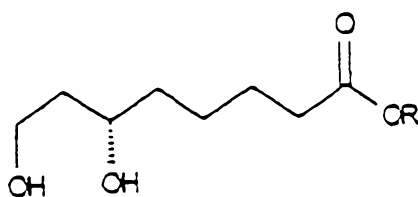
Eljárás enantiomér<sup>t</sup>ikusan tiszta, 6,8-dihidroxi-oktánsav-észterek aszimmetrikus katalitikus hidrogénezéssel történő előállítására

## Kivonat

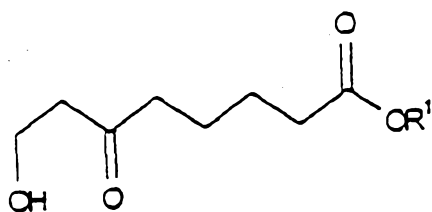
A találmány tárgya eljárás (R)-(I) és (S)-(I) általános képletű vegyületek – a képletben  $R^1$  jelentése 1-20 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 7-12 szénatomos aralkilcsoport vagy pedig egy- vagy kétgyűrűs arilcsoport – előállítására. Az eljárás során egy (II) általános képletű ketont – a képletben  $R^1$  jelentése a fenti – aszimmetrikus hidrogénezésnek vetnek alá.



(R)-(I)



(S)-(I)



(II)

Hath.

1503/03

17070

4377D

A1

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

### Eljárás enantiomerikusan tiszta, 6,8-dihidroxi-oktánsav-észterek aszimmetrikus katalitikus hidrogénezéssel történő előállítására

A találmány tárgya új eljárás enantiomerikusan tiszta, (R)-(I) és (S)-(I) általános képletű 6,8-dihidroxi-oktánsav-észterek – a képletben  $R^1$  jelentése 1-20 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 7-12 szénatomos aralkil- vagy egy- vagy kétgyűrűs arilcsoport – előállítására.

A találmány tárgyát képezik továbbá a (II) és a (III) általános képletű új vegyületek, amelyek kiindulási anyagként vagy közbenső termékként használhatók fel az (R)-(I) és az (S)-(I) általános képletű vegyületek szintézisében.

Az (R)-(I) és az (S)-(I) általános képletű vegyületek ismertek. Mindkét vegyületcsoportot elsősorban közbensőtermékként alkalmazzák a (IV) képletű, enantiomerikusan tiszta  $\alpha$ -liposav és származékai előállítására. Az  $\alpha$ -liposav 1,2-ditiolán-3-pentánsav (tioktilsav).

Az  $\alpha$ -liposav (R)-(+)-(IV) képletű (R)-enantiomerje egy természetes anyag, amely kis koncentrációban gyakorlatilag minden állati és növényi sejtben megtalálható. Az  $\alpha$ -liposavnak döntő szerepe van koenzimként az  $\alpha$ -keto-karbonsavak (pl. piruvinsav) oxidatív dekarboxilezésében. Az  $\alpha$ -liposav gyógyászatilag aktív és gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító (antinociceptív, analgetikus), valamint sejtvédő tulajdonságokkal bír. A racém  $\alpha$ -liposav egyik jelentős orvosi indikációja a

diabetikus polineuropátia kezelése. Újabb eredmények szerint (A. Baur és munkatársai, *Klin. Wochenschr.*, 1991., 69., 722., J. P. Merin és munkatársai, *FEBS Lett.*, 1996., 394., 9.) az  $\alpha$ -liposav jelentőséggel bírhat a HIV-1 és a HTLV IIIB vírusok okozta betegségek legyőzésében.

Az  $\alpha$ -liposav tiszta, optikailag aktív izomerjei (R- és S-alakok, azaz (R)- $\alpha$ -liposav és (S)- $\alpha$ -liposav) esetében, ellentétben a racemáttal, az (R)-enantiomer elsősorban gyulladásgátló hatású, és az (S)-enantiomer elsősorban fájdalomcsillapító hatású (EP 0 427 247 számú szabadalmi leírás, 1990. 11. 08.). A két enantiomert szintén különböző farmakokinetikus tulajdonságokkal rendelkezőnek találták (R. Hermann és munkatársai, *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 1996., 4, 167.; G. Raddatz és H. Bisswanger, *J. Biotechnol.*, 1997., 58, 89.; T. M. Hagen és munkatársai, *FASEB J.*, 1999., 13, 411.). A tiszta enantiomerek előállítására ezért nagy jelentőségű.

Az enantiomerikusan tiszta  $\alpha$ -liposavak előállítására szolgáló ismert eljárások közé tartoznak a racémát  $\alpha$ -liposav vagy perkurzorainak a hasítása, a királis adalékanyagokkal végzett aszimmetrikus szintézisek, a természetben előforduló, optikailag aktív kiindulási anyagok felhasználásával végzett un. királis „pool” szintézisek, és a mikrobiológiai szintézisek (J. S. Yaav és munkatársai, *J. Sci., Ind. Res.*, 1990., 49., 400.; és E. Walton és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955., 77., 5144.; Acker D. S. és W. J. Wayne, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957., 79., 6483.; L. G. Chebotareva és A. M. Yurkevich, *Khim.-Farm. Zh.*, 1980., 14., 92.; A. S. Gopalan és munkatársai, *Tetrahedron Lett.*, 1989., 5705.; A. G. Tolstikov és munkatársai, *Bioorg. Khim.*, 1990., 16., 1670.; L. Dasaradhi és munkatársai, *J. Chem. Commun.*, 1990., 729.; A. S. Gopalan és munkatársai, *J. Chem. Perkin Trans.*, 1 1990., 1897.; EP 0 487 986 A2 számú közzétett szabadalmi bejelentés, 1990. 11. 14.; R. Bloch és munkatársai, *Tetrahedron*, 1992., 48., 453.; B. Adger és munkatársai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1563; DE-OS 19533881.1 számú közzétételi irat, 1995. 09. 13.; DE-OS 1 953 3882.1 számú közzétételi irat, 1995. 08.13; Y. R. Santosh Laxmi és D. S. Iyengar, *Synthesis*, 1996., 594.; M. Bezbarua és munkatársai, 1996, 1289; N. W. Fadnavis és munkatársai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997., 8., 337.; N. W. Fadnavis és munkatársai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998., 9., 4109.; S. Lee és Y. Ahn, *J. Korean Chem. Soc.*, 1999., 43.,

128.).

A fenti eljárások közül az  $\alpha$ -liposav optikailag aktív  $\alpha$ -metil-benzil-aminnal alkotott diasztereomer sóinak a képzése útján végzett racemát hasítás (DE-OS 4137773.7, 1991. 11. 16 és a DE-OS 4427079.8, 1994. 07. 30. számú nyilvánosságra hozatali irat) képviseli az eddig leggazdaságosabb eljárásváltozatot. Mint-hogy azonban a racemát elkülönítése a szintézislánc utolsó lépéséig nem történik meg, nagy hozam nem érhető el.

Az enantiomerikusan tiszta  $\alpha$ -liposav előállítására szolgáló ismert kemokatalitikus, aszimmetrikus eljárások (DE-OS 3629116.1, 1986.08. 27., és DE-OS 19709069.1, 1997. 03. 06. számú nyilvánosságra hozatali irat; R. Zimmer és munkatársai, *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 879) gazdaságtalanok, mert drága kiindulási anyagokat használnak.

A találmány célul tűzte ki ezért az (R)-(I) és (S)-(I) általános képletű 6,8-dihidroxi-oktánsav-észterek – amelyek az  $\alpha$ -liposav két enantiomerjéhez vezetnek – olyan előállítását, amely kémiai és optikai térszerkezetileg nagy hozamot biztosít, olcsó kiindulási anyagok felhasználásával.

A találmány szerint ezt úgy érjük el, hogy a (II) általános képletű 8-hidroxi-6-oxo-oktánsav-észtereket – amely képletben  $R^1$  jelentése 1-20 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 7-12 szénatomos aralkil- vagy pedig egy- vagy kétgyűrűs arilcsoport – ruténiumból és optikailag aktív foszfinokból álló komplexek jelenlétében aszimmetrikus kemokatalitikus hidrogénezésnek vetjük alá.

A (II) általános képletű vegyületek újak és a (III) általános képletű 7,8-epoxi-6-oxo-oktánsav-észterek szelektív hidrogénezésével állíthatók elő, előnyösen platina, palládium vagy nikkel katalizátor jelenlétében.

A (III) általános képletű 7,8-epoxi-6-oxo-oktánsav-észterek, amelyek szintén újak, az (V) általános képletű 6-oxo-7-oktánsav-észterekből nagy hozammal állíthatók elő, előnyösen nátrium-perkarbonát felhasználásával metanolban. Az (V) általános képletű vegyületek ismertek, és 8-klór-6-oxo-oktánsav-észterekből hidrogén-klorid eliminációval állíthatók elő, amelyeket olcsó kiindulási anyagként alkalmaznak a racém  $\alpha$ -liposav szokásos, az A) reakcióvázlaton bemutatott szintézise során (M. W. Bullock és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954., 76, 1828.).

Alternatív módon az (I) általános képletű racém 6,8-dihidroxi-oktánsav-

észterek a szekunder hidroxilcsoport térszelektív oxidációjával, előnyösen nátrium-hipoklorit felhasználásával, ecetsavban, átalakíthatók (II) általános képletű vegyületekké. Az (I) általános képletű racém 6,8-dihidroxi-oktánsav-észterek előállítására ismert és egyébek között butadiénből és ecetsavból kiindulva valósítható meg (J. Tsuji és munkatársai, J. Org. Chem., 1978., 43., 3606.).

A ruténium-difoszfín-komplexek különösen jelentős katalizátorai a (II) általános képletű vegyületek aszimmetrikus katalitikus hidrogénezésének. A ruténium-komplexek jellemző, de nem korlátozó példái az alábbi (VI)-(XII) általános képletű vegyületek

$[\text{RuHal}_2\text{D}]_n(\text{L})_x$	(VI)
$[\text{RuHalAD}]^+\text{Y}^-$	(VII)
$\text{RuD}_n\text{OOCR}^2\text{OOCR}^3$	(VIII)
$[\text{RuH}_x\text{D}_n]^{m+}\text{Y}_m^-$	(IX)
$[\text{RuHal}(\text{PR}^4_2\text{R}^5)\text{D}]^{2+}\text{Hal}_2^-$	(X)
$[\text{RuH}\text{HalD}_2]$	(XI)
$[\text{Dru}(\text{acac})_2]$	(XII),

ahol

acac jelentése acetyl-acetonát;

D jelentése (XIII) általános képletű difoszfín;

Hal jelentése halogén-, különösen jód-, klór- vagy brómatom;

$\text{R}^2$  és  $\text{R}^3$  jelentése azonos vagy eltérő és legfeljebb 9-, előnyösen legfeljebb 4-szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben halogén-, különösen fluor-, klór- vagy brómatommal helyettesített, vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, vagy legfeljebb 4-szénatomos  $\alpha$ -amino-alkil-csoport, vagy  $\text{R}^2$  és  $\text{R}^3$  együtt egy legfeljebb 4-szénatomos alkilidencsoportot alkot;

$\text{R}^4$  és  $\text{R}^5$  jelentése azonos vagy eltérő és adott esetben helyettesített fenilcsoport, amely előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal van helyettesítve;

Y jelentése Cl, Br, I,  $\text{ClO}_4$ ,  $\text{BF}_4$  vagy  $\text{PF}_6$ ;

A jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített benzolgyűrű, így p-cimolcsoport;

L jelentése semleges ligandum, így aceton, valamilyen tercier amin vagy dimetil-formamid;

n és m értéke 1 vagy 2;

x értéke 0 vagy 1;

ahol a (IX) általános képletben n értéke 1 és m értéke 2 abban az esetben, ha x értéke 0, és n értéke 2 és m értéke 1 abban az esetben, ha x értéke 1.

A (VI)-(XII) általános képletű komplexek önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő (a (VI) és (XI) általános képletű komplexek: EP 174 057 számú szabadalmi leírás és J. P. Genet és munkatársai, Tetrahedron Asymmetry, 1994., 5., 675.; (VII) általános képletű komplexek: EP 366 390 számú szabadalmi leírás; (VII) általános képletű komplexek: EP 245959 és EP 272787 számú európai szabadalmi leírás; (IX) általános képletű komplexek: EP 256 634 számú szabadalmi leírás; (X) általános képletű komplexek: EP 470 756 számú szabadalmi leírás; (XII) általános képletű komplexek: P. Stahly és munkatársai, Organometallics, 1993., 1467.).

Optikailag aktív difoszfín ligandumként a (XIII) általános képletű vegyületeket alkalmazzuk, amelyek képletében

Q jelentése 2-24 szénatomos és adott esetben 1-4 heteroatommal, előnyösen O, S, N és Si atommal rendelkező csoport, amely összekapcsolja a két P atomot, és amelyet legalább két szénatom és adott esetben 1-4 heteroatom képez;

$R^6$ - $R^9$  jelentése azonos vagy eltérő és 1-18 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil- vagy 6-12 szénatomos arilcsoport.

Különösen előnyös királis difoszfínok példái az alábbi ligandumok, amelyeket tiszta enantiomer formában alkalmazunk: (XIV) képletű vegyület; BINAP: (XV) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =fenilcsoport; tolil-BINAP: (XV) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =p-toluilcsoport; BIMOP: (XVI) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =fenil-,  $R^2=R^4$ =metil-,  $R^3$ =metoxicssoport; FUPMOP: (XVI) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =fenil-,  $R^2=R^4$ = $CF_3$ ,  $R^3$ =metoxicssoport; BIFUP: (XVI) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =fenil-,  $R^2=R^4$ = $CF_3$ ,  $R^3$ =H; BIPHEMP: (XVI) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =fenil-,  $R^2=R^3$ =H,  $R^4$ =metilcsoport; MeO-BIPHEP: (XVI)

általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =fenil-,  $R^2=R^3=H$ ,  $R^4$ =metoxicsoport; BICHEP: (XVI) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1=c-C_6H_{11}$ ,  $R^2=R^3=H$ ,  $R^4$ =metilcsoport; Me-DuPHOS: (XVII) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =metilcsoport; Et-DuPHOS: (XVII) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =etilcsoport; BIBFUP: (XVIII) képletű vegyület; Me-BPE: (XIX) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =metilcsoport; iPr-BPE: (XIX) általános képletű vegyület, amely képletben  $R^1$ =izopropilcsoport; és a CHIRAPHOS: (XX) képletű vegyület.

Az egyszerűség kedvéért racém szerkezetként megadott fenti ligandumok olyan vegyületek, amelyek enantiomerikusan tiszta formában ismertek (BINAP: R. Noyori és munkatársai, J. Am. Chem. Soc., 1980., 102, 7932.; BIMOP, FUPMOP, BIFUP: M. Murata és munkatársai, Synlett, 1991., 827.; BIBHEMP: R. Schmid és munkatársai, Helv. Chim. Acta, 1998., 71, 697.; MeO-BIPHEP: R. Schmid és munkatársai, Helv. Chim. Acta, 1991, 74, 370; BICHEP: A. Miyashita és munkatársai, Chem. Lett., 1989., 1849.; DuPHOS: M. Burk és munkatársai, Organometallics, 1990., 9, 2653.; BPE: M. Burk és munkatársai, J. Am. Chem. Soc., 1995., 117, 4423.; BIBFUP: EP 643 065 számú szabadalmi leírás; CHIRAPHOS: B. Bosnich és munkatársai, J. Am. Chem. Soc., 1997., 99, 6262.; XIV: WO 96/01831 számon közzétett nemzetközi bejelentés).

A (II) általános képletű vegyületek fentiekben leírt, (VI)-(XII) általános képletű, optikailag aktív ruténium-difoszfín komplexek jelenlétében történő, aszimmetrikus hidrogénezése megfelelő, az adott reakciókörülmények között közbös, szerves oldószerben valósítható meg. Említést érdemelhetnek ilyen oldószerként az alkoholok, így metanol vagy etanol, a klórozott szénhidrogének, így metilén-klorid vagy diklór-etán, a gyűrűs éterek, így tetrahidrofurán vagy dioxán, az észterek, így például etil-acetát, az aromás szénhidrogének, így benzol vagy toluol, vagy ezek keverékei, stb. Ha oldószerként alkoholt alkalmazunk, a lehetséges ketálképződés visszaszorítása céljából legfeljebb 10 térfogat% vizet adhatunk az oldathoz. A szubsztrátum koncentrációja előnyösen 5 és 50 térfogat% közötti, különösen 20 és 40 térfogat% közötti.

A reakciókat előnyösen körülbelül 10 °C és 140 °C közötti, különösen körülbelül 20 °C és 70 °C közötti hőmérsékleten és körülbelül 1 és 100 bar közötti, kü-

lönösen 4 és 50 bar közötti hidrogénnyomáson valósíthatjuk meg. A reakcióidő általában 2 óra és 48 óra közötti, leginkább 6 óra és 24 óra közötti. A (VI)-(XII) általános képletű komplexekben lévő ruténium és a (II) általános képletű, hidrogénezendő vegyületek mólaránya előnyösen körülbelül 0,001 és körülbelül 5 mol% közötti, előnyösebben körülbelül 0,005 és körülbelül 0,2 mol% közötti.

A reakcióban a kívánt, (I) általános képletű enantiomer a megfelelő konfigurációjú, (XIII) általános képletű, optikailag aktív difoszfín ligandum kiválasztásával kapható. Ennek megfelelően az (R)-(+)-BINAP használatával pl. (R)-(I) általános képletű vegyületeket kapunk, és az (S)-(-)-BINAP használatával az (S)-(I) általános képletű vegyület keletkezik.

(S)-(I) és (R)-(I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk az enantiomerikusan tiszta, (IV) képletű  $\alpha$ -liposavak ismert módon történő előállítására (J. D. Gopalan és munkatársai, *Tetrahedron Lett.*, 1985., 2535.):

- a) a vegyületeket szerves oldószerben szulfonsav-kloriddal és egy tercier nitrogén-bázissal (I) általános képletű biszulfonsav-észterre alakítjuk,
- b) ezt a vegyületet poláris oldószerben kénnel és egy alkálifém-szulfiddal reagáltatva  $\alpha$ -liposav-észtert képzünk, és
- c) kívánt esetben a kapott észtert a megfelelő, tiszta  $\alpha$ -liposav enantiomerré alakítjuk. Ebben az eljárásban az (R)-(I) általános képletű vegyülettel (S)-(-)- $\alpha$ -liposavat és az (S)-(I) általános képletű vegyülettel (R)-(+)- $\alpha$ -liposavat kapunk.

A találmány szerinti eljárással előállított (R)-(I) és (S)-(I), valamint az (R)-(+)-(IV) és az (S)-(-)-(IV) képletű vegyületek általában nagy enantiomer felesleggel rendelkeznek, ez 90 és 99% közötti optikai hozamnak felel meg.

Az enantiomer arányok közvetlenül megmérhetők optikailag aktív oszlopon végzett királis HPLC vagy GC vizsgálatokkal.

A találmány szerinti eljárással lehetségessé válik az enantiomerikusan tiszta, (I) általános képletű 6,8-dihidroxi-oktánsav-észterek ( $R^1$  jelentése 1-20 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 7-12 szénatomos aralkil- vagy pedig egy- vagy kétgyűrűs arilcsoport) gazdaságos módon és nagy kémiai, valamint optikai hozammal történő előállítása, amely intermediereként használható fel az enantiomerikusan tiszta, (IV) képletű  $\alpha$ -liposavak előállítására.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak, de nem korlá-

tozzák annak oltalmi körét.

### 1. példa

43,5 mg (0,087 mmol)  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ -t, 113,7 mg (0,183 mmol) (R)-BINAP-ot és 3 ml dimetil-formamidot argon alatt bemértünk egy 20 ml-es Schlenk-féle lombikba. A vörösesbarna színű szuszpenziót 10 percig melegítettük 100 °C-on. Az oldatot, amely ezt követően kitisztult, lehűtöttük és vákuumban ( $1,33 \cdot 10^2$  -  $0,133 \cdot 10^2$  Pa), 50 °C-on, élénk keverés közben, egy óra alatt bepároltuk. A visszamaradó, narancsbarna színű, szilárd anyagot 1 ml tetrahidrofuránban felfogtuk és ebben a formában használtuk fel Ru-(R)-BINAP katalizátorként az aszimmetrikus hidrogénezés során.

### 2. példa

43,5 mg (0,087 mmol)  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ -t, 113,7 mg (0,183 mmol) (S)-BINAP-ot és 3 ml dimetil-formamidot argon alatt bemértünk egy 20 ml-es Schlenk-féle lombikba. A vörösesbarna színű szuszpenziót 10 percig melegítettük 100 °C-on. Az oldatot, amely ezt követően kitisztult, lehűtöttük és vákuumban ( $1,33 \cdot 10^2$  -  $0,133 \cdot 10^2$  Pa), 50 °C-on, élénk keverés közben egy óra alatt bepároltuk. A visszamaradó, narancsbarna színű, szilárd anyagot 1 ml tetrahidrofuránban felfogtuk és ebben a formában használtuk fel Ru-(R)-BINAP katalizátorként az aszimmetrikus hidrogénezés során.

### 3. példa

Egy 100 ml-es autoklávba argon alatt bemértünk 3,8 g (20 mmol) 8-hidroxi-6-oxo-oktánsav-metil-észtert, az 1. példa szerint előállított Ru-(R)-BINAP katalizátor- oldatot és 20 ml oxigénmentes metanolt. A hidrogénezést 60 °C-on 20 óra hosszat végeztük, állandó 40 bar tiszta  $\text{H}_2$ -nyomáson és intenzív keverés mellett. Amikor a reakció lezajlott, az oldószert rotációs bepárló alkalmazásával ledesztilláltuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, így 3,2 g (85 %) (R)-6,8-dihidroxi-oktánsav-metil-észtert kaptunk, amely 96 % enantiomer felesleggel rendelkezett (királis GC-n mérve).

## 4. példa

Egy 100 ml-es autoklávba argon alatt bemértünk 3,8 g (20 mmol) 8-hidroxi-6-oxo-oktánsav-metil-észtert, az 1. példa szerint előállított Ru-(S)-BINAP katalizátor-oldatot és 20 ml oxigénmentes metanolt. A hidrogénezést 60 °C-on 20 óra hosszat végeztük, állandó 40 bar tiszta H<sub>2</sub>-nyomáson és intenzív keverés mellett. Amikor a reakció lezajlott, az oldószert rotációs bepárló alkalmazásával ledesztilláltuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, így 3,1 g (82 %) (S)-6,8-dihidroxi-oktánsav-metil-észtert kaptunk, amely 96 % enantiomer felesleggel rendelkezett (királis GC-n mérve).

## 5. példa

100 ml vizes nátrium-hipoklorit oldatot (10-13 % aktív klór) csepegtettünk szobahőmérsékleten, 45 perc alatt 16,6 g (87 mmol) 6,8-dihidroxi-oktánsav-metil-észterhez 200 ml jégcetben. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertük, majd 180 ml izopropanolt adunk hozzá a nátrium-hipoklorit felesleg elbontására és a keverést 10 percig folytattuk. Ezt követően a reakcióelegyet 1200 ml vízhez adtuk és metilén-kloriddal többször extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat hideg, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mostuk, nátrium-szulfáton megszáritottuk és az oldószert rotációs bepárlóban ledesztilláltuk. Ily módon 13,0 g (80 %) 8-hidroxi-6-oxo-oktánsav-metil-észtert kaptunk.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 23,4; 25,3; 34,0; 42,8; 45,2; 50,7; 57,9;  
174,1; 211,0.

## 6. példa

Egy 100 ml-es autoklávba argon alatt bemértünk 9,4 g (50 mmol) 7,8-epoxi-6-oxo-oktánsav-metil-észterrel, 0,4 g platina(IV)-oxid katalizátort és 50 ml etil-acetátot. A hidrogénezést 20 °C-on 16 órán át végeztük, állandó 50 bar tiszta H<sub>2</sub>-nyomáson és intenzív keverés mellett. Amikor a reakció lezajlott, az oldószert rotációs bepárló alkalmazásával ledesztilláltuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (szilikagél, etil-acetát/n-hexán), így 6,3 g (67 %) 8-hidroxi-6-oxo-oktánsav-metil-észtert kaptunk.

## 7. példa

Szobahőmérsékleten 13,9 g (82 mmol) 6-oxo-7-oktánsav-metil-észterhez 210 ml metanolban, 39,1 g (250 mmol) nátrium-perkarbonátot adtunk négy részletben, 2 óra alatt, keverés közben. Ezt követően a reakcióelegyet további egy óra hosszat kevertük szobahőmérsékleten, majd 1000 ml vízhez adtuk, és metilén-kloriddal többször extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, nátrium-szulfáton megszáritottuk, majd az oldószert rotációs bepárlón ledesztilláltuk. Ily módon 13,5 g (88 %) 7,8-epoxi-6-oxo-oktánsav-metil-észtert kaptunk.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21,8; 23,2; 32,4; 41,5; 50,1; 57,4; 66,5; 172,5; 207,4$ .

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (R)-(I) vagy (S)-(I) általános képletű vegyületek előállítására, amely képletben  $R^1$  jelentése 1-20 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 7-12 szénatomos aralkil- vagy egy egy- vagy kétgyűrűs arilcsoport, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű ketont, amelyben  $R^1$  jelentése a fenti, aszimmetrikus hidrogénezésnek vetünk alá.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aszimmetrikus hidrogénezést egy (VI)-(XII) általános képletű ruténium-difoszfín-komplex jelenlétében valósítjuk meg,

$[RuHal_2D]_n(L)_x$	(VI)
$[RuHalAD]^+Y^-$	(VII)
$RuD_nOOCR^2OOCR^3$	(VIII)
$[RuH_xD_n]^{m+}Y_m^-$	(IX)
$[RuHal(PR^4_2R^5)D]^{2+}Hal_2^-$	(X)
$[RuHHalD_2]$	(XI)
$[Dru(acac)_2]$	(XII),

amely képletekben

acac jelentése acetil-acetonát;

D jelentése (XIII) általános képletű difoszfín;

Hal jelentése halogén-, különösen jód-, klór- vagy brómatom;

$R^2$  és  $R^3$  jelentése azonos vagy eltérő és legfeljebb 9-, előnyösen legfeljebb 4-szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, különösen fluor-, klór- vagy brómatommal helyettesített, vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, vagy legfeljebb 4-szénatomos  $\alpha$ -amino-alkilcsoport, vagy  $R^2$  és  $R^3$  együtt egy legfeljebb 4-szénatomos alkilidencsoportot alkot;

$R^4$  és  $R^5$  jelentése azonos vagy eltérő és adott esetben helyettesített fenilcsoport, amely előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal van helyettesítve;

Y jelentése Cl, Br, I,  $ClO_4$ ,  $BF_4$  vagy  $PF_6$ ;

A jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített benzolgyűrű, így p-cimol;

L jelentése valamilyen semleges ligandum, így aceton, egy terciér amin vagy dimetil-formamid;

n és m értéke 1 vagy 2;

x értéke 0 vagy 1; ahol

a (IX) általános képletben n értéke 1 és m értéke 2 abban az esetben, ha x értéke 0, és n értéke 2 és m értéke 1 abban az esetben, ha x értéke 1

és optikailag aktív D difoszfín ligandumként (XIII) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, ahol a képletben

Q jelentése 2-24 szénatomos, és adott esetben 1-4 heteroatommal, előnyösen

O, S, N és Si atommal rendelkező csoport, amely összekapcsolja a két P atomot, és ezt a csoportot legalább két szénatom és adott esetben 1-4 heteroatom alkotja;

R<sup>6</sup>-R<sup>9</sup> jelentése azonos vagy eltérő és 1-18 szénatomos alkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil- vagy 6-12 szénatomos arilcsoportot képviselnek.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aszimmetrikus hidrogénezést körülbelül 10 °C és körülbelül 140 °C közötti hőmérsékleten és körülbelül 1 bar és 100 bar közötti nyomáson végezzük.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aszimmetrikus hidrogénezést 2 óra és 48 óra közötti reakcióidő alatt valósítjuk meg és a (VI)-(XII) általános képletű komplexekben a ruténium és a hidrogénezendő (II) általános képletű vegyület molaránya előnyösen körülbelül 0,001 és körülbelül 5 mol% közötti.

5. (II) általános képletű 8-hidroxi-6-oxo-oktánsav-észterek, amelyeknek a képletében R<sup>1</sup> jelentése 1-20 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 7-12 szénatomos aralkilcsoport vagy pedig egy- vagy kétgyűrűs arilcsoport.

6. (III) általános képletű 7,8-epoxi-6-oxo-oktánsav-észterek, amelyeknek a

képletében  $R^1$  jelentése 1-20 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil-, 7-12 szénatomos aralkilcsoport vagy pedig egy- vagy kétgyűrűs arilcsoport.

7. Eljárás (R)-(+)-(IV) képletű (R)-(+)- $\alpha$ -liposav előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti (II) általános képletű vegyületet aszimmetrikus hidrogénezéssel (S)-(I) általános képletű vegyületté alakítunk, és ezt a vegyületet ismert módon

a) szerves oldószerben szulfonsav-kloriddal és egy tercier nitrogén-bázissal (S)-(I) általános képletű biszszulfonsav-észterre alakítjuk,

b) az a) lépésben kapott vegyületet poláris oldószerben kénnel és egy alkálifém-szulfiddal reagáltatva (R)-(+)- $\alpha$ -liposav-észtert állítunk elő és

c) az észtert kívánt esetben (R)-(+)- $\alpha$ -liposavvá alakítjuk át.

8. Eljárás (S)-(-)-(IV) képletű (S)-(-)- $\alpha$ -liposav előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti (II) általános képletű vegyületet aszimmetrikus hidrogénezéssel (R)-(I) általános képletű vegyületté alakítunk, és ezt a vegyületet ismert módon

a) szerves oldószerben szulfonsav-kloriddal és egy tercier nitrogén-bázissal (R)-(I) általános képletű biszszulfonsav-észterre alakítjuk,

b) az a) lépésben kapott vegyületet poláris oldószerben kénnel és egy alkálifém-szulfiddal reagáltatva (S)-(-)- $\alpha$ -liposav-észtert állítunk elő és

c) az észtert kívánt esetben (S)-(-)- $\alpha$ -liposavvá alakítjuk át.

— 3 lap rajz —

Kash.

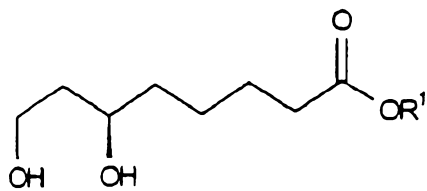
A meghatalmazott:

*T. U. S.*

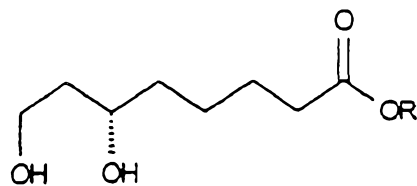
GÖDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ  
Szabadalmi és Védjegy Iroda  
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b  
Frankó dr. Maghyika Daisy  
szabadalmi ügyvivő

1503/03

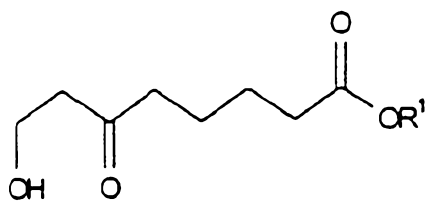
1/3



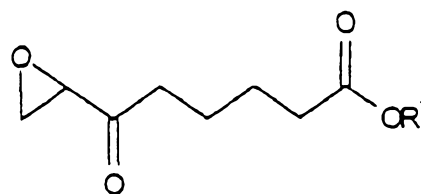
(R)-(I)



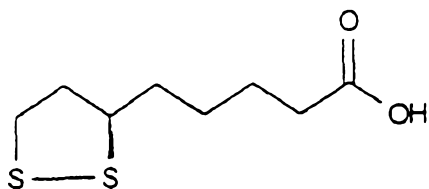
(S)-(I)



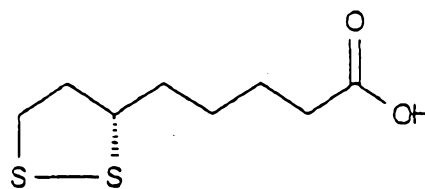
(II)



(III)



(R)-(+)-(IV)



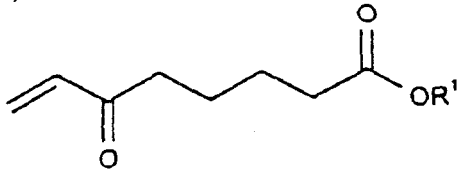
(S)-(-)-(IV)

1503/03

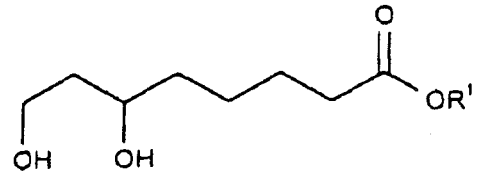
1744

2/3

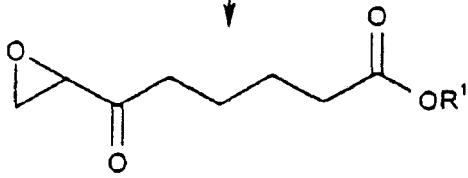
A)



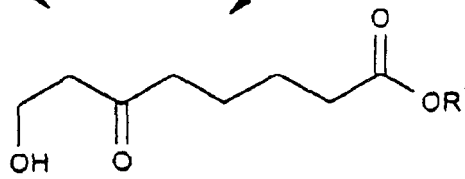
(V)



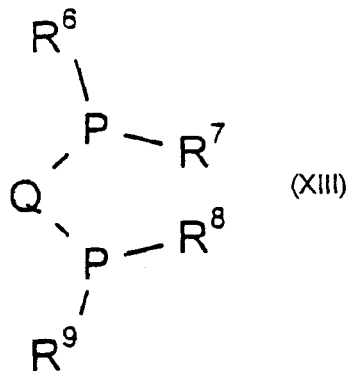
(I)

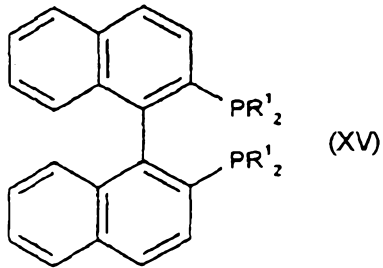


(III)



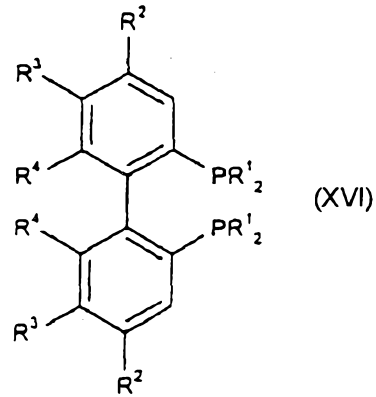
(II)





BINAP : R<sup>1</sup> = Phenyl

Tolyl-BINAP : R<sup>1</sup> = p-Tolyl



BIMOP : R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = Me, R<sup>3</sup> = OMe

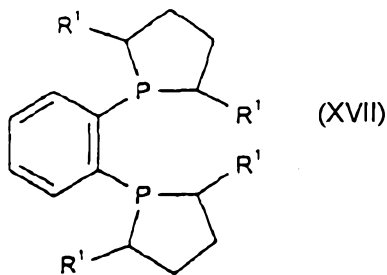
FUPMOP : R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = OMe

BIFUP : R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = H

BIPHEMP : R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me

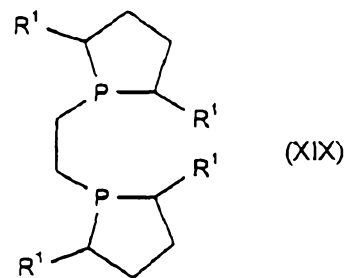
MeO-BIPHEP : R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe

BICHEP : R<sup>1</sup> = c-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me



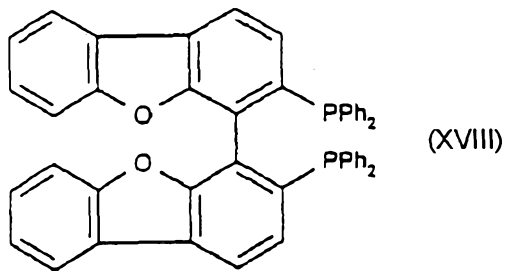
Me-DuPHOS : R<sup>1</sup> = Me

Et-DuPHOS : R<sup>1</sup> = Et

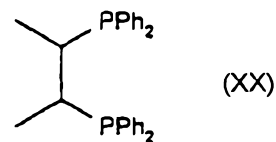
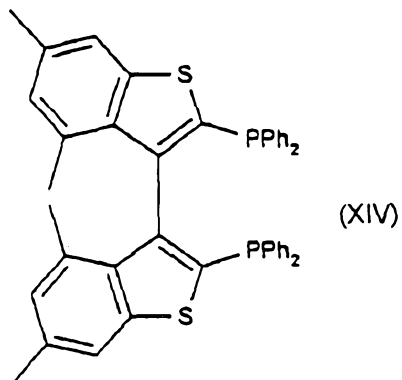


Me-BPE : R<sup>1</sup> = Me

iPr-BPE : R<sup>1</sup> = iPr



BIBFUP



CHIRAPHOS