

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLHMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 716 B

(21) A bejelentés száma: 3484/89
(22) A bejelentés napja: 1989.07.11.
(30) Elsőbbségi adatok:
21323 A/88 1988.07.12. IT

(51) Int. Cl.⁵

C 07 C 229/36
C 07 B 53/00

(40) A közzététel napja: 1990.06.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.09.30. SZKV 91/09

(72) Feltalálók:

Cannata, Vincenzo, Pontecchio Marconi (IT)
Tamerlani, Giancarlo, Pontecchio Marconi (IT)
Calzolari, Claudio, Casalecchio di Reno (IT)

(73) Szabadalmaz:

Ministero Dell 'Universita' e della Ricerca
Scientifica e Tecnologica, Róma (IT)

(54)

Eljárás optikailag aktív aminosavak előállítására

A találmány tárgya (I) általános képletű optikailag aktív aminosavak előállítására, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Az eljárást úgy végzik, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

R és R₁ jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben,

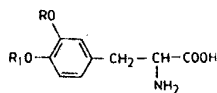
R₂ jelentése nitrilcsoport vagy karboxilcsoport,

R₃ jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy alkoxycsoport vagy arilcsoport,

egy (III) általános képletű optikailag aktív alkohol, ahol

R₄ jelentése 5-7 szénatomos, adott esetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal egyszerűen vagy több-

szörösen helyettesített, összesen legfeljebb 12 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, vízzel nem elegyedő szerves oldószerben, előnyösen 1-4 szénatomos alkil-halogenidben vagy aromás szénhidrogénben reagáltatnak, majd a kapott (IV) általános képletű diasztereomer észterpárt — ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti — vízmentes szerves oldószerben erős bázissal, előnyösen 1-6 szénatomos alkálifém-alkoholáttal vagy alkálifém-amiddel vagy -hidriddel, előnyösen inert gáz atmoszférában reagáltatnak, a kristályosodást adott esetben a kívánt egyetlen diasztereomer észter kristályával végzett beoltással elősegítve, majd a kapott megfelelő diasztereomer észterből savas kezeléssel nyerik az (I) általános képletű optikailag aktív aminosavat.



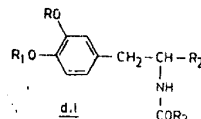
d vagy l

(I)

R, -OH

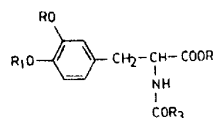
d vagy l

(III)



d,l

(II)



[d,d + l,d] vagy [d,l + l,l]

(IV)

A leírás terjedelme: 10 oldal, 5 ábra

HU 203 716 B

A találmány tárgya új eljárás optikailag aktív aminosavak előállítására.

A természetben számos optikailag aktív aminosav-ról ismeretes, hogy farmakológiai hatása van. Ugyancsak ismeretes, hogy a természetben ezen aminosavak szintézisekor az L-konfigurációjú aminosavak keletkeznek, és ezek rendelkeznek emberre farmakológiai hatással. Az aminosavak közül rendkívüli fontosságú a (-)-3,4-dihidroxi-fenil-L-alanin, amelyet 3-hidroxi-L-tirozinként vagy L-(-)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propánsavként is ismerünk, és amely a természetben néhány zöldalgában fordul elő. A szakirodalomból ismeretes, hogy ez a vegyület Parkinson kór gyógyításához használható levodopa néven.

Mivel az aszimmetrikus szintézist, amely a természetben általában végbemegy, jelenleg még nehéz kémiai úton elvégezni, ezért olyan módszerekre van szükség, amelyekkel az aminosavak vagy prekursorjaik racém elegyei optikai izomerekké rezolválhatók. A rezolválási eljárások azon alapulnak, hogy az aminosavak vagy sóik, észterek vagy amidok diasztereomer származékainak eltérő fizikokémiai tulajdonságai vannak optikailag aktív vegyületekkel szemben.

A két diasztereomer eltérő oldhatósága például gyakran lehetővé teszi az elválasztásukat megfelelő körülmények között frakcionált kristályosítás révén, Harada és Hayakawa Bull. Chem. Soc. Japan, 37, 191, (1964) bizonyos aminosavak diasztereomer mentil-észterének hidrokloridját választották szét oly módon, hogy a kristályosítást diasztereomerek túltelített oldatából végezték. Hasonló eljárást ismertet Halpern és Westley, Chem. Comm., 421, (1965) aminosavak diasztereomer mentil-észtere para-toluol-szulfonátjai elválasztására.

A 4 379 941 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban fenil-alanin és fenil-glicin racém elegyének rezolválását ismertetik, és megemlítik egyéb aminosavak rezolválását is, például a 4-hidroxi-fenil-glicinét, a 3,4-dihidroxi-fenil-alaninét, a tirozint és a triptofánét. Az elválasztást úgy végzik, hogy ezeknek az aminosavaknak a racém elegyét 1-mentollal észteresítik, és az így kapott diasztereomer észtereket kromatográfiásan szilikagélen választják el.

Valamennyi ismert módszerre jellemző, hogy az optikai elválasztásnál az optikailag aktív vegyület a diasztereomerek racém elegyéből legfeljebb 50%-os kitermeléssel nyerhető ki. Ezenkívül megjegyezzük, hogy a 4 379 941 számú amerikai szabadalmi leírásban ismertett eljárás egyértelműen elméleti laboratóriumi módszernek látszik, amelynek ipari megvalósítása nem lehetséges.

Ezzel szemben a jelen találmány szerinti eljárásra jellemző az a rendkívül fontos tény, hogy elméletileg a teljes mennyiségű racém aminosavat a kívánt diasztereomerré lehet alakítani. Ezenfelül ezt az eljárást könnyű megvalósítani, és ezért iparilag is alkalmazható. A fentiekből következik, hogy az ismert eljárásokhoz képest jelentős haladást jelent.

A találmány tárgya tehát egy új eljárás (I) általános képletű optikailag aktív aminosavak előállítására, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport.

5 Az ilyen egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportok közül példaként megemlítjük a következőket: metil-, etil-, izopropil-, propil-, n-butil-, szekunder-butil-, tercier-butil-, n-pentil-, izopentil-, neopentil-, tercier-pentil-, hexil- vagy izohexilcsoport.

A találmány szerint az eljárást úgy végezzük, hogy

10 a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R és R₁ jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben,

R₂ jelentése nitrilcsoport vagy karboxilcsoport,

15 R₃ jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy alkoxics csoport vagy arilcsoport, egy (III) általános képletű optikailag aktív alkohollal, ahol

20 R₄ jelentése 5-7 szénatomos, adott esetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített, összesen legfeljebb 12 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport,

vízzel nem elegyedő szerves oldószerben, előnyösen 1-4 szénatomos alkil-halogenidben vagy aromás szénhidrogénben reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános képletű diasztereomer észterpárt — ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti — vízmentes szerves oldószerben erős bázissal, előnyösen 1-6 szénatomos alkálifém-alkohollal vagy alkálifém-amiddal vagy -hidriddel, előnyösen inert gáz atmoszférában reagáltatjuk, a kristályosodást adott esetben a kívánt egyetlen diasztereomer észter kristályával végzett beoltással elősegítve, majd a kapott (V) általános képletű diasztereomer észtert — ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti — savas vizes közegben reagáltatjuk, vagy

35 a₁) egy (VII) általános képletű aldehidet alkálifém-cianidddal és ammónium-kloriddal reagáltatunk vizes ammónium-hidroxid jelenlétében, vízzel nem elegyedő szerves oldószerben 30-70 °C közötti hőmérsékleten 1-8 órán keresztül, majd a kapott vegyületet híg vizes sósavval extraháljuk, majd kikristályosítjuk, és a kapott (XI) általános képletű vegyületet egy (XV) általános képletű acilezőszerrel, ahol

40 R₃ jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy alkoxics csoport vagy arilcsoport, és

X jelentése halogénatom vagy egy -OCOR₅ általános képletű csoport, ahol

50 R₅ jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, szerves bázis jelenlétében reagáltatjuk, majd a kapott (XIII) általános képletű vegyületet, amely R₂ helyén nitrilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet, az a) eljárásnál leírtak szerint reagáltatjuk tovább, vagy

55 a₂) egy (IV) általános képletű diasztereomer észterpárt — ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti — vízmentes szerves oldószerben erős bázissal, előnyösen 1-4 szénatomos alkálifém-alkohollal vagy alkálifém-amiddal vagy -hidriddel, előnyösen inert gáz atmoszférában reagáltatunk, a kristályosodást

adott esetben a kívánt egyetlen diasztereomer észter kristályával végzett beoltással elősegítve, majd a kapott (V) általános képletű diasztereomer észtert, ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti, savas vizes közegben reagáltatjuk, vagy

a₃) egy (V) általános képletű diasztereomer észtert, ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti, savas-vizes közegben reagáltatunk,

b) egy a fenti a₁) eljárással kapott (XIII) általános képletű vegyületet vizes sósavoldattal 0–30 °C közötti hőmérsékleten hidrolizáljuk,

majd a kapott (XIV) általános képletű vegyületet vizes sósavoldattal 40–70 °C hőmérsékleten hidrolizáljuk, és a kapott (X) általános képletű vegyületet, amely R₂ helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület, az a) eljárás szerint reagáltatjuk tovább, vagy

c) egy az a₁) eljárás szerint előállított (XIII) általános képletű vegyületet 40–70 °C közötti hőmérsékleten 4–12 óra alatt közvetlenül (X) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, és a (X) általános képletű vegyületet, amely R₂ helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület, az a) eljárás szerint reagáltatjuk tovább, vagy

d) egy (VII) általános képletű aldehidet alkálifém-cianidral ammónium-hidrogén-karbonáttal és ammónium-szulfáttal reagáltatunk vizes ammónium-hidroxid oldatban, vízzel nem elegyedő szerves oldószerben 70–110 °C közötti hőmérsékleten 2–8 órán keresztül, majd a kapott (VIII) általános képletű hidantoin vizes alkálifémhidroxid oldattal reagáltatjuk a reakcióelegy forráspontján 4–12 órán keresztül, majd a kapott (IX) általános képletű aminosavat egy (XV) általános képletű vegyülettel, ahol R₃ és X jelentése az a₁) eljárásnál megadott, reagáltatunk, majd a kapott (X) általános képletű vegyületet, ahol R₂ helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület, az a) eljárás szerint reagáltatjuk tovább, vagy

e) egy (VII) általános képletű aldehidet alkálifém-cianidral és ammónium-kloridral reagáltatunk ammónium-hidroxid vizes oldat jelenlétében vízzel nem elegyedő szerves oldószerben 30–70 °C közötti hőmérsékleten, majd a kapott vegyületet extraháljuk és kristályosítjuk, majd az így kapott (XI) általános képletű vegyületet vizes sósavoldattal hidrolizáljuk szobahőmérséklet és 50 °C közötti hőmérsékleten, majd a kapott (XII) általános képletű vegyületet vizes sósavoldattal 80–100 °C közötti hőmérsékleten hidrolizáljuk, és az így kapott (IX) általános képletű aminosavat egy (XV) általános képletű acilezőszerrel — ahol R₃ és X jelentése az a₁) eljárásnál megadott — 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, majd a kapott (X) általános képletű vegyületet — amely R₂ helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület, az a) eljárás szerint reagáltatjuk adott esetben sav vagy bázis jelenlétében.

A reakcióhoz különösen előnyösen alkalmazható optikailag aktív cikloalkanok közül példaként megemlíttjük a *d*- és *l*-mentolt, a *d*- és *l*-borneolt, a *d*- és

l-izomentolt, a *d*- és *l*-neomentolt, a *d*- és *l*-neoizomentolt, a *d*- és *l*-1-ciklohexil-etanolt, a *d*- és *l*-kámfolalkoholt, a *d*- és *l*-izoborneolt, és a *d*- és *l*-3-metilciklopentanolt. Az említett optikailag aktív alkoholok közül legelőnyösebben *l*-mentolt alkalmazunk.

5 Az említett reakcióval egy (IV) általános képletű diasztereomer észter párt állítunk elő, ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti.

A reakció második lépésében a (IV) általános képletű diasztereomer észter párt vízmentes, szerves oldószerben oldjuk, és erős bázissal kezeljük, például 1–6 szénatomos alkálifém-alkohollal vagy alkálifém-amiddal vagy -hidriddel, előnyösen inert gáz atmoszférában, és így egy (V) általános képletű diasztereomer észtert kapunk.

Az eljárás harmadik lépésében a kapott (V) általános képletű diasztereomert erős szerves vagy szervetlen savak, vagy savkeverékek vizes oldatával kezeljük, és így megkapjuk az (I) általános képletű optikailag aktív aminosavat. Ha R és R₁ is 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent, akkor a teljes dezalkilizést elvégezhetjük úgy, hogy drasztikusabb reakciókörülményeket, hőmérsékletet, időt alkalmazunk. Ebben az esetben olyan (I) általános képletű aminosavat állítunk elő, ahol R és R₁ jelentése hidrogénatom, amely az L-(–)-konfigurációban megfelel a levodopaként ismert L-(–)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propánsavnak.

A (II) általános képletű vegyületek és a (III) általános képletű optikailag aktív alkoholok reakcióját, amellyel a (IV) általános képletű diasztereomer észterek racém elegyét állítjuk elő, szerves, vízzel nem elegyedő oldószerben végezzük. Oldószerként 1–4 szénatomos alifás halogénidet vagy aromás szénhidrogént, előnyösen toluolt alkalmazunk, és a reakciót savak jelenlétében végezzük. Savként használhatunk kénsavat, alkánszulfonsavakat vagy arilszulfonsavakat vagy ezek keverékét.

Így például, ha R₂ jelentése nitrilcsoport, a reakciót 40 vizes kénsav jelenlétében végezzük, amelyet önmagában vagy egy alkilszulfonsavval vagy egy alkilszulfonsavval vagy egy arilszulfonsavval együtt alkalmazunk, a reakció hőmérséklete a reakcióelegy forráspontja, időtartama 2 és 6 óra közötti. Ezután a reakcióelegyet a reakcióelegy forráspontján további 2–4 órán keresztül melegítjük, közben a reakcióban keletkező vizet azeotróp desztillációval eltávolítjuk. Ha R₂ jelentése –COOH-csoport, akkor a reakciót kénsavval vagy alkilszulfonsavval vagy arilszulfonsavval, előnyösen metánszulfonsavval vagy paratoluolszulfonsavval vagy ezek keverékével katalizáljuk, és a reakciót a reakcióelegy forráspontján 2–12 óra közötti időtartammal végezzük, a reakcióban keletkező vizet azeotróp desztillációval távolítjuk el.

55 Az azeotróp desztillációnál a vizet a szerves oldószerből megfelelő szeparátorban választjuk el, és a szerves oldószert folyamatosan visszavezetjük a reakcióba. A savas katalizátort a reakció végén vizes mósással távolítjuk el.

60 Ebben a reakcióban (IV) általános képletű diaszte-

reomer észterpárokat kapunk, a (IV) képletben R , R_1 , R_2 és R_4 jelentése a fenti.

A (IV) általános képletű vegyületek újjak. A vegyületeket ismert eljárásokkal izolálhatjuk, és meghatározhatjuk jellemzőiket, vagy közvetlenül is felhasználhatjuk a következő lépésnél a rezolválásnál, amelynek során az egyetlen diasztereomer észtert kapjuk, amennyiben a reakcióközeget előzetesen megfelelő dehidratálószerrel, például vízmentes kalcium-kloriddal vagy nátrium-szulfáttal vagy azeotróp desztillációval vízmentessé tesszük. Ezt a rezolválást szerves oldószer jelenlétében végezzük. Oldószerként alkalmazhatunk 1–4 szénatomos alkil-halogenideket vagy aromás szénhidrogéneket, előnyösen toluolt. A reakciót erős bázis jelenlétében végezzük, amelyből 0,05 és 0,25 mólekivalens mennyiséget alkalmazunk a (IV) általános képletű diasztereomer észterpárra számítva.

Erős bázisként alkalmazhatunk 1–6 szénatomot tartalmazó alkálifém-alkoholátot, vagy alkálifém-amidot vagy hidridet. Erős bázisként előnyösen kalcium-tercier-butillátot alkalmazunk. A kapott reakcióelegyet szobahőmérséklet és 85 °C közötti hőmérsékleten tartjuk, előnyösen inert gáz, például nitrogén atmoszférában, 4–24 óráig keresztül. Ezalatt az időtartam alatt megkezdődik a kívánt egyetlen diasztereomer észter kristályosodása, amelyet elősegíthetünk, ha kis mennyiségű kívánt diasztereomer észtert kristályal a reakcióelegyet beoltjuk. A kristályosodást teljessé tehetjük, ha a reakcióelegyet a szobahőmérséklet és 0 °C közé hűtjük. A reakcióelegyet leszűrjük, szárítjuk, és így megkapjuk a (V) általános képletű egyetlen diasztereomer észtert, a (V) képletben R , R_1 , R_2 és R_4 jelentése a fenti. Ezek a (V) általános képletű észterek új vegyületek. Ez az erős bázis jelenlétében végbemenő kristályosodási folyamat azt okozza, hogy az oldhatóbb diasztereomer észter általában a kristályosodó diasztereomerré, így a rezolválás optikai kitermelése lényegesen magasabb, mint az elméleti 50% a kiindulási diasztereomer észterpárra számítva, amit frakcionált kristályosítással a szokásos rezolválással el lehet érni. A valóságban, amint azt a későbbiekben bemutatott példák is mutatják, az egyetlen diasztereomer észter kitermelése igen magas, a kiindulási diasztereomer észterpárra számítva 90% feletti.

A kapott (V) általános képletű vegyületeket ezután savas hidrolízisnek vetjük alá, és így eltávolítjuk a $-COR_3$ és az R_4 általános képletű csoportokat.

Abban az esetben, amikor R és R_1 is 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent, lehetőség van arra, hogy erélyesebb reakciókörülményeket, így reakcióhőmérsékletet és reakcióidőt alkalmazva egyidejűleg elvégezzük a (V) általános képletű vegyületek teljes dezalkilizését is, és így olyan (I) általános képletű aminosavat állítsunk elő, ahol R és R_1 jelentése hidrogénatom. Az ilyen (I) általános képletű vegyület az L-(–)-konfigurációban az L-(–)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-propánsav, amely levodopa néven ismert. A gyakorlatban a hidrolízist és a lehetséges kísérő dezalkilizési reakciókat vizes savas közegben végezzük, vizes sósav vagy hidrogén-bromid

oldat vagy ezek keveréke jelenlétében, a reakcióelegy forráspontján még 24 óráig keresztül. A képződő olajos réteget előnyösen vízgőz desztillációval desztilláljuk le. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, aktív szénrel színtelenítjük, majd dikaliton szűrjük. A szűrlet pH-ját 4,5-re állítjuk be vizes tömény lúgoldattal, és így a kívánt (I) általános képletű vegyület kikristályosodik. A vegyületet ezután ismert módon kinyerjük.

Azok a (II) általános képletű vegyületek, ahol R_2 jelentése nitrilcsoport, (ezeket (XIII) általános képlettel jelöljük) újjak, továbbá a (IV) és a (V) általános képletű vegyületek is. Ezeket a vegyületeket a találmányunk szerinti eljárás során előállítjuk.

Ugyancsak előállítunk olyan intermediereket, amelyek a (VI) általános képletű vegyületek előállításához szükségesek. Az ilyen intermedierek előállításánál kiindulási anyagként (VII) általános képletű aldehideket alkalmazunk. A (VII) általános képletben R és R_1 jelentése 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport. A (VII) általános képletű vegyületekből a kívánt intermediereket két különböző eljárással lehet előállítani, ezeket az eljárásokat az 1., 2. és 3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Az 1. reakcióvázlaton látható eljárást úgy végezzük, hogy 1 mól ekvivalens (VII) általános képletű aldehidet 1 ekvivalens mennyiségű alkálifém-cianiddal, előnyösen nátrium-cianiddal, 1–2 mólekivalens mennyiségű ammónium-szulfáttal reagáltatjuk vizes ammónium-hidroxid oldatban, vízzel nem elegyedő szerves oldószer, előnyösen 1–4 szénatomos alkil-halogenid, különösen előnyösen triklór-etán jelenlétében, autoklávban, 70 és 110 °C közötti hőmérsékleten, 2–8 óráig keresztül. Az így kapott (VIII) általános képletű hidantoint vizes alkálifém-hidroxid oldattal, előnyösen nátrium-hidroxid oldattal reagáltatjuk, a reakcióelegy forráspontján 4–12 óráig keresztül. Az így kapott (IX) általános képletű aminosavat egy megfelelő, (XV) általános képletű acilezőszerrel kezeljük. A (XV) általános képletben R_3 jelentése 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy alkoxycsoport, vagy aril-csoport, és X jelentése halogénatom, vagy egy $OCOR_5$ általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport. Így a (X) általános képletű vegyülethez jutunk. Az acilezési reakciót előnyösen a (IX) általános képletű aminosav izolálása nélkül végezzük, 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, 0,5–6 óra időtartammal, 7–12 közötti pH-tartományban. A (X) általános képletű vegyületeket a reakció befejezése után úgy választjuk el, hogy savas, 1–3 közötti pH-nál, 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten kicsapjuk azokat.

A második reakcióvázlaton bemutatott eljárás első lépésében egy (XI) általános képletű amino-nitril-hidrokloridot állítunk elő úgy, hogy 1 mól (VII) általános képletű aldehidhez 1–3 mól alkálifém-cianidot, előnyösen nátrium-cianidot, valamint 1–3 mól ammónium-kloridot adunk 3–10 mól ammónium-hidroxid jelenlétében. A reakciót vizes oldatban végezzük, egy vízzel nem elegyedő szerves oldószer, előnyösen aro-

más szénhidrogén vagy 1–4 szénatomos alkil-halogenid, különösen előnyösen metilén-klorid jelenlétében, 30–70 °C közötti hőmérsékleten, 1–8 órán keresztül

Az aminonitrilt a szerves fázisból vizes híg sósavoldattal extraháljuk, ebből az oldatból a (XI) általános képletű hidroklorid kikristályosodik, ha a reakcióelegyet sósavgázzal telítjük, vagy alkálifém-kloridot vagy ammónium-kloridot adunk hozzá. A (XII) általános képletű propionamid-hidrokloridot úgy kapjuk, hogy a kapott vegyületet vizes sósav-oldattal hidrolizáljuk szobahőmérséklet és 50 °C közötti hőmérsékleten, 2–24 óra alatt.

A kapott propionamidot vizes sósav-oldattal kezeljük 80–100 °C közötti hőmérsékleten, 1–4 órán keresztül, így a (IX) általános képletű aminosav keletkezik. Ezt az aminosavat előnyösen nem izoláljuk a reakcióelegyből, hanem ugyanabban a reakcióelegyben a fentebb ismertetett módon acilezzük egy megfelelő (XV) általános képletű acilezőszerrel, ahol R₃ és X jelentése a fenti. Így (X) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

A (IX) általános képletű aminosavakat közvetlenül is előállíthatjuk a (XI) általános képletű amino-nitrilekből, a (XII) általános képletű intermedier amid izolálása nélkül, ha 80–100 °C közötti hőmérsékleten végezzük a reakciót 2–8 órán keresztül.

A 3. reakcióvázlaton bemutatott eljárást úgy végezzük, hogy egy (XI) általános képletű aminonitril-hidrokloridot egy (XV) általános képletű acilezőszerrel acilezzük, a (XV) általános képletben R₃ és X jelentése a fenti. Így (XIII) általános képletű vegyületet kapunk.

Az acilezési reakciót előnyösen szerves oldószerben, például aromás szénhidrogénben vagy 1–4 szénatomos alkil-halogenidben végezzük, szerves tercierbázis, előnyösen trietil-amin jelenlétében, 1–6 órán keresztül, 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután vizes savval, majd vizes bázissal mossuk, majd a (XIII) általános képletű vegyületet úgy izoláljuk, hogy a szerves oldószeret vákuumban ledesztilláljuk.

A (XIV) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (XIII) általános képletű vegyületeket vizes sósavoldattal kezeljük, 0–30 °C közötti hőmérsékleten, 0,5–4 órán keresztül, majd a reakcióelegyet leszűrjük. Az eljárásunk során előállított (XII), (XIII) és (XIV) általános képletű vegyületek újjak.

(XIII) és (XIV) általános képletű vegyületekből a (X) általános képletű vegyületeket vizes sósav-oldatos reakcióval kapjuk meg 40–70 °C közötti hőmérsékleten, 4–12 óra alatt.

A találmányunkat a következőkben néhány példával is illusztráljuk.

1. példa

5-(3,4-Dimetoxi-benzil)-hidantoin

215 ml víz, 215 ml 27%-os (tömeg/térfogat) vizes ammónium-hidroxid-oldat, 35,3 g nátrium-cianid, 113,3 g ammónium-hidrogén-karbonát, 47,5 g ammónium-szulfát és 129,6 g 3,4-dimetoxi-fenil-acetalde-

hid 900 ml triklór-etánnal készített oldatának keverékét 90 °C-ra melegítjük 6 órán keresztül autoklávban, majd a reakcióelegyet lehűtjük és leszűrjük.

A szerves fázist előntjük, a vizes fázist vákuumban besűrítjük mindaddig, amíg az ammónium-hidroxid teljesen eltávozik, majd lehűtjük. Az 5-(3,4-dimetoxi-benzil)-hidantoin kikristályosodik, ezután azt leszűrjük, hideg vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. Így 122,8 g kívánt vegyületet kapunk.

Kitermelés: 69%.

A vegyületet acetontól kristályosítjuk, olvadáspontja 162–163 °C.

2. példa

d,1-N-Acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-monohidrát

10 g 5-(3,4-dimetoxi-benzil)-hidantoin és 20 ml 30%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid-oldat keverékét az elegy forráspontjáig melegítjük 7 órán keresztül, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 25 ml vizet és 8 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldatot. A reakcióelegyhez ezután 1 óra alatt hozzáadunk 4,5 ml ecetsavanhidridet, és ügyelünk arra, hogy a hőmérséklet 10 °C körül maradjon. Ezután a reakcióelegy pH-ját 7-re állítjuk be 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldattal, majd leszűrjük, és a szűrletet pH= 1-ig savanyítjuk. A szuszpenziót 2 °C-osra hűtjük, majd leszűrjük. A szilárd anyagot 50 °C hőmérsékleten mossuk, így 10,5 g terméket kapunk. Kitermelés: 92%.

3. példa

d,1-2-Amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitril-hidrogén-klorid

63,4 g 3,4-dimetoxi-fenil-acetaldehid 50 ml metilén-kloriddal készített oldatát 30 perc alatt 40 °C-on hozzáadjuk 110 ml víz, 220 ml 27%-os (tömeg/térfogat) vizes ammónium-hidroxid oldat, 20,9 g nátrium-cianid és 35,5 g ammónium-klorid keverékéhez. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 45–50 °C közötti hőmérsékleten tartjuk, majd 25 °C-ra hűtjük, és a két réteget elválasztjuk. A vizes fázist 2x100 ml metilén-kloriddal extraháljuk, majd előntjük, a szerves fázist, amely a nitrilt tartalmazta, 270 ml víz és 37 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósav keverékével extraháljuk. A vizes oldatot, amely az amino-nitril-hidrokloridot tartalmazza, 12 órán keresztül keverjük, így a termék kikristályosodik. A szuszpenziót ezután sósavgázzal telítjük, 2 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten, majd újabb 2 órán keresztül 10 °C-on, végül leszűrjük. A kapott terméket vákuumban szárítjuk, így 62 g nitril-hidrokloridot kapunk. Kitermelés: 78,6%. Op.: 191 °C (bomlik).

4. példa

d,1-N-Acetil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamid-hidroklorid

100 g d,1-2-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitril-hidrokloridot 400 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavban szuszpendálunk, és a szuszpenziót

16 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd 30 percig 45 °C-on tartjuk. A szuszpenziót ezután 2 °C-ra hűtjük, majd leszűrjük, a szilárd anyagot először 80 ml 32%-os (tömeg/térfogat) hideg sósav-oldattal, majd acetonnal mossuk. Végül 40 °C-on vákuumban szárítjuk. 98,7 g kívánt terméket kapunk. Kitermelés: 92%.

5. példa

d,1-N-Acetil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-alanin-monohidrát

26 g d,1-2-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamid-hidrokloridot 100 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavban szuszpendálunk, és a reakcióelegyet 2 órán keresztül 90 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékhoz hozzáadunk 250 ml vizet, majd 15%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxiddal lúgosítjuk, a pH-ját 9,5-re állítjuk be. Ezután az ammóniát ledesztilláljuk. Végül 1 óra alatt hozzáadunk 20 ml ecetsavanhidridet, az adagolás közben a reakcióelegy pH-ját 7 és 8,5 között tartjuk, 15%-os vizes nátrium-hidroxid oldat segítségével. Az ecetsavanhidrid adagolásának befejezése után 30 perccel a reakcióelegy pH-ját 2-re állítjuk be, majd az elegyet 0 °C-ra hűtjük, és a szuszpenziót leszűrjük. A szilárd anyagot a szűrőn hideg vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. 24,5 g kívánt terméket kapunk. Kitermelés: 86%.

6. példa

d,1-2-Acetamido-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitril

121,4 g d,1-2-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitril-hidrokloridot 300 ml víz és 300 ml metilén-klorid keverékében szuszpendálunk, és az elegy pH-ját 27%-os (tömeg/térfogat) vizes ammónium-hidroxid oldattal 6,5-re állítjuk be. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist elöntjük, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd leszűrjük, és hozzáadunk 70 ml trietil-amint. Az oldatot 10 °C-ra hűtjük, és 1 óra alatt hozzáadunk 52,5 g ecetsavanhidridet, majd 200 ml vizet, végül 50 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldatot. A rétegek elválasztása után a vizes fázist elöntjük, a szerves fázishoz újabb 200 ml vizet adunk, és a pH-ját 30%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk be. A rétegeket elválasztjuk, a vizes fázist elöntjük, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd leszűrjük, és szárazra pároljuk. A kapott terméket 40 °C-on vákuumban szárítjuk. 121 g kívánt vegyületet kapunk, kitermelés: 97,5%, op.: 134–135 °C.

7. példa

d,1-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-monohidrát

62 g d,1-2-acetamido-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitrilt erőteljes keverés közben hozzáadunk egy 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldathoz. A reakcióelegy hőmérséklete 55 °C-ra emelkedik, és a szuszpenzió teljes mértékben feloldódik. A reakcióelegyet további 5 órán keresztül keverés közben ezen a hőmérsékleten

tartjuk, majd 5 °C-ra hűtjük, és 200 ml vízzel hígítjuk. Ezután hozzáadunk 70 ml 30%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid-oldatot, és a hőmérsékletet az adagolás közben 40 °C-on tartjuk. A reakcióelegyet ezután 2 °C-ra hűtjük, közben a termék kikristályosodik, majd leszűrjük, a szűrőn vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 64 g d,1-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-monohidrátot kapunk. Kitermelés: 90%.

10. példa

d,1-2-Acetamido-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamid

62 g d,1-2-acetamido-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitrilt hozzáadunk 100 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldathoz, miközben a hőmérsékletet 1 órán keresztül 25 °C-on tartjuk. Ezután a reakcióelegyhez ugyancsak 25 °C hőmérsékleten hozzáadunk 150 ml vizet, és 100 ml 30%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A szuszpenziót ezután 2 °C-ra hűtjük és leszűrjük. A szilárd anyagot a szűrőn hideg vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. 63 g kívánt terméket kapunk. Kitermelés: 94,7%. A terméket N,N-dimetil-formamidból átkristályosítva olvadáspontja 206–207 °C lesz.

25

9. példa

d,1-N-Acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-monohidrát

2,6 g d,1-2-acetamido-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamidot erőteljes keverés közben hozzáadunk 50 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldathoz. A reakcióelegy hőmérséklete körülbelül 55 °C-ra emelkedik. Ezen a hőmérsékleten tartjuk az elegyet további 5 órán keresztül, erőteljes keverés mellett, majd 100 ml vízzel hígítjuk, és hozzáadunk 35 ml 30%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Ezután a reakcióelegyet 2 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten a termék kikristályosodik. A kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 26,2 g d,1-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-monohidrátot kapunk. Kitermelés: 92%.

45

10. példa

d,1-N-Propionil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin

45,04 g 3,4-dimetoxi-fenil-alanint 340 ml vízben szuszpendálunk, majd hozzáadunk 30% (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid oldatot, eközben a reakcióelegy pH-ja 12-re emelkedik, és a szilárd anyag feloldódik. Ezután 29,2 ml propionsav-anhidridet adunk 1 óra alatt az elegyhez, és adagolás közben a pH-t 30%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid-oldattal 8 körüli értéken tartjuk. Ezután 24 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldatot adunk az elegyhez, majd a vizes fázist 2x100 ml triklór-etánnal kezeljük. A triklór-etános mosófolyadékokat összegyűjtjük és 80 ml vízzel extraháljuk. A vizes extraktumot 50 ml triklór-etánnal mossuk, majd a vizes fázishoz adjuk. A vizes oldatot ezután pH= 3-ig savanyítjuk úgy, hogy 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldatot adunk hozzá. Ekkor a termék elkezd kristályosodni. 30 perc

elteltével a reakcióelegyet tovább savanyítjuk pH 2 eléréséig, majd 5 °C-ra hűtjük. A kristályosodott szilárd anyagot leszűrjük, a szűrőn először vízzel, majd toluollal, végül petroléterrel mossuk, és így vákuumban történő szárítás után 44,1 g kívánt terméket kapunk. Kitermelés: 78,3%. A terméket n-butil-acetátból át-kristályosítva tovább tisztíthatjuk. Olvadáspont: 142–143 °C-

11. példa

d,l-N-metoxi-karbonil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 45 g 3,4-dimetoxi-fenil-alanin és 20 ml 30%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid 200 ml vízzel készített keverékéhez hozzáadunk 17 ml klór-hangyasav-metil-észtert 1 óra alatt, miközben az elegy pH-ját 7 és 8 között tartjuk vizes nátrium-hidroxid-oldat segítségével, és ügyelünk arra, hogy a hőmérséklet 10–15 °C között maradjon. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 2x50 ml metilén-kloriddal mossuk, majd 2,5 g aktív szénnel színtelenítjük, végül dikaliton leszűrjük. A szűrletet pH= 2 eléréséig 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldattal savanyítjuk, és a terméket egyszer 200 ml és egyszer 75 ml metil-etil-ketonnal extraháljuk. A szerves extraktumokat összegyűjtjük és 100 ml 10%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-szulfát oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, színtelenítő földdel színtelenítjük és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot toluolból kristályosítjuk. Szűrés, toluolos mosás és vákuumban végzett szárítás után 45,8 g tiszta terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 116–117 °C. Kitermelés: 81%.

12. példa

d,l- N-Acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észter [d,l + l,l]

20,3 g l-mentol és 24,82 g d,l-N-acetil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitril 100 ml toluollal készített elegyét 70 °C-ra melegítjük és 30 perc alatt hozzáadunk 5,2 ml metánszulfonsavat és 3,6 ml 57%-os (tömeg/térfogat) vizes kénsavoldatot. A reakcióelegyet forralásig melegítjük 5 órán keresztül, majd a vizet a toluoltól megfelelő elválasztóval távolítjuk el, tovább 2 órás melegítéssel. A reakcióelegyet ezután 85 °C-ra hűtjük, és hozzáadunk 50 ml vizet. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 20 ml toluollal extraháljuk, majd elöntjük, a toluolos fázisokat pedig összegyűjtjük és szárazra pároljuk. Olajos maradékot kapunk, amely a d,l- és az l,l-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-mentil-észter racém elegye. A kitermelés, amelyet a kiindulási d,l-N-acetil-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitrilre számolunk, 95%-os.

13. példa

d,l-N-Acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észter [d,l + l,l]

100 g d,l-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-monohidrát, 71,2 g l-mentol, és 5,2 g para-toluol-szulfonsav 350 ml toluolban készített elegyét keverés közben 5 órán keresztül forrásig melegítjük, és a reakció-

ban képződő vizet megfelelő elválasztó segítségével azeotróp desztillációval eltávolítjuk. A kapott termék mennyiségét nagy teljesítményű folyadékkromatográfiai eljárással határozzuk meg. 119,5 g kívánt terméket kapunk. Az észterezés kitermelése 84%.

14. példa

d-N-Acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észter

- 10 A 13. példa reakcióelegyét, amely a d,l-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észtert tartalmazza, nitrogén atmoszférában lassan 65 °C-ra hűtjük, és ezen a hőmérsékleten a kristályosítást egy kevés d-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észter hozzáadásával megindítjuk. A reakcióelegyhez ezután 7 g kálium-tercier-butilátot adunk, és az elegyet lassan lehűtjük 12 óra alatt keverés közben. Ekkor 100 ml vizet a 3,56 ml ecetsavat adunk a reakcióelegyhez, és azt további 1 órán keresztül keverjük, és 85 °C-ra melegítjük a teljes oldódás eléréséig. Az oldatot ezután lassan lehűtjük és 75 °C hőmérsékleten a kristályosítást egy kevés d,l-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észter hozzáadásával megindítjuk. A szuszpenziót ezután 20 °C-on leszűrjük, a szilárd anyagot a szűrőn toluollal és vízzel mossuk, végül vákuumban megszáritjuk. 112,3 g d-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észtert kapunk, a kitermelés a d,l-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észter racém elegyére számítva 94%, és a d,l-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin monohidrátra számítva 79%. A termék olvadáspontja 152–153 °C.
- 30 $[\alpha]_D^{20} = -6,9'$ (c= 1%, kloroformban)

15. példa

d,l-N-Benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észter [d,l + l,l]

17,2 g l-mentolt és 1,8 g para-toluol-szulfonsavat adunk 32,93 g d,l-N-benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 300 ml toluollal készített szuszpenziójához, és a reakcióelegyet forráspontra melegítjük 5 órán keresztül, közben a reakcióban keletkező vizet megfelelő szeparátorral azeotróp desztillációval eltávolítjuk. A reakcióelegyet ezután 50 °C-ra hűtjük, 50 ml vízzel mossuk a para-toluol-szulfonsav eltávolítása érdekében, majd szárazra pároljuk. Olajos maradékot kapunk, amely 44,6 g terméket tartalmaz (ezt nagy teljesítményű folyadékkromatográfiai eljárással határozzuk meg). Kitermelés: 95%.

16. példa

l-N-Benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin-l-mentil-észter [l,lani]

- 55 A 15. példa szerint előállított d,l-N-benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észtert 300 ml toluollal hígítjuk, és az elegyet forráspontra melegítjük, majd 50 ml oldószert ledesztillálunk. Ezután a reakcióelegyet 65 °C-ra hűtjük, és nitrogén atmoszférában hozzáadunk 2 g kálium-tercier-butilátot és 500 mg d,n-benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észtert. A reakcióelegyet 8 órán keresztül keverjük, közben a hő-

mérsékletet először szobahőmérsékletre, majd 10 °C-ra hűtjük. A szuszpenziót ezután leszűrjük, a kapott szilárd anyagot a szűrőn mossuk, először vízzel, majd toluollal. Végül vákuumban szárítjuk. 43,0 g tiszta terméket kapunk, kitermelés: a kiindulási diasztercomer észter elegyre számítva 90%. Az 1-N-benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 1-mentil-észterből vett minta etil-alkoholból átkristályosítva 146–147 °C-on olvad.

$[\alpha]_{D}^{20} = +11,3^{\circ}$ (c=1%, kloroformban).

17. példa

d-N-propionil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 1-mentil-észter [d,1]

42,2 g d,1-N-propionil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin, 26,95 g 1-mentol és 2,85 g para-toluol-szulfonsav 180 ml toluollal készített keverékét keverés közben 4 órán keresztül forráspontra melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, 3x50 ml vízzel mossuk és ezaotróp desztillációval, megfelelő szeparátor segítségével elválasztjuk a keletkező vizet. A vízmentes toluolos oldatot 60 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 0,84 g kálium-tercier-butilátot, és 12 órán keresztül keverjük, közben a hőmérsékletét szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott szuszpenziót leszűrjük, és az így nyert szilárd anyagot toluolból átkristályosítjuk. 38,7 g terméket kapunk. Kitermelés: 61,4%.

A kristályosított termék olvadáspontja: 129–130 °C. $[\alpha]_{D}^{20} = -5,4^{\circ}$ (c=1%, kloroformban).

18. példa

d-N-karbometoxi-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 1-mentil-észter [d,1]

43,2 g d,1-N-karbometoxi-3,4-dimetoxi-fenil-alanin, 27 g 1-mentol és 3 g para-toluol-szulfonsav 200 ml toluollal készített elegyét a reakcióelegy forrásponjtára melegítjük, és 4 órán keresztül reagáltatjuk. Közben a reakcióban keletkező vizet megfelelő szeparátorral eltávolítjuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük nitrogén atmoszférában, és 1,6 g kálium-tercier-butilátot adunk hozzá, majd 24 órán keresztül keverjük. A szuszpenziót 0 °C-ra hűtjük, majd leszűrjük. A szilárd anyagot szárítjuk, és metanolból kristályosítjuk. 45 g kívánt terméket kapunk. Kitermelés: 71%.

A termék olvadáspontja: 114 °C:115 °C.

$[\alpha]_{D}^{20} = -18,6^{\circ}$ (c=1%, kloroformban).

19. példa

L-(-)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propán sav

40,5 g d-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 1-mentil-észter, 20 ml víz, 20 ml ecetsav és 35 ml 48%-os (tömeg/térfogat) vizes hidrogén-bromid oldat keverékét forrásponjtig melegítjük keverés közben 5 órán keresztül, és az olajos fázist vízgőzzel ledesztilláljuk, a kondenzált vizes fázist a reakcióelegybe visszavezetjük. Ezután újabb 6 ml 48%-os (tömeg/térfogat) vizes hidrogén-bromid-oldatot adunk a reakcióelegyhez, amelyet forrásponjtig melegítünk, és vízgőz desztillációnak vetjük alá mindaddig, amíg a reakcióelegy for-

rásponjtja eléri a 118 °C-t. Ekkor a reakcióelegyet további 6 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, 100 ml vízzel hígítjuk, aktív szénnel színtelenítjük, és dikaliton szűrjük.

5 A szűrlet pH-ját 27%-os (tömeg/térfogat) vizes ammónium-hidroxid-oldattal 4,5-re állítjuk be, majd 5 °C-ra hűtjük. Ekkor bőséges csapadékképződést tapasztalhatunk. A csapadékot leszűrjük, és a szűrőn először vízzel, majd acetonnal mossuk. Végül vákuumban 40 °C-on szárítjuk. 17,7 g tiszta kívánt terméket kapunk. Kitermelés: 89,8%.

$[\alpha]_{D}^{13} = -12,9^{\circ}$ (c=5,12%, 1n sósav).

20. példa

15 *L*-(-)-2-amino-3-(4,5-dihidroxi-fenil)-propán sav

8,6 g d-N-propionil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 1-mentil-észter, 8 ml 32%-os (tömeg/térfogat) vizes sósav-oldat és 8 ml 50 ml (tömeg/térfogat) vizes hidrogén-bromid-oldat keverékét forrásponjtig melegítjük 1,5 órán keresztül, majd az olajos fázist ledesztilláljuk, a vizes fázist visszavezetjük a reakcióba. A desztillációt akkor állítjuk le, amikor a reakcióelegy forrásponjtja eléri a 118 °C-t, és a melegítést további 5 órán keresztül folytatjuk ezen a hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, 12,5 ml vízzel hígítjuk, aktív szénnel színtelenítjük, és dikaliton leszűrjük. A szűrlet pH-ját 27%-os (tömeg/térfogat) vizes ammónium-hidroxid oldattal 4-re állítjuk be, és a képződő szuszpenziót 5 °C-ra hűtjük 1 óra alatt. A kicsapódó szilárd anyagot leszűrjük, a szűrőn vízzel, majd acetonnal mossuk, és vákuumban szárítjuk. 3,6 g tiszta levodopa-t kapunk. $[\alpha]_{D}^{13} = -12,9^{\circ}$ (c=5,12%, 1n sósav). Kitermelés: 89%.

35

21. példa

L-(-)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propán sav

40 11,7 g 1-N-benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 1-mentil-észter és 48 ml 48%-os (tömeg/térfogat) vizes hidrogén-bromid oldat keverékét forrásponjtig melegítjük 4 órán keresztül, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 50 ml vízzel hígítjuk. A reakcióelegyet 3x30 ml metilén-kloriddal extraháljuk, majd vákuumban besűrítjük. A maradékot 60 ml vízzel hígítjuk, és a pH-ját 27%-os (tömeg/térfogat) vizes ammónium-hidroxid oldattal 4,5-re állítjuk be. A kapott szuszpenziót 5 °C-on tartjuk 1 órán keresztül, majd leszűrjük. A szilárd anyagot a szűrőn mossuk vízzel, majd acetonnal, és vákuumban szárítjuk meg. 3,7 g terméket kapunk. $[\alpha]_{D}^{20} = -12,1^{\circ}$ (c=5,12, 1n sósavban).

Kitermelés: 75%.

Hasonló módon állítjuk elő az *L*-(-)-2-amino-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propánsavat a d-N-karbometoxi-3,4-dimetoxi-fenil-alanin 1-mentil-észterből kiindulva.

55

22. példa

60 *L*-(-)-2-Amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propán sav

35 g d-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-amin 1-mentil-észter, 45 ml vizes 5 N sósav és 210 ml aceton keverékét forráspontig melegítjük keverés közben 10 órán keresztül, majd a szerves oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a reakcióelegyet 200 ml vízzel hígítjuk és 10%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-hidroxid oldattal a pH-ját 11-re állítjuk be. A kapott oldatot 3x100 ml dikalittal mossuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékhoz 150 ml 37%-os (tömeg/térfogat) vizes sósavoldatot adunk, és az elegyet 90 °C-ra melegítjük a teljes oldódásig. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml metil-izobutil-ketonnal majd 80 ml metilén-kloriddal mossuk és végül a pH-ját 27%-os (tömeg/térfogat) vizes ammónium-hidroxid-oldattal 6,0-ra állítjuk be. Az oldatot ezután 0 °C-ra hűtjük, a kicsapódó szilárd anyagot leszűrjük, a szűrőn vízzel majd acetonnal mossuk, és vákuumban szárítjuk. 14,4 g kívánt terméket kapunk. Op.: 265–268 °C. $[\alpha]_D^{20} = -4,5^\circ$ (c = 5,12%, 1 n sósavban). Kitermelés: 77,3%.

SZABADALMIIGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű optikailag aktív aminosavak előállítására, ahol

R és R₁ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol

R és R₁ jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben,

R₂ jelentése nitrilcsoport vagy karboxilcsoport,

R₃ jelentése 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy alkoxycsoport vagy arilcsoport, egy (III) általános képletű optikailag aktív alkohollal, ahol

R₄ jelentése 5–7 szénatomos, adott esetben 1–7 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített, összesen legfeljebb 12 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport,

vízzel nem elegyedő szerves oldószerekben, előnyösen 1–4 szénatomos alkil-halogenidben vagy aromás szénhidrogénben reagáltatunk, majd a kapott (IV) általános képletű diasztereomer észterpárt — ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti — vízmentes szerves oldószerekben erős bázissal, előnyösen 1–6 szénatomos alkálifém-alkohollal vagy alkálifém-amiddal vagy -hidriddel, előnyösen inert gáz atmoszférában reagáltatjuk, a kristályosodást adott esetben a kívánt egyetlen diasztereomer észter kristályával végzett beoltással elősegítve, majd a kapott (V) általános képletű diasztereomer észtert — ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti — savas vizes közegben reagáltatjuk, vagy

a₁) egy (VII) általános képletű aldehidet alkálifém-cianidval és ammónium-kloriddal reagáltatunk vizes ammónium-hidroxid jelenlétében, vízzel nem elegyedő szerves oldószerekben 30–70 °C közötti hőmérsékleten 1–8 órán keresztül, majd a kapott vegyületet híg vizes sósavval extraháljuk, majd kikristályosítjuk, és a kapott (XI) általános képletű vegyületet egy (XV) álta-

lános képletű acilezőszerrel, ahol

R₃ jelentése 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil- vagy alkoxycsoport vagy arilcsoport, és

5 X jelentése halogénatom vagy egy -OCOR₅ általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, szerves bázis jelenlétében reagáltatjuk, majd a kapott (XIII) általános képletű vegyületet, amely R₂ helyén nitrilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet, az a) eljárásnál leírtak szerint reagáltatjuk tovább, vagy

a₂) egy (IV) általános képletű diasztereomer észterpárt — ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti — vízmentes szerves oldószerekben erős bázissal, előnyösen 1–4 szénatomos alkálifém-alkohollal vagy alkálifém-amiddal vagy -hidriddel, előnyösen inert gáz atmoszférában reagáltatunk, a kristályosodást adott esetben a kívánt egyetlen diasztereomer észter kristályával végzett beoltással elősegítve, majd a kapott (V) általános képletű diasztereomer észtert, ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti, savas vizes közegben reagáltatjuk, vagy

a₃) egy (V) általános képletű diasztereomer észtert, ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése a fenti, savas-vizes közegben reagáltatunk,

b) egy a fenti a₁) eljárással kapott (XIII) általános képletű vegyületet vizes sósavoldattal 0–30 °C közötti hőmérsékleten hidrolizáljuk,

30 majd a kapott (XIV) általános képletű vegyületet vizes sósavoldattal 40–70 °C hőmérsékleten hidrolizáljuk, és a kapott (X) általános képletű vegyületet, amely R₂ helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület, az a) eljárás szerint reagáltatjuk tovább, vagy

35 c) egy az a₁) eljárás szerint előállított (XIII) általános képletű vegyületet 40–70 °C közötti hőmérsékleten 4–12 óra alatt közvetlenül (X) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk, és a (X) általános képletű vegyületet, amely R₂ helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület, az a) eljárás szerint reagáltatjuk tovább, vagy

40 d) egy (VII) általános képletű aldehidet alkálifém-cianidval ammónium-hidrogén-karbonáttal és ammónium-szulfáttal reagáltatunk vizes ammónium-hidroxid oldatban, vízzel nem elegyedő szerves oldószerekben 70–110 °C közötti hőmérsékleten 2–8 órán keresztül, majd a kapott (VIII) általános képletű hidantoin vizes alkálifémhidroxid oldattal reagáltatjuk a reakcióelegy forráspontján 4–12 órán keresztül, majd a kapott (IX) általános képletű aminosavat egy (XV) általános képletű vegyülettel, ahol R₃ és X jelentése az a₁) eljárásnál megadott, reagáltatunk, majd a kapott (X) általános képletű vegyületet, ahol R₂ helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület, az a) eljárás szerint reagáltatjuk tovább, vagy

55 e) egy (VII) általános képletű aldehidet alkálifém-cianidval és ammónium-kloriddal reagáltatunk ammónium-hidroxid vizes oldat jelenlétében vízzel nem

elegyedő szerves oldószerben 30–70 °C közötti hőmérsékleten, majd a kapott vegyületet extraháljuk és kristályosítjuk, majd az így kapott (XI) általános képletű vegyületet vizes sósavoldattal hidrolizáljuk szobahőmérséklet és 50 °C közötti hőmérsékleten, majd a kapott (XII) általános képletű vegyületet vizes sósavoldattal 80–100 °C közötti hőmérsékleten hidrolizáljuk, és az így kapott (IX) általános képletű aminosavat egy (XV) általános képletű acilezőszerrel — ahol R₃ és X jelentése az a₁ eljárásnál megadott — 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, majd a kapott (X) általános képletű vegyületet — amely R₂ helyén karboxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület, az a) eljárás szerint reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R és R₁ jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy az olyan (V) általános képletű vegyületek vizes savas közegben végzett reakcióját, ahol R és R₁ közül legalább az egyik szubsztituens jelentése 1–6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, a teljes dezalkilizódésig folytatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű optikailag aktív alkoholként d- vagy l-mentolt, d- vagy l-borneolt, d- vagy l-izomentolt, d- vagy l-neomentolt, d- vagy l-neozimentolt, d- vagy l-1-ciklohexil-etanol, d- vagy l-kanfol-alkoholt, d- vagy l-izoborneolt, vagy d- vagy l-3-metil-ciklopentanolt alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy optikailag aktív cikloalkanolként l-mentolt alkalmazunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) és a (III) általános képletű vegyületek reakcióját sav jelenlétében végezzük.

6. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját toluolban végezzük.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (IV) általános képletű diasztereomer észterpár (V) diasztereomer észterre történő átalakítását szerves oldószerben, előnyösen 1–4 szénatomos alkilhalogénidben vagy aromás szénhidrogénben, 0,05–0,25 mólekivalens erős bázis jelenlétében, szoba hőmérséklet és 85 °C közötti hőmérsékleten 4–24 órán keresztül végezzük.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként toluolt és erős bázisként ká-

lium-tercier-butilátot alkalmazunk.

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (V) általános képletű diasztereomer észtert — ahol R, R₁, R₃ és R₄ jelentése az 1. igénypontban megadott — vizes sósavval vagy hidrogénbromid oldattal vagy ezek keverékével reagáltatjuk a reakcióelegy forráspontján 4–24 órán keresztül.

10. Az 1. igénypont bármelyike szerinti a) vagy a₁) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű vegyületként d₁-2-acetanudi-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionitrilt alkalmazunk.

11. Az 1. igénypont szerinti a₂) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (IV) általános képletű vegyületként d₁-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észtert alkalmazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti a₂) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (IV) általános képletű vegyületként d₁-N-benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észtert alkalmazunk.

13. Az 1. igénypont szerinti a₃) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (IV) általános képletű vegyületként d-N-acetil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észtert alkalmazunk.

14. Az 1. igénypont szerinti a₃) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (IV) általános képletű vegyületként d-N-propionil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észtert alkalmazunk.

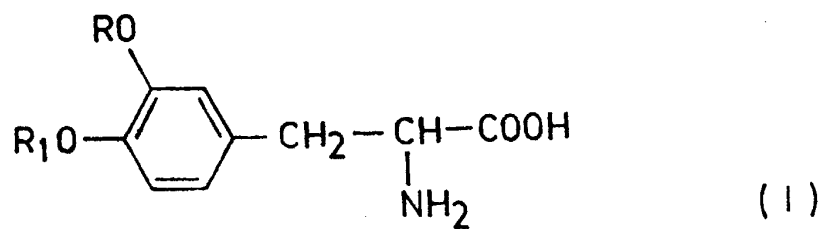
15. Az 1. igénypont szerinti a₃) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (IV) általános képletű vegyületként d-N-karbometoxi-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észtert alkalmazunk.

16. Az 1. igénypont szerinti a₃) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (IV) általános képletű vegyületként d-N-benzoil-3,4-dimetoxi-fenil-alanin l-mentil-észtert alkalmazunk.

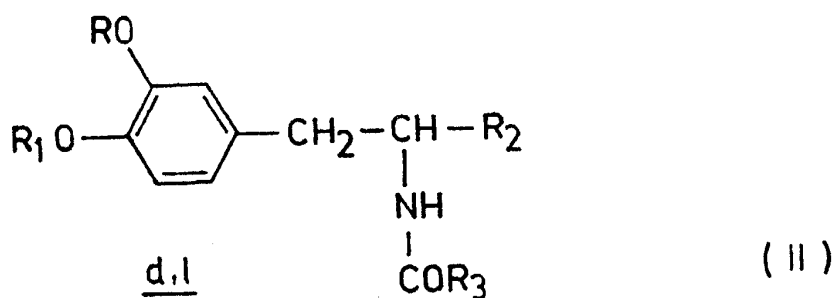
17. Az 1. igénypont szerinti e) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (XI) általános képletű vegyületet közvetlenül (IX) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk a (XII) általános képletű vegyület izolálása nélkül, oly módon, hogy a hidrolízist 80–100 °C-os hőmérsékleten 2–8 órán keresztül végezzük.

18. Az 1. igénypont szerinti e) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (XII) általános képletű vegyületként d₁-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamid-hidrokloridot alkalmazunk.

19. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (XIV) általános képletű vegyületként d₁-2-acetamido-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propionamid-hidrokloridot alkalmazunk.



d vagy l

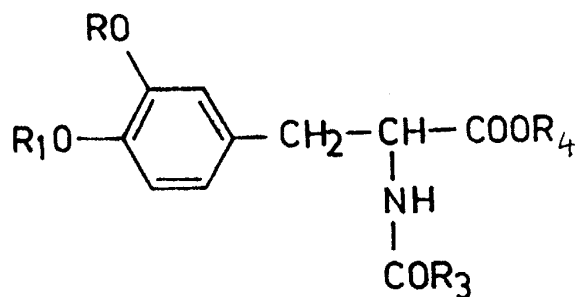


d,l

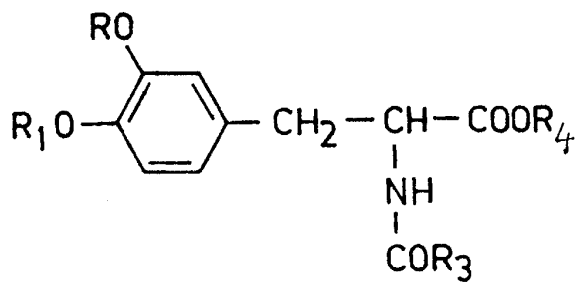
R_4-OH

d vagy l

(III)

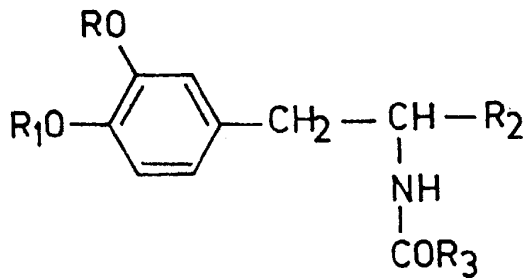


[d,d + l,d] vagy [d,l + l,l] (IV)



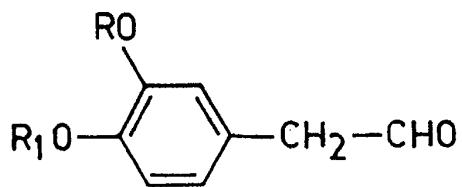
[d,d] vagy [l,d] vagy [d,l] vagy [l,l]

(V)



d,l

(VI)

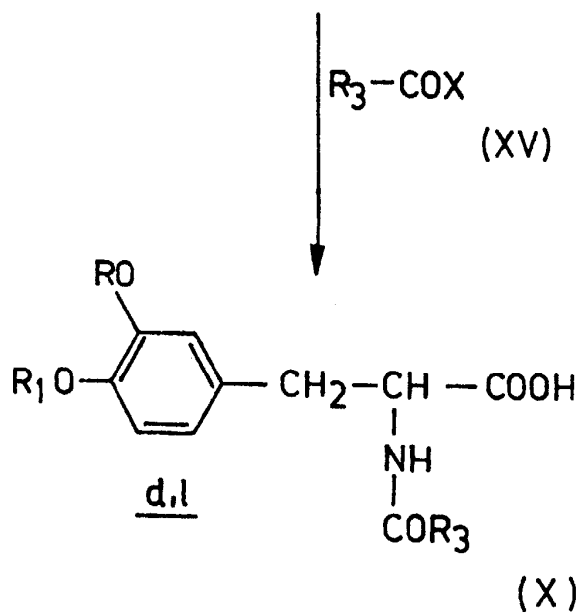
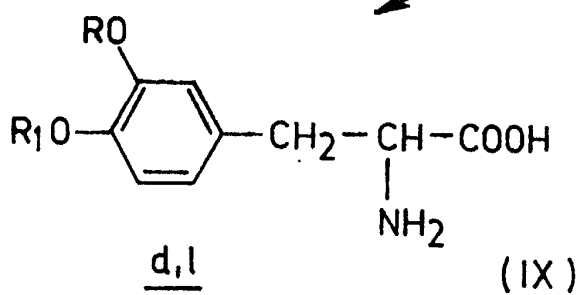
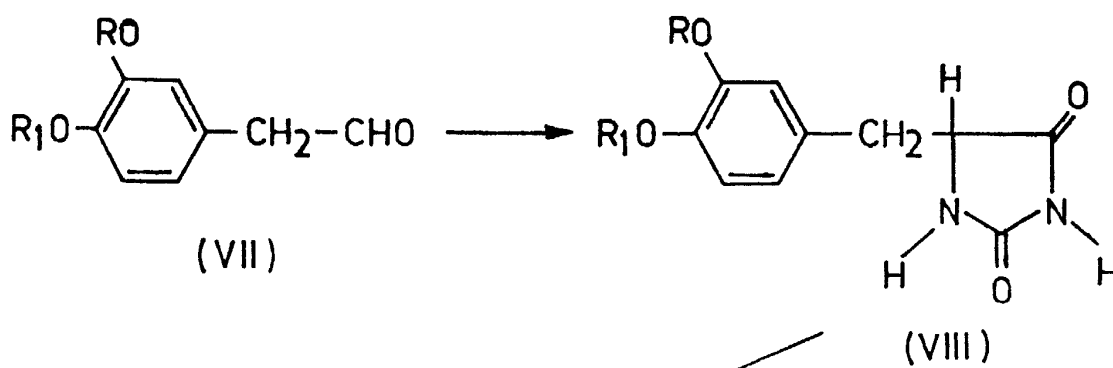


(VII)

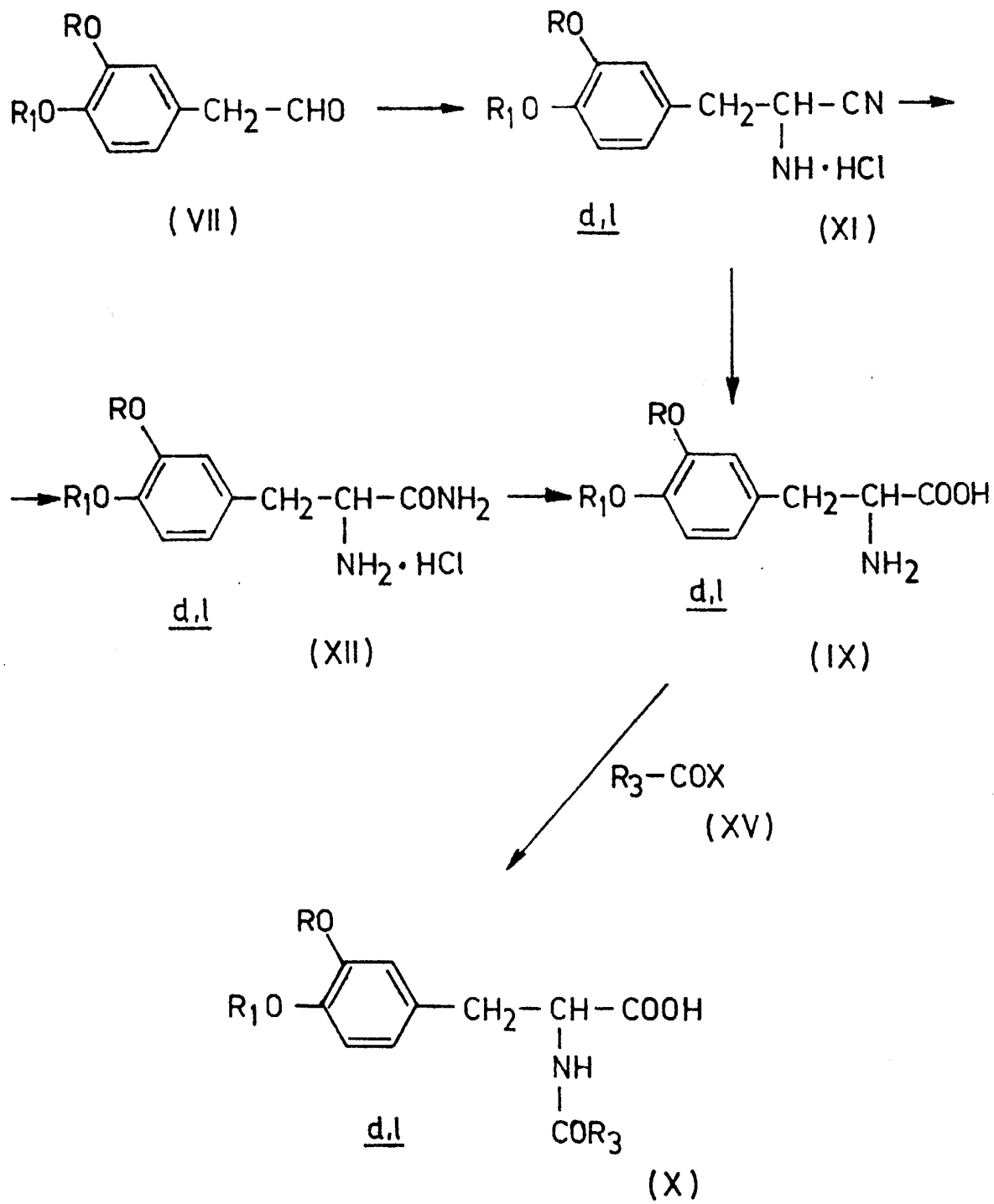
$\text{R}^3 - \text{COX}$

(XV)

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

