



A foszforossav szerepe dronátok szintézisében

TDK dolgozat

Készítette:

Németh Orsolya

II. évfolyamos MSc Gyógyszervegyész-mérnök hallgató

Témavezetők:

Dr. Keglevich György

egyetemi tanár

Dr. Grün Alajos

egyetemi docens

Konzulens:

Nagy Dávid Illés

doktoráns

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2015

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőimnek, *Dr. Keglevich György* egyetemi tanárnak és *Dr. Grün Alajos* egyetemi docensnek, valamint konzulensemnek *Nagy Dávid Illés* doktoránsnak, és korábbi konzulensemnek *Dr. Kovács Ritának* fáradságos munkáját és támogatását. Köszönettel tartozom tanácsaikért és állandó segítségükért.

Továbbá köszönöm *Garadnay Sándornak* (osztályvezető, *Richter Gedeon Nyrt.*), hogy lehetővé tette, hogy mintáink titrálását elvégezzék az osztályán.

Köszönettel tartozom még a kutatócsoportban dolgozóknak a munkám során nyújtott segítségükért.

Valamint köszönöm a *Richter Gedeon Nyrt.* anyagi támogatását a kutatáshoz.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi áttekintés.....	5
2.1. A biszfoszfonátok története.....	5
2.2. Biszfoszfonátok alkalmazása és biológiai hatása.....	7
2.3. α -Hidroxi-metilénbiszfoszfonátok előállítási lehetőségei.....	10
2.4. 3-Fenilpropidronsav/dronát előállításának irodalmi előzményei.....	13
2.5. Alendronát előállításának irodalma.....	14
2.6. Tanszéki előzmények.....	16
3. Saját munka.....	22
3.1. Célkitűzés.....	22
3.2. 3-Fenilpropidronsav/dronát szintézisének vizsgálata.....	22
3.2.1. 3-Fenilpropidronsav standard előállítása Arbuzov-reakcióval.....	22
3.2.2. 3-Fenilpropidronát szintézise 3-fenilpropionsavból kiindulva.....	25
3.2.3. 3-Fenilpropidronát szintézise 3-fenilpropionsav-kloridból kiindulva.....	28
3.3. Alendronát szintézisének vizsgálata szulfolánban.....	30
4. Kísérleti rész.....	33
4.1. Az alkalmazott analitikai módszerek valamint a mérések során használt készülékek rövid ismertetése.....	33
4.2. Előiratok.....	34
5. Összefoglalás.....	37
6. Irodalomjegyzék.....	40

1. Bevezetés

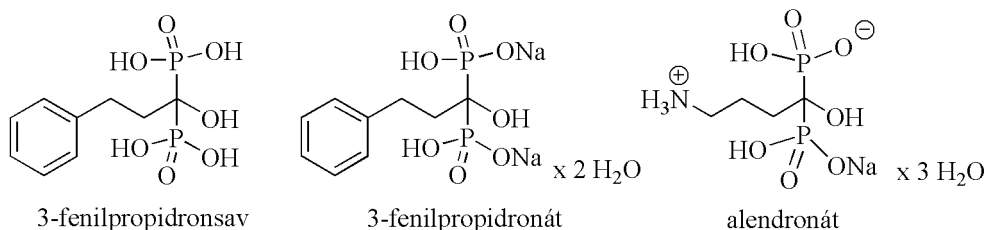
Kutatómunkámat 2012 szeptemberében kezdtem meg a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén Dr. Keglevich György és Dr. Grün Alajos témavezetésével. A kutatócsoport foszfortartalmú vegyületek szintézisével, környezetbarát kémiai és technológiai kutatásokkal foglalkozik. A biszfoszfonátok szintézisével kapcsolatos kutatómunka a Richter Gedeon Nyrt. Dorogi Gyáregységével együttműködésben, Garadnay Sándor osztályvezető közreműködésével folyik. A munka célja a dronátok előállításának vizsgálata a reakciók optimalizálásával, a körülmények racionalizálása és a biszfoszfonátok képződési mechanizmusának felderítése.

A biszfoszfonátok biológiai aktivitással rendelkeznek, aminek köszönhetően olyan betegségek esetén használják őket terápiás céllal, amikor a kalcium hiány miatt az ásványi anyag fő forrása a csontszövet lesz. Ennek következtében alakul ki a legtöbb csontszövetet érintő kóros elváltozás, mint például a Paget-kór vagy az osteoporosis. Továbbá alkalmasnak bizonyultak a metasztázist gyakran adó daganatok (emlőkarcinóma, prosztatákarcinóma, myelóma multiplex, vesekarcinóma) áttétképzésének gátlására és kezelésére, valamint tumorindukált hypercalcaemia gyógyítására is.

A korábbi TDK munkámban és a szakdolgozatomban is egy második generációs biszfoszfonát, a pamidronát (1. táblázat) előállításának vizsgálatával, a reakció optimalizálásával és a szintézis különböző oldószerekben való megvalósításával foglalkoztam.

Jelen munkám tárgya, egyrészt a csoport által eddig még nem vizsgált és mások által is kevésbé tanulmányozott, az oldalláncában nitrogén heteroatomot nem tartalmazó α -hidroximetilénbiszfoszfonsav-származék, az 1-hidroxi-3-fenilpropilidén-1,1-biszfoszfonsav, illetve sójának szintézise volt. A vegyületet a továbbiakban 3-fenilpropidronsav, illetve 3-fenilpropidronát néven említem (1. ábra).

Másrészt a csoport által már vizsgált, második generációs dronát, az 1-hidroxi-4-aminobutilidén-1,1-biszfoszfonát, az alendronát szulfolánban való előállításának optimalizálásával is foglalkoztam (1. ábra).

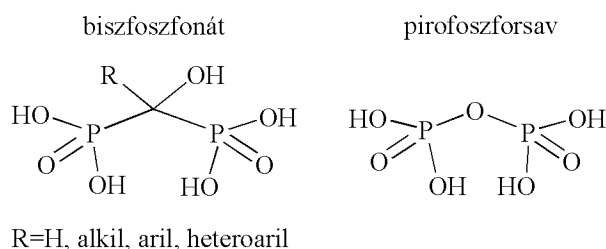


1. ábra

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A biszfoszfonátok története

A biszfoszfonátok egy P-C-P kötést és két ötvegyértékű tetrakoordinált P-atomot tartalmazó vegyületek, szerkezeti hasonlóságot mutatnak a pirofoszforsavval (2. ábra), mely a szervezetben is megtalálható. Feladata, hogy meggátolja a kalcium szervezetből való kiürülését azáltal, hogy hidroxipapatit kristályokat létrehozva megköti azt [1].



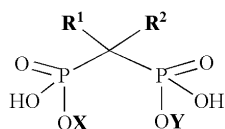
2. ábra A biszfoszfonát és a pirofoszforsav szerkezete

A biszfoszfonátokat, vagy más néven dronátokat, az 1800-as évek végén állították elő először, kezdetben korrózió gátló és komplex-képző ágensként, később a kozmetikai, olaj, textil és műtrágya iparban használták őket [2, 3]. Biológiai hatásukra csak 1969-ben derült fény.

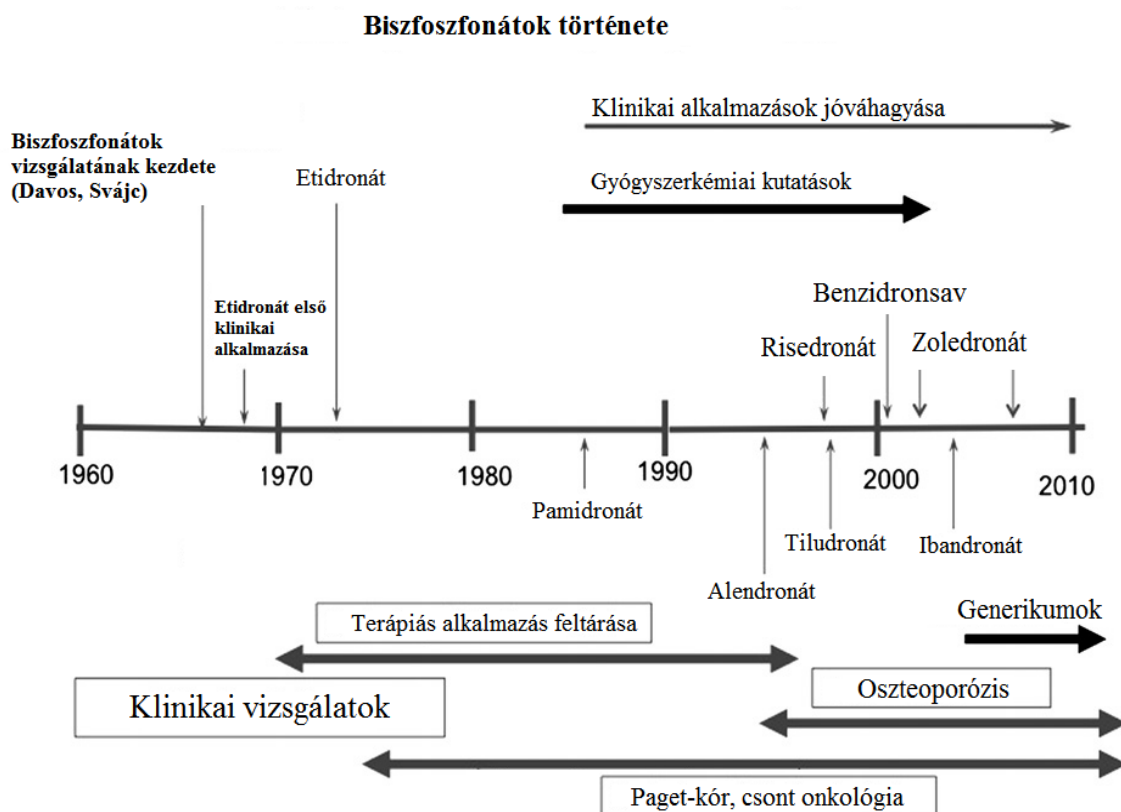
A hatásuk jelentősen függ a P-C-P kötésben található központi C-atomhoz kapcsolódó szubsztituensektől (1. táblázat).

1. táblázat A biszfoszfonátok szerkezete

		R¹	R²	X	Y
Első generációs biszfoszfonátok	Klodronsav	Cl	Cl	H	H
	Etidronsav	OH	CH ₃	H	H
	Fenidronsav	OH		H	H
	Benzidronsav	OH		H	H
	Tiludronsav	H		H	H
Második generációs biszfoszfonátok	Pamidronát	OH		Na	Na
	Alendronát	OH		H	Na
	Ibandronát	OH		H	Na
Harmadik generációs biszfoszfonátok	Risedronát	OH		H	Na
	Zoledronsav	OH		H	H



Az R^1 -csoport általában hidroxilcsoport, emellett lehet még halogén atom (pl. klodronsav) vagy hidrogénatom is (pl. tiludronsav), ezek fontos szerepet játszanak az anti-reszorptív (csontbontást gátló) folyamatokban. Az R^2 -csoport általában alkil-, aril-, vagy heterociklusos-csoport. Abban az esetben, ha az oldallánc nitrogén atomot is tartalmaz a biológiai hatás jelentős mértékben növekszik. A gyógyászatban az első generációs molekulákat alkalmazták először (klodronsav, tiludronsav, etidronsav), de ezek kedvezőtlen mellékhatásaik miatt nem terjedtek el. Ezen vegyületeket váltották fel az 1980-as évek közepétől az oldalláncukban nitrogén-atomot tartalmazó molekulák, melyek már sokkal hatásosabbnak bizonyultak elődjeiknél (alendronát, ibandronát, pamidronát). Ekkor kezdődtek meg a gyógyszerkémiai kutatások és a klinikai vizsgálatok is. Elsőként a csontot érintő daganatos megbetegedésekhez kapcsolódó terápiákban használták őket, majd a csonttritkulás kezelésében is. A leghatékonyabbnak a 2000-es évek táján kifejlesztett, harmadik generációs, az oldalláncukban *N*-heterociklust tartalmazó vegyületek bizonyultak (risedronát, zoledronát) (3. ábra) [4-9]. Mára az összes származék szabadalma lejárt, számos generikus készítmény is forgalomban van.

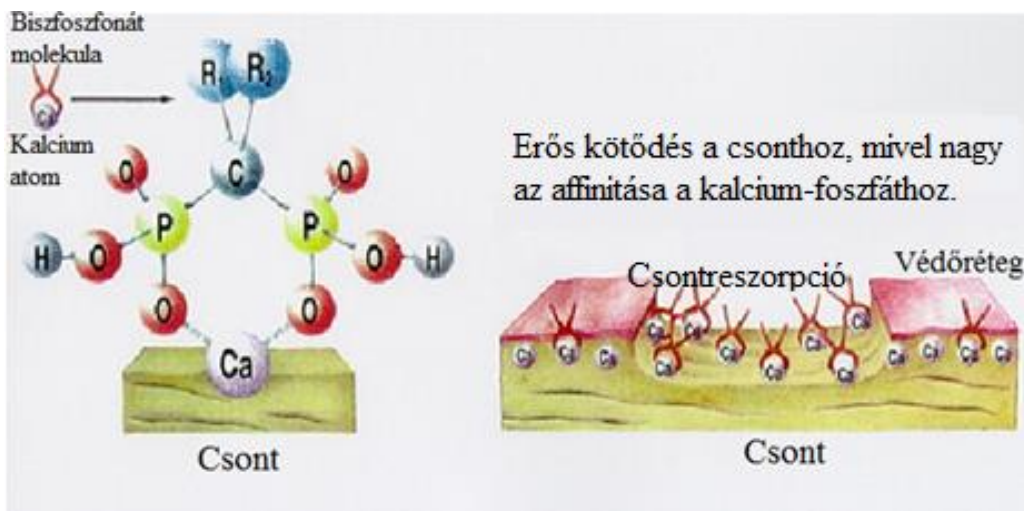


3. ábra A biszfoszfonátok története

2.2. Biszfoszfonátok alkalmazása és biológiai hatása

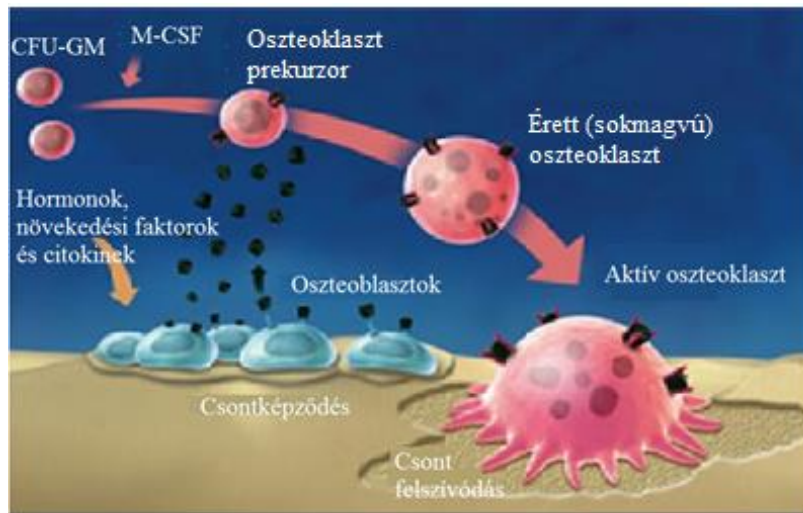
A csontszövetet érintő kóros elváltozások világszerte több százmillió embert érintenek, Magyarországon kb. 900.000 nő és fele ennyi férfi szenved csonttritkulásban. A 60 év feletti gyorsult csontvesztése, vagy a súlyos rizikófaktorokkal rendelkezők esetében a biszfoszfonátok első vonalbeli készítményeknek számítanak [10]. A legújabb kutatások szerint, parazitaellenes aktivitást is mutatnak, továbbá csökkentik a HIV-vírus rezisztenciáját a reverz-transzkriptáz enzimgátló gyógyszerek ellen [11-13].

A biszfoszfonátok hatása kettős, egyrészt a kalcium-foszfát kristályokhoz gyorsan és erőlyesen kötődnek, ennek köszönhetően gátolják oldódásukat, növekedésüket és aggregációjukat, tehát beavatkoznak a csontmineralizáció folyamatába. Ezen vegyületek foszfonát csoportjai a molekulák csontok felületén való megkötődésében vesznek részt, azáltal hogy a kalciumionokkal kétfogú komplexet hoznak létre (4. ábra) [10].



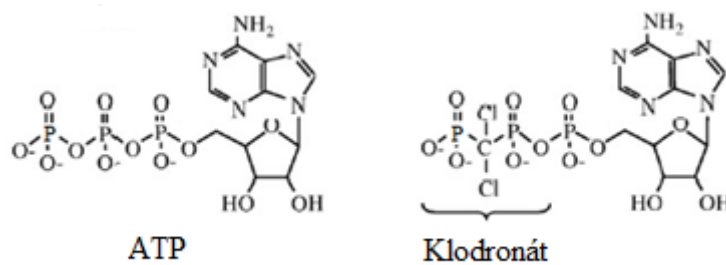
4. ábra A biszfoszfonátok megkötődése a csontok felületén

Másrészt a csontreszorpciót az oszteoklasztokra (csontfaló sejtekre) közvetlenül hatva is gátolják. Az oszteoklasztok a csontállomány felszínén található, a csontszövetet alkotó olyan óriássejtek, melyek a lebontást végzik. A csontokban lévő felépítő folyamatokért az oszteoblasztok (csontépítő sejtek) felelősek, melyek a csontállomány felszínén helyezkednek el, a csontmátrix szerves alkotóelemeit termelik, azonban folyamatosan veszítenek aktivitásukból, és inaktív sejtekké, oszteocitákká alakulnak [10, 14]. Az 5. ábrán a csontképződés és a csontfelszívódás folyamata látható.

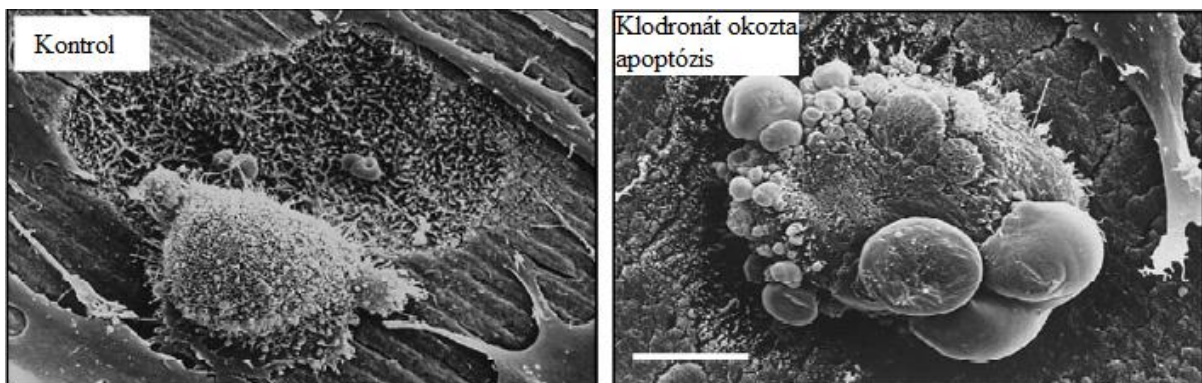


5. ábra A csontképződés és felszívódás folyamata

A csontképződés és felszívódás folyamatában válnak fontossá a dronátok, hiszen az R^2 -csoport minőségétől függően kétféle hatásmechanizmus szerint avatkoznak be a csontanyagcserébe. Az oldalláncukban nitrogén atomot nem tartalmazó vegyületek (pl.: klodronát, etidronát, fenidronát, benzidronát, tiludronát) alkalmazása során nem hidrolizálható ATP-analógok keletkeznek (6. ábra), melyek azáltal hogy összegyűlnek az oszteoklasztok citoplazmájában gátolják a sejanyagcseréhez szükséges enzimek működését, ezáltal apoptózist (programozott sejthalált) okoznak (7. ábra) [10, 15-17].



6. ábra ATP és a klodronáttal képzett ATP-analóg



7. ábra Az oszteoklasztok apoptózisa

A nitrogéntartalmú biszfoszfonátok (második és harmadik generációs vegyületek) esetén ez a hatás elhanyagolható, ezen vegyületek a koleszterinszintézis kulcsenzimeit gátolják.

A hatóanyagok közös tulajdonsága, hogy „*per os*” nagyon rosszul szívódnak fel, legfeljebb az alkalmazott adag 1-10%-a, ez is csak abban az esetben, ha betartjuk a betegájékoztatóban foglalt szigorú előírásokat. A szervezetben nem metabolizálódnak, a felszívódott vagy intravénásan beadott gyógyszer kb. 60%-a a csontszövethez kötődik, másik része pedig a vesén keresztül választódik ki. Fontos megjegyezni, hogy a biszfoszfonát tartalmú gyógyszerekkel való terápiát D-vitamin kezeléssel egészítik ki, mivel ez a vitamin szerepet játszik a csontanyagcserében. A csontokhoz kötött biszfoszfonátok féléletideje 10-25 év, az anti-reszorptív hatás az adagolás után 1-2 évvel is kimutatható.

A biszfoszfonátok eltérő oldalláncaiknak köszönhetően, eltérő hatáserősséggel rendelkeznek, így terápiás indexükben is jelentős különbségek figyelhetők meg. A korszerűbb hatóanyagokat elég kis dózisban alkalmazni a megfelelő hatás eléréseért, ezért csak kis mennyiségben gyártják őket. A 2. táblázatban néhány hatóanyag hatásos dózis értékei láthatóak [6].

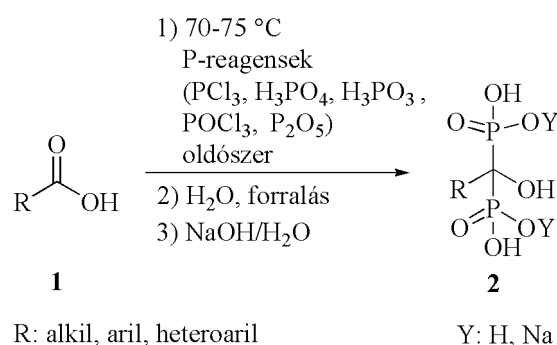
2. táblázat Néhány hatóanyag hatásos dózis (ED₅₀) értéke

Biszfoszfonsav	ED₅₀ (µg/kg)
Etidronát	19950
Klodronát	1260
Pamidronát	61
Alendronát	8
Risedronát	1,4
Ibandronát	1,2
Zoledronát	0,07

Jelenleg is forgalomban lévő néhány gyógyszerkészítmény: klodronsav (Bonafos[®], Neogrand[®]), alendronát (Bonasol[®], Fosamax[®], Sedron[®]), ibandronát (Bondronat[®], Bonviva[®]), risedronát (Risebone[®], Boneact[®]), zoledronát (Zometa[®], Zoledronsav Richter[®]) [18].

2.3. α -Hidroxi-metilénbiszfoszfónátok előállítási lehetőségei

Az α -hidroxi-metilénbiszfoszfónátokat leggyakrabban a megfelelő karbonsavból (**1**) vagy karbonsav-származékból (savklorid, savanhidrid, észter) kiindulva állítják elő valamilyen foszfortartalmú reagens (leggyakrabban foszfor-triklorid, foszforosav, foszfor-oxiklorid, illetve foszfor-pentoxid) felhasználásával 70-75 °C-on, majd hidrolízist és pH-állítást követően jutnak a kívánt termékhez (**2**) (8. ábra) [7, 19].



8. ábra α -Hidroxi-metilénbiszfoszfónátok karbonsavból történő előállítása

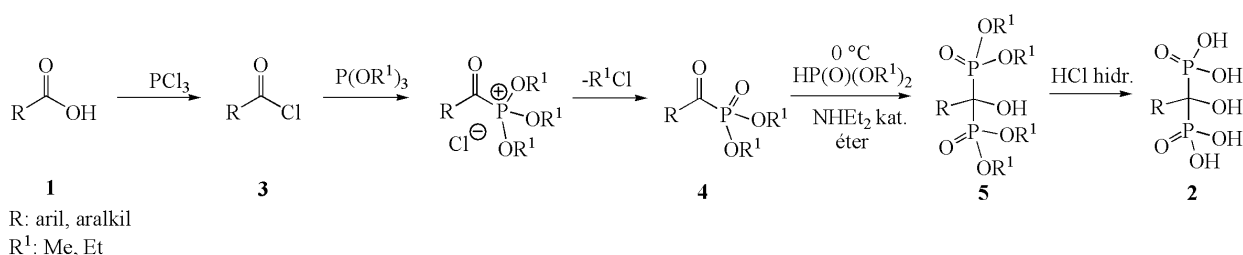
Az alkalmazott oldószerek ugyanúgy, mint a reaktánsok arányai széles skálán mozognak az irodalomban, legtöbbször nagy feleslegben alkalmazzák őket. Laboratóriumi körülmények között a leggyakrabban használt oldószerek a klórbenzol, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxietán, n-oktán, szulfolán, míg az iparban a metánszulfonsav (MeSO₃H). A könnyen hozzáférhető, olcsó reagensek ugyan preparatív szempontból vonzóvá teszik ezt az eljárást, azonban hátrány a reakcióelegy extrém heterogenitása és a nagy mennyiségű sósavgáz fejlődése, melyek nagyon megnehezítik a reakció biztonságos végrehajtását. A kezdetben általában kétfázisú keverék a reakció előrehaladtával ragacsossá, majd keverhetetlenné válik, további komplikációt jelent az ezt követő gázfejlődéssel járó hidrolízis. Ez a probléma kis mennyiségek előállításánál kezelhető, azonban ipari méretben a problémák egy részének kiküszöbölésére inkább metánszulfonsavat alkalmaznak oldószerként. Az irodalmi termelések 24-86% közöttiek, azonban sok leírásban nem szerepel tisztaság adat és pontos jellemzés, így feltételezhető, hogy a termékek a dronsavak és azok nátrium sóinak keverékei. Ennek megfelelően a valódi termelések 30-40% körüliek lehetnek a tiszta termékre nézve. Az irodalomban sok egymásnak ellentmondó, a reagenseket értelmetlenül nagy feleslegben alkalmazó eljárás ismert (3. táblázat), valamint a receptek jó része nem reprodukálható. Ezért szükségessé vált a reakció atomhatékonyabbá és környezetbarátabbá tétele, illetve emellett a termelés és a tisztaság javítása. Az irodalomban a foszforreagensek

szerepe és a szintézis optimális körülményei sem tisztázottak, ezért a dronát szintézis úgymond egy fekete doboznak tekinthető [7, 19].

3. táblázat A dronátok előállítására vonatkozó irodalmak

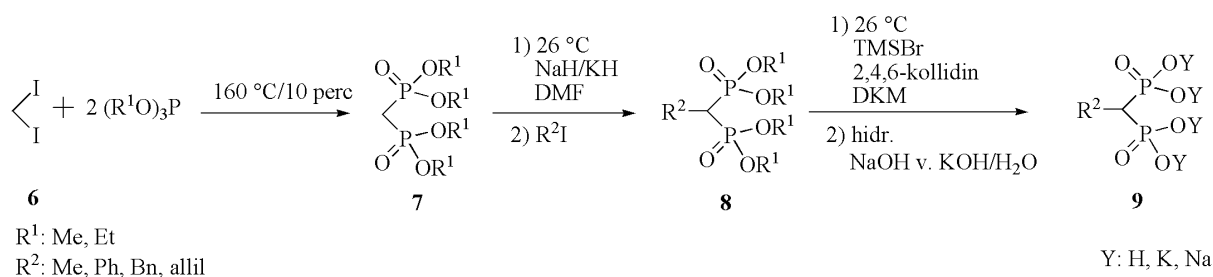
Reagens	Előállítható dronátok	Hivatkozások (db)	P-reagensek mennyisége (ekv.)	Termelés (%)
PCl ₃	ibandronát, etidronsav, alendronát, zoledronsav	8	6-7,6	72-83
PCl ₃ , H ₃ PO ₃	ibandronát, alendronát, risedronát, zoledronát	26	4,8-7,9	17-90
PCl ₃ , H ₃ PO ₄	zoledronsav	3	5	67-80
POCl ₃ , H ₃ PO ₃	ibandronát, risedronát, zoledronsav	5	12,7	38-82
POCl ₃ , H ₃ PO ₄ , H ₃ PO ₃	risedronát	1	9,3	69
P ₂ O ₅ , H ₃ PO ₃	alendronát, risedronát	2	0,3-0,5	54-83
P ₄ O ₆	etidronsav	1	4,5	36
P(OSiMe ₃) ₃	etidronsav, alendronát	2	2	61-96

Egy másik reakcióút szerint először a kiindulási karbonsavból (1) sav-halogenidet (3) állítanak elő, melyet Michaelis-Arbuzov-reakcióban trialkil-foszfittal reagáltatnak, és a reakció során α-ketofoszfónátot (4) kapnak. Ezután dialkil-foszfítot addíciónaltatnak a karbonilcsoportra (5), majd hidrolízist követően kapják meg a kívánt végterméket (2) (9. ábra). A módszer nitrogén heterociklusos dronátok előállítására nem alkalmas [20-22].



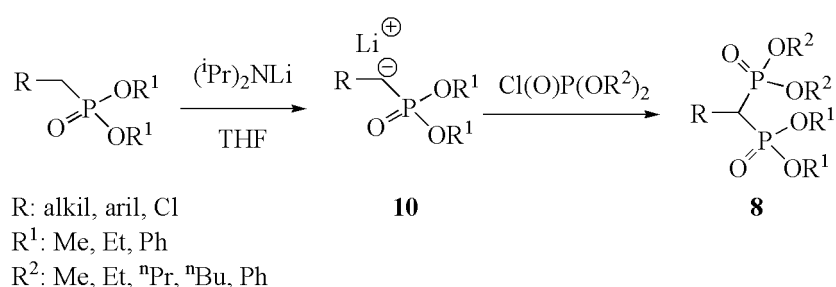
9. ábra Michaelis-Arbuzov-reakció

Az α-hidroxicsoportot nem tartalmazó biszfoszfónátok (9) előállítására többféle reakcióút is ismert, mint például, hogy helyettesítetlen biszfoszfónátok C-alkilezésén keresztül állítják elő a kívánt terméket, dijódmétán (6) és trialkil-foszfítok reakciójával. Az első lépés egy dupla Arbuzov-reakció, a keletkező tetraalkil-biszfoszfónátot (7) ezt követően alkilezik (8), majd az észtercsoportok hidrolízisével jutnak el a kívánt termékhez (9) (10. ábra) [23, 24].



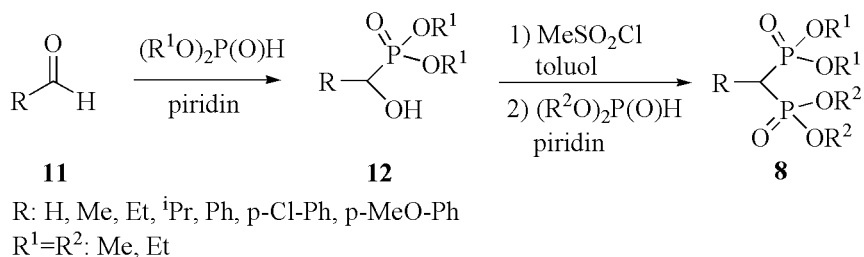
10. ábra α -Hidroxicsoprotot nem tartalmazó dronátok előállítása dijódmétánból

Abban az esetben, ha litiált dialkil-foszfónátokat (**10**) reagáltatunk dialkil-klorofoszfónátokkal szintén a kívánt terméket (**8**) tudjuk előállítani (11. ábra) [25].



11. ábra α -Hidroxicsoprotot nem tartalmazó dronátok előállítása litiált dialkil-foszfónátokból kiindulva

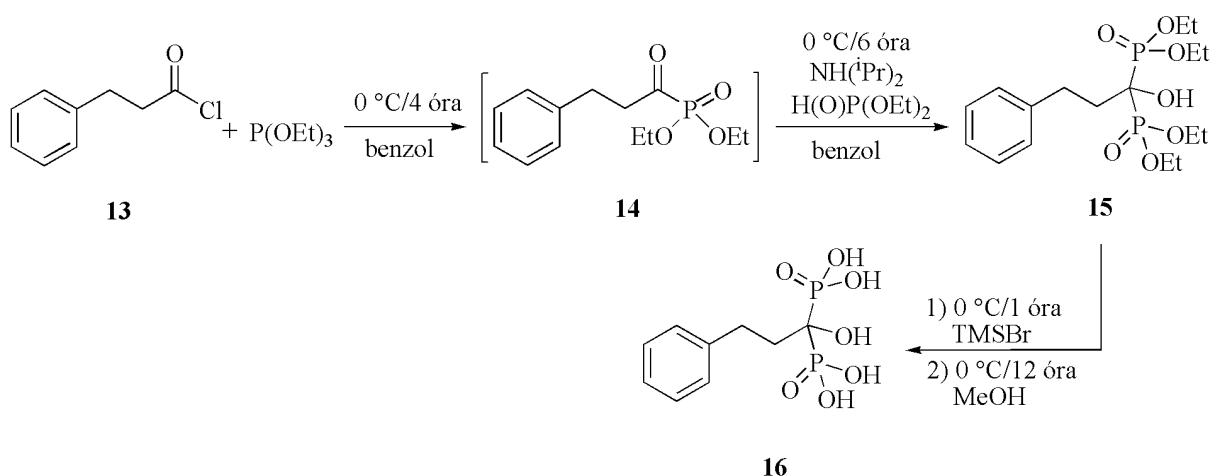
Aldehidekből (**11**) kiindulva is előállíthatjuk az α -hidroxicsoprotot nem tartalmazó származékokat (**8**). A reakció első lépésében az aldehidet báziskatalizált addícióban dialkil-foszfittal reagáltatják, a keletkező 1-hidroxi-alkilfoszfónát (**12**) hidroxilcsoportját ezt követően metánszulfonil-kloriddal jó távozó csoporttá alakítják, mely könnyen lecserélhető foszfónát csoportra egy újabb molekula dialkil-foszfít hozzáadásával. A *one-pot* reakció termékeként magas termeléssel tetraalkil-biszfoszfónátot (**8**) kapunk (12. ábra) [26].



12. ábra α -Hidroxicsoprotot nem tartalmazó dronátok előállítása aldehidből

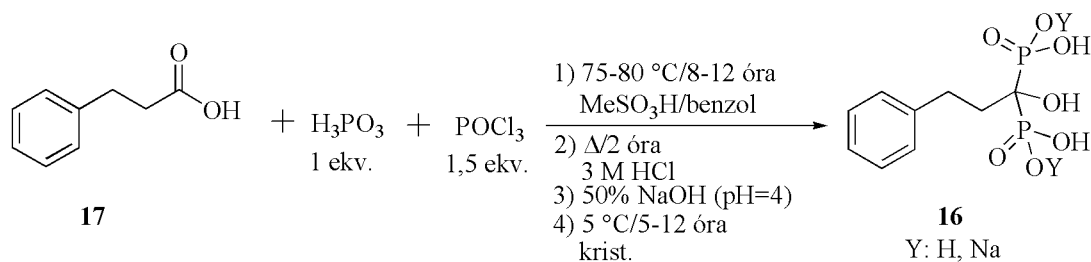
2.4. 3-Fenilpropidronsav/dronát előállításának irodalmi előzményei

A 3-fenilpropidronsavat 2011-ben említik először az irodalomban. Yanvarev és munkatársai Arbuzov-reakcióval [20] állították elő az eddig még nem vizsgált vegyületet. Kiindulási anyagként 3-fenilpropionsav-kloridot (**13**) használtak, melyet trietil-foszfittal reagáltattak benzolban 0 °C-on 4 órán át, majd a keletkezett intermedierhez (**14**) dietil-foszfítot adtak diizopropil-amin jelenlétében, és 0 °C-on 6 órán át kevertették az elegyet. Az így képződött észtert (**15**) bróm-trimetilszilánnal metanolban reagáltatták. Termékként a várt biszfoszfonsavat (**16**) kapták 79%-os termeléssel (13. ábra). Az Arbuzov-reakció előnye, hogy nagyobb termeléssel, enyhébb reakciókörülmények mellett és különleges reagensek felhasználása nélkül is előállítható a kívánt intermedier (**15**) [27].



13. ábra 3-Fenilpropidronsav előállítása savkloridból kiindulva

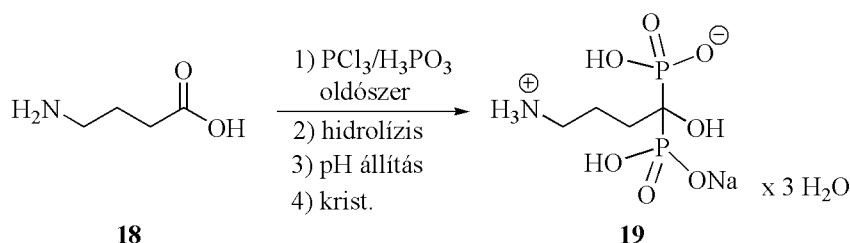
Savklorid mellett karbonsavból kiindulva is előállítható a termék. A reakció során 3-fenilpropionsavat (**17**) 75-80 °C-on, 8-12 órán keresztül 1 ekvivalens foszforosavval és 1,5 ekvivalens foszfor-oxikloriddal reagáltatták metánszulfonsav és benzol elegyében. Ezt követően a reakcióelegyet vizes sósavval hidrolizálták, majd 2 órán át forralták. Ezután 50%-os NaOH-oldattal a pH-t 4-re állították, majd 5 °C-on 5-12 órán át kristályosították a végterméket (**16**), melyet nátrium só formájában kaptak meg (14. ábra). A termelés értékét nem közölték [28].



14. ábra 3-Fenilpropidronát előállítása karbonsavból kiindulva

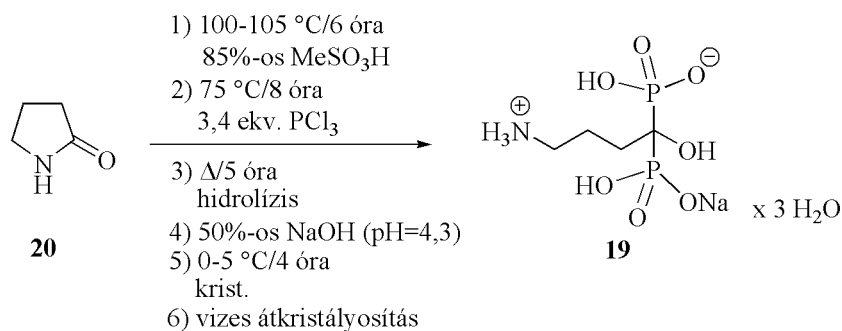
2.5. Alendronát előállításának irodalma

Mononátrium-alendronát-trihidrát (**19**) előállításáról először egy 1990-ben beadott szabadalom számol be. A szabadalmak, illetve egyéb irodalmak többsége γ -amino-ajsavból (**18**) kiindulva állítja elő a dronátot a 15. ábrán látható reakcióséma szerint [29]. A kiindulási karbonsavat valamilyen foszfortartalmú reagenssel (foszfor-triklorid és/vagy foszforossav) reagáltatják 65-75 °C-on a megfelelő oldószerben. Oldószerként leggyakrabban metánszulfonsavat [29-32] használnak, de emellett para-krezolban [33], trietil-foszfátban [33], trikrezil-foszfátban [33], trifluorometilszulfonsavban [33], valamint szulfolánban [34] végzett reakciókról is beszámol az irodalom. Zöldkémiai megfontolásokat figyelembe véve, egy szabadalomban különböző alkil-, aralkil-etoxilátokat, triglicerideket, illetve növényi vagy állati eredetű olajokat vagy zsírokat használtak emulgeátorként [35], ezáltal olcsóbbá, biztonságosabbá téve az eljárást. A foszforreagensek molarányairól elmondható, hogy az esetek többségében nagy feleslegben alkalmazzák őket, mely nagymértékű környezetterhelést jelent. A reakció lejátszódását követően a kapott elegyet hidrolizálják, ha szükséges a kétfázisú rendszer fázisait elválasztják, majd a vizes fázis pH-ját beállítják a megfelelő töménységű NaOH-oldattal, és kristályosítással vagy kicsapással kapják meg a kívánt terméket. A termelések viszonylag széles skálán mozognak, a keletkezett termék tisztaságát pedig az esetek többségében sokféle analitikai módszerrel is jellemzik, mint pl.: ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR valamint HPLC-s vizsgálat, titrálás (NaOH-s, komplexometriás, Karl Fisher), olvadáspont mérés. Az irodalomban leírt módszereket a 4. táblázatban ismertetem részletesen. A mononátrium-alendronát-trihidrát a megfelelő dronsavból kiindulva, sóképzéssel is előállítható [36].



15. ábra Mononátrium-alendronát-trihidrát előállításának reakciósémája

Az aminosavból kiinduló eljárások mellett pirrolidonból (**20**) kiindulva is megkapható a kívánt termék (**19**) 81%-os termeléssel (16. ábra) [37].



16. ábra Termék előállítása pirrolidionból kiindulva

4. táblázat Mononátrium-alendronát-trihidrát irodalmának összefoglalója

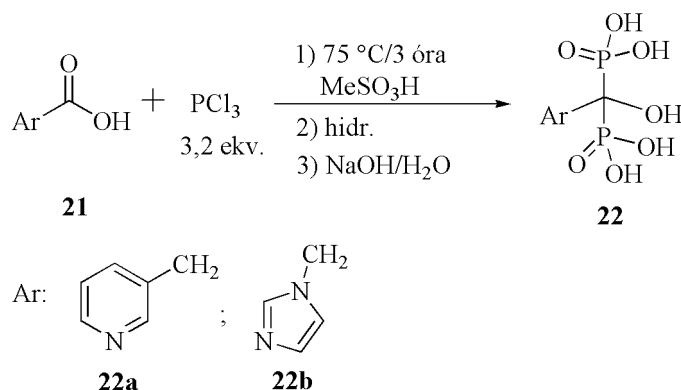
	Reagens (ekv.)		Oldószer	Reakció		Feldolgozás	Termelés (%)	Hív.
	PCl ₃	H ₃ PO ₃		T (°C)	t (óra)			
1	2,4	1,5	metánszulfonsav	65	20	hidr. (95-100 °C/5 óra); pH=4,3; krist. (0-5 °C/1 óra)	90 (99)*	[29]
2	2,1	1,0	metánszulfonsav	65	16-20	hidr. (Δ/5 óra); pH=4,3; krist. (0-5 °C/2 óra)	89	[30, 31]
3	3,2	-	metánszulfonsav	75	12	hidr. (105 °C/4 óra); pH=4,5; krist.	57 (98)*	[32]
4	3,2	1,5	para-krezol	75	5	2x vizes mosás, fázisok elv.; vizes fázis kev. (103 °C); pH=4,6; krist. (22 °C/3 óra)	49 (97)*	[33]
5	3,2	1,5	para-krezol	73,6	6	hidr., fázisok elv.; vizes fázis kev. (99 °C/5 óra); fázisok elv.; vizes fázis pH= 4,3; krist. (2 °C/8 óra); centrifugálás	56 (100)*	[33]
6	3,2	1,5	trietyl-foszfát	60	6	hidr. (110 °C/5 óra); fázisok elv.; vizes fázis pH=4,3; metanolos kicsapás	70 (99)*	[33]
7	3,2	1,5	trikrezil-foszfát	60	6	hidr.; fázisok elv.; vizes fázis kev. (100 °C/5 óra); pH=4,3; metanolos kicsapás	26 (100)*	[33]
8	3,2	1,5	trifluormetilszulfonsav	55	18	hidr. (98 °C/4-5 óra); pH=4,2; krist. (10 °C/3 óra)	66 (98)*	[33]
9	2,5	3,5	szulfolán	60-65	12	hidr. (95-100 °C/7 óra); szűrés; szűrlet pH=4,3-4,4; átkrist.	55 (100)*	[34]
10			nonilfenol-etoxilát (NP4)				57	
11			nonilfenol-etoxilát (NP10)			hidr. (105-110 °C/4 óra);	58	
12	2,0	1,0	laurilalkohol etoxilát	70	4	fázisok elv.; vizes fázis pH=4,3; acetonos kicsapás	59	[35]
13			olivaolaj				36	
14	1,5	1,0	napraforgó olaj	70-75	3	hidr.; fázisok elv.; vizes fázis kev. (105 °C/6 óra); pH=4,3; bep.; kev. (25 °C/12 óra)	43	[35]

* a HPLC-s tisztaság eredményei %-ban kifejezve

2.6. Tanszéki előzmények

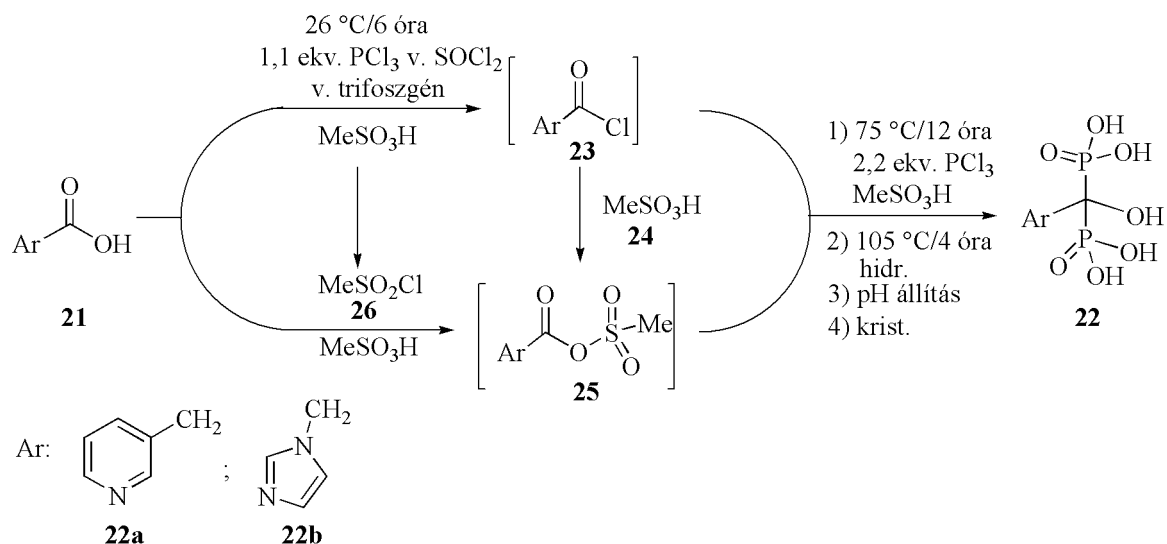
A tanszéken már évek óta foglalkoznak a dronsavak/dronátok szintézisének vizsgálatával. A téma eddig több szakdolgozat, diplomamunka és egy doktori értekezés tárgyát is képezte.

A kutatómunka során elsőként az *N*-heterociklusos vegyületek, tehát a risedronsav (**22a**) és zoledronsav (**22b**) karbonsavból (**21**) kiinduló előállításának vizsgálatával foglalkoztak. A reaktánsok arányának, a reakcióidőnek és a koncentrációnak a hatását vizsgálták az adott szintézisekre. Az eredmények azt mutatták, hogy – metánszulfonsav oldószert alkalmazva – akkor keletkezik a legtöbb termék, ha 3,2 ekvivalens foszfor-trikloriddal és foszforosav nélkül hajtják végre a reakciót. Tehát a foszforosav alkalmazása a reakciónál csak felesleges ballaszt, hiszen alacsony nukleofilitása miatt nem is vesz részt a reakcióban. Abban az esetben, ha 3,2 ekvivalens foszfor-trikloridnál kevesebbet alkalmaznánk, a reakció nem játszódna le teljes mértékben. Nagyobb mennyiségben alkalmazva pedig környezetvédelmi szempontból vet fel problémát, sőt plusz költséget is jelent (17. ábra) [38, 39].



17. ábra Zoledronsav és risedronsav előállítása a megfelelő karbonsavból kiindulva

Feltételezték, hogy a reakció első intermediere a savklorid lehet, ennek bizonyítására toluolban végeztek kísérleteket. A megfelelő karbonsavat savkloriddá alakították, majd ezt követően ezeket a vegyületeket észterekként vagy amidjaikként azonosították. Metánszulfonsavban a savklorid (**23**) intermediereken kívül, feltételezhetően egy vegyes-anhidrid (**25**) is képződik, mely egyrészt a metánszulfonsav (**24**) és savklorid (**23**), másrészt pedig a kiindulási karbonsav (**21**) és az „*in situ*” képződő metánszulfonil-klorid (**26**) reakciójával keletkezik (18. ábra) [40].



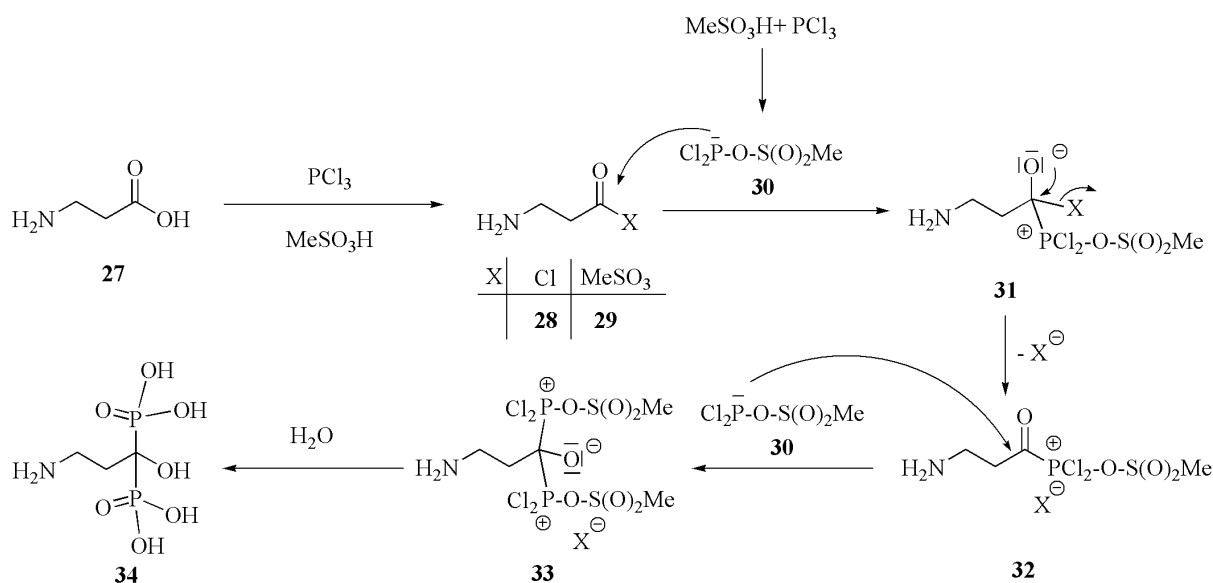
18. ábra A vegyes-anhidrid képződésének lehetséges magyarázata

A módszert az 5. táblázatban foglalt dronátokra terjesztették ki. Ezen kívül etidronát előállítását acetil-kloridból, fenidronát szintézisét benzoil-kloridból és etil-benzoátból közvetlenül kiindulva is megvalósították. Pamidronsav szintézisét metánszulfonsavon kívül szulfolánban, 1,4-dioxánban és acetonitrilben is vizsgáltuk és optimaltunk, immáron az én részvételemmel.

5. táblázat A kutatócsoport által vizsgált dronátok

	R ¹	R ²	X	Y	Optimális reagens menny. MeSO ₃ H-ban PCl ₃ : H ₃ PO ₃ [ekv.]	Hív.
Pamidronát	OH	H ₂ N-CH ₂	H	Na	3,2:0	[43]
Alendronát	OH	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂	H	Na	3,2:0	[30, 45]
Nitrogén atomot tartalmazó biszfoszonsavak/ biszfoszónátok	OH	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂	H	Na	3,2:0	[30, 45]
Risedronsav	OH		H	H	3,2:0	[38-40, 45]
Zoledronsav	OH		H	H	3,2:0	[38-40, 45]
Etidronát	OH	CH ₃	Na	Na	3,2:0	[41, 45]
Nitrogén atomot nem tartalmazó biszfoszonsavak/ biszfoszónátok	OH		Na	Na	3,2:0	[42, 45]
Benzidronát	OH		Na	Na	3:1	[44]

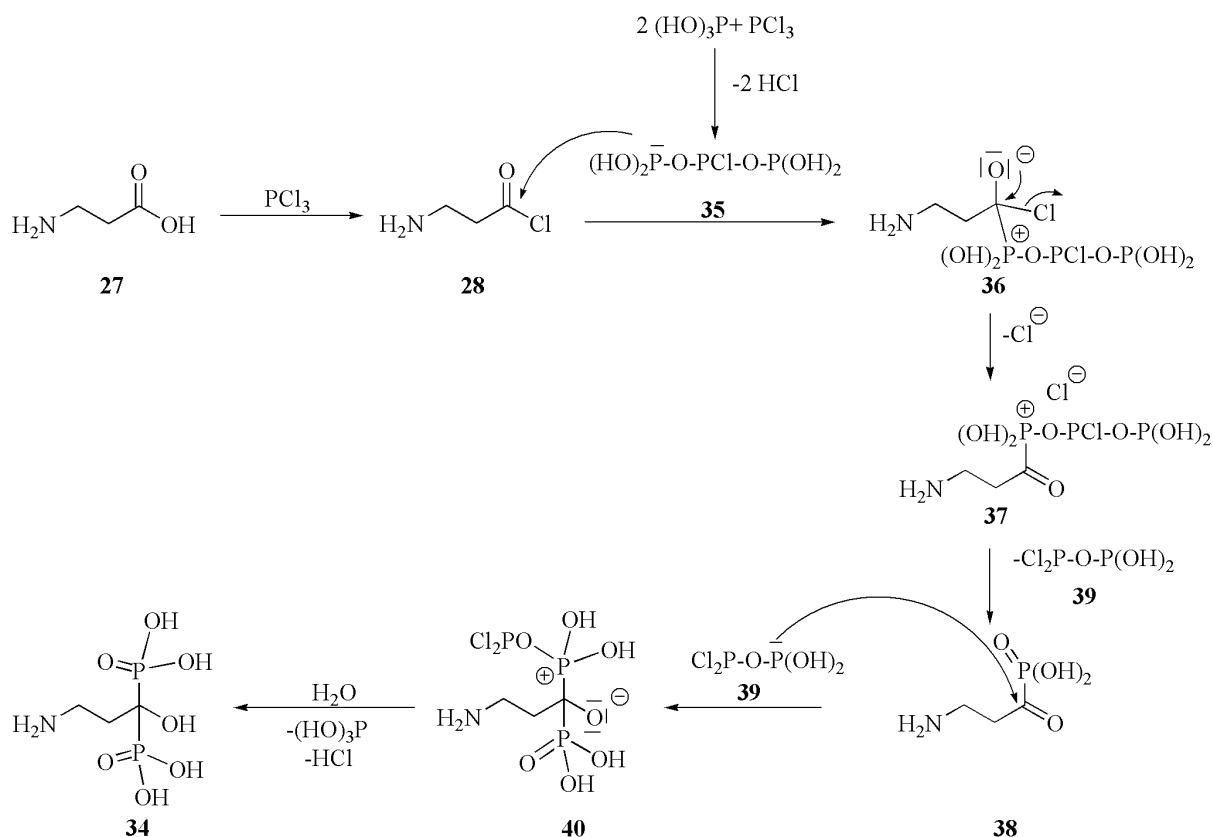
A pamidronsav vizsgálata során a korábbi mechanizmust továbbfejlesztették. E szerint a β -alaninból (**27**) kiinduló szintézis első lépésében karbonsav-klorid (**28**), illetve vegyes-anhidrid (**29**) képződik, majd ezen intermedierek karbonilcsoportjának szénatomjára támad a következő lépés során a metánszulfonsav és foszfor-triklorid reakciójával képződő intermedier (**30**) foszforatomja. A keletkező addukt (**31**) egy $\text{Cl}^-/\text{MeSO}_3^-$ kilépéssel stabilizálódik, α -keto-intermedier (**32**) képződik, melynek karbonilcsoportjára ismét egy $\text{Cl}_2\text{P-O-S(O)}_2\text{Me}$ képződmény (**30**) támad. Az így létrejövő köztitermék (**33**) hidrolízisével kaphatjuk meg a biszfoszonsavat, a pamidronsavat (**34**) (19. ábra) [43].



19. ábra A pamidronsav képződésének feltételezett mechanizmusa metánszulfonsavban

Pamidronsav előállítását szulfolánban vizsgálva azonban eltérő következtetéseket vonhatunk le. Ebben az esetben az előbbiektől eltérően az optimális reagens a foszfor-triklorid és foszforosav 2:2 arányú elegye volt. A reakciót csak foszfor-trikloriddal vagy csak foszforosavval végezve nem tapasztaltuk a termék kiválását. Ennek lehetséges magyarázata abban keresendő, hogy a kiindulási karbonsavból (**27**) képződő savklorid (**28**) karbonil-szénatomjára a 2 ekvivalens foszforosavból és 1 ekvivalens foszfor-trikloridból képződő intermedier (**35**) megfelelő foszforatomja fog támadni. A keletkezett addukt (**36**) két lépésben a megfelelő köztiterméken (**37**) keresztül ketofoszonsavvá (**38**) alakul, melynek karbonil-szénatomjára az előző lépések mellékterméke (**39**) támadhat, végül a keletkezett köztitermék (**40**) hidrolízise szolgáltatja a kívánt terméket (**34**). Ennek kapcsán megállapíthatjuk, hogy az oldószernek szerepe van abban, hogy milyen foszforreagensek

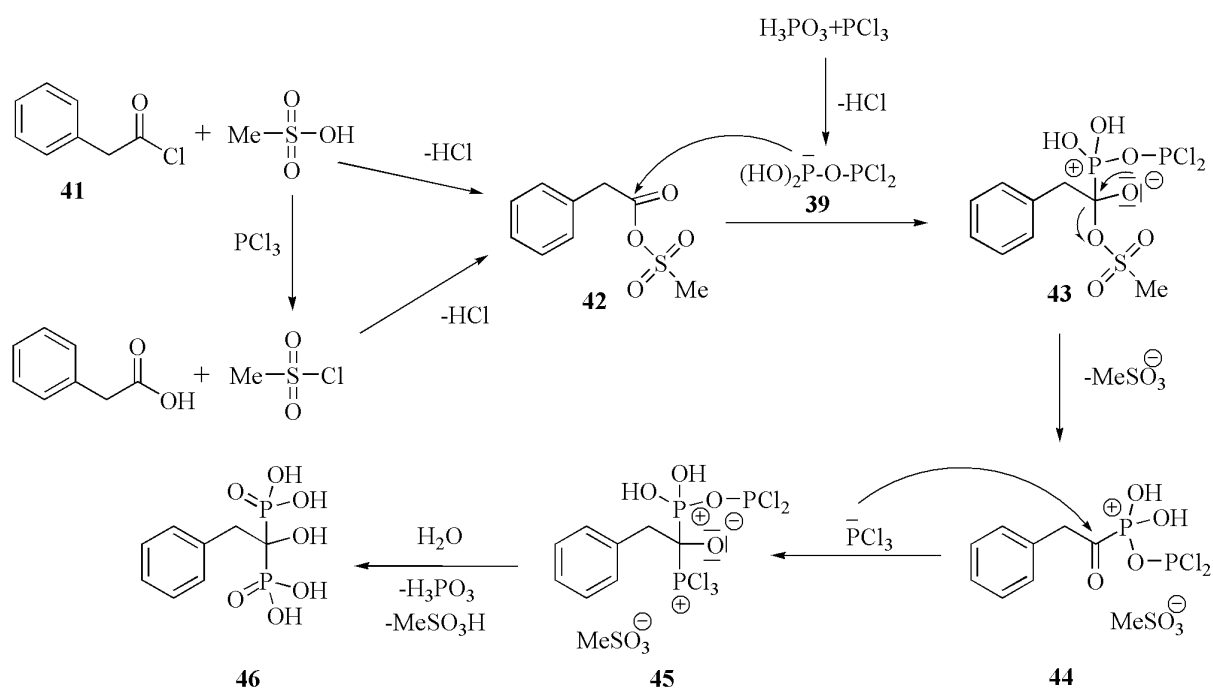
vesznek részt a reakcióban (20. ábra) [43]. Ezért az oldószer hatását meg kívántuk vizsgálni alendronát esetében is.



20. ábra A pamidronsav képződésének feltételezett mechanizmusa szulfonátban

Ahogy az 5. táblázatból is látható, a metánszulfonsav oldószer alkalmazó tanszéki módszert a dronátok mindhárom generációjára kiterjesztették. Etidronát és fenidronát esetén szintén abban az esetben kapták a legjobb termeléseket, ha csupán 3,2 ekvivalens foszfor-trikloriddal végezték el a reakciót, benzidronát esetén azonban ettől eltérő eredményeket kaptak [41, 42, 44]. A korábbi tapasztalatoktól eltérően ezen dronát esetén 2 és 3 ekvivalens foszfor-triklorid mellett meglepő módon 1 vagy 2 ekvivalens mennyiségben alkalmazott foszforosav pozitív hatással volt a termelésre. Ezt korábban a tanszéken vizsgált egyik biszfoszfónát esetén sem tapasztaltuk metánszulfonsavban, azonban a pamidronsav előállításánál szulfonátban a foszforosav is aktív reagensnek bizonyult [43]. Benzidronát esetén is metánszulfonsav oldószerben (a pamidronátéval azonos módon) a foszfor-triklorid és foszforosav reakciójából kialakuló $(\text{HO})_2\text{P}-\text{O}-\text{PCl}_2$ anhidrid típusú intermedier lehet az aktív reagens a szintézis első lépésében, és ez támadhat majd a kialakuló fenil-ecetsav-származékok (savklorid (41), vegyes-anhidrid (42), mely két úton is képződhet

(21.ábra)) karbonil-szénatomján (21. ábra). Mivel metánszulfonsav feleslegben dolgozunk, csak kis eséllyel képződhet a $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ intermedier, a metánszulfonsav-klorid keletkezése a valószínűbb. Azonban a fenilecetsav-származékok (**41** és **42**) reaktívabbak lehetnek az analóg származékoknál, ezért talán képesek lehetnek reagálni a kis mennyiségben jelen lévő, a foszfor-trikloridnál nukleofilebb $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ típusú képződménnyel [38]. A feltételezett mechanizmus szerint a vegyes-anhidrid (**42**) karbonilcsoportja reagál a foszforosav és a foszfor-triklorid reakciójával képződő intermedierrel (**39**). Az így keletkezett köztitermékből (**43**) ezt követően mezilát lép ki, majd a foszfor-triklorid molekula foszforatomja az α -keto származék (**44**) karbonil-szénatomjára támadhat. A keletkezett intermediert (**45**) hidrolizálva kaphatjuk meg a benzidronsavat (**46**) (21. ábra) [46]. Az ismertett anomália kapcsán kezdtük el a 3-fenilpropidronát viselkedését vizsgálni metánszulfonsavban.



21. ábra Benzidronát képződésének lehetséges mechanizmusa

Az alendronát szulfolán oldószerben való előállítását az eggyel rövidebb szénláncú pamidronáttal összehasonlítva, míg a 3-fenilpropidronát vizsgálatát a szintén hasonló szerkezetű benzidronát szintézisének tapasztalataihoz képest tárgyalom, a korábbi tanszéki eredmények figyelembe vételével. A témához szorosan kapcsolódó, összehasonlítási alapként szolgáló dronátok termelési adatait a 6. táblázatban foglaltam össze.

6. táblázat A tanszéki eredményeket összefoglaló táblázat

Biszfosfonát	Oldószer	Reagensek mennyisége		Termelés (%)	Hiv.
		(ekv.)			
		PCl ₃	H ₃ PO ₃		
Alendronát		3,2	0	58 (98)*	[30]
Pamidronát		3,2	0	57 (99)*	[43]
Benzidronát	Metánszulfonsav	2	1	74 (95)*	[44]
		2	2	72 (95)*	
		3	1	81 (98)*	
		3	2	79 (99)*	
Pamidronsav	Szulfólán	2	2	63 (>99)*	[43]

*potenciometriás titrálással kapott tisztasági adatok %-ban kifejezve

3. Saját munka

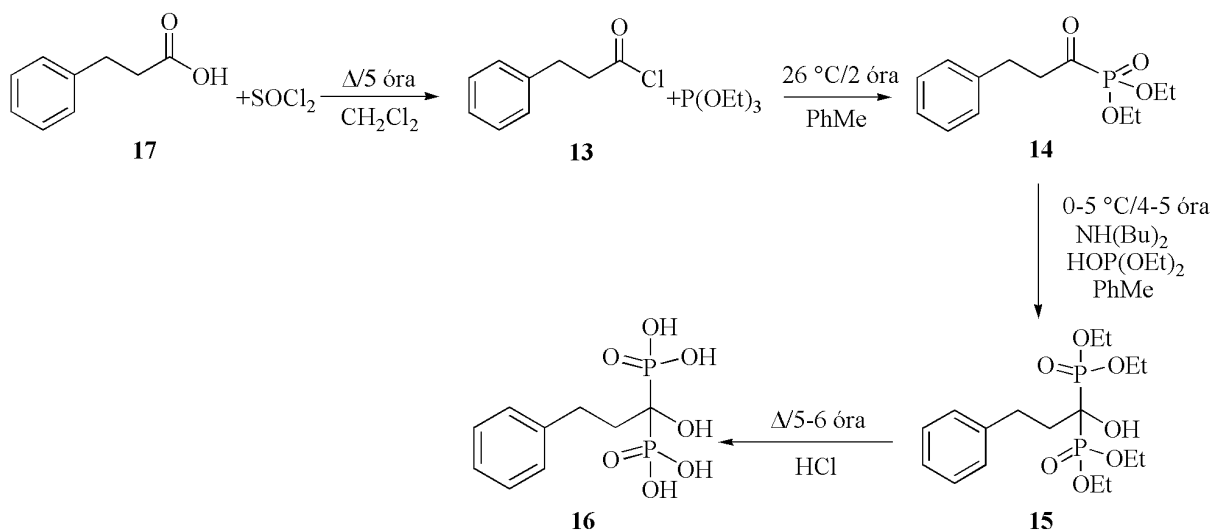
3.1. Célkitűzés

A benzidronátnál az előzőekhez képest fellépő anomália kapcsán felmerült a kérdés, hogy vajon a 3-fenilpropidronát szintézise során is tapasztalható-e az eltérő viselkedés. Ezen dronsav/dronát előállítására kevés, és nem az általunk alkalmazott előállítással foglalkozó irodalmi előzményt találhatunk. Ezen biszfoszfonát esetén tehát még nem vizsgálták a többi dronát előállítására leggyakrabban alkalmazott szintézisutat, mely a megfelelő karbonsavból indul ki, és foszforreagensként foszfor-trikloridot és foszforosavat használ fel. Célunk volt a Tanszéken kifejlesztett eljárás kiterjeszhetőségének vizsgálata egy újabb vegyületre, egy hatékony, magas termelést biztosító, a reagenseket optimális mennyiségben felhasználó szintézisút kidolgozása, valamint a megfelelő tisztítási eljárás megtalálása [45]. A termék előállítására sav-kloridból (**13**) kiindulva is végeztünk kísérleteket. Munkám másik részét az alendronát előállításának szulfolán oldószerben való optimalizálása jelentette, egy általam már korábban szintetizált vegyület, a pamidronsav előállításával összehasonlítva, és az ott kidolgozott eljárást alapul véve [43].

3.2. 3-Fenilpropidronsav/dronát szintézisének vizsgálata

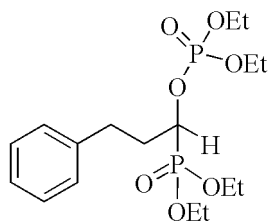
3.2.1. 3-Fenilpropidronsav standard előállítása Arbuzov-reakcióval

Mintáink hatóanyagtartalmának potenciometriás titrálással való meghatározásához szükségünk volt analitikai tisztaságú standardra, melyet egy irodalmi receptet alapul véve állítottunk elő [27]. A kiindulási 3-fenilpropionsavat (**17**) tionil-kloriddal diklórmétánban forraltuk. Az így keletkezett savkloridot (**13**) ezt követően Arbuzov-reakcióban trietil-foszfittal reagáltattuk toluolban, a reakció során α -ketofoszfonát (**14**) képződött, melyet dietil-foszfittal tovább reagáltatva, dibutil-amin jelenlétében 3-fenilpropidronsav-tetraetil-észtert (**15**) állítottunk elő. Az észter savas hidrolízisével kaptuk meg a 3-fenilpropidronsavat (**16**) (22. ábra).



22. ábra 3-Fenilpropidronsav standard előállítása

A kapott tetraetil-észter (**15**) dietil-foszfittal és foszforsavval volt szennyezve. Annak érdekében, hogy a felesleges dietil-foszfítot eltávolítsuk, a reakcióelegyet vákuum desztilláltuk, majd az így kapott anyagot oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Abban az esetben, amikor alumínium-oxid oszloptölteten kíséreltük meg az tiszta észter (**15**) izolálását, a várt köztitermék helyett az átrendezett foszfonát-foszfát (**47**) képződését tapasztaltuk (23. ábra). Az átrendezett származék létezését mikrohullámú körülmények között végzett reakciók esetén már korábban igazolták [21, 47].

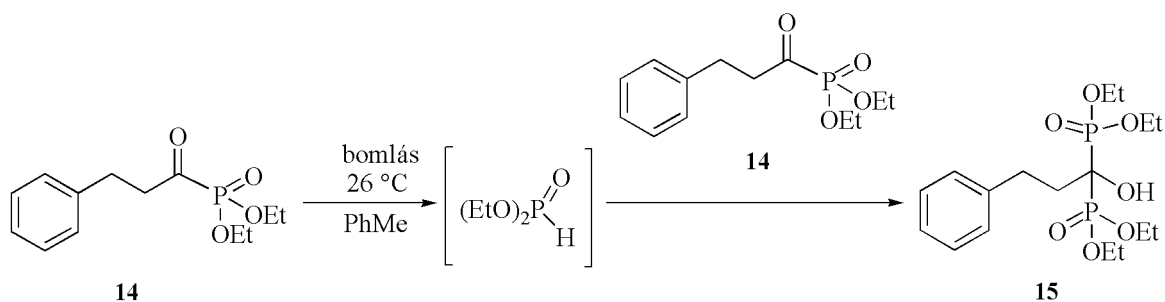


47

23. ábra A biszfoszfonsav tetraetil-észter (**15**) átrendezett alakja

A tetraetil-észtert (**15**) végül szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával nyertük ki, kloroform:metanol 95:5 eluenssel.

A reakció vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy abban az esetben, amikor a kiindulási savkloridhoz (**13**) a szükséges mennyiségű (1,1 ekvivalens) trietil-foszfítot adjuk, akkor α -ketofoszfónát (**14**) keletkezik. Az α -ketofoszfónát (**14**) azonban instabilitása miatt a reakció körülményei között dietil-foszfít képződése közben bomlik, a dietil-foszfít pedig a megmaradt foszfonáttal (**14**) reagálva szintén a tetraetil-észtert (**15**) adja (24. ábra) [47].

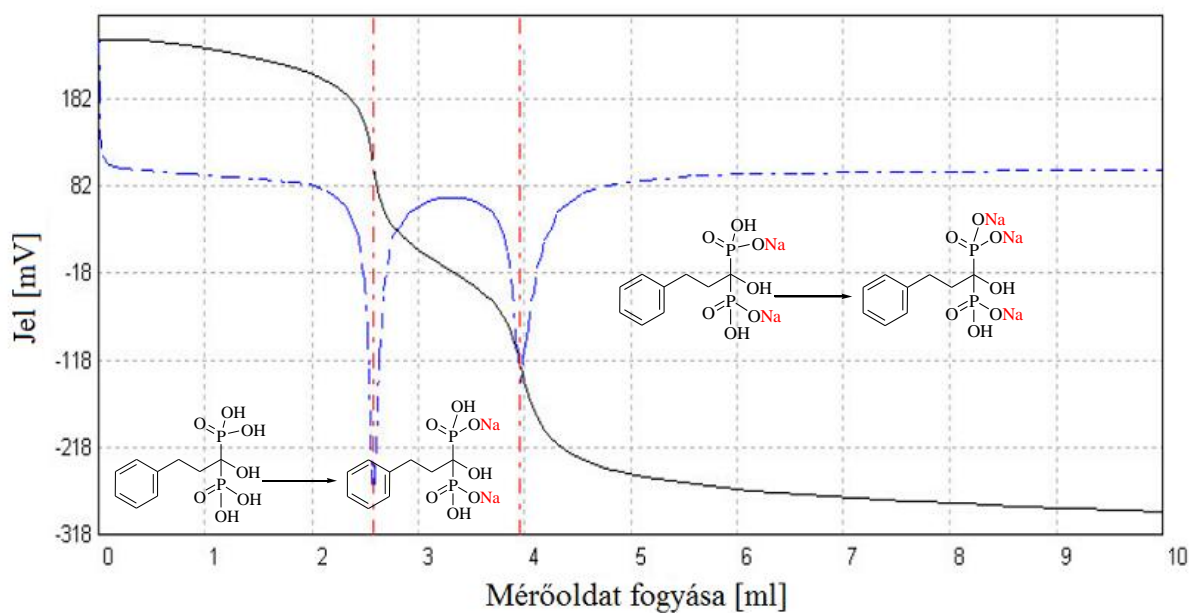


24. ábra Az α -ketofoszfónát bomlása

A második lépést, a dietil-foszfittal való reakciót 50 °C-on és 80 °C-on is elvégeztük, de a melegítés nem segítette a tetraetil-észter (**15**) képződését.

A tetraetil-észter (**15**) azonosítása ^{31}P , ^{13}C valamint ^1H NMR alapján történt. A sósavas hidrolízis (cc. HCl, 100 °C, 5-6 óra) után kapott tiszta biszfoszfonsavról (**16**) szintén készültek ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektrumok.

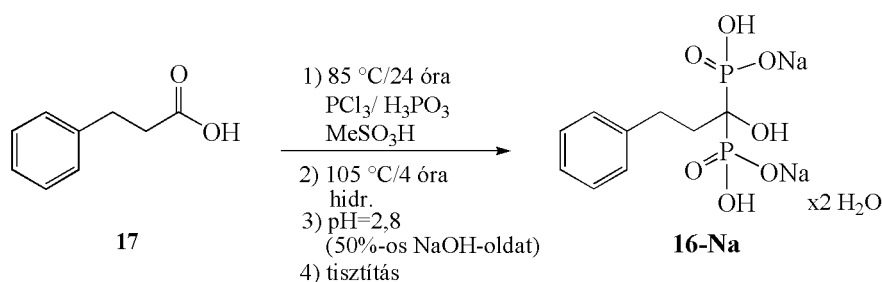
A 25. ábrán a 3-fenilpropidronsav titrálási görbéje látható. A bemért minta (**16**) valamint a potenciometriás titrálás során fogyott NaOH (0,1 mol/l) mérőoldat mennyiségéből kiszámítható, hogy az első ekvivalencia pont a sav-dinátrium só, a második ekvivalencia pont pedig a dinátrium-trinátrium só átmenetének felel meg.



25. ábra Az analitikai tisztaságú 3-fenilpropidronsav titrálási görbéje

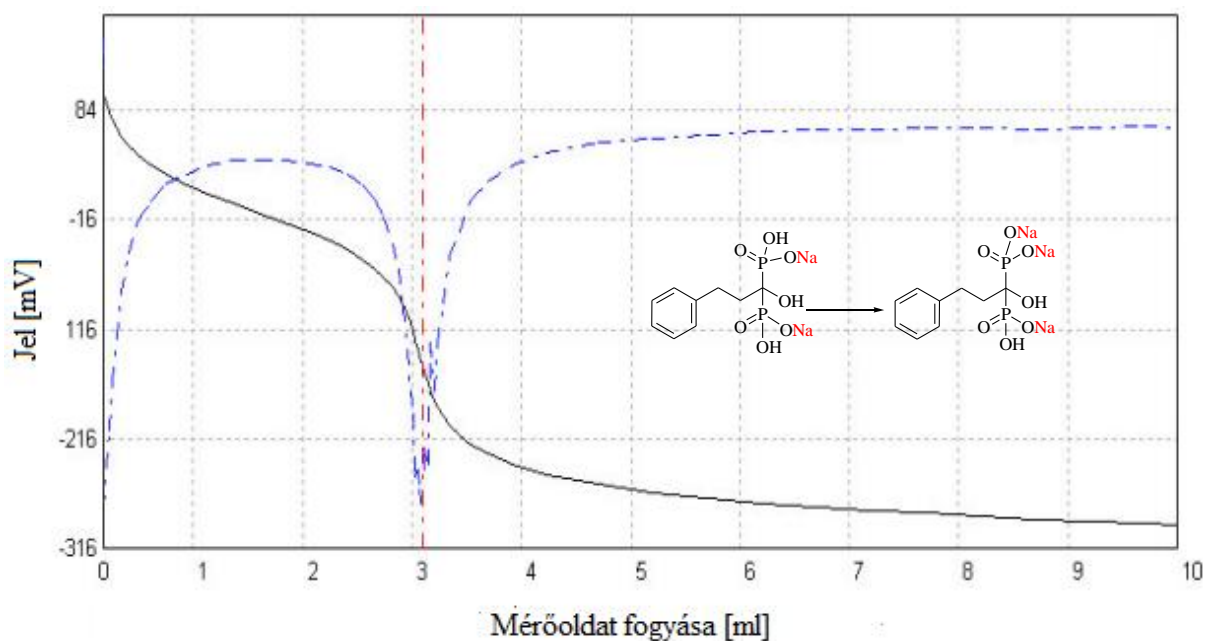
3.2.2. 3-Fenilpropidronát szintézise 3-fenilpropionsavból kiindulva

Munkámat a 3-fenilpropidronát szintézisének vizsgálatával folytattam. A terméket 3-fenilpropionsavból (**17**) kiindulva állítottuk elő különböző molarányokban alkalmazott foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával, metánszulfonsav oldószerben. A kiindulási anyagot (**17**) 85 °C-on 24 órán át kevertettük metánszulfonsavban a megfelelő arányban alkalmazott foszforreagensekkel, majd hidrolízist és pH-állítást követően kristályosítással nyertük a nyersterméket (**16-Na**). A tisztítási eljárás során az anyagot először vízben digeráltuk, majd a vizes oldatból metanollal csaptuk ki a terméket. (26. ábra). A termék tisztítását követően a hatóanyagtartalmat potenciometriás titrálással állapítottuk meg.



26. ábra A 3-fenilpropidronát előállítása metánszulfonsavban

A 27. ábrán a 3-fenilpropidronát titrálási görbéje látható, mely a 7. táblázat 9. sorában szereplő kísérlethez tartozó termékről készült. A titrálási görbén csak egy ekvivalencia pont látható, mely a dinátrium-trinátrium só átalakulásnak felel meg, tehát a pH-állítás során a 3-fenilpropidronsav dinátrium sója keletkezik. A termogravimetriás vizsgálat (TG) során kiderült, hogy a termék két molekula kristályvizet tartalmaz.



27. ábra 3-Fenilpropidronát titrálási görbéje

A reakciók során alkalmazott molarányokat, valamint a potenciometriás titrálások és az NMR mérések során kapott eredményeket a 7. táblázatban foglaltam össze.

7. táblázat 3-Fenilpropidronát előállítása különböző molarányban alkalmazott foszforreagensekkel

Sorszám	Reaktánsok (ekv.)		Tisztaság (%) (Potenciometriás titrálás eredményei ^a)	Termelés (%) ^a
	PCl ₃	H ₃ PO ₃		
1.	0	3	-	0
2.	1	0	-	0
3.	1	1	51	2
4.	2	0	-	0
5.	2	1	>99	21
6.	2	2	>99	49
7.	3,2	0	95	2
8.	3	1	>99	30
9.	3	2	>99 (100 ^b)	53

^a Az értékeket legalább két párhuzamos mérés eredményéből kaptuk.

^b A tisztaság ³¹P NMR spektrum alapján.

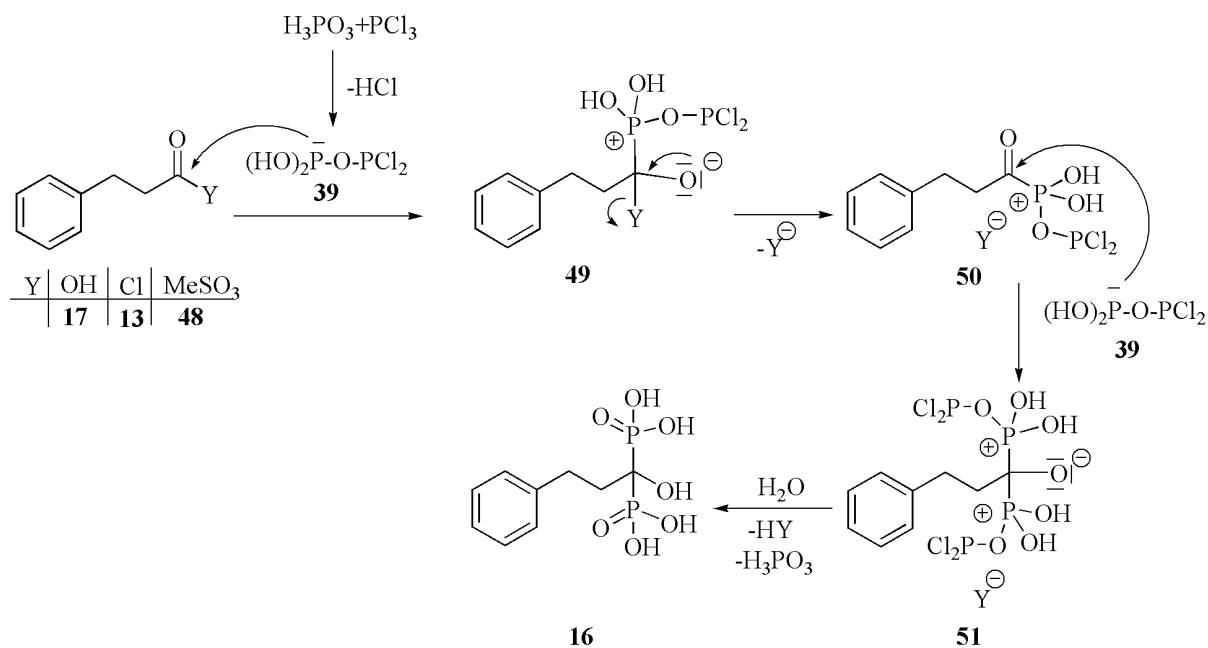
Abban az esetben, amikor csak 3 ekvivalens foszforosavat, illetve csak 1 vagy 2 ekvivalens foszfor-trikloridot használtunk reagensként, nem tapasztaltunk reakciót (7. táblázat 1., 2. és 4. sor). Amikor mindkét foszforreagensből 1 ekvivalenst használtunk, akkor a tisztítást követően a terméket csupán 2%-os termeléssel és 51%-os tisztasággal kaptuk meg (7. táblázat 3. sor). Ha 2 ekvivalens foszfor-triklorid mellett 1 ekvivalens foszforosavat alkalmaztunk, a termékhez 21%-os termeléssel jutottunk (tisztaság >99%) (7. táblázat 5. sor). Látható, hogy a hozzáadott 1 ekvivalens foszforosav nagymértékben megnövelte a termelést. A foszforosav mennyiségének további 1 ekvivalenssel történő emelése több mint kétszeres termelésnövekedést eredményezett (49%) (7. táblázat 6. sor). Ha foszforosav hozzáadása nélkül, egyedül 3,2 ekvivalens foszfor-trikloriddal hajtottuk végre a reakciót, a terméket csupán alacsony, 2%-os termeléssel kaptuk (7. táblázat 7. sor). Ez a tapasztalat teljesen eltér a korábbi, más dronsav-származékokra kapott eredményektől. 3 ekvivalens foszfor-triklorid mellett a foszforosav mennyiségének 1, majd 2 ekvivalensre növelése drámai termelésnövekedést eredményezett (30% és 52%), a tisztaság mindkét esetben >99% (7. táblázat 8. és 9. sor). A legjobb eredményeket akkor értük el, amikor a foszfor-trikloridot és a foszforosavat 2:2, illetve 3:2 molarányban használtuk (49% és 53%) (7. táblázat 6. és 9. sor).

A reakciót úgyis végrehajtottuk, hogy első lépésben a foszfor-triklorid és foszforosav 2:2 molarányú elegyét metánszulfonsavban 85 °C-on 1 órán át kevertettük, majd a

karbonsavat (**17**) a reakcióelegyhez adva, azonos hőmérsékleten, a reagenseket további 23 órán át reagáltattuk. A 3-fenilpropidronátot (**16-Na**) 49%-os termeléssel és 99%-os tisztasággal kaptuk meg. Az eredmény megegyezik a normál adagolású reakció (7. táblázat 6. sor) eredményével, tehát a reagensek adagolási sorrendjének nincs hatása a reakció kimenetelére.

Eredményeinket a korábbi tanszéki tapasztalatokkal és a benzidronát esetén kapott termelési értékekkel és tisztasági adatokkal összevetve elmondhatjuk, hogy a benzidronát esetén tapasztalt anomália a 3-fenilpropidronát esetén is jelentkezik, sőt még nagyobb mértékű. A kapott eredmények az eddigi tapasztalatainknak nagymértékben ellentmondanak, mivel a 3-fenilpropidronát esetén kijelenthető, hogy egyedül foszfor-trikloriddal végezve a szintézist nem keletkezik termék. A foszforosav mennyisége a benzidronát esetén is hatással volt a termelésre, azonban a foszfor-trikloridból és a foszforosavból 2:1-2:2 (74% és 72%) és 3:1-3:2 (81% és 79%) ekvivalenst alkalmazva a termelési értékek közel azonosak voltak, a számottevő különbség főleg a 2:0-2:1 (36% és 74%) valamint a 3:0-3:1 (46% és 81%) arányok esetén volt megfigyelhető [44, 46]. Ezzel összevetve, a jelenleg vizsgált dronát esetén a foszforosav mennyiségének növelése az alkalmazott foszfor-triklorid mennyisége mellett minden esetben jelentős javulást eredményezett a termelésben. A foszforosav termelésre kifejtett pozitív hatását metánszulfonsavban eddig csak a benzidronát és a jelenleg tanulmányozott 3-fenilpropidronát esetén, továbbá pamidronsav szulfolánban történő előállításánál tapasztaltuk. Ezt a jelenséget a benzidronát és a pamidronsav esetén is egy a foszfor-trikloridból és foszforosavból létrejövő reaktívabb $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ (**39**) anhidrid típusú intermedier keletkezésével magyaráztuk (2.6. fejezet) [43, 44, 46].

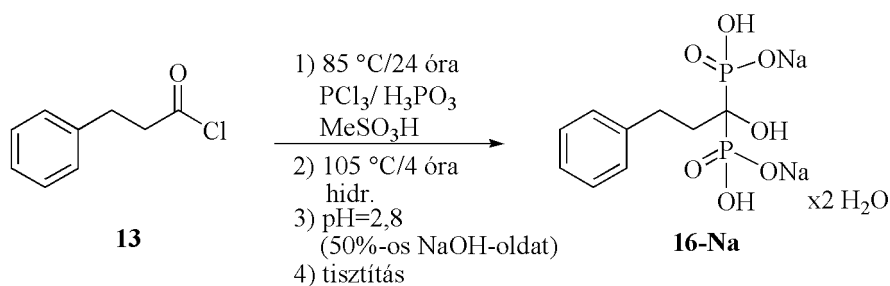
3-Fenilpropidronát esetén is ugyanezen reagens képződését feltételezzük, mely a 3-fenilpropionsav, vagy a reakció során intermedierként képződő 3-fenilpropionsav származék (savklorid (**13**) vagy vegyes-anhidrid (**48**)) karbonil-szénatomjára támad. A keletkezett addukt (**49**) α -keto származékká alakul (**50**), melynek karbonil-szénatomjára ismét egy $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ (**39**) támad, végül a keletkezett intermediert (**51**) hidrolizálva kapjuk meg a terméket (**16**) (28. ábra). A savszármazék (**13**, illetve **48**) képzéshez 1 ekvivalens foszfor-trikloridra van szükség, az anhidrid létrejöttéhez pedig 1:1 mólarányban szükséges a foszfor-triklorid és a foszforosav. Mivel a reakció során a reakcióképes intermedierekre (**13** és **48**) 2 darab **39** aktív ágens is támad, belátható, hogy a reagensek optimális mólaránya 3:2 foszfor-triklorid : foszforosav. A 2:2 mólarány esetén elért szintén jó termelés (49%) (7. táblázat 6. sor) oka könnyen lehet az, hogy az adott esetben maga a karbonsav (**17**) is reakcióképes.



28. ábra 3-Fenilpropidronsav képződésének lehetséges mechanizmusa

3.2.3. 3-Fenilpropidronát szintézise 3-fenilpropionsav-kloridból kiindulva

A következő kísérletek során 3-fenilpropionsav-kloridot (**13**) használtuk kiindulási anyagként. A reakciókat a foszfor-triklorid és foszforossav különböző molarányaival, az előzőekben ismertetett módszer szerint hajtottuk végre (29. ábra).



29. ábra 3-Fenilpropidronát előállítása savkloridból kiindulva

A kísérletek során kapott termelési adatokat, valamint a potenciometriás titrálás során kapott hatóanyagtartalmakat a 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat 3-Fenilpropidronát előállítása savkloridból

Sorszám	Reaktánsok (ekv.)		Tisztaság (%)	Termelés (%) ^a
	PCl ₃	H ₃ PO ₃	(Potenciometriás titrálás eredményei ^a)	
1.	1	1	>99	4
2.	1	2	93	31
3.	2	1	89	10
4.	2	2	>99	43
5.	3	2	>99	55

^a Az értékeket legalább két párhuzamos mérés eredményéből kaptuk.

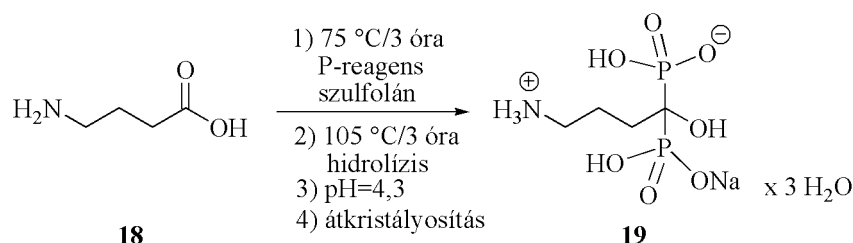
A foszfor-trikloridot és foszforossavat 1:1 mólarányban alkalmazva a reakció során termék csak csekély mennyiségben keletkezett (4%) (8. táblázat 1. sor). Az alkalmazott 1 ekvivalens foszfor-triklorid mellett a foszforossav mennyiségének növelése pozitív hatással volt a termelésre (31%) (8. táblázat 2. sor). A reakció során 2 ekvivalens foszfor-triklorid mellett a foszforossav mennyiségének 1 majd 2 ekvivalensre történő növelése több mint megnégyszerezte a termelést (10% és 43%) (8. táblázat 3. és 4. sor). Abban az esetben, amikor karbonsavból (**17**) vagy savkloridból (**13**) kiindulva 3:2 foszfor-triklorid : foszforossav mólarány mellett végeztük a reakciót, a termelések közel azonosnak adódtak (53%, ill. 55%) (7. táblázat 9. sor és 8. táblázat 5. sor). A kapott eredmények is alátámasztják, hogy a reakció során a kiindulási karbonsav (**17**) mellett egy vegyes-anhidrid (**48**) lehet a másik reakcióképes intermedier, amely két úton is képződhet, a kiindulási karbonsav (**17**) és a reakció során képződő metánszulfonsav-klorid, valamint az esetlegesen képződő savklorid (**13**) és metánszulfonsav reakciójából.

A karbonsavból (**17**) kiinduló szintézisek során kapott eredményeket (7. táblázat) összevetve a savkloridból (**13**) kiinduló reakciók eredményeivel (8. táblázat) elmondható, hogy az egymásnak megfelelő értékek nem azonosak, a termelési eredmények rendre elmaradnak a várt, 7. táblázatban foglalt értékektől. Az eredmények azt igazolják, hogy a szintézis során keletkező intermedierek (**13**, illetve **48**) közül a savklorid (**13**) szerepe kisebb a vegyes-anhidridéhez képest (**48**).

3.3. Alendronát szintézisének vizsgálata szulfolánban

A foszforosav mennyiségének termelésre gyakorolt pozitív hatását a benzidronát (**46**) metánszulfonsavban végzett szintézisének kívül, pamidronsav (**34**) szulfolán oldószerben történő előállítása során is tapasztaltuk. Annak igazolására, hogy szulfolán oldószerben nemcsak a pamidronsav (**34**) előállítása során jelentkezik a foszforosav pozitív hatása, hanem más dronátok esetén is, alendronát (**19**) előállítását is tanulmányoztuk szulfolánban.

A szintéziseket γ -amino-valsavból (**18**) kiindulva foszfor-triklorid és foszforosav megfelelő molarányú alkalmazásával végeztük szulfolánban. A reagenseket 75 °C-on 3 órán át kevertettük, majd hidrolízist és pH-állítást követően jutottunk a nyers termékhez. A tiszta terméket, a mononátrium-alendronát-trihidrátot (**19**) egy átkristályosítást követően nyertük (30. ábra). A hatóanyagtartalmat minden esetben potenciometriás titrálással állapítottunk meg.



30. ábra Alendronát előállítása szulfolánban

A különböző reagens mennyiségekkel végzett kísérletek során kapott termelési adatokat, valamint a titrálások során kapott hatóanyagtartalmakat a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat Alendronát előállítása különböző molarányokban alkalmazott foszforreagensekkel

Sorszám	Reaktánsok (ekv.)		Tisztaság (%) (Potenciometriás titrálás eredményei ^a)	Termelés (%) ^a
	PCl ₃	H ₃ PO ₃		
1.	0	3,2	-	0
2.	1	1	99	32
3.	1	2	>99	31
4.	2	1	>99	37
5.	2	2	>99	46
6.	3,2	0	>99	8
7.	3	1	>99	41
8.	3	2	99	52

^a Az értékeket legalább két párhuzamos mérés eredményéből kaptuk.

Alendronát előállítását csak foszforosavval megkísérelve nem tapasztaltunk

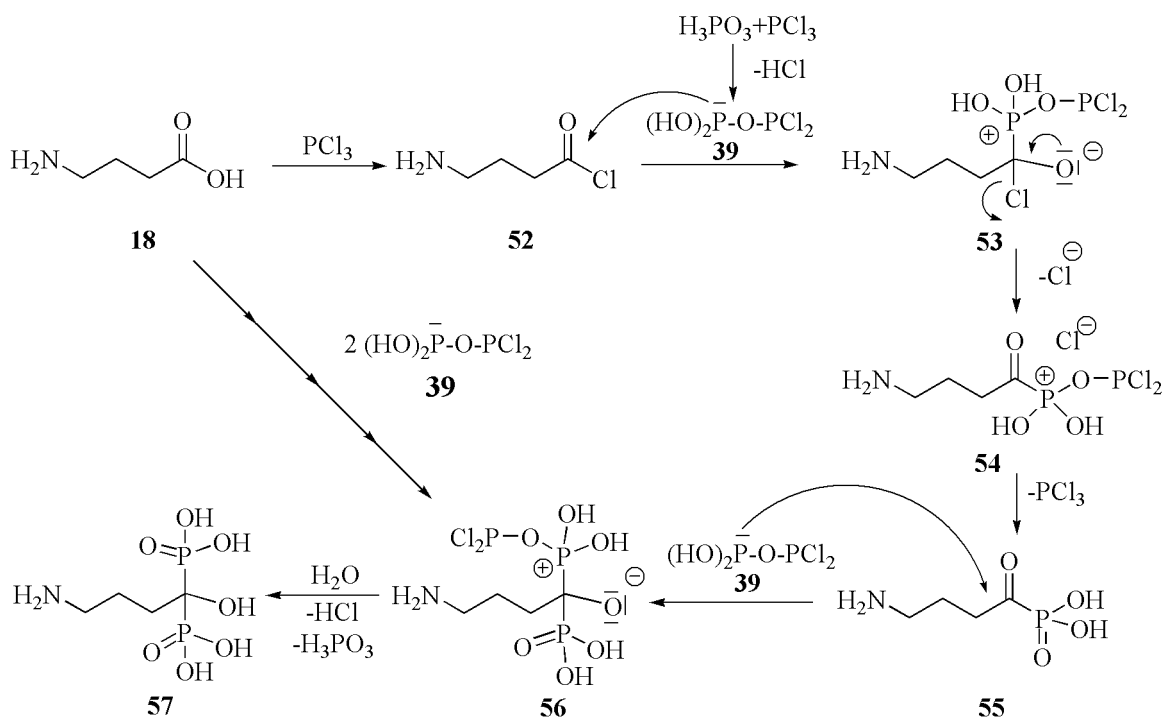
termékképződést (9. táblázat 1. sor). A szintézist 1:1 valamint 1:2 foszfor-triklorid : foszforosav mólarányokkal végezve elfogadható termeléssel kaptuk meg a terméket (32% és 31%) (9. táblázat 2. és 3. sor). A foszfor-triklorid : foszforosav reagenseket 2:1, illetve 2:2 mólarányokban alkalmazva a termelés 37%-nak és 46%-nak adódott (9. táblázat 4. és 5. sor). A foszforosav mennyiségének növelése tehát pozitív hatással volt a termelésre. A reakciót csak foszfor-trikloriddal végezve alacsony termeléssel kaptuk meg a terméket (8%) (9. táblázat 6. sor). 3 ekvivalens foszfor-triklorid mellett a foszforosavat 1, illetve 2 ekvivalens mennyiségben alkalmazva a termelés 41% és 52% lett (9. táblázat 7. és 8. sor). Tehát ez esetben is segített a több foszforosav alkalmazása a reakció során. A legjobb eredményeket akkor értük el, amikor 3:2, illetve 2:2 mólarányban alkalmaztuk a foszforreagenseket.

A kutatócsoportban korábban már vizsgálták a mononátrium-alendronát-trihidrát (**19**) előállítását metánszulfonsavban. A kapott eredményekből azt a következtetést vonták le, hogy a foszforosav nem vesz részt a reakcióban, de jelenléte elősegítette a mononátrium só (**19**) képződését, mellette alendronsav (**57**) nem képződött, míg a reakciót csak foszfor-trikloriddal végezve mind a szabad sav (**57**), mind pedig a nátrium só (**19**) jelen volt a termékben. A metánszulfonsav oldószerben kapott eredményeket jelen eredményekkel összevetve elmondható, hogy 2:2 ekvivalenst alkalmazva a foszfor-triklorid és a foszforosav reagensekből metánszulfonsavban 40%-os [32], míg szulfolánban 46%-os (9. táblázat 5. sor) termeléssel kaptuk meg a terméket, ezek az eredmények közel azonosnak mondhatóak. A reakciókat 3,2 ekvivalens foszfor-trikloriddal végezve, foszforosav hozzáadása nélkül a termelés metánszulfonsavban 57%-nak [32], míg szulfolánban csupán 8%-nak (9. táblázat 6. sor) adódott. Abban az esetben, mikor 3:2 foszfor-triklorid : foszforosav mólarányal végeztük el a reakciót a termelés 52% (9. táblázat 8. sor) volt, ami közel azonos a metánszulfonsavban 3,2:0 mólarányánál kapott termeléssel [32]. Elmondható tehát, hogy a foszforosav szulfolán oldószerben részt vesz a reakcióban, valamint, hogy a reagensek optimális mólaránya függ az alkalmazott oldószertől.

A reakciók során kapott termelési értékeket (9. táblázat) figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a pamidronsav (**34**) esetén tapasztalt jelenség, miszerint az oldószernek szerepe van abban, hogy a foszfor-triklorid és foszforosav milyen mólarányokban vesz részt a reakciókban, alendronát (**19**) esetében is megfigyelhető. A tendenciák a pamidronsav esetén tapasztaltakhoz hasonlóak, de a termelési értékek az 1:2, 2:1 és 2:2 mólarányú reakciók esetén kissé alul maradnak (31%, 37%, 46%) (9. táblázat 3.-5. sor) a pamidronsavnál kapott eredményekhez képest (44%, 42%, 63%) [43]. Pamidronsav esetén egyedül a 3,2 ekvivalens foszfor-trikloriddal elvégezve a reakciót nem képződött termék,

alendronát esetén azonban kevés (8%) (9. táblázat 6. sor) termék keletkezett ugyanilyen körülmények között. A 3 ekvivalens foszfor-triklorid mellett alkalmazott foszforossav pozitív hatása mindkét esetben érvényesül, a termelések szinte azonosnak mondhatóak, pamidronsav esetén 34% valamint 55%, míg alendronát esetén 41% és 52% (9. táblázat 7. és 8. sor) [43].

A foszforossav pozitív hatását a termelésre a pamidronsav (**34**) esetén szulfolánban a $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ (**39**) reaktív ágens képzésével magyaráztuk [43]. Szulfolánban alendronát (**19**) esetén is ezen intermedier képződését feltételezzük. A lehetséges mechanizmus szerint a reakció első lépésében a γ -amino-vajsav (**18**) 1 ekvivalens foszfor-trikloriddal lép reakcióba és savkloridot (**52**) képez. A savklorid (**52**) karbonil-szénatomjára támad az 1 ekvivalens foszfor-trikloridból és 1 ekvivalens foszforossavból képződő $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ (**39**) reagens foszforatomja. A keletkezett addukt (**53**) a megfelelő köztiterméken (**54**) keresztül ketofoszfonsavvá (**55**) alakulva stabilizálódik, melynek karbonil-szénatomjára ismét egy foszfor-trikloridból és foszforossavból képződő vegyes-anhidrid (**39**) támad. A keletkezett intermedier (**56**) hidrolízisével juthatunk az alendronsavhoz (**57**), melyből pH-állítást követően nyerhető a kívánt termék (**19**) (31. ábra). A reakció során a savklorid (**52**) képzéshez 1 ekvivalens foszfor-triklorid szükséges, az aktív **39** létrejöttéhez pedig 1:1 mólarányban szükséges a foszfor-triklorid és a foszforossav, mivel a szintézishez 2 anhidrid (**39**) is szükséges, belátható, hogy az optimális mólarány 3:2 foszfor-triklorid : foszforossav. Azonban az is elképzelhető, hogy a karbonsav (**18**) szintén reakcióképes, mivel a 2:2 mólarány esetén is viszonylag magas, 46%-os termelést értünk el.



31. ábra Alendronát képződésének lehetséges mechanizmusa

4. Kísérleti rész

4.1. Az alkalmazott analitikai módszerek valamint a mérések során használt készülékek rövid ismertetése

„A biszfoszfonátok a gyógyszerkészítmények egy olyan csoportja, amely általában „fejfájást” okoz az analitikusoknak”. A két foszfonát csoport erős ionos karaktert és nagyfokú polaritást kölcsönöz a vegyületeknek. További probléma, hogy számos biszfoszfonát nem tartalmaz kromofor csoportot, így nem könnyű az UV detektálás [48].

Mintáinkat ^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR spektrum felvételével azonosítottuk. A minták hatóanyagtartalmát potenciometriás titrálással határoztuk meg. Mivel az alendronát (**19**) előállításának metánszulfonsavban történő vizsgálata korábbi munka tárgyát képezte, így a mérésekhez szükséges analitikai tisztaságú standard már rendelkezésre állt. A hatóanyag tisztaságát ^{31}P NMR-rel, illetve potenciometriás titrálással jellemeztük.

Az NMR méréseket a Bruker AV-300-as típusú készülékeken végezték. A ^{31}P NMR kémiai eltolódás értékeit a 85%-os H_3PO_4 jeléhez, a ^{13}C és ^1H NMR kémiai eltolódás értékeit pedig az oldószer jeléhez viszonyítva adtuk meg, a csatolásokat Hz-ben kifejezve. A ^{31}P mérések során a várt terméket (biszfoszfonsavat/foszfonátot) valamint az egyéb foszfortartalmú szennyezőket (pl.: foszforossav, foszforsav, dietil-foszfít, átrendezett termék) tudtuk azonosítani. ^{13}C , valamint ^1H spektrumok felvételével a mintákon kívül az egyéb nem foszfortartalmú szennyezőket azonosítottuk (pl.: nátrium-mezilát, esetleges oldószernyomok).

A potenciometriás titrálás során a mintáink hatóanyag tartalmát határoztuk meg, melyet százalékos értékben kifejezve kaptunk meg. A mérések Mettler DL77 típusú titrátorral készültek, a titrálásokat 0,1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid mérőoldattal végezték. A készülék a bemért minta tömegéből valamint a nátrium-hidroxid mérőoldat fogyásából számolja a hatóanyagtartalmat. Az eredményeket minden esetben minimum három párhuzamos mérés átlagából kaptuk meg.

A termogravimetriás vizsgálatot a SETARAM LabSysTG készüléken végezték.

4.2. Előíratok

3-Fenilpropionsav-klorid (13) előállítása

20 ml diklórmetánhoz 20,0 g (0,13 mol) 3-fenilpropionsavat (**17**) valamint 15 ml (0,20 mol) tionil-kloridot adtunk, majd 5 órán át forraltuk. A reakciót heves gázfejlődés kísérte, sárga reakcióelegyet kaptunk, melyet vákuum desztilláltunk (0,1 torr, 56 °C). A desztillációt követően 96% termeléssel kaptuk meg a savkloridot (**13**) sárga olajként.

3-Fenilpropidronsav (16) standard előállítása Michaelis-Arbuzov-reakcióval

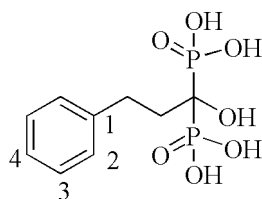
4,4 ml (0,03 mol) 3-fenilpropionsav-klorid (**13**) és 15 ml toluol elegyét intenzív kevertetés közben hozzácsepegtettük 5,6 ml (0,033 mol) trietil-foszfít 15 ml toluolos oldatához 0-5 °C-on. Az adagolást követően a reakcióelegyet 26 °C-on 2 órán keresztül kevertettük. A kapott színtelen reakcióelegyhez ezt követően 0,50 ml (0,0033 mol) dibutil-amint és 4,3 ml (0,033 mol) dietil-foszfítot adtunk, majd 5 órán át 0-5 °C-on kevertettük. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és a nyersterméket sárga olaj formájában kaptuk meg, melyben sárga kristályok is voltak. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, kloroform:metanol 95:5), 3,0 g (26%) 3-fenilpropidronsav-tetraetil-észtert (**15**) kaptunk sárga olajként.

^{31}P NMR (CDCl_3) δ : 20,3; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,38-1,32 (m, 12H, OCH_2CH_3), 2,23-2,19 (m, 1H, CH_2), 2,84-2,74 (m, 1H, CH_2), 3,0-2,9 (m, 1H, CH_2), 4,26-4,12 (m, 8H, OCH_2CH_3), 4,74-4,64 (m, 1H, CH_2), 7,32-7,17 (m, 5H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 16,4 (d, $J = 0,9$, OCH_2CH_3), 29,7 (t, $J = 5,7$, ArCH_2CH_2), 36,2 (s, ArCH_2CH_2), 63,7 (t, $J = 2,2$, OCH_2CH_3), 74,4 (t, $J = 151$, PCP), 125,9 (s, C_4), 128,4 (s, C_2 , C_3), 129 (s, C_1).

A tisztán kapott 3,0 g tetraetil-észtert (**15**) 30 ml tömény HCl-oldat hozzáadásával savasan hidrolizáltuk 5 órán át. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, 1,8 g 3-fenilpropidronsavat kaptunk (**16**) 80%-os tisztasággal. A nyersterméket ezt követően 10 ml izopropanolban szuszpendáltuk, 30 percig kevertettük, majd a benne lévő szilárd terméket szűrtük és szárítottuk. 1,2 g (14%) 3-fenilpropidronsavat (**16**) kaptunk, fehér porként, melynek hatóanyagtartalma >99% volt.

^{31}P NMR (D_2O) δ : 19,2, δ [27]: 19,7; ^1H NMR (D_2O) δ : 2,2-2,04 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 2,82-2,76 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 7,25-7,11 (m, 5H, ArH), δ [27]: 2,2-2,1 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 5H); ^{13}C NMR (D_2O) δ : 29,7 (t, $J = 6,4$, ArCH_2CH_2), 36,0

(s, ArCH₂CH₂), 73,4 (t, $J = 144,7$, PCP), 126,2 (s, C₄), 128,5 (s, C₂*), 128,8 (s, C₃*), 142,4 (s, C₁), *felcserélhető (32. ábra), δ [27]: δ : 73,8 (t, $J = 147$), 127 (s), 129 (s), 129,5 (s), 143 (s), az ArCH₂CH₂ valamint ArCH₂CH₂ eltolódásait nem adták meg.



16

32. ábra

3-Fenilpropidronsav dinátrium só dihidrát (16-Na) előállítása 3-fenilpropionsavból (17) kiindulva foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával metánszulfonsavban (7. táblázat 9. sor)

10,5 ml metánszulfonsavhoz kevertetés közben hozzáadtunk 3,8 g (0,025 mol) 3-fenilpropionsavat (17) és 4,3 g (0,053 mol) foszforosavat. Ezt követően hozzácepegettünk 7 ml (0,080 mol) foszfor-trikloridot, majd a reakcióelegyet 85 °C-on kevertettük 24 órán át. Miután a reakcióelegy szobahőmérsékletűre hűlt 20 ml vízzel hidrolizáltuk, majd 105 °C-on 4 órán keresztül kevertettük. A pH-t 50%-os nátrium-hidroxid oldattal (~14 ml) 2,8-ra állítottuk, majd 26 °C-on 12 órán át és 0-5 °C-on 1 órán keresztül kevertettük a szuszpenziót. A kivált anyagot szűrtük, szárítottuk. 10,0 g nyersterméket kaptunk, melyet 20 ml forró vízben feloldottuk, majd 100 ml metanolt adtunk az elegyhez és 0-5 °C-on 1 órán át kevertettük. A kivált anyagot szűrtük, majd még egy lépésben tisztítottuk, 10 ml forró víz valamint 50 ml metanol hozzáadásával. A szilárd terméket szűrtük, szárítottuk, 5,0 g (53%) 3-fenilpropidronsav dinátrium só dihidrátot (16-Na) kaptunk sárga porként, >99%-os hatóanyag tartalommal.

³¹P NMR (D₂O) δ : 18,3; ¹³C NMR (D₂O) δ : 30,2 (t, $J = 6,7$, ArCH₂CH₂), 36,1 (s, ArCH₂CH₂), 74,2 (t, $J = 134,7$, PCP), 126,1 (s, C₄), 128,6 (s, C₂*), 128,8 (s, C₃*), 143,2 (s, C₁), *felcserélhető. Op: >300 °C.

3-Fenilpropidronsav dinátrium só dihidrát (16-Na) előállítása 3-fenilpropionsav-kloridból (13) kiindulva foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával metánszulfonsavban (8. táblázat 4. sor)

10,5 ml metánszulfonsavhoz kevertetés közben hozzáadtunk 3,7 ml (0,025 mol) 3-fenilpropionsav-kloridot (13) és 4,3 g (0,053 mol) foszforosavat. Ezt követően hozzácepegettünk 4,8 ml (0,055 mol) foszfor-trikloridot, majd a reakcióelegyet 85 °C-on 24 órán át kevertettük. A reakcióelegy feldolgozása (hidrolízis, pH-állítás, kristályosítás, tisztítás) a fent ismertetett módon történt. Termékként 4,0 g (43%) 3-fenilpropidronsav dinátrium só dihidrátot (16-Na) kaptunk világos sárga porként, >99%-os hatóanyag tartalommal.

^{31}P NMR (D_2O) δ : 18,3.

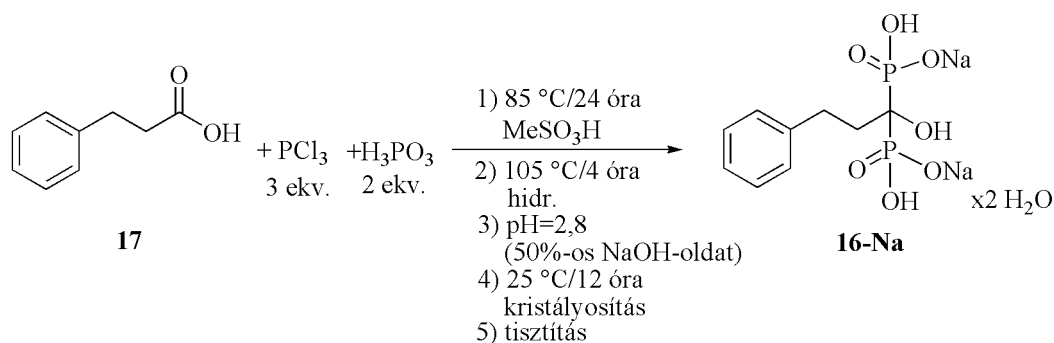
Mononátrium-alendronát-trihidrát (19) előállítása foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával szulfolánban (9. táblázat 8. sor)

10,0 g szulfolánt olvadáspontjáig melegítettünk, majd ehhez 2,6 g (0,025 mol) γ -amino-vajsavat (18) és 4,3 g (0,053 mol) foszforosavat adtunk szobahőmérsékleten kevertetés mellett. Ezt követően hozzácepegettünk 7 ml (0,080 mol) foszfor-trikloridot. Az elegyet 75 °C-on 3 órán át kevertettük, gáz fejlődött és fehér ragacsos anyag keletkezett, mely a reakció végére besárgult. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtöttük, majd 22 ml vízzel hidrolizáltuk, sósav gáz fejlődését tapasztaltuk, a fehér ragacsos anyag feloldódott, sárga oldatot kaptunk. A hidrolízist követően az elegyet 105 °C-on 3 órán át kevertettük, majd 50%-os nátrium-hidroxid oldattal a pH-t 4,3-ra állítottuk. Szobahőmérsékleten 12 órán át, 0-5 °C-on 1 órán keresztül kevertettük. A kivált terméket (4,8 g nyers termék) szűrtük és szárítottuk. A száraz terméket vizes átkristályosítással tisztítottuk. A nyers terméket négyszeres mennyiségű vízben feloldottuk forrón, majd hagytuk lehűlni az oldatot. A kivált anyagot szűrtük, szárítottuk. 4,2 g (52%) 99% tisztaságú mononátrium-alendronát-trihidrát (19) jutunk fehér porként.

^{31}P NMR (D_2O) δ : 17,9, δ [32]:18,0; ^{13}C NMR (D_2O) δ : 73,6 (t, $J= 134,7$ Hz, PCP), 40,3 (s, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30,7 (s, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 22,3 (t, $J= 6,7$ Hz, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), δ [30]: 74,3 (t, $J= 135$ Hz, PCP), 40,8 (s, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31,4 (s, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 23,0 (t, $J= 6,6$ Hz, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Op: 255 °C-on bomlik, Op [30]: 257-262,5 °C.

5. Összefoglalás

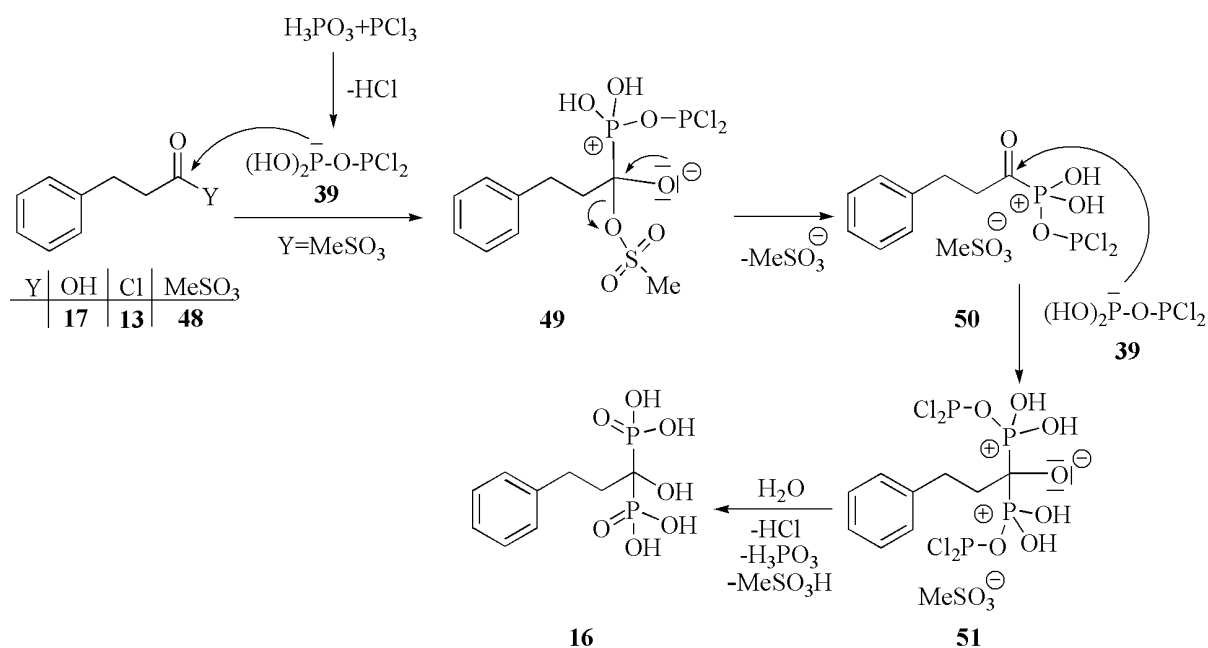
A benzidronát (**46**) előállítása során a foszforossv eltérő viselkedését tapasztaltuk a többi korábban vizsgált dronát szintézisében játszott szerepétől (2.6. fejezet) [44, 46], ezért munkám során egy hasonló oldalláncú újabb dronát, a 3-fenilpropidronát (**16-Na**) előállítását tanulmányoztuk, melyre egy új, hatékony és jó termelést biztosító szintézis utat dolgozunk ki. A reakciókat 3-fenilpropionsavból/savkloridból kiindulva, foszfor-triklorid és foszforossv felhasználásával végeztük metánszulfonsavban.



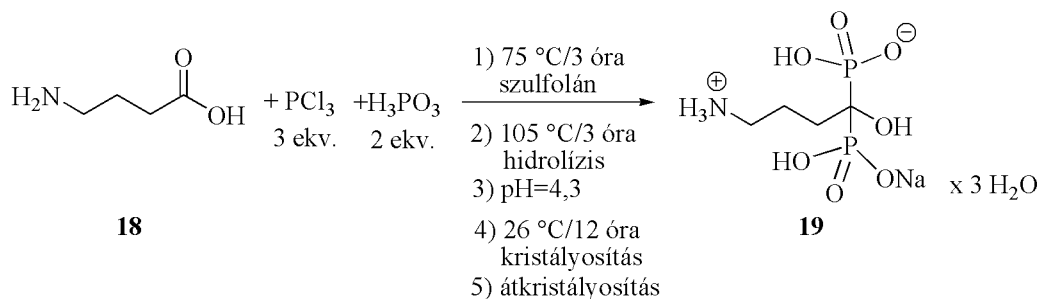
A legjobb eredményt abban az esetben kaptuk, amikor a foszfor-triklorid és foszforossv reagenseket 3:2 molarányban használtuk, a termelés >99% tisztaság mellett 53%-os volt, ami a biszfoszfónatok szintézise esetén jónak mondható. A terméket (**16-Na**) dinátrium só dihidrát formájában kaptuk meg. Mintáink tisztaságát valamennyi esetben potenciometriás titrálással határozták meg. A méréshez szükséges analitikai tisztaságú standardot (**16**) Michaelis-Arbuzov-reakcióval állítottuk elő.

A 3-fenilpropidronát (**16-Na**) esetén bizonyítottuk a foszforossvnak a reakcióra gyakorolt pozitív hatását. Ezt a hatást a (HO)₂P-O-PCl₂ (**39**) intermedier fellépésével magyaráztuk. Megállapítható, hogy az aktív karbonsav származékok (**13** és **48**) képzéséhez 1 ekvivalens foszfor-triklorid szükséges. A vegyes-anhidrid (**48**) létrejöhet a kiindulási karbonsav (**17**) és a reakció során képződő metánszulfonsav-klorid, valamint az esetlegesen képződő savklorid (**13**) és metánszulfonsav reakciójából. További 2 ekvivalens foszfor-trikloridra és 2 ekvivalens foszforossvra van szükség a két (HO)₂P-O-PCl₂ (**39**) anhidrid képzéséhez, tehát az optimális molarány a 3:2 foszfor-triklorid : foszforossv. Bizonyos esetekben feltehetően maga a kiindulási karbonsav (**17**) is reakcióba léphet, képes reagálni **39** foszfor-trikloridból és foszforossvból képződő (HO)₂P-O-PCl₂ reagenssel.

A 3-fenilpropionsav-kloridból (**13**) kiinduló szintézisek során kapott eredményeket figyelembe véve pedig megállapítottuk, hogy a szintézis főbb intermediere feltehetőleg a vegyes-anhidrid (**48**), a savklorid (**13**) képződésének kisebb szerepe van a reakció során.



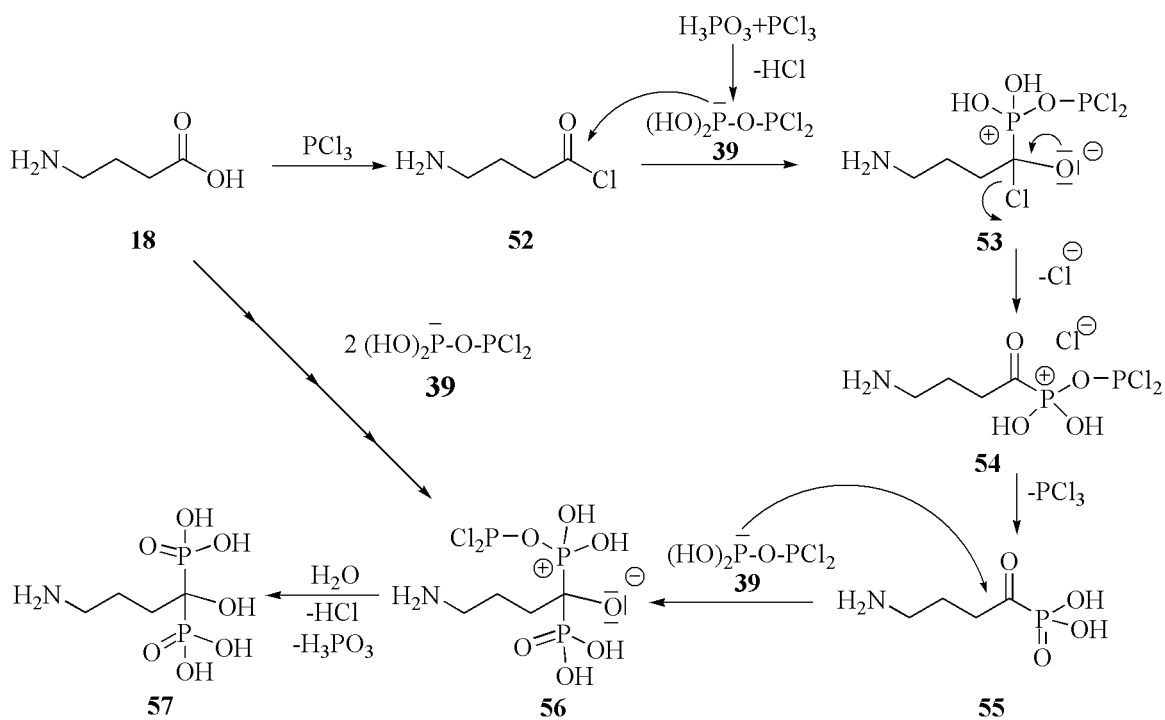
A munka második részében, a pamidronsav esetén tapasztaltakat – miszerint az alkalmazott foszfor-triklorid : foszforössav optimális aránya függ az adott oldószertől – egy újabb vegyületen is bizonyítottuk. Mononátrium-alendronát-trihidrát (**19**) szintézisét szulfolánban a foszfor-triklorid és foszforössav különböző molarányú felhasználásával vizsgáltuk.



A legjobb eredményt (termelés 52%, a tisztaság pedig 99%) a 3:2 foszfor-triklorid : foszforössav molarány esetén kaptuk.

Tehát a foszforössav termelésre gyakorolt pozitív hatása ebben az esetben is jelentkezett. Ennek feltételezett magyarázata a $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ (**39**) reagens képződése. A reakció során a savklorid (**52**) képzéshez 1 ekvivalens foszfor-triklorid szükséges, továbbá a reaktív ágens (**39**) létrejöttéhez pedig 1:1 molarányban szükséges a foszfor-triklorid és a

foszforossav, és mivel a szintézishez 2 addukt (**39**) szükséges, belátható, hogy az optimális mólarány 3:2 foszfor-triklorid : foszforossav. Ebben az esetben is szintén elképzelhető, hogy a karbonsav (**18**) reagál 2 ekvivalens anhidrid típusú intermediérral (**39**), mivel a 2:2 foszfor-triklorid : foszforossav mólarány esetén is viszonylag magas, 46%-os termelést értünk el.



6. Irodalomjegyzék

- [1] H. Fleisch, R. G. G. Russell, F. Straumann; *Nature*, **1966**, *212*, 901-903.
- [2] N. Menschutkin; *Eur. J. Org. Chem.*, **1865**, *133*, 317-320.
- [3] H. von Baeyer, K. A. Hofmann; *Chem. Ber.*, **1897**, *30*, 1975.
- [4] W. S. Rolf, M. Irene; *Pharm. World Sci.*, **1998**, *20*, 206-213.
- [5] R. G. G. Russel; *Bone*, **2011**, *49*, 2-19.
- [6] L. Widler, K. A. Jaeggi, M. Glatt, K. Müller, R. Bahmann, M. Bisping, A. R. Born, R. Cortesi, G. Guiglia, H. Jeker, R. Klein, U. Ramseier, J. Schmid, G. Schreiber, Y. Seltenmeyer, J. R. Green; *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3721-3738.
- [7] R. G. G. Russel; *Pediatrics*, **2007**, *119*, 150-162.
- [8] H. R. Hudson, N. J. Wardle, S. W. A. Blight, I. Greiner, A. Grün, Gy. Keglevich; *Mini Rev. Med. Chem.*, **2012**, *12*, 313-325.
- [9] J. Fischer, C. R. Ganellin; *Analogue-based Drug Discovery*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**, 371-384.
- [10] K. Gyires, Zs. Fürst; *Farmakoterápia, Medicina*, Budapest, **2008**, 243-251.
- [11] S. Ghosh, J. M. W. Chan, C. R. Lea, G. A. Meints, J. C. Lewis, Z. S. Tovian, R. M. Flessner, T. C. Loftus, I. Bruchhaus, H. Kendrick, S. L. Croft, R. G. Kemp, S. Kobayashi, T. Nozaki, E. Oldfield; *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 175-187.
- [12] M. B. Martin, J. S. Grimley, J. C. Lewis, H. T. Heath, B. N. Bailey, H. Kendrick, V. Yardley, A. Caldera, R. Lira, J. A. Urbina, S. N. J. Moreno, R. Docampo, S. L. Croft, E. Oldfield; *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 909-916.
- [13] J. Agapkina, D. Yanvarev, A. Anisenko, S. Korolev, J. Vepsäläinen, S. Kochetkov, M. Gottikh; *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *73*, 73-82.
- [14] T. Wenger; *A makroszkópos és mikroszkópos anatómia alapjai*, Semmelweis kiadó, Budapest, **2008**, 30.
- [15] M. J. Rogers, J. C. Frith, S. P. Luckman, F. P. Coxon, H. L. Benford, J. Mönkkönen, S. Auriola, K. M. Chilton, R. G. G. Russel; *Bone*, **1999**, *24*, 73S-79S.
- [16] M. J. Rogers, J. C. Crockett, F. P. Coxon, J. Mönkkönen; *Bone*, **2011**, *49*, 34-41.
- [17] R. G. G. Russel, M. J. Rogers; *Bone*, **1999**, *25*, 97-106.
- [18] <http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/>
- [19] G. R. Kieczkowski, R. B. Jobson, D. G. Melillo, D. F. Reinhold, V. J. Grenda, I. Shinkai; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8310-8312.
- [20] D. A. Nicholson, H. Vaughn; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3843-3845.

- [21] A. Grün, G. I. Molnár, B. Bertók, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Heteroatom Chem.*, **2009**, *20*, 350-354.
- [22] L. M. Nguyen, E. Niesor, C. L. Bentzen; *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1426-1433.
- [23] G. M. Kosolapoff; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1500-1501.
- [24] D. R. Magnin, J. K. Dickson, J. V. Logan, R. M. Lawrence, Y. Chen, R. B. Sulsky, C. P. Ciosek, S. A. Biller, T. W. Harrity; *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2596-2605.
- [25] M-P. Teulade, P. Savignac, E. E. Aboujaoude, S. Lietge, N. J. Collignon; *Organomet. Chem.*, **1986**, *304*, 283-300.
- [26] C. Li, C. Yuan; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1515-1516.
- [27] D. V. Yanvarev, A. N. Korovina, N. N. Usanov, S. N. Kochetkov; *Rus. J. Bioorg. Chem.*, **2012**, *38*, 224-229.
- [28] J. Agapkina, D. Yanvarev, A. Anisenko, S. Korolev, J. Vepsäläinen, S. Kochetkov, M. Gottikh; *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *73*, 73-82.
- [29] G. R. Kieczkowski, D. G. Melillo, R. B. Jobson; Patent: US 4922007, **1990**.
- [30] G. R. Kieczkowski, R. B. Jobson, D. G. Melillo, D. F. Reinhold, V. J. Grenda, I. Shinkai; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8310-8312.
- [31] K. Dabak, A. E. Ozarslan, F. Sahbaz, T. Aslan; Patent: WO 02/090367, **2002**.
- [32] Gy. Keglevich, A. Grün, R. Kovács, S. Garadnay, I. Greiner; *Curr. Org. Synth.*, **2013**, *10*, 640-644.
- [33] V. N. B. R. Mandava, R. K. S. Setty, N. Manne; Patent: US 2007/0142636, **2007**.
- [34] G. P. Singh, H. S. Jadhav, N. V. Maddireddy, D. Srivastava; Patent: WO 2007/010556, **2007**.
- [35] A. W. Czarnik; Patent: US 2009/0118238, **2009**.
- [36] T. O'Ceallaigh; Patent: WO 2007/056417, **2007**.
- [37] G. Xu, Y. Xie, X. Wu; *Org. Prep. Proc. Int.*; **2004**, *36*, 185-187.
- [38] Gy. Keglevich, A. Grün, K. Aradi, S. Garadnay, I. Greiner; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2744-2746.
- [39] S. Garadnay, A. Grün, Gy. Keglevich, J. Neu; *Magyar szabadalmi bejelentés*, HUP1100071, **2011**, *Chem. Abstr.*, **2011**, *157*, 356874.
- [40] Gy. Keglevich, A. Grün, R. Kovács, K. Koós, B. Szolnoki, S. Garadnay, J. Neu, L. Drahos, I. Greiner; *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2012**, *9*, 345-351.
- [41] R. Kovács, D. I. Nagy, A. Grün, Gy. T. Balogh, S. Garadnay, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2013**, *10*, 733-737.

- [42] R. Kovács, D. I. Nagy, A. Grün, S. Garadnay, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Lett. Org. Chem.*, **2014**, *11*, 368-373.
- [43] R. Kovács, O. Németh, A. Grün, S. Garadnay, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Heteroatom Chem.*, **2014**, *25*, 186-193.
- [44] A. Grün, R. Kovács, D. I. Nagy, S. Garadnay, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2015**, *12*, 78-84.
- [45] R. Kovács, A. Grün, S. Garadnay, I. Greiner, Gy. Keglevich; *Green Proc. Synth.*, **2014**, *3*, 111-116.
- [46] D. I. Nagy, *Benzidronát szintézisének vizsgálata, Diplomamunka*, SzKT Tanszék BME, **2014**.
- [47] Gy. Keglevich, A. Grün, I. G. Molnár, I. Greiner; *Heteroatom Chem.*, **2011**, *22*, 640-648.
- [48] C. K. Zacharis, P. D. Tzanavaras; *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2008**, 483.