

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 048 B

(21) A bejelentés száma: 790/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 03. 11.
(30) Elsőbbségi adatok:
492 507 1990. 03. 12. US

(51) Int. Cl.⁶
C 07 D 471/04

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 01. 30. SZKV 95/01

(72) Feltalálók:

Anzeveno, Peter Biagio, Zionsville, Indiana (US)
Creemer, Laura Jean, Indianapolis, Indiana (US)
Angell, Paul Timothy, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati,
Ohio (US)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

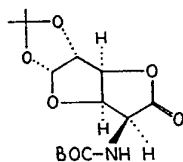
Új eljárás castanospermin előállítására

(57) KIVONAT

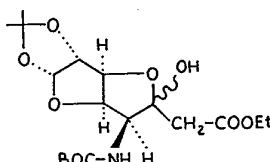
A találmány tárgya eljárás 5-(terc.BOC)-amino-5-deoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-glükurono-laktonnak castanosperminné történő átalakítására.

A találmány szerinti eljárásban az (I) képletű 5-(terc.BOC)-amino-5-deoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-glükurono-laktont inert oldószerben, alacsony hőmérsékleten etil-acetáttal és egy erős bázissal reagáltatva az etil-acetát a lakton karbonil-csoportjához addicionálódik, az így kapott (II) képletű vegyületet, mely egy β -keto-észter ciklikus hemiketálja, etil-acetátban, nyomás

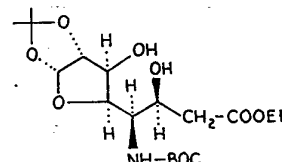
alatt, platina katalizátor jelenlétében hidrogénezve a β -keto-csoportot redukálják; majd az így kapott (III) képletű β -hidroxi-észtert a védőcsoport eltávolítására inert oldószerben hűtés közben hangyasavval kezelik, majd az aminosó meglúgosításával és ezzel egyidejű belső ciklizálással kapják a (IV) képletű laktámot. A laktámot alumínium-hidriddel redukálják; és a kapott (V) képletű pirrolidint először hűtés közben trifluor-ecetsavval kezelik, majd platina katalizátor fölött, nyomás alatt hidrogénezik, így nyerik a (VI) képletű castanospermint.



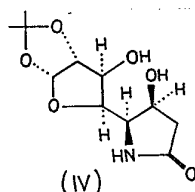
(I)



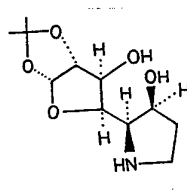
(II)



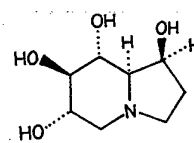
(III)



(IV)



(V)



(VI)

A leírás terjedelme: 8 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 210 048 B

A találmány tárgya új eljárás 5-(terc.BOC)-amino-5-deoxi-1,2,0-izopropilidén- α -D-glükuronolaktonnak castanosperminné, egy – a természetben előforduló – indolizidin alkaloiddá történő átalakítására.

A castanospermin a glükozidok enzimatisz hidrolízisét inhiheálja, továbbá rák elleni, vírus elleni és AIDS-elleni hatásai is ismertek. Ezenkívül a castanospermin észter- és glükozil-származékait is említik az irodalomban (lásd a 0 297 534 számú európai szabadalmi leírást), mint az emésztő enzimeket inhiheáló és a diabetes kezelésében használatos vegyületeket.

A castanospermin kezdetben természetes forrásokból, kilogrammos tételekben nyerték ki. De az eljárás költséges és a növényi források hozzáférhetősége által korlátozott. Újabban a castanospermin különböző eljárásokkal szintetikusán állították elő, amint azt Bernotas és munkatársai [*Tetrahedron Letters*. 25, 165 (1984)]; Setoi és munkatársai [*Tetrahedron Letters*. 26 4617 (1985)]; Hamana és munkatársai [*J. Org. Chem.*, 52. 5492 (1987)]; valamint Reymond és munkatársai [*Tetrahedron Letters*. 30. 705 (1989)] leírták. A különböző eljárások vagy meglehetősen hosszadalmasak és csekély termelékenységűek és/vagy nem specifikusak annyiban, hogy jelentős mennyiségű nem kívánatos sztereokémiai konfigurációjú közbeeső termék elválasztását teszik szükségessé, vagy más hátrányaik vannak.

Tehát, bár például Reymond és munkatársai azt állították, hogy eljárásuk „nagyon sztereoselektív”, az eljárás sok lépésben gyenge a kihozatal. Továbbá, bár Hamana és munkatársai eljárásukat az „ez idő szerint leghatékonyabb”-ként írják le, az eljárásnál egy ózonolízis lépés beiktatása szükséges, amely az eljárás ipari méretekben való alkalmazását korlátozza.

A találmány tárgya új eljárás castanospermin előállítására mellyel az ismertekhez hasonló vagy kicsit jobb kitermelés és sztereoselektivitás érhető el, azonban ipari alkalmazhatósága egyszerűségénél fogva, nem korlátozott. A találmány szerinti új eljárás során a castanospermin 5-(terc.BOC-amino)-5-deoxi-1,2,0-izopropilidén- α -D-glükuronolaktontól kiindulva állítjuk elő az 1. reakcióvázlat szerint. A t-BOC vagy BOC kifejezés terc-butoxi-karbonil csoportot jelent.

A találmány tárgya közelebbről eljárás 5-(terc.BOC-amino)-5-deoxi-1,2,0-izopropilidén- α -D-glükurono-laktonnak castanosperminné történő átalakítására, amely eljárás a következő lépésekből áll: (a) az (I) képletű 5-(terc.BOC-amino)-5-deoxi-1,2,0-izopropilidén- α -D-glükurono-laktont inert oldószerben, alacsony hőmérsékleten etil-acetáttal és egy erős bázissal reagáltatva az etil-acetát a laktón karbonil-csoportjához addicionálódik, így egy β -keto-észter ciklikus hemiketálját [(II) képletű vegyület] kapjuk; (b) a hemiketált etil-acetátban, nyomás alatt platina katalizátor jelenlétében hidrogénezve a β -keto-csoportot redukáljuk; (c) az így kapott (III) képletű β -hidroxizsztatert a védőcsoport eltávolítására inert oldatban hűtés közben hangyasavval kezeljük, majd az amin meglúgosításával és belső ciklizálásával megkapjuk a (IV) képletű laktámot; (d) a laktámot alumínium-hidriddel redukáljuk; és

(e) a kapott (V) képletű pirrolidint először hűtés közben trifluor-ecetsavval kezeljük, majd platina katalizátor fölött, nyomás alatt hidrogénezünk, így megkapjuk a (VI) képletű castanospermin.

5 Az (a) lépésben az erős bázis leválaszt egy α -hidrogént az etilacetátról, és a kapott anion addicionálódik a laktón karbonilcsoportjának szénatomjához. E reakcióhoz erős bázisként előnyösen lítium-diizopropil-amint, oldószerként pedig előnyösen tetrahydrofuránt alkalmazunk. A reakciót szárazjég/aceton fűrdőben való hűtéssel, körülbelül -78°C -on hajtjuk végre.

10 A (b) hidrogénezési lépésben a β -hidroxizsztatert kétféle epimerje keletkezhet, és a platina-oxid használata etil-acetátban három atmoszféra körüli nyomáson azt eredményezi, hogy a castanospermin előállításához szükséges hidroxizsztatert a másik izomerhez viszonyítva 7:2 arányban képződik. Más oldószer használata esetén a kívánt izomert kisebb arányban nyerjük ki, míg más katalizátorok nem eredményeznek reakciót. Hidrid redukáló szerek elősegítik a nemkívánatos hidroxizsztatert keletkezését. Bár a legkedvezőbb körülmények között is izomerek keverékét kapjuk, a két kapott izomer kromatográfiával elválasztható, és a kívánt izomert így is jó (körülbelül 79%) kihozattal izolálhatjuk.

25 A (III) képletű vegyület hidrolízisét – a terc.butoxi-karbonil védőcsoportnak az aminocsoporttól való lehasítására – hangyasavval végezzük, mert más szokásos hidrolizálószerek itt rosszul funkcionálnak. A hidrolízissel az amint valójában formiát-sója alakjában kapjuk, és ennek az oldatát meglúgosítva szabad aminná alakítjuk át. A lúgosításhoz előnyösen oszlop formájú bázisos ioncserélő gyantát használunk. A szabad amin képződésekor az észtercsoporttal belső ciklizáció megy végbe, melynek hatására a megfelelő (IV) képletű γ -laktám keletkezik.

30 A (IV) képletű laktámot inert oldószerben alumínium-hidriddel redukáljuk a megfelelő (V) képletű ciklikus aminná (pirrolidin). Ehhez előnyösen lítium-alumínium-hidridet alkalmazunk éteres – például tetrahydrofurános – oldatban.

35 A ketál védőcsoportot az (V) képletű ciklikus aminról hűtés közben savval – előnyösen körülbelül 0°C -on trifluor-ecetsavval – távolítjuk el. A kapott termék egy ciklikus hemiacetál, amely nyitott hidroxizsztatert alakjában a pirrolidin-gyűrű nitrogénjével reciklizálódhat, s így egy második (piperidin) gyűrűt képez. A kapott telítetlen biciklikus vegyületet ezután vizes közegben, körülbelül 3,03 bar nyomáson, aktív szézen kötött platina katalizátor alkalmazásával hidrogénezük. Ily módon a természetes castanosperminnel azonos castanospermin [(VI) képletű vegyület] kapunk.

40 A fenti eljárás kiindulási anyagául szolgáló 5-(terc.BOC)-amino-5-deoxi-1,2,0-izopropilidén- α -D-glükurono-laktont 1,2,0-izopropilidén-5-oxo- α -D-glükurono-laktontól nyerjük a 2. reakcióvázlat szerinti módon.

45 Ennek során a megfelelő 5-oxim előállítására az 5-oxo vegyületet (hidratált formában) egy O-helyettesített hidroxilamminal reagáltatjuk, amelyben az O-

szubsztituens A. Az 5-oximot aztán terc.BOC-anhidrid jelenlétében katalitikusan hidrogénezzük, hogy a kívánt vegyületet kapjuk. Az A csoport előnyösen benzilvagy trimetilszilil- csoport.

A következő példák a találmányt illusztrálják, de annak oltalmi körét semmiféle módon nem korlátozzák.

1. példa

1,2-0-izopropilidén-5-oxo- α -D-glükurono-lakton-hidrát

10,7 g (0,14 mol) dimetil-szulfoxidot 200 ml metilén-kloridban oldunk, és -70°C -on cseppenként hozzáadunk 50 ml metilén kloridban oldott 8,0 ml (0,09 mol) oxalil-kloridot olyan sebességgel, hogy a reakcióhőmérséklet -55°C alatt maradjon. Fél óráig -70°C alatti hőmérsékleten keverjük, majd 10 perc alatt 100 ml metilén kloridban oldott 10,0 g (0,046 mol) 1,2-0-(izopropilidén)- α -D-glükurono-lakton adunk cseppenként hozzá, és ugyancsak -55°C alatt tartjuk a reakció-hőmérsékletet. 3 óráig keverjük az oldatot -70°C -on, majd 5–10 perc alatt 18,0 ml (0,13 mol) trietilamint adunk hozzá cseppenként, ismét -55°C alatt tartva a hőmérsékletet. Újabb 15 perc múlva a hűtőfürdőt eltávolítjuk, 2,0 ml vizet adunk hozzá, és hagyjuk, hogy az elegy szobahőmérsékletre felmelegedjen. 350 ml etil-acetátot adunk hozzá, a kapott szuszpenziót 250 ml szilikagélen átsepegtetjük, és 500 ml etilacetáttal eluáljuk. Az eluátum bepárlása után 10,0 g (94%) nyers terméket kapunk. Ha ennek mintányi mennyiségét 1:1 arányú etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk, szintelen tűk alakjában tiszta 1,2-0-izopropilidén-5-oxo- α -D-glükurono-laktont kapunk: olvadáspont $145\text{--}148^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (aceton- d_6) δ 1,41 (s, 3, CH_3) 1,57 (s, 3, CH_3), 4,62 (d, 1, $J=3,1$ Hz, H-3), 4,91 (d, 1, $J=3,7$ Hz, H-2), 4,98 (d, 1, $J=3,1$ Hz, H-4), 5,26 (s, 1, OH), 5,50 (s, 1, OH), 6,03 (d, 1, $J=3,7$ Hz, H-1); tömegspektrum, m/z (relatív intenzitás) 215 (MH^+ - H_2O , 100), 185 (15), 157 (12).

2A példa

1,2-0-(izopropilidén)-5-oxo- α -D-glükurono-lakton-O-benziloxim

40 ml benzolban 1,85 g (7,9 mmol) 1,2-0-(izopropilidén)-5-oxo- α -D-glükurono-lakton-hidrátot szuszpendálunk, 1,28 g (7,9 mmol) O-benzil-hidroxilamin-hidrokloridot adunk hozzá, és a kapott keveréket 3 órán át visszafolyatási hőmérsékleten forraljuk. (Ez idő alatt a hidroxilamin és a kiindulási anyag teljes mértékben feloldódik.) Ezután az oldatot lehűtjük, és az oldószert eltávolítjuk. A visszamaradó viszkózus olajat 100 ml szilikagélen 1:3 arányú etil-acetát/hexán eleggyel, mint eluenssel kromatográfiásan tisztítjuk, így 2,51 g (99%) 1,2-0-(izopropilidén)-5-oxo- α -D-glükurono-lakton-O-benziloximot kapunk szintelen viszkózus olaj alakjában, mely állás közben lassan megszilárdul. Az NMR analízis azt mutatja, hogy csak egy oxim-izomer van jelen. Egy analitikai mennyiségű mintát 1:1 arányú benzol/hexán elegyből átkristályosítva szintelen prizmákat kapunk: olvadáspont $83\text{--}85^\circ\text{C}$;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,36 (s, 3, CH_3) 1,52 (s, 3, CH_3), 4,86 (d, 1, $J=3,5$ Hz, H-2), 4,91 (d, 1, $J=4,4$ Hz, H-3), 5,42 („AB” szubspektrum, $2J_{AB} = 13,7$ Hz, CH_2), 5,51 (d, 1, $J=4,4$ Hz, H-4), 6,00 (d, 1, $J=3,5$ Hz, H-1), 7,37 (m, 5, C_6H_5) $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 26,66, 27,34, 60,02, 72,22, 79,60, 83,15, 83,23, 107,07, 113,71, 128,54, 128,62, 128,74, 128,83, 135,46, 144,52, 162,96; tömegspektrum, m/z (relatív intenzitás) 320 (MH^+ , 100), 262 (15), 91 (90).

2B példa

1,2-0-(izopropilidén)-5-oxo- α -D-glükurono-lakton-O-(trimetilszilil)-oxim

30 ml benzolban oldott 0,45 g (1,9 mmol) 1,2-0-(izopropilidén)-5-oxo- α -D-glükurono-lakton-hidrátból és 0,24 g (2,3 mmol) O-(trimetilszilil)-hidroxilaminból álló keveréket nitrogénpárna alatt, erőteljes keverés közben visszafolyatási hőmérsékletre melegítünk, miközben homogén oldatot kapunk, és visszafolyatási hőmérsékleten forraljuk 2 órán keresztül. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert csökkentett nyomás alatt elpárologtatjuk. A maradék sűrű olajat körülbelül 35 ml etilacetátban feloldjuk, és celit szűrőlapon átszűrjük, hogy az oldhatatlan anyagokat eltávolítsuk belőle. A szűrletet bepárolva 0,6 g (körülbelül 100%) nyers 1,2-0-(izopropilidén)-5-oxo- α -D-glükurono-lakton-O-(trimetilszilil)-oximot, egy szürkés, amorf, szilárd anyagot kapunk. Ez a $^1\text{H NMR}$ analízis alapján az oxim sztereoiszomerek körülbelül 3:2 arányú keveréke, amelyet nem vizsgálunk tovább. A nyers oximot további tisztítás nélkül használjuk a további reakciókban: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,03 (d, 1, $J=4,0$ Hz) 5,42 (d, 1, $J=4,3$ Hz) 5,05 (d, 1, $J=4,3$ Hz), 4,90 (d, 1, $J=4,0$ Hz), 1,44 (s, 1), 1,29 (s, 1), 0,00 (s, 9); tömegspektrum (CL/CH_4) m/z (relatív intenzitás) 302 (MH^+ , 4) 258 (12), 230 (100), 172 (40), 95 (60).

3A példa

5-(terc.BOC-amino)-5-deoxi-1,2-0-(izopropilidén)- α -D-glükurono-lakton előállítás O-benzil-oximból

3,16 g (9,9 mmol) 1,2-0-(izopropilidén)-5-oxo- α -D-glükurono-lakton-O-benziloximot és 2,38 g (10,9 mmol) $(\text{BOC})_2\text{O}$ -t 20 ml etil-acetátban oldunk, az oldathoz 0,5 g 10%-os aktívszéven kötött palládiumot (Pd/C) adunk, és fél órán át nitrogén-atmoszférában keverjük. A katalizátort leszűrjük és 10 ml etil-acetáttal átmoszuk. A szűrlethez 0,9 g friss Pd/C -t adunk, és Parr készüléken 304 kPa nyomáson 60 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, 15 ml etil-acetáttal mossuk, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 80 ml szilikagélen, eluensként etil-acetát és hexán 1:3 arányú elegyét használva kromatográfiával tisztítjuk, így 1,85 g (59%) 5-(terc.BOC-amino)-5-deoxi-1,2-0-(izopropilidén)- α -D-glükurono-laktonot kapunk. Egy analitikai mennyiségű mintát 1:1 arányú etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva szintelen tűkristályokat kapunk; olvadáspont $157\text{--}159^\circ\text{C}$;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,35 (s, 3, CH_3), 1,46 (s, 9, C_4H_9), 1,52 (s, 3, CH_3), 4,78 (dd, 1, $J=8,8$, 4,2 Hz, H-5), 4,82 (d, 1, $J=3,7$ Hz, H-2), 4,84 (d, 1, $J=3,0$ Hz,

H-3), 4,95 (dd, 1, J=4,2, 3,0 Hz, H-4), 5,10 (d, 1, J=8,8 Hz, NH), 5,93 (d, 1, J=3,7 Hz, H-1); tömegspektrum, m/z (relatív intenzitás) 316 (MH⁺, 5), 288 (20), 260 (100), 216 (40).

3B példa

Az (I) képletű 5-(*terc*.BOC-amino)-5-deoxi-1,2-0-(izopropilidén)- α -D-glükuronolakton előállítására O-(trimetilszilil)-oximból

Ha a 3A példát megismételjük úgy, hogy O-benzil-oxim helyett 1,2-0-(izopropilidén)-5-oxo- α -D-glükuronolakton-O-(trimetilszilil)-oximot használunk, körülbelül 60%-os átlagos kitermeléssel 5-(*terc*.BOC-amino)-5-deoxi-1,2-0-(izopropilidén)- α -D-glükuronolaktont kapunk.

4. példa

Etil-5,7-dideoxi-5-[[(*terc*.butoxi)-karbonil]-amino]-1,2-0-(izopropilidén)- α -D-glüko-6-oktulo-1,4:6,3-difuranuronát

Vízmentes tetrahydrofuranban oldott és szárazjég-aceton keverékkel -78 °C-ra lehűtött 7,7 ml (55,0 mmol) diizopropil-aminhoz nitrogénpárna alatt, erős keverés közben 5 perc alatt cseppenként hozzáadunk 34,4 ml (55,0 mmol) 1,6 M hexános n-butil-lítium oldatot. A kapott oldatot 20 percen át -78 °C-on keverjük, majd 10-15 perc alatt 5,5 ml (56,2 mmol) etil-acetátot adunk hozzá cseppenként, a reakció hőmérsékletét -70 °C alatti tartva. 20 perc után 50 ml tetrahydrofuranban oldott 5,3 g (16,8 mmol) (I) képletű 5-(*terc*.BOC-amino)-5-deoxi-1,2-0-izopropilidén- α -D-glükuronolaktont adunk hozzá 20 perc alatt cseppenként, ugyancsak -70 °C alatti tartva a reakció hőmérsékletét. A reakcióelegyet újabb 2 órán keresztül -78 °C-on keverjük, majd -10 °C-ra engedjük felmelegedni, és 100 ml 1 N sósav és körülbelül 100 g jég keverékére öntjük. Ezt a keveréket 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az összeöntött extraktumokat 100 ml telítetlen nátrium-hidrogén-karbonáttal és 100 ml sóoldattal átmoszuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Az olajszerű maradékot 100 ml szilikagélen gyorskromatográfiával, eluensként 3%-os metilén-kloridos acetondatot használva tisztítjuk. Színtelen olaj alakjában 6,6 g (97%) tiszta, (II) képletű etil-5,7-dideoxi-5-[[(*terc*.butoxi)-karbonil]-amino]-1,2-0-(izopropilidén)- α -D-glüko-6-oktulo-1,4:6,3-difuranuronátot kapunk, amely az ¹H NMR analízis alapján tisztán az izomer, melyben az N-BOC- és az acetát-csoport egymáshoz képest transz helyzetű: $[\alpha]_D^{25} = +10,7^\circ$ (c 2,3, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,03 (d, 1, J=3,7 Hz, H-1), 5,57 (s, 1, OH), 5,38 (d, 1, J=9,5 Hz, NH), 4,88 (dd, 1, J=5,4, 5,4 Hz, H-4), 4,68 (d, 1, J=3,7 Hz, H-2), 4,67 (d, 1, J=5,4 Hz, H-3), 4,21 (q, 2, J=7,2 Hz, CH₂CH₃), 3,84 (dd, 1, J=9,5, 5,4 Hz, H-5), 2,82 (d, 1, J=16,3 Hz, H-7), 2,59 (d, 1, J=16,3 Hz, H-7'), 1,46 (s, 3, CH₃), 1,45 (s, 9, t-C₄H₉), 1,34 (s, 3, CH₃), 1,29 (t, 3, J=7,2 Hz, CH₂CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 13,9, 27,1, 27,6, 28,2, 40,8, 59,1, 61,3, 79,8, 80,8, 84,0, 86,7, 101,9, 107,1, 113,0, 155,3, 172,3; tömegspektrum, m/z

(relatív intenzitás) 404 (MH⁺, 80), 386 (MH⁺ -H₂O, 30), 330 (MH⁺ -C₃H₆O₂, 100), 286 (40), 214 (25).

5. példa

(III) képletű etil-5,7-dideoxi-5-[[(*terc*.butoxi)-karbonil]-amino]-1,2-0-(izopropilidén)-L-glicero- α -D-glüko-oktofuranuronát előállítása

150 ml etil-acetátban oldott 10,0 g (24,8 mmol) (II) képletű ketol-észtert 3 x 10⁵ Pa nyomáson 4,0 g PtO₂ katalizátor fölött 20 órán át hidrogénezünk Parr készülékben. A katalizátort celit szűrőlepon keresztül leszűrjük, és 50 ml etil-acetáttal átmoszuk. Az összeöntött szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva 10,0 g (100%) két (a és b) izomer amino-diolból álló olajszerű keveréket kapunk, melyről nagynyomású folyadékromatográfiával [250 x 4,6 mm méretű Waters Hyperasil ODS (C18, 5 μ) oszlop és CH₃CN(60)/N₂O(40) eluens alkalmazásával, 1,5 ml/perc folyási sebességgel, kb. 10⁷ Pa nyomáson] megállapítható, hogy a két izomer 7:2 arányú keveréke, melyben az a izomer van túlsúlyban. A kívánt izomer retenciósideje 3,4 perc, a b izomeré 2,9 perc. A keveréket 750 ml szilikagélen gyorskromatográfiával, eluensként 4%-os metilén-kloridos acetondatot használva tisztítjuk. 500 ml-es elfuttatás után 25 db 125 ml-es frakciót gyűjtünk. A 10-17. frakció 5,0 g tiszta a-t, a 18-23. párlat 3,5 g a-ból és b-ből álló keveréket, a 24. és 25. párlat b-t tartalmaz. A 18-23. párlatoktól az anyag kromatográfiás újratisztításával további 2,9 g (III) képletű etil-5,7-dideoxi-5-[[(*terc*.butoxi)-karbonil]-amino]-1,2-0-izopropilidén-L-glicero- α -D-glüko-oktofuranuronát a izomert kapunk, így a kihozatal 79%-ra nő. Az izolált a izomer állás közben lassan kikristályosodik. Analitikai mennyiségű mintát 1:4 arányú éter/petroléter keverékből átkristályosítva színtelen, prizmás kristályokat kapunk, melyeknek forráspontja 35-60 °C, olvadáspontja 102-104 °C; $[\alpha]_D^{25} = +21,8^\circ$ (c 2,3, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,93 (d, 1, J=3,7 Hz, H-1), 5,32 (d, 1, J=9,1 Hz, NH), 4,85 (br, s, 1, OH), 4,56 (d, 1, J=3,7 Hz, H-2), 4,56 (m, 1, H-6), 4,17 (q, 2, J=7,2 Hz, CH₂, CH₃), 4,13 (m, 1, H-4), 4,05 (d, 1, J=2,2 Hz, H-3), 3,61 (dd, 1, J=9,4, 9,1 Hz, H-5), 3,44 (br, s, 1, OH), 2,67 (dd, 1, J=16,2, 9,5 Hz, H-7), 2,44 (dd, 1, J=16,2, 3,6 Hz, H-7') 1,50 (s, 3, CH₃), 1,45 (s, 9, *terc*-C₄H₉); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,2, 26,2, 26,8, 28,2, 38,6, 51,9, 60,9, 65,4, 74,1, 80,1, 81,1, 84,5, 105,1, 111,6, 157,6, 172,6; tömegspektruma, m/z (relatív intenzitás) 406 (MH⁺-C₄H₈, 35), 334 (MH⁺-C₄H₈O, 25), 306 (MH⁺-C₅H₉O₂, 100), 292 (13), 100 (46).

6. példa

{3aR-[3 α ,5 α (4S*,5R*),6 α ,6 α]}-4-hidroxi-5-(tetrahydro-6-hidroxi-2,2-dimetil-furo[2,3-d]1,3-dioxol-5-il)-2-pirrolidinon (IV) képletű vegyület

135 ml metilén-kloridban oldott 13,3 g (32,7 mmol) (III) képletű BOC-amino-diolhoz nitrogénpárna alatt, 0-5 °C-on, erős keverés közben, 10 perc alatt cseppenként hozzáadunk 400 ml 98%-os hangyasavat. A kapott oldatot 1 órán át 0-5 °C-on,

majd 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük, és végül 30 °C-on, vákuumban szárazra pároljuk, így 12,3 g sűrű, viszkózus olajat kapunk. Ezt 50 ml vízben oldjuk, és egy 1 l-es 1 × 2 Dowex bázisos (1,5 l 1 N vizes szódium-hidroxiddal, majd körülbelül 5,0 l vízzel semlegességig előmosott) ioncserélő gyantából álló oszlopon adszorbeáljuk, majd vízzel eluáljuk. 500 ml-es előfuttatás után 5 × 125 ml-es, majd 10 × 300 ml-es frakciókat gyűjtünk. A 13–36. frakcióból 6,3 g (a két lépésben összesen 73%) kristályos (IV) képletű {3aR-[3α, 5α(4S*,5R*),6α,6α]}-4-hidroxi-5-(tetrahydro-6-hidroxi-2,2-dimetil-furo[2,3-d]1,3-dioxol-5-il)-2-pirrolidinont kapunk. Egy analitikai mennyiségű mintát metanolból átkristályosítva színtelen, tűs kristályokat kapunk, melyek olvadáspontja 263–265 °C; $[\alpha]_D^{25} = -39,3^{\circ}$ (c 0,67, H₂O); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,34 (br, s, 1, NH), 5,82 (d, 1, J=3,7 Hz, H-1), 5,10 (d, 1, J=4,7 Hz, 3-OH), 5,00 (d, 1, J=4,9, 6-OH), 4,40 (d, 1, J=3,7 Hz, H-2), 4,23 (ddd, 1, J=5,4, 4,2, 1,0 Hz, H-6), 4,18 (dd, 1, J=9,6, 2,7 Hz, H-4), 4,11 (dd, 1, J=4,7, 2,7 Hz, H-3), 3,60 (dd, 1, J=9,6, 4,2 Hz, H-5), 2,48 (dd, 1, J=16,6, 5,4 Hz, H-7), 1,95 (dd, 1, J=16,6, 1,0 Hz, H-7'), 1,37 (s, 3, CH₃), 1,24 (s, 3, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 26,3, 26,8, 41,3, 56,9, 66,5, 73,3, 77,4, 84,9, 104,5, 110,6, 175,8; tömegspektrum, m/z (relatív intenzitás) 260 (MH⁺, 100), 202 (MH⁺-C₃H₆O, 23).

7. példa

{3aR-[3α, 5α(2R*,3S*),6α,6α]}-2-(tetrahydro-6-hidroxi-2,2-dimetil-furo[2,3-d]1,3-dioxol-5-il)-3-pirrolidinon [(V) képletű vegyület]

150 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldott 2,3 g (60,0 mmol) lítium-alumínium-hidridhez nitrogénpárna alatt 25 °C-on erős keverés közben 3–5 perc alatt több részletben 3,0 g (11,5 mmol) (IV) képletű laktámat adunk. *Vigyázat:* habzás és H₂-fejlődés lép fel. A keveréket 20 órán át visszafolyási hőmérsékleten forraljuk, majd 0–5 °C-ra hűtjük, és 2,5 ml víz, 2,5 ml 1 N NaOH és 7,5 ml víz egymás utáni óvatos hozzáadásával a reakciót befagyasztjuk. Ezt a keveréket 20 percig 5 °C-on keverjük, majd cellit szűrőlapon keresztül leszűrjük. Az összeegyűjtött alumínát-sókat 200 ml tetrahydrofuranal átmoszuk, majd az összeöntött szűrletet és mosóoldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, így fehér por alakjában 1,7 g (V) képletű {3aR-[3α, 5α(2R*,3S*),6α,6α]}-2-(tetrahydro-6-hidroxi-2,2-dimetil-furo[2,3-d]1,3-dioxol-5-il)-3-pirrolidinont kapunk. Az összeegyűjtött alumínát-sókat 45 percig 100 ml 9:1 arányú tetrahydrofuran/víz elegygel visszafolyási hőmérsékleten forraljuk. A sókat leszűrjük, 50 ml tetrahydrofuranal átmoszuk, és az összeöntött szűrleteket szárazra pároljuk, így további 0,5 g (V) képletű vegyületet kapunk, és a kihozatal 77%-ra növekszik. Egy analitikai mennyiségű mintát metanolból átkristályosítva színtelen tűs kristályokat kapunk, melyek bomlás közben 223–225 °C-on olvadnak; $[\alpha]_D^{25} = -5,0$ (c 0,32, H₂O); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,92 (d, 1, J=3,8 Hz, H-1), 4,55 (d, 1, J=3,8 Hz, H-2), 4,40 (ddd, J=5,3, 3,6, 1,6 Hz, H-6), 4,25 (d, 1, J=2,6 Hz, H-3), 4,13 (dd, 1, J=7,8, 2,6 Hz, H-4), 3,50 (m, 3,

OH, NH), 3,18 (ddd, 1, J=11,2, 7,8, 7,6 Hz, H-8'), 3,12 (dd, 1, J=7,8, 3,6 Hz, H-5), 2,86 (ddd, 1, J=11,2, 9,5, 5,1 Hz, H-8), 2,05 (dddd, J=13,8, 9,5, 7,6, 5,3 Hz H-7'), 1,86 (dddd, J=13,8, 7,8, 5,1, 1,6 Hz, H-7), 1,50 (s, 3, CH₃), 1,32 (s, 3, CH₃); ¹³C NMR δ 26,1, 26,6, 35,4, 43,2, 61,6, 70,6, 75,6, 77,9, 85,3, 103,8, 110,1; tömegspektrum, m/z (relatív intenzitás) 246 (MH⁺, 100) 188 (MH⁺-C₃H₆O, 52).

8. példa

(+)-castanospermin

0,5 g (2,0 mmol) {3aR-[3α,

5α(2R*,3S*),6α,6α]}-2-(tetrahydro-6-hidroxi-2,2-dimetil-furo[2,3-d]1,3-dioxol-5-il)-3-pirrolidinont [(IV) képletű vegyület] 25 ml 9:1 arányú trifluor-ecetsav/víz elegyben oldva 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a vörös oldatot vákuumban 40 °C-on bepároljuk, és így egy sűrű szirupot kapunk, amelyet 25 ml ionmentesített vízben feloldunk. Ezt az oldatot 5,5 ml 1 N vizes nátrium-hidroxiddal körülbelül pH = 9-re lúgosítjuk, és 344,5 kPa nyomáson 0,3 g 5%-os, aktív szénen kötött platina-katalizátor fölött 16 óráig hidrogénezük Parr készülékben. A keveréket cellit szűrőlapon keresztül átszűrjük, és az összeegyűjtött katalizátort 2 × 20 ml vízzel átmoszuk. Az összeöntött szűrletet 10 ml (200 ml vízzel átmosott) Dowex 50 W-X8 (H⁺) ioncserélő gyantából álló oszlopon adszorbeáljuk, és először 200 ml ionmentesített vízzel, majd 1 N ammónium-hidroxid-oldattal (20 db 20 ml-es frakciót gyűjtve) eluáljuk. Az 1–15. frakcióból 0,23 g 61% (VI) képletű (+)-castanosperminet kapunk. Egy analitikai mennyiségű mintát 90%-os etanolból átkristályosítva színtelen kristályokat kapunk, melyek bomlás közben 210–212 °C-on olvadnak [irodalmi érték: 212–215 °C bomlás közben]; $[\alpha]_D^{25} = 81,4^{\circ}$ (c 1,0, H₂O); [irodalmi érték: $[\alpha]_D^{25} = +79,7^{\circ}$ (c 0,93, H₂O)]; ¹H NMR (D₂O) δ 4,42 (ddd, 1, J=7,0, 4,5, 2,1 Hz, H-1), 3,62 (ddd, 1, J=10,6, 9,4, 5,1 Hz, H-6), 3,60 (dd, 1, J=9,8, 9,0 Hz, H-8), 3,32 (dd, 1, J=9,8, 9,0 Hz, H-7), 3,18 (dd, 1, J=10,8, 5,1 Hz, H-5), 3,08 (ddd, 1, J=9,0, 8,8 Hz, H-3), 2,34 (dddd, 1, J=13,9, 9,0, 7,0, 2,2 Hz, H-2), 2,22 (ddd, 1, J=9,3, 9,0, 8,8 Hz, H-3'), 2,06 (dd, 1, J=10,8, 10,6 Hz, H-5'), 2,02 (dd, 1, J=9,8, 4,5 Hz, H-8a), 1,71 (dddd, 1, J=13,9, 9,3, 8,8, 2,1 Hz, H-2'); ¹³C NMR (D₂O) δ 35,6, 54,5, 58,3, 71,9, 72,5, 73,0, 74,3, 81,9; tömegspektrum, m/z (relatív intenzitás) 190 (MH⁺, 50), 172 (MH⁺-H₂O, 100).

50

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) képletű 5-(terc.BOC)-amino-5-deoxi-1,2-0-izopropilidén-α-D-glükurono-laktonnak a (VI) képletű castanosperminné történő átalakítására, *azzal jellemezve, hogy*

55

(a) az (I) képletű 5-(terc.BOC)-amino-5-deoxi-1,2-0-izopropilidén-α-D-glükurono-laktont inert oldószerben, alacsony hőmérsékleten etil-acetáttal és egy erős bázissal reagáltatjuk;

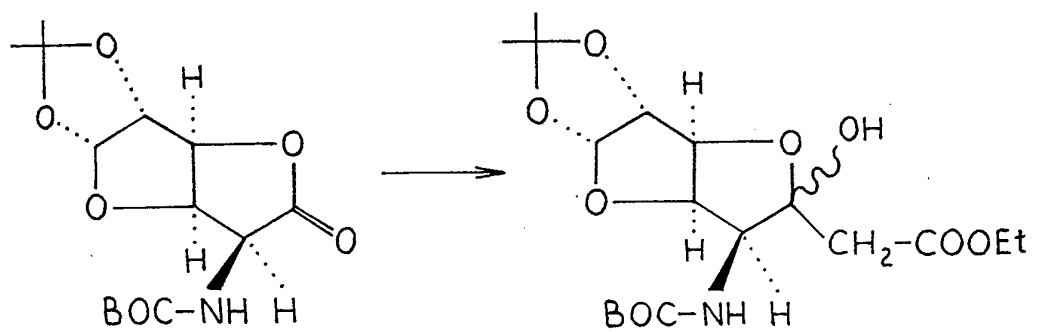
60

(b) az így kapott (II) képletű vegyületet, mely egy

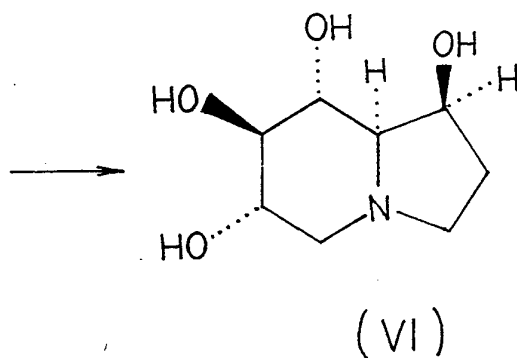
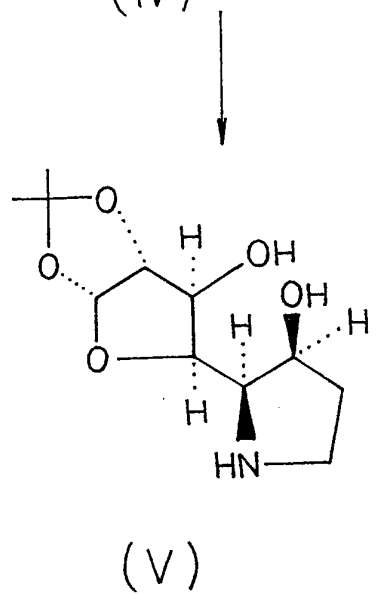
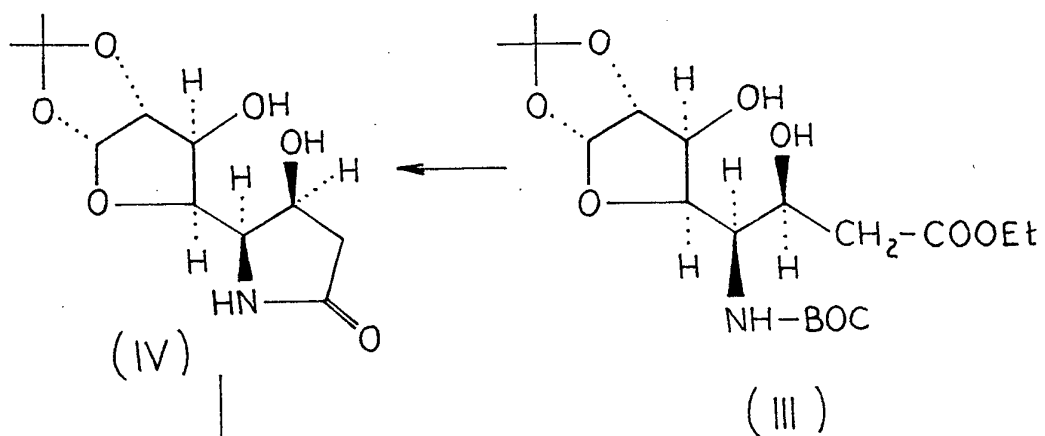
- β -keto-észter ciklikus hemiketálja, etil-acetátban, nyomás alatt, platina katalizátor jelenlétében hidrogénezve a β -keto-csoportot redukáljuk;
- (c) az így kapott (III) képletű β -hidroxil-észtert a védőcsoport eltávolítására inert oldószerben hűtés közben hangyasavval kezeljük, majd az amin-formiát-só meglúgosításával és az egyidejű belső ciklizálással megkapjuk a laktámot;
- (d) a kapott (IV) képletű laktámot alumínium-hidriddel redukáljuk; és
- (e) a kapott (V) képletű pirrolidint először hűtés közben trifluor-ecetsavval kezeljük, majd platina katalizátor fölött, nyomás alatt hidrogénezzük.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy
- (a) az (I) képletű 5-(terc.BOC)-amino-5-deoxi-1,2-0-izopropilidén- α -D-glükurono-laktont inert oldószerben, alacsony hőmérsékleten etil-acetáttal és lítium-diizopropil-aminnal reagáltatva az etil-acetátot a laktón karbonil-csoportjához addicionáljuk, majd
- (b) a kapott (II) képletű β -keto-észter ciklikus hemike-

- tálját nyomás alatt platina-oxid katalizátor jelenlétében hidrogénezve a β -keto-csoportot redukáljuk;
- (c) az így kapott (III) képletű β -hidroxil-észtert a védőcsoport eltávolítására inert oldatban hűtés közben hangyasavval kezeljük, majd lúgos ioncserélő gyanta segítségével a kapott aminsót meglúgosítjuk, és az egyidejűleg lejátszódó amin belső ciklizálásával megkapjuk a (IV) képletű laktámot;
- (d) a laktámot lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk; és
- (e) a kapott (V) képletű pirrolidint először hűtés közben trifluor-ecetsavval kezeljük, majd aktív szénen kötött platina-katalizátor fölött, nyomás alatt hidrogénezzük.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 1,2-0-izopropilidén-5-oxo- α -D-glükurono-laktonból előállított 5-(terc.BOC)-amino-5-deoxi-1,2-0-izopropilidén- α -D-glükurono-laktont alkalmazunk.

1. Reakcióvázlat



+ izomer
 β -hidroxi
vegyület



2. Reakcióvázlat

