



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 00645

(22) A bejelentés napja: 1992. 02. 26.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/661,964 1991. 02. 28. US

(40) A közzététel napja: 1992. 09. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1998. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

**214 626 B**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 D 317/26**

(72) Feltaláló:

Schmid, Christopher Randall, Indianapolis,  
Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviselő:

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

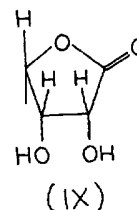
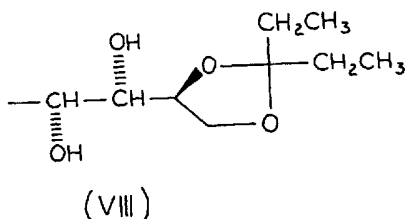
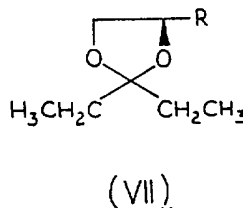
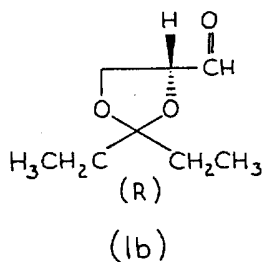
(54)

### **Eljárás R-glicerín-aldehid-3-pentanid előállítására**

#### **KIVONAT**

A találmány tárgya eljárás új (Ib) képletű R-glicerín-aldehid-3-pentanid előállítására, melynek során a (VII) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben R jelentése (VIII) vagy (IX) képletű csoport, kálium-perjodáttal és egy bázissal reagáltatják.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület alkalmas gyógyszerészeti hatóanyagok, agrokémikális hatóanyagok és más, természetes anyagok előállításában közbelső terméként történő felhasználásra.



A találmány tárgya eljárás új, gyógyszerészeti és mezőgazdasági-kémiai közbenső termékek, részletesebben új glicerín-aldehid szubsztrátok előállítására új, diketál vegyületekből.

A glicerín-aldehid-acetonid R- és S-sztereoizomerjei alkalmas kiindulási anyagok számos gyógyszerészeti hatóanyag, mezőgazdasági vegyület és természetesen előforduló anyag előállításának szintézisében. Például a 4 526 988 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban leírták, hogy az R-glicerín-aldehid-acetonid előnyösen alkalmazható szusztrát vírusellenes hatású 2'-deoxi-2', 2'-difluor-nukleozidok előállításához.

A 184 365 számú európai szabadalmi bejelentésben leírták, hogy ugyanezek a difluor-nukleozidok alkalmasak daganatellenes aktivitás kifejtésére. Végül, a 4 567 282 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban leírták, hogy az S-glicerín-aldehid-acetonidot alkalmazhatják kiindulási anyagként a vérnyomáscsökkentő, továbbá epilepsziaellenes szer R-(-)-gamma-amino-béta-hidroxibutánsav, továbbá számos antibiotikum előállításában.

A glicerín-aldehid-acetonid alkalmazása a fent említett vegyületek előállításában számos hátránnyal rendelkezik. Elsősorban az ismert eljárások, amelyek a glicerín-aldehid-acetonid megfelelő sztereoizomerjeinek előállítására vonatkoznak, általában az ilyen sztereoizomereket alacsony termeléssel szolgáltatják, amennyiben ipari méretekben alkalmazzák azokat. Továbbá a glicerín-aldehid-acetonid igen alacsony monomer stabilitású amiatt, hogy a vegyület polimerizációkéssége rendkívül magas. A polimerizációt megakadályozhatják úgy, hogy az acetonidot vízben oldják, azonban amennyiben a következő reakciólépésben a kívánt gyógyszerészeti hatóanyag, mezőgazdasági vegyület vagy természetesen előforduló anyag szintézisében vízmentes körülmények szükségesek, a glicerín-aldehid-acetonid visszanyerése a vizes oldatból nagyon nehézkes. Ennek megfelelően a polimerizáció lehetetlenné teszi azt, hogy a glicerín-aldehid-acetonidot a felhasználás időtartamáig tiszta állapotban állítsuk elő, illetve tároljuk. Ezen túlmenően a glicerín-aldehid-acetonid visszanyerésének nehézsége vizes oldatokból nem kívánatosá teszi azt az eljárást, hogy az ilyen vegyületet vizes oldatban állítsuk elő és tároljuk, valamint azokban az esetekben, amely esetekben a glicerín-aldehid-acetonid átalakítása a kívánt végtermékké nem-vizes reakciókörülményeket igényel a következő szintézislépésben. Ez a polimerizációs készség, valamint a vizes oldatból való nehézkes visszanyerés korlátozza az előállítás lehetőségeit.

A találmány tárgya eljárás új vegyület, azaz az R-glicerín-aldehid-3-pentanid előállítására. Ez a vegyület alkalmazható a gyógyszerészeti hatóanyagok, mezőgazdasági vegyületek, továbbá természetesen előforduló anyagok előállításában, amelyeket a 4 526 988 számú, és a 4 567 282 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban írtak le.

Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás glicerín-aldehid szubsztrát előállítására, amely alkalmas gyógyszerészetileg, valamint mezőgazdaságilag aktív vegyületek előállítására, és amely vegyület kiváló stabi-

litású vizes és szerves oldatokban, továbbá könnyen visszanyerhető vizes oldatokból és ipari méretekben előállítható magas termeléssel, kereskedelemben megvalósítható technológia alkalmazásával.

5 A találmány tárgya eljárás új Ib képletű R-glicerín-aldehid-3-pentanid vegyület előállítására. A találmány szerint a VII általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben

R jelentése VIII vagy IX képletű csoport,  
10 kálium-perjodáttal és egy bázissal reagáltatjuk.

A találmány szerinti vegyület egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, amelyet csillaggal jeleztünk az i szerkezeti képletben. A fenti glicerín-aldehid-3-pentanid két, optikailag aktív izomerből áll; amelyek az R- és S-sztereoizomerek. Ezek sztereokémiáját az Ia képletben, illetve az Ib képletben mutatjuk be. Az Ia képletű S-formát a 120,289 számú európai szabadalmi leírás ismerteti.

A találmány tárgya eljárás az Ib képletű R-glicerín-aldehid-3-pentanid előállítására, amely eljárásban a fenti glicerín-aldehidet magas termeléssel állíthatjuk elő, könnyen ipari méretűvé alakítható technológia alkalmazásával.

Az R-glicerín-aldehid-3-pentanid előállítható egy 25 kétlépéses eljárás segítségével olyan vegyületekből, amelyek a szakirodalomban jól ismertek, és számos esetben kereskedelemben kaphatók. Ezt a kétlépéses eljárást mutatjuk be az I. reakcióvázlatban.

Az I. reakcióvázlatban leírt első reakciólépésben a 30 D-mannitot ketállá alakítjuk 3,3-dimetoxi-pentán segítségével, továbbá katalitikus mennyiségű kámfor-szulfonsav alkalmazásával, és így egy 1,2:5,6-diketál terméket kapunk. Az alkalmazott oldószer a reakcióban nem kritikus, amennyiben a reaktánsok megfelelően oldódnak ebben, és így a megfelelő reakció végrehajtható; továbbá amennyiben az oldószer az alkalmazott reakciókörülmények között inert. Előnyösen alkalmazható oldószer a dimetil-formamid.

A mannit és a dimetoxi-pentán koncentrációja az oldószerben nem kritikus befolyású. Általában kívánatos, 40 amennyire lehetséges, koncentrált oldatot alkalmazunk abból a célból, hogy a termék izolálása során bekövetkező bármely termékvesztést minimalizáljuk. Azonban elegendő oldószert kell ahhoz alkalmazni, hogy a 45 reaktánsokat a reakció során végig oldatban tartsuk.

A mannit és a dimetoxi-pentán alkalmazott relatív mennyisége nem kritikus. Általában legalább 2 mol 50 mennyiségű dimetoxi-pentán reagenst, vagy ennek kis feleslegét alkalmazzuk a mannit reagensre vonatkozóan abból a célból, hogy a mannit reagens teljes reakcióját biztosítsuk. A túlzott dimetoxi-pentán mennyiség alkalmazása általában elkerülendő, mivel az ilyen mennyiségek alkalmazása a nem kívánt 1,2:3,4:5,6-triketál-származék keletkezését eredményezné. Ideális esetben körülbelül 2,0–2,5 mol ekvivalens 3,3-dimetoxi-pentánt 55 alkalmazunk a mannit reagensre vonatkoztatva, különösen előnyösen 2,1 mol ekvivalens reagenst alkalmazunk.

A ketálképzési reakciót általában körülbelül szobahőmérséklet-visszafolytatás melletti forráshőmérséklet 60 között hajtjuk végre. A reakció általában körülbelül

1–72 óra időtartamon belül befejeződik, amennyiben a fent leírt hőmérséklet határokon belül hajtjuk végre. Legelőnyösebben alkalmazható reakcióhőmérséklet körülbelül 40 °C, mivel ebben az esetben a nem kívánt melléktermékek keletkezése legelőnyösebben szabályozott.

Az I. reakcióvázlat eljárása szerint az első lépésben keletkezett diketál termékek a szakirodalom standard eljárásai szerint izolálhatók, amennyiben ez kívánatos. Amennyiben a vegyületeket izoláltuk, ezeket átkristályosítás segítségével tisztíthatjuk bármely egyetlen vagy keverék oldószerből, azonban mivel a tisztítási eljárás oldószer, továbbá munkaerő-igényes, a nyersterméket is alkalmazhatjuk közvetlenül az I. reakcióvázlatban leírt eljárás második reakciólépésében.

Az I. reakcióvázlat első reakciólépése azt mutatja, hogy D-mannitot alkalmazunk az 1,2:5,6-diketál termék előállítására. Más kiindulási anyag, amely a mannit helyében alkalmazható, a D-gülono-1,4-lakton. Az ilyen szubsztrát, amennyiben a fent leírt reakciókörülmények között reagáltatjuk, monoketál terméket szolgáltat, amelynek a III képletű vegyület felel meg. Ez a monoketál termék ugyancsak alkalmazható reaktánsként az I. reakcióvázlat második reakciólépésében.

Az R-glicerín-aldehid-3-pentanid vegyület előállításában előnyösen alkalmazható kiindulási anyag a D-mannit.

Az I. reakcióvázlat második reakciólépésében egy hasító reagenst alkalmazunk, amellyel a mono- vagy diketál terméket, amelyet az első lépésben állítottunk elő, hasítjuk. A reakciólépésben alkalmazható hasító reagens a kálium-perjodát. A kálium-perjodát előnyös alkalmazhatósága azért egyedülálló az alkálifém-perjodátok közül, mert ez viszonylag alacsony vízdoldhatóságú. Ez az alacsony vízdoldhatóság az oldat pH-értékét 5–6 érték között biztosítja, és ezzel a különösen előnyös pH határértéket állítja elő, továbbá a kálium-perjodát alacsony vízdoldhatóságú és így könnyen lehetővé teszi az exoterm reakció szabályozását.

A hasító reagens mennyisége, amelyet a mono- vagy diketál termék hasítására alkalmazunk, nem kritikus. Általában legalább ekvimoláris mennyiségű vagy kis feleslegű hasító reagenst alkalmazunk a diketál termékre vonatkoztatva abból a célból, hogy a ketál termék teljes reakcióját biztosítsuk. Amennyiben több, mint két kötés hasítása szükséges abból a célból, hogy az R-glicerín-aldehid-3-pentanid vegyületet előállítsuk (mint a monoketál termék esetében), legalább 2 mol mennyiségű hasító reagenst, vagy kis feleslegét alkalmazzuk a monoketál termékre vonatkoztatva.

Az I. reakcióvázlat szerinti hasítási reakciót általában inert oldószerben vagy inert oldószerkeverékben hajtjuk végre. A választott oldószer a reakció szempontjából nem kritikus befolyású, amennyiben a reaktánsok megfelelően oldódnak ebben, továbbá a reaktáns az alkalmazott reakciókörülmények között inert. A reakciót általában vízben hajtjuk végre.

A reakciót előnyösen valamely szerves koszolvens alkalmazásával végezzük, hogy a reaktánsok oldhatóságát javítsuk. Alkalmos koszolvens lehet bármely szerves oldószer, amely reaktánsok vízbeni oldhatóságát ja-

vítja, továbbá az alkalmazott reakciókörülmények között inert, és vagy teljesen vagy részben vízzel nem elegyedő jellemzőjű. Jellemző ilyen alkalmazható koszolvens például az éterek, mint például a tetrahidrofurán, a dietil-éter és hasonló, a ketonok, mint például az acetón, a metil-etil-keton és hasonló, továbbá az észterek, mint például a metil-acetát és hasonló. Előnyösen alkalmazható koszolvens a tetrahidrofurán és az acetón.

A víz és a koszolvens aránya nem kritikus befolyású. Általában a koszolvenst megfelelő mennyiségben alkalmazzuk ahhoz, hogy a reaktáns vízbéli oldhatóságát jól biztosítsa. A túlzott mennyiségű koszolvens alkalmazása elkerülendő. Jellemzően alkalmazott víz–koszolvens arány körülbelül 1:1–10:1 (tf:tf) víz/koszolvens. Ezeket a példákat példaként adjuk meg, de nem jelentik a jelen találmány korlátozását.

A di- vagy monoketál vegyület koncentrációja, továbbá a hasító reagens koncentrációja az inert oldószerben nem kritikus befolyású. Általában kívánatos a lehető legalacsonyabb koncentráció alkalmazása abból a célból, hogy a termékizolálás során a termékvesztést minimálisra csökkentsük, azonban mivel a hasítási reakció exoterm, elegendő oldószert kell alkalmazni ahhoz, hogy a reakció exoterm jellege szabályozható maradjon.

A hasítási reakciót általában körülbelül 0–50 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakció általában lényegében befejeződik körülbelül 15 perc–8 óra időtartam alatt, amennyiben a fent megadott reakció hőmérséklet határértékeken belül hajtjuk végre. A reakció előrehaladását kívánt esetben standard, analitikai eljárásokkal követhetjük, amely lehet például magmágneses rezonancia spektroszkópia (NMR).

Abból a célból, hogy az I. reakcióvázlat második reakciólépésében az R-glicerín-aldehid-3-pentanid termék hidrolízisét minimális értéken tartsuk, ezt a reakciót körülbelül 5,0–9,0 pH-értéken kell végeznünk. Hogy a ketál hidrolízist csökkentsük, amikor a kálium-perjodát hasító reagenst alkalmazunk, bázist adagolunk a reakcióelegyhez olyan mennyiségben, hogy a reakcióelegy pH-értékét körülbelül 5,0–9,0 érték között tartsuk.

A ketálhidrolízissel indukált hangyasavképződés megakadályozására a hasítási reakcióban, amelyben kálium-perjodát reagenst alkalmazunk, bázis adagolása szükséges megfelelő mennyiségben ahhoz, hogy a reakcióelegy pH-értékét körülbelül 5,0–9,0 érték között tartsuk. A bázis-adagolást megoldhatjuk úgy, hogy a reakcióelegyhez a kezdeti időpontban bázist adagolunk a reakció előrehaladása során, hogy a reakcióelegy pH-értékét a kívánt értéken tartsuk. Jellemzően adagolható bázisok a ketál hidrolízis minimálisra csökkentése érdekében a monobázisos kálium-foszfát, a dibázisos kálium-foszfát, a tribázisos kálium-foszfát, a karbonátok, mint például a kalcium-karbonát, a nátrium-hidrogén-karbonát és hasonló, az aminok, mint például a trietil-amin és hasonló, valamint a kálium-hidroxid. A kálium-hidroxid és a kálium-hidrogén-karbonát előnyösen alkalmazható bázisok a találmány szerinti eljárásban.

Amennyiben a hasítási reakcióelegyhez, amely kálium-perjodátot tartalmaz, bázist adagolunk, ez dikálium-paraperjodát képződését okozza. A dikálium-paraperjodát magasabb vízben oldhatóságot mutat, mint a kálium-perjodát. Így a kálium-perjodátot tartalmazó reakcióelegybe bázis adagolása megnöveli a perjodát oxidáns oldott mennyiségét, ennél fogva növeli a hasítási reakció sebességét, összehasonlítva azzal a sebességgel, amelyet bázismentes reakcióelegyben ér-nénk el. Ennél fogva a kálium-perjodátot tartalmazó hasítási reakcióelegyekhez bázis adagolása előnyös, mivel a bázis adagolása nemcsak a hangyasav keletkezését akadályozza meg, illetve az ez által indukált ketálhidrolízist, hanem megnöveli a hasítási reakció sebességét.

Az I. reakcióvázlat 2. reakciólépésében nyert R-glicerín-aldehid-3-pentanid termék izolálása standard eljárásokkal végezhető el. Az ilyen vegyület tisztítása ugyancsak standard eljárásokkal végezhető el kívánt esetben.

Az R-glicerín-aldehid-3-pentanid előállítható D-mannit vagy D-gülonon-1,4-lakton kiindulási anyagból az I. reakcióvázlatban bemutatott eljárás szerint. Az ilyen szubsztrátok alkalmazása a VII általános képletű közbenső termékeket szolgáltatja, ahol az általános képletben R jelentése a VIII képletű csoport vagy IX képletű csoport.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyület alkalmazható gyógyszerészeti hatóanyagok, agrokémiai termékek és természetesen előforduló vegyületek előállítására. Ilyen előállítási eljárásokat például végezhetünk a 4526988 számú, és a 4567282 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban leírt eljárások szerint, ahol a jelen találmány szerinti pentanid vegyülettel helyettesíthetjük az ott leírt acetonid vegyületet.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk. A bemutatott példák nem jelentik a találmány tárgyának korlátozását.

#### 1. példa

1,2:5,6-di-O-(3-Pentilidén)-D-mannit

25,0 g (0,137 mol) D-mannit és 0,96 g kámfor-szulfonsav 62,5 ml dimetil-formamidban készült szuszpenziójához 40 °C hőmérsékleten, 38,0 g (0,288 mol) 3,3-dimetoxi-pentánt csepegtetünk 15 perc alatt. A 3,3-dimetoxi-pentán becsepegtetése után 25 perccel tiszta oldatot nyerünk, majd ezt a reakcióelegyet 3 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 0,7 g trietil-amint adagolunk, majd az illékony komponenseket melegítéssel eltávolítjuk. Nyers, olajos terméket kapunk, amely maradék dimetil-formamidot tartalmaz. Ezt az olajos elegyet 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, majd kétszer 135 ml részlet, 50%-os telített nátrium-klorid oldattal mossuk és végül magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az illékony komponenseket desztilláció segítségével eltávolítjuk és így fehér, szilárd maradékot kapunk. A maradékot éjszakán át 60 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk, és így 43,95 g vegyületet kapunk, amely kísérlet szerint 75 tömeg% tiszta, cím szerinti vegyületet tartalmaz (NMR).

Olvadáspont: 94,1–95,3 °C.

[alfa]<sub>D</sub> = +7,8° (c = 5,00, CH<sub>3</sub>OH).

Elemanalízis a C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> képlet alapján:

számított: C: 60,35, H: 9,50%;

5 mért: C: 60,56, H: 9,34%.

#### 2. példa

R-glicerín-aldehid-3-pentanid

7,95 g (34,6 mmol) kálium-perjodát és 0,32 g (3,2 mmol) kálium-hidrogén-karbonát 50 ml vízben készült szobahőmérsékletű szuszpenziójához 13,8 g 72 tömeg%-os (31,4 mmol) (3-pentilidén)-D-mannit tartalmú, 20 ml tetrahidrofuranban készült 1,2:5,6-di-O-(3-pentilidén)-D-mannit oldatot csepegtetünk olyan sebességgel, hogy a reakció hőmérsékletét 26 °C érték alatt tartjuk. Ezután a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten erősen keverjük, majd 5 °C hőmérsékletre hűtjük és leszűrjük. A szűrőlepet 20 ml etil-acetáttal mossuk, és a mosófolyadékot a szűrlethez adjuk. A kapott kétfázisú elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, nátrium-kloriddal telítjük, majd újra leszűrjük. A szerves és vizes fázist elválasztjuk, majd a vizes fázist 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist és az etil-acetátos extraktumot egyesítjük, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk, és így viszkózus szirupot kapunk. A szirupot kis desztilláló berendezésbe visszük, majd 40 Pa nyomás alkalmazásával, melegítés közben nagyvákuum alá helyezzük. Amikor a desztillációs feltétlen anyag jelenik meg, 5 °C hőmérsékletű hűtőfolyadékot cirkuláltatunk a kondenzáló feltétlen, és a szedőedényt jeges, vizes fürdőbe merítjük. A desztilláció segítségével 7,55 g (76%-os kitermelés) cím szerinti vegyületet kapunk, amely világos olajszerű anyag.

35 Forráspont: 43–44 °C/40 Pa.

[alfa]<sub>D</sub> = +80,1° (c = 0,166, toluol).

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum, delta:

9,57 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,97 (dd, 1H).

#### 40 3. példa

R-glicerín-aldehid-3-pentanid

3,7 g (17,27 mmol) kálium-perjodát és 0,3 g (3,14 mmol) kálium-hidrogén-karbonát 50 ml vízben készült szuszpenziójához hozzácsepegtetünk 5,0 g (5,7 mmol) 1,2:5,6-di-O-(3-pentilidén)-D-mannit 50 ml tetrahidrofuranban készült oldatot (amelyet a fenti 1. példa szerint állítunk elő). A hozzácsepegtetést úgy véggezzük, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 27 °C érték alatt maradjon. A kapott szuszpenziót 2,5 órán át szobahőmérsékleten erősen keverjük, majd leszűrjük. A szűrlethez 25 ml etil-acetátot adagolunk, majd a kapott kétfázisú oldatot nátrium-kloriddal telítjük és újra leszűrjük. A szerves és vizes fázist a kétfázisú oldatban elválasztjuk és a vizes fázist 25 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist és az etil-acetátos extraktumot egyesítjük, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk és olajos maradékot kapunk. A maradékot kis desztilláló berendezésbe visszük, majd 40 Pa nagyvákuum alá helyezzük melegítés közben. Amikor az anyag a desztillá-

ló feltétben megjelenik, a hűtő kondenzátoron 5 °C hőmérsékletű hűtőfolyadékot vezetünk át, valamint a szedőt jeges, vizes fürdőbe helyezzük. A desztilláció segítségével 3,88 g (78%-os kitermelés) cím szerinti vegyületet nyerünk.

$[\alpha]_D^{20} = +72,8^\circ$  ( $c = 0,221$ , toluol)

$^1\text{H}$ -NMR-spektrum, delta:

9,57 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,97 (dd, 1H).

#### 4. példa

##### R-glicerín-aldehid-3-pentanid

0,86 g (4,0 mmol) kálium-perjodát és 0,062 g (0,62 mmol) kálium-hidrogén-karbonát 2 ml vízben készült szuszpenzióhoz 1,0 g (3,14 mmol) 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően előállított 1,2:5,6-di-O-(3-pentilidén)-D-mannit 1 ml acetonban készült oldatát csepegtetjük. A kapott szuszpenziót, amely exoterm reakció miatt 30 °C hőmérsékletre melegszik az acetonos oldat beadagolása során, lehűtjük szobahőmérséklet alá, vízfürdő alkalmazásával. A szuszpenziót 1 órán át erősen keverjük, amely időtartam után az NMR analízis azt mutatja, hogy a reakció teljesen befejeződik és a cím szerinti vegyület keletkezik.

#### 5. példa

##### R-glicerín-aldehid-3-pentanid

0,7338 g (3,43 mmol) kálium-perjodát 5 ml vízben készült szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten 1,0 g (3,14 mmol) 1. példa szerinti eljárással előállított 1,2:5,6-di-O-(3-pentilidén)-D-mannit 1 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adagoljuk. A kapott szuszpenzió pH-értéke körülbelül 4,0 érték, így az elegyhez 40 µl 1 n nátrium-hidroxid oldatot adagolunk, hogy a pH-t 6,0 értékre állítsuk be. Ezután a szuszpenziót 5 órán át erősen keverjük, amikor pH 3,0 értékre csökken. Ekkor 70 µl 1 n nátrium-hidroxid oldatot adunk az elegyhez, hogy az elegy pH-ját megfelelő értékre emeljük. A szuszpenziót további 3 órán át erősen keverjük, amikor NMR analízis szerint a reakció lényegében befejeződik, és a cím szerinti vegyület keletkezik.

#### 6. példa

##### R-glicerín-aldehid-3-pentanid

11,09 g (51,8 mmol) nátrium-metaperjodát 0 °C hőmérsékletű 90,9 ml vízben készült oldatához 15 perc alatt 15,0 g (47,1 mmol) 1. példa szerint előállított 1,2:5,6-di-O-(3-pentilidén)-D-mannit 23 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adagoljuk. A kapott szuszpenziót 1 órán át 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A szűrletet nátrium-kloriddal telítjük, majd 90 ml etil-acetátot adunk hozzá. A kapott kétfázisú oldat pH-értékét 12,6 ml 1 n nátrium-hidroxid oldat beadagolásával 7,0 értékre emeljük. Ezután a szerves és a vizes fázist elválasztjuk, majd a vizes fázist háromszor 45 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist és az etil-acetátos extraktumokat egyesítjük, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk és olajos maradékot kapunk. Az olajos maradékot etil-acetátban oldjuk, majd az oldat illékony komponenseit ismét desztilláció segít-

ségével elpárologtatjuk. Így 14,71 g világos, színtelen olajat kapunk. Az olaj 7,29 g-os részletét desztillációs berendezésbe visszük, amelyet 800–1300 Pa vákuum alá helyezünk melegítés közben. A desztilláció segítségével 5,28 g olajos terméket kapunk, amely NMR spektroszkópia analízis szerint a cím szerinti vegyület.

A glicerín-aldehid-acetonidhoz hasonlóan állás közben az R-glicerín-aldehid-3-pentanid ugyancsak polimerizál. Hasonlóan az acetonidhoz az R-glicerín-aldehid-3-pentanid stabilizálható, amennyiben belőle vizes oldatot képezünk, azonban az acetoniddal ellentétben a glicerín-aldehid-3-pentanid könnyen visszanyerhető vizes oldatból, ennél fogva stabil, de mégis használható vegyületet jelent. Ennél fogva ez a stabilitás és a könnyű visszanyerhetőség előnyt jelent olyan esetekben, amely a termelés növekedésében és változtathatóságában azokban az esetekben, amikor a glicerín-aldehid-3-pentanid vegyületet aktív végtermékké kell alakítani olyan szintézisben, amely szerves oldószert alkalmaz a reakciókörülmények között, mivel a pentanid vizes oldatban szintetizálható és tárolható a felhasználás időpontjáig, majd ezután a vizes oldatból könnyen visszanyerhető.

A glicerín-aldehid-3-pentanid ugyancsak stabilizálható oldat képzésével, amennyiben ezt az oldatot szokásos szerves oldószerekkel, mint például etil-acetáttal képezük. Lényegében a glicerín-aldehid-3-pentanid etil-acetátos oldatai nagyobb stabilitást mutatnak, mint a megfelelő glicerín-aldehid-3-pentanid vizes oldatok. Ennek megfelelően szerves oldószerekben készült oldatok különösen etil-acetát oldatok, a glicerín-aldehid-3-pentanid esetében előnyösen alkalmazhatók arra, hogy stabil, könnyen felhasználható pentanid formát állítsunk elő.

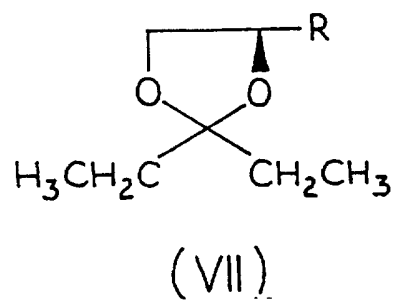
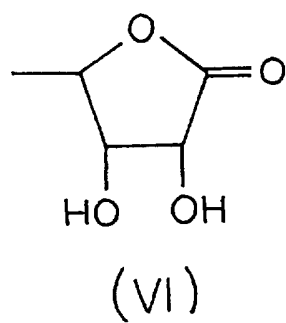
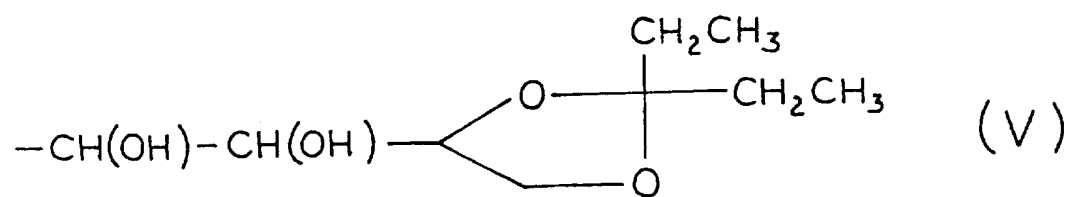
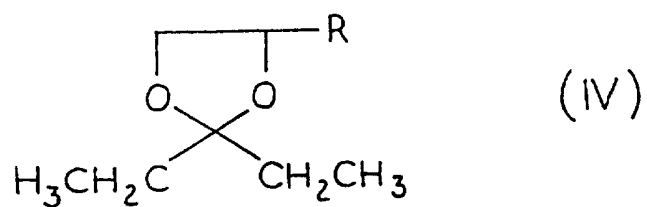
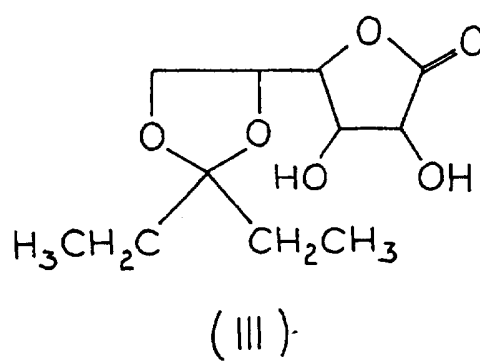
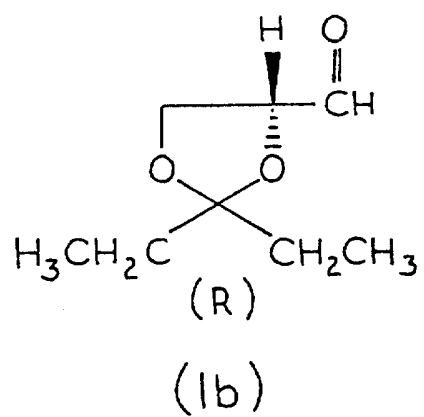
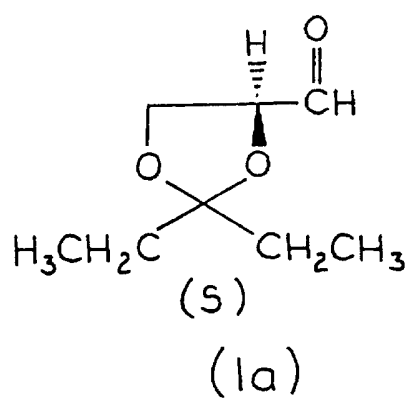
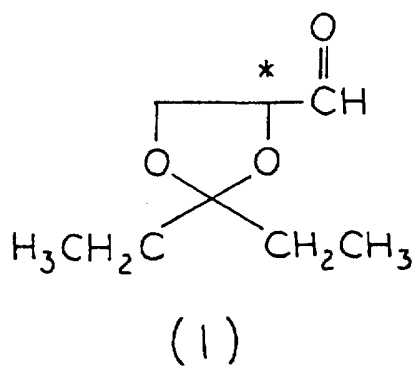
Az R-glicerín-aldehid-3-pentanid vizes oldatból visszanyerhető a vizes oldat szerves oldószerezrel történő extrakciójával (miután a vizes oldatot nátrium-kloriddal telítettük). Az ilyen extrakció során szerves oldatot nyerünk, amely elsődlegesen a glicerín-aldehid-3-pentanid aldehid formáját és a fent leírt hidrát formát egyensúlyban tartja. Az extrakció jó termeléssel végrehajtható úgy, hogy közben a vegyület sztereokémiája nem változik. Olyan esetekben, amennyiben a szintézisben nem szükséges vízmentes glicerín-aldehid-3-pentanid alkalmazása (azaz a hidratált glicerín-aldehid-3-pentanid forma alkalmazható), a fent leírt szerves oldószerekben kapott oldat alkalmazható a hasznos, gyógyszerészeti hatóanyagok, agrokémikáliák és természetben előforduló anyagok előállításában közvetlen módon. Amennyiben azonban vízmentes glicerín-aldehid-3-pentanid szükséges az ilyen hasznos vegyületek előállítására, a szerves oldószert eltávolítása a kapott maradék vákuumdesztillációja során vízmentes R-glicerín-aldehid-3-pentanidot szolgáltat 70–80%-os hozammal.

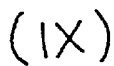
## SZABADALMI IGÉNYPONT

55

Eljárás (Ib) képletű R-glicerín-aldehid-3-pentanid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (VII) általános képletű vegyületet, ahol az általános képletben R jelentése (VIII) vagy (IX) képletű csoport, kálium-perjodáttal és egy bázissal reagáltatjuk.

60





# I. Reakcióvázlat

