



H U 0 0 0 2 1 6 1 6 6 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

216 166 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 97 00040

(22) A bejelentés napja: 1995. 07. 05.

(30) Elsőbbségi adatok:

08/272,411 1994. 07. 08. US

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 95/07873

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 96/01823

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 405/14

C 07 D 405/06

C 07 D 407/04

(40) A közzététel napja: 1997. 10. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 04. 28.

(72) Feltalálók:

Leong, William, Westfield, New Jersey (US)

Smith, Lyman H., Piscataway, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

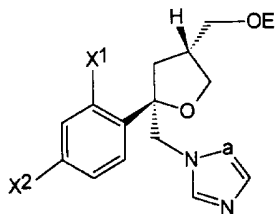
Schering Corp., Kenilworth, New Jersey (US)

(74) Képviseelő:

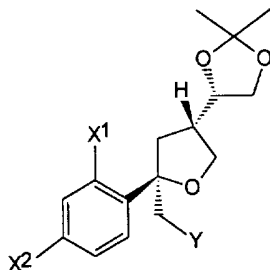
S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest(54) Eljárások gombaellenes hatóanyagok szintéziséhez használható
királis intermedierek és enantiomerjeik előállítására

KIVONAT

A találmány tárgyát (I) és (II)



(I)



(II)

általános képletű királis vegyületek – melyek képleté-
ben

a jelentése metincsoport vagy nitrogénatom;

X¹ és X² jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy
klóratom;

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom;

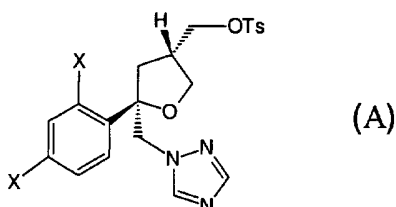
E jelentése –SO₂R⁶ általános képletű csoport, aholR⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott eset-
ben szubsztituált arilcsoport, ahol az arilcsoport
fenil- vagy naftilcsoportot jelent, amely adott eset-
ben 1–3 halogénatommal, 1–6 szénatomos alkil-,
nitro- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált le-
het, vagy trifluor-metil-csoport –és ezek enantiomerjeinek előállítására szolgáló eljárá-
sok képezik.Ezen vegyületek értékes köztitermékek gombaellen-
es hatóanyagok szintézisében.

HU 216 166 B

A találmány tetrahydrofurilcsoportot tartalmazó, triszubsztituált triazol vagy imidazol gombaellenes hatóanyagok előállításában használható királis intermedierek és enantiomerjeik előállítási eljárásaira vonatkozik.

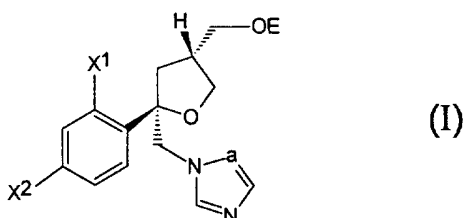
A WO 89/04829 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben, az 5,039,676 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és a WO 93/09114 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben gombaellenes hatóanyagokként felhasználható, tetrahydrofurilcsoportot tartalmazó szubsztituált azol- vagy imidazolvegyületeket ismertetnek. Ezeknek a vegyületeknek az előállítására számos eljárás ismert.

A WO 93/09114 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben olyan eljárást ismertetnek gombaellenes hatású, tetrahydrofurilcsoportot tartalmazó, triszubsztituált azolvegyületek előállítására, amelynek során egy (A)



általános képletű tozilátintermediert alkalmaznak, ahol a képletben mindkét X jelentése fluoratom, vagy mindkét X jelentése klóratom, vagy az egyik X jelentése fluoratom és a másik X jelentése klóratom.

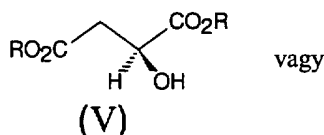
A WO 94/25452 számon közzétett nemzetközi bejelentésben eljárást ismertetnek az (I)



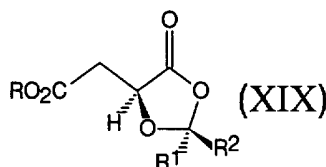
általános képletű királis intermedierek előállítására, ahol a képletben

α jelentése metincsoport vagy nitrogénatom;

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom;



vagy



általános képletű királis vegyületet – amelyben

R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

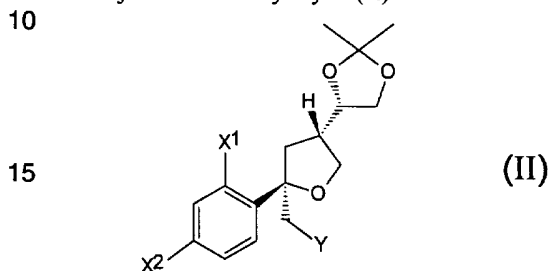
R^1 és R^2 egyikének jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése terc-butil- vagy triklór-metil-csoport, vagy R^1 és R^2 mindegyikének jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy fenil- vagy naftilcsoportot képez – deprotonálva, majd egy (VI)

E jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^6$ általános képletű csoport, ahol R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport vagy trifluor-metil-csoport.

5 Az I általános képletű vegyületek intermedierekként használhatók a tetrahydrofurilcsoportot tartalmazó azol vagy imidazol gombaellenes hatóanyagok előállítása során.

A jelent találmány olyan (II)

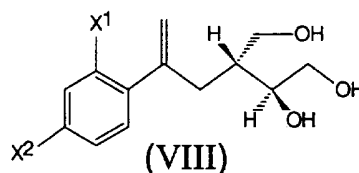


20 általános képletű királis vegyületek előállítási eljárására vonatkozik, amelyek képletében

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom; és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom.

25 A találmány szerinti eljárás során egy (VIII)



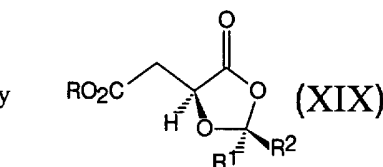
általános képletű triolt – amelynek képletében X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – katalizátor

35 jelenlétében acetonnal, majd egy, a klór, bróm és jód közül kiválasztott elemi halogénnel vagy N-brómszukcinimiddal vagy N-jód-szukcinimiddal reagáltatva egy II általános képletű vegyületet állítunk elő.

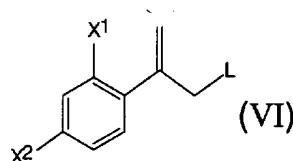
A katalizátor előnyösen jód.

40 A találmány magában foglalja a II általános képletű vegyületeknek a következő lépéseket tartalmazó előállítási eljárását is:

a) egy nemvizes bázis alkalmazásával egy (V) vagy (XIX)

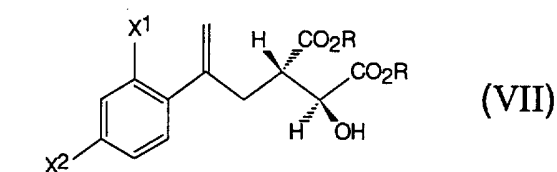


55

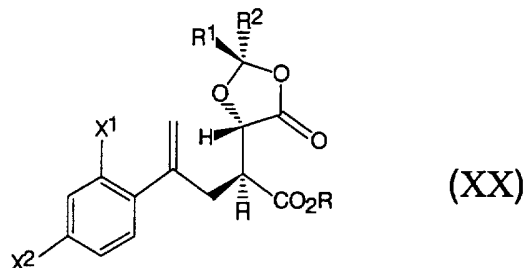


általános képletű vegyülettel – amelyben X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott, és L kilepőcsoportot jelent – reagáltatva egy (VII)

60

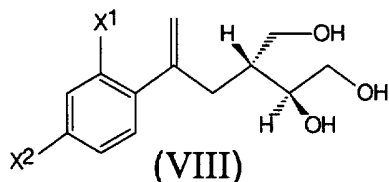


vagy egy (XX)



általános képletű királis vegyületté – amelyben X¹, X², R, R¹ és R² jelentése a fentiekben meghatározott – alakítunk;

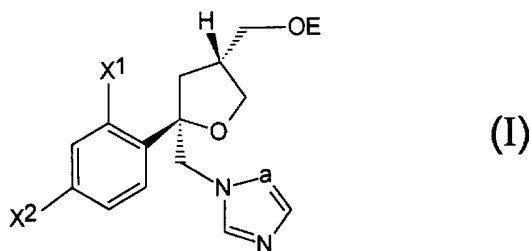
b) az a) lépés termékét egy hidrid redukálószerrel redukáljuk egy (VIII)



általános képletű – amelyben X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott – királis triollá; és

c) a b) lépésben kapott királis triolt egy katalizátor jelenlétében acetonnal, majd a klór, bróm és jód közül kiválasztott halogénnel vagy N-bróm-szukcinimiddel vagy N-jód-szukcinimiddel reagáltatva egy II általános képletű királis vegyületté alakítjuk.

A találmány továbbá egy eljárást biztosít egy II általános képletű vegyületnek egy (I)

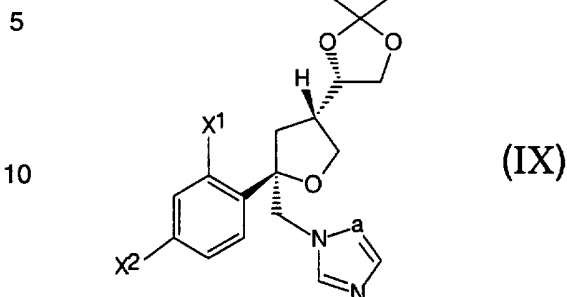


általános képletű vegyületté – amelynek képletében a jelentése metincsoport vagy nitrogénatom; X¹ és X² jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom; és

E jelentése –SO₂R⁶ általános képletű csoport, ahol R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport, ahol az arilcsoport fenil- vagy naftilcsoportot jelent, amely adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–6 szénatomos alkil-, nitro- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált lehet, vagy trifluor-metil-csoport –

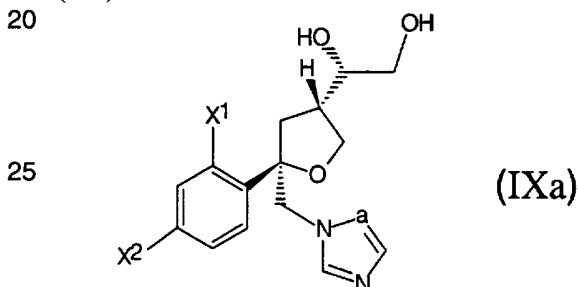
való átalakítására, amelynek során

d) egy II általános képletű vegyületet egy alkálifém-triazollal vagy -imidazollal reagáltatva egy (IX)

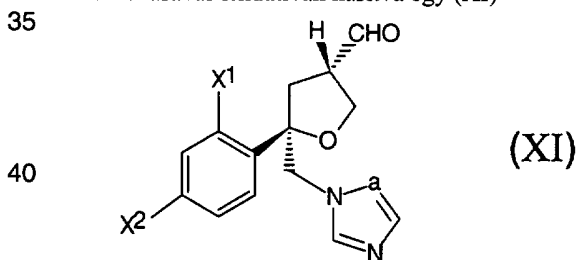


15 általános képletű királis vegyületté – amelynek képletében a, X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott – alakítunk;

e) a d) lépésben kapott terméket vizes savval egy (IXa)

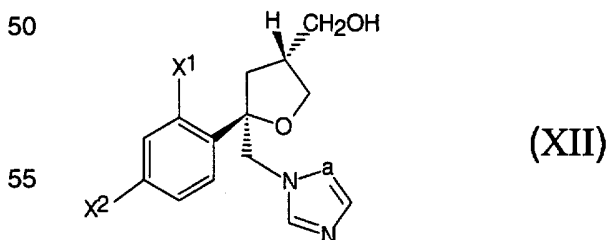


30 általános képletű diolintermedierré – amelynek képletében a, X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott – hidrolizáljuk, majd a diolt ortoperjód-sav (H₅IO₆), nátrium-perjódát (NaIO₄) vagy ólom(IV)-acetát [Pb(OAc)₄] alkalmazásával oxidatív módon hasítva egy (XI)



45 általános képletű aldehiddé – amelynek képletében a, X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott – alakítjuk;

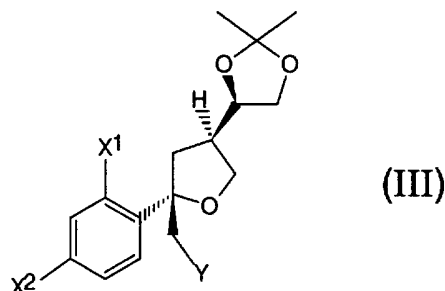
f) az e) lépésben nyert aldehidet egy hidrid redukálószerrel egy (XII)



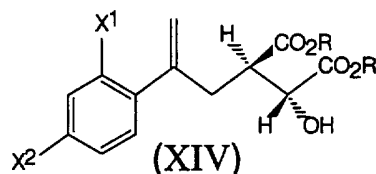
60 általános képletű alkohollá – amelynek képletében a, X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott – redukáljuk; és

g) az f) lépésben nyert alkoholt egy E-X általános képletű vegyülettel – amelynek képletében X jelentése klór- vagy brómatom, és E jelentése a fentiekben meghatározott – reagáltatva egy I általános képletű vegyületet állítunk elő.

Egy másik megvalósítás szerint a találmány eljárást biztosít egy (III)

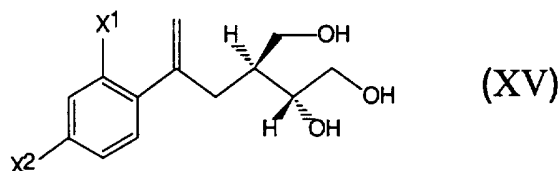


általános képletű vegyület előállítására. A III általános képletű vegyületek a II általános képletű vegyületek enantiomerei. Ebben a megvalósításban a találmány szerinti eljárás a következő lépésekből áll:



általános képletű királis vegyületté – amelyben X¹, X², R, R¹ és R² jelentése a fentiekben meghatározott – alakítunk;

bi) az ai) lépés termékét egy redukálószerrel egy (XV)

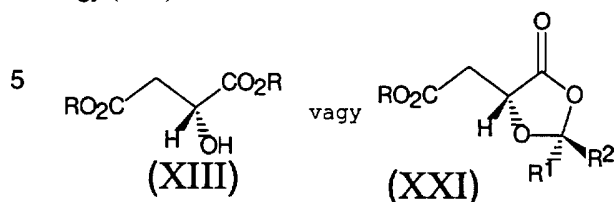


általános képletű királis triollá – amelyben X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott – redukáljuk; és

ci) a bi) lépés termékét egy katalizátor jelenlétében acetonnal, majd egy, a klór, bróm és jód közül kiválasztott elemi halogénnel vagy N-bróm-szukcinimiddel vagy N-jód-szukcinimiddel reagáltatva egy III általános képletű királis vegyületet állítunk elő.

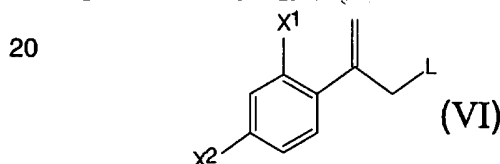
Ebben a megvalósításban a találmány magában foglal továbbá egy eljárást egy III általános képletű vegyületnek az I általános képletű vegyület egyik enantiomérévé, azaz egy (IV)

ai) egy nemvizes bázis alkalmazásával egy (XIII) vagy (XXI)

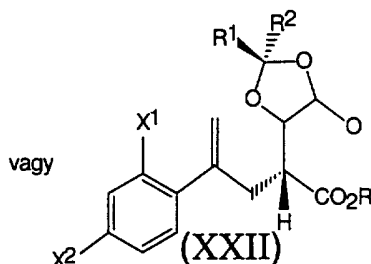


10 általános képletű királis vegyületet – amelyben R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; R¹ és R² egyikének jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése terc-butyl- vagy triklór-metil-csoport, vagy R¹ és R² mindegyikének jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

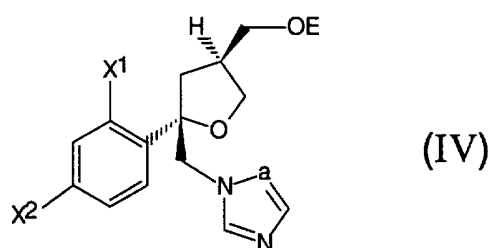
15 R¹ és R² azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy fenil- vagy naftilcsoportot képez – deprotonálva, majd egy (VI)



25 általános képletű vegyülettel – amelyben X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott, és L kilepőcsoportot jelent – reagáltatva egy (XIV) vagy (XXII)



40

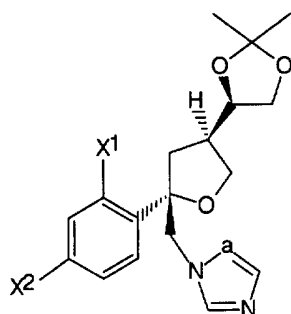


általános képletű vegyületté – amelynek képletében a jelentése metincsoport vagy nitrogénatom;

X¹ és X² jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom;

E jelentése –SO₂R⁶ általános képletű csoport, ahol R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport, ahol az arilcsoport fenil- vagy naftilcsoportot jelent, amely adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–6 szénatomos alkil-, nitro- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált lehet, vagy trifluor-metil-csoport – való átalakítására, amelynek során

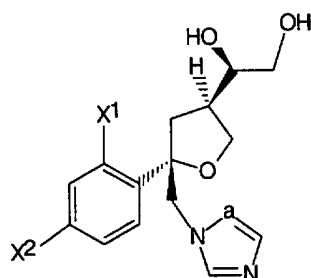
di) egy III általános képletű vegyületet egy alkálifém-triazollal vagy -imidazollal reagáltatva egy (XVI)



(XVI)

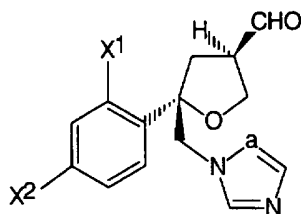
általános képletű királis vegyületté – amelynek képletében α , X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – alakítunk; majd

ei) a di) lépés termékét vizes savval egy (XVIa)



(XVIa)

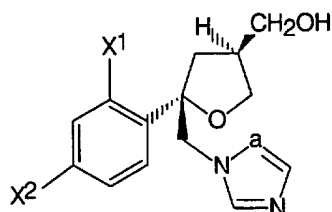
általános képletű diolintermedierré – amelynek képletében α , X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – hidrolizáljuk, majd a diolt ortoperjódosav (H_5IO_6), nátrium-perjodát ($NaIO_4$) vagy ólom(IV)-acetát [$Pb(OAc)_4$] alkalmazásával oxidatívan hasítjuk egy (XVII)



(XVII)

általános képletű – amelynek képletében α , X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – aldehiddé;

fi) az ei) lépésben nyert aldehidet egy hidrid redukálószerrel egy (XVIII)



(XVIII)

általános képletű alkohollá – amelynek képletében α , X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – redukáljuk elő; és

gi) az fi) lépésben nyert alkoholt egy E-X általános képletű vegyülettel – amelynek képletében X jelentése klór- vagy brómatom, és E jelentése a fentiekben meg-

határozott – reagáltatva egy IV általános képletű vegyületet állítunk elő.

A leírásban alkalmazott kifejezések értelmezése a következő.

5 Az „alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra vonatkozik.

Az „arilcsoport” 6–10 szénatomos karbociklusos aromás csoportot, például fenil- vagy naftilcsoportot jelent; a „szubsztituált arilcsoport” kifejezés halogénatommal, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, nitro- és/vagy trifluor-metil-csoporttal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan szubsztituált arilcsoportra vonatkozik.

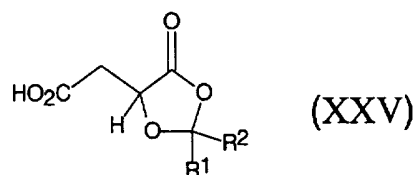
A „halogénatom” kifejezés klór-, bróm- vagy jód-atomot jelent.

15 A „kilépőcsoport” kifejezés egy nukleofillel könnyen lehasítható szubsztituenszt jelent, amilyen például a klór-, bróm- vagy jód-atom, előnyösen jód-atom, vagy egy $-OSO_2R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkil-, aril-, szubsztituált aril-, előnyösen p-toluil-csoport, vagy trifluor-metil-csoport.

A „hidrid redukálószer” kifejezés jelentése lítium-[tetrahidrido-aluminát] (1–) ($LiAlH_4$), nátrium-[tetrahidro-borát] (1–) ($NaBH_4$), lítium-[tetrahidro-borát] (1–) ($LiBH_4$), nátrium-[ciano-trihidro-borát] (1–) ($NaBH_3CN$) vagy egy nátrium-[tetrahidro-borát] (1–) és lítium-klorid kombináció.

A „katalizátor” kifejezés egy olyan reagenst jelent, amely alkalmas az acetone és a b) vagy bi) lépésben nyert királis triol közötti, ciklikus ketálcsoportot eredményező reakció katalízisére; a katalizátor előnyösen jód.

A „savkatalizátor” kifejezés egy olyan Lewis-savat, például bór-trifluorid-dietil-éterátot (BF_3OEt_2), illetve protikus savat, például p-toluolszulfonsavat vagy kén-savat jelent, amely alkalmas egy keton vagy aldehid és almasav közötti, egy (XXV)



(XXV)

45 általános képletű vegyületet eredményező reakció katalízisére.

A „vizes sav” kifejezés egy sav, például hidrogén-klorid vizes oldatára vonatkozik.

50 Az „alkálifém-triazol- vagy -imidazol” kifejezés egy triazolból vagy imidazolból származó anion alkálifémsóját jelenti, amilyenek például a következők: nátrium-triazol, kálium-triazol, lítium-triazol, nátrium-imidazol, kálium-imidazol és lítium-imidazol.

55 A „bázis” egy olyan, bázikus vegyületet jelöl, amely alkalmas egy karbonsav deprotonálására és egy észterezési reakció katalízisére; ilyen vegyületek például a mérsékelt bázisok, a hidroxidbázisok, a tercieraminbázisok, a (tetrabutil-ammónium)-hidroxid és a (tetrabutil-ammónium)-fluorid.

A „mérsékelt bázis” kifejezés nátrium-karbonátot, lítium-karbonátot vagy kálium-karbonátot jelent.

A „hidroxidbázis” kifejezés alkálifém-hidroxidokat, például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, lítium-hidroxidot jelent.

A „tercieramin-bázis” kifejezés olyan bázisokat jelöl, amilyen például a piridin, a 4-(dimetil-amino)-piridin, a trietil-amin és a Hünig-bázis (N-etil-diizopropil-amin).

A „nemvizes bázis” kifejezés egy karbanion létrehozására alkalmas nemnukleofil reagenseket jelöl, amilyenek például a következők: $\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, $\text{LiN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_2$, $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_2$ és $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_2$.

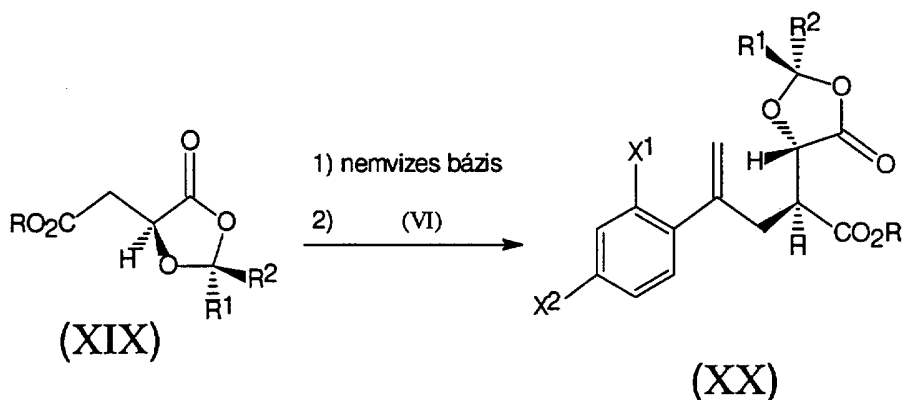
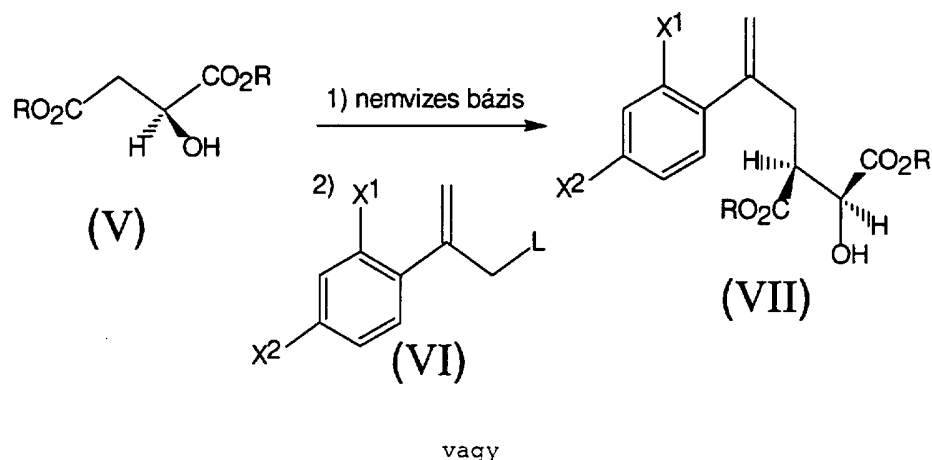
A „vízzel elegyedő szerves oldószer” kifejezés olyan szerves oldószereket foglal magában, amelyek vízben oldhatók, és amelyek alkalmasak hidrid redukálószerrel történő felhasználásra; ilyen oldószer(ek) például tetrahydrofuran (THF) vagy az 1–6 szénatomos alkil-alkoholok, így a metanol, az etanol és az izopropil-alkohol.

A leírásban az alábbi reagenseket és oldószereket a következő rövidítésekkel jelöljük: metanol (MeOH); tetrahydrofuran (THF); dietil-éter (Et_2O); terc-butil-metil-éter (TBME); lítium-diizopropil-amid (LDA); trietil-amin (Et_3N); N-etil-diizopropil-amin (Hünig-bázis); etil-acetát (EtOAc); etanol (EtOH); N,N-dimetil-formamid (DMF); dimetil-szulfoxid (DMSO); lítium-(hexametil-diszilazid) (LiHMDS); 4-(dimetil-amino)-piridin (DMAP); p-toluolszulfonil-klorid (tozil-klorid vagy TsCl); metánszulfonil-klorid (mezil-klorid vagy MsCl); p-toluolszulfonsav (p-TSA); (tetrabutil-ammónium)-hidroxid (Bu_4NOH); (tetrabutil-ammónium)-fluorid (Bu_4NF); (trimetil-szilil)-triflát (TMSOTf); (R)-(+)- α -metoxi- α -(trifluor-metil)-fenil-acetil-klorid-[(R)-MTPACl]; ólom(IV)-acetát [$\text{Pb}(\text{OAc})_4$]; N-brómszukcinimid (NBS); N-jód-szukcinimid (NIS).

A II általános képletű vegyületek előállítására és a I általános képletű vegyületekké való átalakítására szolgáló találmány szerinti eljárást az [A] reakcióvázlat mutatja be.

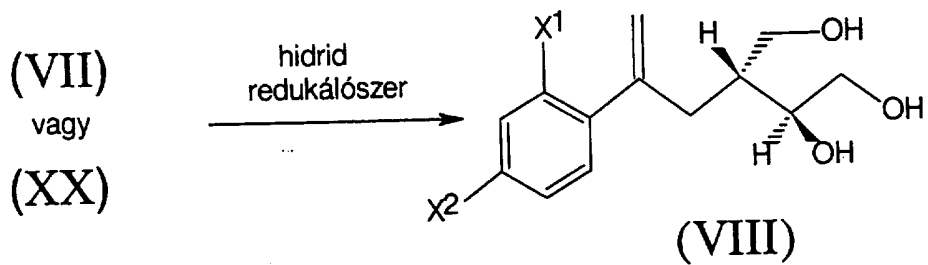
[A] reakcióvázlat

(a) lépés

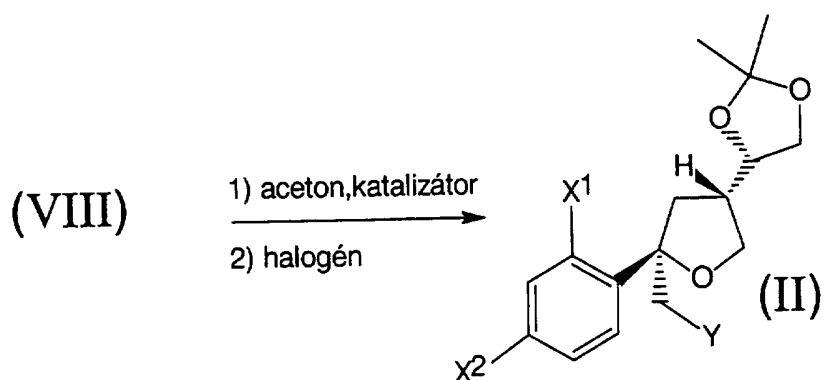


[A] reakcióvázlat (folytatás)

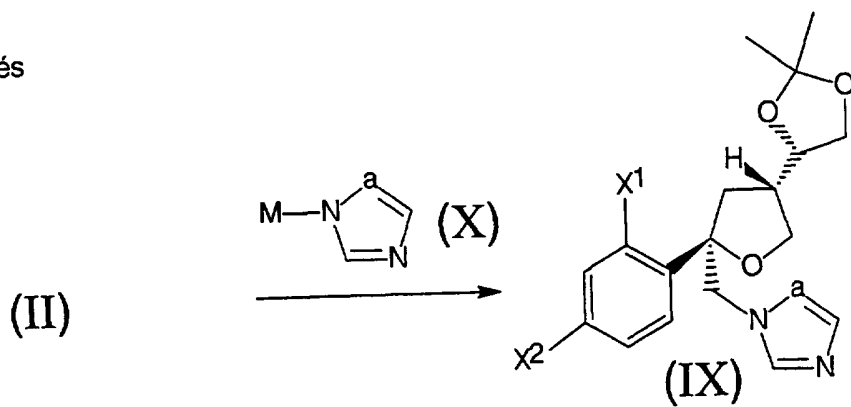
(b) lépés



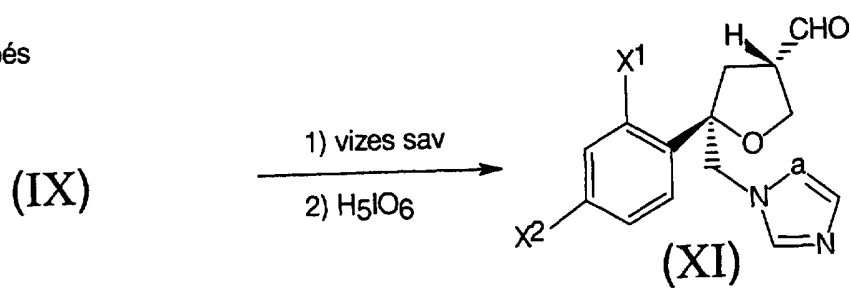
(c) lépés



(d) lépés



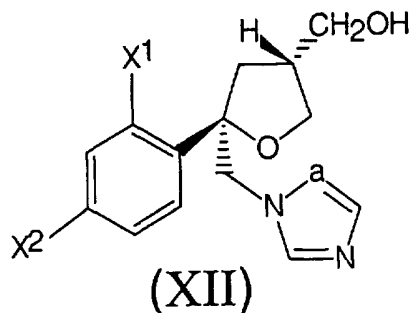
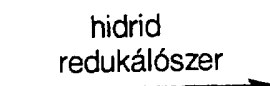
(e) lépés



[A] reakcióvázlat (folytatás)

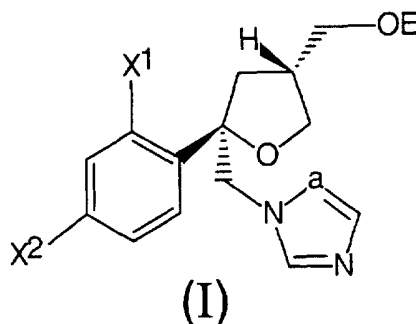
(f) lépés

(XI)



(g) lépés

(XII)



Az [A] reakcióvázlat a) lépésében egy V általános képletű L-almasav-diésztert (amelyben R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport) vagy egy XIX általános képletű L-almasav-származékot (amelyben R, R¹ és R² jelentése a fentiekben meghatározott) egy alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban, –100 °C és 0 °C, előnyösen –80 °C és –20 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy nemvizes bázissal, például lítium-(hexametil-diszilazid)-dal deprotonálunk, majd az így nyert aniont –100 °C és 0 °C, előnyösen –80 °C és –10 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy VI általános képletű vegyülettel (amelyben X¹, X² és L jelentése a fentiekben meghatározott) reagáltatjuk, ezt követően a reakciót vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal leállítjuk, és a reakciókeveréket egy szerves oldószerrel, például etil-acetáttal extrahálva a VII, illetve XX általános képletű terméket nyerjük.

A b) lépésben a VII vagy XX általános képletű vegyületet egy alkalmas oldószerben, például egy vízzel elegyedő szerves oldószerben, előnyösen tetrahidrofuranban, metanolban, etanolban vagy izopropil-alkoholban és adott esetben víz jelenlétében, –30 °C és 50 °C, előnyösen –10 °C és 30 °C, legelőnyösebben 0 °C és 25 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy hidrid redukálószerrel, például lítium-[tetrahidro-borát] (1–) reagenssel vagy egy nátrium-[tetrahidro-borát] (1–) és lítium-klorid keverékkel reagáltatva a VIII általános képletű triolt állítjuk elő. Amennyiben reaktívabb hidrid redukálószer alkalmazunk, a reakciót vízmentes körülmények között hajtjuk végre egy szerves oldószerben, például tetrahidrofuranban vagy dietil-éterben.

A c) lépésben a VIII általános képletű triol 0 °C és 50 °C, előnyösen 10 °C és 30 °C közötti hőmérséklet-

tartományban, legelőnyösebben körülbelül 25 °C-on acetonnal és egy katalizátorral, például katalitikus mennyiségű elemi jódal reagáltatjuk. A reakciókeveréket –50 °C és 25 °C, előnyösen körülbelül –30 °C és 0 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy elemi halogénnel, előnyösen jódal és egy mérsékelt bázissal, például nátrium-karbonáttal, vagy alternatív módon N-bróm-szukcinimiddel vagy N-jód-szukcinimiddel reagáltatjuk, ezt követően a reakciót nátrium-tiosulfáttal, víz és egy mérsékelt bázis, például kálium-karbonát keverékével leállítjuk, és a keveréket egy szerves oldószerrel, például etil-acetáttal extrahálva egy II általános képletű vegyületet nyerünk.

A d) lépésben egy II általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, például dimetil-szulfoxidban vagy N,N-dimetil-formamidban, 50 °C és 150 °C, előnyösen 80 °C és 120 °C, legelőnyösebben 100 °C és 110 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy X általános képletű alkálifém-triazollal vagy -imidazollal (ahol a képletben M egy, a lítium, nátrium és kálium közül kiválasztott alkálifémet jelent, és a jelentése a fentiekben meghatározott) reagáltatva a IX általános képletű terméket nyerjük.

Az e) lépésben egy IX általános képletű vegyületet 0 °C és 50 °C, előnyösen 20 °C és 30 °C közötti hőmérséklet-tartományban, alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuranban egy vizes savval, például sósavval reagáltatva hidrolizálunk, majd 0 °C és 50 °C, előnyösen 20 °C és 30 °C közötti hőmérséklet-tartományban ortoperjódosavval, nátrium-perjódáttal vagy ólom(IV)-acetáttal reagáltatunk, ezt követően a reakciót nátrium-tiosulfáttal, víz és egy mérsékelt bázis, például kálium-karbonát keverékével leállítjuk, és a keveréket egy szerves oldószerrel, például etil-acetáttal extrahálva a XI általános képletű aldehidet nyerjük.

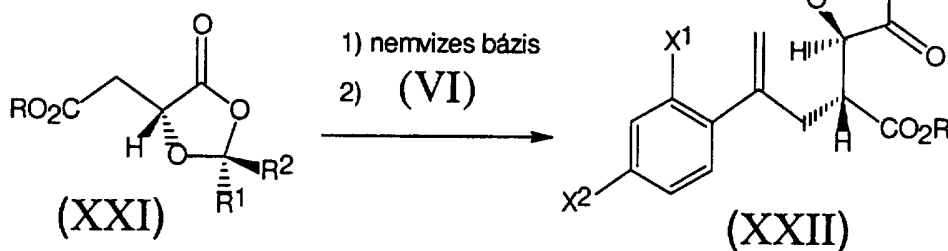
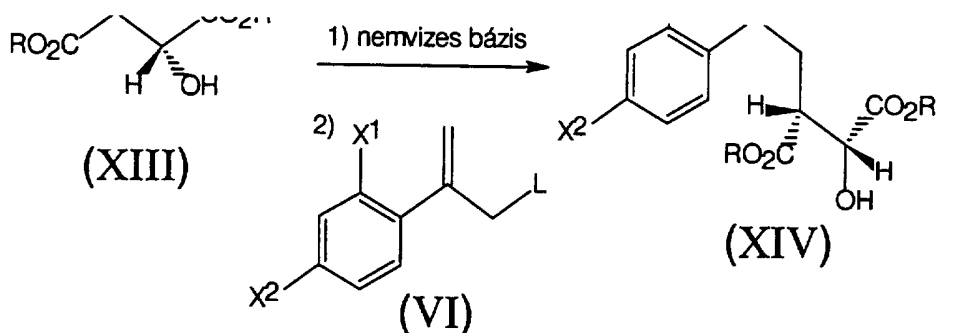
Az f) lépésben a XI általános képletű aldehidet alkalmas oldószerben, például egy vízzel elegyedő szerves oldószerben, előnyösen tetrahydrofuranban, metanolban, etanolban vagy izopropil-alkoholban, még előnyösebben metanolban vagy izopropil-alkoholban, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, legelőnyösebben $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérséklet-tartományban egy hidrid redukálószerrel, például nátrium-[tetrahydro-borát] (1-) reagenssel reagáltatva egy XII általános képletű alkoholt nyerünk. Amennyiben reaktívabb hidrid redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidridet alkalmazunk, a reakciót vízmentes körülmények között hajtjuk végre egy szerves oldószerben, például tetrahydrofuranban vagy dietil-éterben.

A g) lépésben a XII általános képletű alkoholt bázis és egy alkalmas oldószer jelenlétében egy E-X általá-

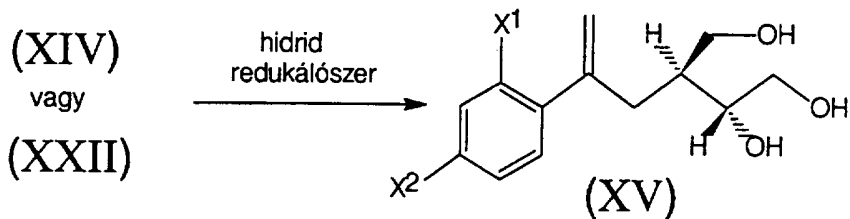
nos képletű vegyülettel (amelynek képletében X jelentése klór- vagy brómatom, előnyösen klóratom, és E jelentése a fentiekben meghatározott, előnyösen p-toluolszulfonil- vagy 4-klór-fenil-szulfonil-csoport) reagáltatva egy I általános képletű vegyületet állítunk elő. Amennyiben a bázis egy hidroxidbázis, például nátrium-hidroxid, az oldószer előnyösen tetrahydrofuran, és ha az oldószer egy tercieramin-bázis, például piridin, az oldószer előnyösen metilén-diklorid.

A II általános képletű vegyületek egyik enantiomérének, azaz a III általános képletű vegyületek előállítására és a III általános képletű vegyületeknek az I általános képletű vegyületek egyik enantiomerévé, azaz a IV általános képletű vegyületekké történő átalakítására szolgáló, találmányunk szerinti másik megvalósítást a [B] reakcióvázlat mutatja be.

[B] reakcióvázlat



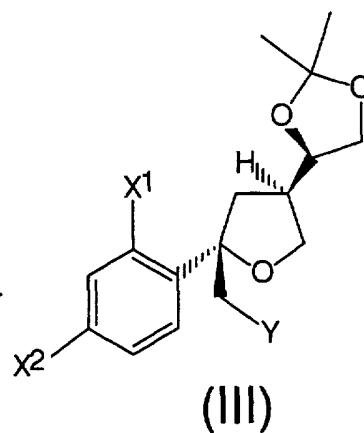
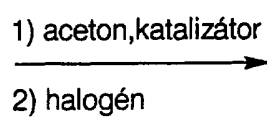
(bi) lépés



[B] reakcióvázlat (folytatás)

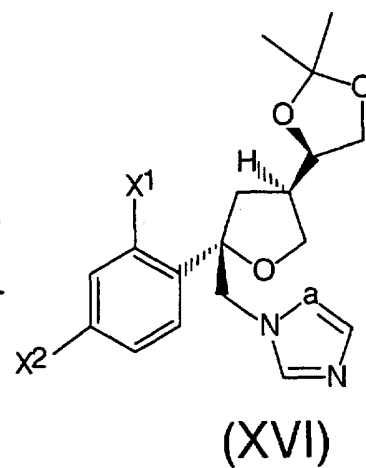
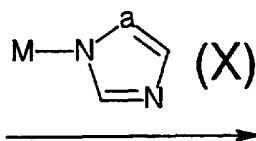
(ci) lépés

(XV)



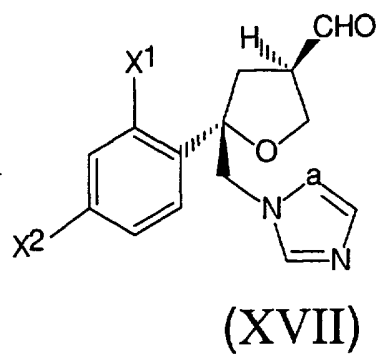
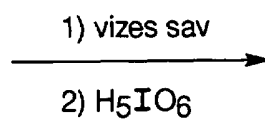
(di) lépés

(III)



(ei) lépés

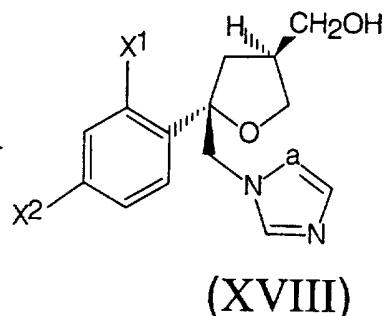
(XVI)



(fi) lépés

[B] reakcióvázlat (folytatás)

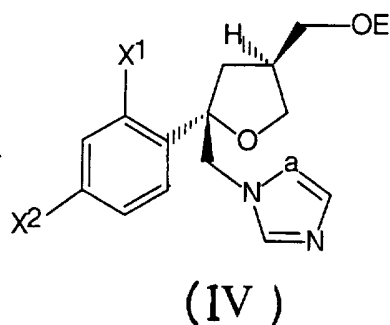
(XVII)

hidrid
redukálószer

(gi) lépés

(XVIII)

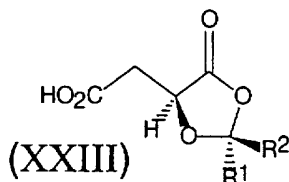
E-X



A [B] reakcióvázlat ai) lépésében egy XIII általános képletű D-almasav-diésztert (amelyben R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport) vagy egy XXI általános képletű D-almasav-származékot (amelyben R, R¹ és R² jelentése a fentiekben meghatározott) lényegében ugyanazon az úton, amelyet az [A] reakcióvázlat a) lépésében ismertettünk, átalakítunk a megfelelő XIV vagy XXII általános képletű vegyületté.

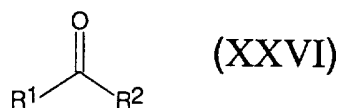
A bi)–gi) lépéseket lényegében ugyanúgy hajtjuk végre, ahogyan azt az [A] reakcióvázlat b)–g) lépéseivel kapcsolatban ismertettük, amelynek eredményeként a III és IV általános képletű vegyületet nyerjük.

Az V és XIII általános képletű vegyületek ismertek, amelyeket a megfelelő L- vagy D-almasav szokásos eljárások alkalmazásával végzett észterezésével állíthatunk elő.

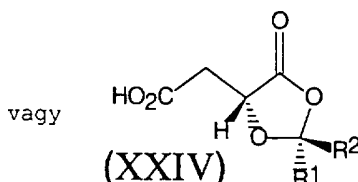


általános képletű vegyületet nyerünk. A XXIII vagy XXIV általános képletű vegyületet ezt követően szokásos eljárások alkalmazásával észteressítjük, például egy éteres oldószerben, így dietil-éterben vagy tetrahydrofuranban diazo-metánnal reagáltatjuk, vagy bázis jelenlétében egy R–L általános képletű vegyülettel (amely-

A XIX és XXI általános képletű vegyületeket ugyan-csak szokásos eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő. Például ha L- vagy D-almasavat alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban, pentánban, tetrahydrofuranban vagy toluolban, savkatalizátor, például bór-trifluorid-dietil-éterát, p-toluolszulfonsav vagy kénsav jelenlétében egy (XXVI)



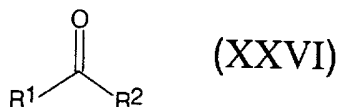
általános képletű vegyülettel (amelynek képletében R¹ és R² jelentése a fentiekben meghatározott) reagáltatunk, az előbbi sorrendnek megfelelően egy (XXII) vagy (XXIV)



nek képletében R és L jelentése a fentiekben meghatározott) reagáltatjuk, és így az előbbi sorrendnek megfelelően a kívánt XIX vagy XXI általános képletű vegyületet nyerjük.

A XIX vagy XXI általános képletű vegyületeket az előbbi sorrendnek megfelelően egy V vagy XIII által-

nos képletű vegyületből is előállíthatjuk, amelynek során az V vagy XIII általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban, pentánban, tetrahidrofuranban vagy toluolban, savkatalizátor, például bór-trifluorid-dietil-éterát, p-toluolszulfonsav vagy kénsav jelenlétében egy (XXVI)



általános képletű vegyülettel (amelynek képletében R¹ és R² jelentése a fentiekben meghatározott) reagáltatjuk.

Az olyan XIX vagy XXI általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R¹ és R² egyikének jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése terc-butil-csoport,

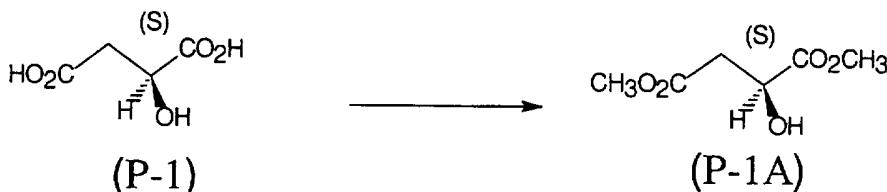
úgy is előállíthatjuk, hogy az előbbi sorrendnek megfelelően L- vagy D-almasavat alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban, -40 °C és 10 °C, előnyösen -25 °C és 0 °C közötti hőmérséklet-tartományban bisz-(trimetil-szilil)-aminnal és (trimetil-szilil)-kloriddal, majd (trimetil-szilil)-triflát jelenlétében trimetil-acetaldehiddel (pivalinaldehiddel) reagáltatunk.

A VI és X általános képletű vegyületek ismertek, amelyeket szokásosan alkalmazott eljárások útján egyszerűen előállíthatunk.

A következő intermedier-előállítások és példák a táblamány szerinti eljárás illusztrálására szolgálnak.

Az alábbiakban megadott százalékok vizes sósavoldatok esetén és szerves oldószerelegyek esetén, például 20% acetón hexánban, térfogatszázalékot jelentenek; egyéb vizes oldatok, például 5% KH₂PO₄ esetén tömegszázalékra vonatkoznak.

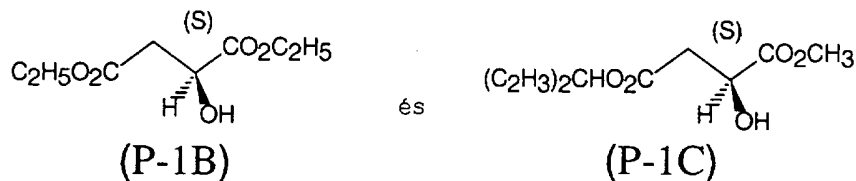
1. intermedier-előállítás



6,7 g (50 mmol) (-)-L-almasav [(P-1) képletű vegyület] és 100 ml metanol keverékéhez hozzáadtunk 0,95 g (50 mmol) p-toluolszulfonsavat. A reakciókeveréket 12 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük, és vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk 30 ml metilén-dikloridban, és az oldatot 30 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A vizes fázist háromszor 10 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. Ennek eredményeként 6,35 g (78%-os kitermelés) (P-1A) képletű terméket nyertünk.

MS m/z 163,2 (M+1).

Lényegében ugyanennek az eljárásnak az alkalmazásával állítottuk elő a



képletű vegyületeket is, azzal az eltéréssel, hogy ezekben az esetekben a metanol helyett etanolt, illetve izopropil-alkoholt használtunk.

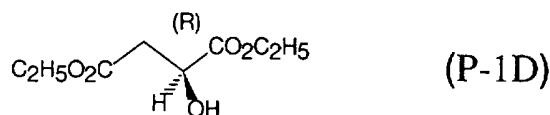
(P1-B) képletű vegyület:

MS m/z 191,25 (M+1); [α]_D²⁵ = -12,2° (c=1,0; metanol).

(P1-C) képletű vegyület:

MS m/z 219,25 (M+1).

A (P-1B) képletű vegyület (R)-izomerét, azaz a

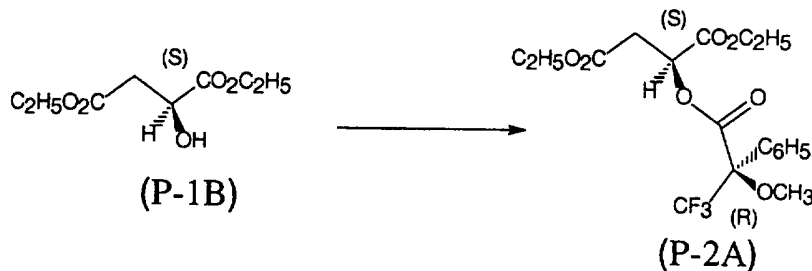


képletű vegyületet lényegében hasonló eljárással (R)-(+)-L-almasavból is előállítottuk.

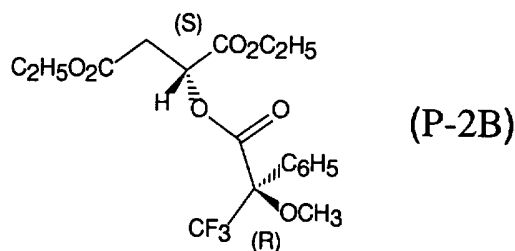
(P1-D) képletű vegyület:

MS m/z 191,25 (M+1); [α]_D²⁵ = +12,0° (c=1,0; metanol).

2. intermediér-előállítás

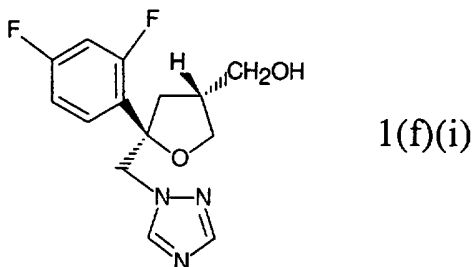


A (P-1-B) képletű vegyület enantiomertisztaságát úgy határoztuk meg, hogy 57 mg (0,3 mmol) (P-1-B) képletű vegyület 0,5 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 0–10 °C hőmérsékleten hozzáadtunk 0,3 ml piridint és 101 mg (0,4 mmol) (R)-(+)α-metoxi-α-(trifluor-metil)-fenil-acetil-kloridot [(R)-MTPACl]. A keveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 0,5 ml 5%-os vizes sósavoldatot. A vizes fázist metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. A maradékként kapott 180 mg terméket ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) alkalmazásával analizálva meghatároztuk a diasztereomerek arányát: 98% (S), (R)-izomer [(P-2A) képletű vegyület] 3,62 ppm-nél (dublett, J=1,16 Hz), és 2% (R), (R)-izomer, azaz

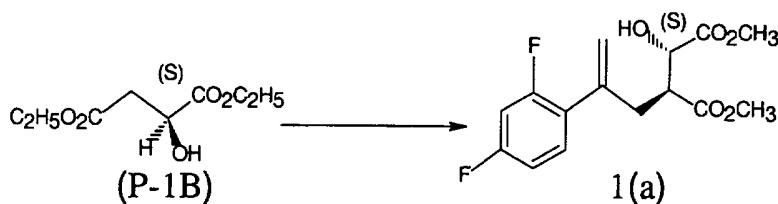


képletű vegyület 3,54 ppm-nél (dublett, J=1,10 Hz).

1. példa



a) lépés:



Nitrogénatmoszférában összekevertünk 36,1 g (0,19 mol) (P-1B) képletű vegyületet és 95 ml tetrahydrofuránt. A keveréket –78 °C hőmérsékleten kevertettük, miközben lassan (cseppenként) hozzáadunk 380 ml (0,38 mol) 1,0 M tetrahydrofurános litium-(hexametil-diszilazid)-oldatot. Az így nyert keveréket 30 percen keresztül –78 °C hőmérsékleten kevertettük, fokozatosan –20 °C-ra melegítettük, majd visszahűtöttük –78 °C-ra. Ezt követően a keverékhez lassan (cseppenként) hozzáadtuk 26,6 g (95 mmol) 2-(2,3-difluor-fenil)-3-jód-1-propén 95 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket előbb 30 percen keresztül

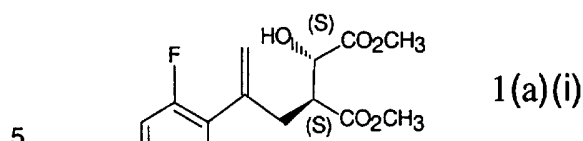
–78 °C hőmérsékleten, majd egy éjszakán át –20 °C-on kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket 0 °C hőmérsékletre melegítettük, majd a reakciót 100 ml 5%-os vizes kálium-dihidrogén-foszfát-oldat hozzáadásával leállítottuk. A keveréket 200 ml etil-acetáttal extraháltuk, majd a vizes fázist háromszor 100 ml etil-acetáttal tovább extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, majd 5%-os sósavoldattal és 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal alaposan mostuk, ezt követően pedig vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. Az így nyert 3,76 g maradékhoz hozzáadtunk 5 ml 1 M hexános (tetrabutil-

ammónium)-fluorid-oldatot és 10 ml hexánt, majd a keveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A keveréket vákuumban betöményítettük, majd a maradékot szilikagélén kromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú aceton/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 27,63 g (85%-os kitermelés) 1(a) képletű terméket nyertünk.

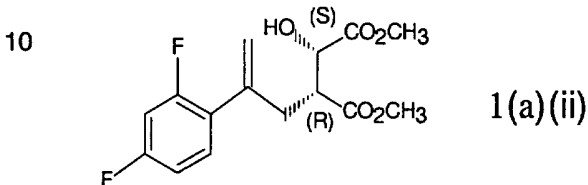
$[\alpha]_D^{22,8} = +18,2^\circ$ ($c=1,0$; metanol).

Nagy felbontású MS: M^+ 343,1349 (számított: 343,1357).

Az 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) spektrum azt mutatja, hogy az 1(a) képletű termék egy olyan keverék, amely 93%

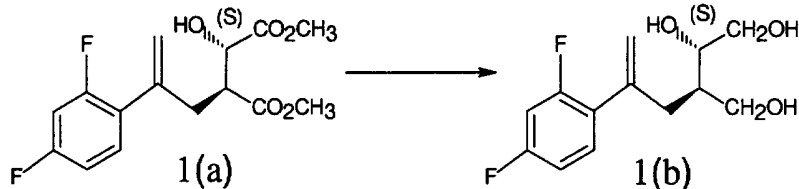


képletű 2S,3S-izomerből, és 7%



képletű 2S,3R-izomerből áll.

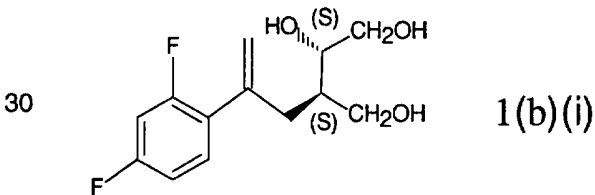
b) lépés:



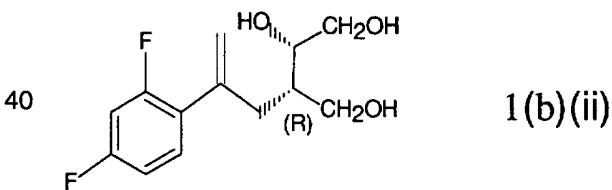
0,73 g (19,2 mmol) nátrium-[tetrahydro-borát] (1-), 0,80 g (19,2 mmol) lítium-klorid és 16 ml 1:1 térfogatarányú tetrahidrofuran/víz oldószerkelet keverékét 0 °C hőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtuk 2,75 g (8,0 mmol) a) lépés szerinti 1(a) képletű termék 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 4 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, és a keverést 16 órán át folytattuk. Ezt követően 2 M sósavoldattal a keveréket pH=3–4 értékig megsavanyítottuk, majd ötször 5 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes kálium-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. Ennek eredményeként 1,60 g (77%-os kitermelés) terméket nyertünk.

$[\alpha]_D^{25} = -4,1^\circ$ ($c=1,0$; metanol); MS m/z 259,2 ($M+1$).

Az 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) spektrum azt mutatja, hogy az 1(b) képletű termék egy olyan keverék, amely 94%

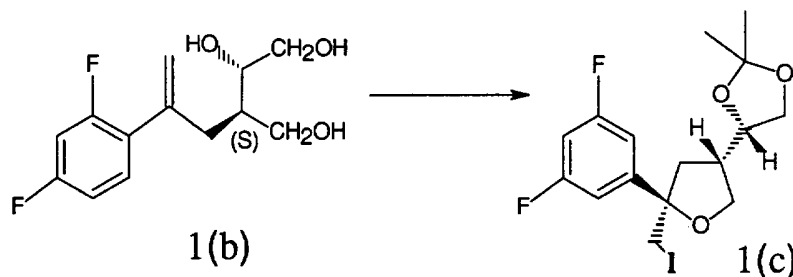


35 képletű 2S,3S-izomerből, és 6%



45 képletű 2S,3R-izomerből áll.

c) lépés:

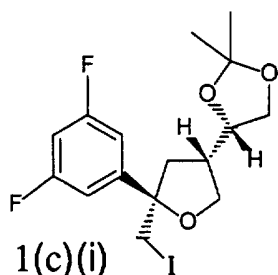


2,31 g (9,0 mmol) b) lépés szerinti 1(b) képletű vegyület és 18 ml acetone keverékét szobahőmérsékleten

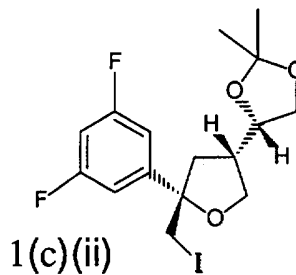
60 kevertettük, majd hozzáadtunk 0,69 g (0,27 mmol) elemi jódot. A reakciókeveréket 4 órán keresztül szobahő-

mérsékleten kevertettük, majd $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletre hűtöttük, és hozzáadtunk 3,82 g (36 mmol) vízmentes nátrium-karbonátot. Ezt követően a keverékhez lassan (nyolc részletben) hozzáadtunk 5,67 g (22,5 mmol) jódot, és a keverést 24 órán keresztül $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten folytattuk. A keveréket lassan $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítettük, majd hozzáadtuk egy telített, vizes kálium-karbonát-oldattal készített 20%-os nátrium-tioszulfát-oldat 18 ml-ét. Az így nyert keveréket öt-

ször 10 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, és telített, vizes kálium-karbonát-oldattal készített 20%-os nátrium-tioszulfát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. Ennek eredményeként 100%-os kitermeléssel nyertük az 1(c) képletű terméket, amit közvetlenül felhasználhattunk a d) lépésben. A ^1H -NMR analízis szerint az 1(c) képletű termék 97%-os tisztaságú, és az



és



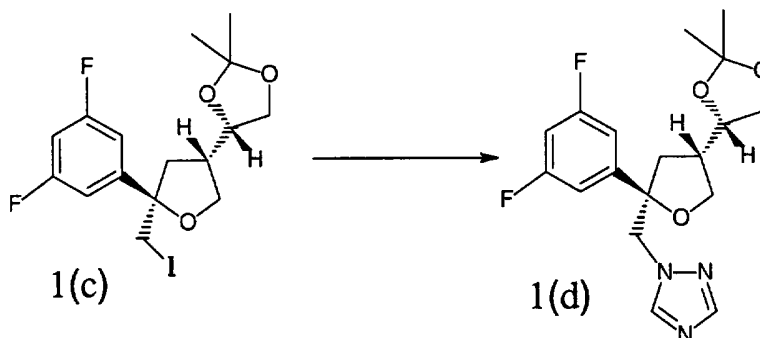
képletű vegyületek 91 : 9 arányú keverékből áll.

Az 1(c) képletű terméket szilikagélén kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 82:10:7:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán/metanol/ammó-

nium-hidroxid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 3,17 g (84%-os kitermelés) 1(c) i képletű vegyületet nyertünk.

MS m/z 425,0 (M+1).

d) lépés:

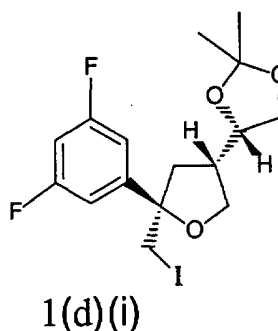


2,54 g (6,0 mmol) c) lépés szerinti 1(c) képletű termék, 6 ml dimetil-szulfid és 1,64 g (18 mmol) nátrium-1,3,4-triazol keverékét 24 órán keresztül $100\text{--}105\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten kevertettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. A reakciókeveréket megosztottuk 24 ml víz és 6 ml etil-acetát között. A vizes fázist ötször 3 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és

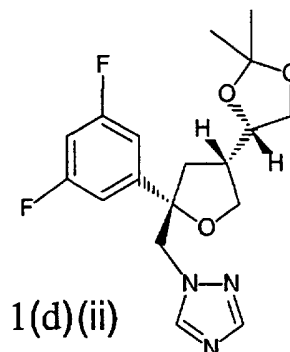
vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 82:10:7:1 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán/metanol/ammónium-hidroxid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,56 g (69%-os kitermelés) 1(d) képletű terméket nyertünk.

MS m/z 366,4 (M+1).

Az 1(d) képletű termék az



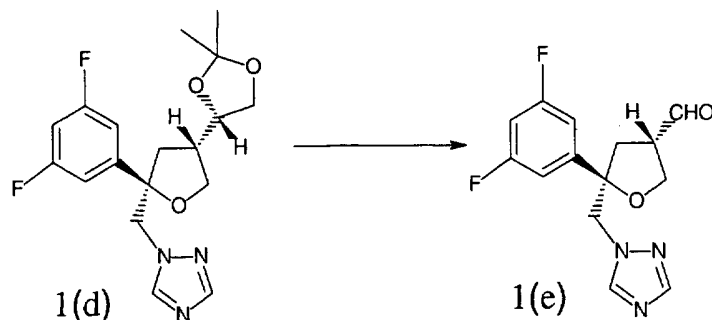
és



képletű vegyületek 90:10 arányú keveréke.

60

e) lépés:

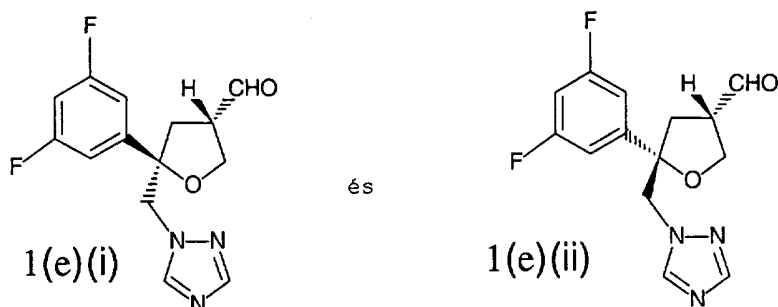


0,78 g (2,13 mmol) d) lépés szerinti 1(d) képletű termék, 2,1 ml tetrahidrofuran és 2,1 ml 1 M sósavoldat keverékét 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően hozzáadtunk 0,73 g (3,2 mmol) ortoperjód-savat (H_5IO_6), majd a keveréket 24 órán át kevertettük, ezt követően pedig meghígítottuk 4 ml vízzel. Az így nyert vizes keveréket ötször 10 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, és telített, vizes kálium-karbonát-oldattal készített 20%-os nátrium-tio-

szulfát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,49 g (79%-os kitermelés) 1(e) képletű terméket nyertünk.

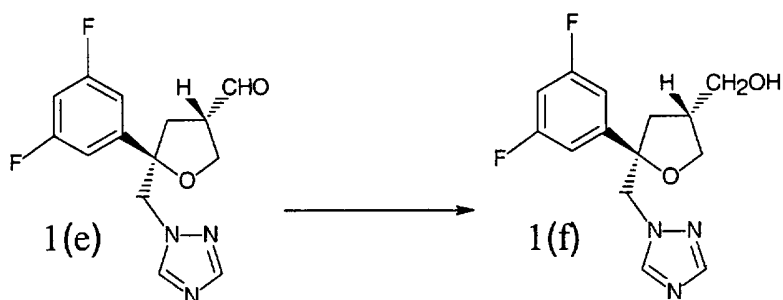
MS m/z 294,1 ($M+1$).

Az 1(e) képletű termék az



képletű vegyület 90:10 arányú keveréke.

f) lépés:



0,40 g (1,36 mmol) e) lépés szerinti 1(e) képletű termék és 2,7 ml metanol keverékét 10 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd hozzáadtunk 0,052 g (1,36 mmol) nátrium-[tetrahidro-borát] (1-) reagenst. A reakciókeveréket 1 órán át kevertettük, ezt követően hozzáadtunk 1 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, az így nyert keveréket 15 percen keresztül kevertettük, majd ötször 2 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes kálium-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. Maradékként 0,40 g (100%-os kitermelés) 1(f) képletű terméket nyertünk.

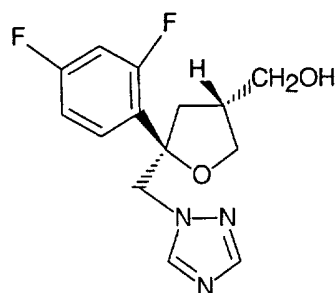
MS m/z 296,1 ($M+1$); $[\alpha]_D^{27} = -48,8^\circ$ ($c=0,85$, kloroform).

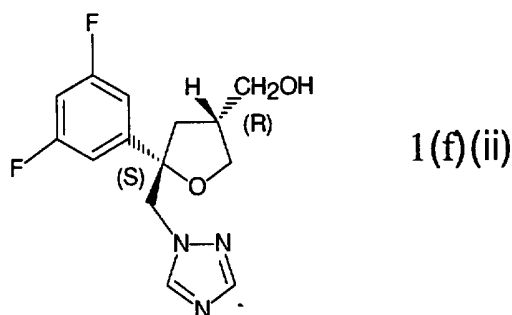
Az 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) analízis azt mutatja, hogy az 1(f) képletű termék egy olyan keverék, amely 94%

50

55

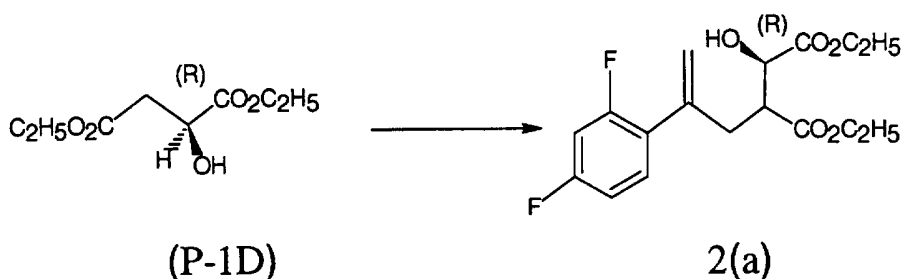
60 képletű R,R-izomerből, és 6%





képletű R,S-izomerből áll.

2. példa



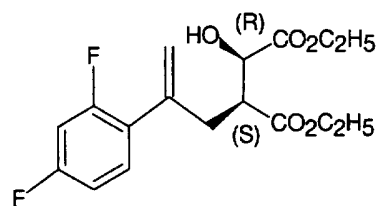
Alapvetően az 1. példa a) lépése szerinti eljárással, amelyben az egyéb reagensek megfelelő mennyiségei mellett 2,85 g (15 mmol) (P-1D) képletű vegyületet alkalmaztunk, 1,93 g (75%-os kitermelés) 2(a) képletű terméket állítottunk elő.

$[\alpha]_D^{25} = -14,54^\circ$ ($c=1,0$; metanol); MS (m/z) 343,2 ($M+1$).

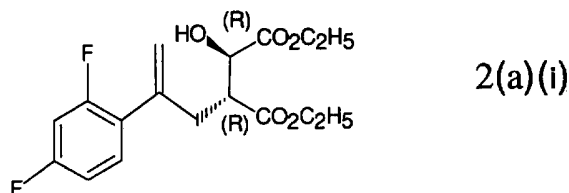
Az $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) spektrum azt mutatja, hogy a 2(a) képletű termék egy olyan keverék, amely 94%

25

30

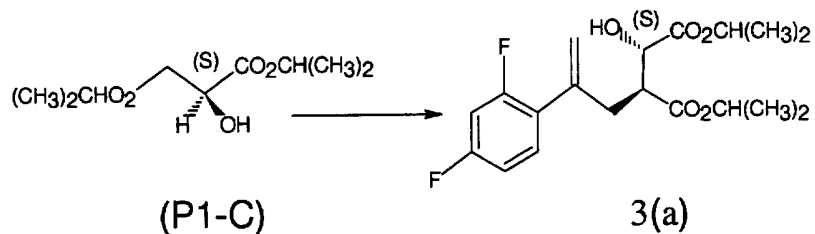


képletű 2R,3S-izomerből áll.



képletű 2R,3R-izomerből, és 6%

3. példa

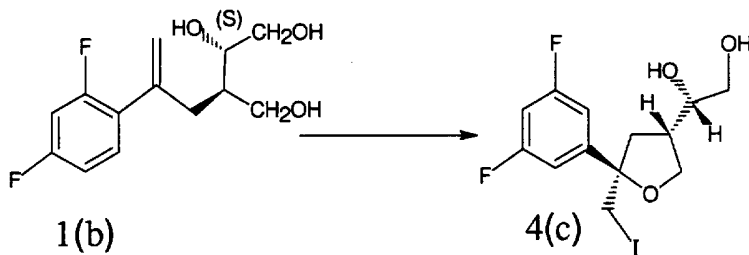


65 mg (0,3 mmol) 1. intermedier-előállítás szerint előállított (P-1C) képletű terméket lényegében az 1. példa a) lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően 84 mg 2-(2,3-difluor-fenil)-3-jód-1-propénnel és

0,93 mmol lítium-(hexametil-diszilazid)-dal reagáltatva 67 mg (60%-os kitermelés) 3(a) képletű terméket állítottuk elő.

MS m/z 371,4 ($M+1$).

4. példa

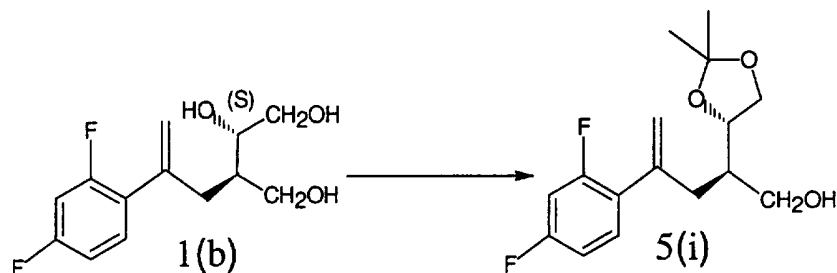


28 mg (0,1 mmol) 1. példa b) lépés szerinti 1(b) képletű termék és 0,2 ml acetonitril keverékéhez keverés közben hozzáadtunk 42 mg (0,4 mmol) nátrium-karbonátot. A keveréket lehűtöttük -20°C és -25°C közötti hőmérsékletre, majd hozzáadtunk 63 mg (0,25 mmol) jódot, és a reakciókeveréket -25°C hőmérsékleten 3 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket lassan 0°C hőmérsékletre melegítettük, és 6 órán át kevertettük. A reakciót telített, vizes kálium-karbonát-oldattal készített 20%-os nátrium-tioszulfát-oldat 0,5 ml-ének hozzá-

adásával leállítottuk. Az így nyert keveréket ötször 20 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes kálium-karbonát-oldattal készített 20%-os nátrium-tioszulfát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. Ennek eredményeként 40 mg (96%-os kitermelés) 4(c) képletű diolterméket nyertünk.

MS m/z 385,1 ($M+1$), 367,1 ($M+1-H_2O$), 349,1 ($M+1-2H_2O$). (Az $^1\text{H-NMR}$ szerint a termék a cisz- és transz-izomerek 85:15 arányú keveréke.)

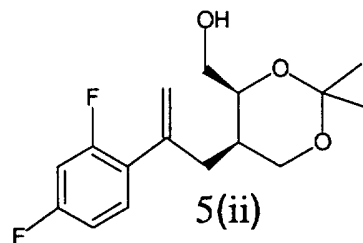
5. példa



0,102 g (0,4 mmol) 1. példa b) lépés szerinti 1(b) képletű termék és 0,5 ml aceton keverékét -30°C és -20°C közé hűtöttük, majd hozzáadtunk 2,1 mg (0,008 mmol) jódot, ezt követően pedig -25°C hőmérsékleten 4 órán keresztül kevertettük. A reakciókeverékhez hozzáadtunk körülbelül 0,05 g nátrium-tioszulfátot, 30 percen át kevertettük, majd szobahőmérsékletre melegítettük, és celiten szűrtük. A szűrletet betöményítve 78 mg 5(i) képletű ketálterméket nyertünk.

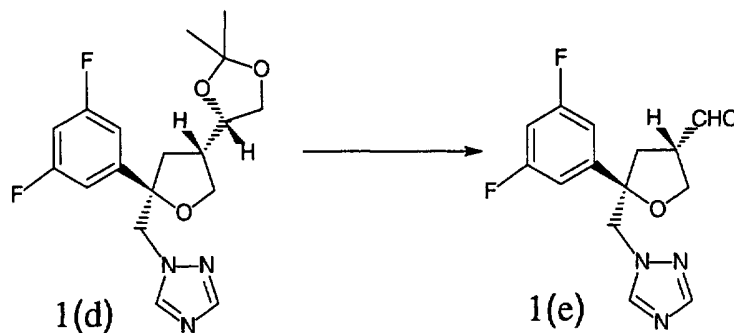
MS m/z 385,1 ($M+1$).

Az $^1\text{H-NMR}$ szerint a termék az 5(i) képletű vegyületnek és az



képletű regioizomerének 87:13 arányú keveréke.

6. példa



50 mg (0,13 mmol) d) lépés szerinti 1(d) képletű vegyület, 0,4 ml 1:1 térfogatarányú metanol/víz oldószerelegye és 45 mg (0,2 mmol) ortoperjósav (H_5IO_6) keverékét 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kever-

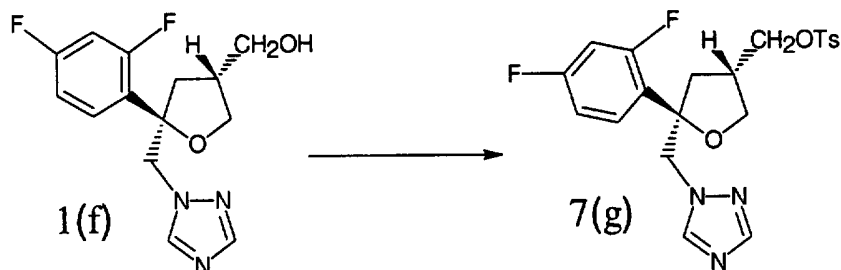
tettük, majd a reakciót 2 ml telített, vizes kálium-karbonát-oldattal hozzáadásával leállítottuk. Az így nyert keveréket ötször 2 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes kálium-karbonát-

oldattal készített 20%-os nátrium-tiosulfát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. Ennek eredménye-

ként 33 mg (82%-os kitermelés) 1(e) képletű aldehid-terméket nyertünk.

MS m/z 294,2 (M+1).

7. példa

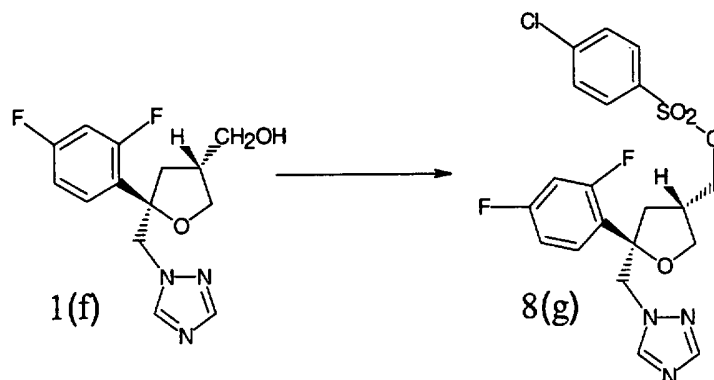


0,182 g (0,61 mmol) 1. példa f) lépés szerinti 1(f) képletű termék és 0,6 ml tetrahydrofuran keverékéhez hozzáadtunk 0,3 ml 25%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot és 0,17 g (0,92 mmol) tozil-kloridot (TsCl). Az így nyert kétfázisú keveréket 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk még 0,85 g tozil-kloridot, és a keverést 18 órán át folytattuk. A fázisokat elkülönítettük, a vizes réteget négyszer 5 ml terc-butil-metil-éterrel extraháltuk, a szerves oldatokat

egyesítettük, majd telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal mostuk. Ezt követően a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélén kromatografáltuk, amelynek során eluensként terc-butil-metil-étert alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,08 g (76%-os kitermelés) 7(g) képletű tozilátterméket nyertünk.

MS m/z 450,0 (M+1).

8. példa

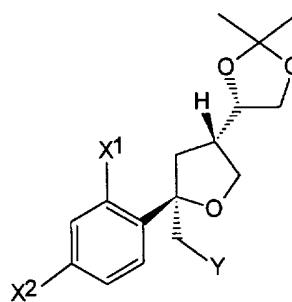


0,32 g (1,1 mmol) 1. példa f) lépés szerinti 1(f) képletű termék és 2,2 ml metilén-diklorid keverékéhez hozzáadtunk 0,32 ml (2,3 mmol) trietil-amint és 0,33 g (1,54 mmol) 4-klór-benzol-szulfonil-kloridot, a reakciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 5 ml 25%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adtunk hozzá, és további egy órán kevertettük. A keveréket 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtöttük, majd 4 M vizes kénsavoldat hozzáadásával a pH-t 6–8 közé állítottuk be. A fázisokat elkülönítettük, majd a vizes réteget négyszer 5 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélén kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,38 g (76%-os kitermelés) 8(g) képletű terméket nyertünk.

MS m/z 470,0 (M+1).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (II)

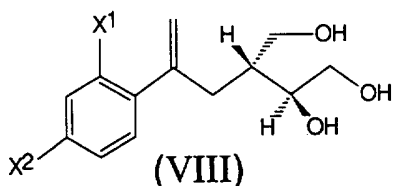


(II)

általános képletű királis vegyületek – amely képletben X¹ és X² jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom, és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1 mol (VIII)



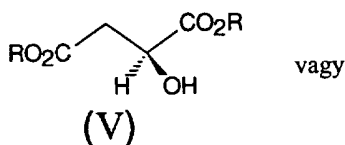
általános képletű triolt – amelynek képletében X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott – katalizátor jelenlétében 2,7 mol acetonnal, majd 2,5 mol klór, bróm és jód közül kiválasztott halogénnel vagy N-bróm-szukcinimiddal vagy N-jód-szukcinimiddal reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy X¹ és X² mindegyikének jelentése fluoratom, Y jelentése jódatom, és a halogén jód.

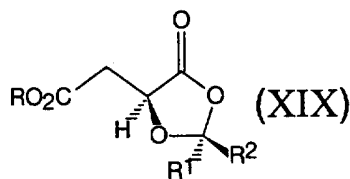
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a katalizátor jód.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a halogénnel történő reakciót egy mérsékelt bázis jelenlétében, –50 °C és 25 °C közötti hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre.

a) 4 mol nemvizes bázis alkalmazásával 2 mol (V) vagy (XIX)



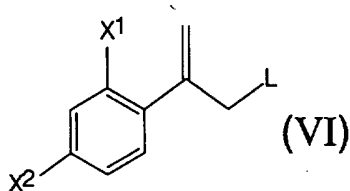
vagy



általános képletű királis vegyületet – amelyben R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R¹ és R² egyikének jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése terc-butil- vagy triklór-metil-csoport, vagy R¹ és R² mindegyikének jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

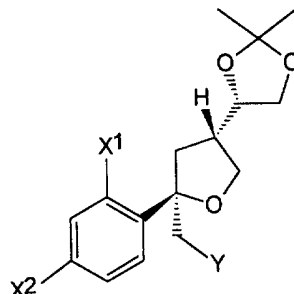
R¹ és R² azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy fenil- vagy naftilcsoportot képez – deprotonálunk, majd 1 mol (VI)



általános képletű vegyülettel – amelyben X¹ és X² jelentése a fentiekben meghatározott, és L kilépőcsoportot, azaz egy nukleofillel könnyen lehasítható szubsztituenst, így klór-, bróm- vagy jód-, előnyösen jódatomot, vagy egy –OSO₂R⁶ általános képletű csoportot, amelyben R⁶ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, aril-, szubsztituált aril-, előnyösen p-toluil-csoport, vagy trifluor-metil-csoportot jelent – reagáltatva egy (VII)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a mérsékelt bázis nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát, és a hőmérséklet –30 °C és 0 °C közötti érték.

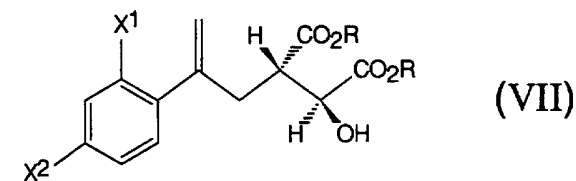
6. Eljárás (II)



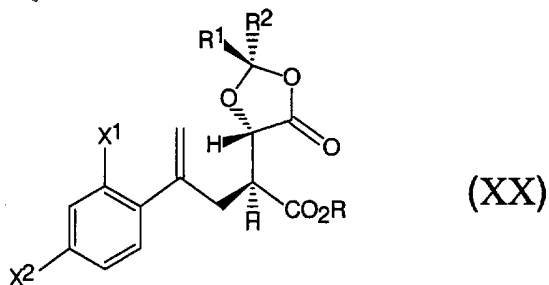
általános képletű királis vegyületek – mely képletben X¹ és X² jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom, és Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

35

40



vagy (XX)

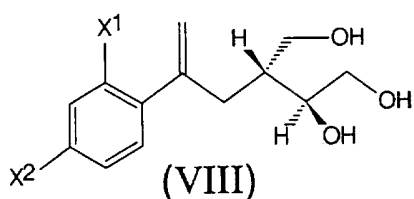


50

55

általános képletű királis vegyületté – amelyben X¹, X², R, R¹ és R² jelentése a fentiekben meghatározott – alakítunk; majd

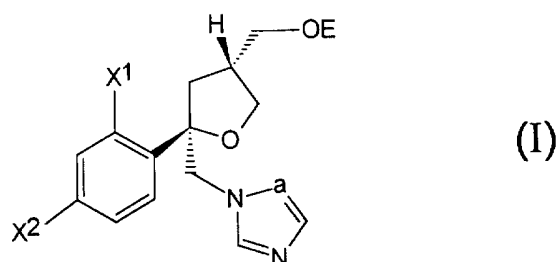
b) 1 mol a) lépéssel kapott királis vegyületet 2,4 mol hidrid redukálószerrel egy (VIII)



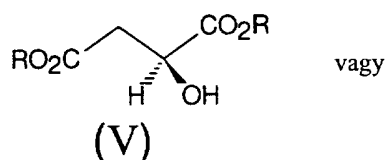
általános képletű királis triollá – amelyben X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – redukálunk; és

c) 1 mol b) lépéssel kapott triolt egy katalizátor jelenlétében 2,7 mol acetonnal, majd 2,5 mol klór, bróm és jód közül kiválasztott halogénnel vagy N-bróm-szukcinimiddel vagy N-jód-szukcinimiddel reagáltatva egy (II) általános képletű királis vegyületté alakítunk.

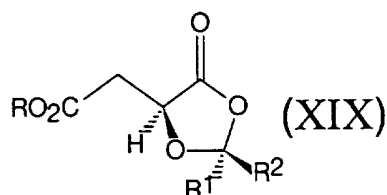
7. Eljárás egy (I)



a) 4 mol nemvizes bázis alkalmazásával 2 mol (V) vagy (XIX)



vagy

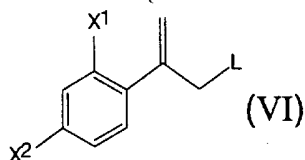


általános képletű királis vegyületet – amelyben

R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R^1 és R^2 egyikének jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése terc-butil- vagy triklór-metil-csoport, vagy R^1 és R^2 mindegyikének jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy fenil- vagy naftilcsoportot képez – deprotonálunk, majd 1 mol (VI)



általános képletű vegyülettel – amelyben X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott, és L kilépőcsoportot, azaz egy nukleofillel könnyen lehasítható szubsztituenst, így klór-, bróm- vagy jód-, előnyösen jódatomot, vagy egy $-OSO_2R^6$ általános képletű csoportot, amelyben R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkil-, aril-, szubsztituált aril-, előnyösen p-toluil-csoportot, vagy trifluor-metil-csoportot jelent – reagáltatva egy (VII)

általános képletű vegyület – mely képletben

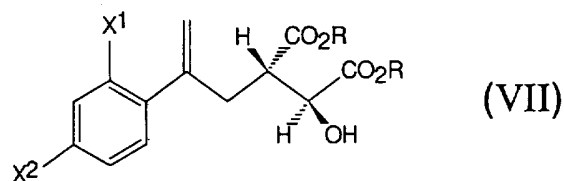
a jelentése metincsoport vagy nitrogénatom;

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom;

5 E jelentése $-SO_2R^6$ általános képletű csoport, ahol R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport, ahol az arilcsoport fenil- vagy naftilcsoportot jelent, amely adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–6 szénatomos alkil-, nitro- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált lehet, vagy trifluor-metil-csoport – előállítására, azzal jellemezve, hogy

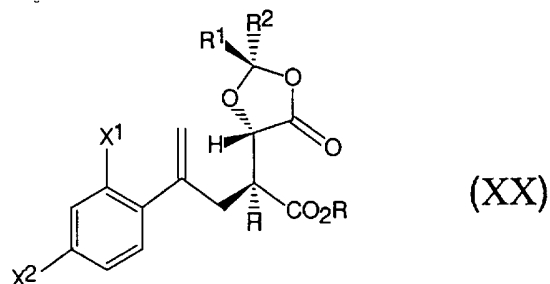
15

40



vagy (XX)

45

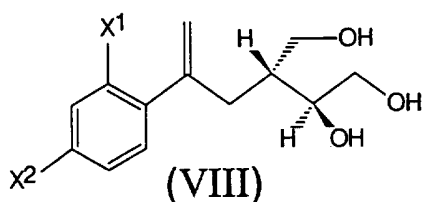


55

általános képletű királis vegyületté – amelyben X^1 , X^2 , R, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben meghatározott – alakítunk;

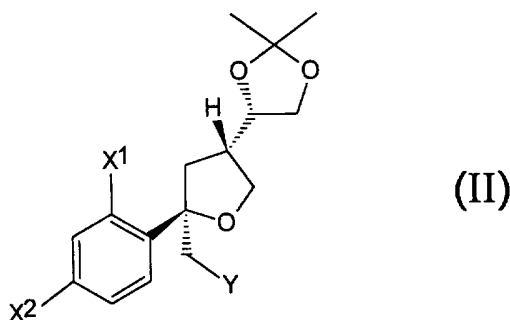
b) az a) lépés termékének 1 mólját 2,4 mol hidrid redukálószerrel egy (VIII)

60



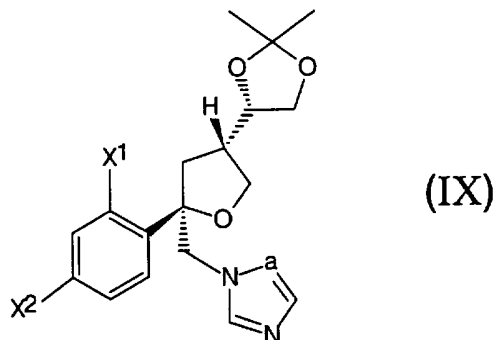
általános képletű királis triollá – amelyben X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – redukáljuk;

c) a b) lépés termékének 1 mólját egy katalizátor jelenlétében 2,7 mol acetonnal, majd a klór, bróm és jód közül kiválasztott 2,5 mol halogénnel, vagy N-bróm-szukcinimiddal vagy N-jód-szukcinimiddal reagáltatva egy (II)



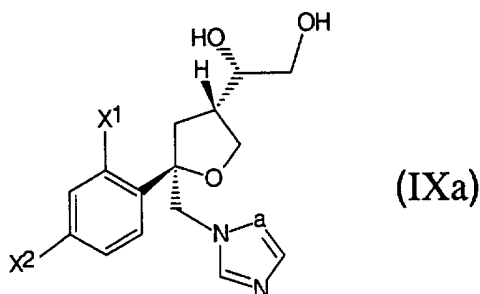
általános képletű királis vegyületté alakítjuk;

d) a c) lépésben kapott tetrahydrofuránszármazék 1 mólját 3 mol alkálifém-triazollal vagy -imidazollal reagáltatva egy (IX)

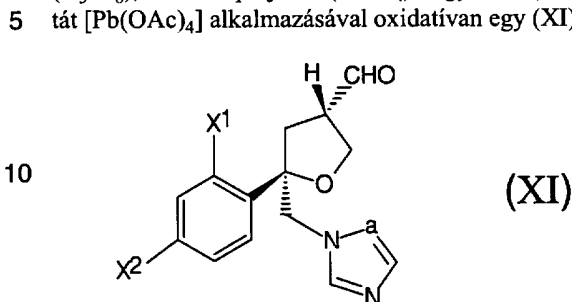


általános képletű királis vegyületté – melynek képletében a , X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – alakítjuk;

e) a d) lépéssel nyert triazol- vagy imidazoltermék 1 mólját legalább 1 mol vizes savval egy (IXa)

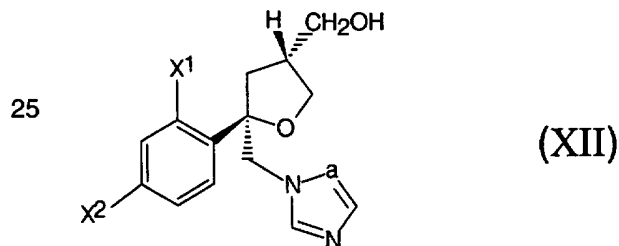


általános képletű diolintermedierré – amelynek képletében a , X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – hidrolizáljuk, majd a diolt 1,5 mol ortoperjódosav (H_5IO_6), nátrium-perjodát ($NaIO_4$) vagy ólom(IV)-acetát [$Pb(OAc)_4$] alkalmazásával oxidatíván egy (XI)



általános képletű aldehiddé – amelynek képletében a , X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – hasítjuk;

f) az e) lépésben nyert aldehid 1 mólját 1 mol hidrid redukálószerrel egy (XII)

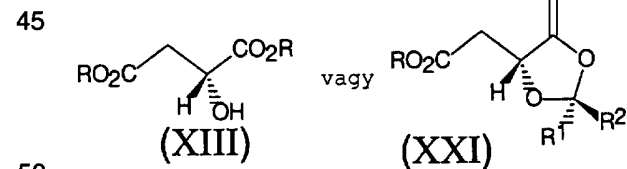


általános képletű alkohollá – amelynek képletében a , X^1 és X^2 jelentése a fentiekben meghatározott – redukáljuk; és

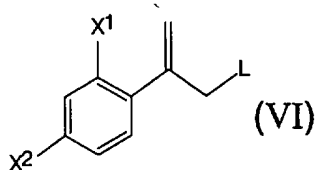
g) az f) lépésben nyert alkohol 1 mólját 1,5 mol E-X általános képletű vegyülettel – amelynek képletében X jelentése klór- vagy brómatom, és E jelentése a fentiekben meghatározott – reagáltatva egy (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

8. Eljárás egy 6. igénypontban meghatározott (II) általános képletű vegyület enantiomerjének az előállítására, azzal jellemezve, hogy

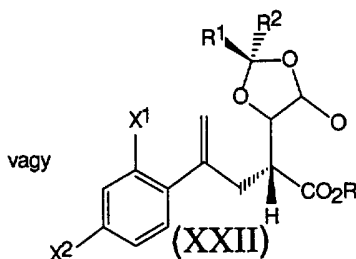
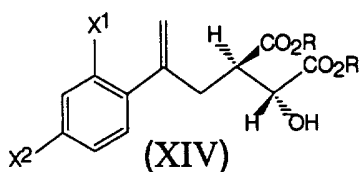
ai) 4 mol nemvizes bázis alkalmazásával 2 mol (XIII) vagy (XXI)



általános képletű királis vegyületet – amelyben R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport; R^1 és R^2 egyikének jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése terc-butil- vagy triklór-metil-csoport, vagy R^1 és R^2 mindegyikének jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy R^1 és R^2 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy fenil- vagy naftilcsoportot képez – deprotonálunk, majd 1 mol (VI)

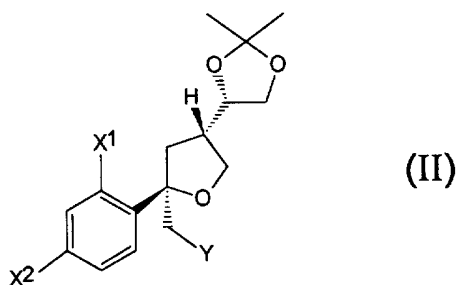


általános képletű vegyülettel – amelyben X¹, X² és L jelentése a 6. igénypontban megadott – reagáltatva egy (XIV) vagy (XXII)

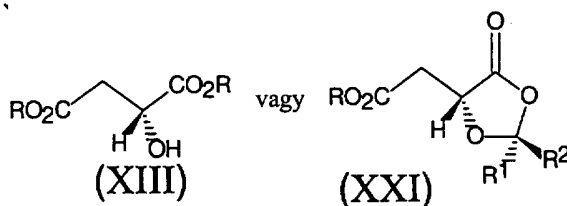


általános képletű királis vegyülettel – amelyben X¹, X², R, R¹ és R² jelentése a fentiekben meghatározott – alakítunk; és

bi) az ai) lépés termékét a 6. igénypont b) és c) lépésében leírtak szerint tovább reagáltatva egy (II)



ai) 4 mol nemvizes bázis alkalmazásával 2 mol (XIII) vagy (XXI)

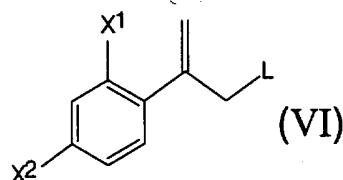


általános képletű királis vegyületet – amelyben R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R¹ és R² egyikének jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése terc-butil- vagy triklór-metil-csoport, vagy R¹ és R² mindegyikének jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy

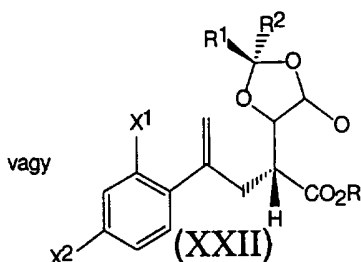
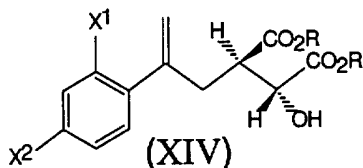
R¹ és R² azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy fenil- vagy naftilcsoportot képez – deprotonálunk, majd 1 mol (VI)

50



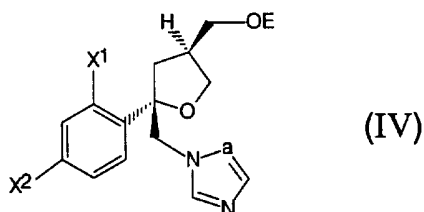
55

általános képletű vegyülettel – amelyben X¹, X² és L jelentése a 7. igénypontban megadott – reagáltatva egy (XIV) vagy (XXII)



általános képletű királis vegyületé – amelyben X^1 , X^2 , R , R^1 és R^2 jelentése a fentiekben meghatározott – alakítunk; és

bi) az ai) lépés termékét a 7. igénypont b), c), d), e), f) és g) lépésében leírtak szerint tovább reagáltatva egy (IV)



általános képletű enantiomert állítunk elő – amelynek képletében

a jelentése metincsoport vagy nitrogénatom;

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom;

E jelentése $-SO_2R^6$ általános képletű csoport, ahol

R^6 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált arilcsoport, ahol az arilcsoport fenil- vagy naftilcsoportot jelent, amely adott esetben 1–3 halogénatommal, 1–6 szénatomos alkil-, nitro- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált lehet, vagy trifluor-metil-csoport.

11. A 7. vagy 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a jelentése nitrogénatom; X^1 és X^2 mindegyikének jelentése fluoratom; L jelentése jódatom; R jelentése metil-, etil- vagy izopropilcsoport; az a) lépésben a nemvizes bázis $LiN[Si(CH_3)_3]_2$; a hidrid

redukálószer lítium-[tetrahydro-borát], vagy nátrium-[tetrahydro-borát] és lítium-klorid keveréke; a c) lépésben a katalizátor jód, a halogén jód, és Y jelentése jódatom; a d) lépésben az alkálifém-triazol nátrium-triazol; az e) lépésben a vizes sav vizes sósavoldat; az f) lépésben a hidrid redukálószer nátrium-[tetrahydro-borát]; és a g) lépésben E jelentése p-toluolszulfonil- vagy 4-klór-benzolszulfonil-csoport, és X jelentése klóratom.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az a) lépést $-100\text{ }^\circ\text{C}$ és $0\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérséklet-tartományban, tetrahydrofuranban hajtjuk végre; a b) lépést egy vízzel elegyedő szerves oldószerben, víz jelenlétében hajtjuk végre; a c) lépésben a halogénnel végzett reakciót $-50\text{ }^\circ\text{C}$ és $25\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérséklet-tartományban, egy mérsékelt bázis jelenlétében hajtjuk végre; a d) lépést $50\text{ }^\circ\text{C}$ és $150\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérséklet-tartományban, N,N -dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban hajtjuk végre; az e) lépést $0\text{ }^\circ\text{C}$ és $50\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérséklet-tartományban, tetrahydrofuranban hajtjuk végre; az f) lépést $-30\text{ }^\circ\text{C}$ és $50\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérséklet-tartományban, egy vízzel elegyedő szerves oldószerben hajtjuk végre; és a g) lépést egy bázis jelenlétében és tetrahydrofuranban vagy metilén-kloridban hajtjuk végre.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a b) lépésben a vízzel elegyedő szerves oldószer tetrahydrofuran; a c) lépésben a mérsékelt bázis nátrium-karbonát; az f) lépésben a vízzel elegyedő oldószer metanol; és a g) lépésben a bázis piridin vagy nátrium-hidroxid.