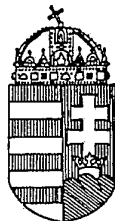


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 126 B

(21) A bejelentés száma: 5069/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 09. 29.
(30) Elsőbbségi adatok:
102 694 1987. 09. 30. US

(51) Int. Cl.⁵
C 07 F 9/32

(40) A közzététel napja: 1989. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:

Petrillo, Edward Wiliam, Pennington, New Jersey (US)
Karanewsky, Donald Steven, East Windsor,
New Jersey (US)
Thottathil, John K., Lawrenceville, New Jersey (US)
Heikes, James E., East Windsor, New Jersey (US)
Grosso, John A., Princeton Junction, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

E.R. Squibb and Sons Inc., Princeton,
New Jersey (US)

(54)

Eljárás foszfinsav-származékok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány az (IA) általános képletű vegyület –

R₁ fenil-alkil-csoport,

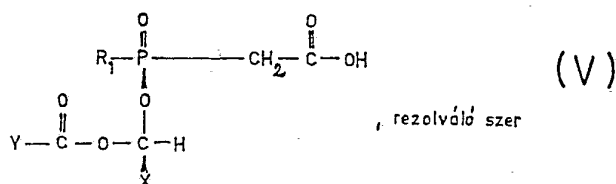
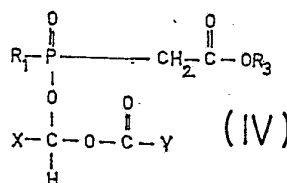
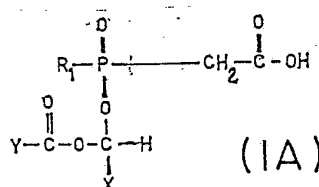
X alkilcsoport és

Y alkilcsoport –

(V) általános képletű sója előállítására vonatkozik.

Az eljárás szerint megfelelő foszfinsav-észtert halogén-észterrel reagáltatnak, a kapott (IV) általános képletű foszfinsav-észtert hidrogénezik, a racém párt egyet racém párokká szétválasztják, majd rezolváló-szerrel reagáltatják, és az (IA) általános képletnek megfelelő diasztereomert elkülönítik.

A vegyületek, intermedierek gyógyhatású vegyületek sztereoselektív szintéziséhez.



A találmány tárgya eljárás új foszfinsav-származékok előállítására.

Bizonyos, angiotenzin átalakító enzim inhibitorok előállítására használatos, (I) általános képletű foszfinsavvegyületek, sóik és sztereoizomerjeik előállítására alkalmas eljárást ismertet például a 4 337 201 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás – a képletben

R₁ jelentése kevés szénatomszámú alkil-, aril-, aril-alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, kevés szénatomszámú alkil- vagy aril-alkil-csoport,

X jelentése hidrogénatom, kevés szénatomszámú alkil- vagy fenilcsoport,

Y jelentése hidrogénatom, kevés szénatomszámú alkil-, fenil- vagy alkoxycsoport; vagy

X és Y jelentése együttesen $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CH-$ vagy 1,2-fenilénecsoport; és

n értéke 0 vagy 1.

Találmányunk (IA) általános képletű vegyületek (V) általános képletű új sói előállítási eljárására vonatkozik – a képletben

R₁ jelentése fenil-(2–6 szénatomos)alkil-csoport,

X jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

a rezolválószer egy optikailag aktív szerves amin.

Az eljárás során egy (II) általános képletű foszfinsav-észtert – a képletben R₃ jelentése hidrogenolízissel eltávolítható csoport, azaz benzilcsoport vagy helyettesített benzilcsoport, például (a) vagy (b) általános képletű csoport, amelyekben R₃' jelentése az o-, m- vagy p-helyzetben elhelyezkedő alkil-, alkoxi-, alkanoil-, fenil- vagy dialkil-amino-csoport – reagáltatunk egy (III) általános képletű halogén-észterrel – a képletben Hal jelentése klór- vagy brómatom, X és Y jelentése azonos a fentiekben meghatározottakkal – valamilyen szerves bázis jelenlétében, így (IV) általános képletű foszfinsav-észtert kapunk. Ezután a (IV) általános képletű foszfinsav-észtert hidrogénezük; a hidrogénezést hidrogénnel végezzük hidrogénező katalizátor, például aktív szénre felvitte palládium vagy egyéb, hagyományos palládium-katalizátor jelenlétében. Így racém pár elegyet (vagy 4 diasztereoizomerből álló elegyet) kapunk, amely (IA) általános képletű B-izomer, (IB) általános képletű A-izomer, (IC) általános képletű C-izomer és (ID) általános képletű D-izomer elegye. Ezt követően az (IA) és (IB) általános képletű vegyületekből álló racém elegyet elválasztjuk. Az elválasztást például átkristályosítással, például izobutil-acetát vagy metil-izobutil-eton alkalmazásával végezzük. A racém elegyet ezután rezolválószerrel, például L-kinkonidinnal vagy egyéb, hagyományos rezolválószerrel (optikailag aktív aminnal) rezolváljuk, és így (V) általános képletű rezolvált sókat kapunk. A rezolvált só, például az (VA) általános képletű kinkonidinsó ezután kezelhető valamilyen erős savval vagy sójával, például kálium-hidrogén-szulfáttal, sóssavval vagy kénsavval, hogy (IA) általános képletű sav keletkezzen.

A (II) általános képletű foszfinsav-észter és a (III) általános képletű halogén-észter reakciója kivitelezhe-

tő valamilyen szerves bázis és szerves oldószer jelenlétében. Ilyen bázisként alkalmazhatunk például trietil-amint, piridint, tripropil-amint, diaza-biciklo-undecént (DBU) vagy bármilyen, egyéb szokásosan alkalmazott, szerves bázist, előnyösen trietil-amint. Szerves oldószerként alkalmazhatunk például toluolt, kloroformot, acetonitrilt, diklór-metánt, etil-étert, tetrahydrofuránt vagy dioxánt, előnyösen toluolt. A reakció adott esetben valamilyen katalizátor, például tetrabutil-ammonium-szulfát és nátrium-jodid jelenlétében játszódik le.

A (II) általános képletű foszfinsav-észter mólaránya a (III) általános képletű vegyületre számolva (0,1:1)–(1:1), előnyösen (0,2:1)–(0,3:1), és a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciója 50–130 °C hőmérséklet-tartományban, 2–12 óra reakcióidő alatt játszódik le.

A (IV) általános képletű észter hidrogenolízisével, majd frakcionált kristályosításával kapott (IA) és (IB) racém elegyet rezolválószerrel, például L-kinkonidinnel vagy egyéb optikailag aktív aminnal, előnyösen L-kinkonidinnel kezelve rezolváljuk valamilyen szerves oldószer, például etil-acetát, etil-alkohol vagy tetrahydrofurán, előnyösen etil-acetát jelenlétében. A fenti reakció kivitelezését 25–80 °C hőmérséklet-tartományban, 2–12 óra reakcióidő alatt végezzük. A rezolválószer az (IA) és (IB) általános képletű racém elegyhez képest (2:1)–(0,2:1), előnyösen (1:1)–(0,5:1) mólarányban alkalmazzuk.

A (IV) általános képletű intermedier vegyületek és összes sztereoizomerjeik, például a (IVA) általános képletű vegyület, így a (IVA') képletű vegyület, valamint az (IA') általános képletű intermedier vegyületek és összes sztereoizomerjeik, például az (IA) általános képletű vegyület, így az (IA') képletű vegyület, és az (V) általános képletű vegyületek, például az (VA) általános képletű vegyület, így a (VA') képletű vegyület mindegyike új.

A (II) általános képletű foszfinsav-észter ismert vegyület, amelynek előállítása történhet például a 4 602 092 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással; a benzil-észter előállítása történhet például a 4 602 092 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 1. példájában ismertetett eljárással.

A (II) általános képletű foszfinsav-észter úgy is előállítható, hogy megfelelő foszfinsavvegyületet – R₃ hidrogénatom – észterezünk. Az észterezés megvalósítható

a) a foszfinsav-alkohollal, például benzil-alkohollal 25–130 °C hőmérséklet-tartományban, 2–10 óra alatt végzett kezelésével; vagy

b) a foszfinsav klór-hangyasav-aril-alkil-észterrel, például klór-hangyasav-benzil-észterrel, valamilyen bázis, például trietil-amin, piridin vagy N,N-dimetil-amin és valamilyen szerves oldószer, például toluol, tetrahydrofurán vagy dioxán jelenlétében megvalósított kezelésével;

a fenti b) reakció -30 °C-tól 30 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban, 1–4 óra alatt játszódik le.

A fenti a) vagy b) reakciókban a foszfinsavvegyület mólaránya az alkoholra vagy klór-hangyasav-észterre számolva (0;2:1)–(1:1), előnyösen (0,5:1)–(1:1).

Az (IA) általános képletű foszfinsavvegyületek alkalmazhatók a 4 337 201 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett ACE inhibitorok, például a (VII) képletű vegyület előállítására. Az előállítás úgy történik, hogy (IA) általános képletű foszfinsavvegyületet, például (IA') képletű vegyületet (VIII) képletű vegyülettel vagy a szabad aminosavval reagáltatnak valamilyen kapcsolószer, például N,N-diciklohexil-karbodiimid, vegyes anhidrid reagens, például pivaloil-klorid, karbonil-diimidazol vagy merkaptobenzotriazol vagy egyéb, hagyományos kapcsolószer és valamilyen aktiválószer, például N-hidroxi-szukcinimid vagy hidroxi-benzotriazol, valamint adott esetben valamilyen bázis, mint például diizopropil-etilamin vagy trietil-amin jelenlétében, majd a kívánt vegyületet kinyerik a reakcióelegyből.

A fenti reakcióban alkalmazott (IA') képletű vegyület mólaránya a (VIII) képletű vegyületre számolva (0,5:1)-(2:1), a reakcióhőmérséklet -20°C -tól 30°C -ig terjed, és a reakcióidő 2-12 óra.

A következő példákat a találmányunk szerinti eljárás részletesebb ismertetésére szánjuk.

1. példa

{[2-Metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav (B-izomer) kinkonidinsó (1:1)

A) [Hidroxi-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav-fenil-metil-észter

40 ml kloroformban oldott 2,0 g (0,01 mól) 4-fenil-butil-foszpinsavhoz hozzáadtunk 3,2 ml (0,022 mól) trietil-amint, és az elegyet jégfürdőben 0°C -ra hűtöttük le. A fenti oldathoz hozzácsepegtettünk 2,8 ml (0,022 mól) trimetil-szilil-kloridot és ezután 1,6 ml (0,011 mól) benzil-bróm-acetátot. Ezután a jégfürdőt eltávolítottuk, és az elegyet szobahőmérsékleten kevertük 5 órán át, majd 30 ml 10%-os, vizes sósavat és 20 g összetört jeget tartalmazó elegybe öntöttük. Ezután az elegyet választótölcsérbe összeráztuk, a kloroformos réteget elválasztottuk, és a vizes réteget 2•50 ml diklór-metánnal extraháltuk. Ezután az egyesített, szerves fázist mostuk nátrium-klorid-oldattal, szárítottuk vízmentes nátrium-szulfáton, majd az oldószert rotációs bepárlón eltávolítottuk. Az így kapott, 3,5 g, sűrű olajat feloldottuk 30 ml éterben, és annyi hexánt csepegtettünk hozzá, hogy zavaros oldat keletkezzen, majd ezt az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten tartottuk, hogy kikristályosodjon. Ezután hűtőszekényben hűtöttük 2 órán át, leszűrtük, és az így kapott szilárd anyagot 50 ml hexánnal, 50 ml dietil-éterrel, majd ismét 50 ml hexánnal és 50 ml dietil-éterrel alaposan átmostuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítottuk, és így 2,48 g (71%) cím szerinti vegyületet kaptunk, amelynek olvadáspontja $68-70^{\circ}\text{C}$. Kovasavgél vékonyréteg-kromatográfiás elemzéssel, 20:1:1 térfogatarányú diklór-metán, metil-alkohol és ecetsav alkalmazásával $R_f=0,25$ -nél egyedüli foltot kaptunk.

A számítások szerint a $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{P}$ összegképletű vegyület

szénatartalma: 65,88;
hidrogéntartalma: 6,69;
foszfortartalma: 8,94.

5 A mérések szerint
a széntartalom: 65,88;
a hidrogéntartalom: 6,67 és
a foszfortartalom: 8,5 volt.

10 B) {[2-Metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav-fenil-metil-észter
300 ml vízmentes kloroformban oldott 50 g (0,14 mól)

A) pont szerinti észtervegyületet kezeltünk 28,6 g (0,28 mól) trietil-aminnal, 35,6 g (0,21 mól) 1-klór-izobutil-propionáttal, 12 g (0,035 mól) tetrabutil-ammonium-szulfáttal és 5,3 g (0,035 mól) nátrium-jodiddal.

15 A fenti elegyet keverés és enyhe visszafolyatás mellett melegítettük 20 órán át, majd lehűtöttük, és az oldószert vákuumban elpárologtattuk. Az olajos maradékot feloldottuk 150 ml dietil-éterben, és mostuk 20 150 ml vízzel. Ezután a vizes mosófolyadékot extraháltuk 4•150 ml dietil-éterrel. Az egyesített éteres oldatokat mostuk 3•150 ml, 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 10%-os nátrium-hidrogén-szulfit-oldattal és nátrium-klorid-oldattal. Ezután magnézium-szulfáton megszáritottuk, az étert vákuumban elpárologtattuk, és így 57,0 g (83%) nyers, olajos terméket kaptunk. A számítások szerint a $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{P}$ összegképletű vegyület

25 széntartalma: 65,8;
30 hidrogéntartalma: 7,43.
A mérések szerint
a széntartalom: 64,56 és
a hidrogéntartalom: 7,40 volt.

35 C) {[2-Metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav
(Racém pár elegy vagy diasztereoizomer elegy)

300 ml etil-acetátban oldott 57,0 g (0,12 mól) B) pont szerinti vegyületet kezeltünk 3,0 g, 10% palládiumtartalmú aktív szén katalizátorral, és Parr-készülékben 320 kPa nyomáson hidrogénezttük 4 órán keresztül. Ezután az elegyet Hyflo szűrőn leszűrtük, és az oldatot extraháltuk 3•150 ml 5%-os, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal. A vizes extraktumokat dietil-éterrel mostuk, lehűtöttük 5°C -ra, majd kezeltük 36 ml ecetsavval. Ezután a terméket 2•200 ml etil-acetáttal extraháltuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd az oldószert vákuumban lepárooltuk. A maradékot feloldottuk 300 ml toluolban, és az oldószert az ecetsavnymok eltávolítására vákuumban lepárooltuk. Az olajos maradékot szobahőmérsékleten tartva félszilárd anyagot kaptunk. A kapott termék tömege 39,8 g volt [az A) pont szerinti észter átalakulása 72% volt].

45 A számítások szerint a $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{P}$ összegképletű vegyület

55 széntartalma: 59,36;
hidrogéntartalma: 7,60;
a mérések szerint
a széntartalom: 59,30 és
60 a hidrogéntartalom: 7,62 volt.

D) *{[2-Metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-
-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav
(A/B-izomer, racém elegy)}*

50 ml diizopropil-éterben szuszpendált 10,0 g (0,026 mól) C. pont szerinti vegyületet kevertünk erőteljesen 15 percen keresztül, majd 5 °C-on tartottuk 20 órán át.

Az így kapott, színtelen terméket leszűrtük, kis mennyiségű, hideg diizopropil-éterrel mostuk, és így 5,0 g, 87–89 °C olvadáspontú A/B-izomert kaptunk. A szűrletet vákuumban bepároltuk, és a C/D-izomer elválasztására megtartottuk.

A fenti anyagot 110 ml forró diizopropil-éterben oldottuk, majd forró üvegszűrőn (üveggyapot) leszűrtük. Az oldatot lehűtöttük, és így 4,6 g (92%), 90–92 °C olvadáspontú, kívánt terméket kaptunk.

E) *{[2-Metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-
-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav
(Rezolválás; B-izomer), kinkonidinsó (1:1)}*

6 l etil-acetátban szuszpendált 980 g (3,33 mól) L-kinkonidint erőteljesen kevertünk 45 °C-on és fokozatosan hozzáadtunk 1275,5 g (3,33 mól) A/B-izomerelegyet, és folytattuk a keverést további 2,5 órán át, miközben a kapott sósuszpenziót fokozatosan felmelegítettük 70 °C-ra, és így a szuszpenzió teljesen feloldódott. A kis mennyiségű, oldhatatlan anyagot Hyflo-szűrőn kiszűrtük, majd az oldatot beoltottuk, és lehűtöttük. A kristályos terméket elválasztottuk, majd szűrtük, és 1200 ml 1:1 térfogatarányú etil-acetát és diizopropil-éter eleggyel mostuk, és vákuumban szárítottuk. Így 1897,2 g, B-izomerben dús, 106–109 °C olvadáspontú kinkonidinsót kaptunk. $[\alpha]_D^{25} = -59,3^\circ$ (c=1, metanol), $[\alpha]_{365}^{25} = -237,6^\circ$ (c=1, metanol). Ezt az anyagot egyesítettük 136,8 g hasonlóan készített anyaggal [a D) pont szerinti A/B-izomer 0,412 móljából készíve], és a teljes 2014 g mennyiséget átkristályosítottuk 10,18 l forró etil-acetátból. Szűrés után a kristályos anyagot 1500 ml, fentiekben alkalmazott oldószerkeleggyel mostuk, ezután vákuumban megszáritottuk. Így 1162 g (92%), cím szerinti B-izomer kinkonidinsót kaptunk, amelynek olvadáspontja 120–122 °C (bomlik). $[\alpha]_D^{25} = -45,2^\circ$ (c=1, metanol), $[\alpha]_{365}^{25} = -185,5^\circ$ (c=1, metanol).

Az így kapott anyag 10 g-ját átkristályosítottuk kétszer acetonnitrilből, majd háromszor etil-acetátból, és így 125–126 °C (bomlik) olvadáspontú söt kaptunk, $[\alpha]_D^{25} = -42,2^\circ$, $[\alpha]_{360}^{25} = -178,8^\circ$ $R_f = 0,38$ (szilikagél, 1:9 térfogatarányú kloroform és metanol elegy).

A számítások szerint a $C_{19}H_{29}O_6P \cdot C_{19}H_{22}N_2O$ összegképletű vegyület

széntartalma: 67,23;
hidrogéntartalma: 7,57;
nitrogéntartalma: 4,13.
A mért széntartalom: 67,17;
a hidrogéntartalom: 7,62 és
a nitrogéntartalom: 4,14 volt.

2. példa

*{[2-Metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-
-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav*

A) *[Hidroxi-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav-fenil-
-metil-észter*

4700 ml (alumínium-oxidon tisztított) tetrahidrofuranban oldottunk 422,5 g (1,65 mól) [hidroxi-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsavat (előállítására I. a 4 602 092 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 23. példájában ismertetett eljárást. Ehhez az oldathoz erőteljes keverés mellett, (-5)–(-10) °C-on fokozatosan hozzáadtunk 290 ml (2,08 mól) trietil-amint. Ezt követően 1320 ml tisztított tetrahidrofuranban oldott 275 ml (1,93 mól) klór-hangyasav-benzil-észtert csepegtettünk hozzá. A jégfürdő eltávolítása után az elegyet további három órán át kevertük. Ezután a reakcióelegyet leszűrtük. A szilárd anyagot 2•1000 ml etil-acetáttal mostuk, majd az egyesített szűrleteket vákuumban koncentráltuk. A kapott maradékot 4000 ml etil-acetátban oldottuk, majd mostuk 2•1000 ml vízzel, 2•600 ml, 2,5%-os sósavoldattal és 2•1000 ml nátrium-klorid-oldattal. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük, és koncentráltuk. A maradékot eldörzsöltük 2•500 ml, 1:1 térfogatarányú dietil-éter és hexán eleggyel, és szűréssel összegyűjtöttük. A szilárd anyagot üvegszűrőn mostuk 1:1 térfogatarányú dietil-éter és hexán eleggyel, majd vákuumban, egy éjszakán át, 30 °C-on szárítottuk. Így 509 g, 68–70 °C olvadáspontú, színtelen, kristályos terméket kaptunk.

30 A számítások szerint a $C_{19}H_{23}O_4O$ összegképletű vegyület

széntartalma: 65,89;
hidrogéntartalma: 6,69;
a mért széntartalom: 65,80;
a hidrogéntartalom: 6,80 és
35 a foszfortartalom: 9,10 volt.

B) *I-Klór-izobutil-propionát*

3000 ml, 3A szűrőn szárított kloroformban oldott 1407 g (14,8 mól) propionil-kloridhoz jégűtés és erőteljes keverés mellett hozzáadtunk 7,4 g cink-kloridot, majd 1132 g (14,8 mól) izobutir-aldehidet csepegtettünk hozzá (exoterm reakció) olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet 25 °C maradjon (három óra).

45 Ezután a reakcióelegyet további 30 percen át kevertük jégűtés mellett. A jégfürdőt eltávolítottuk, és a keverést folytattuk még egy óra hosszat. Ezt követően a reakcióelegyet mostuk 3•1500 ml vízzel és 1•1500 ml nátrium-klorid-oldattal. A szerves réteget magnézium-kloridon szárítottuk, a szerves réteget leszűrtük és vákuumban koncentráltuk. A kapott olajat ledesztilláltuk, így 2269 g, 46–48 °C forráspontú (595 Pa nyomáson), színtelen folyadékot kaptunk.

55 C) *{[2-Metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-
-(4-fenil-butil)-foszfinil]-ecetsav*

4800 ml etil-acetátban és 2700 ml vízben szuszpendált 406 g (0,6 mól) I. példa E) pontja szerint készített sóhoz hozzácsepegtettünk 700 ml vízben oldott 180 g kálium-hidrogén-szulfátból annyit, hogy pH-ja 2,3 le-

gyen. A szerves réteget elválasztottuk, majd 1000 ml nátrium-klorid-oldattal mostuk, és 2 órán keresztül magnézium-szulfáton szárítottuk. Az egyesített vizes fázisokat 3•1500 ml etil-acetáttal újra extraháltuk, és az extraktumot a fentieknek megfelelően kezeltük. Az egyesített etil-acetát extraktumot leszűrtük, és vákuumban koncentráltuk. Az így kapott maradékot 3•1300 ml toluollal azeotrop desztillációnak vetettük alá, majd három napig vákuumban szárítottuk, és így 230,4 g cím szerinti, szabad savat kaptunk.

3. példa

[1-(±)4S]-4-Ciklohexil-1-([2-metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-(4-fenil-butyl)-foszfinil)-acetil)-L-prolin-mono-nátriumsó B-izomer

Burdick and Nackson gyártmányú 6 liter diklór-metanban (szűrt és szárított) szuszpendált 230,4 g (0,6 mól), szobahőmérsékleten, 72 órán át, vákuumban szárított, 2. példában kapott savat és 101,1 g (0,66 mól) 80 °C-on, 24 órán át vákuumban szárított hidroxil-benzotriazol-hidrátot lehűtöttük jég- és acetonszfűrdőben, és kezeltük 136 g (0,66 mól) N,N-diciklohexil-karbodiimiddel (DCC). Ezután az elegyet szobahőmérsékletre melegítettük, majd 3 órán át kevertük. Az elegyet ezután jég- és acetonszfűrdőben lehűtöttük, és 154,2 g (0,66 mól) (transz)-4-ciklohexil-L-prolin-hidrokloriddal, majd 170,7 g (1,32 mól) diizopropil-etil-aminnal. A reakcióelegyet kevertük szobahőmérsékleten, 18 órán át. Ezután az elegyet lehűtöttük, 1 l vízzel kezeltük, és a diklór-metán eltávolítására vákuumban koncentráltuk. A kapott maradékot 3600 ml dietil-éterrel és 3600 ml vízzel hígítottuk, és leszűrtük. A szűrlet pH-ját 10%-os sósavval 1,8-ra állítottuk. Ezután elválasztottuk az éteres réteget, és a vizes réteget 3•2 l etil-acetáttal mostuk. Az egyesített szerves rétegeket mostuk 3•1,1 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, 3•1 l vízzel és 1 l nátrium-klorid-oldattal, magnézium-szulfáton szárítottuk, és vákuumban koncentráltuk, így 398,9 g nyers terméket kaptunk.

A nyers terméket 4393 ml acetonban oldottuk, és kezeltük 1468 ml acetonban oldott 117,3 g 2-etil-hexánsavval, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertük. A kapott csapadékot szűrővel összegyűjtöttük, majd mostuk 3•400 ml acetonnal és 1 l hexánnal, és vákuumban szárítottuk. Így 277 g, 195–196 °C olvadáspontú terméket kaptunk. $[\alpha]_D^{25} = -5,1^\circ$ (MeOH, c=2). „A”-izomer jelenléte nem volt kimutatható.

A teljes mennyiségű, cím szerinti terméket úgy nyertük, hogy 4 külön kapcsoló reakció és az ezt követő nátriumsó képzés termékeit (egyenként 38,4 g, 115 g, 230 g és 230 g) egyesítettük. A négy külön műveletben előállított szilárd anyagokat egyesítés után 4000 ml, 40 °C-ra előmelegített izopropil-alkohollal újra szuszpendáltuk, majd erőteljesen kevertük 40 °C-on, 15 percig. A szuszpenziót szobahőmérsékletre hűtöttük, és leszűrtük. A szűrés nagyon lassú volt, majdnem 6 órán át tartott. A szüredéket mostuk további mennyiségű izopropil-alkohollal, majd dietil-éterrel mostuk. A szilárd anyagot vákuumban, szobahőmérsékleten szárítottuk, és így 710 g, 195–196 °C olvadáspontú terméket kaptunk. $[\alpha]_D^{25} = -5,1^\circ$ (MeOH, c=2) „A”-izomer jelenléte nem volt kimutatható.

4. példa

[Hidroxi-(4-fenil-butyl)-foszfinil]-ecetsav-fenil-metil-észter

18,75 ml toluolba 5 g [hidroxil-(4-fenil-butyl)-foszfinil]-ecetsavat, 2,21 g benzil-alkoholt és 44 mg (katalitikus mennyiségű) p-toluolszulfonsavat tettünk. Az elegyet 108 °C-on visszafolyatás mellett melegítettük annyi ideig, ameddig a nagy nyomású folyadék-kromatográfias (HPLC) elemzés nem mutatott további kiindulási savfogyasztást (körülbelül 7 óra). A reakció folyamán keletkezett vizet a visszafolyatott anyagból a visszakeringető rendszer alsó részében hagytuk leülepedni.

Ha a kiindulási sav enyhén elszíneződött (vörösesbarna), a reakció befejezése után a kiindulási savra számolva 4,5 tömeg%, 2,2 g DARCO G-60-at adtuk az elegyhez 80–90 °C-on. A kristályosítás előtt a DARCO-t leszűrtük az elegyből.

Ezután a tiszta oldatot lehűtöttük, 19,53 ml heptánt adtunk hozzá, és hagytuk kikristályosodni. Az oldatot a kristályosodás hőmérsékletére, 25–29 °C-ra hűtöttük, és ezen a hőmérsékleten tartottuk legalább 90 percig. A kapott szuszpenziót lehűtöttük 0–5 °C-ra, és ezen a hőmérsékleten tartottuk legalább 2 órán át, majd leszűrtük. A szüredéket mostuk 3•0,5 szüredéktérfogatú, 2:1 térfogatarányú heptán és toluol eleggyel. A kristályos terméket vákuumban szárítottuk 40 °C-on, annyi ideig, hogy 0,5 tömeg%-nál kevesebb oldószer maradjon benne.

Ezzel az eljárással körülbelül 88 mól% kitermelést értünk el.

Abban az esetben, ha a kapott terméket át kell kristályosítani, feloldjuk 10 ml metil-izobutil-etonban 50–60 °C-on. Az oldatot zsugorított szűrőn leszűrjük, majd 25–30 °C-ra hűtjük a kristályosodás megkezdéséig. Az így kapott szuszpenziót 0–5 °C-ra hűtjük, és leszűrjük. A szüredéket mostuk 2•0,5 szüredéktérfogat 0–5 °C-os metil-izobutil-etonnal. A terméket ezután vákuumban szárítottuk 35 °C-on, annyi ideig, hogy a maradék oldószer eltávozzon.

5. példa

{[2-Metil-1-(1-oxo-propoxi)-propoxi]-(4-fenil-butyl)-foszfinil}-ecetsav

4 g, 4. példa szerinti vegyületet melegítettünk visszafolyatás mellett, 112 °C-on, 2,34 g trietil-aminnal és 3,80 g 2. példa B) pontja szerinti észterrel 12 ml toluolban körülbelül 8 órán át, hogy a cím szerinti sav benzil-észtere képződjön. Az elegyet lehűtöttük, a trietilamin-hidrokloridsót kiszűrtük és az anyagot tartalmazó toluolos szűrletet hidrogénezttük 0,2 g, 5% (50% víznedves) palládiumtartalmú aktív szén katalizátor jelenlétében a benzil-észter lehasítására.

A katalizátor kiszűrése után a terméket 16 ml, 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. Az anyagot tartalmazó vizes oldat pH-ját körülbelül 1,32 ml koncentrált sósavval 3,0-ra állítottuk, majd a terméket 16 ml izobutil-acetáttal (IBA) extraháltuk. Az IBA koncentrállásával, majd hűtésével nedves kristályos formában kinyertük a cím szerinti savat (IA- és IB-izomerpár).

A nedves kristályos anyagot metil-izobutil-ketonból (MIBK) átkristályosítottuk, és így 1,3 g olyan terméket nyertünk, amelynek IC- és ID-izomertartalma 0,1% vagy kevesebb.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (V) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

R₁ jelentése fenil-(2–6 szénatomos)alkil-csoport,

X jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport és

Y jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, és

a rezolválószer optikailag aktív szerves amin –
azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű foszfinsav-észtert – amelyben

R₃ jelentése hidrogenolízissel eltávolítható csoport, előnyösen benzilcsoport vagy olyan (a) vagy (b) általános képletű csoport, amelyben R₃' jelentése alkil-, alkoxi-, alkanoil-, fenil- vagy dialkil-amino-csoport –

reagáltatunk, egy (III) általános képletű halogén-észterrel – a képletben Hal jelentése klór- vagy brómatom, X és Y jelentése azonos a fentiekben meghatározottakkal – valamilyen szerves bázis jelenlétében, a kapott (IV) általános képletű foszfinsav-észtert hidrogénező ka-

talizátor jelenlétében hidrogénezzük, majd a kapott racém pár elegyet – diasztereomer elegyet – (IA) és (IB), valamint (IC) és (ID) racemát pár elegy formában elválasztjuk, és az (IA) és (IB) általános képletű vegyület racém elegyet optikailag aktív szerves amin rezolválószerrel kezeljük, és az (IA) általános képletnek megfelelő diasztereomersót elválasztjuk.

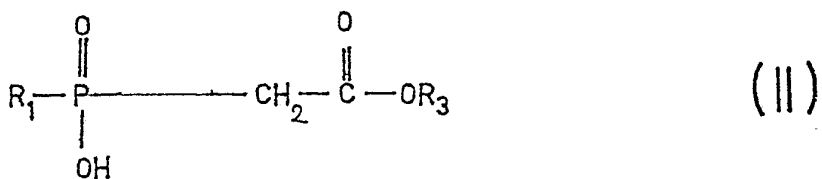
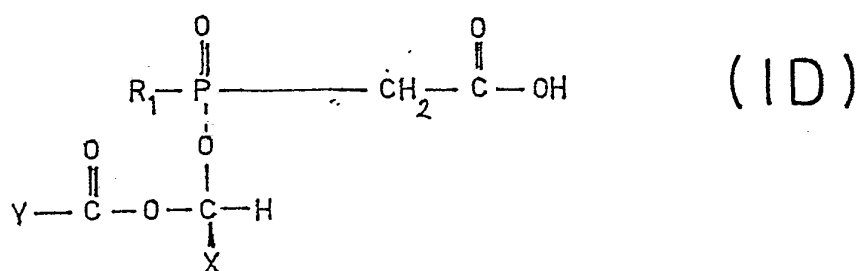
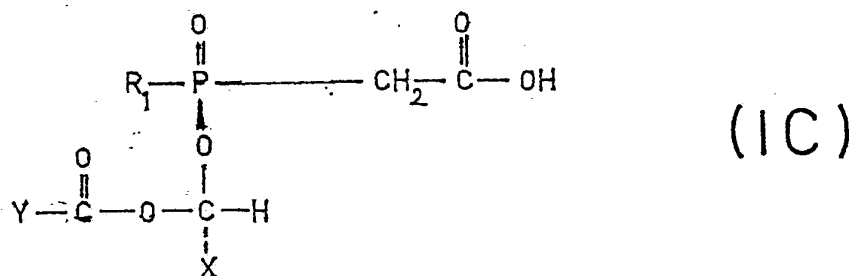
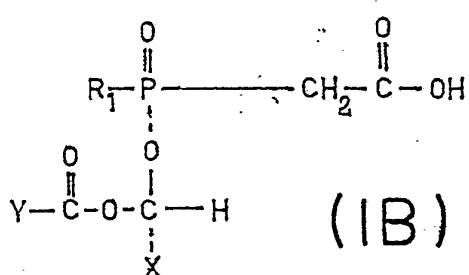
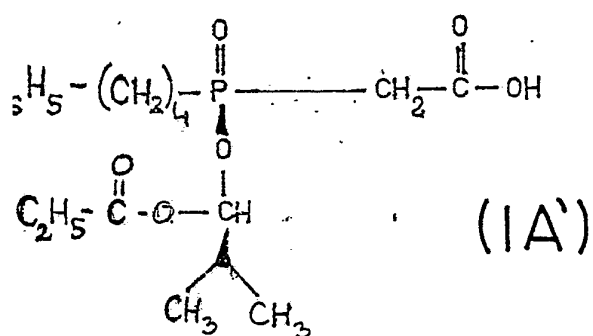
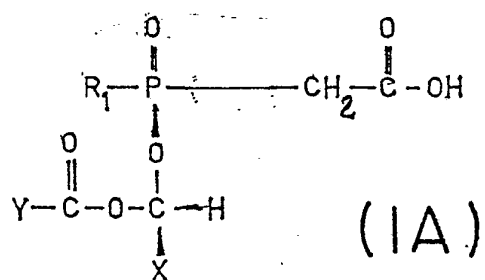
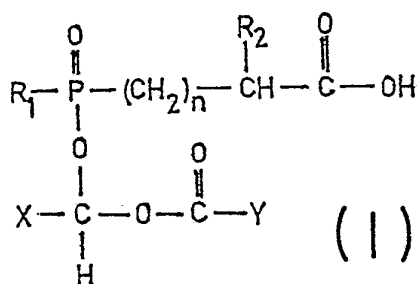
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy rezolválószerként L-kinkonidint alkalmazunk.

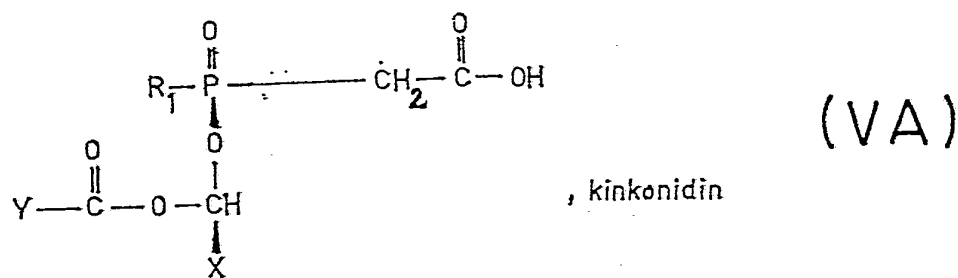
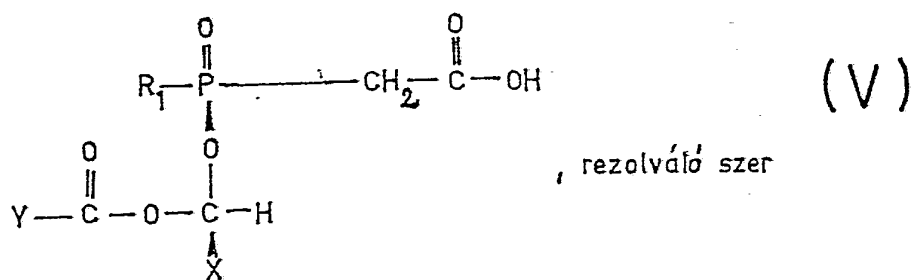
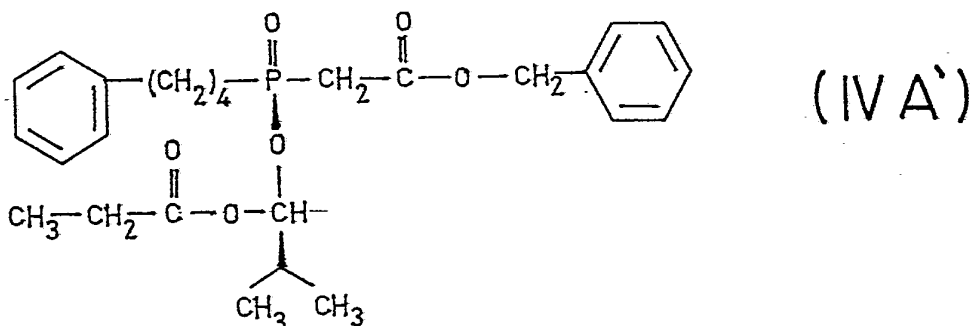
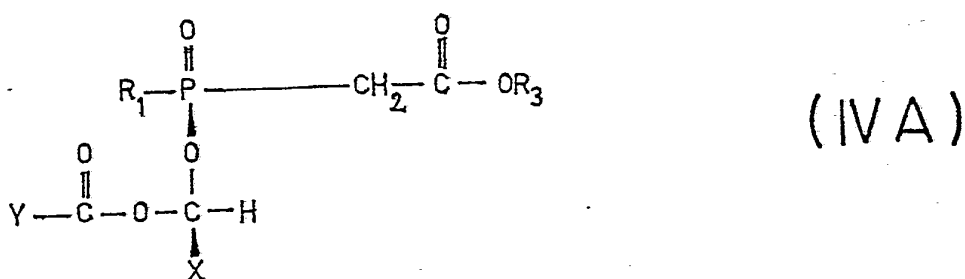
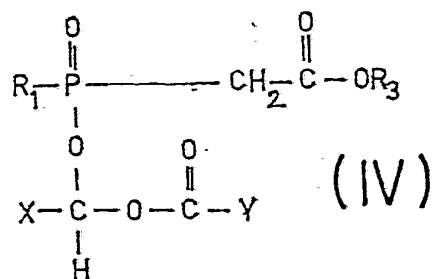
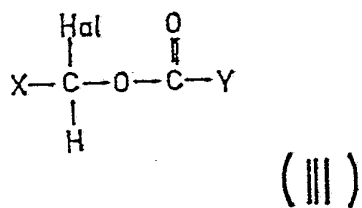
10 3. A 2. igénypont szerinti eljárás (VA') képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

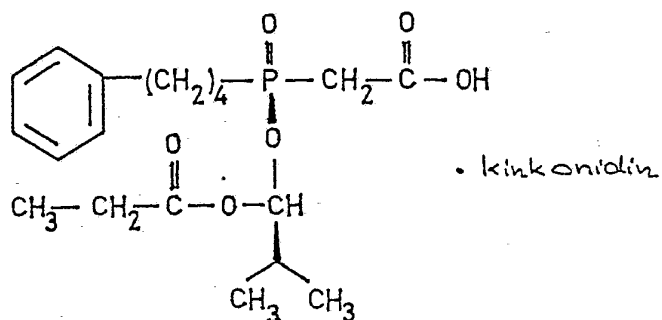
15 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy halogén-észterként propionsav-1-klór-izobutil-észtert, szerves bázisként trietil-amint alkalmazunk, és a reakció kivitelezése toluolban történik.

20 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy halogén-észterként propionsav-1-klór-izobutil-észtert, szerves bázisként trietil-amint, katalizátorként tetrabutil-ammónium-szulfátot, és nátrium-jodidot alkalmazunk, és a reakció kivitelezése kloroform oldószerben történik.

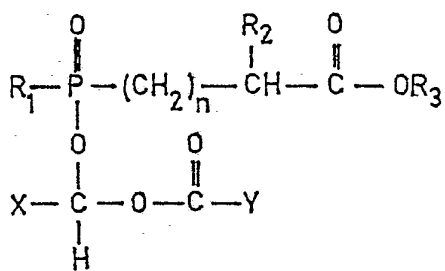
25 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a diasztereomer elegyet a racém pár elegy szétválasztására átkristályosítjuk.



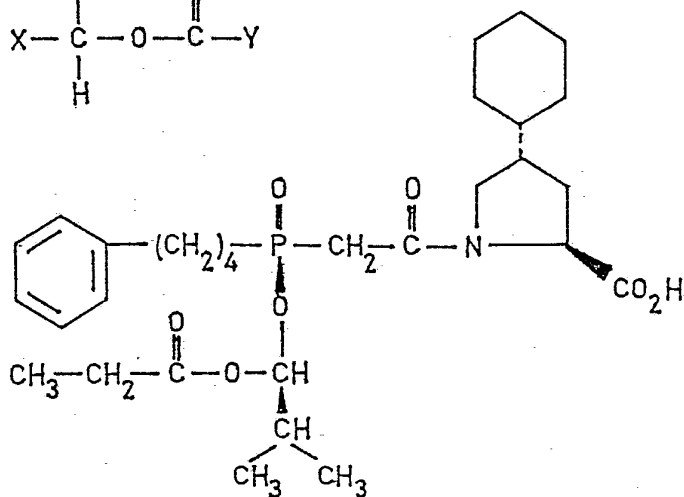




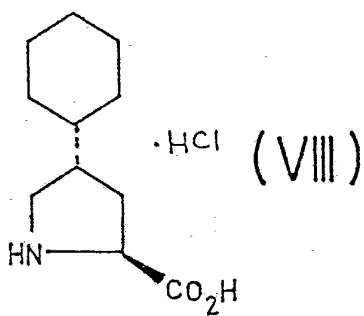
(VA')



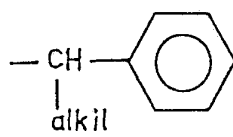
(VB)



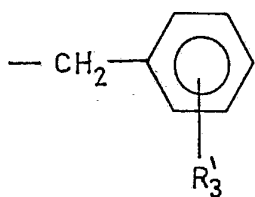
(VII)



(VIII)



(a)



(b)