



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

222 776 B1

(21) A bejelentés ügyszám: P 97 02482
(22) A bejelentés napja: 1993. 05. 18.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
P9403310 1993. 05. 18. HU
07/886,080 1992. 05. 20. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 93/04680
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/23383

(51) Int. Cl.⁷

C 07 C 69/675

C 07 C 69/347

C 07 C 247/04

C 07 C 309/73

C 07 C 229/04

(40) A közzététel napja: 1995. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2003. 10. 28.

(72) Feltalálók:

Andruszkiewicz, Ryszard, Sopot (PL)
Franklin, Lloyd Charles, Hamilton, Michigan
(US)
Schwindt, Mark Alan, Holland, Michigan (US)
Silverman, Richard B., Morton Grove, Illinois
(US)
Sobieray, Denis Martin, Holland, Michigan (US)
Yuen, Po-Wai, Ann-Arbor, Michigan (US)

(73) Szabadalmaz:

Northwestern University, Evanston, Illinois (US)

(74) Képvisező:

Válas Györgyné dr., DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **(S)-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav előállításának új hexánsav-
és butándisavszármazék köztitermékei, és ezek előállítása**

KIVONAT

A találmány tárgyát S-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-
butánsav előállításának alábbi új hexánsav és butándi-
sav köztitermékei, valamint ezen köztitermékek előállí-
tása képezi:

(S)-(+)-2-(2-metil-propil)-butándisav-4-(fenil-metil)-
és -4-(1,1-dimetil-etil)-észter,
(S)-(+)-3-(hidroxil-metil)-5-metil-hexánsav-(fenil-me-
til)- és -(1,1-dimetil-etil)-észter,

(S)-(+)-5-metil-3-[[[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxi]-me-
til]-hexánsav-(fenil-metil)- és -(1,1-dimetil-etil)-
észter,

(S)-(+)-3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav-(fenil-me-
til)- és -(1,1-dimetil-etil)-észter,

(S)-(+)-3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav.

A találmány tárgyát L-glutaminsav-analógok, közelebb-ről az (S)-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav [(I) képletű vegyület] előállításának új hexánsav- és butánsavszármazék köztitermékei és ezek előállítása képezik. A gamma-amino-butánsav (GABA)-analógok, a központi idegrendszer rendellenességei, például epilepszia, Huntington-kór, agyi ischaemia, Parkinson-kór, késleltetett mozgászavar és izommerevség esetén görcsrohamellenes kezelésre alkalmasak, feltehetően antidepresszánsként, szorongásoldó szerként és antipszichotikus szerként is alkalmazhatók.

A gamma-amino-butánsav (GABA) és a glutaminsav az agy neuronaktivitás-szabályozásában érintett két nagyobb neurotranszmitter. A GABA a nagyobb gátló neurotranszmitter, az L-glutaminsav egy serkentő transzmitter [Roberts és munkatársai, GABA in Nervous System Function (GABA az idegrendszer működésében), Raven Press: New York, 1976; McGeer E. G. és munkatársai, Glutamine, Glutamate and GABA in the Central Nervous System (Glutamin, glutamát és GABA a központi idegrendszerben), szerkesztők: Hertz L., Kvamme E., McGeer E. G., Schousbal A.: Liss: New York, 1983, 3–17]. E két neurotranszmitter koncentrációjának egyensúlyhiánya görcsös állapothoz vezethet. Ennek megfelelően klinikai alapja van annak, hogy a görcsös állapotok ezen neurotranszmitterek metabolizmusának szabályozásával kezelhetők. Ha a GABA koncentrációja egy küszöbszint alá csökken az agyban, görcs jön létre [Karlsson A. és munkatársai, Biochem. Pharmacol. 23, 3053–3061 (1974)]. Ha a GABA szintje az agyban a görcsös állapot során emelkedik, a görcsroham megszűnik [Hayashi T. J., Physiol. (London) 145, 570–578 (1959)]. A görcsroham megjelölésen – amint azt itt értelmezzük – a normális neuronfunkciókat roncsoló, feleslegben lévő szinkronizálatlan neuronaktivitást értjük. Bizonyos görcsrohammal járó rendellenességeknél az agy csökkent GABA-szintje egyidejűleg csökkent L-glutaminsav-dekarboxiláz (GAD)-aktivitással jár [McGeer P. O. és munkatársai, GABA in Nervous System Function (GABA a központi idegrendszer működésében); szerkesztők: Roberts E., Chase T. N., Tower D. B.; Raven Press: New York 1976, 4878–496; Butterworth J. és munkatársai, Neurochem 41, 444–447 (1983); Spokes E. G., Adv. Exp. Med. Biol. 123, 461–473 (1978); Wu J. Y. és munkatársai, Neurochem. Res. 4, 575–586 (1979) és Iversen L. L. és munkatársai, Psychat. Res. 11, 255–256 (1974)]. A GAD- és a GABA-koncentráció gyakran párhuzamosan halad, mivel a csökkent GAD-koncentráció alacsonyabb GABA-termelést eredményez.

A GABA gátló neurotranszmitterként való jelentősége és a görcsös állapotokra és más motoros diszfunkciókra gyakorolt hatása miatt számos kísérletet tettek az agy GABA-koncentrációja növelésére. A legnyilvánvalóbb megközelítés például GABA beadása. Ha GABA-t görcsben lévő állat agyába injektálnak, a görcs megszűnik [Purpura D. P. és munkatársai, Neurochem, 3, 238–268 (1959)]. Azonban, ha a GABA-t szisztémásan adják, nem jelentkezik görcsellenes hatás,

mivel a GABA normális körülmények között nem képes átlépni a vér-agy gátat [Meldrum B. S. és munkatársai, Epilepsy; szerkesztők: Harris P., Mawdsley C., Churchill Livingstone: Edinburgh 1974, 55]. Ennek a gátnak az ismeretében három megközelítési változat létezik, amelyek a GABA-szintek növelésére számításba jöhetnek.

A leggyakoribb megközelítés egy olyan vegyület létrehozása, amely a vér-agy gátat átlépi, majd a GABA-aminotranszferázt inaktíválja. Ennek hatása a GABA-lebontás gátlása, ezáltal a GABA-koncentráció növelése. Számos különféle mechanizmuson alapuló GABA-aminotranszferáz-inaktívátor ismeretes [Silverman R. B., Mechanism-Based Enzyme Inactivation: Chemistry and Enzymology, I. és II. kötet, CRC: Boca Raton, 1988].

Egy másik megközelítési mód a GABA koncentrációjának növelése az agyban a GABA lipofillé tételével a hidrofób GABA-amidok konverziója révén [Kaplan J. P., és munkatársai, G. J. Med. Chem. 23, 702–704 (1980); Carvajal G. és munkatársai, Biochem. Pharmacol. 13, 1059–1069 (1964); Imines: Kaplan J. P., ugyanott] vagy GABA-észterek [Shashoua V. E. és munkatársai, J. Med. Chem. 27, 659–664 (1984)]; és a WO85/00520 közzétételi számú PCT szabadalmi leírás], ezáltal a GABA a vér-agy gátat képes átlépni. Ha ezek a vegyületek már bejutottak az agyba, amidázzal és észterázokkal lehasíthatók a hordozócsoporthoz, és a GABA szabadá válik.

Egy még további megközelítés az agy GABA-szintjének növelése egy GAD-aktivátor létrehozásával. Néhány vegyületről már leírták, hogy GAD-aktivátorként működik. A görcsellenes hatású szerről, a maleinsavimidről leírták, hogy a GAD-aktivitást 11%-kal növeli, és ennek eredményeként a substantia nigra GABA-koncentrációját 38%-ig terjedő mértékkel növeli [Janssens de Varebeke P. és munkatársai, Biochem. Pharmacol., 32, 2751–2755 (1983)]. A görcsellenes hatású 2-propil-pentánsav-nátriumsó hatóanyagról is leírták GAD-aktiváló és GABA-szint-növelő hatást [Loscher W., Biochem. Pharmacol. 31, 837–842 (1982); Phillips N. I. és munkatársai, Biochem., Pharmacol. 31, 2257–2261 (1982)].

Anduszkiewicz és munkatársai a Synthesis, 1989 (12), 953–955 szakirodalmi helyen izobutil-GABA racém elegyeit ismertetik, nem említik azonban az S(+)-sztereoizomereket, így ezek előállításának S(+)-köztitermékeit sem.

A 4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav [(I) képletű vegyület] és előzőekben említett származékai in vitro GAD-aktiválásra képesek, és in vivo dózisfüggő védőhatást fejtenek ki rohammal szemben. Ezek a vegyületek egy új kötőhelyhez kapcsolódnak, amely kötőhely azáltal azonosítható, hogy tríciummal jelzett gabapentin kötése képes. A gabapentint hatásosnak találták részleges rohamok megelőzésére olyan betegekben, akik más görcsellenes szerekkel rosszul kezelhetők [Chadwick D., Gabapentin, Recent Advances in Epilepsy, 5. kötetének 211–212. oldalán, szerkesztők: Pedley T. A., Meldrum B. S.; Churchill Livingstone,

New York (1991)]. A tríciummal jelzett gabapentinnel jelölt új kötőhelyet patkányagyszövetből származó membránfrakciókban írták le, valamint patkányagyszövet-metszetek autoradiográfiás tanulmányozása során ismertették (Hill D., lásd fent).

A találmány tárgyát az (I) képletű vegyületek (S)-(+)-enantiomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására szolgáló alábbi köztitermékek és ezek előállítása képezik:

2-(2-metil-propil)-butándisav-4-(fenil-metil)- és -4-(1,1-dimetil-etil)-észter [(5) és (105) képletű vegyület],

3-(hidroxil-metil)-5-metil-hexánsav-(fenil-metil)- és -(1,1-dimetil-etil)-észter [(6) és (106) képletű vegyület],

5-metil-3-[[4-(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxi]-metil]-hexánsav-(fenil-metil)- és -(1,1-dimetil-etil)-észter [(7) és (107) képletű vegyület],

3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav-(fenil-metil)- és -(1,1-dimetil-etil)-észter [(8) és (108) képletű vegyület], valamint a

3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav [(8a) képletű vegyület] vegyületek (S)-(+)-enantiomerje.

A racém (I) képletű vegyület és enantiomerje analógjaiknál jóval hatásosabban akadályozzák meg a görcsrohamot, emellett nem jelentkezik mellékhatásként ataxia, amely mellékhatás számos roham ellen ható gyógyszer alkalmazásakor fellép. A 4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav lényegesen hatásosabb, mint analógjai.

Az (I) képletű vegyület és fenti származékai körén belül a legelőnyösebb az (S)-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav, de az analógokhoz képest az (R)-(-)-enantiomer is előnyös. Az (S)-(+)-enantiomer a leghatásosabb a tríciummal jelölt gabapentinnel való kicserélődésben, és mind az (S)-(+)-, mind az (R)-(-)-enantiomer határozott sztereoselektivitással bír mind a tríciummal jelölt gabapentinnel való kicserélődésben, mind az *in vivo* görcsellenes aktivitásban.

A 3-alkil-4-amino-butánsavak 2-alkánsav-észterekből való előállításának kiindulási anyagául kereskedelmi forgalomban kapható aldehidek és monometilmalonátok szolgálnak, amelyeket a Knoevenagel reakcióval reagáltatunk [Kim Y. C. és munkatársai, J. Med. Chem. 1965, 8509], kivéve az etil-4,4-dimetil-2-pentenoátot.

Közelebbről, az alábbi eljárás általánosan alkalmazható minden 3-alkil-glutaminsav előállítására. 10 g 3-alkil-5,5-di(etoxi-karbonil)-2-pirrolidinont 150 ml 49%-os füstölőgőz hidrogén-bromidban 4 órán át visszafolyatódó hűtő alatt forralunk. Ez idő elteltével az elegyet bepárlóba visszük át, és az illó összetevőket vákuumban, melegvízes fürdő alkalmazásával eltávolítjuk. A gyantás maradékot 25 ml desztillált vízben oldjuk, és a vizet bepárlással eltávolítjuk. Ezt az eljárást még egyszer megismételjük. A visszamaradó anyagot 20 ml vízben oldjuk, és az oldat pH-ját tömény ammóniaoldattal 3,2-re állítjuk. Az eljárásnak ezen a pontján az egyes 3-alkil-glutaminsavak lánc hosszúsága befolyásolja az oldhatóságot oly módon, hogy a nagyobb lánc hosszúságú vegyületek az oldatból könnyen kicsapódnak, míg a ki-

sebb helyettesítőkkel (metil, etil és propil) bíró alkil-glutaminsavak kicsapását jégfürdőben való hűtéssel vagy a vizes oldatnak 100 ml abszolút etanollal való hígításával segítjük elő. A vizes alkoholos elegyből való kicsapódás 48 órán belül teljessé válik. Ügyelni kell arra, hogy az etanolt lassan adagoljuk, hogy megelőzzük olyan amorf szilárd anyag kicsapódását, amely nem jellemző a kívánt 3-alkil-glutaminsavra. Analitikai célra az aminosavmintákat vizes etanolelegyből kristályosítjuk át. Minden kapott termék bomlás mellett olvad. A bomlott 3-alkil-glutaminsavak olvadáspontja megfelel a megfelelő piroglutaminsavénak.

Az etil-4,4-dimetil-2-pentenoátot 2,2-dimetil-propánol és etil-lítio-acetát reagáltatásával, majd a kapott β -hidroxil-észter foszforil-kloriddal és piridinnel való dehidratálásával állítjuk elő.

A nitro-metánnak α,β -telítetlen vegyületekhez 1,1,3,3-tetrametil-guanidin vagy 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) által közvetített Michael-addíciója révén jó hozammal 4-nitro-észtereket nyerünk. Közelebbről, 5 mol nitro-metán, 1 mol α,β -telítetlen észter és 0,2 mol tetrametil-guanidin elegyet szobahőmérsékleten 2–4 napig keverjük. (Metil-akrilát alkalmazásakor az észtert 300 °C alatti hőmérsékleten kell adagolni). A reakció előrehaladását IR-spektrum alapján (a C=C kötés eltűnése révén), valamint gáz-folyadék kromatográfiás elemzés alapján követjük. A reakcióelegyet híg hidrogén-kloriddal mossuk, majd éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot szárítjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk róla, és a visszamaradó anyagot 266,6 Pa nyomáson desztilláljuk. Bár az alifás nitrovegyületeket szokásosan nagy nyomású katalitikus hidrogénezéssel, fémmel katalizált hidrogénátvitellel redukálják, vagy egy újonnan bevezetett hidrogenolízis eljárást alkalmaznak, amelyet ammónium-formiát vagy nátrium-bór-hidrid és palládiumkatalizátor alkalmazásával végeznek, arra a felismerésre jutottunk, hogy a 4-nitro-karbonsav-észterek szinte kvantitatívan redukálhatók a megfelelő 4-amino-karbonsav-észterekké hidrogénezéssel 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, ecetsavban, szobahőmérsékleten és légköri nyomáson. A kapott aminosav-észtereket savas hidrolízisnek kitéve jó hozammal nyerhetők a 3-alkil-4-amino-vajsav-származékok.

Az (I) képletű vegyület és izomerjei előállításának specifikusabb módszereire példaként említjük az alábbiakat, adott esetben az előzőekben részletesen leírt eljárásokat alkalmazzuk. Ha a kiindulási anyag kereskedelmi forgalomban nem szerezhető be, a szintézissort a megfelelő alkohollal kezdjük, amelyet Corey E. J. és munkatársai [Tetrahedron Lett. 1975, 2647–2650] eljárásával oxidálunk aldehiddé. A találmány tárgya az előállítási eljárás új köztitermékei és azok előállítása.

A találmány szerinti (5), (6), (7) és (8) képletű királis vegyületeket az 1. reakcióvázlatban bemutatott módon állítjuk elő.

Az 1. reakcióvázlatban Ph jelentése fenilcsoport, Bn jelentése benzilcsoport, THF jelentése tetrahidrofuran, LDA jelentése lítium-diizopropil-amid, $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ jelentése borán-dimetil-szulfid-komplex, TsCl jelentése tozil-klorid és DMSO jelentése dimetil-szulfoxid.

A részletes szintézis-eljárást az 1. példában és az 1. referenciapéldában írjuk le. Ennek a módszertannak az alap-kulcsirodalma Evans közleményében [J. Am. Chem. Soc., 104, 1737–9 (1982)] szerepel. A fém-enolát egy lítium- vagy nátrium-amid-bázissal képezhető, majd ezt követő alkilezéssel nyernek helyettesített karbonsavszármazékot. Ez a módszer értékes volt ezen α -helyettesített karbonsavszármazékok enantioszelektív szintézisére. Ebben a nagy hatású, eredeti gondolatokban gazdag munkájában Evans propionsavszármazékok előállítását ismerteti egy sor egyszerű alkilezőszer alkalmazásával. A királis synthon (oxazolidinon) sztereokémiájának változtatásával nagy sztereoszelektivitás elérésére volt képes.

Evans ezeket a királis segédanyagokat más szintetikus vizsgálataiban is alkalmazta, de ezek egyike sem vonatkozott 4-amino-3-(2-metil-propil)-vajsavra, amely egy β -helyettesített γ -aminosav, és amelynek előállításának (5)–(8) képletű közttitermékei újak. Az Evans által adott módszertan az α -helyettesítésre vonatkozó kitanítást ad, és a β -helyettesítéssel ellentétes kitanítást, és az ilyen típusú szokatlan aminosav készítésére nem használták. N-acil-oxazolidinonokat alkalmaztak klór-titán-enolátok előállítására, amelyeket azután Michael-adduktumokkal, például akrilnitrillel reagáltattak [J. Org. Chem. 56, 5750–2 (1991)]. Ezeket a vegyületeket az antibiotikumok rutamicin családjának szintézisére [J. Org. Chem. 55, 6260–8 (1990)] és sztereoszelektív aldolkondenzációkra [Org. Synth. 68, 83–91 (1990)] használták. Királis α -aminosavakat állítottak elő az oxazolidinonmegközelítés útján. Ebben a reakciósorban dibutil-bór-enolátot brómozta, és helyettesítettek aziddal [Tetrahedron Lett. 28, 1123–6 (1987)]. Más β -hidroxí- α -aminosav szintézisét is leírták ennek a királis segédanyagnak az útján aldolkondenzáció révén [Tetrahedron Lett. 28, 39–42 (1987), J. Am. Chem. Soc., 109, 7151–7 (1987)]. α,β -telítetlen N-acil-oxazolidinonokat alkalmaztak Diels–Alder-reakcióban a kiralitás indukálására [J. Am. Chem. Soc. 110, 1238–56 (1988)]. Sem ezen példák bármelyikében, sem más, az irodalomban található megoldásokban nem alkalmazták ezt a módszertant β -helyettesített karbonsavak vagy 3-helyettesített GABA-analógok előállítására.

Egy más megvalósítási mód szerint az (I) képletű (S)-(+)-vegyület előállítható egy az 1. reakcióvázlatban bemutatott szintézishez hasonló eljárással. Ebben a megvalósítási módban azonban az 1. reakcióvázlat 8. lépése helyett egy alternatív kétlépéses eljárás szerepel, amelyet a 2. példában, illetve az 2. referenciapéldában mutatunk be. Az 1. reakcióvázlatban szereplő (8) képletű azidnak (9) képletű aminosavvá való redukálása helyett alternatív módon eljárhatunk úgy is, hogy a (8) képletű azidot (8a) képletű azid közttitermékké hidrolizáljuk, majd ezt redukáljuk (ezt a lépést az 1a. reakcióvázlatban mutatjuk be).

A (8) képletű azidnak a redukálást megelőzően (8a) azid közttitermékké való hidrolízise két fő előnnyel jár. Az első előny abban áll, hogy a találmány szerinti (8a) képletű azid közttitermék vizes bázisban való extra-

hálással tisztítható. A vizes extraktum megsavanyítása után a (8a) képletű azid közttitermék a szerves fázisba extrahálható és izolálható. Ez lehetővé teszi a (8a) képletű azid közttitermék olyan tisztítását, amely nem foglal magában kromatografálást. A (8) képletű azid tisztítására kromatográfiás eljárás szükséges, ami igen költséges, és gyakran nagy léptékben nehezen kezelhető megoldás.

A második előny abban áll, hogy a (8a) képletű azid közttitermék hozzáadott sav nélkül redukálható a (9) képletű aminosavvá. A (8) képletű azid redukálásához sav, például hidrogén-klorid szükséges, hogy a (9) képletű aminosavat nyerjük. A sav jelenléte – nem kívánt módon – a (9) képletű aminosav laktamizálódását segíti elő. A (8a) képletű azid közttitermék közel semleges körülmények mellett redukálható a (9) képletű aminosavvá, minimalizálva ezzel a laktámképződés problémáját.

Egy másik előnyös megvalósítási mód szerint az (I) képletű (S)-(+)-4-amino-3-(2-metil-propil)-butánsav vegyületet a 2. reakcióvázlatban bemutatott módon állítjuk elő. A reakció (105), (106), (107), (108) és (8a) képletű közttitermékei új vegyületek, a találmány tárgyát képezik.

A reakcióvázlatban Ph jelentése fenilcsoport és Ts jelentése tozilcsoport.

A szintézis-eljárás részleteit a 3. példában és a 3. referenciapéldában mutatjuk be. Ez az eljárás hasonló az 1. reakcióvázlatban bemutatott szintézis-eljáráshoz, azonban a 2. reakcióvázlatban bemutatott eljárásban az 1. reakcióvázlatban szereplő benzil-észter terc-butil-észter helyettesíti. A végtermék aminosav, a (9) képletű vegyület az 1. és 2. reakcióvázlat szerint azonos termék.

A terc-butil-észter alkalmazása a (9) képletű aminosav szintézisében benzil-észter helyett néhány előnnyel jár. Az első előny az 1. reakcióvázlat 4. lépésében szereplő királis segédanyag hidrolízisére vonatkozik. Ebben a reakcióban a királis segédanyag hidrolízise során gyakran bekövetkezik a benzil-észter bizonyos hidrolízise. A 2. reakcióvázlat szerinti eljárásban nem tapasztaltuk a terc-butil-észter hidrolízisét.

Egy másik előny abban áll, hogy a 2. reakcióvázlat szerinti eljárásban a (106) képletű alkoholt alkalmazzuk az 1. reakcióvázlatban alkalmazott (6) képletű alkohol helyett. A benzil-észter-alkohollal kapcsolatos probléma az, hogy hajlamos a 3. reakcióvázlatban bemutatott laktamizációra. Bár a benzil-észter laktamizációja bizonyos körülmények mellett elkerülhető, a terc-butil-észter-alkohol mesze kevésbé hajlamos a laktamizálódásra.

Egy további előny, amit korábban az 1a. reakcióvázlatban bemutatott szintézis-eljárás kapcsán ismertettünk, hogy a terc-butil szintézisút minimálissá teszi a (9) végtermék aminosav laktámképzésével kapcsolatos problémákat. Ahelyett, hogy a (108) képletű azidot (9) képletű aminná redukálnánk, ami sav alkalmazását kívánja, és ez a (9) képletű aminosav laktamizálódásával jár, a (108) képletű azidot először a (8a) képletű azid közttitermékké hidrolizáljuk, majd a (8a) képletű azid közttitermék semleges körülmények között redukálva

állítjuk elő a (9) képletű aminosavat, így minimálisra csökkentjük a laktámképződés problémáját.

A találmány szerinti köztitermékek alkalmazásával előállított GABA- és L-glutaminsav-analógok biológiai aktivitására és adagolására vonatkozó további ismeretek a WO 93/23383 közzétételi számú PCT bejelentésben találhatók, melynek jelen bejelentésben nem foglalt részét leírásunkba referenciaként építjük be.

1. példa

(S)-(+)-3-(Azido-metil)-5-metil-hexánsav-fenil-metil-észter

[(8) képletű vegyület]

A következő „lépések” az 1. reakcióvázlatban jelöltekre vonatkoznak.

1. lépés

50,0 g, 0,43 mol 4-metil-valeriánsav 100 ml vízmentes kloroformban készült oldatához 60 ml, 0,82 mol tionil-kloridot adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kloroform és a tionil-klorid feleslegét desztillálással távolítjuk el. A visszamaradó olajat ezután frakcionálisan desztilláljuk, így 78%-os hozammal 45,3 g (2) képletű savkloridot nyerünk. Forráspontja 143–144 °C.

A (2) képletű savklorid előállítható egy alternatív eljárással, amellyel kiküszöbölhető a kloroform használata, amely a hulladékelhelyezés és az eljárást végrehajtó személyekre való hatás folytán nehézségeket jelent. Ez az alternatív eljárás a 4-metil-valeriánsavanhidrid képződését is minimálisra csökkenti.

98,5 kg, 828 mol tionil-klorid és 2 kg, 27 mol N,N-dimetil-formamid oldatához a reakcióelegy hőmérsékletét 25–30 °C értéken tartva hozzáadunk 74 kg, 637 mol 4-metil-valeriánsavat. Az elegyhez 30 liter hexánt adunk, és az oldat hőmérsékletét 1 óra 15 percen át 30–35 °C értéken tartjuk. Az oldatot ezután 1 óra és 10 percen át 70–75 °C hőmérsékleten tartjuk, majd légköri nyomáson desztilláljuk, addig, míg az oldat hőmérséklete a 95 °C hőmérsékletet eléri. Lehűtés után az oldathoz 30 liter hexánt adunk, majd légköri nyomáson desztilláljuk 97 °C oldathőmérséklet eléréséig. A visszamaradó olaj desztillálásával 92%-os hozammal 79 kg (2) képletű savkloridot nyerünk, amelynek forráspontja 8,0–8,7 kPa nyomáson –77 °C.

2. lépés

5,27 g, 29,74 mmol (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 70 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatához –78 °C hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadunk 19 ml, 30,40 mmol, 1,6 mol/l-es hexános n-butil-lítiumot. Az elegyet –78 °C hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd 4,5 g, 33,43 mmol savkloridot adunk hozzá. Az elegyet –78 °C hőmérsékleten még 10 percig, majd 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott színtelen olajat szilikagélen

kromatografáljuk, eluensként 8%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 82%-os hozammal 7,56 g (3) képletű acil-oxazolidinont nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

- 5 Elemzési eredmények a $C_{16}H_{21}NO_3$ képlet alapján:
számított: C % = 69,79, H % = 7,69, N % = 5,09;
talált: C % = 69,56, H % = 7,63, N % = 5,06.

A (3) képletű acil-oxazolidinont előállíthatjuk egy olyan alternatív eljárással is, amelyet –78 °C hőmérséklet helyett –5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten hajtunk végre, mivel a –78 °C hőmérséklet alkalmazása ipari léptékben nehéz és költséges. Ezzel az alternatív eljárással kristályos, szilárd anyagot nyerünk a reakcióelegyből, nem pedig olajat, amelyet kromatografálni kell.

- 15 64 g, 0,36 mol 4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 270 g vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatához –5 °C hőmérsékleten hozzáadunk 160 g, 0,37 mol 15%-os hexános n-butil-lítium-oldatot, miközben a hőmérsékletet –5 °C és 0 °C között tartjuk. Ezután az elegyhez 48,6 g, 0,36 mol (2) képletű savkloridot adunk –10 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyhez 90 ml vizet és 4 g nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Ezután az elegyhez 200 g etil-acetátot adunk, majd a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist 2 × 50 ml vízzel extraháljuk, a vizes fázisokat 100 g etil-acetátba visszextraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és mintegy 150 ml oldószert desztillálással eltávolítunk rólok. A desztillálást légköri nyomáson végezzük, és 2 × 200 g heptánt adagolunk, amíg a gőzhőmérséklet a 95 °C értéket eléri. Az oldatot ezután 5 °C hőmérsékletre hűtjük, és a terméket szűréssel gyűjtjük, hideg heptánnal mossuk, majd szárítjuk. Így 80%-os hozammal 79 g (3) képletű acil-oxazolidinont nyerünk.

3. lépés

- 35 4,8 ml, 34,25 mmol diizopropil-amin 30 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatához 0 °C hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadunk 21 ml, 33,60 mmol 1,6 mol/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot. Az oldatot 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd –78 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az oldathoz 7,56 g, 27,46 mmol (3) képletű acil-oxazolidinon 30 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatát adjuk, és a halványsárga oldatot –78 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután benzil-α-brom-acetátot adunk az elegyhez, és a kapott oldatot –25 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. A reakcióelegyhez ezután félíg telített ammónium-klorid-oldatot adunk, majd etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott színtelen olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként 8%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 53%-os hozammal 6,16 g (4) képletű acil-oxazolidinont nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

- 55 Elemzési eredmények a $C_{25}H_{29}NO_5$ képlet alapján:
számított: C % = 70,90, H % = 6,90, N % = 3,31;
talált: C % = 70,47, H % = 6,87, N % = 3,45.

- 60 A (4) képletű acil-oxazolidinont alternatív eljárással is előállíthatjuk, amely előnyös abból a szempontból, hogy a reagáltatást magasabb hőmérsékleten (–35 és

–25 °C között a –78 °C helyett) végezhetjük, és egy költséges és nehéz kromatográfiás elválasztási lépést elkerülhetünk.

85 kg, 308 mol (3) képletű acil-oxazolidinont 201 kg vízmentes tetrahidrofuranban oldunk, és az oldatot –30 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz, a reakcióelegy hőmérsékletét –35 °C és –25 °C között tartva, 340 mol lítium-diizopropil-amin metil-(terc-butil)-éter/hexán elegyben készült oldatát adjuk. Ezután az elegyhez 85 kg, 371 mol benzil-bróm-acetátot adunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét –35 °C és –25 °C közötti értéken tartjuk. Az elegyhez 60 kg vizet és 93 kg metil-(terc-butil)-étert adunk, és hagyjuk 18 °C hőmérsékletre melegedni. Ezután a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist 7 kg nátrium-klorid 40 liter vízben készült oldatával extraháljuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist desztillálással 200 literre sűrítjük. A visszamaradó anyaghoz 200 liter izopropil-alkoholt adunk, és az oldatot ismét 200 literre pároljuk be desztillálással. Újabb 425 liter izopropil-alkoholt és 160 liter vizet adunk az elegyhez, és 50 °C hőmérsékletre melegítjük, majd az oldatot 18 °C hőmérsékletre hűtjük. A terméket kiszűrjük, izopropil-alkohol és víz elegyével mossuk, majd vákuumban szárítjuk. Így 49%-os hozammal 58,7 kg (4) képletű acil-oxazolidinont nyerünk szilárd anyag formájában.

4. lépés

(S)-2-(2-Metil-propil)-butándisav-4-(fenil-metil)-észter

[(5) képletű vegyület]

24,3 g, 57,38 mmol (4) képletű acil-oxazolidinon 600 ml tetrahidrofuranban készült, előre 0 °C hőmérsékletre hűtött oldatához csepegtetőtölcsérből 20 perc alatt hozzáadjuk 23,7 ml 30%-os hidrogén-peroxid 320 ml, 0,2 mol/l-es lítium-hidroxidban készült oldatát. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd 62,2 g, 0,33 mol nátrium-meta-(hidrogén-szulfid) 320 ml vízben készült oldatát adjuk lassan hozzá a reakció leállítására. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 20 percen át keverjük, majd a tetrahidrofuranfelesleget rotációs bepárlón eltávolítjuk. A visszamaradó vizes anyagot 3×350 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk, az olajos maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 40%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 88%-os hozammal 13,34 g (5) képletű savat nyerünk tiszta olaj formájában. Az oszlopról 50%-os hexános etil-acetáttal eluáljuk az oxazolidinon királis segédanyagot.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (5) képletű sav: δ=9;80 (széles s, 1H), 7,36 (m, 5H), 5,14 (keskeny ABq, 2H, J_{AB}=11,4 Hz), 2,80 (m, 1H), 2,63 (ABX, 2H, J_{AB}=16,75 Hz, J_{AX}=9,13 Hz, J_{BX}=5,16 Hz, U_{AB}=73,20 Hz), 1,66 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 0,93 (d, 3H, J=7,32 Hz), 0,91 (d, 3H, J=6,45 Hz).

[α]_D²⁵=–11,41° (c=1,35, CHCl₃).

Egy alternatív eljárás szerint a reakcióelegynek olajos anyaggá való bepárlását követően hexánt vagy heptánt adunk a visszamaradó anyaghoz, hogy az oxazolidinon királis segédanyagot kicsapjuk. Így ezt az anyagot

szűrés után 80%-os hozammal visszanyerjük. Ezután a hexános vagy heptános szűrletet, amely az (5) képletű savat tartalmazza, vizes etanollal vagy meleg vízzel extraháljuk, így távolítjuk el a visszamaradó királis segédanyagot. Ez az alternatív eljárás nem tartalmazza a királis segédanyagnak az (5) képletű savtól való elválasztásához szükséges kromatográfiás elválasztást.

5. lépés

(S)-3-(Hidroxi-metil)-5-metil-hexánsav-fenil-metil-észter

[(6) képletű vegyület]

13,34 g, 50,47 mmol (5) képletű sav 460 ml vízmentes tetrahidrofuranban készült oldatához 0 °C hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadunk 11,2 ml, 112,0 mmol 10 mol/l-es borán-dimetil-szulfidkomplexet. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig, majd szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és lassan hozzáadunk 250 ml metanolt. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd a felesleges oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 15%-os hexános etil-acetát alkalmazásával. Így 84%-os hozammal 10,59 g (6) képletű alkoholt nyerünk szintelen olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7,37 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,57 (ABX, 2H, J_{AB}=10,99 Hz, J_{AX}=4,34 Hz, J_{BX}=6,85 Hz, U_{AB}=51,71 Hz), 2,42 (ABX, 2H, J_{AB}=15,26 Hz, J_{AX}=7,60 Hz, J_{BX}=5,56 Hz, U_{AB}=18,81 Hz), 2,15 (m, 1H), 1,87 (széles s, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,88 (d, 3H, J=6,15 Hz), 0,87 (d, 3H, J=6,45 Hz).

6. lépés

(S)-5-Metil-3-[[[(4-metil-fenil-szulfonil)-oxi]-metil]-hexánsav-fenil-metil-észter [(7) képletű vegyület]

10,22 g, 40,82 mmol (6) képletű alkohol 50 ml vízmentes piridinben készült oldatához 0 °C hőmérsékleten hozzáadunk 8,60 g, 45,11 mmol tozil-kloridot. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd éjszakán át 4 °C hőmérsékletű hűtőben állni hagyjuk. Ezután az elegyet 160 ml etil-acetáttal és 100 ml vízzel hígítjuk. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük jeges vízfürdőben, majd lassan tömény hidrogén-kloridot adunk hozzá a feleslegben lévő piridin semlegesítésére (pH=2 eléréséig). A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist 3×100 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a kapott halványsárga olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 10%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 87%-os hozammal 14,44 g (7) képletű tozilátot nyerünk szintelen olaj formájában.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7,77 (d, 2H, J=8,27 Hz), 7,34 (m, 7H), 5,07 (s, 2H), 4,00 (ABX, 2H, J_{AB}=9,77 Hz, J_{AX}=4,07 Hz, J_{BX}=5,69 Hz, U_{AB}=27,58 Hz), 2,44 (s, 1H), 2,44–2,20 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,28–1,02 (m, 2H), 0,81 (d, 6H, J=6,58 Hz).

A (7) képletű tozilátot előállíthatjuk egy alternatív eljárással az (5) képletű savból is. Ennek az eljárásnak

az előbb leírt eljárással szemben az az előnye, hogy minimálisan csökken a fenti reakcióban melléktermékként keletkező β -izobutil-gamma-lakton mennyisége.

22,3 kg, 84,4 mol (5) képletű sav 198 kg metil-(terc-butil)-éterben készült oldatát -6°C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz hozzáadunk 15,6 kg, 177 mol borán-metil-szulfid-komplexet, miközben az elegy hőmérsékletét 5°C vagy ennél alacsonyabb értéken tartjuk. Az elegyet ezután 20°C hőmérsékletre melegítjük, és 2 órán át keverjük. Ezután az elegyet 0°C hőmérsékletre hűtjük, és hőmérsékletének 5°C vagy ez alatti értéken tartása közben 24 liter metanolt adunk hozzá. Ezután az elegyhez 15°C vagy ez alatti hőmérsékleten 132 liter vizet adunk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 27 kg metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, és 72 liter vízzel extraháljuk. Az oldatot desztillálással olajjává sűrítjük, és 23 kg etil-acetátot adunk hozzá, majd ismét olajjává pároljuk be desztillálással, így a (6) képletű alkoholt nyerjük. A visszamaradó anyaghoz 53 kg piridint adunk, az oldatot 1°C hőmérsékletre hűtjük és 23 kg, 121 mol para-toluolszulfonil-kloridot adunk hozzá, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét -5°C és 5°C között tartjuk. Az elegyet 2°C hőmérsékleten 8 órán át keverjük, majd 20°C hőmérsékletre melegítjük. 12 liter vizet adunk hozzá, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét 23°C vagy ez alatti hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet 1°C hőmérsékletre hűtjük, és 52 kg tömény savból és 63 liter vízből készült vizes hidrogén-kloridot adunk hozzá. Ezután az elegyhez 296 kg metil-(terc-butil)-étert adunk, és 18°C hőmérsékletre melegítjük. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 74 kg metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 0,6 kg tömény hidrogén-kloridból és 20 liter vízből készült vizes hidrogén-klorid-oldattal, 2,7 kg nátrium-hidrogén-karbonáttól és 50 liter vízből készült vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 30 liter vízzel extraháljuk. A szerves fázisokat desztillálással olajjává pároljuk be. A visszamaradó olajos anyaghoz 19 kg metil-(terc-butil)-étert adunk, és az elegyet ismét olajjává pároljuk be. A kapott terméket 37,9 kg metil-(terc-butil)-éterben oldjuk, és oldat formájában tároljuk. A metil-(terc-butil)-éteres oldatban lévő (7) képletű tozilát tömege 30,1 kg, ez 88%-os hozamnak felel meg.

7. lépés

(S)-3-(Azido-metil)-5-metil-hexánsav-fenil-metil-észter

[(8) képletű vegyület]

14,44 g, 35,70 mmol (7) képletű tozilát és 5,50 g, 84,59 mmol nátrium-azid 180 ml vízmentes dimetil-szulfoxidban készült elegyét éjszakán át 65°C hőmérsékleten tartjuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 900 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet összesen 2 liter hexánnal négy részletben extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk, a kapott olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 8%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 87%-os hozammal 8,55 g (8) képletű azidot nyerünk szintelen olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=7,37$ (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,33 (ABX, 2H, $J_{AB}=12,27$ Hz, $J_{AX}=4,95$ Hz, $J_{BX}=6,10$ Hz, $\nu_{AB}=22,87$ Hz), 2,39 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 0,88 (d, 6H, $J=6,44$ Hz).

1. referenciapélda

(S)-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav [(9) képletű vegyület]

(1. reakcióvázlat, 8. lépés)

8,55 g, 31,05 mmol (8) képletű azid 500 ml tetrahidrofuránban készült oldatához 62 ml 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatot és 1 g 10% fém tartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten Parr berendezésben rázzuk. A katalizátort Celite párnán kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, és 50 ml 1 n vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A vizes oldatot 3×50 ml éterrel mossuk, az éteres fázisokat összegyűjtjük, és Dowex 50Wx8 (H^+ forma) oszlopon kromatografáljuk, eluensként 0,5 n ammónium-hidroxid-oldatot alkalmazunk.

Az aminosavtartalmú frakciókat (ninhidrin pozitív) összegyűjtjük, és liofilizáljuk. Így 65%-os hozammal 3,2 g (9) képletű aminosavat nyerünk fehér, szilárd anyagként.

Olvadáspont: $175-176^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{25}=10,520$ (1,06, H_2O).

2. példa (1a. reakcióvázlat, 1. lépés) és

2. referenciapélda (1a. reakcióvázlat, 2. lépés)

(S)-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-butánsav

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a (9) képletű aminosavat a (8) képletű azidból egy kétlépéses eljárással állítjuk elő a (8a) képletű azid közttermék közbeiktatásával, amelyet redukálunk (a 8. lépésként alkalmazott egy lépéses redukálási műveletet az előzőekben írtuk le). A 2. példa szerinti szintézis eljárást az 1a. reakcióvázlatban mutatjuk be.

1. lépés: a (8a) képletű (S)-3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav közttermék előállítása

10,7 g, 0,040 mol (8) képletű azid, 100 ml etanol és 20 ml víz elegyéhez 9,8 g 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet 30°C hőmérsékleten 45 percig keverjük, majd az etanolt vákuumban 30 g visszamaradó folyadékmennyiségig lepároljuk róla, 100 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet 4×100 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk. A metil-(terc-butil)-éteres extraktumot 1 mol/l-es nátrium-hidroxiddal extraháljuk, és a vizes fázisokat egyesítjük, pH=1,6-ra savanyítjuk tömény hidrogén-kloriddal, majd a vizes elegyet 2×100 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk, és a szerves extraktumokat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat 50 ml heptánban oldjuk, és 2×40 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes extraktumokat 50 ml heptánnal extraháljuk, egyesítjük, és tömény hidrogén-kloriddal pH=1,6-ra savanyítjuk. A vizes elegyet 2×50 ml heptánnal extraháljuk, a heptános extraktumokat 40 ml vízzel extraháljuk, egyesítjük, és vákuumban bepároljuk.

Így 75%-os hozammal 5,4 g (8a) képletű azid köztiterméket nyerünk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ =10,8 (széles s, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 0,91 (d, 6H, J =6,56 Hz).

$[\alpha]_D^{25} = -3,73^\circ$ (c =1,8, CHCl_3).

2. lépés: a (9) képletű aminosav szintézise a (8a) képletű azid köztitermékből

12,7 kg, 68,6 mol (8a) képletű azid köztiterméket 80 kg metil-(terc-butil)-éterben oldunk. Az elegyet 2,0 kg 50% víznedves, 5% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 337,8–379,2 kPa hidrogénnyomáson a (8a) azid köztitermék elfogyásáig katalitikusan hidrogénezzük. Az elegyet szűrjük, a szilárd anyagot 30 kg metil-(terc-butil)-éterrel mossuk, majd a szilárd anyagot 75 kg izopropanol és 60 kg víz meleg elegyében oldjuk. Az oldatot szűrjük, majd -3°C hőmérsékletre hűtjük, és a terméket kiszűrjük, majd 16 kg hideg izopropanollal mossuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítva 59%-os hozammal 6,4 kg (9) képletű aminosavat nyerünk.

A redukálás számos különböző oldószerben végezhető. Sikeres redukálásokat végeztünk heptánban, etanol és víz elegyében, izopropanolban, izopropanol és víz elegyében, metanol és víz elegyében, tetrahidrofurán és víz elegyében, valamint metil-(terc-butil)-éterben.

3. példa

(S)-3-(Azido-metil)-5-metil-hexánsav

[(8a) képletű vegyület]

A következőkben a „lépés” jelölés a 2. reakcióvázlatra vonatkozik. Minden reagáltatást nitrogéngáz-atmoszférában végzünk.

1. lépés

50,0 g, 0,43 mol 4-metil-valeriánsav 100 ml vízmentes kloroformban készült oldatához 60 ml, 0,82 mol tionil-kloridot adunk. Az elegyet 2 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kloroform és a tionil-klorid feleslegét desztillálással távolítjuk el. A visszamaradó olajat frakcionáltan desztilláljuk, így 78%-os hozammal 45,3 g (2) képletű savkloridot nyerünk. A termék forráspontja $143-144^\circ\text{C}$.

A (2) képletű savklorid előállítható egy alternatív eljárással is, amely nem tartalmazza a hulladékéltelvezés és a kezelő személyzetre gyakorolt hatás szempontjából nehézségeket okozó kloroform alkalmazását. Ezzel az alternatív eljárással ugyancsak minimálisra csökken a 4-metil-valeriánsavanhidrid képződése.

98,5 kg, 828 mol tionil-klorid és 2 kg, 27 mol N,N-dimetil-formamid-tartalmú oldathoz 74 kg, 637 mol 4-metil-valeriánsavat adagolunk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét $25-30^\circ\text{C}$ értéken tartjuk. Ezután az elegyhez 30 liter hexánt adunk, és az oldatot 1 óra és 15 percen át $30-35^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot 1 óra és 10 percen át $70-75^\circ\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk, majd légköri nyomáson desztilláljuk 95°C oldathőmérséklet eléréséig. Ekkor az oldatot lehűtjük, 30 liter hexánt adunk hozzá, és ismét légköri desztillálást végzünk 97°C oldathőmérséklet eléréséig.

A visszamaradó olaj desztillálásával 92%-os hozammal 79 kg (2) képletű savkloridot nyerünk, amelynek forráspontja $8-8,7^\circ\text{C}$ kPa nyomáson -77°C .

2. lépés

5 5,27 g, 29,74 mmol (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 70 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához -78°C hőmérsékleten, argongáz-atmoszférában lassan hozzáadunk 19 ml, 30,40 mmol 1,6 mol/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot. Az elegyet -78°C hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd 4,5 g, 33,43 mmol savkloridot adunk hozzá. Ezután az elegyet -78°C hőmérsékleten 10 percig, majd 0°C hőmérsékleten 30 percig keverjük, 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, majd 0°C hőmérsékleten ismét 30 percig keverjük. A szerves fázist elkülönítjük, a vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott színtelen olajat szilikagélén kromatografáljuk, eluensként 8%-os hexános etil-acetátot alkalmazunk. Így 82%-os hozammal 7,56 g (3) képletű acil-oxazolidinont nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ képlet alapján:

25 számított: C % = 69,79, H % = 7,69, N % = 5,09;
talált: C % = 69,56, H % = 7,63, N % = 5,06.

A (3) képletű acil-oxazolidinont előállíthatjuk egy alternatív eljárással is, amelyet -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten hajtunk végre az előbbi eljárásban alkalmazott -78°C helyett, mely utóbbi ipari léptékben nehézségeket okoz és költséges. Az alternatív eljárással kristályos szilárd anyagot nyerünk a reakcióelegyből, így elkerülhetjük az olaj kromatografálását.

35 64 g, 0,36 mol 4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 270 g vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához -5°C hőmérsékleten hozzáadunk 160 g, 0,37 mol 15%-os hexános n-butil-lítium-oldatot, miközben az elegy hőmérsékletét -5°C és 0°C között tartjuk. Ezután 48,6 g, 0,36 mol (2) képletű savkloridot adunk az elegyhez -10°C és 0°C közötti hőmérsékleten, majd 90 ml vízből és 4 g nátrium-hidrogén-karbonátból készült oldatot adunk hozzá. Ezután az elegyhez 200 g etil-acetátot adunk, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 2×50 ml vízzel extraháljuk, a vizes fázisokat 100 g etil-acetátba visszaextraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és mintegy 150 ml oldószert ledesztillálunk róluk. A desztillálást légköri nyomáson végezzük, és 2×200 g heptánt adagolunk 95°C gőzhőmérséklet eléréséig. Az oldatot 5°C hőmérsékletre hűtjük, majd a terméket kiszűrjük, és hideg heptánnal mossuk, majd szárítjuk. Így 80%-os hozammal 79 g (3) képletű acil-oxazolidinont nyerünk.

3. lépés

55 7,6 g, 0,075 mol diizopropil-amin 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatához 0°C hőmérsékleten, nitrogéngáz-atmoszférában hozzáadunk 47 ml, 0,075 mol 1,6 mol/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot, miközben az elegy hőmérsékletét -5°C és 0°C között tartjuk. A kapott oldatot -55°C és -45°C közötti hőmér-

sékleten hozzáadjuk 18,6 g, 0,068 mol (3) képletű acil-oxazolidinon 160 ml tetrahydrofuránban készült oldatához. Az oldatot -55°C és -45°C közötti hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 14,6 g, 0,075 mol terc-butil-bróm-acetát tetrahydrofurános oldatához adjuk -55°C és -45°C közötti hőmérsékleten. Az oldatot ezután -65°C hőmérsékletre hűtjük, majd hagyjuk, hogy mintegy 2 óra alatt 10°C -ra melegedjen. Az elegyhez ezután telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban lepároljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot heptánból kristályosítjuk, szűrjük, és vákuumban szárítjuk. Így 68%-os hozammal 18 g (104) képletű acil-oxazolidinont nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=7,4-7,2$ (m, 5H), 5,65 (d, 1H, $J=7,09$ Hz), 4,74 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,65–1,45 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (m, 6H), 0,89 (d, 3H, $J=7,87$ Hz).

Más eljárás szerint a reagensek adagolásának sorrendje megfordítható. A terc-butil-bróm-acetátot adagolhatjuk a diizopropil-amin, n-butil-lítiumot és (3) képletű acil-oxazolidinont tartalmazó oldathoz. A végtermék elkülönítését végrehajthatjuk úgy is, hogy az oldószert ledesztilláljuk, és a jelen lévő oldószert (hexán és tetrahydrofurán) izopropil-alkohollal helyettesítjük. A (104) képletű acil-oxazolidinon az izopropil-alkoholos oldatból kikristályosodik. A következő példában ezt az alternatívát ismertetjük.

23,1 g, 0,229 mol diizopropil-amin 30 ml vízmentes tetrahydrofuránban készült oldatához 0°C hőmérsékleten, nitrogéngáz-atmoszférában hozzáadunk 92 ml, 0,229 mol 2,5 mol/l-es hexános n-butil-lítium-oldatot, miközben az elegy hőmérsékletét -5°C és 0°C között tartjuk. A kapott oldatot -45°C és -40°C közötti hőmérsékleten hozzáadjuk 60,0 g, 0,218 mol (3) képletű acil-oxazolidinon 400 ml tetrahydrofuránban készült oldatához, majd az oldatot -45°C és -40°C közötti hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután az oldathoz 44,6 g, 0,229 mol terc-butil-bróm-acetátot adunk -45°C és -40°C közötti hőmérsékleten. Az oldatot 2–3 óra alatt hagyjuk 10°C hőmérsékletre melegedni, majd telített vizes ammónium-kloridot adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük a vizes fázistól. Az oldószert a szerves fázisból vákuumban eltávolítjuk, majd izopropil-alkohollal helyettesítjük. Az izopropil-alkoholból kristályosodó terméket kiszűrjük, és vákuumban szárítjuk. Így 63%-os hozammal 53,8 g (104) képletű acil-oxazolidinont nyerünk.

4. lépés

(S)-2-(2-Metil-propil)-1,4-butándisav-4-(1,1-dimetil-etil)-észter

[(105) képletű vegyület]

60,0 g, 0,15 mol (104) képletű acil-oxazolidinon 266 g tetrahydrofuránban készült, 5°C hőmérsékletre előhűtött oldatához 35 perc alatt, úgy, hogy a reakcióelegy hőmérsékletét 5°C értéken tartjuk, hozzáadjuk 71 g 30%-os hidrogén-peroxid és 9,4 g, 0,22 mol lítium-hidroxid-monohidrát 120 ml vízben készült ol-

datát. Az elegyet 3 és 5°C közötti hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd 50 g nátrium-szulfitból és 27 g nátrium-hidrogén-szulfitból 310 ml vízben készült oldatot adunk hozzá 29°C alatti hőmérsékleten. Ezután az elegyhez 100 ml heptánt és 100 ml metil-(terc-butil)-étert adunk, a fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist 100 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, az oldószert lepároljuk, és heptánnal helyettesítjük, majd a kapott 400 ml heptános oldatot 5°C hőmérsékletre hűtjük. A kapott szilárd anyagot kiszűrjük, a szűrletet 2×150 ml, 1×200 ml és 1×300 ml meleg vízzel extraháljuk, majd az oldatot bepároljuk, így 97%-os hozammal 34,5 g (105) képletű savat nyerünk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=11,5$ (széles s, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,67–2,29 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (m, 2H), 0,92 (m, 6H).

$[\alpha]_D^{25} = -14,68^{\circ}$ ($c=1,0$, CHCl_3).

5. lépés

(S)-3-(Hidroxi-metil)-5-metil-hexánsav-1,1-dimetil-etil-észter

[(106) képletű vegyület]

72,4 g, 0,314 mol (105) képletű savat 360 ml tetrahydrofuránban oldunk, és 0°C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 0°C hőmérsékleten hozzáadunk 178 ml, 0,356 mol 2,0 mol/l-es tetrahydrofurános borán-dimetil-szulfid-komplexet. Az oldatot hagyjuk 48°C hőmérsékletre melegedni, majd 25°C -ra hűtjük. 2 óra és 45 perc elteltével a reakciót 300 ml metanol adagolásával leállítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyaghoz további 300 ml metanolt adunk, és vákuumban bepároljuk. Így 97%-os hozammal 66 g (106) képletű alkoholt nyerünk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta=3,62$ (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,44 (széles s, 1H), 2,36–2,21 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,24–1,04 (m, 2H), 0,91 (m, 6H).

6. lépés

(S)-5-Metil-3-[[[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxi]-metil]-hexánsav-1,1-dimetil-etil-észter

[(107) képletű vegyület]

51,9 g, 0,24 mol (106) képletű alkoholt 130 ml piridinben oldunk, és 5°C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz 57,2 g, 0,30 mol p-toluolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet 22°C hőmérsékleten 21 órán át keverjük. Ezután az elegyhez 95 ml vizet és 300 ml 18%-os vizes hidrogén-kloridot adunk 30°C alatti hőmérsékleten. Az elegyhez 350 ml metil-(terc-butil)-étert adunk, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 350 ml metil-(terc-butil)-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, 2×100 ml 1%-os vizes hidrogén-kloriddal, 1×150 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 1×100 ml vízzel mossuk. A szerves oldatokat csontszénnel színtelenítjük, szűrjük, majd bepároljuk. Így 86%-os hozammal 77 g (107) képletű tozilatot nyerünk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=7,78$ (d, 2H, $J=8,25$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J=8,25$ Hz), 3,96 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32–2,12 (m, 3H), 1,6–1,4 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,2–1,1 (m, 2H), 0,83 (m, 6H).

7. lépés

(S)-3-(Azido-metil)-5-metil-hexánsav-1,1-dimetil-etil-észter

[(108) képletű vegyület]

65 g, 0,175 mol (107) képletű tozilátot 40 ml dimetil-szulfoxidban oldunk. A dimetil-szulfoxidos oldatot, és ezzel együtt további 10 ml dimetil-szulfoxidot 63 °C hőmérsékleten hozzáadjuk 11 g, 0,26 mol nátrium-azid 450 g dimetil-szulfoxidban készült oldatához. Az elegyet 65 °C hőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd 140 ml vizet és 250 ml heptánt adunk hozzá, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 250 ml heptánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk az elegyről. Így 95%-os hozammal 42 g (108) képletű azidot nyerünk olaj formájában. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ=3,32 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,19 (m, 2H), 0,89 (m, 6H). [α]_D²⁵=-0,75° (c=1,0, CHCl₃).

8. lépés

(S)-3-(Azido-metil)-5-metil-hexánsav

[(8a) képletű vegyület]

36,3 g, 0,15 mol (108) képletű azidot 365 ml 88%-os vizes hangyasavba adunk. Az elegyet 30 °C hőmérsékleten 4,5 órán át keverjük, majd színtelenítő csontszénen adunk hozzá, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott olajhoz 250 ml heptánt adunk, és az elegyet vákuumban desztilláljuk. A visszamaradó olajhoz 125 ml vizet és 250 ml heptánt adunk, és erőteljesen keverjük. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist 250 ml heptánnal mossuk, a heptános fázisokat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. Így 88%-os hozammal 24,6 g (8a) képletű azid köztiterméket nyerünk olaj formájában. [α]_D²⁵=-3,73° (c=1,8, CHCl₃).

Más megoldás szerint a vizes hangyasavoldat helyett használhatunk vizes hidrogén-kloridot a hidrolízis végrehajtására.

3. referenciapélda

(S)-(+)-4-Amino-3-(2-metil-propil)-vajsav

[(9) képletű vegyület]

9. lépés

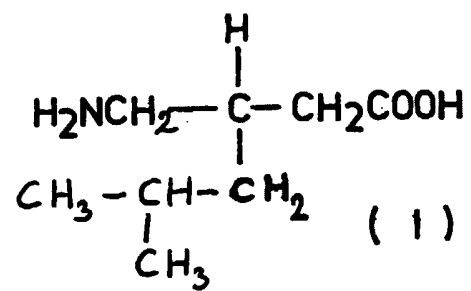
12,7 kg, 68,6 mol (8a) képletű azid köztiterméket 80 kg metil-(terc-butil)-éterben oldunk. Az elegyet 2,0 kg 50% víznedves, 5% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében a (8a) képletű azid köztitermék elfogyásáig 337,8–379,2 kPa nyomáson katalitikusan hidrogénezzük. Az elegyet ezután szűrjük, a szilárd anyagot 30 kg metil-(terc-butil)-éterrel mossuk. A szilárd anyagot 75 kg izopropanol és 60 kg víz meleg oldatában oldjuk, és a kapott oldatot szűrjük, majd -3 °C hőmérsékletre hűtjük, a terméket kiszűrjük belőle, és 16 kg hideg izopropanollal mossuk. A szilárd anyagot vákuumban szárítjuk. Így 59%-os hozammal 6,4 kg (9) képletű aminosavat nyerünk.

A redukálást számos oldószerezrel elvégezhetjük. Sikeres redukálást hajtottunk végre heptánban, etanol és víz elegyében, izopropanolban, izopropanol és víz elegyében, metanol és víz elegyében, tetrahidrofuran és víz elegyében, valamint metil-(terc-butil)-éterben.

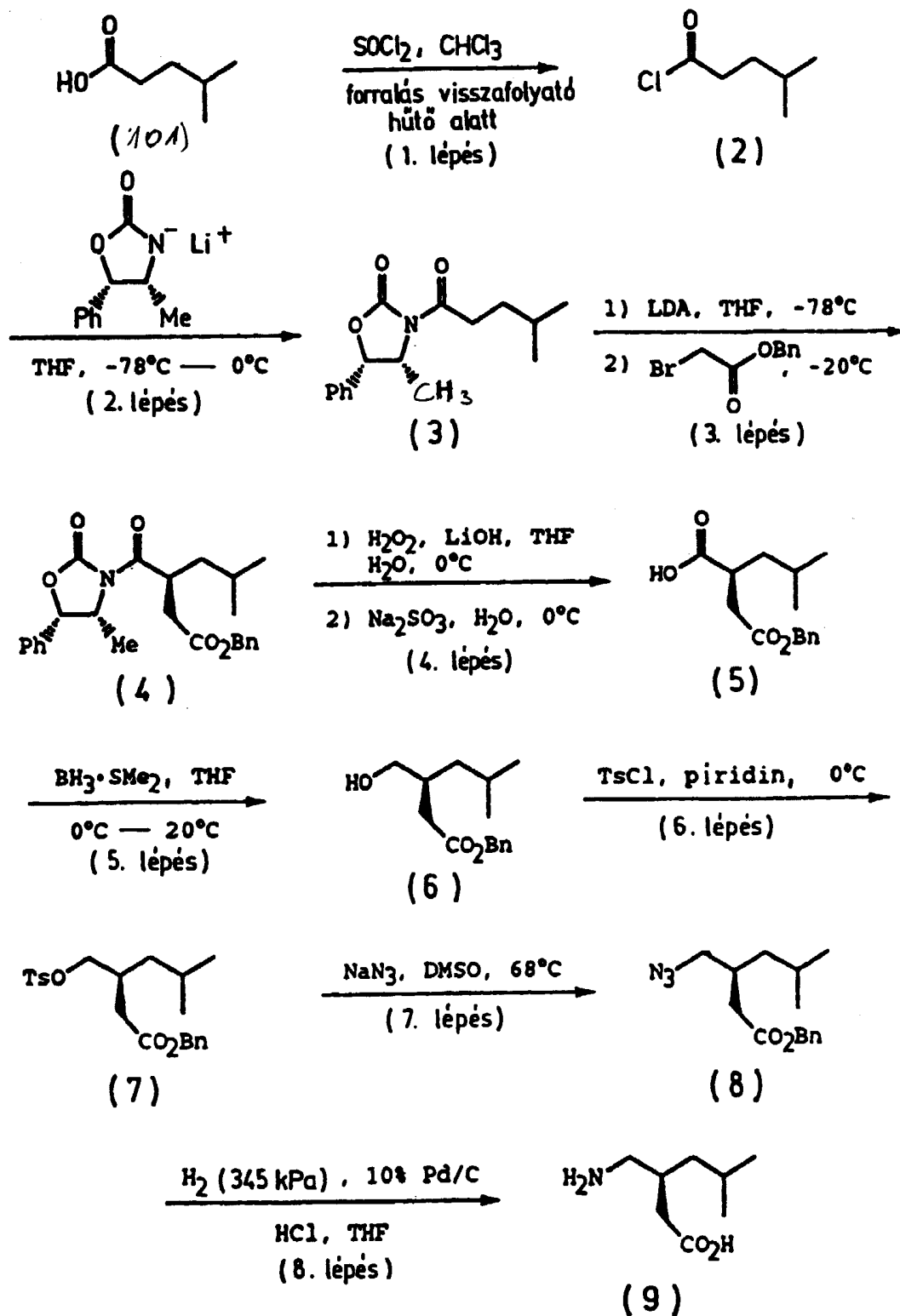
A találmányt példákkal szemléltettük a korlátozás szándéka nélkül, szakember számára az előzőekben adott kitanítás alapján számos nyilvánvaló módosítás és változat áll rendelkezésre.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

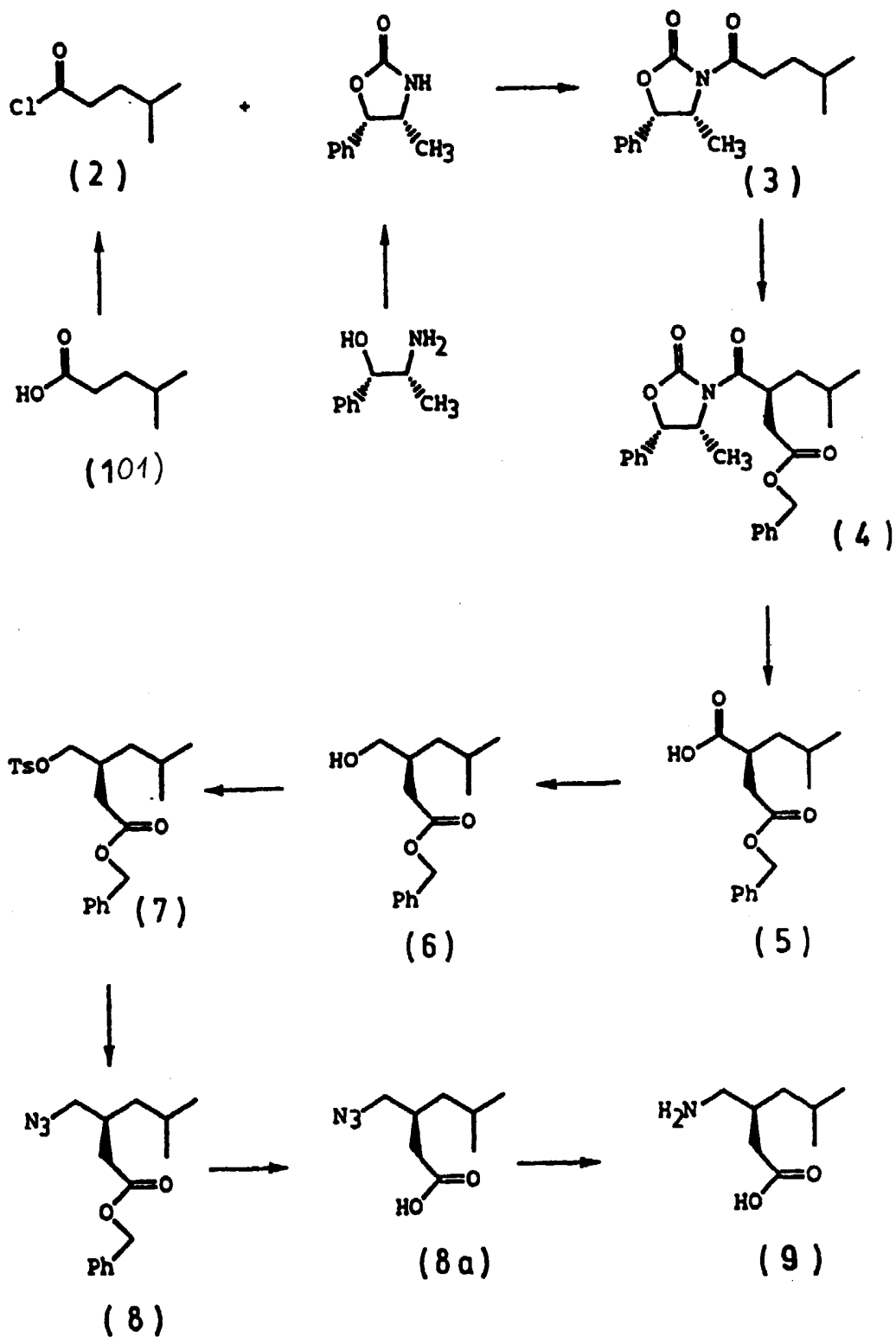
1. A 2-(2-metil-propil)-1,4-butándisav-4-(fenil-metil)- és -4-(1,1-dimetil-etil)-észter (S)-enantiomerje.
2. A 3-(hidroxi-metil)-5-metil-hexánsav-(fenil-metil)- és -(1,1-dimetil-etil)-észter (S)-enantiomerje.
3. Az 5-metil-3-[[[(4-metil-fenil)-szulfonil]-oxi]-metil]-hexánsav-(fenil-metil)- és -(1,1-dimetil-etil)-észter (S)-enantiomerje.
4. A 3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav-(fenil-metil)- és -(1,1-dimetil-etil)-észter (S)-enantiomerje.
5. A 3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav (S)-enantiomerje.
6. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (4) vagy (104) képletű (S)-enantiomer vegyületet hidrogén-peroxiddal és lítium-oxiddal, majd nátrium-metabiszulfittal reagáltatjuk.
7. Eljárás a 2. igénypont szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (5) vagy (105) képletű vegyületet borán-dimetil-szulfid-kompleksszel reagáltatjuk.
8. Eljárás a 3. igénypont szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (6) vagy (106) képletű alkoholt (7) vagy (107) képletű toziláttá alakítjuk.
9. Eljárás a 4. igénypont szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (7) vagy (107) képletű tozilátot (8) vagy (108) képletű 3-(azido-metil)-származékká alakítjuk.
10. Eljárás az 5. igénypont szerinti (S)-3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (8) vagy (108) képletű 3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav-észterből a savat hidrolízissel szabaddá tesszük.
11. Eljárás a (8a) képletű 3-(azido-metil)-5-metil-hexánsav és az előállítási eljárás (5), (6), (7), (8), (105), (106), (107) és (108) képletű (S)-enantiomer köztitermékei előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a HOC(=O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂ általános képletű savat ClC(=O)CH₂CH₂CH(CH₃)₂ képletű savkloriddá alakítjuk, majd ezt argongáz-atmoszférában a megfelelő 4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon enantiomer és n-butil-lítium -78 °C hőmérsékletű oldatához adjuk, a kapott (3) képletű vegyületet benzil-α-bróm-acetáttal vagy (terc-butil)-bróm-acetáttal reagáltatjuk, a kapott (4) vagy (104) képletű vegyületet hidrogén-peroxiddal és lítium-oxiddal, majd nátrium-metabiszulfittal reagáltatjuk, a kapott (5) vagy (105) képletű vegyületet kívánt esetben borán-dimetil-szulfid-kompleksszel reagáltatjuk, a kapott (6) vagy (106) képletű alkoholt kívánt esetben (7) vagy (107) képletű toziláttá alakítjuk, azt kívánt esetben a (8) vagy (108) képletű megfelelő aziddá alakítjuk, majd az azidot kívánt esetben (8a) képletű aziddá hidrolizáljuk.



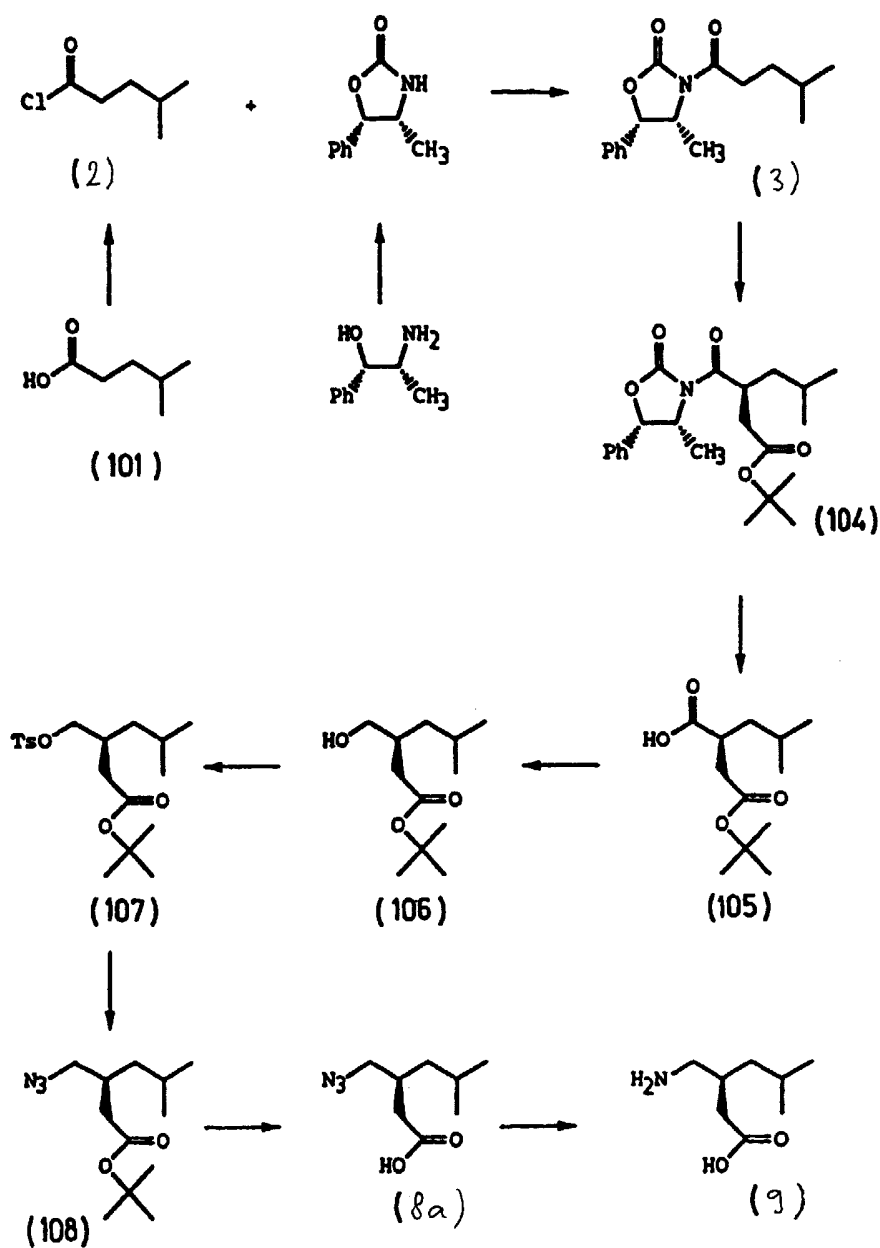
1. reakcióvázlat



1a reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

