

ELJÁRÁS 3-SZUBSZTITUÁLT 2-TIOMETIL-PROPIONMÁSAV SZTEREOSZE-  
LEKTÍV SZINTÉZISÉRE

Kivonat

A találmány tárgya eljárás a (I) általános képletű vegyületek sztereoszelektív előállítására - a képletben

- R<sup>1</sup> jelentése C<sub>1-6</sub> alkilcsoport, C<sub>3-6</sub> cikloalkilcsoport, (C<sub>6-12</sub>)-aril-(C<sub>1-4</sub>)-alkil-csoport vagy C<sub>6-12</sub>-arilcsoport, ill. -heteroarilcsoport, ill. -heterocikloalkilcsoport, amely csoportok 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő hidroxil-, metoxi- vagy trialkil-szilil-oxid-csoporttal szubsztituálva lehetnek; és
- R<sup>2</sup> jelentése C<sub>6-12</sub> arilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő metoxi-, halogén-, ciano-, metil-, trifluor-metil-, izopropil- vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet.

A sztereoszelektív eljárást olyan módon hajtják végre, hogy akrilsavat, ill. annak származékait vagy propionsavat, ill. annak származékait egy királis segédanyaggal és egy merkaptánnal reagáltatják, majd a kapott vegyületet sztereoszelektív alkilezésnek vetik alá, és ezt követően a reakcióterméket hidrolizálják és oxidálják.

A találmány szerinti eljárás kevés lépésben, védőcsoportok alkalmazása nélkül és környezetbarát módon teszi lehetővé a (I) általános képletű vegyületek előállítását.

953/95

A

# KÖZZETETELI PÉLDÁNY



Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

ELJÁRÁS 3-SZUBSZTITUÁLT 2-TIOMETIL-PROPIONILSAV SZTEREOSZTE-  
LEKTÍV SZINTÉZISÉRE

Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt/~~am~~ Main, Németország

Feltalálók:

HOLLA Wolfgang, Kriftel/~~am~~ Taunus, Németország

KAMMERMEIER Bernhard, Frankfurt/~~am~~ Main, Németország

BECK Gerhard, Frankfurt/~~am~~ Main, Németország

Nemzetközi

bejelentés napja: 1993. 09. 30.

Elsőbbsége : 1992. 10. 01. (P 42 33 099.8) (Németország)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/02673

A nemzetközi közrebocsátás száma: WO 94/07849

Aktaszámunk: 81149-1023-fa

Ügyintézőnk: dr. Palágyi Tivadar



A 3-szubsztituált 2-tiometil-propionsavak és azok származékai, például észterei az aszpartil-proteáz-inhibitorok építőköveiként és elővegyületeiként tarthatnak számot érdeklődésre [P. Bühlmeier és munkatársai, *J. Med. Chem.* **31**, 1839 (1988); R. Henning, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **38**, 460 (1990); J. R. Huff, *J. Med. Chem.* **34**, 2305, (1991)].

A nevezett vegyületek már ismertek. E vegyületek előállítására számos szintézist, illetve eljárást írtak már le. Példaként itt most néhány időszerű munkát említünk: P. Bühlmeier és munkatársai, *J. Med. Chem.* **31**, 1839 (1988); K. Tsuji és munkatársai, *Tetrahedron Lett.* **30**, 6189 (1989); M. Nakano és munkatársai, *Tetrahedron Lett.* **31**, 1569 (1990); M. Nakano és munkatársai, *Chem. Lett.* 505 (1990); és D. A. Evans és munkatársai, *J. Org. Chem.* **50**, 1830 (1985).

Az elsőként megnevezett szintézis többek között formaldehid, ill. formaldehid-származékok felhasználását teszi szükségesé, és ezek a vegyületek, valamint a keletkező melléktermékek alkilező tulajdonságaik miatt rendkívül veszélyesek az egészségre, és így különleges munkaegészségügyi biztonsági rendszabályokat tesznek szükségessé (Merck-Index **11**, 4150).

Ezenkívül optikailag tiszta vegyületek előállításához a racém vegyület felhasítására van szükség. Ehhez a racém savat L-fenil-alaninollal a diasztereomer amidokká alakítják át, amelyeket kromatográfiai úton választanak szét, és a kívánt izomert a megfelelő amid hidrolízisével állítják elő. A számos eljárási lépés, a racém-hasítás alapvető hátrányai és azok a nehézségek, amelyek a kromatográfiai úton

végzett tisztítás gyakorlati megvalósításával együtt jár-  
nak, ezt az utat nem teszik vonzóvá nagyobb mennyiségek  
előállításakor.

A Tsuyi és munkatársai által kidolgozott szintézis ha-  
sonló számú lépésben, de racém-hasítás nélkül vezet optikai-  
lag tiszta anyaghoz. Ez a szintézis egy sor lépést foglal  
magában védőcsoportok bevitelére és lehasítására; részben  
drága reagenseket és rákképző formaldehid-származékokat kell  
használni, ill. a szintézis folyamán előállítani [H. G. Neu-  
mann az "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxiko-  
logie" című könyben, 4. kiadás, kiadó: W. Forth, B. I. Wis-  
senschaftsverlag, Mannheim-Wien-Zürich, 621. és következő  
oldalak (1983); Arch. Environ. Health 30 (2) 61]. Így nagy  
mennyiségek előállításához ez a szintézisút sem biztosít  
gazdaságos és környezetbarát megoldást.

Az Evans és Mathre által leírt tiorfán-szintézis kere-  
tében vázolt 2-merkaptó-metil-dihidro-fahéjsav előállítása  
a fentebb már tárgyalt két szintézisúthoz viszonyítva  
rövid, jó összkitermeléssel megy végbe, és nagy optikai  
tisztaságban teszi lehetővé mindkét enantiomer kívánt elő-  
állítását. Ennek a szintézisnek a hátránya a merkaptáncso-  
port körülményes bevezetése és az egészségügyi szempontból  
hátrányos benzil-tio-metil-bromid alkalmazása, amelyet  
trioxánból (formaldehidforrásként), benzil-merkaptánból  
(ill. benzil-tiometil-kloridból) és hidrogén-bromidból  
állítanak elő [ H. G. Neumann az "Allgemeine und spezielle  
Pharmakologie und Toxikologie" című könyvben, 4. kiadás,  
kiadó: W. Forth, B. I. Wissenschaftsverlag, Mannheim-Wien-

-Zürich, 621. és következő oldalak (1983); Arch. Environ Health 30 (2) 61].

Nakano és munkatársai a (I) általános képletű vegyületek szénvázának felépítéséhez két utat ismertetnek. Az első szintézis malonav-diészterből indul ki, hat lépésből áll, és ezenkívül a diasztereomereket kromatográfiai úton kell elválasztani.

A második út egy királis, nem-racém aril-propionil-oxazolidinon közbenső terméken keresztül vezet, amelyet sztereoszelektív módon alkileznek benzil-bróm-metil-éterrel [ M. W. Holladay és munkatársai, J. Med. Chem. 30, 374 (1987)] és ezt követően kromatografálnak. A kén-szubsztituenszt a benzilcsoport hidrálással végzett eltávolítása után - miként az első úton - a szabad hidroxilcsoport tozilezésével és ezt követően  $\text{NaSCH}_2\text{CH}_3$ -nal végzett szubsztituálásával vezetik be.

Erre a két szintézisútra is egyaránt jellemző a nagy lépésszám, rákképző, ill. mérgező formaldehid-származékoknak mint közbenső vegyületeknek, ill. reagenseknek a használata, a kén szubsztituens körülményes és racemizálástól nem teljesen mentes bevezetése, és nem utolsósorban a szennyezések és a diasztereomer vegyületek kromatográfiai úton történő elkülönítése.

A találmány célja (I) általános képletű vegyületek szintéziséhez olyan eljárás biztosítása, amely

- kevés lépést igényel,
- nem igényli védőcsoportok alkalmazását,
- nem teszi szükségessé oszlopkromatográfiai lépések

- alkalmazását,
- sztereoszelektív, és tetszés szerint vezet a (I) általános képletű enantiomer vegyületekhez,
  - nem teszi szükségessé racemátok felhasítását vagy diasztereomer vegyületek elkülönítését és
  - egészségvédelmi, ökológiai és biztonságtechnikai szempontból az ismert megoldásokhoz képest kedvezőbb eredményt biztosít.

Ezt a feladatot a találmány szerinti eljárás megoldja. Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek sztereoszelektív előállítására - a képletben

- R<sup>1</sup> jelentése C<sub>1-6</sub> alkilcsoport, C<sub>3-6</sub> cikloalkilcsoport, (C<sub>6-12</sub>)-aril-(C<sub>1-4</sub>)-alkil-csoport vagy C<sub>6-12</sub>-arilcsoport, ill. -heteroarilcsoport, ill. -heterocikloalkilcsoport, amely csoportok 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő hidroxil-, metoxi- vagy trialkil-szilil-oxid-csoporttal szubsztituálva lehetnek; és
- R<sup>2</sup> jelentése C<sub>6-12</sub> arilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő metoxi-, halogén-, ciano-, metil-, trifluor-metil-, izopropil- vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet;
- C<sub>3-9</sub> heteroarilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő metoxi-, halogén-, ciano-, metil-, trifluor-metil-, izopropil- vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet; vagy
- C<sub>1-10</sub> alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő metoxi, halo-

gén-, ciano-, metil- trifluor-metil-, izopropil vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet - és ezen vegyületek R- vagy S-formáinak az előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy egy (IIa) vagy (IIb), ill. (IIIa) vagy (IIIb) (királis segédvegyületek) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése oxigén- vagy kénatom -

ahol a (IIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^5$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;

a (IIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;

a (IIIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  arilcsoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

a (IIIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $C_{1-2}$ -alkil- $C_{6-12}$ -aril-csoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$  -

a<sub>1</sub>) akrilsavval vagy akrilsavszármazékokkal egy (IVa) vagy (IVb), ill. (Va) vagy Vb) általános képletű vegyületté alakítunk, amelyben Y jelentése oxigén- vagy kénatom, ahol a (IVa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^5$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;

a (IVb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;

- a (Va) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  aril-csoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;
- a (Vb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$ -aril-csoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$  - ,

vagy

- a<sub>2</sub>) propionsavval vagy olyan propionsavszármazékokkal reagáltatva, amelyek hármashelyzetben  $X = Cl, Br, OTs$  vagy  $OMs$  csoporttal vannak szubsztituálva, egy (VIa) vagy (VIb), ill. (VIIa) vagy (VIIb) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben  $X$  és  $Y$  jelentése a fenti
- ahol a (VIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^5$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;
- a (VIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;
- a (VIIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$ -aril-csoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;
- a (VIIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$ -alkil- $C_{6-12}$ aril-csoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$  - ,
- b) az a<sub>1</sub>) vagy a<sub>2</sub>) lépésben kapott (IVa), (IVb), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VIIa) vagy (VIIb) általános képletű vegyületet közvetlenül vagy nem-vizes közegben végzett elkülönítés után vagy fázisátvivő katalizátor jelenlétében vi-

zes kétfázisú rendszerben egy  $R^1SH$  általános képletű - ahol  $R^1$  jelentése a fenti - merkaptánnal reagáltatva a (VIIIa) vagy (VIIIb), ill. (IXa) vagy (IXb) általános képletű megfelelő vegyületté alakítjuk, amelyben  $R^1$  és  $Y$  jelentése a fenti -,

ahol a (VIIIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^5$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;

a (VIIIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;

a (IXa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  aril-csoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

a (IXb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  aril-csoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$ ,

vagy

a<sub>3</sub>) egy (IIa) vagy (IIb), ill. (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyületet az oxazolidinon, valamint az  $R^1SH$  általános képletű merkaptán - ahol  $R^1$  jelentése a fenti - deprotonálásához elegendő mennyiségű bázis jelenlétében akrilsav-halogenidekkel vagy propionsav-halogenidekkel vagy azok vegyes anhidridjeivel reagáltatva és a reakcióterméket a merkaptánnal tovább reagáltatva egy lépésben egy (VIIIa) vagy (VIIIb), ill. (IXa) vagy (IXb) általános képletű vegyületté alakítunk,

c) ezt követően a b) vagy a<sub>3</sub>) lépésben kapott vegyületet

sztereoszelektív alkilezéssel a megfelelő (Xa), (Xb), (XIa) vagy (XIb) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol a (Xa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R_5$  jelentése  $C_{6-12}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;

a (XIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  aril-csoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

a (Xb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-12}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;

a (XIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$ ,

ahol Y,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti meghatározás szerinti,

d) az így kapott vegyületet azután hidrogénperoxiddal lúgos oldatban, előnyösen LiOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> rendszerben (XII) általános képletű vegyületté alakítjuk, amely R- vagy S-alakban lehet jelen, és

e) az így kapott vegyületet további oxidálással a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A találmány szerinti eljárás különösen az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas, amelyek képletében

$R^1$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $C_{5-6}$  cikloalkilcsoport, ( $C_{6-12}$ ) aril-( $C_{1-3}$ ) alkil-csoport vagy  $C_{6-12}$  arilcsoport,  $C_{6-12}$  heteroarilcsoport vagy  $C_{6-12}$  heterocikloalkilcsoport, amely csoportok egy hidroxilcso-

porttal, metoxicsoporttal vagy trialkil-szilil-oxi-  
-csoporttal szubsztituálva lehetnek;

$R^2$  jelentése  $C_{6-12}$  arilcsoport, amely egy metoxicso-  
porttal, halogénatommal, metilcsoporttal, trifluor-  
-metil-csoporttal vagy izopropilcsoporttal helyette-  
sítve lehet;

$C_{3-6}$  heteroarilcsoport, amely egy metoxicsoporttal,  
halogénatommal, metilcsoporttal, trifluor-  
-metil-csoporttal vagy izopropilcsoporttal  
szubsztituálva lehet vagy

$C_{1-6}$  alkilcsoport,  $C_{1-6}$  alkenilcsoport vagy  $C_{1-6}$  al-  
kinilcsoport.

A találmány szerinti eljárás továbbá különösen alkalmas  
olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ame-  
lyek képletében

$R^1$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport, ( $C_{6-12}$ ) aril- $(C_{1-3})$  al-  
kil-csoport vagy  $C_{6-12}$  arilcsoport és

$R^2$  jelentése  $C_{6-12}$  arilcsoport,  $C_{3-6}$  heteroarilcsoport,  
 $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $C_{1-4}$  alkenilcsoport vagy  
 $C_{1-4}$  alkinilcsoport.

A találmány szerinti eljárás különös jelentőséggel bír  
azért, mert alkalmas olyan (I) általános képletű vegyületek  
előállítására, amelyek képletében  $R^1$  jelentése terc-butil-  
csoport és  $R^2$  jelentése naftilcsoport.

A fentebb megjelölt  $C_{6-12}$  arilcsoport szubsztituensek  
példáiként megemlítjük a fenilcsoportot, a naftilcsoportot  
és a bifenilcsoportot.

Az alkilcsoport, alkenilcsoport és alkinilcsoport je-

lენტések egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek.

A halogén szubsztituens előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom lehet, de különösen előnyös a klóratom.

A heterocikloalkilcsoport, ill. a heteroarilcsoport jelentés különösen olyan csoportokra vonatkozik, amelyek a gyűrűben legfeljebb három, előnyösen két, különösen egy nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmaznak. E csoportok példáulként megnevezzük a piridil-, a furil-, a pirimidil-, a pirrolidino-, a pirrolil-, a piperidino- vagy a piperidil-csoportot, különösen a piridilcsoportot.

Különösen előnyösen felhasználható vegyületek az olyan (IIa), (IIb), (IIIa) és (IIIb) általános képletű vegyületek, amelyekben

(IIa) általános képletű vegyületek esetében  $R^3$  jelentése metilcsoport,  $R^5$  jelentése fenilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;

(IIb) általános képletű vegyületek esetében  $R^4$  jelentése metilcsoport,  $R^6$  jelentése fenilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;

(IIIa) általános képletű vegyületek esetében  $R^3$  jelentése  $CH(CH_3)_2$  és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

(IIIb) általános képletű vegyületek esetében  $R^4$  jelentése  $CH(CH_3)_2$  és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$ ,

és a vegyületekben Y jelentése oxigénatom.

Ezeken a szintézisutakon fontos közbenső vegyületek a következők:

(4R,5S)- és (4S,5R)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon,



(S)- és (R)-4-izopropil-2-oxazolidinon,

(4R,5S)- és (4S,5R)-3-akriloil-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon,

(4S)- és (4R)-3-akriloil-4-izopropil-2-oxazolidinon,

(4R,5S)-3- és (4S,5R)-3-[1-oxo-3-halogén-propil]-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon,

(4R,5S)-3- és (4S,5R)-3-[1-oxo-3-(alkil- vagy arilszulfonil-oxi)-propil]-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon,

(4S)- és (4R)-3-[1-oxo-3-halogén-propil]-4-izopropil-2-oxazolidinon,

(4S)- és (4R)-3-[1-oxo-3-(alkil- vagy aril-szulfonil-oxi)-propil]-4-izopropil-2-oxazolidinon,

(4R,5S)-3- és (4S,5R)-3-[1-oxo-2-(alkil- vagy ariltio)-metil]-propil-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon,

(4S) és (4R)-3-[1-oxo-2-(alkil- vagy aril-tio)-metil]-propil-4-izopropil-2-oxazolidinon,

(4R,5S)-3-[(2S)-1-oxo-2-(alkil- vagy aril-tio-metil)-3-(alkil- vagy aril)-propil]-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon,

(4S,5R)-3-[(2R)-1-oxo-2-(alkil- vagy aril-tio-metil)-3-(alkil- vagy aril)-propil]-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon,

(4S)-3-[(2R)-1-oxo-2-(alkil- vagy aril-tio-metil)-3-(alkil- vagy aril)-propil]-4-izopropil-2-oxazolidinon,

(4R)-3-[(2S)-1-oxo-2-(alkil- vagy aril-tio-metil)-3-(alkil- vagy aril)-propil]-4-izopropil-2-oxazolidinon és

(2S)- és (2R)-2-(alkil- vagy aril-szulfoxi-metil)-3-(alkil- vagy aril)-propionsav.

A (IVa), (IVb), (Va) és (Vb) általános képletű akriloilszármazékok és a (VIa), (VIb), (VIIa) és (VIIb) általános képletű propionilszármazékok könnyen előállíthatók a jó hozamokkal könnyen hozzáférhető, (IIa), (IIb), (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyületek [D. A. Evans és D. J. Mathre, *J. Org. Chem.* **50**, 1830 (1985); D. A. Evans és J. R. Gage, *Org. Synth.* **68**, 77 (1989); P. G. M. Wuts és L. E. Pruitt, *Synthesis* 622 (1989)] nátrium-hidriddel, butil-lítiummal vagy kálium-terc-butilláttal végzett teljes irreverzibilis deprotonálása útján vízmentes aprotikus oldószerekben, így tetrahydrofuránban, dimetoxi-etánban, terc-butil-metil-éterben vagy toluolban és ezt követően a megfelelő karbonsav-halogenidekkel, előnyösen savkloridokkal vagy vegyes anhidridekkel (például akrilsavból vagy 3-klór- vagy 3-bróm-származékból, propionsavból, trietil-aminből és karbonsav-kloridokból, így pivaloil-kloridból előállítva) alacsony (-80 - -20 °C) hőmérsékleten végzett reagáltatása útján. Az akriloil-származékok esetében le lehetett mondani a Cu/Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-vel végzett stabilizálásról (lásd: Binger és munkatársai, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 739; Oppolzer és munkatársai, *Tetrahedron Lett.* 4893 (1991)].

Különösen az akriloil-származékok szintéziséhez előnyös az oxazolidinonok szobahőmérsékleten tetrahydrofuránban nátrium-hidriddel végzett reagáltatás, majd -80 - -60 °C hőmérsékletre való lehűtés és ezt követően savkloriddal végzett

reagáltatás.

A konjugált merkaptán-addíció keresztülviteléhez az éterben (előnyösen tetrahydrofuranban) oldott megfelelő tiovegyületeket alkálifém-hidridekkel (előnyösen nátrium-hidriddel) vagy megfelelő szerves fémvegyületekkel (előnyösen butil-lítiummal) vagy fluoridokkal (például tetra-n-butil-ammónium-fluoriddal) reagáltatjuk, majd ezt követően a reakcióterméket (IVa), (IVb), (Va) vagy (Vb) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

Egy másik eljárás mód szerint a merkaptán-addíciót fázisátvivő katalizátor jelenlétében (például metil-trioctil-ammónium-kloriddal vagy tetra-n-butil-ammónium-hidrogén-szulfáttal) vizes nátrium-hidroxid és szerves oldószer, így metilén-klorid, diklór-etán, tetrahydrofuran, dimetoxi-etán, terc-butil-metil-éter, diizopropil-éter stb. elegyében is lehet folytatni.

A (VIIIa), (VIIIb), (IXa) és (IXb) általános képletű vegyületek szintézisének egy további módja szerint a (VIa), (VIb), (VIIa) vagy (VIIb) általános képletű vegyületeket  $R^1SH$  általános képletű merkaptánokkal - ahol  $R^1$  jelentése a fenti - reagáltatunk bázisok, így kálium-karbonát jelenlétében protikus oldószerekben, mint például etanolban.

A magasabb összhozam, a melléktermékek természete, valamint a termékek egyszerűbb és gyorsabb feldolgozása és elkülönítése szempontjából az "egyedényes változatok" előnyösnek bizonyultak. Ezek a találmány szerinti módon egy lépésben közvetlenül vezetnek a (IIa) vagy (IIb), ill. (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyületekből a

(VIIIa) vagy (VIIIb), illetve (IXa) vagy (IXb) általános képletű vegyületekhez. Ehhez a (IIa) vagy (IIb), ill. (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű királis segédvegyületeket olyan mennyiségű bázissal (nátrium-hidriddel, butil-lítiummal stb.) reagáltatjuk, amely elegendő mind az oxazolidinonok, mind a merkaptán deprotonálásához. A deprotonálás befejeződése után akrilsavhalogenidet vagy propionsavhalogenidet vagy azok vegyes anhidridjét adjuk a reakcióelegyhez, és az így kapott elegyet az acilezés lefutása után (DC-ellenőrzés) a megfelelő merkaptánnal reagáltatjuk.

A találmány szerinti eljárás egy további előnyös fogantatási módja szerint a (IIa), (IIb), (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyületeknek akril- vagy propionsavhalogeniddel, ill. azok vegyes anhidridjeivel  $-80 - -60$  °C hőmérsékleten nátrium-hidrid vagy butil-lítium közvetítésével végzett acilezése után protondonorokat, így például ecetsavat, citromsavat vagy vizet adunk a reakcióelegyhez, majd szobahőmérsékletre melegítjük, pH-értékét 9-12-re állítjuk be (például vizes nátrium-hidroxid-oldattal), és hozzáadjuk a merkaptánt, valamint egy fázisátvivő katalizátort, így például tetra-n-butil-ammónium-hidrogén-szulfátot vagy metil-trioktil-ammónium-kloridot.

A (VIIIa), (VIIIb), (IXa) vagy (IXb) általános képletű vegyületek alkilezését vízmentes aprotikus oldószerekben, előnyösen tetrahidrofuránban végezzük sztereoselektív enolátképzéssel [D. A. Evans, Pure Appl. Chem. **53**, 1109 (1981); D. A. Evans, Aldrichimica Acta **15**, 23 (1982)] például  $-80 - -60$  °C hőmérsékleten lítiumozott szekunder aminokkal (pél-

dául LDA-val) vagy nátrium-, ill. lítium-hexametil-diszilazánnal (NaHMDS, LiHMDS), amit alkil- vagy aril-halogenidekkel előnyösen  $-50 - -10$  °C hőmérsékleten végzett reagáltatás követ.

Ezután a királis segédvegyület kíméletes lehasítását hidrogén-peroxiddal vizes oldatban  $-10 - 30$  °C hőmérsékleten, előnyösen lítium-hidroxiddal és hidrogén-peroxiddal  $0 - 25$  °C hőmérsékleten végezzük előnyösen oldószerben, így dioxánban, tetrahidrofuránban, dimetoxi-etánban vagy terc-butil-metil-éterben, illetve ezeknek az oldószereknek a vizes elegyeiben (Evans és munkatársai, Tetrahedron Lett. **28**, 6141 (1987)).

Adott esetben a (Xa), (XIa), (Xb) vagy (XIb) általános képletű vegyületek átészterezéssel (például LiOR-rel,  $Ti(OR)_4$ -gyel vagy BrMgOR-rel), transzaminálással (például  $Me_2AlN(OR)R$ -rel], vagy például lítium-aluminium-hidriddel vagy lítium-bór-hidriddel végzett redukálás útján átalakíthatók karbonsavszármazékokká, így észterekké és amidokká, illetve alkoholokká. Ebben az összefüggésben R etil-, benzil-, izopropil- vagy n-butyl-csoportot jelent.

Abban az esetben, amikor a (Xa), (Xb), (XIa) vagy (XIb) általános képletű vegyületeket LiOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-vel indukált hidrolízisnek vetjük alá, ez a reakció a célnak megfelelően közvetlenül vezet a (XII) általános képletű szulfoxidokhoz. A (I) általános képletű vegyületekké való oxidálást közvetlenül vagy pedig a szulfoxidok elkülönítése után is el lehet végezni.

Megfelelő oxidálószer a következők:

- meta-klór-perbenzoesav (mCPBA), például diklór-metánban 0-25 °C hőmérsékleten;
- kálium-permanganát (KMnO<sub>4</sub>) például vizes kálium-karbonát oldatban szobahőmérsékleten;
- oxonok (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) vízben szobahőmérsékleten;
- monoperoxiftálsav-magnéziumsó (MMPP) vízben szobahőmérsékleten;
- különösen előnyös a 30 %-os hidrogén-peroxid szobahőmérsékleten diklór-metánban, ecetsav és polifoszforsav jelenlétében.

Különösen nagy tételek esetén igen nagy eljárástechnikai előny adódik abból, hogy az alkilezés, a hidrolízis és az oxidáció egyedényes eljárásban folytatható.

A (VIIIa), (VIIIb), (IXa) vagy (IXb) általános képletű vegyületeknek a (XII) vagy (I) általános képletű vegyületekké való közvetlen átalakítása után a nemkívánatos melléktermékek elválasztása és a reagensek feleslegének az eltávolítása a lúgosra beállított reakcióelegy egyszerű extrakciós feldolgozására korlátozódik (például víz és metilén-klorid közötti megosztásra). A vizes fázis megsavanyítása és ecetsavval végzett extrahálása után a (XII), illetve (I) általános képletű kívánt vegyületet nagy kémiai és optikai tisztaságban kapjuk.

Így a találmány szerinti eljárás legfeljebb négy egymást követő, 60-95 %-os hozammal járó lépésből áll (az összhozam 30 % és 40 % között mozog). A közbenső termékek és a végtermékek feldolgozása nem igényel oszlopkromatográfiás eljárást, hanem kristályosításra, extrahálásra és szűrésre

korlátozódik. A felhasznált kiindulási vegyületek olcsók és nem okoznak feldolgozástechnikai vagy biztonságtechnikai nehézségeket.

#### A rövidítések jegyzéke

Bu	butil
LDA	lítium-diizopropil-amid
Me	metil
OTs	p-toluolszulfonsav-maradék
OMs	metil-szulfonsav-maradék
Ph	fenil
t	tercier
THF	tetrahidrofurán

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákkal szemléltetjük.

#### 1. példa

(IVa) általános képletű vegyület szintézise, amelyben  $R^3$  metilcsoportot és  $R^5$  fenilcsoportot jelent

1,8 g (45 mmol) (60 %-os) nátrium-hidridet 50 ml tetrahidrofuránban felveszünk, és 20-25 °C hőmérsékleten hozzáadunk 5 g (28 mmol) (IIa) általános képletű olyan oxazolidinont, amelyben  $R^3$  jelentése metilcsoport és  $R^5$  jelentése fenilcsoport. Az elegyet 20-25 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd -70 °C-ra hűtjük, és cseppenként hozzáadunk 4,7 ml (58 mmol) akrilsavkloridot. A hőmérsékletet -60 és -65 °C

között tarjuk. 10 percig tartó keverés után a reakció befejeződik. Ezután 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk az elegyhez, aminek hatására a hőmérséklet közeliítőleg  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedik. Ekkor a hűtőfürdőt eltávolítjuk, ecetésztert adunk a rendszerhez, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist kétszer mossuk telített konyhasóoldattal, nátrium-szulfát fölötte szárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot felvesszük terc-butilmetil-éterrel, és a csapadékot elkülönítjük. A visszamaradó oldat, vagyis a szűrlet 4,6 g (69 %) kívánt terméket tartalmaz.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,95$  (d; 3H,  $\text{CHCH}_3$ ); 4,82 (quint; 1H,  $\text{CHCH}_3$ ); 5,70 (d; 1H,  $\text{CHPh}$ ); 5,92 (dd; 1H, olef.); 6,57 (dd; 1H, olef.); 7,1 - 7,5 (m; 5H, Ph); 7,53 (dd; 1H, olef.).

## 2. példa

(VIIIa) általános képletű vegyület szintézise, amelyben  $\text{R}^1$  jelentése  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{R}^3$  jelentése metilcsoport, és  $\text{R}^5$  jelentése fenilcsoport

1,39 g (6,0 mmol) (IVa) általános képletű vegyületet - amelyben  $\text{R}^3$  jelentése metilcsoport és  $\text{R}^5$  jelentése fenilcsoport - 10 ml toluolban, 5 ml vízben és 1 ml 5 N nátrium-hidroxid-oldatban 20 mg tetra-n-butil-ammónium-hidrogén-szulfáttal és 0,76 ml (6,74 mmol) terc-butil-merkaptánnal reagáltatunk, majd 2 órán át szobahőmérsékleten keverünk. 100 ml víz hozzáadása után 100 ml ecetészterrel extrahálunk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk

és vákuumban rotációs szárításnak vetjük alá. A maradékot terc-butil-metil-éterrel kezeljük. A keletkezett csapadékot leszűrjük és eldobjuk, majd a szűrletet betöményítjük. Ilyen módon 1,54 g (80 %) (VIIIa) általános képletű merkaptovegyületet kapunk, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butilcsoport, R<sup>3</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>5</sup> jelentése fenilcsoport.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,92 (d; 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,35 (s; 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,8 - 2,9 (m; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,2 - 3,3 (m; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,78 (quint; 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5,68 (d; 1H, CHCHPh); 7,25 - 7,50 (m; 5H, Ph).

Op.: 65-67 °C.

### 3.példa

(VIIIa) általános képletű vegyület előállítása, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport, R<sup>3</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>5</sup> jelentése fenilcsoport

0,7 g (3,0 mmol) (IVa) általános képletű vegyületet - amelyben R<sup>3</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>5</sup> jelentése fenilcsoport -, 0,012 g (0,3 mmol) nátrium-hidroxidot 0,5 ml vízben, 10,5 mg tetra-n-butil-ammónium-hidrogén-szulfátot és 0,39 ml (3,4 mmol) terc-BuSH-t a 2. példában ismertetett módon 4-5 ml metilén-kloridban 2 órán át keverünk szobahőmérsékleten. A 2. példa szerinti módon végzett feldolgozás (extrahálás diklór-metánnal és szárítás magnézium-szulfáttal) után 723 mg (75 %) (VIIIa) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R<sup>3</sup> metilcsoportot és R<sup>5</sup> fenilcsoportot jelent.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,92 (d; 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,35 (s;

9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,8 - 2,9 (m; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,2 - 3,3  
 (m; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,78 (quint; 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5,68 (d;  
 1H, CHCH<sub>2</sub>Ph); 7,25 - 7,50 (m; 5H, Ph).

Op.: 65-68 °C.

#### 4. példa

(VIIb) általános képletű vegyület szintézise, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport, R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>6</sup> jelentése fenilcsoport

7,2 g (kb. 180 mmol) (55-60 %-os) nátrium-hidridet egyliteres négynekű lombikban 200 ml száraz tetrahidrofuranhoz adunk, majd szobahőmérsékleten hozzácsepegtetjük 20 g (112,8 mmol) (IIb) általános képletű oxazolidinon - amelyben R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>6</sup> jelentése fenilcsoport - 80 ml száraz tetrahidrofuránnal készített elegyét. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd -60 - -65 °C hőmérsékletre hűtjük, és lassan 11,8 ml (146,64 mmol) akrilsavkloriddal reagáltatjuk. 10 perc keverés után a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és lassan 120 ml vizet adunk a reakcióelegyhez, amelynek pH-ját 5 N nátrium-hidroxid-oldattal 11-12-re állítjuk be.

Amikor a pH már állandó marad, 450-500 mg metil-trioktil-ammónium-kloridot és 13,16 ml (116 mmol) terc-butil-merkaptánt adunk az elegyhez. 30-40 perc eltelte után kb. 400 ml vizet és kb. 400 ml ecetésztert adunk az elegyhez, kirázzuk, a szerves fázist elkülönítjük és a vizes fázist 200 ml ecetészterrel extraháljuk, majd az összegyűjtött szerves fázisokat telített konyhasóoldattal mossuk. Nátrium-szulfát-

tal vagy magnézium-szulfáttal végzett szárítás után a szerves oldatot vákuumban bepároljuk és a maradékot kb. 300 ml terc-butil-metil-éterrel felvesszük. Szűrés után az éteres oldatot betöményítjük. A maradékot n-heptán és ecetészter vagy n-heptán és terc-butil-metil-éter elegyével kristályosítjuk. A hozam teljes kristályosítás után 26,08 - 26,80 g (72-74 %).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,92$  (d; 3H,  $\text{CHCH}_3$ ); 1,35 (s; 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,8 - 2,9 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3,2 - 3,3 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4,78 (quint; 1H,  $\text{CHCHCH}_3$ ); 5,68 (d; 1H,  $\text{CHCHPh}$ ); 7,25 - 7,50 (m; 5H, Ph).

Op.: 68-70 °C.

### 5. példa

(VIIIa) általános képletű vegyület szintézise, ahol  $\text{R}^1$  jelentése terc-butil-csoport,  $\text{R}^3$  jelentése metilcsoport és  $\text{R}^5$  jelentése fenilcsoport

1,8 g (kb. 45 mmol) 60 %-os nátrium-hidridet petroléterrel mosunk, majd 50 ml tetrahidrofuránt adunk hozzá. Ezután 5 g (28,2 mmol) (IIa) általános képletű oxazolidinont - amelyben  $\text{R}^3$  jelentése metilcsoport és  $\text{R}^5$  jelentése fenilcsoport - 20 ml tetrahidrofuránban oldunk, és az oldatot hozzácsepegtetjük a nátrium-hidrid tetrahidrofuránnal készített elegyéhez. Egy órán át szobahőmérsékleten végzett keverés után az oldatot -20 °C hőmérsékletre hűtjük, lassan hozzácsepegtetünk 2,35 ml (29,03 mmol) akrilsavkloridot, és a keverést további 5 percen át folytatjuk. Ezután hozzáadunk 18 ml vizet, és az elegyet szobahőmérsékletre felmelegítjük. A

pH-t 10-es értékre állítjuk be, majd 75 mg tetra-n-butil-ammónium-hidrogén-szulfátot és 2,87 ml (25,45 mmol) terc-butil-merkaptánt adunk az elegyhez. 2 órán át szobahőmérsékleten végzett keverés után 300 ml vizet és 250 ml ecetésztert adunk hozzá, majd extrahálás és nátrium-szulfáttal végzett szárítás után a szerves oldatot vákuumban betöményítjük. A maradékot terc-butil-metil-éterrel elkeverjük. A képződő finom csapadékot leszűrjük és az éteres oldatot szárazra pároljuk, majd diklór-metánnal felvesszük és 10-15 g kovasavgélen leszűrjük. Petroléterből végzett átkristályosítás után 5,8 - 6,0 g (64-66 %) (VIIIa) általános képletű - amelyben  $R^1$  jelentése terc-butil-csoport,  $R^3$  jelentése metilcsoport és  $R^5$  jelentése fenilcsoport - tiszta Michael-adduktot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,92$  (d; 3H,  $\text{CHCH}_3$ ); 1,35 (s; 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,8 - 2,9 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3,2 - 3,3 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4,78 (quint; 1H,  $\text{CHCHCH}_3$ ); 5,68 (d; 1H,  $\text{CHCHPh}$ ); 7,25 - 7,50 (m; 5H, Ph).

Op.: 73-75 °C.

## 6. példa

(VIIIb) általános képletű vegyület szuintézise, ahol  $R^1$  jelentése terc-butil-csoport,  $R^4$  jelentése metilcsoport és  $R^6$  jelentése fenilcsoport

0,676 g (16,92 mmol) 60 %-os nátrium-hidridet 25 ml száraz tetrahidrofuránnal együtt egy reakcióedénybe helyezünk, majd szobahőmérsékleten hozzácsepegtetjük 2,5 g (14,1 mmol) (IIb) általános képletű oxazolidinon - amelyben  $R^4$  je-

lentése metilcsoport és  $R^6$  jelentése fenilcsoport - 10 ml száraz tetrahidrofuránnal készített oldatát. 1 órán át szobahőmérsékleten végzett keverés után az elegyet  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  hőmérsékletre hűtjük le, majd lassan hozzácsepegtetünk 1,19 ml (14,8 mmol) akrilsavkloridot. Mintegy 10 perc eltelte után a reakció befejeződik. Ekkor hozzácsepegtetjük 2,0 ml (18,33 mmol) terc-butil-merkaptán és 19,2 ml (21,15 mmol) tetra-n-butil-ammónium-fluorid tetrahidrofuránnal készített 1,1 moláros oldatával készített elegyét. A reakcióelegyet 2 órán át  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ -on tartjuk, majd hozzáadunk 150 ml vizet és 150 ml ecetésztert, kirázzuk, a szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert vákuumban lehajtjuk. A maradékot terc-butil-metil-éterben oldjuk. A kivált finom csapadékot tisztítórétegen leszívátjuk és eldobjuk, a tiszta éteres fázist pedig vákuumban betöményítjük. A maradék lassan megszilárdul. Diklór-metánban végzett átkristályosítás vagy kevés kavasavgélen végzett szűrés után 3,4 g (75 %) (VIIIb) általános képletű kívánt Michael-adduktot kapunk, ahol  $R^1$  jelentése terc-butil-csoport.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,92$  (d; 3H,  $\text{CHCH}_3$ ); 1,35 (s; 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,8 - 2,9 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3,2 - 3,3 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4,78 (quint; 1H,  $\text{CHCHCH}_3$ ); 5,68 (d; 1H,  $\text{CHCHPh}$ ); 7,25 - 7,50 (m; 5H, Ph).

Op.:  $69-73\text{ }^\circ\text{C}$ .

### 7. példa

(VIIIb) általános képletű vegyület szintézise, amelyben  $R^1$  jelentése terc-butil-csoport,  $R^4$  jelentése metilcsoport

és R<sup>6</sup> jelentése fenilcsoport

2,82 g (70,5 mmol) 60 %-os nátrium-hidridet petroléterrel mosunk, majd 50 ml szárított tetrahydrofuránt adunk hozzá. Ezután keverés közben szobahőmérsékleten hozzácsepegtetjük 5 g (28,2 mmol) (IIb) általános képletű oxazolidinon - amelyben R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>6</sup> jelentése fenilcsoport - 20 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. Szobahőmérsékleten 1 órán át végzett keverés után -60 °C-ra hűtjük, majd lassan hozzáadunk 2,35 ml (29 mmol) akrilsavkloridot, és az elegyet 10 percen át keverjük. -60 °C-on hozzáadunk 3,49 ml (31 mmol) terc-butyl-merkaptánt. Mintegy 1,0-1,5 óra eltelte után a reakcióelegyet lassan 100 ml telített ammónium-klorid-oldathoz adjuk. Szobahőmérsékletre való felmelegítés után 200 ml vizet és 300 ml ecetszert adunk hozzá. Kिरázzuk, az elkülönült szerves fázist magnézium-szulfáttal megszáritjuk, majd az oldatot vákuumban betöményítjük. A visszamaradó anyaghoz terc-butyl-metil-étert adunk, a zavarosságot okozó szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk, majd a tiszta éteres oldatot bepároljuk. A maradék hidegen krikristályosodik. Kevés kovasavgélen végzett szűrés és n-heptánból végzett átkristályosítás után 5,89 g (65 %) kívánt (VIIIb) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butyl-csoport, R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>6</sup> jelentése fenilcsoport.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,92 (d; 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,35 (s; 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,8 - 2,9 (m; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,2 - 3,3 (m; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,78 (quint; 1H, CHCHCH<sub>3</sub>); 5,68 (d; 1H, CHCHPh); 7,25 - 7,50 (m; 5H, Ph).

Op.: 73-75 °C.

**8. példa**

**(S)-(XII) általános képletű vegyület szintézise, amelyben  $R^1$  jelentése terc-butil-csoport és  $R^2$  jelentése 1-naftil-csoport**

0,59 ml (4,2 mmol) diizopropil-amin és 7 ml tetrahydrofuran elegendőhöz -60 °C hőmérsékleten hozzásepegtetjük 2,5 ml (4,04 mmol) butil-lítium 1,6 mólos hexános oldatát. Az elegyet -60 °C hőmérsékleten 10 percen át keverjük, majd hozzácsöpögtetünk 1 g (3,11 mmol) (VIIIa) általános képletű vegyületet - amelyben  $R^1$  jelentése terc-butil-csoport,  $R^3$  jelentése metilcsoport és  $R^5$  jelentése fenilcsoport - 3 ml tetrahydrofuranban. 20 percen át tovább keverjük, majd csepenként hozzáadjuk 1,37 g (6,22 mmol) 1-bróm-metil-naftalin 3 ml tetrahydrofuranal készített oldatát. 5 percen át -60 °C hőmérsékleten keverjük, majd a hűtőfürdő eltávolítása után a hőmérsékletet 15 perc alatt -10 °C-ra hagyjuk emelkedni. 40-60 perc eltelte után nincs többé jelen szilárd anyag. Ekkor 0,40 g (9,5 mmol) lítium-hidroxid-monohidrátot és 1,0 ml (12 mmol) 35 %-os hidrogénperoxidot adunk hozzá 1 ml vízben. Mintegy 30 percen át szobahőmérsékleten végzett keverés után a tetrahydrofuránt vákuumban lehajtjuk és a visszamaradó reakcióelegyet diklór-metánnal extraháljuk. Ezután a víz-fázist pH = 1-re megsavanyítjuk és ecetészterrel alaposan extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal megszártjuk és betöményítjük. Ilyen módon 594 mg (60 %) kívánt terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1,10, 1,15$  [s; 9H,  $\text{SC}(\text{CH}_3)_3$ ];  
 2,70 - 3,70 (m; 5H, CH és  $\text{CH}_2$ ); 7,1 - 8,2 (m; 7H,  
 aromás); 12,6 (széles, 1H, COOH).

### 9. példa

**A (Xb) általános képletű alkilezési termék** - amelyben  $\text{R}^4$  jelentése metilcsoport,  $\text{R}^6$  jelentése fenilcsoport és  $\text{R}^1$  jelentése terc-butil-csoport - átalakítása (XII) általános képletű (2R)-szulfoxil-karbonsavvá, amelyben  $\text{R}^1$  jelentése terc-butil-csoport és  $\text{R}^2$  jelentése 1-naftil-csoport

200 mg (0,43 mmol) (Xb) általános képletű vegyületet - amelyben  $\text{R}^4$  jelentése metilcsoport,  $\text{R}^6$  jelentése fenilcsoport,  $\text{R}^1$  jelentése terc-butil-csoport és  $\text{R}^2$  jelentése 1-naftil-csoport - feloldunk 2 ml tetrahidrofuránban, majd hozzáadunk 0,11 ml (1,3 mmol) 35 %-os hidrogén-peroxidot és 1 ml vízben 55 mg (1,3 mmol) lítium-hidroxid-monohidrátot. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. 30-40 perc alatt a reakció lejátszódik. A tetrahidrofurán-fázis elkülönítése után a reakcióelegyet diklór-metánnal extraháljuk (a királis segédanyag visszanyerése), majd a vizes fázist pH = 1-re megsavanyítjuk. A kívánt karbonsavat ecetészterrel extraháljuk. Nátrium-szulfáttal végzett szárítás és vákuumban végzett betöményítés után 126 mg (92 %) (XII) általános képletű kívánt (2R)-szulfonilkarbonsavat kapunk.

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 319,2 (100,  $\text{M}^{\oplus} + 1$ ); 262,2 (25,  $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$ ).

**10. példa**

(XII) általános képletű (2S)-szulfoxid - amelyben R jelentése terc-butil-csoport és R<sup>2</sup> jelentése naftilcsoport - oxidálása (I) általános képletű (2S)-szulfonná, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport és R<sup>2</sup> jelentése naftilcsoport

500 mg (1,57 mmol) (XII) általános képletű (S)-szulfoxidot - amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport és R<sup>2</sup> jelentése naftilcsoport - 1 ml diklór-metánban oldunk, majd egymást követően 0,3 ml jégecetet, 0,52 ml hidrogén-peroxidot, valamint 0,16 g polifoszforsavat adunk az oldathoz. Az elegyet 2 órán át keverjük, ekkorra a reakció befejeződik. Az elegyhez vizet adunk és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, majd nátrium-szulfáttal megszárítjuk és rotációs szűrőn tovább szárítjuk. Így 444 mg (84,7 %) kívánt (S)-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1,25 [s; 9H, O<sub>2</sub>SC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 3,1 - 3,65 (m, 5H, CH<sub>2</sub> és CH); 7,35 - 8,2 (m; 7H, aromás); 12,55 (széles; 1H, COOH).

MS (70 eV): m/z (%) = 334 (100, M<sup>⊕</sup>).

**11. példa**

(XII) általános képletű (2S)-szulfoxid - amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport - oxidálása (I) általános képletű (2S)-szulfonná, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport és R<sup>2</sup> jelentése fenilcsoport

1,34 g (5 mmol) (XII) képletű (S)-szulfoxid és 300-500 mg kálium-karbonát 10 ml vízzel készített oldatához 20 ml vízben szobahőmérsékleten 790 mg (5 mmol) kálium-permanganátot (KMnO<sub>4</sub>) csepegtetünk. A reakció befejeződése után (DC-ellenőrzés) a kivált barnakőcsapadékot leszűrjük, a vizes oldatot megsavanyítjuk és a kivánt szulfont ecetészterrel extraháljuk. Nátrium-szulfáttal végzett szárítás és a szerves oldatnak vákuumban való betöményítése után 1,25 - 1,35 g (88-95 %) kivánt (S)-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport és R<sup>2</sup> jelentése fenilcsoport.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,3 [s; 9H, O<sub>2</sub>SC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 2,9 - 3,6 (m; 5H, CH<sub>2</sub> n. CH); 7,15 - 7,35 (m; 5H, Ph).

MS (70 eV): m/z % = 284 (M<sup>⊕</sup>)

## 12. példa

A (XII) általános képletű (2R)-szulfoxid - amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport, R<sup>2</sup> jelentése fenilcsoport - oxidálása (I) általános képletű (2R)-szulfonná, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport és R<sup>2</sup> jelentése fenilcsoport

670 mg (2,5 mmol) (XII) képletű (R)-szulfoxidot 5-10 ml terc-butil-metil-éterrel és 2-5 ml vízzel elegyítünk, majd 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 2,5 g oxont 10 ml vízben. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése (DC-ellenőrzés) és a reakcióelegy megsavanyítása után a fázisokat elválasztjuk egymástól. A vizes

fázist kétszer extraháljuk ecetészterrel, majd az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal megszáritjuk. Így 682 mg (96 %) kívánt (R)-konfigurációjú, (I) általános képletű szulfont kapunk, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport és R<sup>2</sup> jelentése fenilcsoport.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,3 [s; 9H, O<sub>2</sub>SC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]; 2,9 - 3,6 (m; 5H, CH<sub>2</sub> n. CH); 7,15 - 7,35 (m; 5H, Ph).

MS (70 eV): m/z % = 284 (M<sup>+</sup>)

### 13. példa

**(4S,5R)-3-(1-oxo-3-klór-propil)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon szintézise** [(VIb) általános képletű vegyület, amelyben R<sup>4</sup> jelentése metilcsoport, R<sup>6</sup> jelentése fenilcsoport és X jelentése klóratom]

0,52 g (12 mmol) 60 %-os nátrium-hidridet és 2 ml tetrahidrofuránt elegyítünk, majd keverés közben hozzácsöpögtetjük 1,32 g (7,45 mmol) (4S,5R)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinon 13 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Szobahőmérsékleten 30-40 percen át végzett keverés után -60 °C hőmérsékleten hozzácsöpögtetünk lassan 1,23 g (9,7 mmol) 3-klór-propionsav-kloridot, majd mintegy 30 percen át ezen a hőmérsékleten tovább keverjük. Ezután -60 - -40 °C hőmérsékleten 10-15 ml vizes citromsavoldatot adunk az elegyhez, és a hőmérsékletet lassan 25 °C -ra engedjük emelkedni. Ezután ecetészterrel kirázzuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáttal megszáritjuk és vákuumban betöményítjük.

Kristályosítás után 1,3 - 1,4 g (65-70 %) kívánt terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0,92$  (d; 1H,  $\text{CHCH}_3$ ); 3,4 - 3,5 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3,8 - 3,9 (m; 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 4,80 (quint; 1H,  $\text{CHCHCH}_3$ ); 5,70 (d; 1H,  $\text{CHCHPh}$ ); 7,2-7,5 (m; 5H, Ph).

#### 14. példa

**(I) általános képletű vegyületek kicsapása ciklohexil-ammónium-sóként**

21 g (I) általános képletű vegyületet feloldunk 200 ml acetonban, majd 6 g ciklohexil-amint adunk hozzá. 100 ml acetonnal végzett hígítás után az elegyet leszívátjuk. Így 20,4 g (I)-ciklohexil-ammónium-sót kapunk.

#### 15. példa

**A (I) általános képletű vegyület felszabadítása ciklohexil-ammónium-sóból**

15 g sót 100 ml ecetészterrel és 100 ml 2 N sósavoldattal elegyítünk, majd az elegyet kirázzuk. A szerves fázist 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és betöményítjük. Így 12 g (I) általános képletű szabad savat kapunk.

#### 16. példa

**Az (S) és az (R) konfigurációjú (I) általános képletű vegyületek megkülönböztetése**

(S) és/vagy (R) konfigurációjú (I) általános képletű

vegyületet metilén-kloridban oldunk, majd az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük és feleslegben trietilamint, (S)-fenil-alaninol-t és propán-foszfonsavanhidridet adunk hozzá. Ezután mintegy 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük az elegyet. A diasztereomer amidok nagyteljesítményű folyadékkromatográfiával vagy DC-vel megkülönböztethetők.

Például olyan (I) általános képletű vegyület esetén, amelyben  $R^1$  jelentése terc-butil-csoport és  $R^2$  jelentése naftilcsoport:

(S)-(I)-(S)-fenil-alaninol-amid,  $R_f$  (tBuOMe): 0,60

(R)-(I)-(S)-fenil-alaninol-amid,  $R_f$  (tBuOMe): 0,32

#### 17. példa

(VIIIa) általános képletű vegyület szintézise, amelyben  $R^1$  jelentése terc-butil-csoport,  $R^3$  jelentése metilcsoport és  $R^5$  jelentése fenilcsoport

0,515 g (11,8 mmol) kb. 60 %-os nátrium-hidridhez 2 ml abszolút tetrahydrofuránt adunk, majd szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,32 g (7,45 mmol) (IIa) általános képletű oxazolidinont, amelyben  $R^3$  jelentése metilcsoport és  $R^5$  jelentése fenilcsoport. Az elegyet 0,5-1,0 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd -60 °C hőmérsékletre hűtjük, és lassan hozzáadunk 0,72 ml (7,45 mmol) 3-klór-propionsavkloridot.

A reakcióelegyet -60 °C hőmérsékleten 30-45 percen át keverjük, majd hozzáadjuk 20 mg tetrabutil-ammónium-hidrogén-szulfát, 15 ml víz és 0,86 ml (7,66 mmol) terc-butil-merkaptán elegyét. A reakcióelegyet lassan hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, pH értékét 9-11-re állítjuk be és

szobahőmérsékleten 1-2 órán át keverjük. Ezután 50-100 ml vizet adunk hozzá, ecetészterrel extraháljuk, majd a szerves fázist megszáritjuk és betöményítjük. Így 2,3 g nyersterméket kapunk.

6 g kovasavgélen át végzett szűrés és ciklohexánból végzett átkristályosítás után 1,7 g (73 %) kívánt (VIII) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport.

Spektroszkópiai adatok:

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,92 (d; 3H, CHCH<sub>3</sub>); 1,35 (s; 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,8 - 2,9 (m; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,2 - 3,3 (m; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,78 (quint; 1H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5,68 (d; 1H, CHCHPh); 7,25 - 7,50 (m; 5H, Ph).

#### 18. példa

(VIIIa) általános képletű vegyület szintézise, amelyben R<sup>1</sup> jelentése terc-butil-csoport, R<sup>3</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>5</sup> jelentése fenilcsoport

2,6 g (59 mmol) 60 %-os nátrium-hidrid diszperziót és 6,6 g (37,25 mmol) (IIa) általános képletű oxazolidinont - amelyben R<sup>3</sup> jelentése metilcsoport és R<sup>5</sup> jelentése fenilcsoport - egy órán át szobahőmérsékleten 10 ml abszolút tetrahidrofuránban keverünk. Ezután -60 °C hőmérsékletre lehűtjük, 3,58 ml (37,25 mmol) klór-propionsavkloridot csepegtetünk hozzá, és 30-45 percen át -60 °C-on keverjük. 1,3 g (6,8 mmol) száraz citromsav hozzáadása után 5-15 percen át -60 °C hőmérsékleten keverjük, majd lassan 50 ml vizet adunk hozzá, és a hőmérsékletet -10 °C-ra növeljük. Ezután 100 mg



tetra-n-butyl-ammónium-hidrogén-szulfátot adunk hozzá, és az elegy pH-ját 5 N nátrium-hidroxid-oldattal 9-10-re állítjuk be. 4,31 ml (38,6 mmol) terc-butyl-merkaptán hozzáadása után az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A reakcióelegyet úgy dolgozzuk fel, hogy hozzáadunk 200 ml ecetésztert és 200 ml félig telített citromsavoldatot, majd kirázzuk, a szerves fázist vízzel mossuk, magnéziumszulfáttal megszárítjuk és vákuumban betöményítjük. Így 12 g nyersterméket kapunk, amelyet diklór-metánban oldva 25 g kovasavgélen szűrünk, majd hexánnal vagy pentánnal kikeverjük. Így 7,8 g (65 %) kívánt terméket kapunk.

Op.: 73-75 °C.

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek sztereoszelektív előállítására - a képletben

$R^1$  jelentése  $C_{1-6}$  alkilcsoport,  $C_{3-6}$  cikloalkilcsoport,  $(C_{6-12})$ -aril- $(C_{1-4})$ -alkil-csoport vagy  $C_{6-12}$ -arilcsoport, ill. -heteroarilcsoport, ill. -heterocikloalkilcsoport, amely csoportok 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő hidroxil-, metoxi- vagy trialkil-szilil-oxid-csoporttal szubsztituálva lehetnek; és

$R^2$  jelentése  $C_{6-12}$  arilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő metoxi-, halogén-, ciano-, metil-, trifluor-metil-, izopropil- vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet;

$C_{3-9}$  heteroarilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő metoxi-, halogén-, ciano-, metil-, trifluor-metil-, izopropil- vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet; vagy

$C_{1-10}$  alkilcsoport, alkenilcsoport vagy alkinilcsoport, amely 1, 2 vagy 3 azonos vagy eltérő metoxi, halogén-, ciano-, metil- trifluor-metil-, izopropil vagy nitrocsoporttal szubsztituálva lehet -

és ezen vegyületek R- vagy S-formáinak az előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (IIa) vagy (IIb), ill. (IIIa) vagy (IIIb) (királis segédvegyületek) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése oxigén- vagy kénatom - ahol a (IIa) képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^5$

jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;

a (IIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;

a (IIIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  arilcsoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

a (IIIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $C_{1-2}$ -alkil- $C_{6-12}$ -aril-csoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$  -

a<sub>1</sub>) akrilsavval vagy akrilsavszármazékokkal egy (IVa) vagy (IVb), ill. (Va) vagy Vb) általános képletű vegyületté alakítunk, amelyben Y jelentése oxigén- vagy kénatom, ahol a (IVa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^5$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;

a (IVb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;

a (Va) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  aril-csoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

a (Vb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$ -aril-csoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$  -,

vagy

a<sub>2</sub>) propionsavval vagy olyan propionsavszármazékokkal reagáltatva, amelyek hármasként  $X = Cl, Br, OTs$  vagy

- OMs csoporttal vannak szubsztituálva, egy (VIa) vagy (VIb), ill. (VIIa) vagy (VIIb) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben X és Y jelentése a fenti
- ahol a (VIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^5$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;
  - a (VIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;
  - a (VIIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$ -aril-csoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;
  - a (VIIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport vagy  $C_{1-2}$ -alkil- $C_{6-12}$ aril-csoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$  - ,
- b) az a<sub>1</sub>) vagy a<sub>2</sub>) lépésben kapott (IVa), (IVb), (Va), (Vb), (VIa), (VIb), (VIIa) vagy (VIIb) általános képletű vegyületet közvetlenül vagy nem-vizes közegben végzett elkülönítés után vagy fázisátvivő katalizátor jelenlétében vizes kétfázisú rendszerben egy  $R^1SH$  általános képletű - ahol  $R^1$  jelentése a fenti - merkaptánnal reagáltatva a (VIIIa) vagy (VIIIb), ill. (IXa) vagy (IXb) általános képletű megfelelő vegyületté alakítjuk, amelyben  $R^1$  és Y jelentése a fenti - ,
- ahol a (VIIIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $R^5$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;
  - a (VIIIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil-

csoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-10}$  arilcsoport és  
 $R^3 = R^5 = H$ ;

a (IXa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil-  
 csoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  aril-csoport és  
 $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

a (IXb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil-  
 csoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  aril-csoport és  
 $R^3 = R^5 = R^6 = H$  - ,

vagy

a<sub>3</sub>) egy (IIa) vagy (IIb), ill. (IIIa) vagy (IIIb) általános  
 képletű vegyületet az oxazolidinon, valamint az  $R^1SH$  ál-  
 talános képletű merkaptán - ahol  $R^1$  jelentése a fenti -  
 deprotonálásához elegendő mennyiségű bázis jelenlétében  
 akrilsav-halogenidekkel vagy propionsav-halogenidekkel  
 vagy azok vegyes anhidridjeivel reagáltatva és a reak-  
 cióterméket a merkaptánnal tovább reagáltatva egy lépés-  
 ben egy (VIIIa) vagy (VIIIb), ill. (IXa) vagy (IXb) ál-  
 talános képletű vegyületté alakítunk,

c) ezt követően a b) vagy a<sub>3</sub>) lépésben kapott vegyületet  
 sztereoszelektív alkilezéssel a megfelelő (Xa), (Xb),  
 (XIa) vagy (XIb) általános képletű vegyületté alakítjuk,  
 ahol a (Xa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  al-  
 kilcsoport,  $R_5$  jelentése  $C_{6-12}$  arilcsoport  
 és  $R^4 = R^6 = H$ ;

a (XIa) általános képletben  $R^3$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil-  
 csoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  aril-csoport  
 és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

a (Xb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil-

csoport,  $R^6$  jelentése  $C_{6-12}$  arilcsoport és  
 $R^3 = R^5 = H$ ;

a (XIb) általános képletben  $R^4$  jelentése  $C_{1-4}$  alkil-  
 csoport vagy  $C_{1-2}$  alkil- $C_{6-12}$  arilcsoport és  
 $R^3 = R^5 = R^6 = H$ ,

ahol  $Y$ ,  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fenti meghatározás szerinti,

d) az így kapott vegyületet azután hidrogénperoxiddal lúgos  
 oldatban, előnyösen  $LiOH/H_2O_2$  rendszerben (XII) általános  
 képletű vegyületté alakítjuk, amely R- vagy S-alakban le-  
 het jelen, és

e) az így kapott vegyületet további oxidálással a megfelelő  
 (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e -  
 m e z v e, hogy a kiindulási vegyületek megfelelő megvá-  
 lasztásával olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk  
 elő, amelyben

$R^1$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $C_{5-6}$  cikloalkilcsoport,  
 ( $C_{6-12}$ ) aril- $(C_{1-3})$  alkil-csoport, vagy  $C_{6-12}$  arilcsoport  
 vagy  $C_{6-12}$  heteroarilcsoport, amelyek egy hidroxilcso-  
 porttal, metoxicsoporttal vagy trialkil-szilil-oxi-cso-  
 porttal szubsztituálva lehetnek;

$R^2$  jelentése olyan  $C_{6-12}$  arilcsoport, amely egy metoxicso-  
 porttal, halogénatommal, metilcsoporttal, trifluor-metil-  
 csoporttal vagy izopropilcsoporttal szubsztituálva le-  
 het;

$C_{3-6}$  heteroarilcsoport, amely egy metoxicsoporttal, halo-  
 génatommal, metilcsoporttal, trifluor-metil-csoport-  
 tal vagy izopropil-csoporttal szubsztituálva lehet;

vagy

$C_{1-4}$  alkilcsoport,  $C_{1-4}$  alkenilcsoport vagy  $C_{1-4}$  alkinilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy a kiindulási vegyületek megfelelő megválasztásával olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben

$R^1$  jelentése  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $(C_{6-12})$  aril- $(C_{1-3})$  alkilcsoport vagy  $C_{6-12}$  arilcsoport és

$R^2$  jelentése  $C_{6-12}$  arilcsoport,  $C_{3-6}$  heteroarilcsoport vagy  $C_{1-4}$  alkilcsoport,  $C_{1-4}$  alkenilcsoport vagy  $C_{1-4}$  alkinilcsoport.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy kiindulási vegyületként (IIa) vagy (IIb), ill. (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyületet használunk, ahol

a (IIa) általános képletű vegyületben  $R^3$  jelentése metilcsoport,  $R^5$  jelentése fenilcsoport és  $R^4 = R^6 = H$ ;

a (IIb) általános képletű vegyületben  $R^4$  jelentése metilcsoport,  $R^6$  jelentése fenilcsoport és  $R^3 = R^5 = H$ ;

a (IIIa) általános képletű vegyületben  $R^3$  jelentése izopropilcsoport és  $R^4 = R^5 = R^6 = H$ ;

a (IIIb) általános képletű vegyületben  $R^4$  jelentése izopropilcsoport és  $R^3 = R^5 = R^6 = H$

és Y jelentése oxigénatom.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy a (IIa) vagy (IIb), ill.

(IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyületet az a<sub>3</sub>) eljárás

rásváltozat szerint egyetlen lépésben közvetlenül átalakítjuk (VIIIa) vagy (VIIIb), ill. (IXa) vagy (IXb) általános képletű vegyületté.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azaz j e l l e m e z v e, hogy a (VIIIa), (VIIIb), (IXa) vagy (IXb) általános képletű vegyületek alkilezését, a királis segédanyag ezt követő lehasítását, valamint a (XII) képletű vegyületté, ill. a (I) általános képletű vegyületté való oxidálást a közbenső lépcsők elkülönítése nélkül hajtjuk végre.

*1 oldal ragazzal*

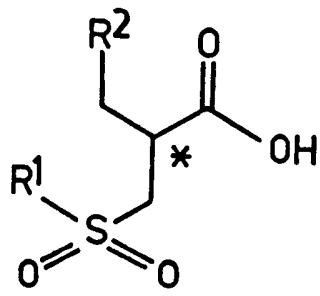
*1995.08.15*

*FK.*

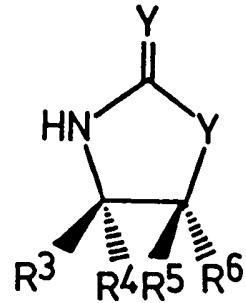
Hoechst Aktiengesellschaft  
helyett a meghatalmazott:

**DANUBIA**  
**Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.**

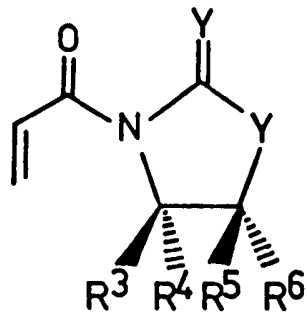
*[Handwritten signature]*



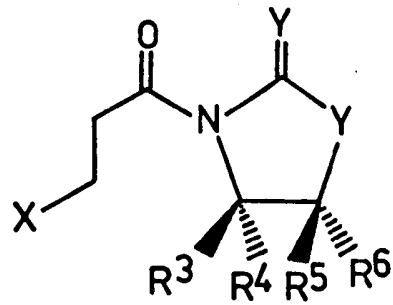
( I )



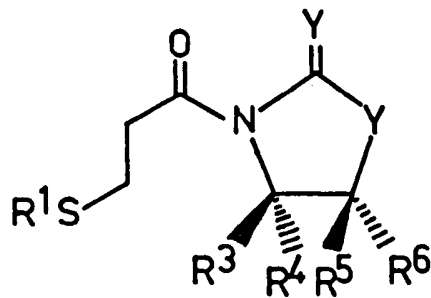
( IIa, IIb, III a, III b )



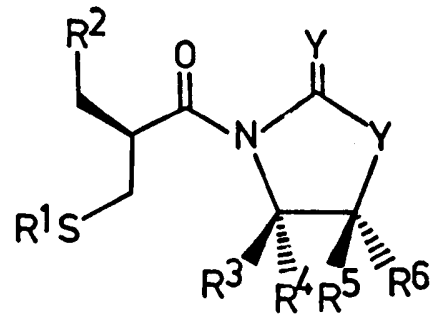
( IVa, IVb, Va, Vb )



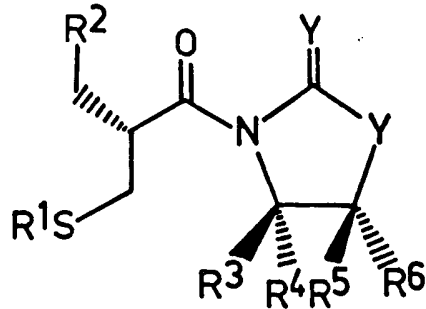
( VIa, VIb, VIIa, VIIb )



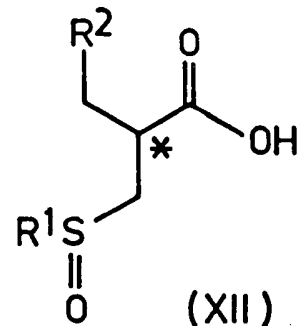
( VIIIa, VIIIb, IXa, IXb )



( Xa, XIa )



( Xb, XIb )



( XII )

*Handwritten signature*