



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar  
Oláh György Doktori Iskola

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

---

**Az oldószerek és adalékok szerepe a biszfoszfonsav alapú  
gyógyszerhatóanyagok szintézisében**

**SÓREGI-NAGY DÁVID ILLÉS**

Témavezető: **Dr. Grün Alajos**, egyetemi docens

Társtémavezető: **Dr. Keglevich György**, tanszékvezető egyetemi tanár

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Szerves Kémia és Technológia Tanszék  
Budapest, 2019

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőimnek, *Dr. Keglevich György* egyetemi tanárnak, aki lehetővé tette, hogy a PhD fokozatom megszerzéséhez szükséges munkát elvégezhessem a kutatócsoportjában, és az ahhoz szükséges anyagi háttérrel megteremtette és *Dr. Grün Alajos* egyetemi docensnek, aki a mindennapi munkám során folyamatosan a segítségemre volt. Hálával tartozom áldozatos munkájukért, hasznos tanácsaikért és állandó segítségükért.

Köszönettel tartozom *Dr. Greiner István* kutatási igazgatónak és a *Richter Gedeon Nyrt.-nek* a kutatáshoz nyújtott anyagi támogatásért, illetve *Garadnay Sándor* osztályvezetőnek, hogy lehetővé tette az előrehaladásomhoz elengedhetetlen, potenciometriás sav-bázis titrálások elvégzését.

Köszönöm hallgatóimnak, *Lévay Krisztinának*, *Németh Orsolyának*, *Pavela Olivérnek*, *Sinkovics Júliának* és *Varga Viktóriának* a laborban elvégzett rengeteg munkát, amellyel hozzájárultak a dolgozatban szereplő eredmények létrejöttéhez.

Köszönet illeti *Igricz Tamást* és *Dr. Szolnoki Beát* a termikus vizsgálatok elvégzéséért.

Köszönettel tartozom kollégáimnak *Dr. Kovács Ritának*, hogy elmélyítette a preparatív szerves kémiai ismereteimet; *Dr. Bálint Erikának*, *Dr. Kiss Nóra Zsuzsának*, *Dr. Bagi Péternek*, *Dr. Kovács Tamarának*, *Tajti Ádámnak*, *Csuka Anitának* és a laboratórium összes dolgozójának, amiért kérdéseimmel bátran fordulhattam hozzájuk.

Köszönöm *Dr. Mucsi Zoltánnak* a kvantumkémiai számítások elvégzését és azok értékelését.

Hálával tartozom Szüleimnek és Családomnak, hogy életem és tanulmányaim során mindvégig támogattak és segítettek céljaim elérésében, biztosították a megfelelő háttérrel tanulmányaim elvégzéséhez. Külön szeretném megköszönni Édesanyámnak, *Patkós Magdolnának*, hogy mindig erős kézzel fogott és a megfelelő irányba terelt. Köszönettel tartozom feleségemnek, *Dr. Sőregi-Nagy Emesének* a munkám és az értekezésem megírása során nyújtott türelméért, segítségéért és tanácsaiért. Végül szeretném megköszönni feleségem családjának is az elmúlt években kapott segítséget és támogatást.

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>1.</b>	<b>BEVEZETÉS.....</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.</b>	<b>BISZFOSZFONÁTOK SZERKEZETE, TÖRTÉNETE ÉS ALKALMAZÁSUK .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.</b>	<b>BISZFOSZFONÁTOK BIOLÓGIAI HATÁSA, SZERKEZET-HATÁS ÖSSZEFÜGGÉSEK ...</b>	<b>12</b>
<b>2.3.</b>	<b>AZ A-HIDROXI-METILÉNBI SZFOSZFONSAVAK ÁLTALÁNOS ELŐÁLLÍTÁSI LEHETŐSÉGEI.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4.</b>	<b>AZ ÉRTEKEZÉS SZEMPONTJÁBÓL JELENTŐS BISZFOSZFONSAV-SZÁRMAZÉKOK „DIREKT” ELŐÁLLÍTÁSI LEHETŐSÉGEI KÜLÖNBÖZŐ OLDÓSZEREKBE N.....</b>	<b>20</b>
2.4.1.	Reakciók metánszulfonsavban .....	21
2.4.2.	Dronsav-származékok szintézise aromás oldószerekben.....	26
2.4.3.	Dronsav-származékok előállítási lehetőségei szulfolánban.....	30
2.4.4.	Reakciók oldószer távollétében.....	33
2.4.5.	Eljárások ionos folyadékokban .....	37
2.4.6.	$\alpha$ -Hidroxi-metilénbiszfonsav-származékok előállítása egyéb oldószerekben...	39
2.4.7.	3-Fenilpropidronsav előállítása.....	43
<b>2.5.</b>	<b>MECHANISZTIKUS ELGONDOLÁSOK .....</b>	<b>44</b>
2.5.1.	Karbonsavak és foszfor-triklorid reakciói.....	44
2.5.2.	Karbonsavak/karbonsav-származékok és foszforosav reakciói .....	48
<b>2.6.</b>	<b>TANSZÉKI ELŐZMÉNYEK .....</b>	<b>53</b>
<b>3.</b>	<b>SAJÁT MUNKA .....</b>	<b>58</b>
<b>3.1.</b>	<b>ALENDRONÁT ELŐÁLLÍTÁSÁNAK TANULMÁNYOZÁSA SZULFOLÁNBA N ÉS IONOS FOLYADÉK JELENLÉTÉBE N.....</b>	<b>58</b>
3.1.1.	Alendronát szintézise metánszulfonsavban .....	58
3.1.2.	Alendronát előállítása szulfolánban .....	59
3.1.3.	Alendronát előállítása ionos folyadékok jelenlétében.....	60
3.1.4.	Reakciómechanizmusok összehasonlítása – MSzS/Szulfolán/IF adalék.....	64
<b>3.2.</b>	<b>PAMIDRONSAV SZINTÉZISÉNEK VIZSGÁLATA IONIOS FOLYADÉK JELENLÉTÉBE N</b>	<b>65</b>
<b>3.3.</b>	<b>AZ IBANDRONÁT SZINTÉZISÉNEK MEGVALÓSÍTÁSA OLDÓSZER TÁVOLLÉTÉBE N, SZULFOLÁNBA N ÉS IONOS FOLYADÉK JELENLÉTÉBE N .....</b>	<b>68</b>
3.3.1.	Ibandronát szintézise szulfolánban .....	68
3.3.2.	Ibandronát előállítása oldószermentes körülmények között .....	69
3.3.3.	Ibandronát szintézise IF jelenlétében .....	70
<b>3.4.</b>	<b>ZOLEDRONSAV ELŐÁLLÍTÁSA KÜLÖNFÉLE OLDÓSZEREKBE N.....</b>	<b>73</b>

3.4.1.	A zoledronsav MSzS-ban történő előállításáa .....	73
3.4.2.	A zoledronsav szulfolánban és IF jelenlétében történő szintézisének végrehajtása	74
3.4.2.1.	Zoledronsav szintézisének megvalósítása szulfolánban .....	74
3.4.2.2.	Zoledronsav előállítása IF jelenlétében.....	75
3.4.3.	Zoledronsav szintézisének vizsgálata szulfolán és IF adalék egyidejű alkalmazásával .....	76
<b>3.5.</b>	<b>RISEDRONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁNAK VIZSGÁLATA KÜLÖNFÉLE OLDÓSZEREKBEK ...</b>	<b>77</b>
3.5.1.	Kiegészítés a risedronsav MSzS-ban történő előállításához.....	77
3.5.2.	Risedronsav szintézise szulfolánban és IF jelenlétében.....	78
3.5.2.1.	Risedronsav előállítása szulfolánban .....	78
3.5.2.2.	Risedronsav szintézisének megvalósítása IF jelenlétében, illetve szulfolán és IF keverékében .....	79
<b>3.6.</b>	<b>IF-OK JELENLÉTÉBEN ELÉRT EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA .....</b>	<b>81</b>
<b>3.7.</b>	<b>3-FENILPROPIDRONÁT ELŐÁLLÍTÁSA METÁNSZULFONSAVBAN .....</b>	<b>85</b>
3.7.1.	3-Fenilpropidronsav standard előállításáa .....	85
3.7.2.	3-Fenilpropidronát szintézise MSzS-ban .....	86
3.7.3.	3-Fenilpropidronát előállításának vizsgálata szulfolánban .....	90
3.7.4.	3-Fenilpropidronát képződésének feltételezett mechanizmusa.....	91
<b>4.</b>	<b>KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA .....</b>	<b>95</b>
<b>4.1.</b>	<b>ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK .....</b>	<b>95</b>
<b>4.2.</b>	<b>AZ ELŐÁLLÍTOTT VEGYÜLETEK PONTOS TERMÉKFORMÁJÁNAK MEGÁLLAPÍTÁSA .....</b>	<b>95</b>
4.2.1.	Alendronsav ( <b>19</b> )/alendronát ( <b>19Na</b> ) .....	95
4.2.2.	Pamidronsav ( <b>17</b> ) .....	98
4.2.3.	Ibandronsav ( <b>21</b> )/Ibandronát ( <b>21Na</b> ) .....	98
4.2.4.	Zoledronsav ( <b>23</b> ) .....	100
4.2.5.	Risedronsav ( <b>25</b> ) .....	101
4.2.6.	3-Fenilpropidronsav ( <b>30</b> )/3-fenilpropidronát ( <b>30Na</b> ) .....	103
<b>4.3.</b>	<b>AZ ELŐÁLLÍTOTT VEGYÜLETEK SZINTÉZISEINEK PONTOS LEÍRÁSA .....</b>	<b>105</b>
4.3.1.	Standardok előállításáa és irodalmi reprodukciók .....	105
4.3.1.1.	3-Fenilpropidronsav ( <b>30</b> ) standard előállításáa Michaelis-Arbuzov reakcióval .....	105
4.3.1.2.	Ibandronsav ( <b>21</b> ) standard előállításáa sósavas átkristályosítással .....	106
4.3.1.3.	Alendronsav mononátrium só trihidrát ( <b>19Na</b> ) szintézisének reprodukciója (Singh) .....	107
4.3.1.4.	Alendronsav mononátrium só trihidrát ( <b>19Na</b> ) szintézisének reprodukciója (Patel).....	107
4.3.1.5.	Alendronsav mononátrium só trihidrát ( <b>19Na</b> ) szintézisének reprodukciója (Li) .....	107

4.3.1.6.	Risedronsav mononátrium só hemi(pentahidrát) ( <b>25Na</b> ) szintézisének reprodukciója .....	108
4.3.2	Előiratok a különféle dronát képződésekre .....	109
4.3.2.1.	Alendronsav mononátrium só trihidrát ( <b>19Na</b> ) előállítása $\gamma$ -aminovajsavból ( <b>18</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval MSzS-ban.....	109
4.3.2.2.	Alendronsav mononátrium só trihidrát ( <b>19Na</b> ) előállítása $\gamma$ -aminovajsavból ( <b>18</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval szulfolánban .....	109
4.3.2.3.	Alendronsav mononátrium só trihidrát ( <b>19Na</b> ) szintézise $\gamma$ -aminovajsavból ( <b>18</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval szulfolán és IF adalék keverékében (A), illetve egyedül IF adalék jelenlétében (B) .....	110
4.3.2.4.	Pamidronsav ( <b>17</b> ) előállítása $\beta$ -alaninból ( <b>16</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval [bmim][PF <sub>6</sub> ] jelenlétében.....	110
4.3.2.5.	Ibandronsav dinátrium só ( <b>21Na</b> ) előállítása <i>N</i> -metil- <i>N</i> -pentil- $\beta$ -alanin•HCl-ből ( <b>20</b> ) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforossav felhasználásával szulfolánban.....	111
4.3.2.6.	Ibandronsav dinátrium só ( <b>21Na</b> ) előállítása <i>N</i> -metil- <i>N</i> -pentil- $\beta$ -alanin•HCl-ből ( <b>20</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval oldószer távollétében.....	111
4.3.2.7.	Ibandronsav dinátrium só ( <b>21Na</b> ) előállítása <i>N</i> -metil- <i>N</i> -pentil- $\beta$ -alanin•HCl-ből ( <b>20</b> ) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforossav felhasználásával [bmim][BF <sub>4</sub> ] IF jelenlétében .....	112
4.3.2.8.	Zoledronsav dihidrát ( <b>23</b> ) előállítása imidazolilecetsavból ( <b>22</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval MSzS-ban .....	112
4.3.2.9.	Zoledronsav dihidrát ( <b>23</b> ) előállítása imidazolilecetsavból ( <b>22</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval szulfolánban.....	112
4.3.2.10.	Zoledronsav dihidrát ( <b>23</b> ) szintézise imidazolilecetsavból ( <b>22</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval IF adalék jelenlétében (A), illetve szulfolán és IF adalék keverékében (B).....	113
4.3.2.11.	Risedronsav monohidrát ( <b>25</b> ) előállítása 3-piridilecetsavból ( <b>24</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal MSzS-ban (41. táblázat/6. sor).....	113
4.3.2.12.	Risedronsav monohidrát ( <b>25</b> ) előállítása 3-piridilecetsavból ( <b>24</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval szulfolánban.....	114
4.3.2.13.	Risedronsav monohidrát ( <b>25</b> ) szintézise 3-piridilecetsavból ( <b>24</b> ) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval IF adalék jelenlétében (A), illetve szulfolán és IF adalék keverékében .....	114
4.3.2.14.	3-Fenilpropidronsav dinátriumsó dihidrát ( <b>30Na</b> ) előállítása 3-fenilpropionsavból ( <b>80</b> ) kiindulva foszfor-trikloriddal és foszforossavval MSzS-ban.....	115
4.3.2.15.	3-Fenilpropidronsav dinátriumsó dihidrát ( <b>30Na</b> ) előállítása 3-fenilpropionsav-kloridból ( <b>28</b> ) kiindulva foszfor-triklorid és foszforossav felhasználásával MSzS-ban.....	115
4.3.2.16.	3-Fenilpropidronsav dinátriumsó dihidrát ( <b>30Na</b> ) előállítása 3-fenilpropionsavból ( <b>80</b> ) vagy 3-fenilpropionsav-kloridból ( <b>28</b> ) kiindulva, és P-reagensként pedig foszfor-trikloridot és foszforossavat használva szulfolánban .....	116
<b>5.</b>	<b>ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	<b>117</b>
<b>6.</b>	<b>TÉZISPONTOK .....</b>	<b>123</b>
<b>7.</b>	<b>KÖZLEMÉNYEK.....</b>	<b>125</b>
<b>7.1.</b>	<b>AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ ORIGINALIS KÖZLEMÉNYEK.....</b>	<b>125</b>

---

<b>7.2.</b>	<b>AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYÁBAN KÉSZÜLT ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK.....</b>	<b>126</b>
<b>7.3.</b>	<b>AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYÁHOZ SZOROSAN KAPCSOLÓDÓ TOVÁBBI ORIGINÁLIS KÖZLEMÉNYEK .....</b>	<b>126</b>
<b>8.</b>	<b>IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>127</b>
<b>8.1</b>	<b>PUBLIKÁCIÓK .....</b>	<b>127</b>
<b>8.2.</b>	<b>INTERNETRŐL SZÁRMAZÓ ÁBRÁK FORRÁSAI .....</b>	<b>133</b>
	<b>NYILATKOZAT .....</b>	<b>134</b>

**JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**


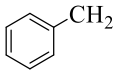
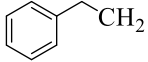
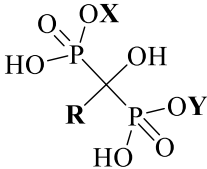
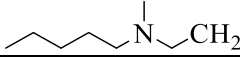
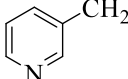
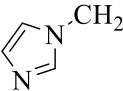
AD(Na)	alendronsav (alendronát)
ATP	adenozin-trifoszfát (10. ábra)
Bn	benzil
BP	biszfoszfónát
Bu	butil
[bmim][BF <sub>4</sub> ]	1-butil-3-metilimidazólium-tetrafluoroborát
[bmim][PF <sub>6</sub> ]	1-butil-3-metilimidazólium-hexafluorofoszfórát
CFU-GM	granulocita/makrofág kólonia képző egység (6. ábra)
ED <sub>50</sub>	hatásos dózis
Et	etil
[emim][EtSO <sub>3</sub> ]	1-etil-3-metilimidazólium-etilszulfát
FPP	farnezil-pirofoszfát (11. ábra)
GABA	γ-aminovajsav
GTPáz	guanozin trifoszfátáz (11. ábra)
IES	imidazol-1-ilecetsav
ID(Na)	ibandronsav (ibandronát)
IF	ionos folyadék (kivéve a publikációimnál (7. Fejezet): impakt faktor)
IPP	izopentil-difoszfát (11. ábra)
Pr	propil
M-CSF	makrofág kolónia stimuláló faktor (6. ábra)
MPA	<i>N</i> -metil- <i>N</i> -pentil-β-alanin
MSzS	metánszulfonsav
Ms <sub>2</sub> O	metánszulfonsav-anhidrid
MW	mikrohullám
<i>N</i> -BP	nitrogéntartalmú biszfoszfónátok (11. ábra)
PES	3-piridilecetsav
Ph	fenil
PD(Na)	pamidronsav (pamidronát)
RD(Na)	risedronsav (risedronát)
SzSH	szervetlen savhalogenid
T3P	propilfoszfonsav-anhidrid
TEBAC	benzil-trietil-ammónium-klorid
ZD(Na)	zoledronsav (zoledronát)

## 1. BEVEZETÉS

Kutatómunkámat 2011 szeptemberében, doktori munkámat pedig 2015 februárjában kezdtem el a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékének környezetbarát szintézisekkel és foszfortartalmú vegyületekkel foglalkozó kutatócsoportjában, *Dr. Keglevich György* egyetemi tanár és *Dr. Grün Alajos* egyetemi docens témavezetésével. Egy hosszabb idő óta folyó kutatómunkába kapcsolódtam be, melyet a Tanszék a Richter Gedeon Nyrt-vel, illetve annak dorogi gyáregységével együttműködve, *Dr. Greiner István* kutatási igazgató és *Garadnay Sándor* osztályvezető közreműködésével folytat. Munkám során az oldószerek és P-reagensek minőségének és arányának hatását tanulmányoztam az  $\alpha$ -hidroximetilénbiszfoszonsavak szintézise során. Feladatomból volt a reakciók mechanizmusának tanulmányozása, a körülmények optimalizálása, vagyis az ideális oldószer, reagensek és mólarányok megtalálása.

Kutatómunkámat az indokolta, hogy a harmadik generációs dronsavak széleskörű felhasználásnak örvendenek a csontbetegségek gyógyításában, ráadásul a hatóanyagok nagyértékű kemikáliák [1-4]. Az  $\alpha$ -hidroximetilénbiszfoszonsavak általános szerkezeti képletét, és a Tanszéken vizsgált biszfoszfonátokat az 1. táblázatban tüntettem fel.

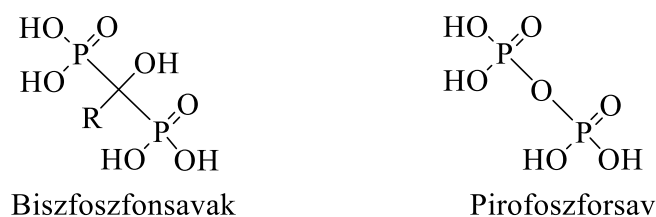
1. Táblázat A Tanszéken vizsgált biszfoszonsav-származékok szerkezete

	R	Név	X	Y
	CH <sub>3</sub>	Etidronát	Na	Na
		Fenidronát	Na	Na
		Benzidronát	Na	Na
		3-Fenil-propidronát	Na	Na
	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub>	Pamidronát Pamidronsav	Na H	H H
	H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Alendronát	Na	H
		Ibandronát	Na	Na
		Risedronsav	H	H
		Zoledronsav	H	H

## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1. BISZFOSZFONÁTOK SZERKEZETE, TÖRTÉNETE ÉS ALKALMAZÁSUK

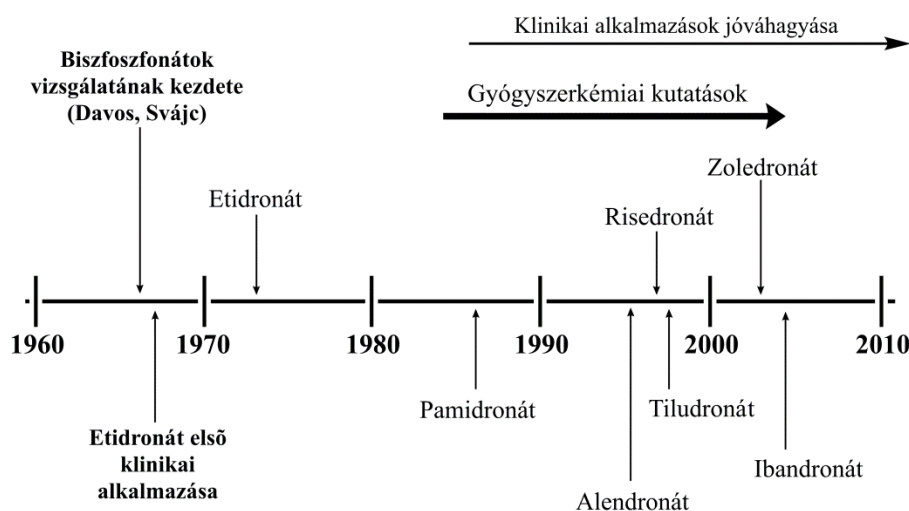
A biszfoszfonsavak két, öt vegyértékű, tetrakoordinált foszforatomot (pontosabban két foszfonát-csoportot), és egy P-C-P kötést tartalmazó vegyületek, melyek szerkezete jelentősen hasonlít a szervezetünkben is megtalálható, P-O-P egységet tartalmazó pirofoszforsav szerkezetéhez (1. ábra). A P-C-P kötés metabolikus stabilitást kölcsönöz a molekulának a P-O-P kötéssel szemben [5].



1. ábra

Biszfoszfonátok (dronátok) előállításával már a 19. század második felében is foglalkoztak. A vegyületcsalád tagjai közül az etidronát állították elő elsőként 1865-ben [6, 7]. Kezdetben korrózió gátlóként, vagy komplexképző ágensként használták őket - detergens szerű tulajdonságaikat kihasználva -, számos iparág területén, mint például a műtrágya-, textil-, kozmetikai és olajiparban, míg a mosószeripar vízlágyítóként hasznosította a vegyületeket, mivel gátolják a kalcium-karbonátok és foszfátok kicsapódását. Biológiai hatásukra az 1960-as években derült fény, elsőként az etidronát került forgalomba gyógyszerként a 70-es évek elején (2. ábra) [1, 2, 4, 8-10].

#### Biszfoszfonátok története

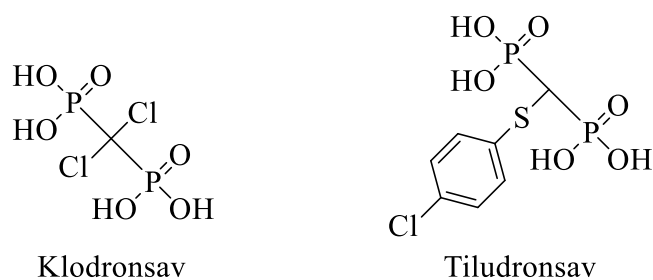


2. ábra [2]

A biszfoszfonsavak a két foszforatom között elhelyezkedő szénatomhoz (metilén-csoport) kapcsolódó helyettesítőkben térnek el egymástól. A biológiai hatást az

oldalláncok jelentősen befolyásolják. A legtöbb forgalomban lévő dronsav/dronát esetén a központi szénatomhoz hidroxilcsoport is kapcsolódik [1, 4].

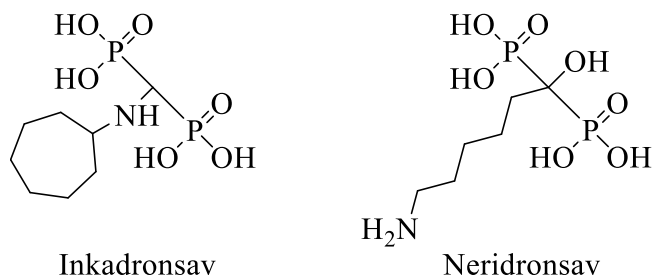
A biszfoszfonátok az oldalláncuktól függően három nagy csoportra oszthatók. Az első generációs biszfoszfonátok az oldalláncukban nitrogén atomot nem tartalmazó vegyületek, mint például az etidronát (1973) (1. táblázat), klodronsav (1986) és tiludronsav (1998) (3. ábra) [1, 4].



3. ábra

Ebbe a csoportba tartozik még többek között a Tanszéken vizsgált biszfoszfonátok közül a fenidronát, benzidronát és a 3-fenil-propidronát (1. táblázat), azonban ezeket nem alkalmazzák a gyógyászatban. Az első generációs biszfoszfonátok közül a klodronsavat és tiludronsavat a mai napig használják terápiás célokra. A csoport kedvezőtlen mellékhatásai miatt hamar megjelentek a második generációs korszerűbb biszfoszfonátok, melyek sokkal jobb mellékhatás profillal rendelkeznek [1, 4].

A második generációs biszfoszfonátok az *N*-alifás oldalláncot tartalmazó származékok, melyek az 1980-as évek közepétől kezdődően kerültek forgalomba. A csoportba tartozik a pamidronát (1987), alendronát (1993) és az ibandronát (1996) (1. táblázat), illetve a Tanszéken nem vizsgált dronátok közül az inkadronsav (1997) (amely a középső szén atomon nem tartalmaz hidroxilcsoportot) és a neridronsav (2002) (4. ábra). Ezen molekulák az első generációs társaikhoz képest nagyságrendekkel hatékonyabbnak bizonyultak [1, 4].

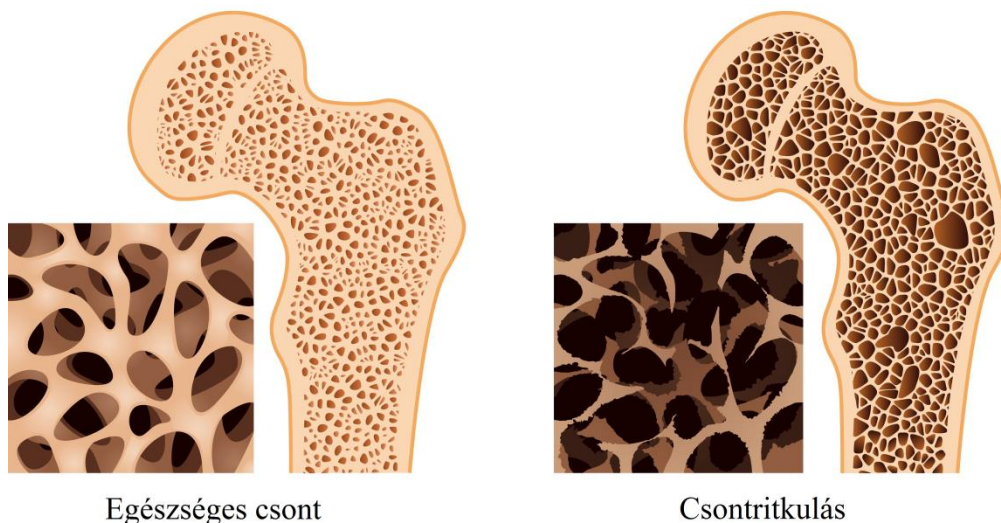


4. ábra

A vegyületcsalád leghatékonyabb tagjainak az oldalláncukban nitrogén atomot tartalmazó aromás helyettesítővel rendelkező, harmadik generációs biszfoszfonátok

bizonyultak, amelyek fő képviselői a risedronsav (1998) és zoledronsav (2000) (1. táblázat) [1, 4].

Jelenleg már egyetlen származék sem áll szabadalmi oltalom alatt, és a generikumok forgalomba kerülése óta egyre több indikációban fedezik fel kedvező hatásaikat. Elsőként a csontszövetet érintő, illetve abból kiinduló daganatos megbetegedésekhez kapcsolódó terápiákban alkalmazták őket, azonban manapság az egyik fő felhasználási terület a posztmenopauzás oszteoporózis (csonttritkulás) kezelése, de a Paget-kór és tumor-indukált hiperkalcémia kezelésére is alkalmazzák a vegyületeket, és újabban egyre több adat szól a direkt daganatellenes (mell, prosztatata, vese, myleoma multiplex) hatásukról is. Használják még őket a rheumatoid arthritis és osteoarthritis (különböző ízületi gyulladások) kezelésére is [2-4]. Ezek a krónikus kórképek, napjaink súlyos betegségei, melyek közül számos esetben a csontok ásványi anyag sűrűsége csökken, így törékennyé válnak, már csekély erőhatásra is eltörhetnek. Az oszteoporózis világszerte több mint 200 millió embert érint, Magyarországon kb. 800 ezer-1 millió főre becsülhető a betegek száma, akiknek a kétharmada nő, egyharmada férfi. Világszerte évente kb. 9 millió csonttritkulásra visszavezethető csonttörés történik [11]. Az 5. ábra egy egészséges személy, illetve egy csonttritkulásban szenvedő beteg csontszövetét szemlélteti.

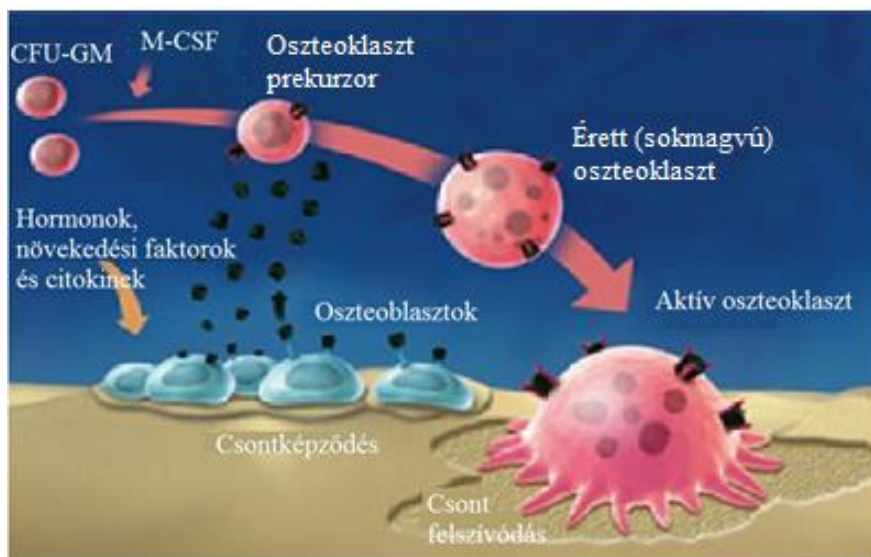


5. ábra [Á1]

A legújabb kutatások szerint, parazitaellenes aktivitással is rendelkeznek, továbbá a HIV fertőzöttek terápiája során is alkalmazhatók, mivel csökkentik a HIV-vírus reverz-transzkriptáz enzimgátló gyógyszerek elleni rezisztenciáját [12-14]. Felhasználják őket az implantátumok körüli csontképzések során (ortopédia és fogászat), törésgyógyulás elősegítésére és az orvosi diagnosztika területén is [2].

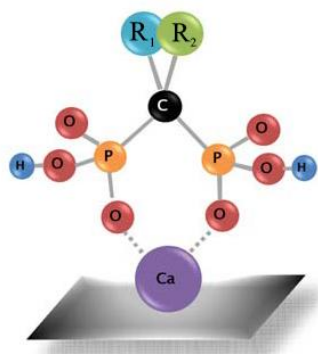
## 2.2. BISZFOSZONÁTOK BIOLÓGIAI HATÁSA, SZERKEZET-HATÁS ÖSSZEFÜGGÉSEK

A csontokat csontszövet építi fel, mely sejtekből és sejtközötti alapállományból áll. A csontok folyamatosan átalakulnak (feloldódnak és újraképződnek), nem inert anyagok. A csontszövetet alkotó sejtek az oszteoblasztok (csontépítő sejtek), oszteociták (oszteoblasztok inaktív formái) és az oszteoklasztok (csontfaló sejtek). Az oszteoblasztok a csontállomány felszínén helyezkednek el, a csontmátrix szerves alkotóelemeit termelik, de fokozatosan elveszítik aktivitásukat és inaktív sejtekké, oszteocitákká alakulnak. Az oszteoklasztok szintén a csontállomány felszínén helyezkednek el, az előregedett csontszövet lebontását segítő óriássejtek. A megfelelő csontállomány és csontszerkezet fenntartásában a sejtek összehangolt működése (egyensúly) kulcsfontosságú [15]. A csontképződés és a csontfelszívódás folyamatát a 6. ábra szemlélteti.



6. ábra [Á2]

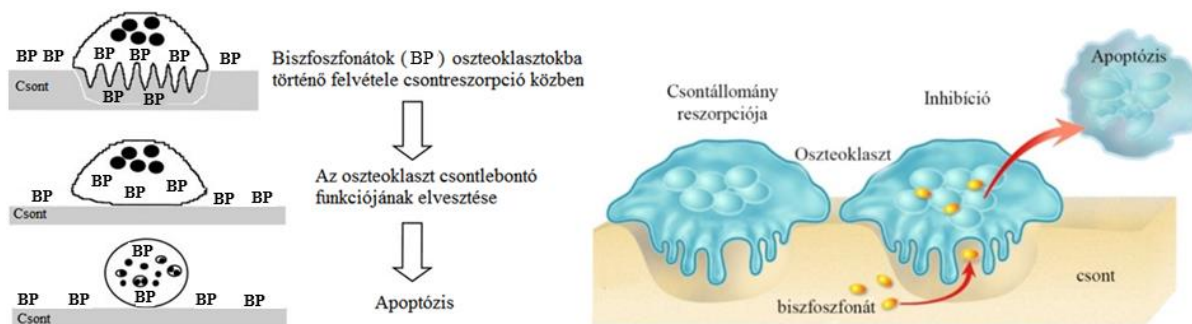
A biszfoszfonátok hidroxilcsoportjaik révén képesek komplexálni a  $\text{Ca}^{2+}$  ionokat, így nagy affinitást mutatnak a csontokat felépítő hidroxiapatit [ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ] kristályok felé, erőteljesen megkötődnek a csont felszínén, így meggátolják a kalcium szervezetből való kiürülését (7. ábra) [4, 9].



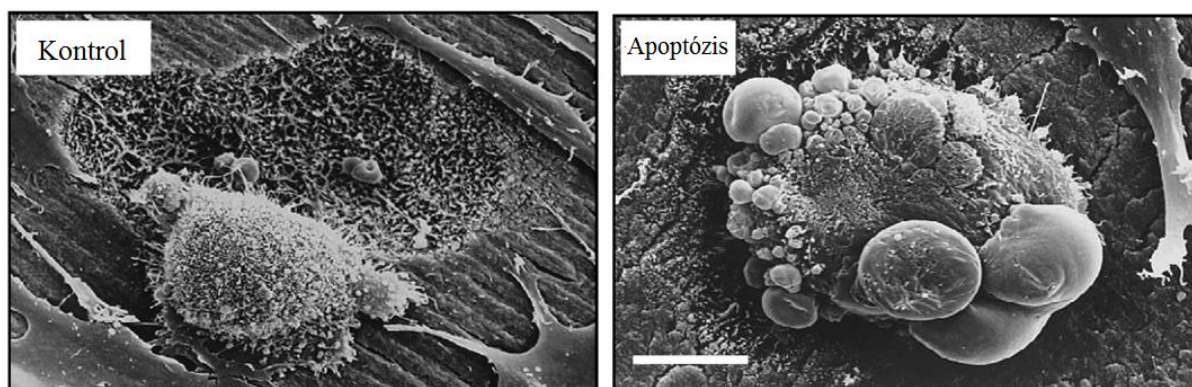
7. ábra [Á3]

A csontreszorpciót (csontfelszívódást) gátló hatás elengedhetetlen feltétele a P-C-P kötés jelenléte a molekulában. Monofoszfátok, illetve P-C-C-P vagy P-N-P kötést tartalmazó vegyületek nem rendelkeznek reszorpció gátló hatással [16].

A biszfoszfónátok közös tulajdonsága, hogy *"in vivo"* gátolják az oszteoklasztok hatását [1, 8, 11, 16, 17]. A vegyületek a csontokban felhalmozódnak, a kalcium-foszfát kristályokhoz való gyors és erélyes hozzákötődés után, meggátolják azok növekedését, aggregációját és kioldódását, tehát beavatkoznak a csontmineralizáció (csont ásványi anyag felvétele) folyamatába, ami előnytelen is lehet, például az etidronát esetén, mivel túlzottan gátolja azt. A biszfoszfónátok antireszorptív (csontbontást gátló) hatása nincs összhangban a hidroxapatit-hoz való affinitásuk erősségével, például a klodronát gyengébb affinitást mutat a hidroxapatit felé és mégis hatásosabb antireszorptív szer, mint az etidronát, tehát a vegyületek hatása nem pusztán „fizikai” mechanizmuson alapul. Kiderült, hogy a csontreszorpciót közvetlenül a csontszövet sejtjes elemire, az oszteoklasztokra hatva is gátolják. A biszfoszfónátok az oszteoklasztokba jutva annak apoptózist (programozott sejtelhalását) indukálják (8. és 9. ábra) [16-19, 20, 21].

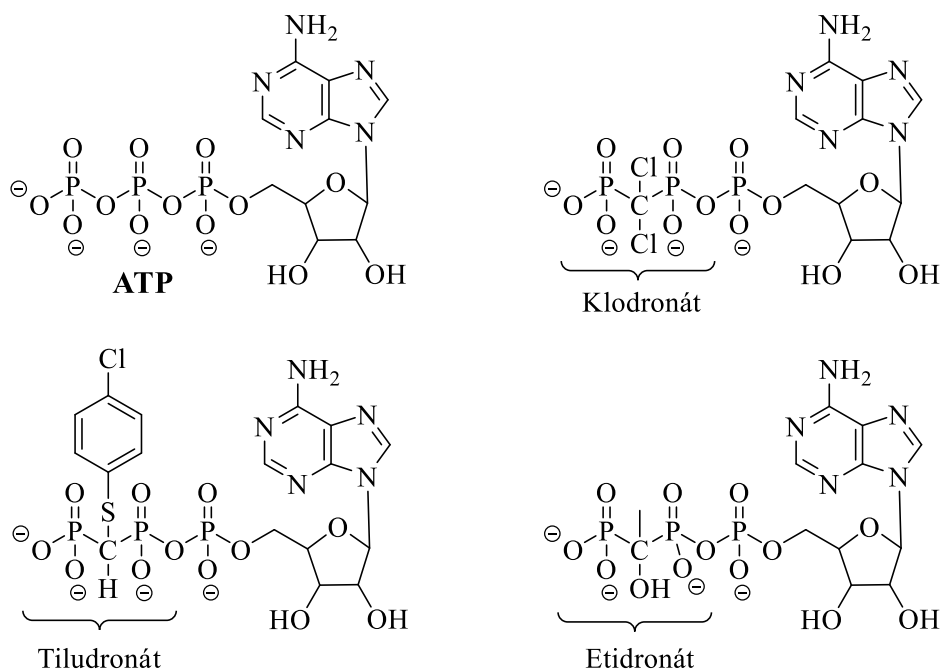


8. ábra [18, 19]



9. ábra [23]

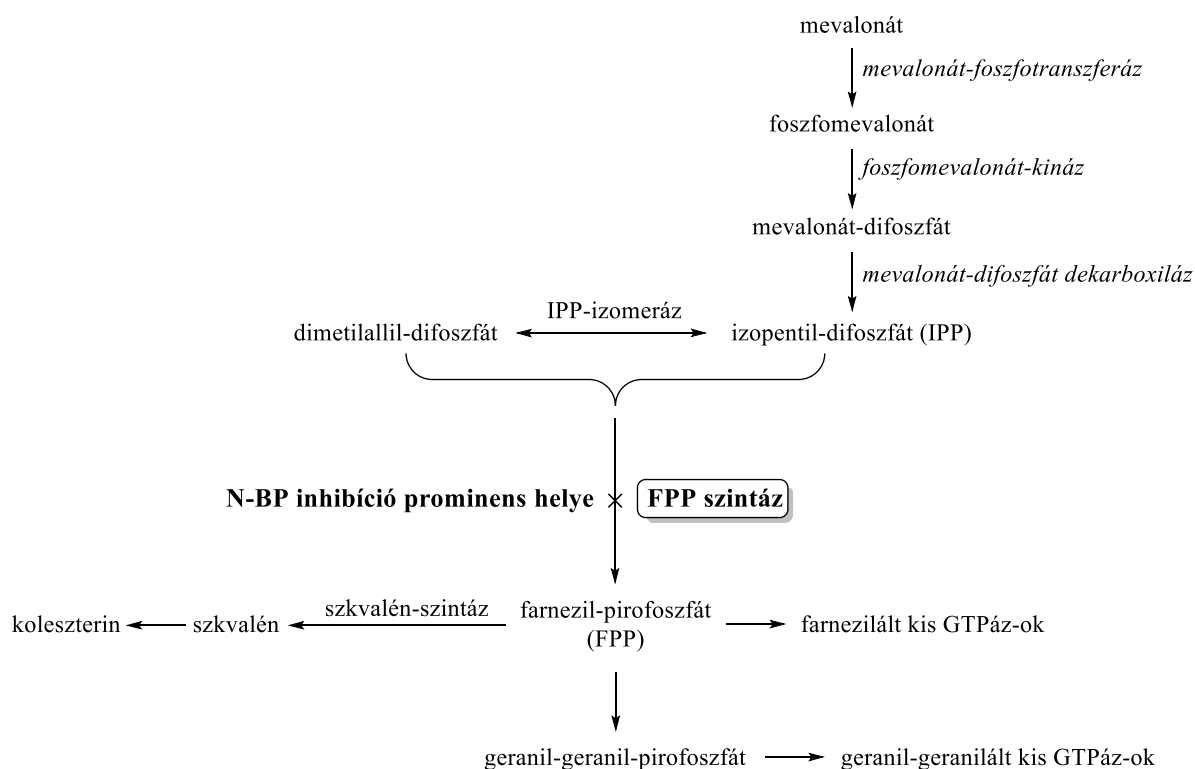
A celluláris hatás mechanizmusa az oldalláncuktól függően két csoportra osztható. Az oldalláncban nitrogént nem tartalmazó vegyületek alkalmazása során nem hidrolizálható adenosin-trifoszfát-analógok (ATP-analógok) keletkeznek (10. ábra), melyek összegyűlnek az oszteoklasztok citoplazmájában, és így gátolják a sejttanyagcseréhez szükséges enzimek működését, így citotoxikus hatásúak, és végeredményben apoptózist okoznak. Az oldalláncban *N*-atomot tartalmazó biszfoszfónatoknál ez a hatás elhanyagolható [2, 3, 11, 16, 17, 19, 22, 23].



10. ábra [23]

A nitrogéntartalmú biszfoszfónatok (*N*-BP) a mevalonát útvonal több enzimét is gátolják különböző mértékben, de a legfokozottabban a farnezil-pirofoszfát (FPP) szintetáz, meggátolva így a terpének és szteránvázis vegyületek bioszintézisét. A farnezil-pirofoszfát szükséges a fehérje prenilálás folyamatához, ami egy poszttranszlációs (fehérjeszintézis

utáni) módosítás, mely során farneziláció és geraniláció történik. (A farneziláció során  $C_{15}$  míg a geraniláció során  $C_{20}$ -as egységek kerülnek a fehérjék C terminálisán levő meghatározott cisztein oldalláncok -SH csoportjaira.) A folyamatot inhibeálva gátolt a kis guanozin trifoszfátok (GTPáz-ok) zavartalan működése, és ily módon zavart szenved az oszteoklaszt citoskeletonjának organizációja, illetve az extracelluláris adhézis fehérjék szintézise, így az oszteoklaszt nem tud a csontfelülethez kötődni, ami végül a csontreszorpció gátlását eredményezi (11. ábra) [2, 3, 11, 16, 17, 19, 22, 23].



11. ábra [17]

A vegyületcsalád tagjainak csontreszorpciót gátló hatása nagymértékben különbözik egymástól. Az újabban kifejlesztett származékok (2. és 3. generáció) lényegesen hatékonyabb csontreszorpció-gátlók, ezért az alkalmazott terápiás dózis, az adagolás és annak időtartama kedvezőbb a modernebb hatóanyagok esetén (2. táblázat) [11].

Biszfoszfonátok "per os" rosszul szívódnak fel. A bevételhez köthető szigorú előírások betartásával is csak az 1-10%-a hasznosul az alkalmazott dózishoz. A biológiai hasznosulás nagymértékben függ a bevétel, étkezéshez, folyadékbevitelhez viszonyított idejétől, mivel a többértékű kationokat, mint például kalciumot, magnéziumot, vasat vagy alumíniumot tartalmazó ételek és italok befolyásolják a biszfoszfonátok felszívódását. A legjobb felszívódás érdekében a bevételnek legalább 1 órával az első étkezést megelőzően kell megtörténnie. Az étkezéssel egyidejű vagy az annál 2 órával későbbi bevétel 90%, illetve

75%-kal rontja a biológiai hasznosulás mértékét. Előnyös tulajdonságaik mellett hátrányuk, hogy az erősen savas karakterüknek köszönhetően irritálják a gyomornyálkahártyát, és a nyelőcsőben is fekélyt okozhatnak, ezért bevételt követően legalább egy órán keresztül függőleges helyzetben kell tartózkodnia a páciensnek [4, 11, 16, 24-32].

**2. Táblázat** Biszfoszfonátok adagolása [4, 10, 11, 24-32].

BP	Adagolás	Kezelés időtartama	ED <sub>50</sub> (µg/kg)	Csontreszorpció gátló hatás
Etidronát	Mineralizációs zavar elkerülése miatt kis adagokban. Negyedévente 2 hétig 400 mg	3-4 év	19950	1
Klodronát	a, 300 mg/nap (hypercalcaemia kezelés) b, 1600 mg/nap (oszteoporózis)	a, Maximum 7 nap b, Optimális időtartamot nem állapítottak meg	1260	10-szeres
Tiludronát	400 mg/nap (Paget-kór)	12 nap-12 hét	-	10-szeres
Pamidronát	Havi egyszer 60-90 mg intravénásan	-	61	100-szoros
Alendronát	Napi 10 mg (vagy heti egyszeri 70 mg)	Akár 10 év lényeges mellékhatások nélkül	8	5000-szeres
Ibandronát	Havi egyszeri 150 mg vagy 3 havonta 3 mg intravénásan	Optimális időtartamot nem állapítottak meg	1,1	több 10000-szeres
Risedronát	Napi 5 mg (vagy heti egyszeri 35 mg)	Optimális időtartamot nem állapítottak meg	1,4	-
Zoledronát	évi 1-szer intravénásan 4 mg	-	0,07	több 10000-szeres

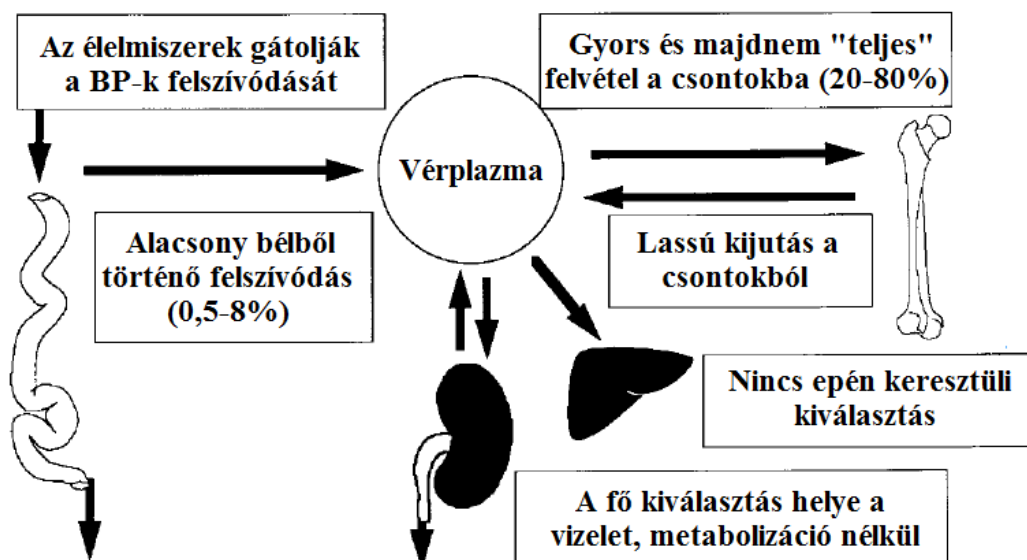
Az első generációs készítmények hatásos dózis értéke (ED<sub>50</sub>) meglehetősen magas, így nagy dózisban szükséges őket alkalmazni, azonban az oldalláncban *N*-atomot tartalmazó származékok, a hatóanyagcsoport modernebb képviselőinél a hatásos dózis értéke kifejezetten alacsony, ezért egyedülállóan kis dózisok is elegendőek a hatékony terápiához, ami miatt „zöld” gyógyszereknek tekinthetőek. Példaként, a leghatékonyabb, zoledronsav esetén az oszteoporózis kezelésében a terápiás dózis évente egyszer intravénásan 4 mg (2. táblázat). Ebből kifolyólag az iparban is csak kis mennyiségben gyártják őket [10].

A szervezetben nem metabolizálódnak, a felszívódott vagy intravénásan beadott gyógyszer kb. 60%-a pár órán belül a csontszövethez kötődik, a többi a vesén keresztül kiválasztódik. Ezt szemlélteti a 12. ábra, miszerint az artériába beadott radioaktív izotóppal (<sup>99m</sup>Tc) jelölt biszfoszfonát a csonton való első áthaladása során szinte teljes mértékben megkötődik [2].



12. ábra [2]

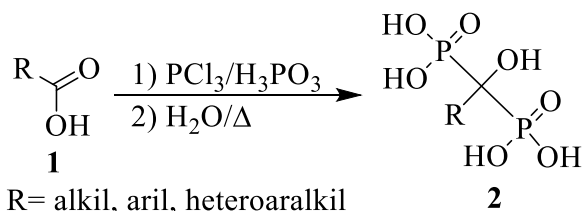
A megkötődött biszfoszfonátok sokáig a csontokban maradnak, a felezési idejük 10-25 év, de ennek negatív toxikológiai hatását még nem észlelték. Az antireszorptív hatás az adagolás abbahagyása után még 1-2 évvel is kimutatható (13. ábra). Az első forgalomba került szer az etidronát (Didronel<sup>®</sup>) volt. Ahogy már említettem, a nemkívánatos hatása, hogy a csontmineralizációt erőlyesen gátolja, azonban ez elkerülhető megszakításokkal történő alkalmazással, és a szünetekben D-vitamin és kalcium adagolásával. Az etidronát a biszfoszfonátok közül egyedül növeli a tubuláris foszfátreabszorpciót (a vesékben történő foszfátvisszavételt), az összes többi csökkenti. Az újabban kifejlesztett származékok mineralizációs zavart nem okoznak [11, 16].



13. ábra [16]

### 2.3. AZ A-HIDROXI-METILÉNBISZFOSZFONSAVAK ÁLTALÁNOS ELŐÁLLÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

Az  $\alpha$ -hidroximetilénbiszfoszfonsavakat (2) a legelterjedtebben alkalmazott módszer, az úgynevezett "direkt szintézis" szerint a megfelelő karbonsavakból (1), vagy származékaikból (savklorid, savanhidrid vagy észter) kiindulva állítják elő különböző P-reagensek, mint például foszfor-triklorid, foszforosav, vagy ritkábban foszfor-oxi-klorid és foszfor-trioxid felhasználásával. A szintézisek döntő részében foszfor-trikloridot és foszforosavat használnak reagensként különböző molarányban. Az alkalmazott reakcióhőmérséklet általában 60-100 °C között változik, a reakcióidő pedig  $\leq 24$  óra. Hidrolízist és szükség szerinti pH állítást követően kapják meg a kívánt nyersteget, melynek tisztítása (kicsapás, digerálás, átkristályosítás) elengedhetetlen a megfelelő tisztaságú termék előállításához (14. ábra) [1, 33, S9].

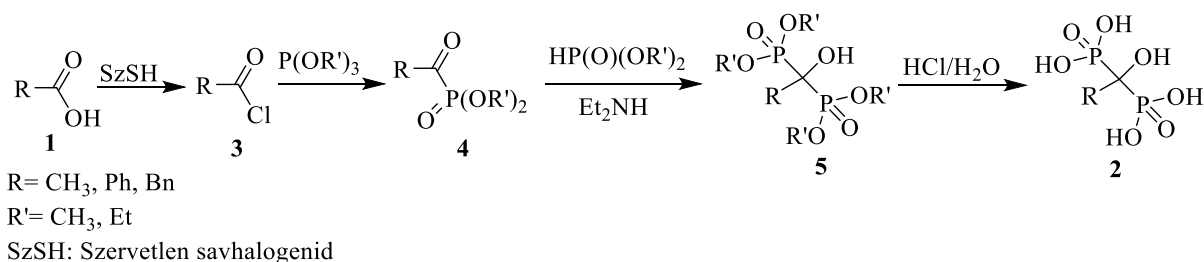


14. ábra

Az alkalmazott P-reagensek típusai, arányai és a szintézisek során alkalmazott oldószerek széles skálája megtalálható az irodalomban. A leggyakrabban használt oldószerek a metánszulfonsav (MSzS), klórbenzol, szulfolán és toluol, de néhány dronát esetén oldószer távollétében is leírták az előállítást. A szükséges reagensek viszonylag olcsók, könnyen hozzáférhetőek, így ebből a szempontból vonzóan tűnhet a hatóanyagok említett módon történő előállítása. A módszer hátránya, hogy a reakcióelegyek nagymértékben heterogének, ragacsosak, nem egyszer keverhetetlenek, továbbá a melléktermékként képződő nagy mennyiségű sósav és a reakciót követő hidrolízis hevessége megnehezítik a reakciók biztonságos és reprodukálható végrehajtását. A dronátok ipari előállítására a legmegfelelőbb oldószernek a MSzS bizonyult, mivel használatával a heterogenitás csökken, így a reakcióelegy többé-kevésbé keverhetővé válik. Ipari szempontból sok nehézséget jelent a reakciókat kísérő szag és a potenciális balesetveszély. Az előállítások korrozív anyagokat alkalmaznak, veszélyes mellék és bomlástermékek, nagy mennyiségű hulladék keletkezése mellett. A reakciók könnyen megszaladhatnak, 100 °C felett már potenciális robbanásveszély léphet fel, piroforos foszfor-származékok képződése közben. Az irodalomban a P-reagenseket jellemzően értelmetlenül nagy feleslegben és

különbféle molarányokban alkalmazták. Probléma továbbá, hogy a termelés értékeket a legtöbbször a nyerstermékre nézve adták meg, melyek így sokszor irreálisan magasak és ebből adódóan félrevezetőek. A tisztasági értékek számos esetben nem hihetőek (nincsenek alátámasztva), vagy nem is szerepelnek a leírásokban, illetve a pontos jellemzés is hiányos. A dronsav-származékok esetén a tiszta termékre számított reális termelés általában 30-40% körül mozog. Az anyagok izolálása a reakcióközögből sokszor igen nehéz a mikrokristályos, nehezen szűrhető forma miatt. A P-reagensek szerepe, a reakciómechanizmus, és az optimális körülmények az irodalomban nem tisztázottak, sőt nem egyszer egymásnak ellentmondóak, ezért a fentebb említett reakció modell egyfajta „fekete doboznak” volt tekinthető egészen a közelmúltig, míg a Keglevich-csoport el nem kezdte azt átfogóan tanulmányozni [1, 33, S9, S8].

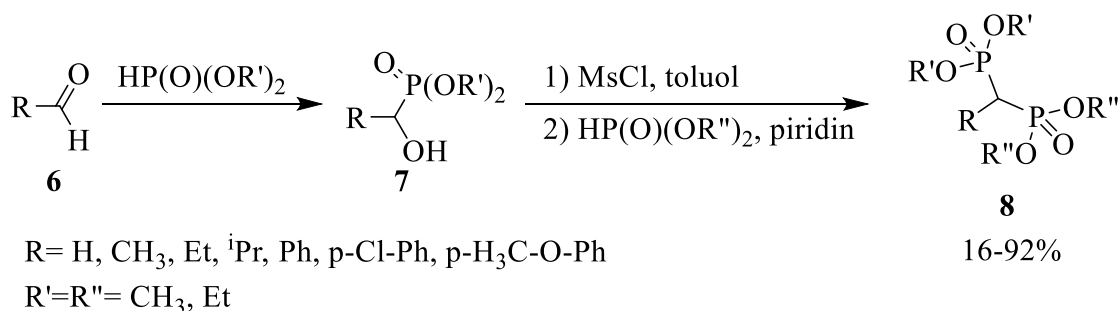
Az  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfoszfonsavak (**2**), savklorid (**3**) és trialkil-foszfít vagy dialkil-foszfít reakciójával is előállíthatók (”indirekt szintézis”). A szintézis savklorid (**3**) és trialkil-foszfít reakciójával indul (Arbuzov-reakció), majd a képződő  $\alpha$ -ketofoszfónát (**4**) és dialkil-foszfít reakciója szolgáltatja a tetraalkil-biszfoszfónátot (**5**), melynek hidrolízisével juthatunk a dronsavhoz (**2**) (15. ábra). A Tanszéken korábban az alábbi eljárással megvalósították az etidronsav, fenidronsav és benzydronsav észtereinek az előállítását mikrohullámú (MW) körülmények között. A MW besugárzás használatával az átrendeződött foszfónát-foszfát (amely P-O-C-P kötést tartalmaz) képződése elkerülhető, mely termikus melegítés alkalmazásakor viszont majdnem minden esetben jelen van, sokszor főtermékként jelenik meg. A módszerrel az oldalláncukban N-atomot tartalmazó dronsavak előállítása nem lehetséges [34-36].



15. ábra

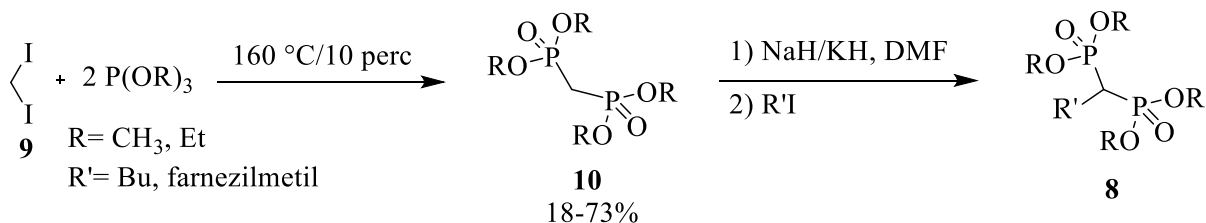
A középső szénatomon hidroxilcsoportot nem tartalmazó származékok előállítására (**8**) több út is kínálkozik. Addíciós-szubsztitúciós reakcióval aldehidekből (**6**) kiindulva is lehetséges biszfoszfónátokat előállítani. A kiindulási aldehid (**6**) és dialkil-foszfít Pudovik reakciója során  $\alpha$ -hidroxifoszfónát (**7**) keletkezik, melynek hidroxilcsoportját először metánszulfonil-kloriddal reagáltatva azt jó távozó csoporttá alakítják, majd az aktivált

származékot egy második molekula dialkil-foszfittal reagáltatva a tetraalkil-biszfoszfónát (**8**) képződik (16. ábra) [37].



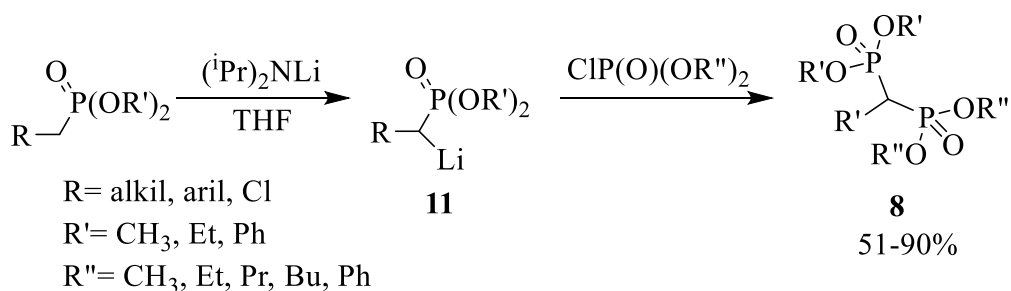
16. ábra

Egy másik lehetőség szerint, dijódotmánt (**9**) reagáltatnak 2 ekvivalens mennyiségű trialkil-foszfittal („dupla” Arbuzov-reakció), majd a keletkező foszfometil-foszfonsav tetraalkil észterét (**10**) C-alkilezik (17. ábra) [38, 39].



17. ábra

Az  $\alpha$ -szubsztituált-metilénbiszfoszfonsav észterek (**8**) egy különleges előállítása, lítiált dialkil-foszfónát (**11**) és dialkil-klorofoszfát reakcióján alapul (18. ábra) [40].



18. ábra

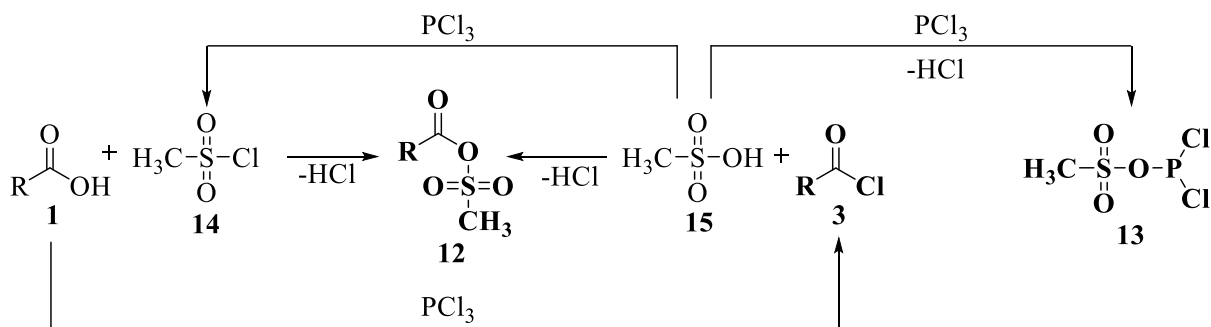
## 2.4. AZ ÉRTEKEZÉS SZEMPONTJÁBÓL JELENTŐS BISZFOSZFONSAV-SZÁRMAZÉKOK „DIREKT” ELŐÁLLÍTÁSI LEHETŐSÉGEI KÜLÖNBÖZŐ OLDÓSZEREKBE

Az alábbi fejezetben, a munkám során vizsgált dronsav-származékok, pontosabban a pamidronsav, alendronsav, ibandronsav, zoledronsav, risedronsav és a 3-fenilpropidronsav

(1. táblázat), illetve ezek sóinak az előállítását foglaltam össze oldószerenkénti csoportosításban.

### 2.4.1. Reakciók metánszulfonsavban

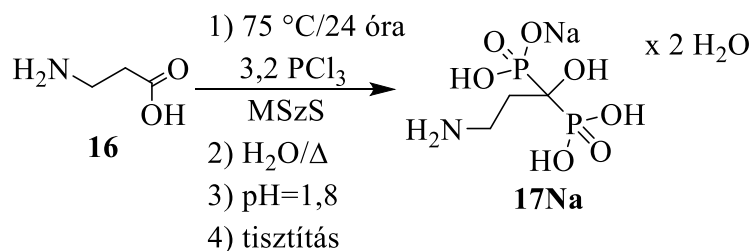
A dronsav-származékok szintézisei során használt oldószerek közül a MSzS-at tekintik a legmegfelelőbb oldószernek, mivel ahogy már korábban említettem, több, a reakciók során fellépő probléma kezelhetővé válik az alkalmazásával, illetve a reakcióban játszott (aktiváló) szerepe sem hagyható figyelmen kívül. Képes aktiválni a kiindulási karbonsavat (**1**) úgy, hogy azzal vegyes anhidridet (**12**) képez, illetve a foszfor-trikloridot is aktiválhatja anhidrid-típusú intermediert (**13**) alkotva. A karbonsav-MSzS vegyes anhidridje (**12**) két úton is képződhet. Létrejöhet a kiindulási karbonsav (**1**) és a reakcióelegyben keletkező metánszulfonsav-klorid (**14**) reakciójával, illetve az esetlegesen képződő karbonsav-klorid (**3**) és MSzS (**15**) reakciója során (19. ábra). Amikor MSzS-at alkalmaznak oldószerként a valódi probléma a reakcióelegyek feldolgozása során jelentkezik. A pH állítás során a MSzS-ból nátrium-mezilát képződik, melytől sok esetben nehéz megszabadulni és így nem könnyű tiszta hatóanyagot előállítani [41-45].



19. ábra

A pamidronát (**17Na**) MSzS-ban történő előállítása során minden esetben  $\beta$ -alanint (**16**) használtak kiindulási vegyületként. Két kutatócsoport, Szűcs, Vepsäläinen és munkatársaik 2 ekvivalens foszfor-trikloridot és 1 ekvivalens foszforsavat alkalmaztak P-reagensként, (3. táblázat/1. és 2. sor) [46, 47], míg Shinkai és kutatócsoportja szintén 2 ekvivalens foszfor-triklorid mellett 1 ekvivalens foszforossavat használt (3. táblázat/3. sor) [33]. A kapott termékeket nem tisztították és tisztasági adatokat sem adtak meg, így a leírt termelések (rendre 55%, 22% és 57%) nem mérvadók. Meglepő lehet, hogy Szűcs és Vepsäläinen (3. táblázat/1. és 2. sor) azonos P-reaktánsokat használtak megegyező mennyiségben, és szinte ugyanolyan körülmények között, mégis szignifikánsan eltérő eredményeket kaptak (55% vs. 22%). A nagymértékű különbség minden bizonnyal a különböző módon történő termék

kinyerésnek köszönhető. Szűcs és kutatócsoportja pH állítást és kristályosítást, míg Vepsäläinen és munkatársai etanolos kicsapást alkalmaztak [46, 47]. Az egyetlen megbízható eredmény a kutatócsoportunkban született. Megállapították, hogy a foszforosav alacsony nukleofilitása miatt nem vesz részt a reakcióban, és ezért elegendő a foszfor-trikloridot 3,2 ekvivalens mennyiségben alkalmazni. A terméket pamidronsav mononátrium só dihidrát (**17Na**) formában állították elő 57%-os termeléssel 99%-os tisztaság mellett (20. ábra) (3. táblázat/4. sor) [44].



20. ábra

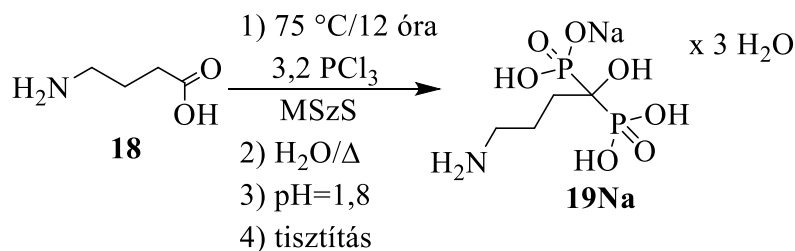
### 3. Táblázat A pamidronát (**17Na**) előállítása β-alaninból (**16**) kiindulva MSzS-ban.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termékforma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2:1)	65	16	Na	-	55 <sup>1</sup>	46
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2:1)	65	18	Na	-	22 <sup>1</sup>	47
3	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,1:1)	65	16-20	Na	-	57 <sup>1</sup>	33
4	PCl <sub>3</sub> (3,2)	75	24	Na•2H <sub>2</sub> O	99 <sup>2</sup>	57	44

<sup>1</sup> Nyerstermék.

<sup>2</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

Alendronsav/alendronát (**19/19Na**) előállítását is tanulmányozták MSzS-ban. γ-Aminovajsavat (GABA) (**18**), illetve egy esetben 2-pirrolidont reagáltattak a megfelelő P-reaktánsal/reaktánsokkal (4. táblázat/1-9 és 10. sor) [33, 43, 45 47-53]. A kutatók többsége a kiindulási karbonsavat ~2 ekvivalens foszfor-trikloriddal és ~1 ekvivalens foszforosavval reagáltatta, és a leírások szerint 80-90%-os termeléseket értek el (4. táblázat/1-3, 5 és 6. sor) [33, 48-51]. A pamidronáthoz (**17Na**) hasonlóan Vepsäläinen és munkatársai az alendronátot (**19Na**) is előállítottak 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 1 ekvivalens foszforosav felhasználásával (4. táblázat/4. sor) [47]. A legmegbízhatóbb és valóban reprodukálható eredmények a kutatócsoportunkban születtek (57% és 60%) (4. táblázat/7. és 8. sor) [43, 45]. Az alendronát (**19Na**) esetén is nyilvánvalóvá vált, hogy MSzS-ban a foszforosav szükségtelen. Egyedül 3,2 ekvivalens foszfor-trikloriddal 57%-os termelést értek el (21. ábra) (4. táblázat/7. sor) [43].



21. ábra

A csoportban, egy egyedi esetben, foszfor-oxi-kloridot és foszforosavat használtak reagensként MSzS-ban, amikor is kiderült, hogy nélkülözhetetlen a foszforosav adagolása a reakcióelegyhez. A megfelelő molarányok mellett, 60%-os termeléssel tudták megvalósítani a szintézist. Látható, hogy az oldószernek jelentős szerepe van abban, hogy milyen reagensek vehetnek részt a reakciók lejátszódásában (4. táblázat/8. sor) [43, 45]. Ezek a Tanszéken kidolgozott, optimalizálás után nyert eredmények is bizonyítják, hogy az irodalomban leírt magas termelés értékek (> 80%) nem tükrözik a valóságot. Az adatokat minden bizonnyal nyerstermékekre vonatkoztatva adták meg (4. táblázat/1-6 és 10. sor) [33, 47-51, 53], és csak két esetben közölték a tisztaságot (99,7%) (4. táblázat/2. és 3. sor) [33, 49], melyek szintén megkérdőjelezhetőek, hiszen a tapasztalataink szerint a nyerstermékek sosem tiszták.

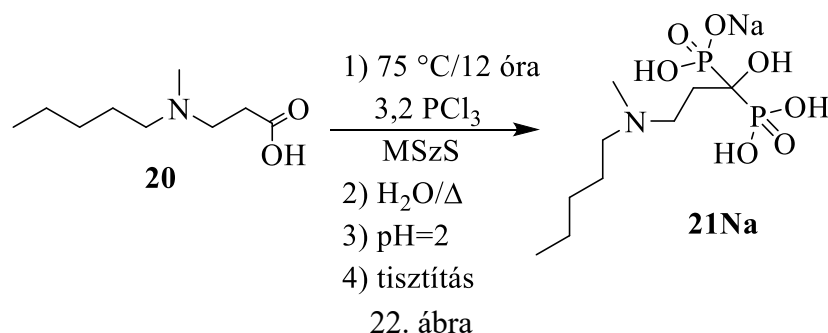
2 ekvivalens foszforosav és 1 ekvivalens foszfor-pentoxid alkalmazásával 48%-os termeléssel valósították meg az alendronát (**19Na**) szintézisét (4. táblázat/9. sor) [52]. 2-pirrolidont és 3,4 ekvivalens foszfor-trikloridot használva kiindulási vegyületként, a nyersterméket 81%-os termeléssel kapták (4. táblázat/10. sor) [53].

#### 4. Táblázat Az alendronsav (**19**)/alendronát (**19Na**) előállítás MSzS-ban.

Sor	Kiindulási anyag	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1)	65	18	Na	-	91 <sup>1</sup>	48
2	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,4:1,5)	65	20	Na•3H <sub>2</sub> O	99,7 <sup>2</sup>	90 <sup>1</sup>	49
3	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,1:1)	65	16-20	Na•3H <sub>2</sub> O	99,7 <sup>2</sup>	89 <sup>1</sup>	33
4	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2:1)	65	18	sav	-	85 <sup>1</sup>	46
5	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1)	65	18	-	-	82 <sup>1</sup>	50
6	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,1:1)	65	18	-	-	82 <sup>1</sup>	51
7	GABA	PCl <sub>3</sub> (3,2)	75	12	Na•3H <sub>2</sub> O	98 <sup>2</sup>	57	43
8	GABA	POCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:3 vagy 3:3)	75	12	Na•3H <sub>2</sub> O	97 <sup>2</sup>	60	45
9	GABA	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (1:2)	70	24	Na•3H <sub>2</sub> O	>99,9 <sup>3</sup>	48	52
10	2-Pirrolidon	PCl <sub>3</sub> (3,4)	100-105	6	Na•3H <sub>2</sub> O	-	81 <sup>1</sup>	53

<sup>1</sup> Nyerstermék.<sup>2</sup> Sav-bázis vagy komplexometriás titrálás alapján.<sup>3</sup> HPLC alapján.

Az ibandronát (**21Na**) előállítását MSzS-ban csak három publikációban tanulmányozták. Ezekben *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanint (MPA) (**20**) reagáltattak foszfor-trikloriddal és foszforossvával különböző körülmények között. Soni és munkatársai 5 ekvivalens foszfor-triklorid mellett 2 ekvivalens foszforossvát használtak P-reagensként, és leírásuk szerint a tiszta ibandronátot (**21Na**) 86%-os termeléssel izolálták (5. táblázat/1. sor) [54]. A foszfor-triklorid ilyen feleslegben való használata teljes mértékben indokolatlan. 2,5 ekvivalens foszfor-trikloridot és azonos mennyiségű foszforossva keverékét alkalmazva MSzS és klórbenzol elegyében, a termelés 60%-nak adódott (5. táblázat/2. sor) [55]. A Tanszéken kifejlesztett optimált módszerrel, amikor 3,2 ekvivalens foszfor-triklorid volt a reagens, a valós és reprodukálható termelés csupán 46% volt (22. ábra) (5. táblázat/3. sor) [43].



**5. Táblázat** Az ibandronát (**21Na**) előállítása MSzS-ban *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alaninból (**20**) kiindulva.

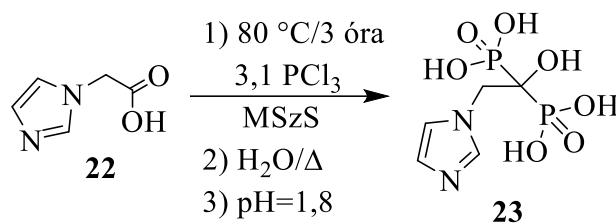
Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termékforma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (5:2)	65-67	24	Na•H <sub>2</sub> O	99,6 <sup>1</sup>	86	54
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> <sup>2</sup> (2,5:2)	96	3	Na•H <sub>2</sub> O	99,8 <sup>1</sup>	60	55
3	PCl <sub>3</sub> (3,2)	75	12	Na	99 <sup>3</sup>	46	43

<sup>1</sup> HPLC alapján.

<sup>2</sup> MSzS és klórbenzol keverékében.

<sup>3</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

A zoledronsav (**23**) MSzS-ban történő szintézise során, imidazol-1-ilecetsavat (IES) (**22**) kezeltek foszfor-trikloriddal, vagy foszfor-triklorid és foszforossva keverékével. Kieczykowski és munkatársai a P-reaktánsokat 2.1:1 molarányban alkalmazták, amikor is a termelés 31% volt zoledronsavra (**23**) nézve (6. táblázat/1. sor) [33]. A Tanszéken a foszfor-triklorid 3,1 vagy 3,2 ekvivalens mennyiségben való használatával 53% és 46%-os termeléssel jutottak a tiszta dronsavhoz (**23**) (23. ábra) (6. táblázat/2. és 3. sor) [41, 56].



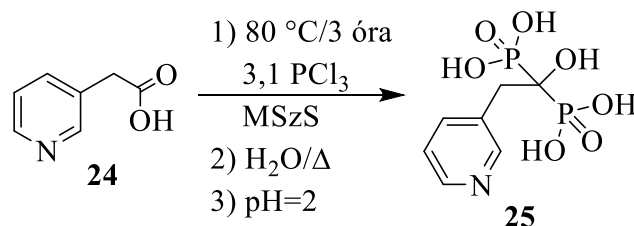
**6. Táblázat** A zoledronsav (**23**) szintézise MSzS-ban imidazol-1-ilecetsavból (**22**) kiindulva.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termékforma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,1:1)	65	16-20	sav	-	31 <sup>1</sup>	33
2	PCl <sub>3</sub> (3,1)	80	3	sav	99 <sup>2</sup>	53	41
3	PCl <sub>3</sub> (3,2)	80	3	sav	98 <sup>2</sup>	46	56

<sup>1</sup> Nyerstermék.

<sup>2</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

A risedronsavra (**25**)/risedronátra (**25Na**) leírt termelések 38-74% között változnak. A szintézis során 3-piridilecetsavat (PES) (**24**), foszfor-trikloridot és foszforossavat reagáltatnak egymással MSzS-ban. Amikor 2-3 ekvivalens mennyiségben használták az említett két P-reagenst MSzS és dietil-karbonát keverékében, 73%-os termeléssel kapták a célterméket (**25Na**). A tisztaság HPLC alapján 99.9% volt (7. táblázat/1. sor) [57]. Az eljárást megismételtük, amikor is még magasabb termelést (89%) értünk el, mint ami a leírásban [57] szerepel, azonban - potenciometriás titrálás alapján - a tisztaság csak 82%-nak adódott [S6]. Megerősítettük tehát, hogy a HPLC nem alkalmas vizsgálati módszer a biszfoszfonátot tartalmazó minták hatóanyagtartalmának megállapítására. Egy másik P-reaktáns kombináció (2.1:1) 38%-os termeléssel vezetett a dronsavhoz (**25**) MSzS-ban végezve a reakciót (7. táblázat/2. sor) [33]. Amikor 3 ekvivalens foszforossavat és 2 ekvivalens foszfor-oxi-kloridot, vagy 2 ekvivalens foszforossavat és 1 ekvivalens foszfor-pentoxidot adtak a kiindulási karbonsavhoz (**24**), ~55%-os termelést értek el (7. táblázat/3. és 4. sor) [45, 52]. A foszfor-triklorid (3,1 ekvivalens) egyedüli alkalmazása vezetett a legjobb termeléshez (74%), és szintén bizonyítást nyert, hogy a foszforossav használata felesleges MSzS-ban (24. ábra) (7. táblázat/5. sor) [41, 56].



**7. Táblázat** A risedronsav (**25**)/risedronát (**25Na**) előállítása MSzS-ban 3-piridilecetsavból (**24**) kiindulva.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> <sup>1</sup> (2:3)	70-72	5	Na•2,5H <sub>2</sub> O	99,9 <sup>2</sup>	73	57
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,1:1)	65	16-20	sav	-	38 <sup>3</sup>	33
3	POCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:3)	75	12	sav	98 <sup>4</sup>	55	45
4	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (1:2)	80-100	72	sav•H <sub>2</sub> O	99,9 <sup>2</sup>	54	52
5	PCl <sub>3</sub> (3,1)	75	12	sav	92 <sup>4</sup> (100 <sup>2</sup> )	74 <sup>3</sup>	41, 56

<sup>1</sup> MSzS és dietil-karbonát keverékében.

<sup>2</sup> HPLC alapján.

<sup>3</sup> Nyers termék.

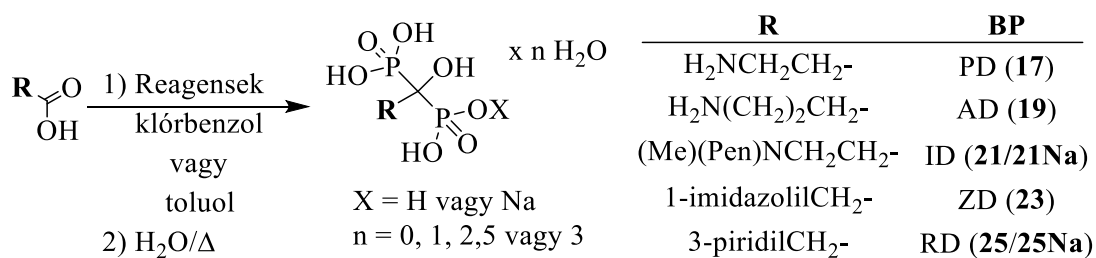
<sup>4</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

Összességében elmondható, hogy a kutatócsoportunkban elért alacsonyabb termelések általánosságban véve jobbnak és megbízhatóbbnak mondhatók, mint a mások által publikált magasabb, azonban nyers termékre megadott, és így a tisztaságot figyelmen kívül hagyó értékek. A Tanszéki eredmények tisztított termékekre vonatkoznak, melyet a biszfoszfónatok hatóanyagtartalmának meghatározására széles körben elfogadott, egyszerű, pontos, gyors és megbízható potenciometriás titrálással határoztak meg, illetve egyes esetekben <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C és <sup>31</sup>P NMR spektrumok alapján is azonosították és jellemezték a hatóanyagot.

### 2.4.2. Dronsav-származékok szintézise aromás oldószerekben

Aromás származékok - főként klórbenzol, vagy toluol - használata oldószerként gyakran előfordul a biszfoszfonsav-származékok szintéziseiben, melyek bizonyos előnyökkel rendelkeznek a MSzS-val szemben (alacsonyabb viszkozitás, desztillációval való eltávolíthatóság, a termék könnyebb tisztíthatósága).

Az irodalomban szereplő eljárások során klórbenzolban és toluolban, minden esetben a megfelelően szubsztituált karbonsavat használták kiindulási vegyületként. A P-tartalmú reagensek széles palettája (foszfor-triklorid, foszforosav, foszforsav, foszfor-pentaklorid, foszfor-oxi-klorid) mellett metánszulfonsav-anhidrid (Ms<sub>2</sub>O) és propilfoszfonsav-anhidrid (T3P) is előfordult a leírásokban (25. ábra). A reakciók során minden esetben az említett reagensek valamely kombinációját használták. A legtöbb publikációban az előállított hatóanyag tisztaságát nem vizsgálták, így a közleményekben szereplő termelések teljes mértékben megbízhatatlanok.



25. ábra

$\beta$ -Alanint (**16**) vagy  $\gamma$ -aminovajsavat (**18**) 1,5 ekvivalens foszfor-trikloriddal és 1,5 ekvivalens foszforossavval klórbenzolban reagáltatva, a termelés a megfelelő dronátra nézve 45-59%-os tartományban változott (8. táblázat/1. és 3-5. sor) [58, 59, 60]. Szintén  $\beta$ -alaninból (**16**) vagy  $\gamma$ -aminovajsavból (**18**) kiindulva a foszfor-trikloridot és foszforssavat, 2,4:1,5, illetve 2:3 ekvivalens mennyiségben bemérve, a pamidronsavat (**17**) 53%-os, az alendronsavat (**19**) pedig csak 18%-os termeléssel nyerték (8. táblázat/2. és 6. sor) [10, 61].

#### 8. Táblázat A pamidronsav (**17**) és az alendronsav (**19**) szintézise klórbenzolban.

Sor	BP	Kiindulási anyag	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	PD	$\beta$ -alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (1,5:1,5)	100	3	sav	-	59 <sup>1</sup>	58
2	PD	$\beta$ -alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2,4:1,5)	105-110	2	sav	-	53	61
3	PD	$\beta$ -alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (1,5:1,5)	100	3	sav	-	51	59
4	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (1,5:1,5)	100	3	sav	-	46	59
5	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (1,5:1,5)	100	3	sav	-	45	60
6	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2:3)	100-110	3	sav	-	18 <sup>1</sup>	10

<sup>1</sup>Nyerstermék.

Az ibandronát (**21Na**) klórbenzolban történő előállításakor 60%-os termelést értek el, amikor is a foszfor-trikloridot és a foszforossavat 1,5:1,5, illetve klórbenzol és MSzS 3:1 arányú keverékében 2,5:2 molarányban használták (9. táblázat/1. és 2. sor) [55, 62]. 3 ekvivalens foszforssav mellett 3, illetve 2 ekvivalens foszfor-trikloridot alkalmazva P-reagensként, 37%-os termeléssel kapták a nyers ibandronátot (**21Na**), és alacsony 6%-os hozammal izolálták a szintén nyers ibandronsavat (**21**) (9. táblázat/3. és 4. sor) [10, 63]. Egy esetben csak a foszfor-triklorid mennyiségét adták meg (2,5 ekvivalens), a foszforossavét nem, ráadásul nagyon rossz 3%-os termelést értek el (9. táblázat/5. sor) [55].

**9. Táblázat** Az ibandronsav (**21**)/ibandronát (**21Na**) előállítása klórbenzolban *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alaninból (**20**) kiindulva.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (1,5:1,5)	80	4	Na•H <sub>2</sub> O	-	60	62
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> <sup>1</sup> (2,5:2)	96	3	Na•H <sub>2</sub> O	99,8 <sup>2</sup>	60	55
3	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3:3)	110	11	Na	-	37 <sup>3</sup>	63
4	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2:3)	100-110	3	sav	-	6 <sup>3</sup>	10
5	PCl <sub>3</sub> <sup>4</sup> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub>	85-90	4-5	sav	95 <sup>2</sup>	3	55

<sup>1</sup> MSzS és klórbenzol keverékében.

<sup>2</sup> HPLC alapján.

<sup>3</sup> Nyerstermék.

<sup>4</sup> Két és fél ekvivalens.

Toluolban az alendronsav (**19**), alendronát (**19Na**) és az ibandronát (**21Na**) előállítását írták le, a pamidronsavét (**17**) nem. Egy esetben az alendronsav (**19**) szintézisében toluol és PEG 400 keverékét használták oldószerként, P-reagensként pedig 1,6 ekvivalens foszfor-trikloridot 1 ekvivalens foszforossavval együtt. A termelés a nyers alendronsavra (**19**) nézve 56% volt (10. táblázat/1. sor) [64]. Egy különleges megközelítés során, foszfor-triklorid és Ms<sub>2</sub>O 3:3 molarányban való alkalmazásakor, 66%-os termelést értek el toluol oldószerben (10. táblázat/2. sor) [65]. Az ibandronátot (**21Na**) közepes, 44%-os termeléssel állították elő ésszerűtlen nagy mennyiségű P-reagens, 3,7 ekvivalens foszfor-triklorid és 4,2 ekvivalens foszforossav felhasználásával (10. táblázat/3. sor) [66].

**10. Táblázat** Az alendronsav (**19**)/alendronát (**19Na**) és ibandronát (**21Na**) előállítása toluolban.

Sor	BP	Kiindulási anyag	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> <sup>1</sup> (1,6:1)	75	4	sav	-	56 <sup>2</sup>	64
2	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :Ms <sub>2</sub> O (3:3)	70	9,5	Na•3H <sub>2</sub> O	-	66	65
3	ID	MPA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,7:4,2)	80-85	7-8	Na	-	44	66

<sup>1</sup> Toluol és PEG 400 keverékében.

<sup>2</sup> Nyerstermék.

Imidazol-1-ilecetsavból (**22**) kiindulva klórbenzolban minden esetben zoledronsavhoz (**23**) jutottak, azonban a termékek tisztaságát nem közölték, ezért a megadott hozamok egyáltalán nem megbízhatóak. 3,7 ekvivalens foszfor-trikloriddal és azonos mennyiségű foszforossavval végrehajtva a szintézist, a szerzők állítása szerint kvantitatív termeléssel kapták a hidroxibiszfoszfonsavat (**23**), melyet a saját tapasztalataim alapján teljes mértékben valószínűtlennek tartok (11. táblázat/1. sor) [67]. A többi megközelítésben foszfor-trikloridot és foszforsavat használtak különböző molarányokban, mint 4,7:2,9, 2:3 és 3:1,9, melyek sorban 79%, 67% és 41%-os termeléssel vezettek a zoledronsavhoz (**23**)

(11. táblázat/2-4. sor) [10, 68, 69]. A zoledronsav (**23**)/zoledronát (**23Na**) toluolban történő előállítását egyáltalán nem vizsgálták az irodalomban.

**11. Táblázat A** zoledronsav (**23**) előállítása klórbenzolban imidazol-1-ilecetsavból (**22**) kiindulva.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,7:3,7)	100	1	sav	-	100 <sup>1</sup>	67
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4,7:2,9)	80	2-2,5	sav	-	79 <sup>1</sup>	68
3	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2:3)	100-110	3	sav	-	67 <sup>1</sup>	10
4	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3:1,9)	100	3	sav	-	41	69

<sup>1</sup> Nyerstermék.

Klórbenzol és toluol oldószerben a risedronsav (**25**) és risedronát (**25Na**) szintézisével sok közleményben foglalkoznak. Klórbenzolban, a foszfor-trikloridot és foszforossavat minden esetben együttesen használták P-reaktánsként. Mindkét P-reagens 3,5 ekvivalens mennyiségű használata mellett irreálisan magas, 96%-os termelést írtak le a nyers risedronsavra (**25**) nézve, a hatóanyag tartalom megadása nélkül (12. táblázat/1. sor) [70]. Másfél ekvivalens foszfor-triklorid és foszforossav alkalmazásával a termelés 68% volt (12. táblázat/2. sor) [62]. A legmegbízhatóbb eredményt Wadhwa és munkatársai publikálták, bár a reakcióidőt nem adták meg. A P-reaktánsokat 2,4 ekvivalens mennyiségben használták, és a risedronsavat (**25**) 58%-os termeléssel állították elő, miközben a tisztaság 84%-nak adódott (12. táblázat/3. sor) [71]. A foszfor-trikloridot és a foszforossavat 3:3,5 ekvivalens mennyiségben bemérve a dronátot (**25Na**) 52%-os termeléssel izolálták (12. táblázat/4. sor) [72]. Hasonló eredményre (52%) jutottak, amikor 2 ekvivalens foszfor-trikloridot és foszforossavat használtak reagensként, azonban az utóbbi mennyiségét nem közölték (12. táblázat/5. sor) [73].

**12. Táblázat A** risedronsav (**25**)/risedronát (**25Na**) szintézise klórbenzolban 3-piridilecetsavból (**24**) kiindulva.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,5:3,5)	90-95	2,5	sav	-	96 <sup>1</sup>	70
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (1,5:1,5)	80	4	sav	-	68 <sup>1</sup>	62
3	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,4:2,4)	85-90	-	sav	84 <sup>2</sup>	58 <sup>1</sup>	71
4	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3:3,5)	-	2,5	Na•2,5H <sub>2</sub> O	-	52	72
5	PCl <sub>3</sub> <sup>3</sup> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub>	100	6	sav	-	52 <sup>1</sup>	73

<sup>1</sup> Nyerstermék.

<sup>2</sup> HPLC alapján.

<sup>3</sup> Két ekvivalens.

Toluolban, a risedronsav (**25**) tekintetében a foszforossav mellett szokatlan reagenseket is használtak, mint például T3P-t, Ms<sub>2</sub>O-t vagy PCl<sub>5</sub>-t. HPLC alapján minden esetben

legalább 90%-os tisztaságot írtak le a savra (**25**) nézve (13. táblázat/1-6. sor). Valószínűtlenül magas, 90% és 89%-os termelésről számoltak be, amikor P-reaktánsként 3,1 ekvivalens foszforossavat, 2,5 ekvivalens T3P-vel vagy 3,1 ekvivalens foszfor-oxi-kloriddal együttesen alkalmaztak (13. táblázat/1. és 2. sor) [74]. Hasonló reakcióban, a reagensek ~3 ekvivalens mennyiségével (foszforossav és  $\text{Ms}_2\text{O}$ ) alacsony, 34%-os termeléssel kapták a dronsavat (**25**) (13. táblázat/3. sor) [74]. További érdekes kombinációkban, mint például 3,1:2:1  $\text{H}_3\text{PO}_3:\text{Ms}_2\text{O}:\text{POCl}_3$ , vagy 3,1:1:1  $\text{H}_3\text{PO}_3:\text{Ms}_2\text{O}:\text{PCl}_5$  arányokban használt reagensekkel, ~60%-os termeléssel jutottak a risedronsavhoz (**25**) (13. táblázat/4. és 5. sor) [74]. 3,2 ekvivalens foszfor-triklorid egyedüli alkalmazása eredményezte a legalacsonyabb termelést (15%) (13. táblázat/6. sor) [42].

**13. Táblázat** A risedronsav (**25**) szintézise 3-piridilecetsavból (**24**) kiindulva toluolban.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termékforma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	$\text{H}_3\text{PO}_3:\text{T3P}$ (3,1:2,5)	95	20,5	sav• $\text{H}_2\text{O}$	99,6 <sup>1</sup>	90 <sup>2</sup>	74
2	$\text{H}_3\text{PO}_3:\text{POCl}_3$ (3,1:3,1)	95	20,5	sav• $\text{H}_2\text{O}$	98,5 <sup>1</sup>	81 <sup>2</sup>	74
3	$\text{H}_3\text{PO}_3:\text{Ms}_2\text{O}$ (3,1:3)	95	20,5	sav• $\text{H}_2\text{O}$	95,9 <sup>1</sup>	34 <sup>2</sup>	74
4	$\text{H}_3\text{PO}_3:\text{Ms}_2\text{O}:\text{POCl}_3$ (3,1:2:1)	95	20,5	sav• $\text{H}_2\text{O}$	99,2 <sup>1</sup>	62 <sup>2</sup>	74
5	$\text{H}_3\text{PO}_3:\text{Ms}_2\text{O}:\text{PCl}_5$ (3,1:1:1)	95	20,5	sav• $\text{H}_2\text{O}$	98,3 <sup>1</sup>	58 <sup>2</sup>	74
6	$\text{PCl}_3$ (3,2)	110	6	sav	90,1 <sup>3</sup>	15 <sup>2</sup>	42

<sup>1</sup> HPLC alapján.

<sup>2</sup> Nyerstermék.

<sup>3</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

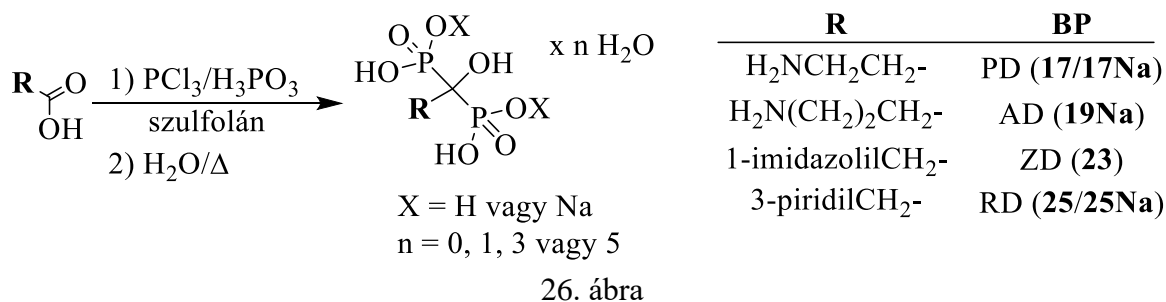
Az irodalmi adatok alapján bizonyosságot nyert, hogy a MSzS-ban végrehajtott reakciókkal ellentétben, klórbenzolban és toluolban a foszfor-triklorid önmagában való alkalmazása nem elegendő reagensként, elengedhetetlen valamilyen aktiváló ágens használata. Egyes esetekben érdekes reagens kombinációkkal is végrehajtották a reakciókat. A dronsav képződés csoportunkban feltételezett magyarázatára a 2.6. fejezetben térek ki részletesen.

### 2.4.3. Dronsav-származékok előállítási lehetőségei szulfolánban

Az  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfonsav-származékok szintéziseiben a szulfolán is egy kedvelt oldószernek számít, de kevesebb eljárást írtak le, mint a MSzS vagy klórbenzol oldószer alkalmazásakor. Az irodalomban konszenzus van abban, hogy a szulfolán egy alkalmas oldószer lehet a MSzS oldószer kiváltására. Az irodalomban szereplő minden előállítás során foszfor-triklorid és foszforossav volt az alkalmazott P-reagens (26. ábra).

Hozzávetőlegesen az eljárások felében nem adták meg a termékek tisztaságát, így az adatok ezekben az esetekben félrevezetőek. Néhány dronsav-származék előállítását

mikrohullámú (MW) körülmények között is megkísérelték végrehajtani, míg az ibandronát (**21Na**) szintézisét egyáltalán nem tanulmányozták szulfolánban.



26. ábra

A P-reagensek 3:3 molarányban történő használata mellett, termikus és MW körülmények között is végrehajtották a pamidronsav vagy sója (**17** ill. **17Na**) (a pontos termékformát nem adták meg) előállítását 65 °C-on, 3,5 órás és 3 perces reakcióidővel, amikor is 72%, illetve 64%-os termelésről számoltak be (14. táblázat/1. és 2. sor) [75]. Az alendronsavat, illetve sóját (**19** ill. **19Na**) (ezekben az esetekben sem adták meg a pontos termékformát) hasonló körülmények között, 38% és 41%-os termeléssel kapták (14. táblázat/7. és 8. sor) [75]. A MW besugárzás eredményesnek mondható, mivel közel azonos termelést értek el a reakcióidő töredéke alatt. Kutatócsoportunkban β-alanin (**16**), 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 2 ekvivalens foszforosav reakciójával 63%-os termeléssel állították elő a tiszta pamidronsavat (**17**) (14. táblázat/3. sor) [44]. Amikor a két P-reagenst 3,4:1,5 arányban használták, alacsonyabb termeléssel (48%) jutottak a tiszta pamidronáthoz (**17Na**) (14. táblázat/4. sor) [76]. A γ-aminovajsav (**18**) 3,4:1,5, illetve 2,5:3,5 ekvivalens mennyiségű foszfor-trikloriddal és foszforosavval való reakciója, rendre, 69% és 55%-os hozammal eredményezte az alendronátot (**19Na**) (14. táblázat/5. és 6. sor) [76, 77].

#### 14. Táblázat A pamidronsav (**17**)/pamidronát (**17Na**) és alendronsav (**19**)/alendronát (**19Na**) szintézise szulfolánban.

Sor	BP	Kiindulási anyag	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	PD	β-alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3:3)	65	3,5	-	-	72 <sup>1</sup>	75
2	PD	β-alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3:3)	65 <sup>2</sup>	0,05	-	-	64 <sup>1</sup>	75
3	PD	β-alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:2)	75	12	sav	100 <sup>3</sup>	63	44
4	PD	β-alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,4:1,5)	63-67	3	2Na•5H <sub>2</sub> O	>99	48	76
5	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,4:1,5)	63-67	3	Na•3H <sub>2</sub> O	>99	69 <sup>1</sup>	76
6	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,5:3,5)	60-65	12	Na•3H <sub>2</sub> O	>99 <sup>4</sup>	55	77
7	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3:3)	65 <sup>2</sup>	0,1	-	-	41 <sup>1</sup>	75
8	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3:3)	65	3,5	-	-	38 <sup>1</sup>	75

<sup>1</sup> Nyerstermék.<sup>2</sup> MW besugárzás.<sup>3</sup> Sav-bázis titrálás alapján.<sup>4</sup> HPLC alapján.

McKenna és kutatócsoportja zoledronsav vagy sója (**23** ill. **23Na**) (a termékformát nem adták meg) és a risedronsav előállítását tanulmányozta MW körülmények között. Mindkét P-reagenst ( $\text{PCl}_3$  és  $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) 3 ekvivalens mennyiségben alkalmazva  $65\text{ }^\circ\text{C}$ -on, 3 perces reakcióidővel 70%, illetve 74%-os termelést értek el az adott dronátra nézve (15. táblázat/1. és 4. sor) [75]. Összehasonlító kísérletként, hagyományos módon is végrehajtották a szintézist, amikor is 67%-os termeléssel jutottak a zoledronsav-származékhoz (**23/23Na**) (15. táblázat/2. sor) [75]. 1 ekvivalens imidazol-1-ilecetsav (**22**) vagy 3-piridilecetsav reakciója 3,4 ekvivalens foszfor-trikloriddal és 1,5 ekvivalens foszforossavval  $\sim 65\text{ }^\circ\text{C}$ -on 71%-os termeléssel eredményezte a zoledronsavat (**23**) és 54%-os hozammal a risedronátot (**25Na**) (15. táblázat/3. és 5. sor) [76]. A zoledronsav-származékok (**23/23Na**) esetén csak a nyersterméket izolálták.

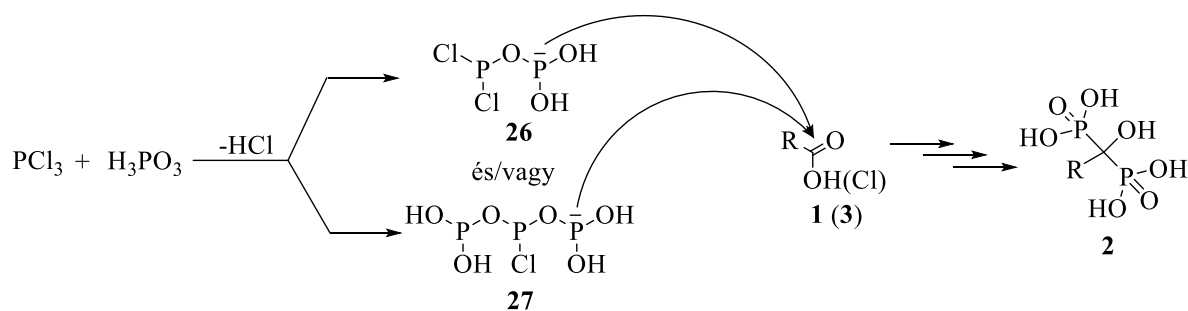
**15. Táblázat** A zoledronsav (**23**)/zoledronát (**23Na**) és a risedronsav (**25**)/risedronát (**25Na**) előállítása szulfolánban.

Sor	BP	Kiindulási anyag	Reagens (ekv.)	T ( $^\circ\text{C}$ )	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	ZD	IES	$\text{PCl}_3:\text{H}_3\text{PO}_3$ (3:3)	$65^1$	0,05	-	-	$70^2$	75
2	ZD	IES	$\text{PCl}_3:\text{H}_3\text{PO}_3$ (3:3)	65	0,05	-	-	$67^2$	75
3	ZD	IES	$\text{PCl}_3:\text{H}_3\text{PO}_3$ (3,4:1,5)	63-67	3	sav $\cdot\text{H}_2\text{O}$	>99	$71^2$	76
4	RD	PES	$\text{PCl}_3:\text{H}_3\text{PO}_3$ (3:3)	$65^1$	0,05	sav $\cdot\text{H}_2\text{O}$	-	$74^2$	75
5	RD	PES	$\text{PCl}_3:\text{H}_3\text{PO}_3$ (3,4:1,5)	63-67	3	Na	>99	54	76

<sup>1</sup> MW besugárzás.

<sup>2</sup> Nyerstermék.

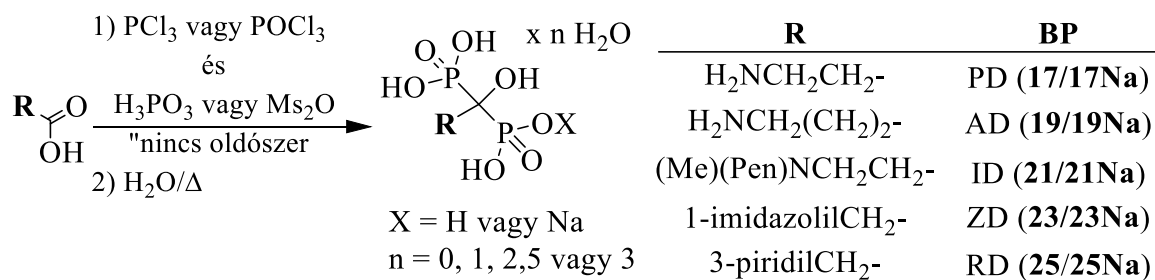
Ahogy a 2.4.1-es fejezetben bemutattam, a MSzS oldószerben végzett reakciók esetén bebizonyosodott, hogy nem szükséges a foszforossavat a foszfor-trikloriddal együttesen használni (3-7. táblázat) [36, 41, 44, 56], azonban más oldószerekben elengedhetetlen a két reaktáns egyidejű alkalmazása. Egy logikus magyarázat lehet, hogy a foszfor-triklorid mielőtt reagálna a karbonsavval vagy származékaival, először 1 vagy 2 ekvivalens foszforossavval reagál reakcióképes speciesteket,  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  (**26**) és/vagy  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2$  (**27**) eredményezve. A következő lépésben az így képződött intermedierek reagálnak a szubsztituált ecetsav-származékokkal (**1** és **3**), több lépésben eredményezve a dronsav-származékot (**2**) (27. ábra) [44]. A reakciómechanizmusok tárgyalására a 2.6. fejezetben térek ki részletesen.



27. ábra

#### 2.4.4. Reakciók oldószer távollétében

Számos közleményben foglalkoznak az  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfoszonsav-származékok előállításával oldószermentes körülmények között. Ezek a reakciók azonban még heterogénebbek, és így a legtöbb esetben egyáltalán nem keverhetőek, a sokszor majdnem szilárd állaguk miatt. Habár a közölt hozamok nem rosszak, az ezekből levont következtetések félrevezetőek lehetnek, mivel a termékek tisztaságát csak elvéve adták meg. A leírásokból ugyanakkor látható, hogy az oldószer távollétében végzett reakciók során is szükséges a foszfor-triklorid (vagy foszfor-oxi-klorid) mellett a foszforosav (vagy esetleg a  $\text{Ms}_2\text{O}$ ) alkalmazása (28. ábra).



28. ábra

A  $\beta$ -alanint (**16**) értelmetlenül nagy mennyiségű foszfor-trikloriddal (5 ekvivalens) és foszforosavval (3 ekvivalens) reagáltatták MW körülmények között, amikor is a pamidronsav mononátrium só (**17Na**) 67%-os termeléssel izolálták (16. táblázat/1. sor) [78]. Pamidronsavra (**17**) nézve majdnem azonos eredményt (61%) írtak le ugyanazon reagensek 2:1,5 ekvivalens mennyiségével termikus melegítés alkalmazása során (16. táblázat/2. sor) [79]. A termékek tisztaságáról egyik esetben sem tettek említést.

**16. Táblázat** A pamidronsav (**17**)/pamidronát (**17Na**) előállítására  $\beta$ -alaninból (**16**) kiindulva oldószer távollétében.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (5:3)	80 <sup>1</sup>	0,05	Na	-	67 <sup>2</sup>	78
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1,5)	100	4	sav	-	61 <sup>2</sup>	79

<sup>1</sup> MW körülmények között.<sup>2</sup> Nyers termék.

Az alendronát és sója (**19** ill. **19Na**) szintézisét  $\gamma$ -aminovajsavból (**18**), *N*-ftálimido- $\gamma$ -aminovajsavból és *N*-ftálimido- $\gamma$ -aminovajsav-kloridból kiindulva valósították meg oldószermentes körülmények között. Egy publikáció kivételével csak a nyers terméket állították elő, míg a termékek (**19** ill. **19Na**) tisztaságát egy esetben sem adták meg. Amikor  $\gamma$ -aminovajsavat (**18**) reagáltattak 3 ekvivalens foszfor-trikloriddal és 3 ekvivalens  $\text{M}_2\text{O}$ -val 78%-os hozammal kapták az alendronátot (**19Na**) (17. táblázat/1. sor) [65]. Foszfor-triklorid és foszforosav 5:3 (MW körülmények között) és 2:1,5 arányú keverékének használatával a megfelelő alendronsav-származékot (**19** ill. **19Na**), rendre 78% és 59%-os termeléssel állították elő (17. táblázat/2. és 3. sor) [78, 79]. *N*-ftálimido- $\gamma$ -aminovajsavból kiindulva és P-reagensként foszfor-trikloridot és foszforosavat 2:5 arányban használva, vagy ezeket további foszforsavval kombinálva (2:1,5:4 arányban), az alendronsavhoz (**19**) 38% és 57%-os termeléssel jutottak (17. táblázat/4. és 5. sor) [80]. Egy esetben *N*-ftálimido- $\gamma$ -aminovajsav-kloridot és 2 ekvivalens foszforosavat reagáltattak egymással, miközben gyenge, 19%-os termeléssel kapták a dronsavat (**19**) (17. táblázat/6. sor) [80], azonban még ez az alacsony termelés is megkérdőjelezendő, mivel a Tanszéken folytatott kutatásunkat alapul véve, a foszforosav önmagában teljes mértékben inaktív az  $\alpha$ -hidroximetilénbiszfoszonsavak szintéziseiben [41, 43, 44].

**17. Táblázat** Az alendronsav (**19**)/alendronát (**19Na**) szintézise oldószermentes körülmények között.

Sor	Kiindulási anyag	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	GABA	PCl <sub>3</sub> :Ms <sub>2</sub> O (3:3)	70-100	7	Na•3H <sub>2</sub> O	-	78	65
2	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (5:3)	80 <sup>1</sup>	0,05	Na	-	78 <sup>2</sup>	78
3	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1,5)	100	4	sav	-	59 <sup>2</sup>	79
4	<i>N</i> -ftálimido-GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:5)	80	3	sav	-	38 <sup>2</sup>	80
5	<i>N</i> -ftálimido-GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2:1,5:4)	80	3	sav	-	57 <sup>2</sup>	80
6	<i>N</i> -ftálimido-GABA-klorid	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2)	130	4	sav	-	19 <sup>2</sup>	80

<sup>1</sup> MW besugárzás.<sup>2</sup> Nyers termék.

Az ibandronátot (**21Na**) 2,9 ekvivalens foszfor-triklorid és 1,5 ekvivalens foszforossav alkalmazásával - közel azonos körülmények között (60-65 °C/1,5 óra, illetve 70-75 °C/20 óra) - 89% és 82%-os termeléssel állították elő (18. táblázat/1. és 2. sor) [81, 82]. A P-reagensek nagyobb mennyiségű használata mellett (4,1 ekvivalens foszfor-triklorid és 2,5 ekvivalens foszforossav) hasonlóan magas eredményt közöltek (82%) nyers ibandronátra (**21Na**) nézve (18. táblázat/3. sor) [83]. A P-reagensek mennyiségének további növelésével (5 ekvivalens foszfor-triklorid és 3 ekvivalens foszforossav) és MW besugárzás alkalmazásával szerényebb, 72%-os termeléssel kapták a célterméket (**21Na**) (18. táblázat/4. sor) [78]. Egy esetben 68%-os termelést értek el, azonban a foszfor-triklorid mennyiségét nem adták meg a foszforossav mellett (1,3 ekvivalens) (18. táblázat/5. sor) [84]. A legalacsonyabb hozamot (59%) 3,2 ekvivalens foszfor-oxi-klorid és extrém nagy mennyiségű foszforossav (9,7 ekvivalens) alkalmazásával kapták (18. táblázat/6. sor) [85]. Ez az eset is igazolja, hogy a P-reaktánsok nagy mennyiségű használata teljes mértékben szükségtelen, ráadásul még a termék tiszta formában történő kinyerését is komplikáltabbá teszi.

**18. Táblázat** Az ibandronsav (**21**)/ibandronát (**21Na**) előállítása *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alaninból (**20**) kiindulva oldószer távollétében.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,9:1,5)	60-65	1,5	Na	-	89	81
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,9:1,5)	70-75	20	Na•H <sub>2</sub> O	-	82	82
3	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (4,1:2,5)	75	5	Na	-	82 <sup>1</sup>	83
4	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (5:3)	80 <sup>2</sup>	0,05	Na	-	72 <sup>1</sup>	78
5	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> <sup>3</sup>	75	6	Na•H <sub>2</sub> O	-	68 <sup>1</sup>	84
6	POCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,2:9,7)	60-70	24	sav	-	59 <sup>1</sup>	85

<sup>1</sup> Nyerstermék.<sup>2</sup> MW körülmények között.<sup>3</sup> 1,3 ekvivalens foszforosav.

Imidazol-1-ilecetsavat (**22**) reagáltatva MW körülmények között 5:3, illetve hagyományos fűtés alkalmazásakor 3:5 molarányban vett foszfor-trikloriddal és foszforosavval a nyers zoledronátot (**23Na**) 80%-os, míg a tisztított zoledronsavat (**23**) 61%-os termeléssel kapták (19. táblázat/1. és 2. sor) [78, 86]. 3 ekvivalens foszfor-oxi-kloriddal és 5 ekvivalens foszforosavval a termelés 79%-nak adódott a nyers, de a leírás szerint tiszta zoledronsavra (**23**) nézve (19. táblázat/3. sor) [86]. Az ibandronsavhoz (**21**) hasonlóan a zoledronsav (**23**) előállítását is megvalósították 3,2 ekvivalens foszfor-oxi-klorid és nagy mennyiségű foszforosav (9,7 ekvivalens) felhasználásával, amikor is a sorozat egyik legalacsonyabb hozamát (62%) érték el (19. táblázat/4. sor) [85].

**19. Táblázat** A zoledronsav (**23**)/zoledronát (**23Na**) előállítása imidazol-1-ilecetsavból (**22**) kiindulva oldószer távollétében.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (5:3)	80 <sup>1</sup>	0,05	Na	-	80 <sup>2</sup>	78
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3:5)	75	6	sav	99,9 <sup>3</sup>	61	86
3	POCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3:5)	75	5	sav	99,9 <sup>3</sup>	79 <sup>2</sup>	86
4	POCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,2:9,7)	60-70	24	sav	-	62 <sup>2</sup>	85

<sup>1</sup> MW besugárzás.<sup>2</sup> Nyerstermék.<sup>3</sup> HPLC alapján.

A risedronsav-származékok (**25** ill. **25Na**) előállítását oldószer távollétében 3-piridilecetsavból (**24**) kiindulva valósították meg. Foszfor-triklorid és foszforosav 5:3 molarányban való használata esetén 86% volt a termelés (20. táblázat/1. sor) [78]. Egy kísérlet során a P-reagensek mellett morfolint is adtak a reakcióelegyhez, amikor is a nyers risedronsavat (**25**) 78%-os termeléssel állították elő (20. táblázat/2. sor) [87]. A közlemények állítása szerint ~66%-os hozamot értek el mindkét reagens ~2 ekvivalens mennyiségben való használata mellett 70-100 °C-on (20. táblázat/3. és 4. sor) [79, 88]. Az

ibandronsavhoz (21) és a zoledronsavhoz (23) hasonlóan a risedronsav (25) előállítását is végrehajtották 3,2 ekvivalens foszfor-oxikloriddal és nagy mennyiségű, 9,7 ekvivalens foszforossavval, amikor is a termelés 60%-nak adódott (20. táblázat/5. sor) [85].

**20. Táblázat** A risedronsav (25)/risedronát (25Na) szintézise 3-piridilecetsavból (24) kiindulva oldószermentes körülmények között.

Sor	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termékforma	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
1	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (5:3)	80 <sup>1</sup>	0,05	Na	-	86 <sup>2</sup>	78
2	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> :morfolin (2:5:1)	68-75	2,5-4	sav	-	78 <sup>2</sup>	87
3	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1,5)	100	4	sav	-	67 <sup>2</sup>	79
4	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2,5:2,2)	70-75	8	Na•2,5H <sub>2</sub> O	99,9 <sup>3</sup>	65	88
5	POCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,2:9,7)	60-70	24	sav	-	60 <sup>2</sup>	85

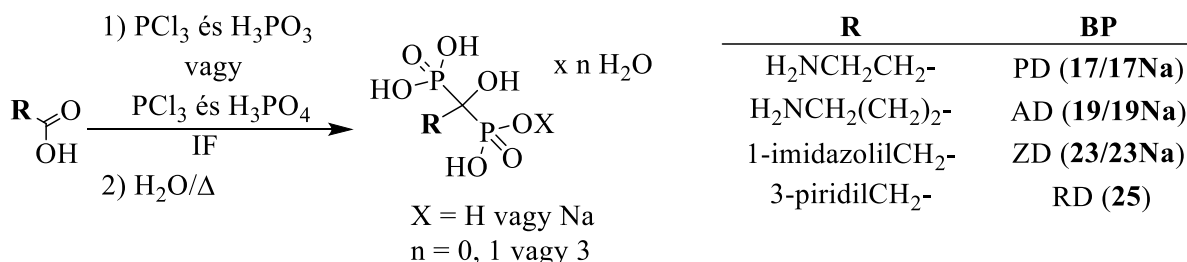
<sup>1</sup> MW besugárzás.

<sup>2</sup> Nyerstermék.

<sup>3</sup> HPLC alapján.

### 2.4.5. Eljárások ionos folyadékokban

Az ionos folyadékok (IF) szobahőmérsékleten (általában) folyékony, sószerű vegyületek. Környezetbarát, „zöld” oldószereknek/adalékoknak tartják őket, mivel alacsony gőznyomással rendelkeznek, így nem illékonyak, nem jutnak a légkörbe, viszonylag jó a termikus stabilitásuk és visszaforgathatók vagy újrahasználhatók. Tervezhető oldószerekként tekintenek rájuk, mivel a kationok és az anionok megfelelő módosításával széles körben variálhatóak a fizikai tulajdonságaik, pl. hidrophil/hidrofób karakter, viszkozitás, polaritás, olvadáspont stb. A kombinációs lehetőség finomhangolást tesz lehetővé, mely eredményeként rendkívül sokféle fizikai és kémiai tulajdonságúak lehetnek. Egyre szélesebb körben alkalmazzák őket a szerves szintézisekben, azonban a hidroximetilénbiszfoszfonsav-származékok előállításában még nem terjedtek el, csak néhány esetben használták őket (29. ábra) (21. táblázat). A legújabb eredmények szerint csupán katalitikus mennyiségben érdemes őket alkalmazni [89-91].



29. ábra

De Ferra és munkatársai a pamidronsav (**17**), alendronsav (**19**), zoledronsav (**23**) és a risedronsav (**25**) előállítását tributilammónium-kloridban ([Bu<sub>3</sub>NH][Cl]) tanulmányozták. A pamidronsav (**17**) és alendronsav (**19**) esetén a pontos termékformát nem adták meg. 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 1 ekvivalens foszforosav keverékét reagáltatták a megfelelő karbonsavval (**16**, **18**, **22** ill. **24**). Alacsony termeléseket értek el a megfelelő dronsavakra (**17**, **19**, **23**, ill. **25**) nézve (12-31%) (21. táblázat/1. 3. 4. és 7. sor) [92].  $\gamma$ -Aminovajsavat (**18**) használva kiindulási karbonsavként, P-reagensként pedig foszfor-trikloridot és foszforosavat 2:1,5 molarányban, különböző IF adalékok (0,5 ekvivalens) jelenlétében, a szabadalom szerint a tiszta alendronátot (**19Na**) 92-94%-os termeléssel kapták (21. táblázat/2. sor) [93]. Az eredményeket túlzónak találtuk, ezért végrehajtottuk az 1-butil-3-metilimidazólium-tetrafluoroborátban ([bmim][BF<sub>4</sub>]) végzett reakció pontos reprodukcióját, amikor is mindösszesen 19%-os termelést értünk el. Sikeresen bizonyítottuk, hogy a közleményben szereplő adatoknak nincs valóságalapja [S3]. Hao kutatócsoportja a zoledronsavat (**23**) is előállította különböző IF-ok jelenlétében. Az alkalmazott IF-tól függően 90-92% volt a termelés a nyers zoledronsavra (**23**) nézve, azonban a termékek tisztaságát nem adták meg. Az alapeljárás szerint imidazol-1-ilecetsavat (**22**) reagáltattak 2,5 ekvivalens foszfor-trikloriddal és 1,7 ekvivalens foszforosavval 1,6 ekvivalens IF-ban (21. táblázat/5. sor) [94]. Azonos körülmények között, és megegyező mennyiségű P-reaktánsokkal végrehajtva a szintézist, 1,6 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] IF-ban, 60%-os termelést értek el (21. táblázat/6. sor) [94]. Az alendronát (**19Na**) szintéziséhez hasonlóan, a zoledronsav (**23**) esetén közölt adatok is megbízhatatlanok lehetnek.

**21. Táblázat** Az  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfoszonsav-származékok szintézise IF-okban.

Sor	BP	IF (ekv.)	Kiind. anyag	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	PD	[Bu <sub>3</sub> NH][Cl]	$\beta$ -alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1)	60	2	-	-	26	92
2	AD	különböző IF-ok <sup>1</sup> (0,5)	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1,5)	60	6	Na•3H <sub>2</sub> O	>99 <sup>2</sup>	92-94	93
3	AD	[Bu <sub>3</sub> NH][Cl]	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1)	60	2	-	-	31	92
4	ZD	[Bu <sub>3</sub> NH][Cl]	IES	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1)	80	2	sav	-	26	92
5	ZD	különböző IF-ok <sup>3</sup> (1,6)	IES	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2,5:1,7)	65	4	sav	-	90-92 <sup>4</sup>	94
6	ZD	[bmim][BF <sub>4</sub> ] (1,6)	IES	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2,5:1,7)	65	4	Na•H <sub>2</sub> O	99,8 <sup>2</sup>	60	94
7	RD	[Bu <sub>3</sub> NH][Cl]	PES	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (2:1)	80	2	sav	-	12	92

<sup>1</sup> [bmim][BF<sub>4</sub>], 1-butil-3-metilimidazólium-hexafluorofoszfát ([bmim][PF<sub>6</sub>]), 1-hidroxietyl-2,3-dimetil-imidazólium-klorid, 1-propil-3-karbonitrilimidazólium-klorid, 1-karboxietyl-3-metilimidazólium-klorid.

<sup>2</sup> HPLC alapján.

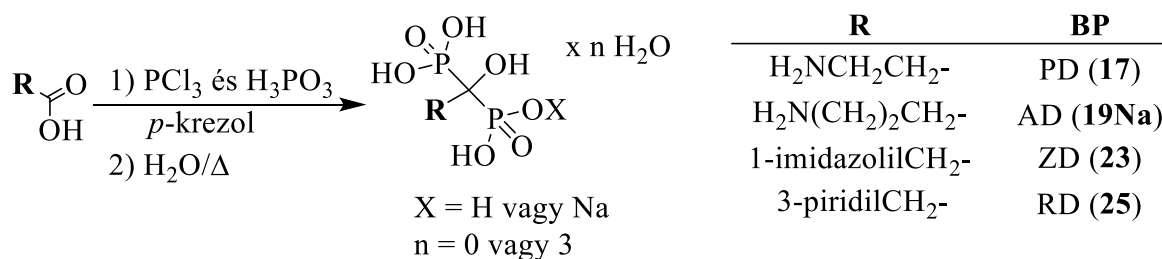
<sup>3</sup> *N*-etilpiridin-tetrafluoroborát, [bmim][PF<sub>6</sub>], 1-hidroxietyl-2,3-dimetilimidazólium-klorid, 1-propil-3-karbonitrilimidazólium-klorid, 1-karboxietyl-3-metilimidazólium-klorid.

<sup>4</sup> Nyerstermék.

### 2.4.6. $\alpha$ -Hidroxi-metilénbiszfoszonsav-származékok előállítása egyéb oldószerekben

A disszertációmban tárgyalt  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfoszonsav-származékokat még számos oldószerben előállították, azonban ezek közül már csak néhányat (*p*-krezol, acetonitril, *n*-oktán) említenék meg, mivel ezek az előállítások nem jellemzőek és kevésbé jelentősek. Ezekben az egyedi esetekben is a megfelelő karbonsavat használták kiindulási vegyületként, melyeket különböző molarányokban vett foszfor-trikloriddal és foszforossavval reagáltattak.

*p*-Krezolban a pamidronsav (**17**), alendronát (**19Na**), zoledronsav (**23**) és a risedronsav (**25**) szintézisét valósították meg (30. ábra).



30. ábra

$\beta$ -Alanin (**16**) vagy imidazol-1-ilecetsav (**22**) reakciója 3,5:3 arányban vett foszfor-trikloriddal és foszforossavval *p*-krezolban a nyers pamidronsavat (**17**) 57%-os, míg a nyers zoledronsavat (**23**) 80%-os termeléssel eredményezte (22. táblázat/1. és 4. sor) [95].  $\gamma$ -Aminovajsavból (**18**) kiindulva, és a P-reagensek 3,2:1,5 vagy 3,5:2 mólarányban való használatával, kb. 40%-os termeléssel kapták az alendronátot (**19Na**) (22. táblázat/2. és 3. sor) [96, 97]. Amikor 3-piridilecetsavat (**24**) reagáltattak 3,4 ekvivalens foszfor-triklorid és 3 ekvivalens foszforossav keverékével, 59%-os termelést írtak le a nyers risedronsavra (**25**) nézve (22. táblázat/5. sor) [97].

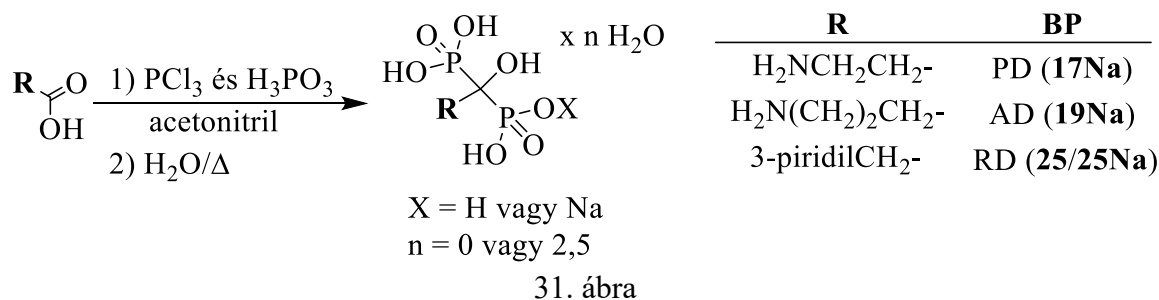
**22. Táblázat** A hidroxi-metilénbiszfoszfonsav-származékok (**17**, **19Na**, **23**, **25**) előállítása *p*-krezolban.

Sor	BP	Kiindulási anyag	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	PD	$\beta$ -alanin	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,5:3)	65-70	5	sav	-	57 <sup>1</sup>	95
2	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,2:1,5)	75	5	Na•3H <sub>2</sub> O	99,9 <sup>2</sup>	42	96
3	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,5:2)	50-55	2	Na•3H <sub>2</sub> O	99 <sup>2</sup>	39	97
4	ZD	IES	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,5:3)	65-70	5	sav	-	80 <sup>1</sup>	95
5	RD	PES	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,4:3)	65-70	4	sav	-	59 <sup>1</sup>	97

<sup>1</sup> Nyerstermék.

<sup>2</sup> HPLC alapján.

Acetonitrilben csak a pamidronát (**17Na**), az alendronát (**19Na**) és a risedronsav-származékok (**25** ill. **25Na**) szintézisét hajtották végre (31. ábra).



31. ábra

Pamidronát (**17Na**) esetén,  $\beta$ -alanint (**16**), foszfor-trikloridot és foszforossavat használtak 1:2:1,5 arányban acetonitrilben, amikor is a nyersterméket 60%-os termeléssel kapták (23. táblázat/1. sor) [98]. Mindkét P-reagens 2 ekvivalens mennyiségben való reagáltatása  $\gamma$ -aminovajsavval (**18**), a nyers alendronátot (**19Na**) 70%-os termeléssel eredményezte (23. táblázat/2. sor) [98]. A nyers risedronsavat (**25**) 85%-os, míg a nyers risedronátot (**25Na**) 77%-os hozammal szintetizálták 3-piridilecetsavból (**24**) kiindulva, 2,7 ekvivalens foszfor-triklorid és 2,4 ekvivalens foszforossav alkalmazásával (23. táblázat/3. és 4. sor) [71]. A tiszta risedronátot (**25Na**) is előállították a P-reagensek 2:1,2 mólarányban való használata mellett 45%-os termeléssel (23. táblázat/5. sor) [98].



**24. Táblázat** Dronsav-származékok (**19**, **23**, **25** ill. **25Na**) előállítása *n*-oktánban.

Sor	BP	Kiindulási anyag	Reagens (ekv.)	T (°C)	t (h)	Termék-forma	Tiszt. (%)	Term. (%)	Ref.
1	AD	GABA	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,6:3,5)	90-95	-	sav	-	43 <sup>1</sup>	99
2	ZD	IES	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (4,6:4,6)	90-95	-	sav	-	65	99
3	RD	PES	PCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3,5:3,5)	90-95	-	sav	-	96 <sup>1</sup>	99
4	RD	PES	POCl <sub>3</sub> :H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (3:5)	85-90	3-4	Na•2,5H <sub>2</sub> O	99,9 <sup>2</sup>	64	100

<sup>1</sup> Nyerstermék.<sup>2</sup> HPLC alapján.

Még számos oldószer előfordul az irodalomban, melyekben megvalósították a disszertációmban tárgyalt  $\alpha$ -hidroximetilénbiszfoszonsav-származékok szintézisét, azonban már csak szórványosan foglalkoztak dronsavak előállításával másféle közegben. Ezeket a speciális eseteket is táblázatba foglaltam a teljesség kedvéért, azonban a részletes adatokat és termelési értékeket már nem tüntettem fel, csak az irodalomban kipróbált oldószer sokszínűségét kívántam szemléltetni (25. táblázat).

Az irodalmi adatok alapján a MSzS egyedi oldószernek tekinthető, mivel alkalmazásával elegendő csupán foszfor-trikloridot használni reagensként. Valószínűleg a MSzS-ból és a foszfor-trikloridból képződik az aktív ágens, a Cl<sub>2</sub>P-O-SO<sub>2</sub>Me (**13**) anhidrid típusú intermedier lehet, melyre a 2.6 fejezetben térek ki részletesebben. A többi oldószer esetén (pl. szulfolánban), a foszfor-triklorid mellett szükséges más reagens pl. foszforosav alkalmazása is, melyek kondenzáció útján egy vagy több aktivált P-reagenst (**26** ill. **27**) eredményezhetnek. Általános probléma, hogy a nyerstermékek tisztítására, vagy a végtermékek hatóanyagtartalmának megállapítására nem sok figyelmet helyeztek.

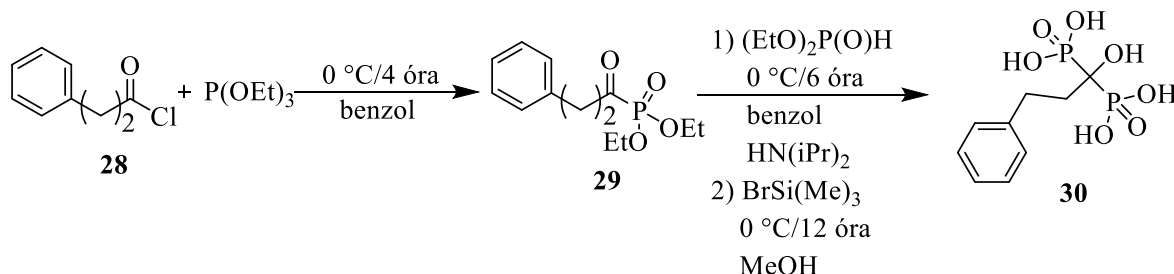
**25. Táblázat**  $\alpha$ -Hidroxi-metilénbiszfoszonsav-származékok szintézise további oldószerekben (referenciák).

Oldószer	PD (17/17Na)	AD (19/19Na)	ID (21/21Na)	ZD (23/23Na)	RD (25/25Na)
benzolszulfonsav	101	101			
trifluormetánszulfonsav		96			
4-klórtoluol			55		
etil-acetát					74
xilol	102				
ciklohexán			55	68	
metilciklohexán					103
dekalin					103
tetralin					103
anizol		104, 105	55		
dimetilformamid (DMF)	106				
dioxán		106		99	99
difenil-éter		107		107	107
polietilén-glikol-metil-éter 350		64			
tetrahydrofurán		108			
fenol		95, 96			96
4-nitrofenol		97			95, 96
butil-hidroxi-toluol (BHT)		97			
nonilfenol-etoxilát					109
triethyl-foszfát		96			
trikrezil-foszfát		96			
dietil-karbonát			110-112		57
propilén-karbonát				113	
propilén-karbonát és PEG 600 keverékében				113	
PEG 400				67	
dimetoximetán				67, 114	
dietoximetán			115		
diglim				114	
1,2-diklóretán				68	
N,N'-dimetilkarbamid				116	116
napraforgó olaj			117, 118		109
oliva olaj					109
paraffin jelenlétében					109
szilikon olaj			119	67	

### 2.4.7. 3-Fenilpropidronsav előállítása

A 3-fenilpropidronsav (**30**) előállítását külön tárgyalom, mivel az irodalomban a vegyület szintézisét a mi munkánkig mindössze Yanvarev kutatócsoportja hajtotta végre Arbuzov-reakción alapuló szintézissel. A dronsav szintézisek során leggyakrabban alkalmazott foszfor-trikloridot és foszforossavat alkalmazó eljárást egyáltalán nem tanulmányozták. A közleményben szereplő előállítás során 3-fenilpropionsav-kloridot (**28**) reagáltattak triethyl-foszfittal benzol oldószerben, majd a második lépésben az

$\alpha$ -ketofoszfónát (**29**) intermedier kipreparálása nélkül dietil-foszfítot adagoltak a reakcióelegyhez diizopropil-amin jelenlétében. A kapott 3-fenilpropidronsav-tetraetil-észterét (**77**) oszlopkromatográfiával tisztították, majd az etilcsoportok hasítása trimetil-brómszilánnal történt. A 3-fenilpropidronsavat (**30**) 79%-os termeléssel kapták (33. ábra) [101].



33. ábra

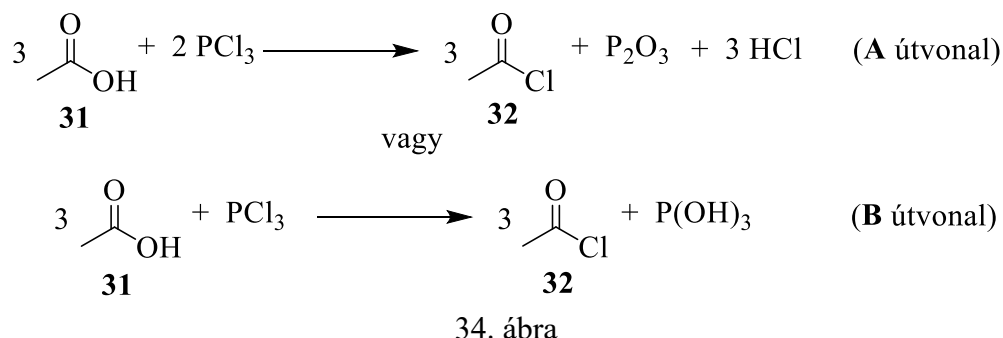
## 2.5. MECHANISZTIKUS ELGONDOLÁSOK

Ahogy a 2.3-as fejezetben említettem az  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfonsavak (**2**) előállítására két fő módszer áll rendelkezésre. Az úgynevezett "direkt" szintézis során a kiindulási karbonsavat (**1**), illetve származékait különböző foszfor-reagensekkel, főként foszfor-trikloriddal és foszforossavval reagáltatják (14. ábra), míg az "indirekt" előállítás esetén az Arbuzov-reakción alapuló utat követik, ahol a megfelelő karbonsav-kloridot (**3**) reagáltatják trialkil-foszfítokkal (15. ábra). Míg az "indirekt" szintézis lejátszódása jól ismert (Arbuzov-reakciót követően dialkil-foszfít addíciója az  $\alpha$ -ketofoszfónát (**4**) karbonilcsoportjára), a "direkt" szintézis mechanizmusára számos koncepció született az irodalomban, de ezek egyike sem teljes átfogó elképzelés, sok esetben helytelenek és egymásnak ellentmondóak [120, 121, S8]. Ebben a fejezetben, az irodalomban szereplő feltevéseket kívántam összegezni, értelmezni és értékelni, míg a csoportunkban született eredményekre a következő, Tanszéki előzmények című (2.6) fejezetben térek ki részletesen.

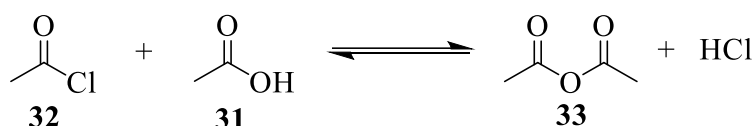
### 2.5.1. Karbonsavak és foszfor-triklorid reakciói

Karbonsavak (**1**) és az  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfonsav-származékok (**2**) előállítása során a legszélesebb körben használt P-reagens a foszfor-triklorid reakcióit már az 1800-as évek végén vizsgálták. Legelőször az ecetsav (**31**) és foszfor-triklorid reakcióját tanulmányozták, amikor is annak két lehetséges lejátszódását írták le. Mindkét esetben acetil-klorid keletkezését (**32**) feltételezték főtermékként, míg melléktermékként foszfor-

trioxid és sósav (34. ábra/A útvonal), illetve a másik esetben foszforosav képződését valószínűsítették (34. ábra/B útvonal) [122].

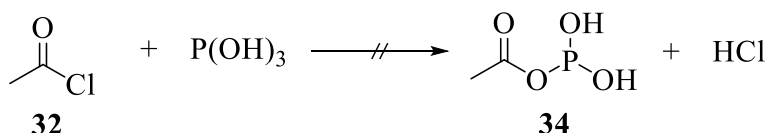


Kezdetben az "A" útvonalat (34. ábra) tartották valószínűbbnek, mivel a reakció során sósav képződését tapasztalták. Később azonban kizárták a foszfor-trioxid keletkezését, így a "B" útvonalat (34. ábra) feltételezték valósnak, és a sósavképződést két mellékreakcióval magyarázták (35. és 36. ábra). Az egyik mellékreakcióban az ecetsav (**31**) és acetil-klorid (**32**) reakciója során keletkezhet ecetsav anhidrid (**33**) és sósav, de ez a mellékreakció a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával visszaszorítható (35. ábra) [122].



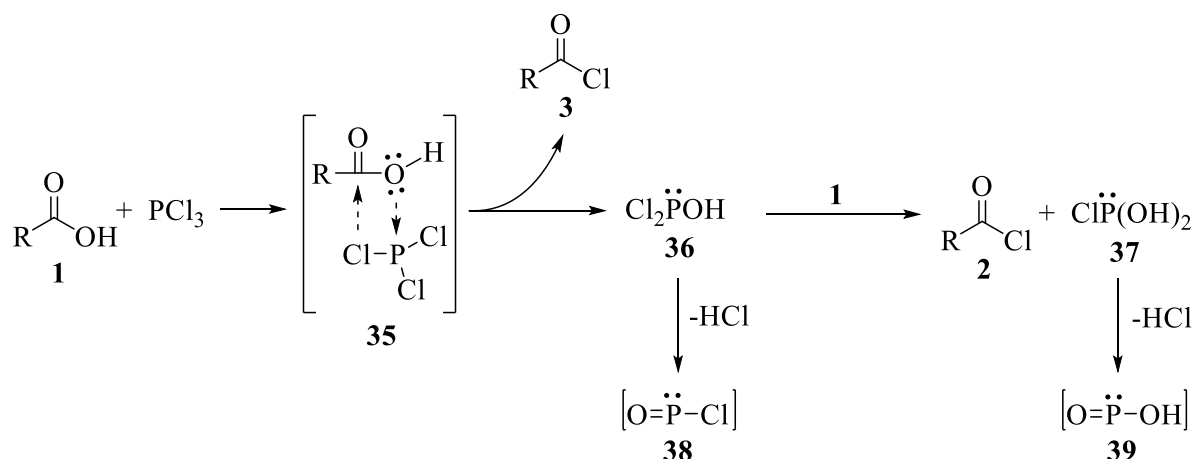
35. ábra

A másik mellékreakció során a foszforosav acileződését valószínűsítették, mely az ecetsav (**31**) és foszforosav vegyes anhidridjét (**34**) szolgáltatja sósavgáz képződése mellett, de a vegyes anhidridet (**34**) nem tudták izolálni (36. ábra) [122].



36. ábra

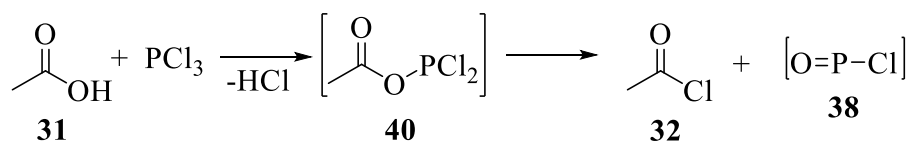
Cade és Gerrard karbonsavak (**1**) és foszfor-triklorid reakcióját tanulmányozták. A szerzők szerint a foszfor-triklorid maximum két klóratomja vehet részt a savklorid (**3**) képződésében, a harmadik pedig sósavként távozik. A karbonsavak (**1**) és a foszfor-triklorid reakciója egy négy-centrumos átmeneti állapoton (**35**) keresztül eredményezheti a savkloridot (**3**) és melléktermékként a Cl<sub>2</sub>POH (**36**) intermediert, amely szintén reagálhat egy újabb molekula karbonsavval (**1**), ismét savkloridot (**3**) és ClP(OH)<sub>2</sub> (**37**) mellékterméket szolgáltatva, ami sósavképződés kíséretében metafoszforosavá (**39**) bomolhat. A Cl<sub>2</sub>POH (**36**) intermedier is tovább alakulhat sósav kilépéssel metafoszforosav-kloriddá (**38**) (37. ábra) [123].



37. ábra

A karbonsav és foszforossav vegyes anhidridjének (**34**) képződését kizárták [123].

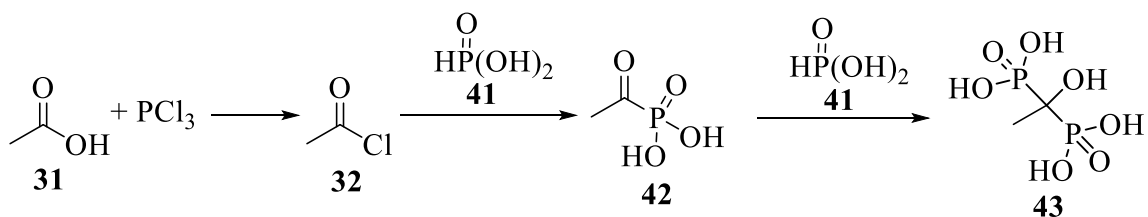
Lucas és Pressman szerint, ecetsav (**31**) és foszfor-triklorid reakciója során egy vegyes-anhidrid típusú (**40**) közttermék képződhet, melynek bomlása acetil-kloridot (**32**) és metafoszforossav-kloridot (**38**) eredményezhet. Jelen tudásunk szerint ezen mechanizmus szerint játszódhat le a savkloridok képződése, amikor foszfor-trikloridot használnak halogénező ágensként, mely valamelyest hasonlít a 37. ábrán bemutatott elképzeléshez (38. ábra) [124].



38. ábra

Első megközelítésben meglepő lehet, hogy a karbonsavak (**1**) és foszfor-triklorid reakciója során nem tapasztalták dronsavak (**2**) képződését. Ennek magyarázata az lehet, hogy az eddig ismertett reakciókat apoláris oldószerekben vagy oldószer távollétében hajtották végre, míg a tapasztalataink szerint karbonsavak (**1**) és foszfor-triklorid reakciójával általában, csak poláris oldószerekben lehetséges biszfoszfonsavakat (**2**) előállítani. A leggyakrabban használt oldószer a MSzS [36, 41, 44, S13, S14].

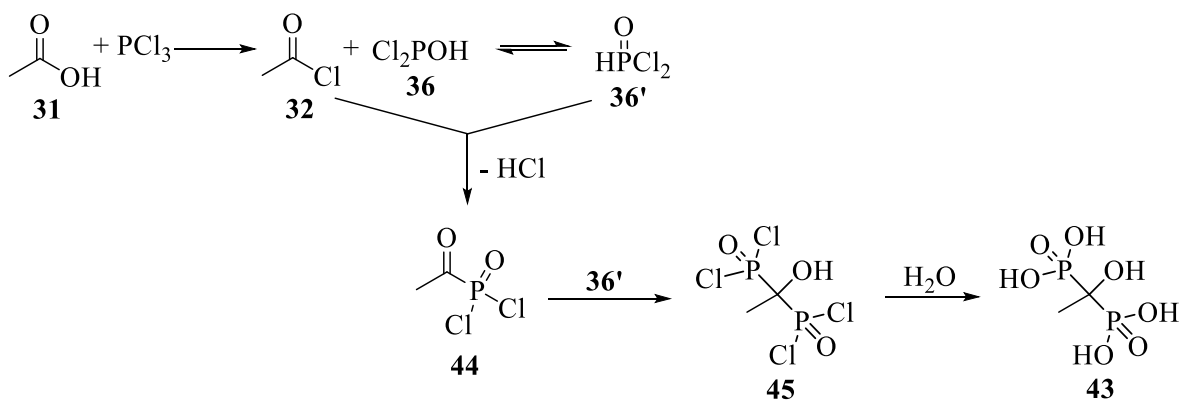
Egy korai elképzelés szerint, az eddigiekben leírtaknak megfelelően a karbonsav (ecetsav, **31**) és foszfor-triklorid reakciójának első lépésében a megfelelő savklorid (**32**) képződését valószínűsítették, foszforossav melléktermék keletkezése mellett, egy korábban bemutatott téves feltevéssel megegyezően (34. ábra/B útvonal). A reakció következő lépéseként a savklorid (**32**) és a foszforossav pentavalens tautomer formájának (**41**) a reakciója során  $\alpha$ -ketofoszforossav (**42**) keletkezését feltételezték, mely egy további molekula foszforossavval (**41**) reagálva eredményezheti a biszfoszfonsavat, ami az adott esetben az etidronsav (**43**) (39. ábra) [125].



39. ábra

A 39. ábrán feltüntetett reakciót két okból kifolyólag sem helytálló. Az eddigiekben bemutatottaknak ellentmond, mivel a leírtak szerint a karbonsavak (1) és foszfor-triklorid reakciója során nem keletkezik foszforosav (38. ábra), ebből kifolyólag nem képződhet **41** reagens sem [124], másfelől pedig az acetyl-klorid (**32**) nem lép reakcióba a foszforosavval (36. ábra) [122].

Troev kutatócsoportja a 39-es ábrán bemutatottakhoz hasonló mechanizmust javasolt. Első lépésben a 37-es ábrával megegyezően a savklorid (**32**) mellett  $\text{Cl}_2\text{POH}$  (**36**) intermedier keletkezését valószínűsítették, melynek azután a pentavalens tautomer formája (**36'**) léphet reakcióba a savkloriddal (**32**) az elképzelésük szerint acetylfoszfonsav-dikloridot (**44**) eredményezve. A köztitermék (**44**) ismét reagálhat 1 molekula  $\text{Cl}_2\text{P(O)H}$  (**36'**) képződménnyel, majd az így létrejövő 1-hidroxietán-1,1-biszfoszfonsav tetrakloridjának (**45**) a hidrolízise vezethet a biszfoszfonsavhoz (**43**) (40. ábra) [126].

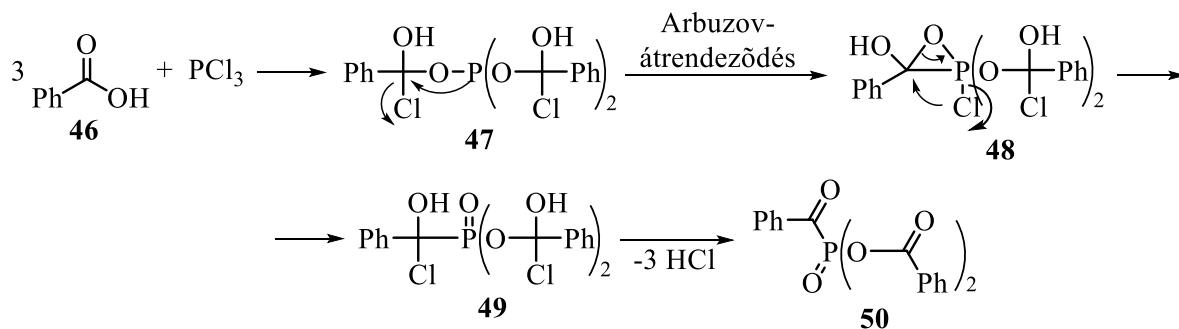


40. ábra

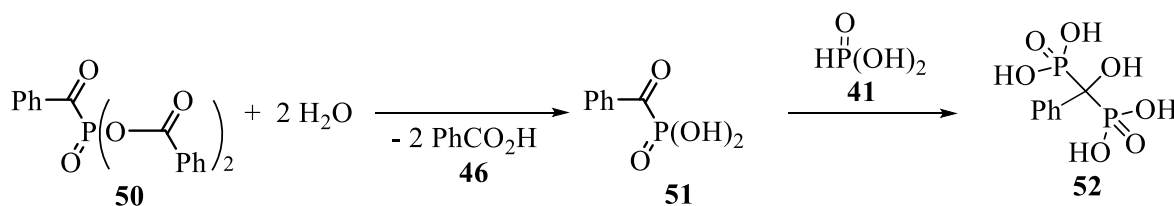
Véleményünk szerint a mechanizmusban feltételezett  $\text{Cl}_2\text{P(O)H}$  (**36'**) köztitermék és az etidronsav tetrakloridjának (**45**) létezése megkérdőjelezendő, továbbá a tapasztalataink szerint etidronsavat (**43**) oldószermentes körülmények között még minimális mennyiségben sem lehet ecetsavból (**31**), illetve acetyl-kloridból (**32**) kiindulva előállítani.

Alovitdinov és munkatársai benzoésav (**46**) foszfor-trikloriddal történő foszforilezését tanulmányozták, amikor is egy elég szokatlan reakció sorozatot javasoltak. Az első lépésben azt feltételezték, hogy 3 ekvivalens benzoésav (**46**) reagál 1 ekvivalens foszfor-trikloriddal **47** intermediert eredményezve, mely a következő lépésben Arbuzov-átrendeződést követően

hidroxi-klorofoszfónná (**49**), majd sósav eliminációjával egy stabil ketofoszfónná (**50**) alakul. **48** intermedier létezése biztosan kizárható, mivel egy pentavalens P-atomot tartalmazó feszült oxafoszfírán gyűrű létezése nem kedvezményezett (41. ábra) [127]. Benzoil-klorid és benzoészav-anhidrid keletkezését nem vették figyelembe, pedig kézenfekvő a jelenlétük a reakcióelegyben.



A következő lépésben a ketofoszfónát (**50**) hidrolízisével benzoil-foszfonsavhoz (**51**) jutottak, amit foszforosavval reagáltattak (aminek a pentavalens tautomer formáját (**41**) feltételezték, mint aktív reagenst), amikor is a fenidronsav (**52**) képződését valószínűsítették (42. ábra) [127].

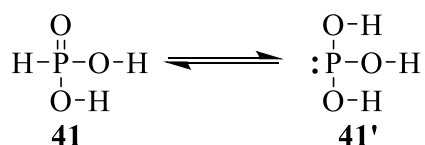


A 41. és 42. ábrán feltüntetett reakciók csupán feltételezések, mivel **47-49** köztitermékek képződése/létezése nem valószínű. Ezen molekulák (**47-49**) szerkezetazonosítására csak elemanalízist használtak, továbbá a termék tisztaságát sem adták meg, így a megadott magas termelés (73%) sem reális. Összehasonlításként, a korábbi munkánk során egy optimalizált szintézist dolgoztunk ki a fenidronsav (**52**) nátrium sójának az előállítására, amikor is a tiszta dronátra nézve 46%-os termelést értünk el benzoészav (**46**) és 3,2 ekvivalens mennyiségű foszfor-triklorid reakciójával MSzS-ban [S14].

### 2.5.2. Karbonsavak/karbonsav-származékok és foszforosav reakciói

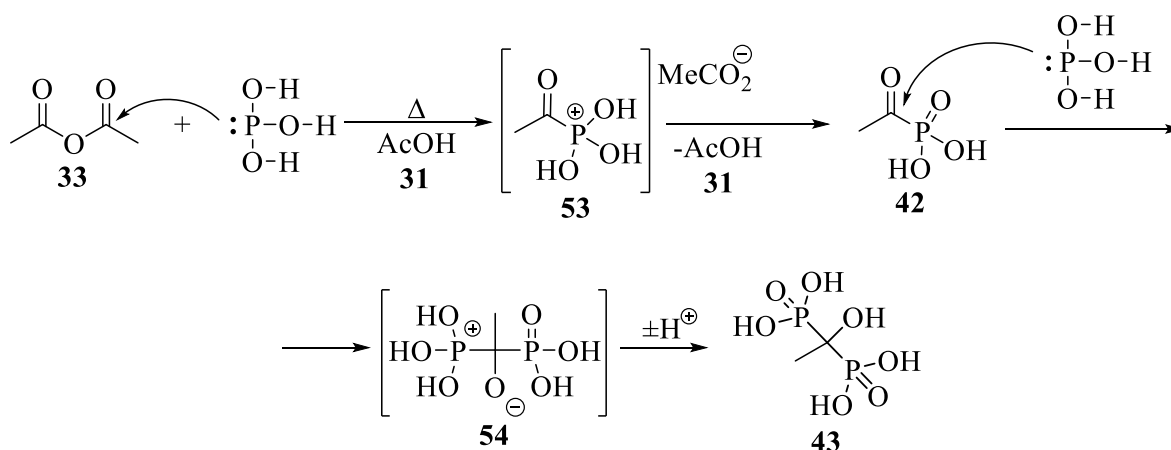
A másik széles körben használt P-reagens az  $\alpha$ -hidroxi-metilénbiszfoszfonsav-származékok (**2**) szintéziseiben a foszforosav. Kaspárek foszforosav acilezését vizsgálta, és a feltételezése szerint a reagens a P és O-atomján is acileződhet, attól függően, hogy

melyik tautomer formája van jelen az adott közegben (43. ábra). Poláris, vízmentes oldószerekben az egyensúly a trivalens trikoordinált forma (**41'**) felé van eltolódva, ami a P acilezésnek kedvez [128].



43. ábra

Ecetsav-anhidridet (**33**) (vagy acetil-kloridot (**32**)) reagáltatott foszforosavval ecetsavas (**31**) közegben. A reakció első lépésében egy acil-foszfóniumsó intermedier (**53**) képződését javasolta, ami az Arbuzov-reakcióval analóg módon stabilizálódhat  $\alpha$ -ketofoszfonsavat (**42**) eredményezve, melynek karbonilcsoportjára egy újabb molekula foszforosav addicionálódhat, majd a képződő addukt (**54**) protonvándorlás során etidronsavvá (**43**) alakulhat (44. ábra) [128].

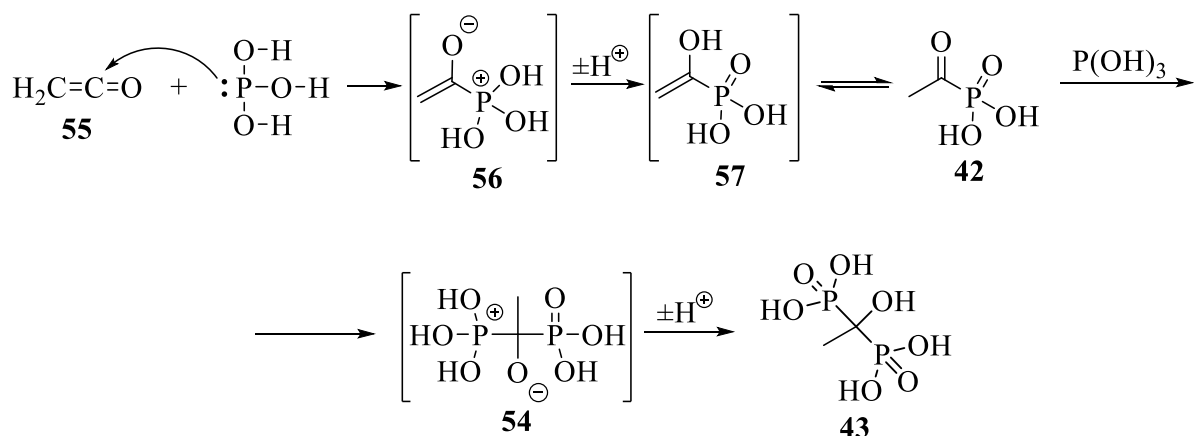


44. ábra

A leírás szerint Kaspárek a fenti eljárást követve ~40%-os hozammal izolálta az etidronsavat (**43**) [128]. Munkám során végrehajtottam a publikációban szereplő reakció pontos reprodukcióját, amikor is a reakcióelegy  $^{31}\text{P}$  NMR spektruma alapján bebizonyosodott, hogy a reakcióban egyáltalán nem keletkezett etidronsav (**43**), így a szerző által levont következtetések a várakozásainknak megfelelően teljesen alaptalanok [S8].

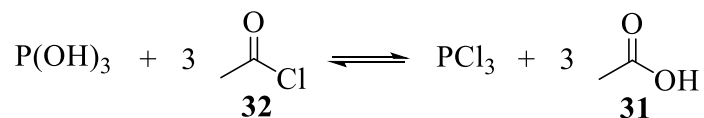
Számos egyéb esetben is közlésre került, hogy a foszforosav képes reakcióba lépni az ecetsavnál (**31**) erélyesebb acilezőszerekkel, mint például acetil-kloriddal (**32**), ecetsav-anhidriddel (**33**) vagy keténnel (**55**) etidronsavat (**43**) eredményezve [129-131]. Egy esetben ketént (**55**) buborékolattak keresztül foszforosav ecetsavas (**31**) oldatán, amikor is az etidronsavat (**43**) 28%-os termeléssel kapták [129]. A reakció lehetséges lejátszódására nem tértek ki a szabadalomban, de a véleményünk szerint a reakció kezdő lépésében a foszforosav a keténre (**55**) addicionálódhat **56** adduktot eredményezve, ami **57** enol formán

keresztül vezethet  $\alpha$ -ketofoszfonsavhoz (**42**). Egy újabb molekula foszforosav foszfonsavra (**42**) történő ismételt támadásával képződhet az etidronsav (**43**) (45. ábra).



45. ábra

Amikor ecetsav-anhidrid (**33**) és acetyl-klorid (**32**) nagy mennyiségben vett (3:1-8:5 ekvivalens) keverékét reagáltatták foszforosavval, 70%-os termeléssel kapták az etidronsavat (**43**). A reakcióelegyben a foszfor-triklorid "in situ" képződését feltételezték a foszforosav és acetyl-klorid (**32**) cserebomlási reakciójában. Az így képződött foszfor-triklorid vesz részt a biszfoszfonsav (**43**) képzésében (46. ábra) [130].

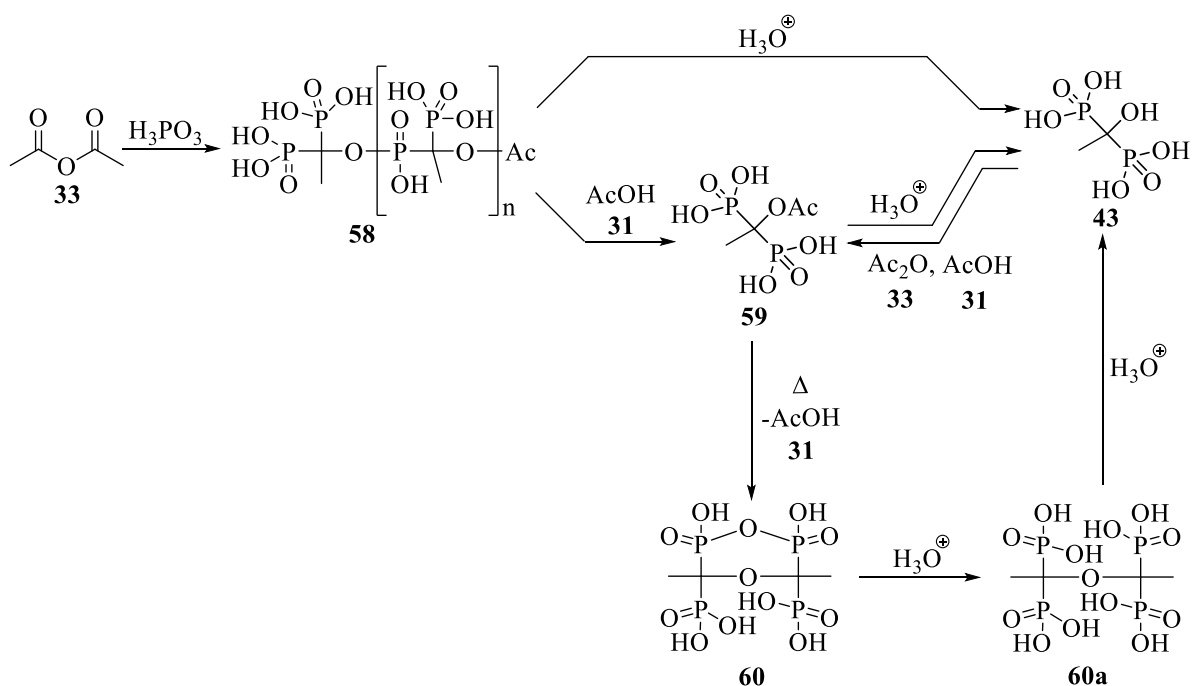


46. ábra

Az érdekesnek tűnő reakció (46. ábra) reprodukciójának végrehajtásakor (1 ekvivalens mennyiségű foszforosavat reagáltattam 3 ekvivalens mennyiségű acetyl-kloriddal (**32**) oldószer távollétében), az etidronsav (**42**) csak kis mennyiségben (~3%) képződött, és a  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum alapján - a foszfor-triklorid is csak nyomokban volt jelen a reakcióelegyben. A szabadalomban [130] leírtakhoz hasonlóan, szintén nagy mennyiségben vett acilezőszer alkalmazásával is megvalósítottuk a reakciót, amikor is 5 ekvivalens acetyl-klorid (**32**) és 5 ekvivalens ecetsav-anhidrid (**33**) keverékét reagáltattuk foszforosavval, oldószermentes körülmények között - nem meglepő módon - ugyancsak alacsony termeléssel (~4%) kaptuk a dronsavat (**43**). A kísérleteket alapul véve kijelenthető, hogy a szabadalomban [130] hibás és félrevezető adatok szerepelnek és a 46. ábrán felvázolt elképzelés is téves.

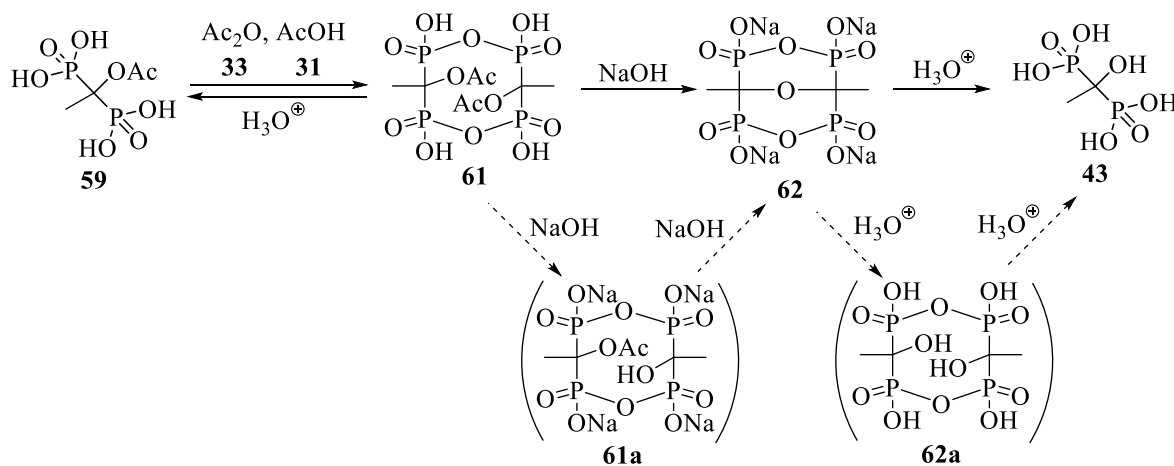
Prentice és munkatársai egyedül ecetsav-anhidriddel (**33**) vizsgálták a foszforosav acilezését vízmentes körülmények között. Több "kondenzátum" jelenlétét (**58-60**, **60a**, **61**, **61a**, **62** és **62a**) feltételezték a reakcióelegyben, melyből az állításaik szerint ötöt (**58-62**) izoláltak és jellemeztek  $^1\text{H}$  és  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumok alapján, valamint 3 további addukt (**60a**,

**61a** és **62a**) jelenlétét valószínűsítették (47 és 48. ábra). Az elméletük szerint az első lépésében a foszforosav és ecetsav-anhidrid (**33**) reakciójában egy lineáris polimer (**58**) keletkezhet. A következőekben, a melléktermékként képződő ecetsav (**31**) reakcióba léphet a szóbanforgó közttermékkal (**58**) az etidronsav *O*-acetyl-származékát eredményezve (**59**), majd a két intermedier (**58** és **59**) savas hidrolízise vezethet az etidronsavhoz (**43**) (47. ábra). További elképzelés szerint, **59** *O*-acetyl közttermék ecetsavas (**31**) közegben történő melegítésekor **60** "kondenzátum" alakulhat ki, mely hidrolízise **60a** intermedieren keresztül szintén az etidronsavat (**43**) eredményezheti (47. ábra) [132].



47. ábra

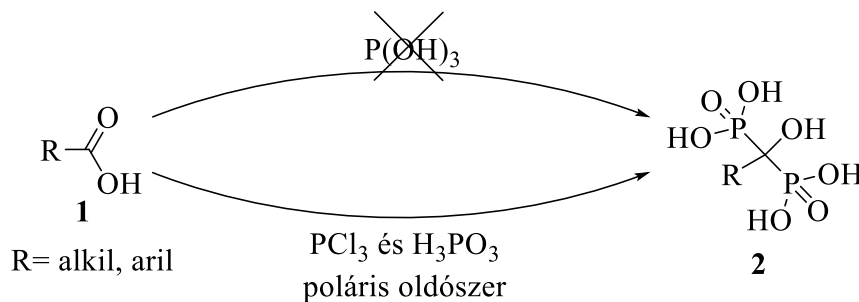
Amennyiben ecetsav-anhidrid (**33**) is jelen van az ecetsavas (**31**) közegben, az előzőekben vélt köztterméktől (**59**) egy némiképp eltérő szerkezetű kondenzátum (**61**) keletkezését feltételezték, amely (**61**) nátrium-hidroxiddal történő kezelésekor egy biciklusos "kondenzátum" (**62**) képződhet, majd ennek (**62**) savas hidrolízise vezethet az etidronsavhoz (**43**). A reakcióban két további lehetséges intermedierről is említést tettek (**61a** és **62a**) (48. ábra) [132].



48. ábra

A 47 és 48. ábrán feltüntetett reakció sorozat spekulatívnak tekinthető. Az intermedierek (**58-60**, **60a**, **61**, **61a**, **62** és **62a**) létezésének bizonyítása átfogó vizsgálatot és a termékek azonosítását igényelné.

Számos esetben bizonyosságot nyert, hogy a foszforosav és karbonsavak (**1**) reakciója során a foszforosav alacsony nukleofilitásának köszönhetően nem keletkezik biszfoszfonsav (**2**), és a foszfor-triklorid valamint a megfelelő oldószer pl. MSzS, szulfolán stb. használata, elengedhetetlen a szóbanforgó vegyületek (**2**) előállításához. Ezzel szemben a karbonsavaknál (**1**) erélyesebb acilezőszerekkel a foszforosav a megfelelő körülmények között reakcióba léphet biszfoszfonsavat (**2**) eredményezve (49. ábra) [S1, S2, S13-S15, 36, 41, 44, 133, 134].



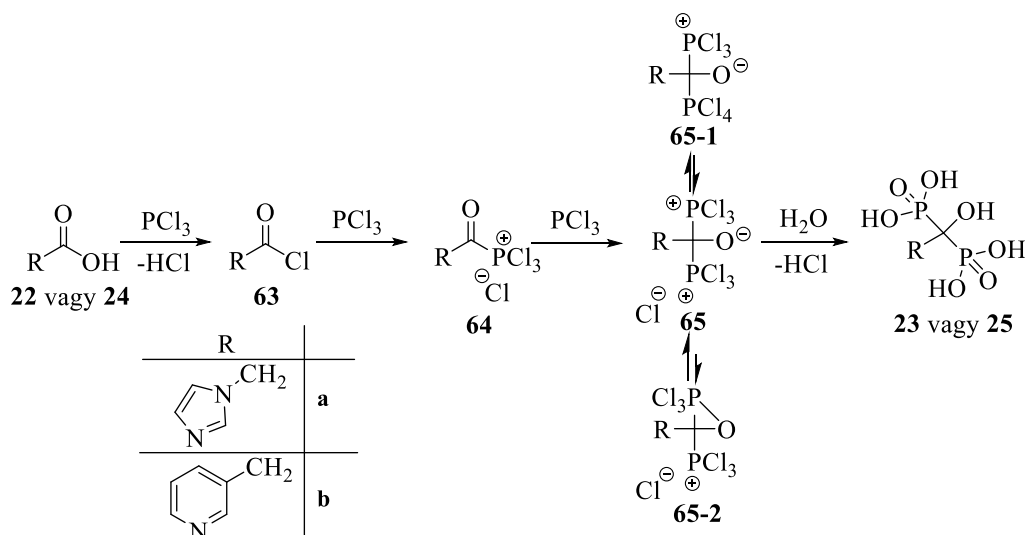
49. ábra

A fejezet kiválóan szemlélteti, hogy számos feltevés született az irodalomban a biszfoszfonsavak (**2**) képződésének magyarázataként, azonban ezek a legtöbb esetben téves elképzelések, és nem helytállóak. A reakció lejátszódására jelentős hatással van, hogy milyen P-reagenst/reagenseket és milyen mennyiségben használnak, továbbá, hogy milyen oldószerben hajtják végre a reakciót. A dronsavak (**2**) képződésének megértése - mellyel kapcsolatban már az én munkám előtt is figyelemreméltó eredmények születtek a kutatócsoportban (2.6. fejezet) - jelentősen segítené a vegyületek előállításának hatékonyabbá és környezetbarátabbá tételét.

## 2.6. TANSZÉKI ELŐZMÉNYEK

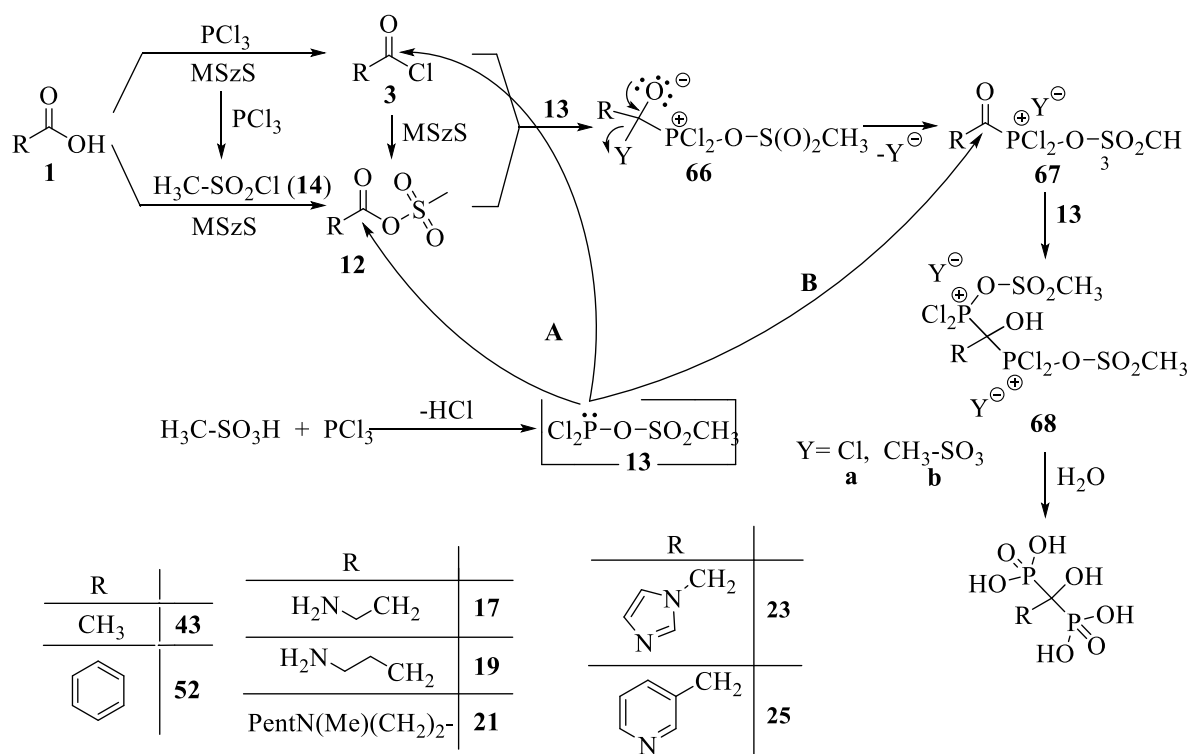
A biszfoszfonsav-származékok (**2**) szintézisének vizsgálata már közel egy évtizedes múltra tekint vissza a Tanszéken, mely során számos jelentős eredmény született a téma keretein belül [41-45, S1-S17]. A kutatócsoportban született eredményeket megelőzően, a biszfoszfonsavak (**2**) képződésének mechanizmusa, egy igazi fekete doboznak volt tekinthető.

Kezdetben a zoledronsav (**23**) és risedronsav (**25**) szintézisét vizsgálták imidazol-1-ilecetsavból (**22**) és 3-piridilecetsavból (**24**) kiindulva, különböző molarányokban vett foszfor-trikloriddal és foszforossavval MSzS-ban. Célul tűzték ki az irodalomban található ellentmondások tisztázását, a reakciókörülmények optimalizálását, beleértve a P-reagensek megfelelő molarányának a feltárását. Az irodalmi adatokkal ellentétben azt találták, hogy a foszforossav nem vesz részt a reakcióban, csak felesleges ballaszt, így értelmetlen a reakcióelegyhez adni, csak felesleges környezeti terhelést és többletköltséget jelent a használata. A legmagasabb termelést [53% (**23**), illetve 74% (**25**)] akkor érték el, amikor a kiindulási heteroarilecetsavat (**22**, illetve **24**) 3,1 ekvivalens foszfor-trikloriddal reagáltatták (6. táblázat/2. sor és 7. táblázat/5. sor). Egy lehetőség szerint azt feltételezték, hogy a megfelelő karbonsav-klorid (**63a** és **63b**) lehet az első intermedier. Ennek bizonyításához a reakciót toluolban hajtották végre, ahol a savkloridok (**63a** és **63b**) jelenlétét észterek és amidjaik előállításával bizonyították [41, 42]. Az első feltételezés szerint úgy gondolták, hogy a heteroarilecetsav-klorid (**63a** és **63b**) 2 ekvivalens foszfor-trikloriddal reagálva a **64a** vagy **64b** intermedieren keresztül egy dupla foszfónium-só köztiterméket eredményez (**65a** és **65b**), mely **65-1** és **65-2** szerkezetek révén tovább stabilizálódhat, azonban a **65-2** határszerkezet létezése a pentavalens-pentakoordinált P-atom körüli feszültség miatt nem valószínű (lásd még pl. **48** (41. ábra)). **65** Intermedier hidrolízise vezethet a termékekhez, a zoledronsavhoz (**23**) és a risedronsavhoz (**65**) (50. ábra) [41].



A kifejlesztett módszert az alendronát (**19Na**), ibandronát (**21Na**) etidronát (**43Na**) és fenidronát (**52Na**) előállítására is adaptálták. Ezekben az esetekben is hasonló megállapításra jutottak, miszerint MSzS-ban végezve a reakciókat nincs szükség foszforossavra, egyedül 3 ekvivalens foszfor-trikloridot szükséges bemérni (4. táblázat/ 7. sor és 5. táblázat/3. sor) [43, S13, S14].

A pamidronát (**17Na**) MSzS-ban történő előállításának vizsgálatokor is erre az eredményre jutottak (3. táblázat/4. sor). A reakció lejátszódásának kezdeti elképzelését (50. ábra) azonban finomították, és figyelembe vették, hogy az oldószer (MSzS) szerepe sem hagyható figyelmen kívül, mivel reakcióba léphet a foszfor-trikloriddal és az esetlegesen képződő savkloriddal (**3**), illetve a MSzS-ból feltehetőleg képződő MSzS-klorid (**14**) a kiindulási karbonsavval (**1**) reagálhat. Ennek megfelelően, a savklorid (**3**) mellett a karbonsav-MSzS vegyes anhidridje (**12**) is elképzelhető első intermediereként, melyek közül ráadásul az utóbbi (**12**) lehet túlsúlyban, továbbá a  $\text{Cl}_2\text{P-O-SO}_2\text{Me}$  (**13**) intermedier is képződhet, sőt ez lehet a valódi nukleofil (19. ábra). A reakció következő lépése **13** köztitermék támadása a savklorid (**3**) vagy vegyes anhidrid (**12**) karbonilcsoportjának szénatomjára, ami a **66a** és **66b** addukthoz vezet, ami azután klorid vagy mezilát ion (Y) kilépéssel  $\alpha$ -ketofoszfónáttá (**67a** és **67b**) alakulhat. A ketofoszfónát (**67a** és **67b**) egy újabb molekula  $\text{Cl}_2\text{P-O-SO}_2\text{Me}$  (**13**) nukleofillel reagálhat, majd a képződő köztitermékek **68a** és **68b** hidrolízise szolgáltatja a dronsavat (**17**, **19**, **21**, **23**, **25**, **43** és **52**) (51. ábra) [44].



51. ábra

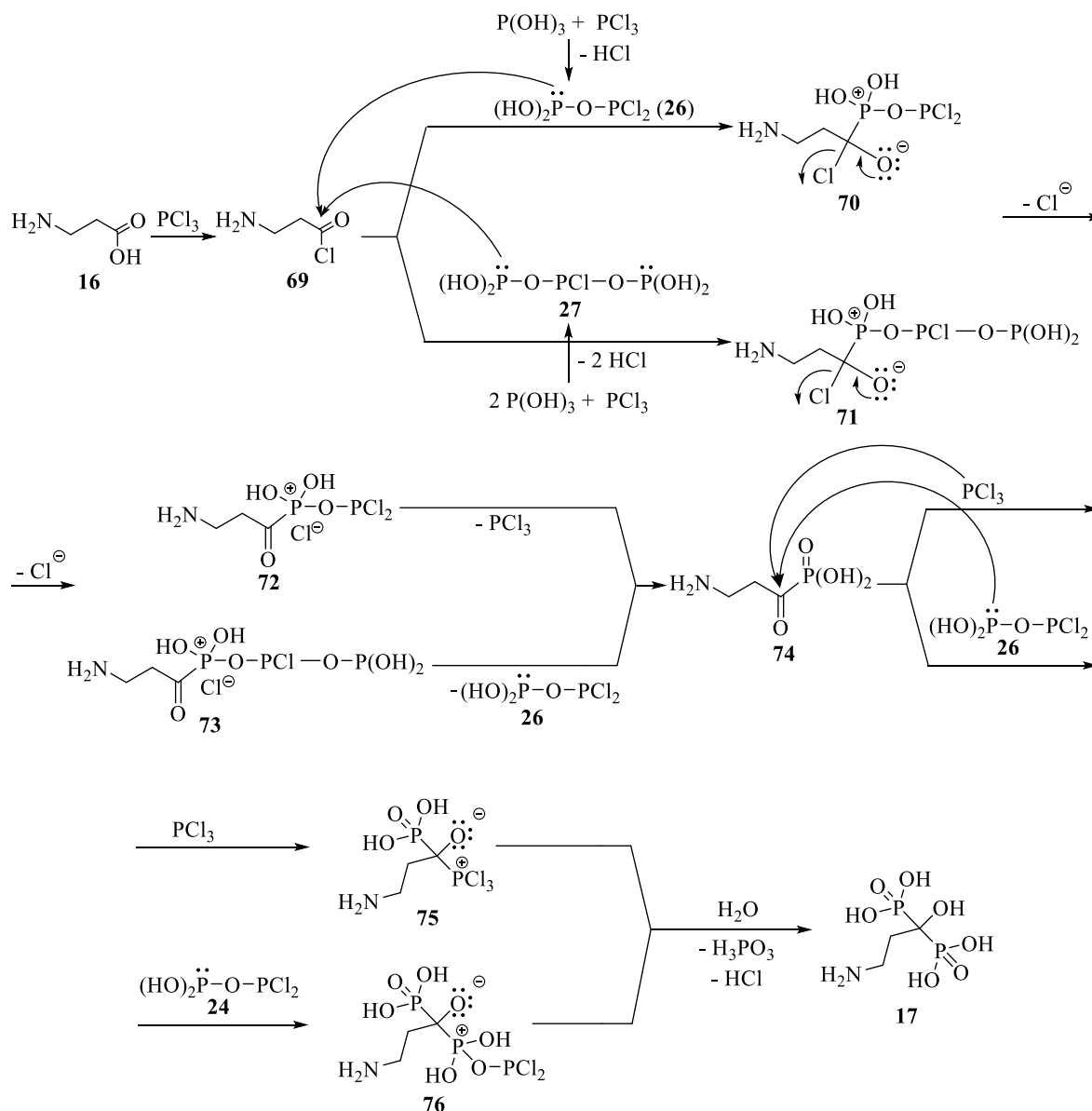
A kidolgozott eljárást a benzidronát (1. táblázat) szintézisére is kiterjesztették, azonban meglepő módon, amikor kizárólag 3,2 ekvivalens foszfor-trikloridot használtak reagensként, csak alacsony termelést (46%) értek el, míg ha foszforossavat is adtak a reakcióelegyhez - MSzS oldószerben - magas termeléssel (81%) jutottak a benzidronáthoz. Ez volt az első eset, amikor azt tapasztalták, hogy a foszfor-triklorid mellett a foszforossav is nélkülözhetetlen MSzS oldószerben egy biszfoszfonát, vagyis ebben az esetben a benzidronát előállításához [S15].

Amikor a csoportunkban a pamidronsav (17) szintézisét szulfolánban tanulmányozták és kizárólag foszfor-trikloridot alkalmaztak reagensként, érdekes módon egyáltalán nem keletkezett termék (17). A benzidronáthoz (1. táblázat) hasonlóan, csakis a P-reagensek, azaz a foszfor-triklorid és a foszforossav egyidejű alkalmazása mellett keletkezett pamidronsav (17). Ekkor nyert először bizonyosságot, hogy az oldószernek fontos szerepe van abban, hogy milyen P-reagensek vehetnek részt a reakciókban [44].

Ahogy az előző fejezetben (2.5) bemutattam, a dronsavak (2) képződésének mechanizmusára csak olyan rész-elképzelések születtek az irodalomban, amikor vagy csak a foszfor-trikloridot vagy csak a foszforossavat vették figyelembe külön-külön, mint P-reagenst, azonban a csoportbeli tapasztalatok alapján bizonyos esetekben együttesen vesznek részt a biszfoszfonátok képzésében. Karbonsavak (1) és foszfor-triklorid, illetve

foszforosav reakciójának érdemi értelmezésével ez idáig csak a kutatócsoportunkban foglalkoztak [S1, S15, 44].

Pamidronsav (**17**) előállításakor szulfolánban a legjobb termeléseket a 2:2 és 3:2 foszfor-triklorid-foszforosav mólarány alkalmazásakor érték el. Az előbbi esetben 63%, míg az utóbbiban 55%-os hozammal jutottak a dronsavhoz (**17**). A kísérleti adatokkal összhangban lévő mechanizmus szerint, a reakció első lépéseként a kiindulási  $\beta$ -alanin (**16**) és 1 ekvivalens foszfor-triklorid reakciójában a megfelelő savklorid (**69**) képződhet aktivált származékként. Logikusan az egy ekvivalens foszfor-trikloridból és az egy vagy két ekvivalens foszforosavból létrejövő  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  (**26**), illetve  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2$  (**27**) species lehet az aktív P-reagens, és ezek támadhatnak a savklorid (**69**) karbonilsoportjának szénatomjára. A képződő addukt (**70** vagy **71**) egy ónium-só intermedieren (**72** vagy **73**) keresztül ketofoszfonsavvá (**74**) alakul, amely a kilépő foszfor-triklorid vagy  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  (**26**) melléktermékkal reagálva, rendre **75** és **76** köztiterméket eredményezi, végül ezek hidrolízise vezet a dronsavhoz (**17**) (52. ábra) [44].



52. ábra

A benzidronát (1. táblázat) MSzS oldószerben történő előállításakor is hasonló úton játszódhat le a reakció azzal a különbséggel, hogy a valódi P-reagens szintén a  $(\text{HO})_2\text{P}-\text{O}-\text{PCl}_2$  (26) vagy  $(\text{HO})_2\text{P}-\text{O}-\text{PCl}-\text{O}-\text{P}(\text{OH})_2$  (27) nukleofil lehet, nem pedig a  $\text{Cl}_2\text{P}-\text{O}-\text{SO}_2\text{Me}$  (13). Aktivált karbonsav-származékként (első köztitermék) pedig a benzoil-klorid mellett a benzoészav-MSzS vegyes anhidridje is elképzelhető [S15].

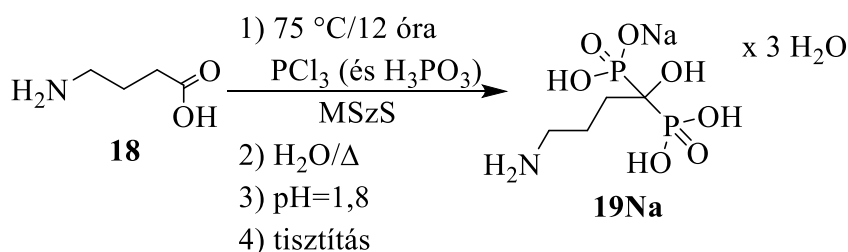
A pamidronsav (17) szulfolánban történő előállítása során elért eredmények, illetve a benzidronát (1. táblázat) MSzS oldószerben végrehajtott szintézisekor tapasztalt érdekes megfigyelések kapcsán kezdtük el tanulmányozni később, a doktori munkám keretén belül az oldószerek hatásának tanulmányozását a biszfoszfonsav-származékok (2) szintéziseiben.

### 3. SAJÁT MUNKA

#### 3.1. ALENDRONÁT ELŐÁLLÍTÁSÁNAK TANULMÁNYOZÁSA SZULFOLÁNBAN ÉS IONOS FOLYADÉK JELENLÉTÉBEN

##### 3.1.1. Alendronát szintézise metánszulfonsavban

Az újszerű eljárásokat, azaz az alendronát (**19Na**) szulfolánban és IF jelenlétében megvalósított előállítását megelőzően MSzS-ban hajtottunk végre kísérleteket, a korábban MSzS-ban elért eredmények reprodukálásaként és kiegészítéseként [43].  $\gamma$ -Aminovajsavat (**18**) reagáltattunk 2 vagy 3 ekvivalens foszfor-trikloriddal, illetve 3:1 és 3:2 molarányban vett foszfor-trikloriddal és foszforosavval MSzS-ban (53. ábra, 26. táblázat 3. és 6-8. sor).



53. ábra

A kísérletek során megerősítést nyert a korábbi megállapítás, hogy MSzS-ban csak a foszfor-triklorid vesz részt a reakcióban, a reakcióelegyhez adagolt foszforosavnak semmilyen pozitív hatása nincs. Jól szemlélteti ezt, hogy 2 ekvivalens foszfor-trikloriddal 52% volt a termelés (26. táblázat/3. sor), míg 2 ekvivalens foszfor-triklorid mellett 1 vagy 2 ekvivalens foszforosavat bemérve romlott a termelés, rendre 43% és 38%-nak adódott (26. táblázat/4. és 5. sor). Ugyanez a tendencia figyelhető meg 3:0, 3:1 és 3:2 ( $\text{PCl}_3:\text{H}_3\text{PO}_3$ ) reagens arányok esetén (26. táblázat/6-8. sor).

**26. Táblázat** Alendronsav mononátrium só trihidrát (**19Na**) előállítása  $\gamma$ -aminovajsavból (**18**) kiindulva foszfor-trikloriddal és foszforossavval MSzS-ban (régi és új eredmények).

Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)	Ref.
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)			
1	0	2	-	0	43
2	1	2	40 <sup>3</sup>	22 <sup>3</sup>	43
3	2	0	97	52	-
4	2	1	42 <sup>3</sup>	43 <sup>3</sup>	43
5	2	2	98	38	43
6	3,2	0	100	67 <sup>4</sup>	-
7	3	1	97	61	-
8	3	2	98	63	-

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

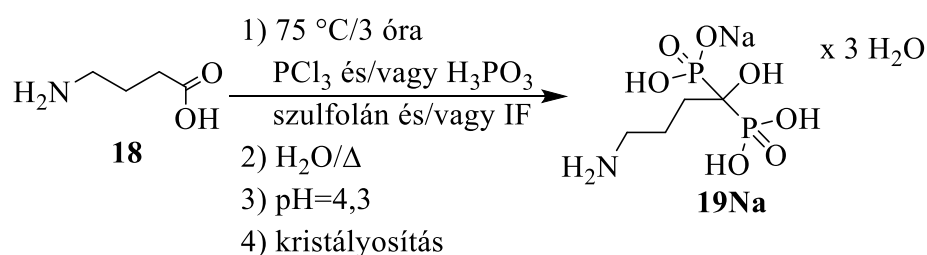
<sup>3</sup> Nyers termék.

<sup>4</sup> Korábban kapott adat: 57% (Tisztaság: 98%) [43].

### 3.1.2. Alendronát előállítása szulfolánban

A Tanszéken korábban a pamidronsav (**17**) előállítására szulfolánban kidolgozott módszert az eggyel hosszabb szénláncú alendronát (**19Na**) esetén is tanulmányoztuk.

A következő kísérletek során a  $\gamma$ -aminovajsavat (**18**) különböző molarányokban alkalmazott foszfor-trikloriddal és foszforossavval reagáltattunk szulfolánban, 75 °C-on, 3 órán keresztül. A reakció lejátszódását hidrolízis (105 °C/3 óra), pH állítás (4,3-ra; 50%-os NaOH oldattal) és kristályosítás követte (25 °C/12 óra). A nyers terméket vizes átkristályosítással tisztítottuk (54. ábra, 27. táblázat). A pontos termékformák megállapításának menetét az 4.2. fejezetben ismertetem.



54. ábra

A foszforossav egyedüli alkalmazása - nem meglepő módon - hatástalan volt (27. táblázat/1. sor). A két P-reagens (PCl<sub>3</sub> és H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) 1:1 vagy 1:2 arányú bemérésekor 32% körüli termelést értünk el (27. táblázat/2. és 3. sor). 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 1 vagy 2 ekvivalens foszforossav alkalmazása 32% és 46%-os termeléshez vezetett (27. táblázat/4. és 5. sor). Foszforossav távollétében, 3 ekvivalens foszfor-triklorid felhasználása csupán 8%-os termelést eredményezett (27. táblázat/6. sor), de vele együtt foszforossavat is bemérve 1

vagy 2 ekvivalens mennyiségben a termelés rendre 41% és 52%-ra nőtt (27. táblázat/7. és 8. sor).

**27. Táblázat** Alendronsav mononátrium só trihidrát (**19Na**) előállítása  $\gamma$ -aminovajsav (**18**), foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával szulfolánban.

Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	0	3	-	0
2	1	1	99	32
3	1	2	100	31
4	2	1	100	37
5	2	2	100	46
6	3	0	100	8
7	3	1	100	41
8	3	2	99	52

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

Látható, hogy a legjobb kimeneteket a 2:2 és 3:2 P-reaktáns arányok esetén kaptuk. Az irodalomban a tiszta alendronátot (**19Na**) szulfolánban 55% és 69%-os termeléssel is előállították (28. táblázat) [76, 77], azonban ezeket a saját eredményeinkkel összehasonlítva nem éreztük hihetőnek, így végrehajtottuk a leírt reakciók pontos reprodukcióját. Az 55%-os termelés valószínűleg bizonyult (28. táblázat/1. sor), mivel ebben az esetben a publikált eljárással 50%-os termeléssel jutottunk az alendronáthoz (**19Na**), azonban a 69%-os termelést erősen túlzónak gondoltuk (28. táblázat/2. sor). Megismételve az eljárást a gyanúnk beigazolódott, ugyanis csak 12%-os termelést sikerült elérnünk. Ez az eset is bizonyítja, hogy a biszfoszfonsav-származékok irodalma valóban zavaros, sok esetben félrevezető adatokat közölnek.

**28. Táblázat** Alendronát (**19Na**) előállítása szulfolánban (irodalmi adatok).

Sor	Reagens		Hőmérséklet [°C]	Reakcióidő [óra]	Tisztaság (%)	Termelés (%)	Ref.
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)					
1	2,5	3,5	60-65	12	99,9 <sup>1</sup>	55	77
2	3,4	1,5	63-67	3	99	69 <sup>2</sup>	76

<sup>1</sup> HPLC alapján.

<sup>2</sup> Nyers termék.

### 3.1.3. Alendronát előállítása ionos folyadékok jelenlétében

Ahogy már az irodalmi részben bemutattam (2.4.5. fejezet) - a szerves szintézisek során egyre szélesebb körben alkalmazott - IF-okban a biszfoszfonsavak előállítását eddig csak elvéve hajtották végre, és azok hatását szisztematikusan egyáltalán nem tanulmányozták.

Ebből kifolyólag a biszfoszfansav-származékok szintézisét alaposan meg kívántuk vizsgálni IF-ok jelenlétében, melyet az alendronát (**19Na**) tanulmányozásával kezdtünk.

Első megközelítésben az IF optimális mennyiségére voltunk kíváncsiak. Ennek megállapítására 0, 0,1 0,3, 0,6 és 1,1 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>], valamint 0,1, 0,3, 0,6 ekvivalens [bmim][Cl] és [bmim][PF<sub>6</sub>] jelenlétében hajtottunk végre kísérleteket, melyeket a szulfolán oldószer esetén alkalmazott körülményekkel analóg módon hajtottuk végre, és csak a szulfolán oldószerben magas termeléseket biztosító molarányokat (2:2 és 3:2) vizsgáltuk (55. ábra, 29. táblázat).

IF adalék használata nélkül a megadott körülmények között nem sikerült alendronátot (**19Na**) előállítani (29. táblázat/8. sor). Ez ellentmond az irodalmi adatoknak, mivel 19-78% közötti termeléseket adtak meg alendronátra (**19Na**) nézve oldószer távollétében (17. táblázat). Azonban a tisztaságot egy esetben sem vizsgálták, így elképzelhető, hogy az előállított anyagok egyáltalán nem is tartalmazták a célterméket.

A két P-reagens (PCl<sub>3</sub>:H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) 3:2 molarányban való használatakor a termelések minden vizsgált IF mennyiség mellett jobbnak bizonyultak a 2:2 molarány eredményeinél, azonban az eltérés nem jelentős (29. táblázat/2-7. sor).

Az IF használatának szignifikáns hatása van a termelésre. A [bmim][BF<sub>4</sub>] mennyiségétől (0; 0,1; 0,3; 0,6 és 1,1 ekv.) függően a termelések egy maximum értéket mutatnak, 0%, 46%, 66%, 63% és 5% (29. táblázat/1., 3., 5., 7. és 8. sor). Látható hogy az IF-ot nagyobb, 1,1 ekvivalens mennyiségben, oldószerként alkalmazva a céltermék (**19Na**) csak kis mennyiségben képződött, mindössze 5%-os termeléssel tudtuk kinyerni (29. táblázat/1. sor). Teljesen világossá vált, hogy az IF-ra csak kis mennyiségben van szükség, nem tanácsos oldószerként használni, elegendő csak adalékként alkalmazni. A [bmim][BF<sub>4</sub>] optimális mennyisége 0,3 ekvivalens (29. táblázat/4. és 5. sor), mivel kisebb vagy nagyobb mennyiségben használva (0,1 vagy 0,6 ekvivalens) némileg alacsonyabb termeléssel kaptuk a célterméket (29. táblázat/2., 3. és 6., 7. sor).

A [bmim][Cl] és [bmim][PF<sub>6</sub>] adalékok alkalmazása alacsonyabb termeléssel vezetett az alendronáthoz (**19Na**) (29. táblázat/9-11. és 12-14. sor). Figyelemreméltó, hogy a [bmim][PF<sub>6</sub>] esetén a termékek tisztasága is elmarad a másik két IF-ban végzett reakciók értékeihez képest, így a [bmim][PF<sub>6</sub>] használata ebből a szempontból is hátrányos.

Összességében, 0,3 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék bemérése esetén jutottunk - a P-reagensek arányától függően (2:2 vagy 3:2) - a legmagasabb termelésekkel (60%, illetve 66%) az alendronáthoz (**19Na**) (29. táblázat/4. és 5. sor).

**29. Táblázat** Alendronsav mononátrium só trihidrát (**19Na**) előállítása  $\gamma$ -aminovajsavból (**18**) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforosav alkalmazásával P-reagensként oldószer távollétében, illetve [bmim][BF<sub>4</sub>], [bmim][Cl] és [bmim][PF<sub>6</sub>] adalék jelenlétében.

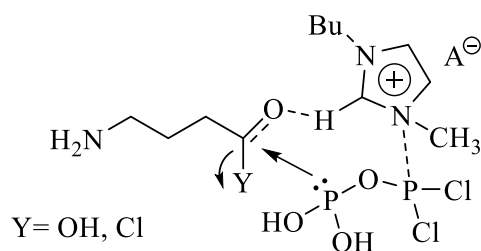
Sor	IF típusa	IF mennyisége (ekv.)	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
			PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1		1,1	3	2	99	5
2		0,6	2	2	99	57
3			3	2	98	63
4	[bmim][BF <sub>4</sub> ]	0,3	2	2	98	60
5		3	2	98	66	
6		2	2	97	39	
7		3	2	90	46	
8		0	2	2	-	0
9		0,6	2	2	100	52
10	[bmim][Cl]	0,3	2	2	100	59
11		0,1	2	2	100	36
12		0,6	2	2	77	56
13	[bmim][PF <sub>6</sub> ]	0,3	2	2	86	59
14		0,1	2	2	95	54

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

Egy az irodalomban [93] szereplő termelési adat (92%) (21. táblázat/2. sor) valószínűleg magasnak tűnt, így végrehajtottuk a szóbanforgó előállítás pontos reprodukcióját is. A  $\gamma$ -aminovajsavat (**18**), foszfor-trikloridot és foszforosavat 1:2:1,5 molarányban reagáltattuk 60 °C-on 15 órán keresztül 0,5 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] IF jelenlétében. A feldolgozás során (hidrolízis, pH állítás és kristályosítás) is pontosan a publikációban leírtakat követtük és a 92%-os értéktől számottevően gyengébb, 19%-os termeléssel (tisztaság: 95%) sikerült az alendronáthoz (**19Na**) jutnunk.

Feltételezhető, hogy az IF-ok növelhetik a kiindulási karbonsav vagy az esetlegesen a reakcióelegyben képző savklorid karbonilcsoportjának az elektrofil karakterét, így segítve a P-reagens nukleofil P-atomjának a támadását a C=O-funkcióscsoport szén atomjára (55. ábra).



55. ábra

Mivel szulfolánban (52%) és [bmim][BF<sub>4</sub>] jelenlétében (66%) is jó eredményeket értünk el, szulfolán és IF adalék keverékében is meg kívántuk vizsgálni a szintézist, a

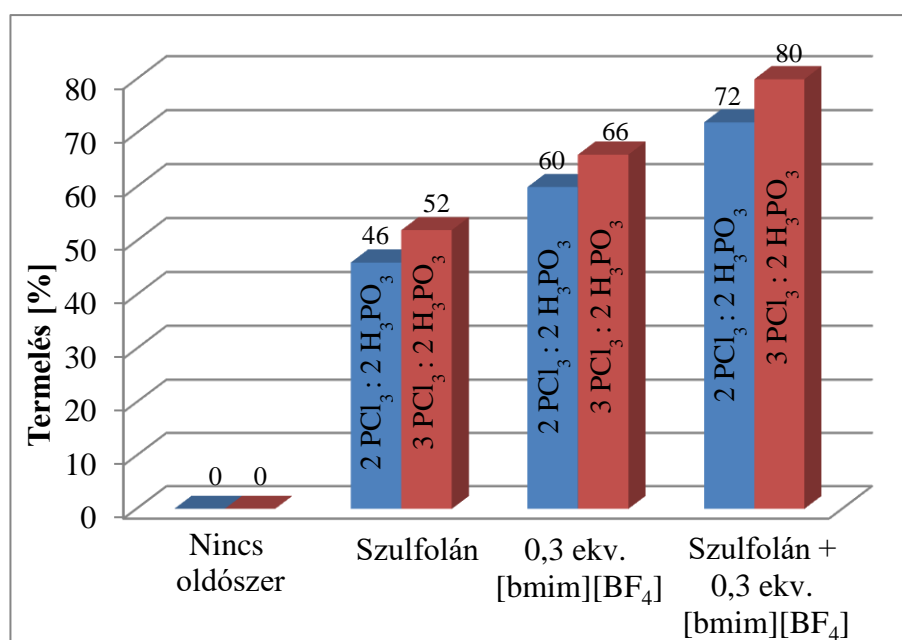
legjobb termeléseket nyújtó P-reagens arányokkal (2:2 és 3:2), és az IF optimális mennyiségének felhasználásával (0,3 ekv). Amikor a szulfolán oldószer mellett 0,3 ekvivalens mennyiségű [bmim][BF<sub>4</sub>] adalékot használtunk, P-reaktánsként pedig 2 ekvivalens foszfor-trikloridot és 2 ekvivalens foszforosavat 72%-os, míg ha 3 ekvivalens foszfor-trikloridot és 3 ekvivalens foszforosavat 80%-os termeléssel jutottunk a tiszta dronáthoz (**19Na**) (30. táblázat/1. és 2. sor). Az eredmények alapján megállapítható, hogy a szulfolán mint oldószer és a [bmim][BF<sub>4</sub>] mint adalék együttes alkalmazása előnyös hatással van a termelésre, egyfajta szinergikus hatással rendelkeznek (56. ábra). Szulfolán oldószer és [bmim][Cl] adalék együttes használata esetén alacsonyabb, 48% és 58%-os termelést értünk el, ami kissé alulmarad a korábbi eredményekhez képest (30. táblázat/3. és 4. sor).

**30. Táblázat** Alendronsav mononátrium só trihidrát (**19Na**) előállítása  $\gamma$ -aminovajsavból (**18**) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával szulfolán és 0,3 ekvivalens IF keverékében.

Sor	IF típusa (0,3 ekv.)	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
		PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	[bmim][BF <sub>4</sub> ]	2	2	99	72
2		3	2	100	80
3	[bmim][Cl]	2	2	96	48
4		3	2	99	58

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.



56. ábra

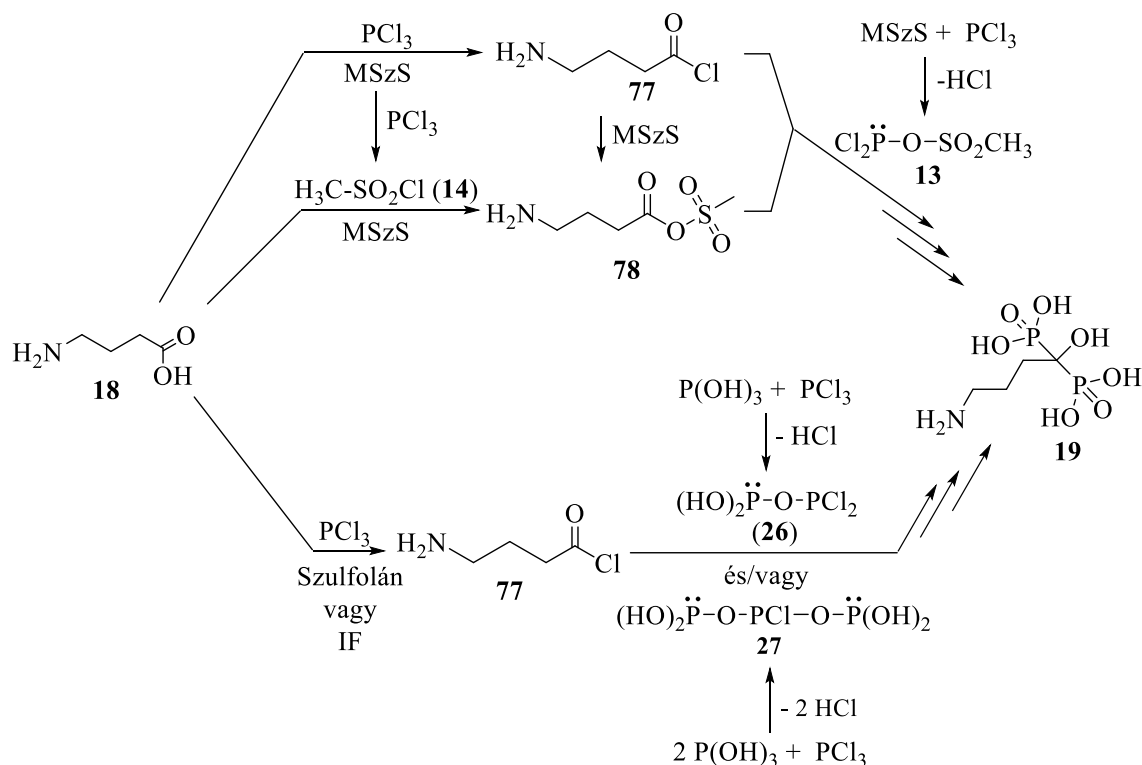
Az eredményeket összevetve, az alendronát (**19Na**) előállításának vizsgálata során megerősítettük, hogy MSzS-ban a foszfor-triklorid a valódi reagens, és a foszforosav nem vesz részt a reakcióban. Ezzel szemben szulfolánban és IF jelenlétében a két P-reagens

együttes használata szükséges. Meglepő módon - a biszfoszfonsavak esetén elsőként - azt találtuk, hogy az IF-okra nem oldószerként, hanem csak kisebb mennyiségben, katalizátorként van szükség. A legmagasabb termelést szulfolán és 0,3 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék keverékében érték el, a foszfor-triklorid és foszforossav 2:2 és 3:2 mólarányban való bemérése esetén, volt ahol ez 72% és 80%-nak adódott. Azokban a megközelítésekben, amikor az oldószer és az adalékot külön-külön használtuk alacsonyabb termeléseket érték el. Több esetben bebizonyítottuk, hogy az irodalomban szereplő adatok nem fedik a valóságot.

### **3.1.4. Reakciómechanizmusok összehasonlítása – MSzS/Szulfolán/IF adalék**

Az alendronsav (**19**) MSzS-ban, szulfolánban vagy IF jelenlétében történő képződési mechanizmusának kezdő lépéseit az 57. ábrán foglaltam össze. MSzS-ban az egyedüli P-reagens a foszfor-triklorid. A kiindulási karbonsav (**18**) első intermediereként savkloriddá (**77**) vagy vegyes anhidriddé (**78**) alakulhat, majd ezek karbonilcsoportjának szénatomjára támadhat a foszfor-trikloridból és MSzS-ból létrejövő aktivált P-reagens (**13**).

Szulfolánban vagy IF adalék jelenlétében foszfor-triklorid és foszforossav alkalmazása is szükséges a reakció lejátszódásához. Első intermediereként a karbonsavból (**18**) létrejövő savklorid (**77**) tételezhető fel. A foszfor-trikloridból és foszforossavból két vagy három foszforatomot tartalmazó speciestek (**26** és **27**) lehetnek az aktivált P-reaktánsok, melyek a savklorid (**77**) mellett akár a kiindulási karbonsavval is reagálhatnak. A reakció további lépései az 51. és 52. ábrán feltüntetett mechanizmusokkal analóg módon történhet.



57. ábra

### 3.2. PAMIDRONSÁV SZINTÉZISÉNEK VIZSGÁLATA IONOS FOLYADÉK JELENLÉTÉBEN

A Tanszéken a pamidronsav (17)/pamidronát (17Na) szintézisét már megvalósították MSzS-ban illetve szulfolánban. A dronátok előállításának vizsgálatát IF-okban a pamidronsavra (17) is kiterjesztettük.

Az előkísérletek során kiválasztottuk a pamidronsav szintézisére legalkalmasabb IF-ot és megállapítottuk annak az optimális mennyiségét. A [bmim][PF<sub>6</sub>] IF alkalmazásakor sikerült a legmagasabb termeléssel a pamidronsavhoz (17) jutnunk. 0,3 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] vagy [bmim][Cl] és a P-reaktánsok 3:2 (PCl<sub>3</sub> és H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) molarányban történő használata mellett, a célterméket (17) 61% és 33%-os termeléssel kaptuk (31. táblázat/2. és 3. sor), míg ugyanilyen körülmények között [bmim][PF<sub>6</sub>] jelenlétében 70%-os termelést értünk el (31. táblázat/1. sor). A P-reagenseket 2:2 molarányban, a [bmim][Cl] IF-ot pedig 0,3, míg a [emim][EtSO<sub>3</sub>] IF-ot 0,6 ekvivalens mennyiségben bemérve a termelés szintén jóval 70% alatt maradt, 40% és 48% (31. táblázat/4. és 5. sor).



**32. Táblázat** Pamidronsav (17) előállítás 2 ekvivalens foszfor-trikloriddal és 2 ekvivalens foszforossavval különböző mennyiségű [bmim][PF<sub>6</sub>] jelenlétében.

Sor	[bmim][PF <sub>6</sub> ] mennyisége		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
	ml	ekvivalens		
1	10	2	100	42
2	3	0,6	100	70
3	1,5	0,3	100	71
4	1	0,2	100	65
5	0,5	0,1	100	64
6	0	0	100	44

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

A következő kísérletek során a P-reagens (PCl<sub>3</sub> és H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) optimális molarányát kívántuk meghatározni 0,3 és 0,6 ekvivalens [bmim][PF<sub>6</sub>] jelenlétében. A foszfor-triklorid és a foszforossav egyedüli alkalmazása esetén nem történt reakció, a szulfolánban végrehajtott reakciókhoz hasonlóan IF-ban sem reaktívak a P-reagens önmagukban (33. táblázat/1 és 6. sor). A foszfor-trikloridot és foszforossavat 1:1, 1:2, 2:1 és 2:2 molarányban használva 0,6 vagy 0,3 ekvivalens [bmim][PF<sub>6</sub>] adalék esetén, a termelések a tiszta pamidronsavra (17) nézve nagyon hasonlóak, rendre 41%/42%, 37%/35%, 49%/47% és 70%/71% (33. táblázat/2-5. sor). 3 ekvivalens foszfor-triklorid és 1 vagy 2 ekvivalens foszforossav használatával végrehajtva az előállítást, 41%/41% és 72%/70%-os termeléssel jutottunk a tiszta dronsavhoz (17) (33. táblázat/7. és 8. sor). A P-reagens tekintetében a 2:2 és 3:2 molarány alkalmazása a legelőnyösebb (33. táblázat/5. és 8. sor). Mind a két reagens arány esetén, 0,3 és 0,6 ekvivalens IF adalék jelenlétében is meghaladta a termelés a 70%-ot.

**33. Táblázat** Pamidronsav (17) szintézise β-alaninból (16) kiindulva, 0,3 vagy 0,6 ekvivalens [bmim][PF<sub>6</sub>] jelenlétében különböző molarányokban vett foszfor-trikloriddal és foszforossavval.

Sor	Reagens		0,6 ekv [bmim][PF <sub>6</sub> ]		0,3 ekv [bmim][PF <sub>6</sub> ]	
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)	Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)	Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
1	0	3	-	0	-	-
2	1	1	100	41	100	42
3	1	2	100	37	100	35
4	2	1	100	49	100	47
5	2	2	100	70	100	71
6	3	0	-	0	-	-
7	3	1	100	41	100	41
8	3	2	100	72	100	70

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

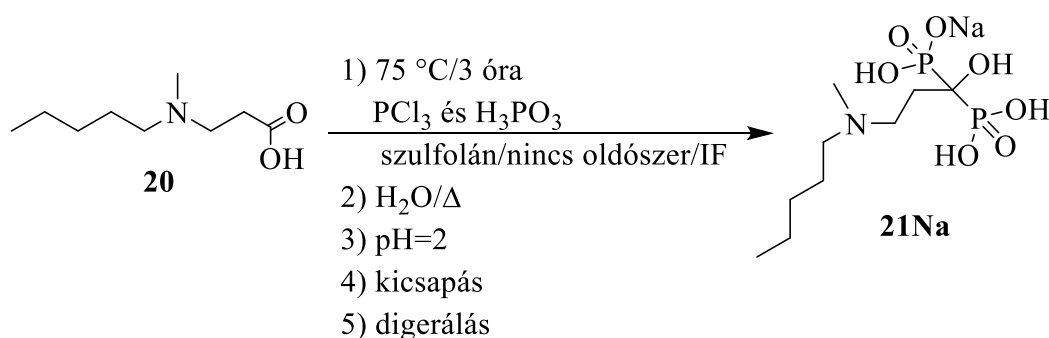
A reakcióelegyben kialakuló aktivált P-reagens, a kiemelkedő eredményeket szolgáltatató molarányok (2:2 és 3:2) alapján nyilvánvalóan az 1 ekvivalens foszfor-trikloridból és 1

ekvivalens foszforossavból létrejövő  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  intermedier lehet, és ez reagál a  $\beta$ -alanin (**16**) vagy az esetlegesen abból képződő savklorid (**69**) karbonilcsoportjával.

Összességében, az alendronáthoz (**19Na**) hasonlóan, a pamidronsav (**17**) szintézisében is bebizonyítottuk, hogy az IF-okra csak adalékként van szükség nem pedig oldószerként. A pamidronsav (**17**)  $\beta$ -alaninból (**16**) kiinduló, foszfor-trikloridot és foszforossavat alkalmazó előállítás során azt találtuk, hogy a vizsgált IF-ok közül a [bmim][PF<sub>6</sub>] IF segíti elő legnagyobb mértékben a vizsgált dronsav (**17**) hatékony előállítását. Az újszerű eljárással a Tanszéken korábban elért eredményekhez képest is kiemelkedő termeléseket értünk el. A legjobb esetben (0,3 ekvivalens [bmim][PF<sub>6</sub>], 3 ekvivalens PCl<sub>3</sub> és 2 ekvivalens H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) magas, 70%-os termeléssel valósítottuk meg a pamidronsav (**17**) szintézisét, míg MSzS-ban 57%-os, szulfolánban pedig 63%-os volt a legmagasabb reprodukálható eredmény [44].

### 3.3. AZ IBANDRONÁT SZINTÉZISÉNEK MEGVALÓSÍTÁSA OLDÓSZER TÁVOLLÉTÉBEN, SZULFOLÁNBAN ÉS IONOS FOLYADÉK JELENLÉTÉBEN

Az ibandronsav mononátrium sójának (**21Na**) előállítása során *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanint (**20**) reagáltattunk foszfor-trikloriddal és foszforossavval 75 °C-on 3 órán keresztül szulfolánban, oldószer távollétében, illetve IF jelenlétében. A hidrolízist (105 °C/1 óra) pH állítás (2-re; 50%-os NaOH oldattal), metanolos kicsapás, majd metanolos digerálás követte (59. ábra).



59. ábra

#### 3.3.1. Ibandronát szintézise szulfolánban

Az ibandronát (**21Na**) előállítását is megvalósítottuk szulfolánban. Az *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin (**20**) egyedül 2 ekvivalens foszfor-trikloriddal történő reagáltatásakor csak kis mennyiségben képződött termék (**21Na**), a termelés mindösszesen 9% volt (34. táblázat/1. sor). A 2 ekvivalens foszfor-triklorid mellett a foszforossav jelenléte 1, 2, 3 vagy 4

ekvivalens mennyiségben a hozam jelentős javulását eredményezte, 30%, 48%, 66%, illetve 73%-os termelést értünk el (34. táblázat/2-5. sor). Azonos tendenciát figyeltünk meg, amikor a 2 ekvivalens helyett, 3 ekvivalens foszfor-trikloridot reagáltattunk 0, 1, 2, 3 vagy 4 ekvivalens foszforossavval, de az elért hozamok kissé magasabbnak adódtak, 28%, 52%, 61%, 76% és 83% (34. táblázat/6-10. sor). Meglepő módon, kizárólag 3 ekvivalens mennyiségű foszfor-trikloriddal is közel 30% volt a termelés (34. táblázat/6. sor). A 2:4, 3:3 és 3:4 molarányok alkalmazásával értük el a legmagasabb termeléseket, mindhárom esetben magas 70% feletti hozammal kaptuk az ibandronátot (**21Na**) (34. táblázat/5. 9. és 10. sor).

**34. Táblázat** Ibandronát (**21Na**) előállítása *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alaninból (**20**) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforossav felhasználásával szulfolánban.

Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	2	0	99	9
2	2	1	96	30
3	2	2	100	48
4	2	3	100	66
5	2	4	100	73
6	3	0	98	28
7	3	1	100	52
8	3	2	99	61
9	3	3	100	76
10	3	4	100	83

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább öt párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

### 3.3.2. Ibandronát előállítása oldószermentes körülmények között

Előkísérleteink során azt találtuk, hogy az ibandronátot (**21Na**) jó termeléssel oldószer távollétében is elő lehet állítani (59. ábra). A szulfolánban végrehajtott kísérletekkel megegyezően, szintén 2 vagy 3 ekvivalens foszfor-trikloridot és 0, 1, 2, 3 vagy 4 ekvivalens mennyiségű foszforossavat használtunk P-reagensként (35. táblázat). Az eredmények tendenciája a szulfolánban végzett kísérletekhez hasonló. Amikor az *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanint (**20**) egyedül 2 vagy 3 ekvivalens foszfor-trikloriddal reagáltattuk csak nagyon alacsony, 10% és 12%-os termeléssel képződött az ibandronát (**21Na**) (35. táblázat/1. és 6. sor). Ezzel szemben a foszforossav használata a foszfor-triklorid mellett drasztikus növekedést eredményezett a termelésben. 2 ekvivalens foszfor-triklorid mellett 1 ekvivalens foszforossav hatására 10%-ról 56%-ra nőtt a termelés (35. táblázat/1. és 2. sor), míg a 3:0 és 3:1 molarányoknál ez a javulás még jelentősebb, 12% helyett 68%-os termeléssel sikerült előállítanunk a terméket (**21Na**) (35. táblázat/6. és 7. sor). Amikor 2:1, 2:2, 3:1 vagy 3:2

arányban használtuk a P-reagenseket, magasabb hozamokkal (56%, 64%, 68% és 74%) jutottunk az ibandronáthoz (**21Na**) oldószermentes körülmények között (35. táblázat/2-3. sor és 7-8. sor), mint amikor hasonló mennyiségben alkalmaztuk a P-reaktánsokat szulfolánban (30%, 48%, 52% és 61%) (34. táblázat/2-3. sor és 7-8. sor). A 2:3, 2:4, 3:3 és 3:4 mólarányoknál közel azonos értékeket értünk el oldószer távollétében (69%, 72%, 77% és 79%) (35. táblázat/4-5. sor és 9-10. sor), mint szulfolánban (66%, 73%, 76% és 83%) (34. táblázat/4-5. sor és 9-10. sor).

Az elvégzett kísérletekkel demonstráltuk, hogy a tiszta ibandronát (**21Na**) - a vizsgált dronátok közül egyedülálló módon - magas termeléssel (72-79%) állítható elő oldószermentes körülmények között, ezért felesleges a szulfolán vagy bármely más oldószer használata. Feltételezhető, hogy az *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin HCl vagy foszforosav sójának ( $^n\text{PentMeN}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}\cdot\text{HCl}$  vagy  $^n\text{PentMeN}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}\cdot\text{H}_3\text{PO}_3$ ) a reakció körülményei között egyfajta IF-ként is szerepe lehet, így elősegítve a reakció lejátszódását, és így a magas termelések elérését.

**35. Táblázat** Ibandronát (**21Na**) előállítása *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alaninból (**20**) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával oldószer távollétében.

Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	2	0	100	10
2	2	1	98	56
3	2	2	99	64
4	2	3	100	69
5	2	4	99	72
6	3	0	99	12
7	3	1	100	68
8	3	2	100	74
9	3	3	100	77
10	3	4	100	79

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább öt párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

### 3.3.3. Ibandronát szintézise IF jelenlétében

A különböző IF-ok katalitikus mennyiségben való alkalmazásának hatását is tanulmányoztuk az ibandronát (**21Na**) szintézisében (59. ábra). Első megközelítésben 0,1, 0,3, illetve 0,6 ekvivalens mennyiségű [bmim][BF<sub>4</sub>] IF-ot használtunk, 2:2, 2:4 és 3:2 foszfor-triklorid és foszforosav mólarányok mellett (36. táblázat/1-9. sor). Amikor 2 ekvivalens foszfor-trikloridot és 4 ekvivalens foszforosavat alkalmaztunk P-reagensként, a

[bmim][BF<sub>4</sub>] mennyiségétől függetlenül azonos termelésekkel (55%, 57% és 54%) jutottunk az ibandronáthoz (**21Na**) (36. táblázat/2., 5. és 8. sor). Meglepő módon adalék távollétében magasabb volt a termelés, 72% (36. táblázat/11. sor). Ennél a mólaránynál egyértelműen káros az IF alkalmazása. A 2:2 és a 3:2 mólarányoknál akkor értük el a legalacsonyabb termeléseket, amikor 0,6 ekvivalens mennyiségben (60% és 75%) (6. táblázat/1. és 3. sor) vagy egyáltalán nem (64% és 74%) (36. táblázat/10. és 12. sor) mértünk be [bmim][BF<sub>4</sub>] IF-ot, ráadásul az azonos mólarányoknál közel azonos értékeket kaptunk 60% vs. 64% és 75% vs. 74%. Ezzel szemben, ha csak 0,3 mennyiségben használtuk az IF-ot javult a termelés, 79% (2 PCl<sub>3</sub>:2 H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) és 87% (3 PCl<sub>3</sub>:2 H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) (36. táblázat/4. és 6. sor). Szokatlan módon, amikor még tovább csökkentettük a [bmim][BF<sub>4</sub>] mennyiségét 0,1 ekvivalensre, a termelés további növekedését tapasztaltuk, kiemelkedően magas 82% és 90%-os kihozattal jutottunk az ibandronáthoz (**21Na**) a 2:2 és 3:2 P-reagens arányokkal (36. táblázat/7. és 9. sor). Megállapítható tehát, hogy a [bmim][BF<sub>4</sub>] optimális mennyisége 0,1 ekvivalens, továbbá már 0,6 ekvivalens mennyiségű használatakor nincs pozitív hatása a termelésre (negatív sincs), közömbös a jelenléte a reakció kimenetele szempontjából. Az optimális foszfor-triklorid foszforosav arány 3:2. Ez az első eset, amikor azt tapasztaltuk, hogy egy IF-nak ilyen kis mennyiségben is ilyen jelentős hatása van egy biszfoszfonsav képződésére.

[bmim][PF<sub>6</sub>] és [bmim][Cl] jelenlétében is megvizsgáltuk az ibandronát (**21Na**) előállítását 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 2 ekvivalens foszforosav felhasználásával (36. táblázat/13-15. és 16. sor). 0,3 vagy 0,1 ekvivalens [bmim][PF<sub>6</sub>], illetve 0,3 ekvivalens [bmim][Cl] adalék használatakor némileg magasabb termeléseket (70-73%) (36. táblázat/14. és 15. sor) értünk el, mint adalék távollétében (64%) (36. táblázat/10. sor), míg 0,6 ekvivalens [bmim][PF<sub>6</sub>] IF hatására a termelés romlott, mindössze 55%-nak adódott (36. táblázat/13. sor). 0,3 ekvivalens benzil-trietil-ammónium-klorid (TEBAC) hatását is vizsgáltuk, azonban a szóban forgó ónium-sónak nincs hatása a reakcióra, azonos termeléssel jutottunk az ibandronáthoz (**21Na**), mint oldószer távollétében (67% vs. 64%) (36. táblázat/17. és 14. sor).

**36. Táblázat** Ibandronát (**21Na**) előállítása *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin (**20**), foszfor-triklorid és foszforosav reagáltatásával különböző IF adalékok jelenlétében.

Sor	IF típusa	IF mennyisége (ekv.)	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
			PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1			2	2	99	60
2		0,6	2	4	99	55
3			3	2	99	75
4			2	2	99	79
5		0,3	2	4	100	57
6	[bmim][BF <sub>4</sub> ]		3	2	99	87
7			2	2	98	82
8		0,1	2	4	99	54
9			3	2	99	90
10			2	2	99	64
11		0	2	4	99	72
12			3	2	100	74
13		0,6	2	2	100	55
14	[bmim][PF <sub>6</sub> ]	0,3	2	2	88	70
15		0,1	2	2	94	72
16	[bmim][Cl]	0,3	2	2	100	73
17	TEBAC	0,3	2	2	100	67

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

Az ibandronát (**21Na**) esetén is megvizsgáltuk az IF adalék (0,1, 0,3 és 0,6 ekv. [bmim][BF<sub>4</sub>]) és szulfolán oldószer együttes alkalmazását 3:2 foszfor-triklorid és foszforosav molarányok mellett, azonban az alendronátnál (**19Na**) tapasztaltakkal ellentétben kifejezetten káros hatással volt a közös használatuk a termelésre (64-68%).

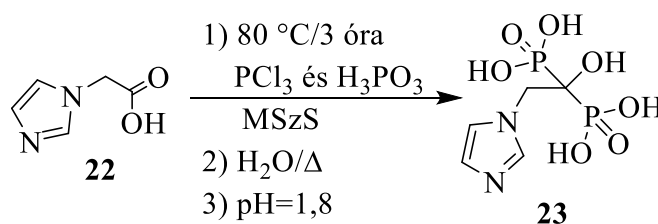
Az ibandronát (**21Na**) szintézisének vizsgálata során elért eredmények is alátámasztják az eddigi elképzeléseinket, miszerint a foszfor-trikloridból és foszforosavból létrejövő (HO)<sub>2</sub>P-O-PCl<sub>2</sub> (**26**) vagy (HO)<sub>2</sub>P-O-PCl-O-P(OH)<sub>2</sub> (**27**) lehet az aktív P-reaktáns, és ezek reagálnak az *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alaninnal (**20**) vagy annak savkloridjával. Szulfolánban és oldószermentes körülmények között a (HO)<sub>2</sub>P-O-PCl-O-P(OH)<sub>2</sub> (**27**) intermedier lehet a domináns, mivel amikor a foszfor-triklorid mellett növeltük a foszforosav relatív mennyiségét egyre jobb termeléseket értünk el (34. és 35. táblázat). Ezzel szemben, meglepő módon, [bmim][BF<sub>4</sub>] jelenlétében a 2:4 foszfor-triklorid:foszforosav molarány esetén értük el a leggyengébb termeléseket (36. táblázat). Kvantum kémiai számítások alapján a (HO)<sub>2</sub>P-O-PCl-O-P(OH)<sub>2</sub> (**27**) köztitermék ónium só [(HO)<sub>2</sub>P-O-P<sup>+</sup>-O-P(OH)<sub>2</sub> Cl<sup>-</sup> (**81**)] formájában stabil, melyet elképzelésem szerint blokkolhat az IF, ami így nem tudja a katalitikus hatását kifejteni. Ez a feltételezés megmagyarázza, hogy miért a 2:4 molarány esetén értük el a legrosszabb termeléseket IF jelenlétében.

Végeredményül kijelenthető, hogy hatékonyá tettük az ibandronát (**21Na**) előállítását szulfolánban, oldószer távollétében és IF jelenlétében. A dronát diszciplínában egyedülként, magas, 79%-os termelést értünk el oldószermentes körülmények között, így valóban környezetbarátabbá tettük az eljárást. 3 ekvivalens foszfor-triklorid és 2 ekvivalens foszforosav bemérésével 0,1 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék jelenlétében kiemelkedő 90%-os termeléssel valósítottuk meg az ibandronát (**21Na**) szintézisét. Ezt megelőzően egyetlen dronátot sem sikerült tisztán, ilyen magas termeléssel előállítani.

### 3.4. ZOLEDRONSAV ELŐÁLLÍTÁSA KÜLÖNFÉLE OLDÓSZEREKBEN

#### 3.4.1. A zoledronsav MSzS-ban történő előállítása

A zoledronsav (**23**) szulfolán oldószerben, illetve IF jelenlétében történő előállítását megelőzően MSzS-ban is végeztünk néhány kísérletet, a korábbi tanszéki eredmények kiegészítéseként. Imidazol-1-ilecetsavat (**22**), foszfor-trikloriddal és foszforosavval reagáltattunk 80 °C-on 3 órán keresztül (60. ábra).



60. ábra

A 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 1 ekvivalens foszforosav P-reagens arányokkal végrehajtott reakciót reprodukáltuk; azonos termeléssel (25%) kaptuk a dronsavat (**23**) mint korábban a Tanszéken (26%) (37. táblázat/4. és 5. sor) [41]. A foszforosav mennyiségének 2 ekvivalensre történő növelése a 2 ekvivalens foszfor-triklorid mellett rontotta a termelést (18%) (37. táblázat/6. sor). A zoledronsav (**23**) esetén megerősítettük, hogy MSzS oldószerben az egyedüli P-reagens valóban a foszfor-triklorid, a foszforosav nem vesz részt a reakcióban. Az is megállapítható, hogy a foszforosav kedvezőtlen hatással van a reakció lejátszódására, mivel használatakor romlik a termelés.

**37. Táblázat** Zoledronsav dihidrát (**23**) előállítása imidazol-1-ilecetsav (**22**), foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával MSzS-ban.

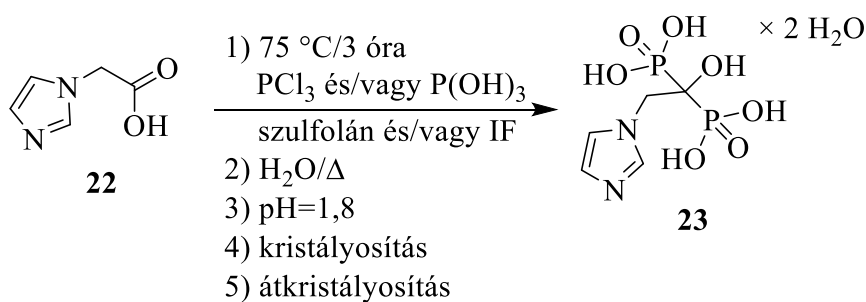
Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)	Ref.
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)			
1	0	3	-	0	41
2	1	2	96	7	41
3	2	0	98	26	41
4	2	1	97	26	41
5	2	1	94	25	-
6	2	2	96	18	-
7	3,2	0	99	53	41

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

### 3.4.2. A zoledronsav szulfolánban és IF jelenlétében történő szintézisének végrehajtása

A szulfolánban/IF adalék jelenlétében végrehajtott kísérletek során imidazol-1-ilecetsavat (**22**) reagáltattunk különböző mennyiségű foszfor-trikloriddal és foszforosavval 75 °C-on. A reakcióidő minden esetben 3 óra volt. A reakciót hidrolízis követte (105 °C/1 óra), majd pH állítás (1,8-ra; 50%-os NaOH oldattal) és kristályosítás (0-5 °C/3 óra) után jutottunk a nyerstermékhez, melyet 1M-os sósav oldatból történő átkristályosítással tisztítottunk (61. ábra).



61. ábra

#### 3.4.2.1. Zoledronsav szintézisének megvalósítása szulfolánban

A munka első felében, a zoledronsav (**23**) szulfolánban történő előállításának vizsgálatával foglalkoztunk. Az imidazol-1-ilecetsav, 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 1, 2, 3 vagy 4 ekvivalens foszforosav reagáltatása 43%, 74%, 63% és 66%-os termeléssel szolgáltatva a tiszta terméket (**23**) (38. táblázat/1-4. sor). 3,2 ekvivalens foszfor-triklorid felhasználásával, a termelés mindössze 10%-nak adódott (38. táblázat/5. sor), azonban az említett mennyiségű foszfor-triklorid mellé 1, 2 vagy 3 ekvivalens foszforosavat is bemérve, szintén magas, 60%, 71% és 75%-os termeléssel jutottunk a zoledronsavhoz (**23**)

(38. táblázat/6-8. sor). Látható, hogy a P-reagensek 2:2 vagy 3:3 mennyiségben való alkalmazásakor azonos kihozattal kaptuk a dronsavat (**23**) (74% és 75%) (38. táblázat/2. és 8. sor), tehát megállapítható, hogy a P-reaktánsok optimális kombinációja 2:2 ekvivalens, felesleges nagyobb mennyiségben bemérni, nem vezet jobb eredményhez. Az alábbi megfigyelést alapul véve, miszerint a P-reagenseket ekvimoláris mennyiségben szükséges alkalmazni, levonható az a következtetés, hogy valószínűleg a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  (**26**) az aktív P-reagens, és az imidazol-1-ilecetsav (**22**) C=O funkciója elég elektrofil az aktivált reaktáns (**26**)  $(\text{HO})_2\text{P-}$  csoport P-atomjával szemben.

**38. Táblázat** Zoledronsav dihidrát (**23**) előállítása imidazol-1-ilecetsav (**22**), foszfortriklorid és foszforosav felhasználásával szulfolánban.

Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
	$\text{PCl}_3$ (ekv.)	$\text{H}_3\text{PO}_3$ (ekv.)		
1	2	1	98	43
2	2	2	100	74
3	2	3	99	63
4	2	4	99	66
5	3,2	0	100	10
6	3	1	98	60
7	3	2	99	71
8	3	3	100	75

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább öt párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

### 3.4.2.2 Zoledronsav előállítása IF jelenlétében

A munkánk következő fejezeteként, az IF hatását tanulmányoztuk a zoledronsav (**23**) előállítása során. A 61. ábrán feltüntetett eljárás szerint hajtottuk végre a kísérleteket. A korábban már bevált  $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$  és  $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$  IF-ok hatását kívántuk tanulmányozni, azonban már az előkísérletek során bebizonyosodott, hogy az utóbbi ónium só katalitikus hatása jelentősen elmarad a  $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ -től a zoledronsav esetén. 2:2 és 3:2 molarányban alkalmaztuk a P-reagenseket ( $\text{PCl}_3$  és  $\text{H}_3\text{PO}_3$ ). Referencia kísérletként IF távollétében is elvégeztük a dronsav (**23**) előállítását, illetve 0,1, 0,3, 0,6 és 1,2 ekvivalens  $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$  hatását tanulmányoztuk. Oldószermentes körülmények között és 0,1 ekvivalens  $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$  jelenlétében gyenge, 35-39%-os termelést értünk el a tiszta biszfoszfonsavra (**28**) nézve (39. táblázat/7-9. sor). Az IF mennyiségének emelése 0,3, majd 0,6 ekvivalensre a termelés jelentős javulását eredményezte, 62% és magas 75%-os kihozattal kaptuk a zoledronsavat (**23**) (39. táblázat/3-6. sor). A szulfolánban elért eredménnyel (74%) megegyező termelést értünk el (38. táblázat/2. sor). Az IF mennyiségének további, 1,2

ekvivalensre történő növelése, a termelés romlásához vezetett, 48%/49%-os termeléssel jutottunk a céltermékhez (**23**) (39. táblázat/1-2. sor). Az elért eredmények nyilvánvalóvá teszik, hogy a termelés maximumon áthaladó görbe szerint függ a [bmim][BF<sub>4</sub>] mennyiségétől, illetve látható, hogy a termelésre és a tisztaságra nincs hatással, hogy a P-reagenseket 2:2 vagy 3:2 ekvivalens mennyiségben használjuk (39. táblázat). Végző soron a zoledronsav (**23**) esetén is bebizonyítottuk, hogy az IF-ra csak adalékként van szükség, mely katalitikus hatását - ebben az esetben - 0,6 ekvivalens mennyiségben történő alkalmazásakor fejt ki legerősebben. A foszfor-trikloridot és foszforosavat elegendő 2:2 ekvivalens mennyiségben bemérni.

**39. Táblázat** Zoledronsav dihidrát (**23**) szintézise imidazol-1-ilecetsavból (**22**) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával „*in substantia*”, illetve [bmim][BF<sub>4</sub>] jelenlétében.

Sor	[bmim][BF <sub>4</sub> ] mennyisége (ekv.)	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
		PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1		2	2	98	49
2	1,2	3	2	98	48
3	0,6	2	2	99	75
4		3	2	99	75
5	0,3	2	2	96	61
6		3	2	98	62
7	0,1	2	2	97	35
8		3	2	97	36
9	0	2	2	100	39

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább öt párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

### 3.4.3. Zoledronsav szintézisének vizsgálata szulfolán és IF adalék egyidejű alkalmazásával

Végül szulfolán oldószer és 0,3 vagy 0,6 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] mint adalék együttes alkalmazásának a hatását kívántuk megvizsgálni a zoledronsav (**23**) termelésére (61. ábra, 40. táblázat). A két P-reaktánst ezen kísérletek során is 2:2 és 3:2 mólarányban használtuk, de ezekben az esetekben sem okozott szignifikáns különbséget az eredményekben a P-reagensek alkalmazott mólaránya (40. táblázat). Amikor 0,3 ekvivalens mennyiségben mértük be szulfolán oldószer mellé az IF-ot, nagyon magas 89% és 87%-os termeléssel jutottunk a dronsavhoz (**23**) (40. táblázat/3-4. sor), míg amikor 0,6 ekvivalensre növeltük a mennyiségét még magasabb - a biszfoszfonsav előállítások során egyáltalán nem jellemző - kiemelkedően magas 93% és 91%-os termeléssel állítottuk elő a tiszta zoledronsavat (**23**) (40. táblázat/1 és 2. sor). Ezzel a kísérletsorozattal a zoledronsav (**23**) esetén is

bebizonyítottuk az alendronáthoz (**19Na**) hasonlóan, hogy a szulfolán mint oldószer és a [bmim][BF<sub>4</sub>] mint adalék együttes használata szinergikus hatással van a termelésre.

**40. Táblázat** Imidazol-1-ilecetsav (**22**), foszfor-triklorid és foszforosav reagáltatása szulfolán és [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék keverékében.

Sor	[bmim][BF <sub>4</sub> ] mennyisége (ekv.)	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
		PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	0,6	2	2	99	93
2		3	2	98	91
3	0,3	2	2	99	89
4		3	2	99	87

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

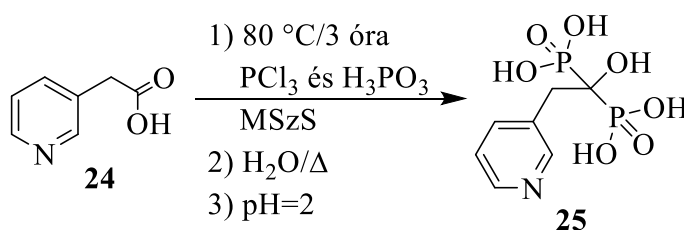
<sup>2</sup> Legalább öt párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

Összességében elmondható, hogy magas termelést biztosító eljárásokat dolgoztunk ki a nagy értékű zoledronsav (**23**) előállítására. Szulfolánban, [bmim][BF<sub>4</sub>] jelenlétében, és a keverékükben is bizonyítottuk, hogy az imidazol-1-ilecetsavat (**22**) elegendő 2 ekvivalens foszfor-trikloriddal és 2 ekvivalens foszforosavval reagáltatni, nagyobb mennyiségben való használatuk nem vezet a termelés javulásához. Szulfolánban és 0,6 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] jelenlétében 74%, illetve 75%-os hozammal, míg az együttes használatukkor, a dronsavak estén kiemelkedő 90% feletti, 93%-os hozammal kaptuk a tiszta, gyógyszeripari szempontból az egyik legfontosabb bisfoszfonsavat, a zoledronsavat (**23**). Az ibandronát előállításához hasonlóan (ahol a termelés: 90%), ez is egy rekord eredménynek számít a dronátok körében.

### 3.5. RISEDRONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁNAK VIZSGÁLATA KÜLÖNFÉLE OLDÓSZEREKBE

#### 3.5.1. Kiegészítés a risedronsav MSzS-ban történő előállításához

A zoledronsavhoz (**23**) hasonlóan, a risedronsav (**25**) esetén is kísérleteket végeztünk MSzS-ban, mielőtt szulfolánban vagy IF-ok jelenlétében tanulmányoztuk volna ezen dronsav (**23**) szintézisét (62. ábra).



62. ábra

Amikor a 3-piridilecetsavat 2 ekvivalens foszfor-trikloriddal reagáltattuk, azonos termeléssel (43%) kaptuk a risedronsavat (**25**), mint amikor korábban a kutatócsoportban 2 ekvivalens foszfor-trikloridot és egy ekvivalens foszforossavat használtak P-reagensként (44%) (41. táblázat/3. és 4. sor). Megerősítettük, hogy a foszforossav nem vesz részt a reakcióban MSzS-ban, csak felesleges ballaszt. A 3 ekvivalens foszfor-trikloridot alkalmazó eljárás reprodukciójakor elért termelés (72%) és tisztaság (90%), megegyezik a kutatócsoportban korábban elért eredménnyel (41. táblázat/5. és 6. sor).

**41. Táblázat** Risedronsav monohidrát (**25**) előállítása 3-piridilecetsav (**24**), foszfor-triklorid és foszforossav felhasználásával MSzS-ban.

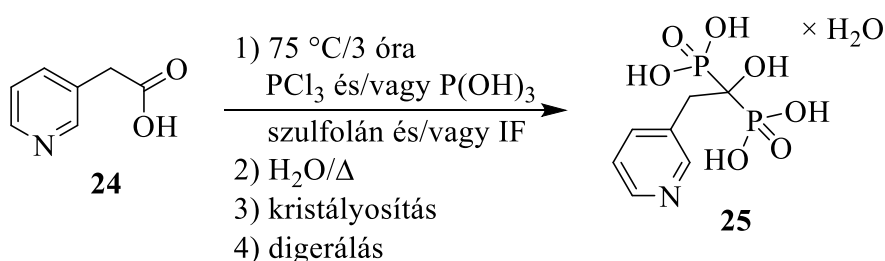
Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)	Ref.
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)			
1	0	3	-	0	41
2	1	2	-	7	41
3	2	0	60	43	-
4	2	1	78	44	41
5	3,2	0	92	74	41
6	3,2	0	90	72	-

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

### 3.5.2. Risedronsav szintézise szulfolánban és IF jelenlétében

A risedronsav (**25**) szintézisét szulfolánban, IF jelenlétében és ezek keverékében tanulmányoztuk. A 3-piridilecetsavat különböző molarányokban vett foszfor-trikloriddal és foszforossavval reagáltattuk 75 °C-on 3 órán keresztül az említett oldószerekben. Hidrolízis (105 °C/1 óra), kristályosítás (0-5 °C/3 óra) és metanolos digerálás után jutottunk a tiszta risedronsavhoz monohidrátához (**25**) (63. ábra).



63. ábra

#### 3.5.2.1. Risedronsav előállítása szulfolánban

Az első kísérletekben a 3-piridilecetsav (**24**), foszfor-triklorid és foszforossav reakcióját vizsgáltuk és optimalizáltuk szulfolánban a 63. ábrán feltüntetett körülmények között (42.

táblázat). Látható, hogy azokban az esetekben, amikor egyedül 2 vagy 3 ekvivalens foszfor-trikloridot használtunk P-reagensként, a risedronsav (**25**) rendkívül kis mennyiségben képződött, 2% illetve 4% (42. táblázat/1. és 6. sor). A két ekvivalens foszfor-triklorid mellé már 1 ekvivalens foszforosav bemérésével is 39%-ra nőtt a termelés (42. táblázat/2. sor). A foszforosav mennyiségét tovább, 2, 3 vagy 4 ekvivalensre emelve a termelés ~60%-ra nőtt (58%, 60% és 57%) (42. táblázat/3-5. sor). Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a foszforosavat felesleges 2 ekvivalens mennyiségnél nagyobb mértékben alkalmazni. 3 ekvivalens foszfor-triklorid és 1, 2 vagy 3 ekvivalens foszforosav felhasználásával a termelés 29%, 49% illetve 51%-nak adódott (42. táblázat/7-9. sor). A 3 ekvivalens foszfor-trikloridot alkalmazó eljárások során elért eredmények (42. táblázat/7-9. sor) némileg elmaradtak a 2 ekvivalens foszfor-trikloridot alkalmazó kísérletektől (42. táblázat/2-4. sor). Összességében kijelenthető, hogy szulfolánban 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 2 ekvivalens foszforosav az optimális P-reagens mennyiség (42. táblázat/3. sor).

**42. Táblázat** Risedronsav monohidrát (**25**) szintézise 3-piridilecetsav (**24**), foszfor-triklorid és foszforosav reagáltatásával szulfolánban.

Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	2	0	98	2
2	2	1	98	39
3	2	2	100	58
4	2	3	100	60
5	2	4	98	57
6	3,2	0	100	4
7	3	1	100	29
8	3	2	100	49
9	3	3	100	51

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább öt párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

### 3.5.2.2. Risedronsav szintézisének megvalósítása IF jelenlétében, illetve szulfolán és IF keverékében

A következő reakciókban a [bmim][BF<sub>4</sub>] és [bmim][PF<sub>6</sub>] adalék hatását vizsgáltuk (63. ábra, 43. táblázat). A P-reagens két-két ekvivalens, illetve a [bmim][BF<sub>4</sub>] 0,9, 0,6 vagy 0,3 ekvivalens mennyiségű alkalmazásakor a risedronsavat (**25**) 58%, 66% és 51%-os termeléssel kaptuk (43. táblázat/1., 2. és 4. sor). A termelés a korábbi eredményeinkhez hasonlóan maximumot mutató görbe szerint változik, a legjobb eredményt (66%) a 0,6 ekvivalens mennyiségű [bmim][BF<sub>4</sub>] alkalmazása mellett érték el (43. táblázat/2. sor). 3 ekvivalens foszfor-triklorid és 2 ekvivalens foszforosav felhasználásával is végrehajtottuk a

céltermék (**25**) előállítását 0,6 és 0,3 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] jelenlétében, 65%, illetve 60%-os termelést értünk el (43. táblázat/3. és 5. sor). Összehasonlításként oldószermentes körülmények között is megvalósítottuk a dronát (**25**) előállítását, amikor is a P-reaktánsokat 2-2 ekvivalens mennyiségben használtuk. Alacsonyabb, mindösszesen 35%-os termeléssel jutottunk a risedronsavhoz (**25**) (43. táblázat/6. sor).

0,6 és 0,3 ekvivalens [bmim][PF<sub>6</sub>] adalék jelenlétében is megkíséreltük a risedronsav (**25**) előállítását 2 ekvivalens foszfor-trikloriddal és 2 ekvivalens foszforossavval, melyet 57% és 51%-os termeléssel kaptunk. Az eredményeket alapul véve, a [bmim][BF<sub>4</sub>] alkalmazása hatásosabb, ~10%-al magasabb termeléseket értünk el [bmim][BF<sub>4</sub>] IF jelenlétében.

**43. Táblázat** Risedronsav monohidrát (**25**) előállítása 3-piridilecetsav (**24**), foszfor-triklorid és foszforossav felhasználásával [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék jelenlétében.

Sor	[bmim][BF <sub>4</sub> ] (ekv.)	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
		PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	0,9	2	2	99	58
2	0,6	2	2	100	66
3	0,6	3	2	100	65
4	0,3	2	2	100	51
5	0,3	3	2	100	60
6	0	2	2	100	35

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább öt párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

Végül, szulfolán oldószer és [bmim][BF<sub>4</sub>] vagy [bmim][PF<sub>6</sub>] adalék keverékének a risedronsav (**25**) termelésére gyakorolt hatását vizsgáltuk (63. ábra, 44. táblázat). Hasonló eredményeket értünk el, mint azokban az esetekben amikor szulfolán távollétében csak IF adalékot használtunk, 65% vs. 66% (44. táblázat/1. sor vs. 43. táblázat/2. sor), 67% vs. 65% (44. táblázat/2. sor vs. 43. táblázat/3. sor), illetve 49% vs. 57% (44. táblázat/1. sor). Megállapítható, hogy az ibandronáthoz (**21Na**) hasonlóan a risedronsav (**25**) esetén is felesleges a szulfolán használata az IF mellett.

**44. Táblázat** Risedronsav monohidrát (**25**) előállítása 3-piridilecetsav (**24**), foszfor-triklorid és foszforossav reagáltatásával szulfolánban és különböző IF adalékok jelenlétében.

Sor	IF típusa (0,6 ekv.)	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
		PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	[bmim][BF <sub>4</sub> ]	2	2	99	65
2	[bmim][BF <sub>4</sub> ]	3	2	100	67
3	[bmim][PF <sub>6</sub> ]	2	2	95	49

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább öt párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

A risedronsav (**25**) előállításának vizsgálata során világossá vált, hogy a P-reagensek optimális aránya 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 2 ekvivalens foszforosav. Az IF-ot csak adalékként szükséges használni. A legmagasabb termeléssel (66%), 0,6 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] alkalmazásakor jutottunk a tiszta risedronsavhoz (**25**). Szulfolánban ehhez képest kissé alulmaradt a termelés (58%). Oldószer távollétében közepes termeléssel (35%) állítható elő a céltermék (**25**). Korábban a Tanszéken 3,2 ekvivalens mennyiségű foszfor-trikloriddal 74%-os termelést értek el, azonban bonyolultabb tisztítási eljárással is csak 92%-os volt a tisztaság [41].

### 3.6. IF-OK JELENLÉTÉBEN ELÉRT EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

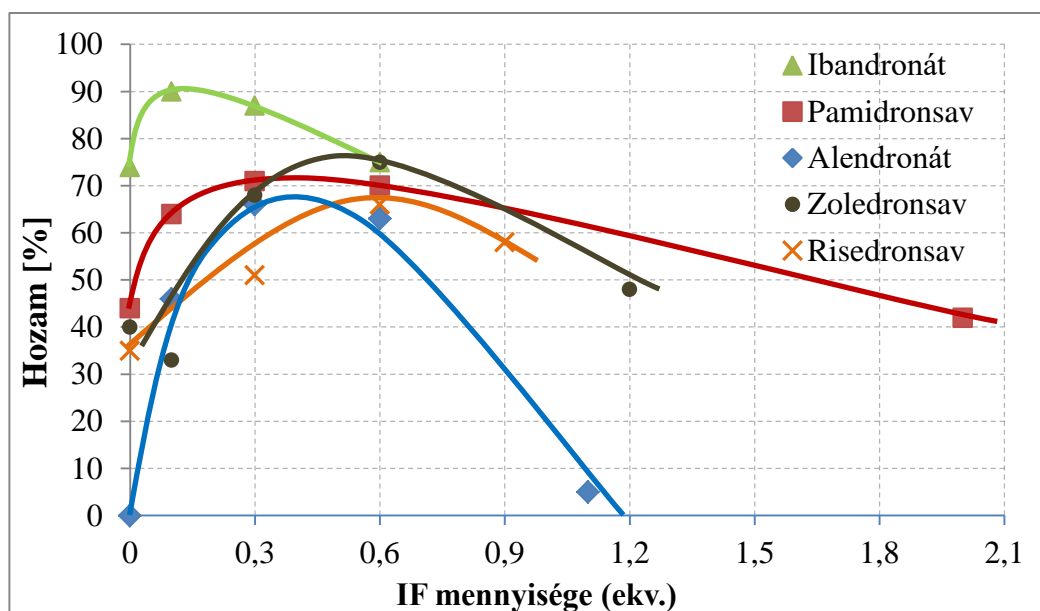
Kutatómunkám során a pamidronsav (**17**), alendronát (**19Na**), ibandronát (**21Na**), zoledronsav (**23**) és risedronsav (**25**) szintézisét tanulmányoztuk IF-ok jelenlétében.

Vizsgáltuk a P-reagensek arányának és az IF-ok mennyiségének a hatását a termelésre. A szulfolánban végzett reakciókhoz hasonlóan, bizonyosságot nyert, hogy IF adalék alkalmazása esetén is elengedhetetlen a foszfor-triklorid és a foszforosav együttes alkalmazása a reakciók lejárásához. A 45. táblázatban összefoglaltam az IF-ok ([bmim][BF<sub>4</sub>] vagy [bmim][PF<sub>6</sub>]) jelenlétében elért eredményeinket a tiszta dronsavakra nézve (tisztaság  $\geq 97\%$ ). A pamidronsav (**17**) esetén [bmim][PF<sub>6</sub>] jelenlétében értékük el a legmagasabb termeléseket, míg az alendronát (**19Na**), ibandronát (**21Na**), zoledronsav (**23**) és risedronsav (**25**) esetén a [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék alkalmazása bizonyult a legmegfelelőbbnek. A biszfoszfonsav-származékok előállításának területén úttörőnek számító eredményként azt találtuk, hogy az IF-okra nem oldószerként, hanem csak kisebb, katalitikus mennyiségben van szükség, 0,1-0,6 ekvivalens mennyiségben. Az újszerű eljárással a Tanszéken korábban elért eredményekhez képest is kiemelkedő termeléseket értünk el. A pamidronsav előállítását 71%-os termeléssel valósítottuk meg, 2 ekvivalens foszfor-triklorid, 2 ekvivalens foszforosav és 0,3 ekvivalens [bmim][PF<sub>6</sub>] alkalmazásával. Oldószer távollétében és nagyobb mennyiségű (2 ekv.) IF-ban azonos termeléssel állítottuk elő a pamidronsavat (**17**) (~43%), tehát az optimálisnál több IF érdekes módon nem is segít, de nem is ront a termelésen az oldószermentes reakció eredményéhez képest a pamidronsav (**17**) esetén. Az alendronát (**19Na**) termelésére van a legdrasztikusabb hatással az IF adalék. Oldószer távollétében egyáltalán nem lehetséges az alendronát (**19Na**) előállítása. Míg 0,3 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] használatával 66%-os termelést értünk el, addig az IF mennyiségének 1,1 ekvivalensre való növelése gátolta a reakció lejárását, mindössze

5%-os termeléssel jutottunk a céltermékhez (**19Na**). Az ibandronát (**21Na**) - a dronátok közül egyedülálló módon - magas termeléssel (77%) állítható elő oldószermentes körülmények között, illetve az ibandronát (**21Na**) esetén szükséges a legkisebb mennyiségben az IF adalék használata, már 0,1 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] hatására is 90%-ra nőtt a termelés. Oldószer távollétében feltételezhető, hogy az *N*-metil-*N*-pentil-β-alanin HCl vagy foszforosav sójának (<sup>n</sup>PentMeN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H•HCl vagy <sup>n</sup>PentMeN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H•H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) a reakció körülményei között egyfajta IF-ként is szerepe lehet, így elősegítve a reakció lejátszódását, és így a magas termelések elérését. A zoledronsav (**23**) és risedronsav (**25**) esetén a foszfor-triklorid és foszforosav 2:2 molarányú használatakor jutottunk a legmagasabb termelésekkel (75% és 66%) a céltermékekhez 0,6 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék jelenlétében. Ahogyan a 64. ábrán látható, az összes dronát esetén, maximumon áthaladó görbe szerint változik a termelés az IF mennyiségének függvényében.

45. Táblázat IF adalékok jelenlétben elért eredmények

Alkalmazott IF:		Pamidronsav		Alendronát		Ibandronát		Zoledronsav		Risedronsav	
IF (ekv.)	Reagens		[bmim][PF <sub>6</sub> ]		[bmim][BF <sub>4</sub> ]						
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)	Termelés	Termelés	Termelés	Termelés	Termelés	Termelés	Termelés	Termelés	
2	2	2	42%	-	-	-	-	-	-	-	
1,2	2	2	-	-	-	-	49%	-	-	-	
	3	2	-	-	-	-	48%	-	-	-	
1,1	3	2	-	5%	-	-	-	-	-	-	
0,9	2	2	-	-	-	-	-	-	-	58%	
0,6	2	2	70%	57%	60%	75%	75%	66%	66%	66%	
	3	2	72%	63%	75%	75%	75%	65%	65%	65%	
0,3	2	2	71%	60%	79%	61%	61%	51%	51%	51%	
	3	2	70%	66%	87%	62%	62%	60%	60%	60%	
0,1	2	2	64%	39%	82%	35%	35%	-	-	-	
	3	2	-	46%	90%	36%	36%	-	-	-	
0	2	2	44%	0%	64%	39%	39%	35%	35%	35%	
	3	3	-	-	77%	-	-	-	-	-	



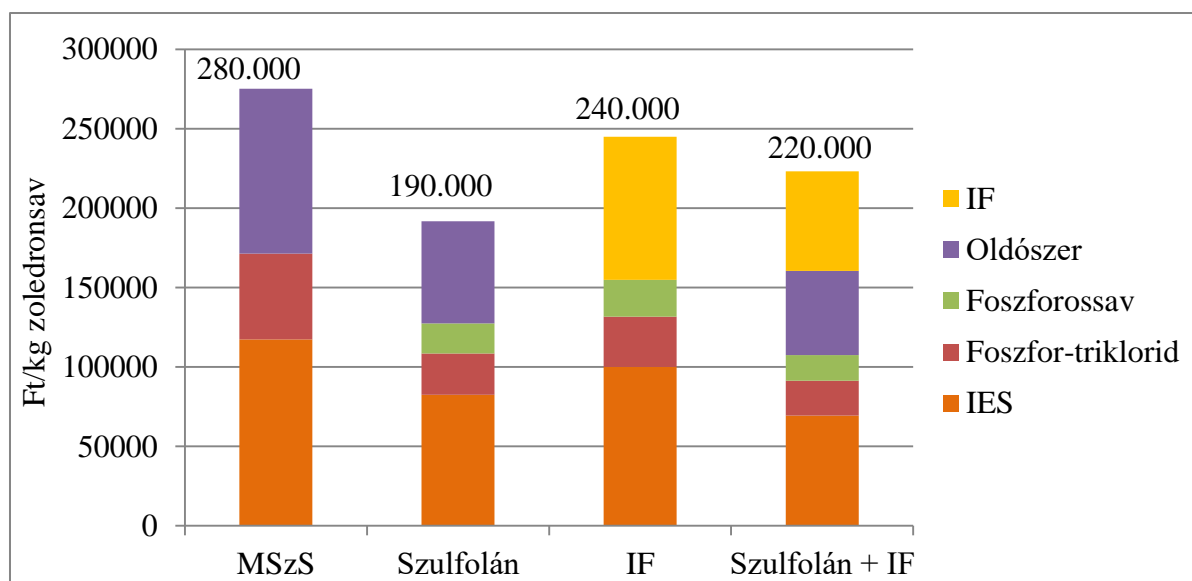
64. ábra

Szulfolán oldószer és IF adalék keverékében is megvizsgáltuk a dronátok szintézisét, a legjobb termeléseket nyújtó P-reagens arányokkal (2:2 vagy 3:2), az optimális mennyiségű IF felhasználásával (46. Táblázat). Az ibandronát (**21Na**) esetén romlott (90% → 64%), a risedronsav (**25**) esetén pedig változatlan volt a termelés (66% és 65%) a szulfolán oldószer és az IF adalék együttes használatakor, mint amikor egyedül [bmim][BF<sub>4</sub>] adalékot használtunk (45. és 46. Táblázat). Ezzel szemben az alendronát (**19Na**) és a zoledronsav (**23**) szintézisében a szulfolán oldószer és a [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék együttes alkalmazása előnyös; jelentősen nőtt a termelés a kizárólag IF adalékot alkalmazó eljáráshoz képest. Az oldószer és az IF egyfajta szinergikus hatással rendelkeznek. Az alendronát (**19Na**) esetén 80%-os termelést értünk el (66% helyett), a zoledronsav (**23**) esetén pedig a biszfoszfonsav előállítások során egyáltalán nem jellemző, kiemelkedő, 93%-os hozammal kaptuk a tiszta terméket (**23**) (75% helyett) (45. és 46. Táblázat). A tisztaság minden esetben legalább 98%-os volt.

**46. Táblázat** Biszfoszfonátok előállítása szulfolán mint oldószer és [bmim][BF<sub>4</sub>] mint adalékok együttes jelenlétében

IF (ekv.)	Reagens		Alendronát Termelés	Ibandronát Termelés	Zoledronsav Termelés	Risedronsav Termelés
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)				
0,6	2	2	-	-	93%	65%
	3	2	-	68%	91%	67%
0,3	2	2	72%	-	89%	-
	3	2	80%	66%	87%	-
0,1	3	2	-	64%	-	-





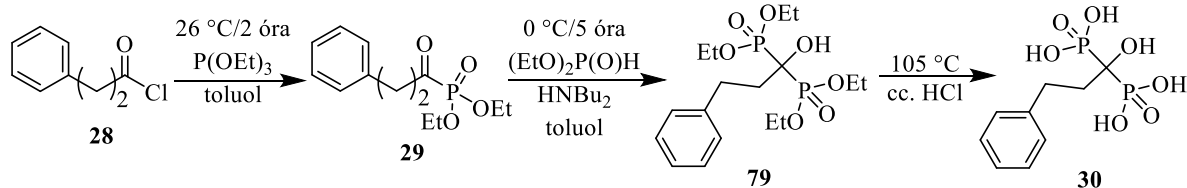
66. ábra

### 3.7.3-FENILPROPIDRONÁT ELŐÁLLÍTÁSA METÁNSZULFONSAVBAN

Amint azt már többször leírtam, doktori munkámat megelőzően több dronát esetén is bebizonyosodott, hogy MSzS-ban mint oldószerben a valódi P-reagens a foszfor-triklorid [41, 43, 42, S13, S14]. A megállapítás alól egyedül a benzidronát volt kivétel, ennél a származéknál meglepő módon a foszforossav hatására drasztikusan, kb. a duplájára nőtt a termelés ahhoz képest, mint amikor egyedül foszfor-trikloridot használtunk P-reaktánsként [S15]. A nem várt eredmény kapcsán kezdtük el tanulmányozni a homológ sorban következő, 3-fenilpropidronát (**30Na**) előállítását MSzS-ban.

#### 3.7.1. 3-Fenilpropidronsav standard előállítása

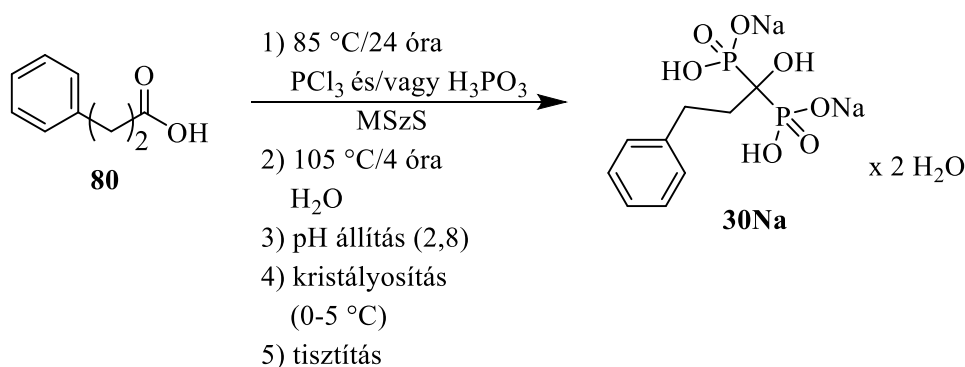
A munkát a mintáink azonosításához szükséges analitikai tisztaságú, 3-fenilpropidronsav (**30**) standard előállításával kezdtük. Az irodalomban Yanvarev és munkatársai által leírt eljárást (2.4.8-as fejezet) [101] követtük némi módosítással, környezettudatosabb módon hajtottuk végre a szintézist. Oldószerként benzol helyett toluolt használtunk, illetve a reakció első lépését, az Arbuzov-reakciót szobahőmérsékleten, a második lépést pedig dibutil-amin jelenlétében végeztük. A 3-fenilpropidronsav-tetraetil-észter (**79**) etilcsoportjainak az eltávolítása savas hidrolízissel történt trimetil-brómszilános hasítás helyett (67. ábra). Az eljárással a tiszta 3-fenilpropidronsav (**30**) standard előállítását 31%-os termeléssel valósítottuk meg.



67. ábra

### 3.7.2. 3-Fenilpropidronát szintézise MSzS-ban

A kutatás során a foszfor-triklorid és foszforosav szerepét kívántuk feltárni a 3-fenilpropidronát (**30Na**) MSzS-ban történő szintézisében. A reakciókat 85 °C-on 24 órás reakcióidővel hajtottuk végre 3-fenilpropionsavból (**80**) kiindulva. A reakciót hidrolízis (105 °C/4 óra), pH állítás (2,8-ra, 50%-os NaOH oldattal) és kristályosítás követte, majd végül a nyers termék tisztítása forró vizes oldatból metanolos kicsapással történt. Termékként a 3-fenilpropidronsav dinátrium só dihidrátot (**30Na**) kaptuk (68. ábra) (47. táblázat).



68. ábra

A foszfor-triklorid és a foszforosav 0:3, 1:0, 1:1 és 2:0 molarányban való használata gyakorlatilag nem eredményezett terméket (**30Na**) (47. táblázat/1-3. és 6. sor). Meglepő módon, a gyenge eredményt (2%) szolgáltatató 1 ekvivalens foszfor-trikloridot és 1 ekvivalens foszforosavat alkalmazó reakcióval szemben (47. táblázat/3. sor), amikor a foszfor-trikloridot és foszforosavat 1:2 és 1:3 molarányban használtuk közepes, 22% és 26%-os termeléssel jutottunk a dronáthoz (**30Na**) (47. táblázat/4. és 5. sor). 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 1 ekvivalens foszforosav kombinációja esetén 21%-os termeléssel kaptuk a 3-fenilpropidronátot (47. táblázat/7. sor). A foszforosav mennyiségének 2 ekvivalensre történő emelése, jelentős termelésnövekedést eredményezett (49%) (47. táblázat/8. sor). Összehasonlításuképpen, némi módosítással is végrehajtottuk a szóbanforgó molaránnyal (2:2) a szintézist. Elsőként a P-reagenseket reagáltattuk egymással MSzS-ban 85 °C-on 1 órán keresztül, majd csak ezután adagoltuk a 3-fenilpropionsavat (**80**) a

reakcióelegyhez, azonban ennek nem volt hatása a kihozatalra, azonos eredményt (49%) értünk el (47. táblázat/9. sor). 3,2 ekvivalens foszfor-triklorid alkalmazása lényegében nem vezetett termékhez (**30Na**) (47. táblázat/12. sor). A foszforosav 1 vagy 2 ekvivalens mennyiségben való használata 3 ekvivalens foszfor-triklorid mellett, rendre 30% és 53%-os termeléssel szolgáltatta a célterméket (**30Na**), szintén megerősítve a foszforosav szükségességét (47. táblázat/13. és 14. sor). Azokban az esetekben, amikor a kísérletek során 2:3 vagy 2:4 mólarányban használtuk a P-reagenseket, még jobb, 62%, és 65%-os kihozattal jutottunk a 3-fenilpropidronáthoz (**30Na**) (47. táblázat/10. és 11. sor). Míg korábban a benzidronát esetén a foszforosav alkalmazása a foszfor-triklorid mellett ugyan jelentősen növelte a termelést, de egyedül foszfor-triklorid használatával is lehetséges volt a dronát előállítás, addig a 3-fenilpropidronát (**30Na**) vizsgálatok bizonyosságot nyert, hogy elengedhetetlen a foszforosav alkalmazása MSzS oldószerben a reakció lejátszódásához, ugyanis foszfor-trikloriddal önmagában nem képződik dronát (**30Na**).

**47. Táblázat** 3-Fenilpropidronsav dinátrium só dihidrát (**30Na**) szintézise 3-fenilpropionsavból (**80**) kiindulva különböző mólarányokban vett foszfor-trikloriddal és foszforosavval MSzS-ban.

Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	0	3	-	0
2	1	0	-	0
3	1	1	51	2
4	1	2	97	22
5	1	3	84	26
6	2	0	-	0
7	2	1	100	21
8	2	2	100	49
9 <sup>3</sup>	2	2	99	49
10	2	3	100	62
11	2	4	99	65
12	3,2	0	95	2
13	3	1	100	30
14	3	2	100	53

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

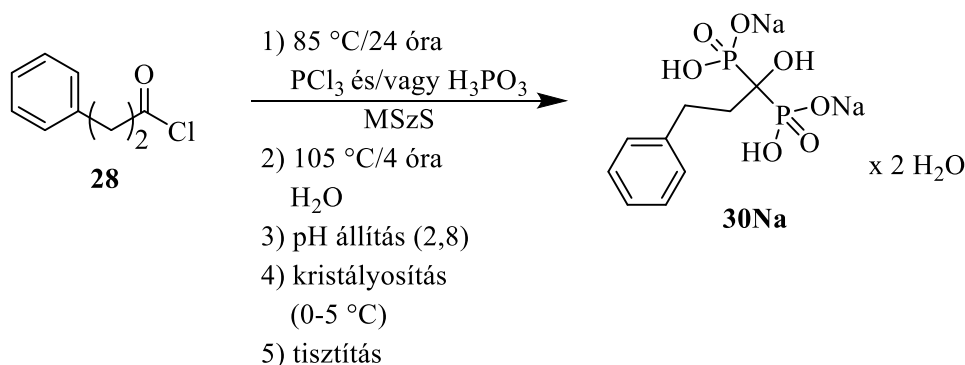
<sup>3</sup> A foszfor-triklorid és foszforosav előreagáltatása MSzS-ban 85°C-on 1 óra, majd az elegy tovább reagáltatása azonos hőmérsékleten 3-fenilpropionsavval (**80**) 23 órán keresztül.

Az eredményeket alapul véve a 3-fenilpropidronát (**30Na**) esetén is arra lehet következtetni, hogy a (HO)<sub>2</sub>P-O-PCl<sub>2</sub> (**26**) és a (HO)<sub>2</sub>P-O-PCl-O-P(OH)<sub>2</sub> (**27**) intermedierek lehetnek az aktív P-reagensek, mint ahogyan azt korábban a pamidronsav (**17**) előállításánál szulfolánban [44] és a benzidronát szintézisének MSzS-ban [S15] is feltételeztük. A két lehetséges kondenzátumról (**26** és **27**) kvantumkémiailag számítások



reagensek arányát több mint 10 szerezére növekedett a termelés (2% →22%) (47. táblázat/3. és 4. sor). A P-reagensek 2:3 és 2:4 arányú (47. táblázat/10. és 11. sor) használatakor jutottunk a legmagasabb kihozattal (~64%) a 3-fenilpropidronáthoz (**30Na**). Természetesen az a legvalószínűbb, hogy a két kondenzátum (**26** és **27**) egyidejűleg van jelen a reakcióelegyben, különböző arányokban.

Érdekesnek gondoltuk a 3-fenilpropidronát (**30Na**), 3-fenilpropionsav-kloridból (**28**) kiinduló szintézisnek a vizsgálatát (70. ábra) (48. táblázat), majd a kapott eredmények összevetését a 3-fenilpropionsavból (**80**) kiinduló eljárás eredményeivel.



70. ábra

Azokban az esetekben, amikor a foszfor-trikloridot és foszforosavat 1:0, 1:1, 2:0 vagy 2:1 kombinációkban reagáltattuk 3-fenilpropionsav-kloriddal (**28**) - a 3-fenilpropionsavból (**78**) kiinduló reakciókhoz hasonlóan (68. ábra, 47. táblázat) - egyáltalán nem, vagy csak elhanyagolható mennyiségben keletkezett termék (**30Na**) (48. táblázat/1., 2., 5. és 6. sor). Ugyanakkor, az 1:2 vagy 1:3 ( $\text{PCl}_3:\text{H}_3\text{PO}_3$ ) molarány alkalmazása nem volt eredménytelen, 31% és 28%-os termeléssel képződött a céltermék (**30Na**) (48. táblázat/3. és 4. sor). Még jobb eredményeket értünk el, amikor a P-reagenseket 2:2, 2:3 vagy 3:2 molarányban használtuk, rendre 48%, 61% és 54%-os termeléssel kaptuk a 3-fenilpropidronátot (**30Na**) (48. táblázat/7., 8. és 10. sor). A legjobb kihozattal (72%) ismét a foszfor-triklorid és foszforosav 2:4 molarányban történő alkalmazása szolgáltatta (48. táblázat/9. sor).

**48. Táblázat** 3-Fenilpropidronsav dinátrium só dihidrát (**30Na**) szintézise 3-fenilpropionsav-kloridból (**28**) kiindulva különböző molarányokban vett foszfor-trikloriddal és foszforossvval MSzS-ban.

Sor	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
	PCl <sub>3</sub> (ekv.)	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub> (ekv.)		
1	1	0	-	0
2	1	1	100	4
3	1	2	93	31
4	1	3	79	28
5	2	0	-	0
6	2	1	89	10
7	2	2	99	48
8	2	3	100	61
9	2	4	98	72
10	3	2	100	54

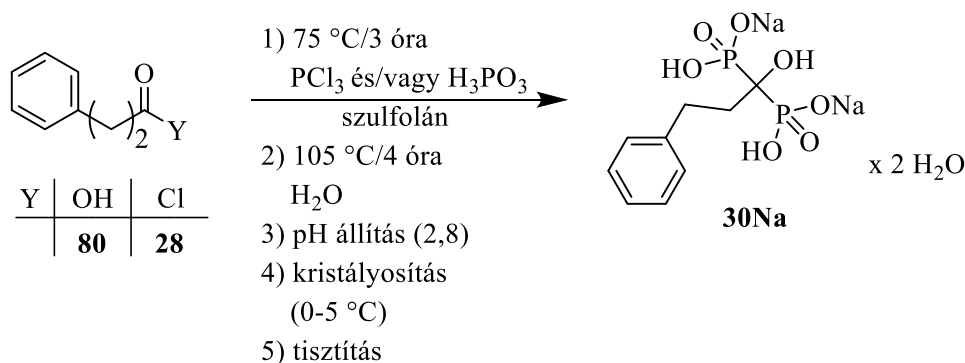
<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

A 47. és 48. táblázat adatainak összehasonlításából kiderül, hogy a kihozatalra nincs jelentős hatással, hogy 3-fenilpropionsavat (**80**) vagy 3-fenilpropionsav-kloridot (**28**) használunk kiindulási vegyületként. Megegyező P-reagens arányok esetén azonos termeléseket értünk el, azaz 49% és 48% (2 PCl<sub>3</sub> : 2 H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) (47. táblázat/8. sor és 48. táblázat/7. sor), 53% és 54% (3 PCl<sub>3</sub> : 2 H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) (47. táblázat/14. sor és 48. táblázat/10. sor), illetve 62% és 61% (2 PCl<sub>3</sub> : 3 H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) (47. táblázat/10. sor és 48. táblázat/8. sor). Egyedüli eltérést a P-reaktánsok 2:4 molarányban történő használatakor figyelhetünk meg. 3-Fenilpropionsavból (**80**) kiindulva 65%-os (47. táblázat/11. sor), míg ezzel szemben savkloridból (**28**) kiindulva kissé magasabb, 72%-os (48. táblázat/9. sor) hozamot értünk el. Az eredmény alapján az rajzolódik ki, hogy 3-fenilpropionsav-kloridból (**26**) kiinduló reakciónál a (HO)<sub>2</sub>P-O-PCI-O-P(OH)<sub>2</sub> (**25**) species szerepe lehet a hangsúlyosabb, és ez reagál a savkloriddal (**28**) vagy az abból képződő vegyes-anhidriddel [Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-O-S(O)<sub>2</sub>Me (**80**)].

### 3.7.3. 3-Fenilpropidronát előállításának vizsgálata szulfolánban

Végül szulfolánban is megvizsgáltuk a 3-fenilpropidronát (**30Na**) előállítását 3-fenilpropionsavból (**80**) és 3-fenilpropionsav-kloridból is (**28**) kiindulva a szokásos P-reagensek felhasználásával, a MSzS-ban legjobb eredményeket biztosító molarányokkal (71. ábra) (49. táblázat).



71. ábra

A várakozásainkkal ellentétben az eredmények teljes mértékben összemérhetők a MSzS-ban kapott értékekkel. 3-Fenilpropionsavból (**80**) kiindulva, a foszfor-triklorid és foszforosav 2:2, 2:4 és 3:2 molarányban való használatkor 49%, 65% és 54%-os termelést értünk el (49. táblázat/1-3. sor), míg MSzS-ban - azonos molarányokkal - teljesen megegyező hozammal (49%, 65% és 53%) jutottunk a termékhez (**30Na**) (47. táblázat/8., 11. és 14. sor). 3-Fenilpropionsav-klorid (**28**), foszfor-triklorid és foszforosav reagáltatásakor, szintén a MSzS-ban kapott eredményekhez [48% és 72% (48. táblázat/7. és 9. sor)] hasonló, 49% (2  $\text{PCl}_3$  : 2  $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) és 68%-os (2  $\text{PCl}_3$  : 4  $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) termeléssel kaptuk a 3-fenilpropidronátot (**30Na**) szulfolánban (49. táblázat/4. és 5. sor).

**49. Táblázat** 3-Fenilpropidronsav dinátrium só dihidrát (**30Na**) előállítása 3-fenilpropionsavból (**80**) vagy 3-fenilpropionsav-kloridból (**28**) kiindulva különböző molarányokban vett foszfor-trikloriddal és foszforosavval szulfolánban.

Sor	Kiindulási vegyület	Reagens		Tisztaság <sup>1,2</sup> (%)	Termelés <sup>2</sup> (%)
		$\text{PCl}_3$ (ekv.)	$\text{H}_3\text{PO}_3$ (ekv.)		
1	3-fenilpropionsav ( <b>80</b> )	2	2	90	49
2		2	4	97	65
3		3	2	97	54
4	3-fenilpropionsav-klorid ( <b>28</b> )	2	2	89	49
5		2	4	97	68

<sup>1</sup> Sav-bázis titrálás alapján.

<sup>2</sup> Legalább három párhuzamos kísérlet eredménye alapján.

### 3.7.4. 3-Fenilpropidronát képződésének feltételezett mechanizmusa

Ahogy látható, az elért termelések az adott molarányok esetén közel azonosak MSzS-ban és szulfolánban, ami rendhagyó eredménynek tekinthető. Ebből kifolyólag feltételezhető, hogy ebben az egyedi esetben a 3-fenilpropidronát (**30Na**) képződésére nincs szignifikáns hatással, az alkalmazott oldószer (MSzS/szulfolán) vagy a kiindulási vegyület (3-fenilpropionsav (**80**) /3-fenilpropionsav-klorid (**28**)). A kapott adatok azt támasztják alá,

hogy az aktivált P-tartalmú intermedierek (**26** és/vagy **27**) a 3-fenilpropionsav (**80**) vagy a 3-fenilpropionsav-klorid (**28**) karbonilcsoportjára támadnak. Ezek a tapasztalatok maximálisan szemben állnak az eddigi tapasztalatainkkal [S13-S15, 41-45]. A korábbi kutatásaink során (az etidronát (**43Na**), fenidronát (**52Na**), benzidronát, pamidronsav (**17**), alendronát (**19Na**), ibandronát (**21Na**), risedronát (**25Na**) és zoledronát (**23Na**) esetén) a karbonsavakból és MSzS-ból - a 19. ábrán szemléltetett módon - létrejövő vegyes-anhidridet (**12**) tételeztük fel első intermediereként, melyet az is megerősít, hogy néhány esetben közvetlenül savkloridból (**3**) kiindulva is végrehajtottuk a szintéziseket, azonban ezekben a kísérletekben alacsonyabb termeléseket értünk el, mint amikor a megfelelő karbonsavat (**1**) használtuk kiindulási vegyületként [S13-S15, 41-45]. Ezzel szemben a 3-fenilpropidronát (**30Na**) esetén a vegyes-anhidrid [ $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-O-S}(\text{O})_2\text{Me}$  (**82**)] köztiterméken keresztül lejátszódó reakciót lehet a kevésbé jelentős, mivel az elért termelések nem függenek az oldószerrel és a kiindulási vegyülettől (**28/80**), csak a reagensek arányától. Ugyanezen okok miatt a korábban MSzS-ban feltételezett "in situ" képződő aktivált P-reagens [ $\text{Cl}_2\text{P-O-S}(\text{O})_2\text{Me}$  (**13**)] [S13, S14, 41-45], valószínűleg nem elég nukleofil a 3-fenilpropionsavval (**80**), illetve ennek a kloridjával (**28**) szemben.

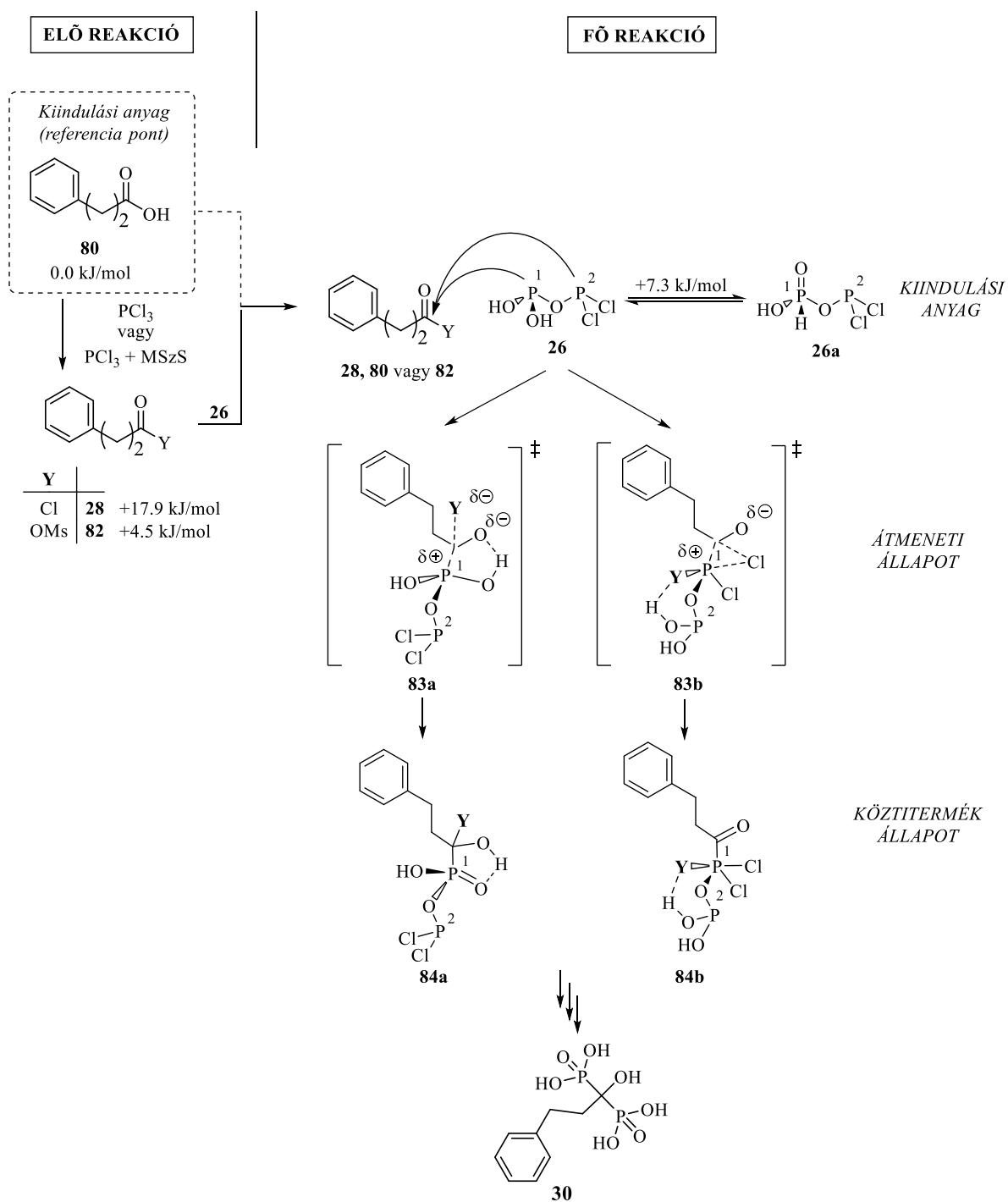
Annak eldöntésére, hogy a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  (**26**) reagens melyik P-atomja a reaktívabb, kvantumkémiai számítások segítségével (program: G09 [135], módszer: B3LYP/6-31G(d,p)//PCM(ACN) [136]) tanulmányoztuk a karbonsav és származékai karbonilcsoportjának, illetve a nukleofil P-atomnak a reakcióját, mely valószínűleg a reakció sebességmeghatározó lépése is egyben. Ezt megelőzően a reakció első lépésének, a 3-fenilpropionsav (**80**) savkloriddá (**28**), illetve vegyes-anhidriddé (**82**) történő lehetséges átalakulásának entalpia ( $\Delta H$ ) és Gibbs-féle szabadenergia ( $\Delta G$ ) változását is számításokkal meghatároztuk. Mindkét elképzelhető reakció endoterm profilt mutat (50. táblázat). Ezt a lépést követően kerülhet sor a két eltérő aktivitású P-atomot ( $(\text{HO})_2\text{P-}$  és  $-\text{P}(\text{Cl})_2$ ) tartalmazó intermedier és a feltételezett aktivált karbonsav-származékok (**28** és **80**) vagy a kiindulási-karbonsav (**80**) közötti reakcióra. Minden variáció esetén két átmeneti (**83a** és **84b**) és köztitermék állapot (**84a** és **84b**) lehetséges, melyek szerkezetét az 72. ábrán tüntettem fel. A számítások során kapott entalpia értékek alapján, mindhárom karbonsav-származék (**28**, **80**, **82**) reagálhat a két P-atomot tartalmazó reagens (**26**) mindkét P-atomjával analóg mechanizmust követve, azonban az aktiválási gátak energiái jelentős mértékben különböznek egymástól. A 6 lehetőség (3x2) közül a legalacsonyabb energiájú aktiválási gáttal rendelkező folyamat a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  (**26**) reagens  $(\text{HO})_2\text{P-}$  foszforatomjának a támadása a karbonsav-klorid (**28**) (79,2 kJ/mol) vagy a vegyes-anhidrid (**82**) (76,0 kJ/mol)

karbonilcsoportjára, a **83a** átmeneti állapotot eredményezve. A **83b** átmeneti állapothoz vezető út aktiválási energiája, azaz a  $-P(Cl)_2$  foszforatomjának a reakciója a **28** és **82** származékok karbonilcsoportjával, szignifikánsan magasabb (rendre, 105,9 és 114,2 kJ/mol). A 3-fenilpropionsav (**80**), mint kiindulási anyag esetén, az aktiválási energia még magasabb volt mindkét átmeneti állapotra (**83a** és **83b**) nézve (101,7 és 132,8 kJ/mol) (50. táblázat). Összességében a számítások alapján a karbonsav (**80**) kevésbé tűnik reaktívnak, kicsi a valószínűsége, hogy ez reagálna a  $(HO)_2P-O-PCl_2$  (**26**) reagens  $(HO)_2P-$  vagy  $-P(Cl)_2$  funkciójával. Minden bizonnyal a karbonsav származékai (**28** és **82**) léphetnek reakcióba az említett reagenssel (**26**). A korábbi kutatásaink tapasztalatai szerint a karbonsav-származékok aktivitása, a sav, klorid, vegyes anhidrid irányban növekszik [44, S15], azonban ebben az egyedi esetben (a 3-fenilpropionsav-származékok reakciójának a vizsgálata során MSzS-ban) az elért eredmények alapján nem tapasztaltunk különbséget a karbonsav (**80**) és a savklorid (**82**) között (47. és 48. táblázat). A számítások megerősítették azt a feltételezésünket, hogy a  $(HO)_2P-O-PCl_2$  (**26**) species  $(HO)_2P-$  funkciója reaktívabb, mint a  $-PCl_2$  funkció.

**50. Táblázat** Entalpia ( $\Delta H$ ) és a Gibbs féle szabadenergia ( $\Delta G$ ) változások kJ/mol-ban kifejezve a 3-fenilpropionsav (**80**), 3-fenilpropionsav-klorid (**28**) és vegyes-anhidrid (**82**), illetve a  $(HO)_2P-O-PCl_2$  (**26**) aktivált reagens különböző P-atomjai ( $(HO)_2P-$  és  $-P(Cl)_2$ ) közötti reakcióban.

Y		Kiindulási állapot		Átmeneti állapot		Köztitermék állapot	
		$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta H$	$\Delta G$
OH ( <b>80</b> )	$(HO)_2P-$ $-P(Cl)_2$	0.0	0.0	101.7	162.6	40.0	100.8
				132.8	194.2	90.9	150.4
Cl ( <b>28</b> )	$(HO)_2P-$ $-P(Cl)_2$	17.9	18.0	79.2	141.8	25.3	81.8
				105.9	170.5	74.4	132.9
OMs ( <b>82</b> )	$(HO)_2P-$ $-P(Cl)_2$	4.5	15.9	76.0	147.7	-9.3	50.6
				114.2	192.8	75.6	151.3

Az eredmények figyelembe vételével kijelenthetjük, hogy a 3-fenilpropidronátot (**30Na**) 3-fenilpropionsavból (**80**) kiindulva érdemes előállítani MSzS oldószerben, 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 3 vagy 4 ekvivalens foszforosav felhasználásával. A legjobb termeléseket szolgáltató molarányokkal összhangban, a P-tartalmú reagensekből kialakuló aktív P-reaktáns a  $(HO)_2P-O-PCl_2 \rightleftharpoons (HO)P(O)H-O-PCl_2$  és/vagy a  $(HO)_2P-O-PCl-O-P(O)H_2 \rightleftharpoons (HO)P(O)H-O-PCl-O-(HO)P(O)H$  intermedier lehet, melyeket az irodalomban még sosem említettek a dronsav szintézisek során.



72. ábra

## 4. KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA

### 4.1. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Felhasznált vegyszerek: A munkám során felhasznált vegyszereket az Aldrich, TCI, Molar és a FluoroChem finomvegyszer-forgalmazó cégtől szereztük be. A felhasznált vegyszerek tisztasága minimum 98% volt.

NMR: A  $^{31}\text{P}$  (121,50 MHz),  $^{13}\text{C}$  (75,0 MHz) és  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) spektrumokat Bruker AV-300 típusú készülék segítségével vették fel. A  $^{31}\text{P}$  NMR kémiai eltolódás értékeit a 85%-os  $\text{H}_3\text{PO}_4$  jeléhez, a  $^{13}\text{C}$  és  $^1\text{H}$  NMR kémiai eltolódás értékeit pedig a TMS jeléhez viszonyítva adtuk meg. A csatolások Hz-ben értendők.

Potenciometriás titrátor: A minták hatóanyagtartalmát Mettler DL77 típusú potenciometriás titrátor segítségével, különbségi potenciometrikus titrálás módszerét alkalmazva határoztuk meg. A titrálás 0,1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid mérőoldat segítségével történt. A bemért minta tömegéből (~0,10 g) és a nátrium-hidroxid mérőoldat fogyásából számolható a minták dronsav-származék tartalma. A kapott eredményeket három független mérés átlagaként adtuk meg.

Termoanalízis: A minták termogravimetriás vizsgálata SETARAM Labsys TG készüléken történt.

Kémiai számítások: Az elméleti kémiai számításokat a B3LYP/6-31G(d,p)//PCM(ACN) módszerekkel végezték [136]. A számításokhoz a Gaussian 09 (G09) programot alkalmazták [135].

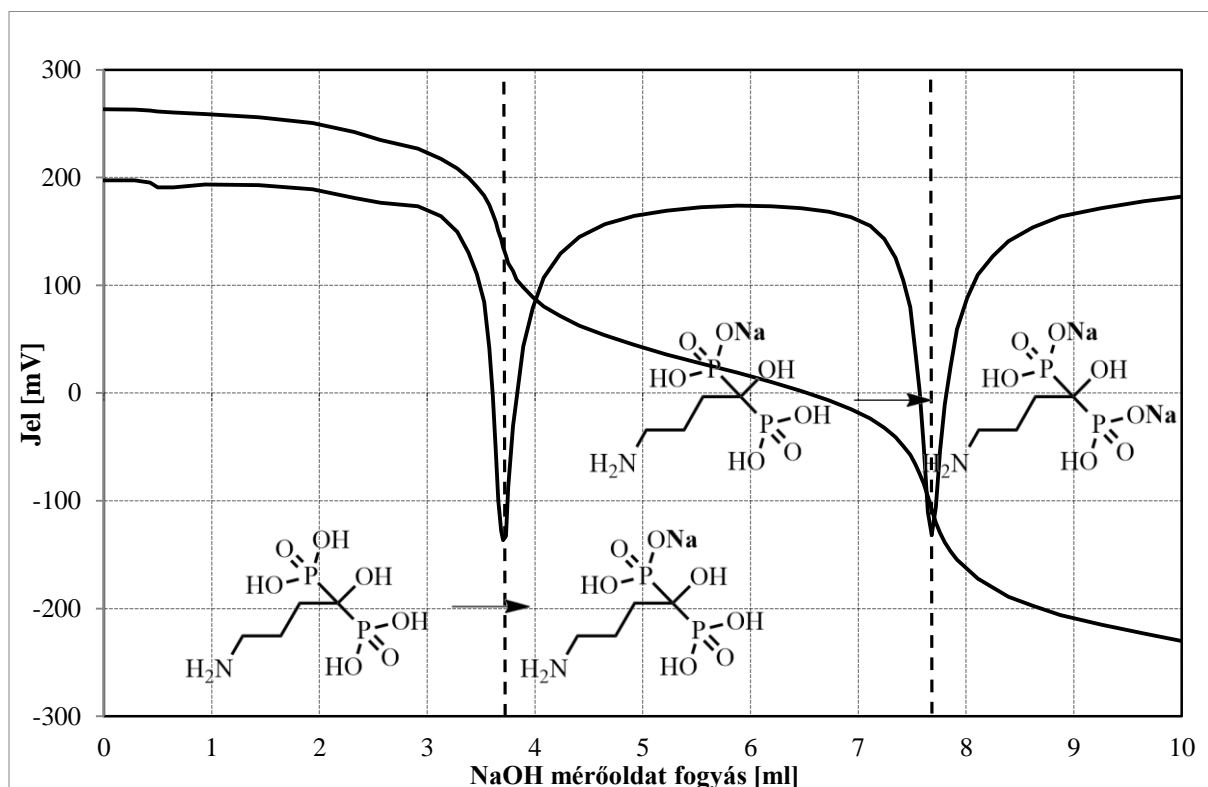
### 4.2. AZ ELŐÁLLÍTOTT VEGYÜLETEK PONTOS TERMÉKFORMÁJÁNAK MEGÁLLAPÍTÁSA

A termékek pontos sóformájának a megállapítása (mono vagy dinátrium só) a szabad sav és az adott termék titrálási görbéinek összehasonlítása alapján lehetséges. A kristályvíztartalom termogravimetriás vizsgálattal határozható meg.

#### 4.2.1. Alendronsav (19)/alendronát (19Na)

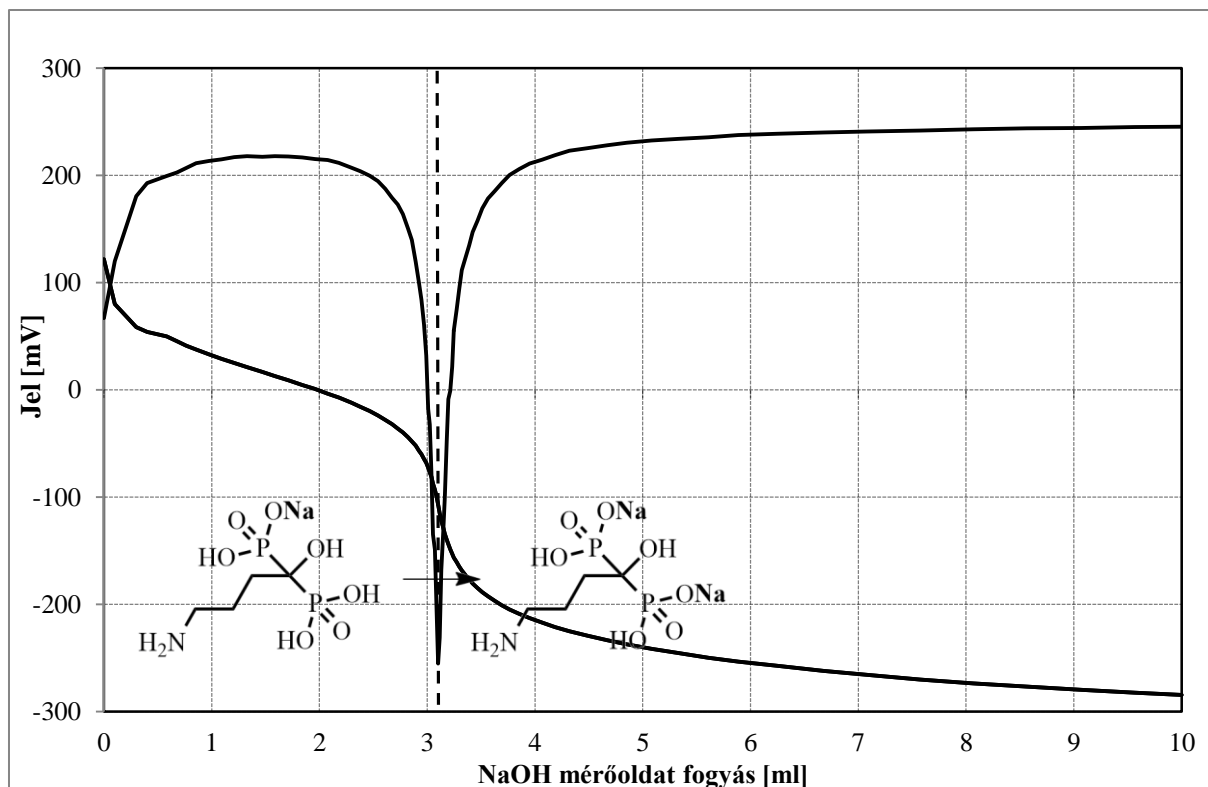
A 73. ábrán a tiszta alendronsav titrálási görbéje látható. A szabad sav standard kereskedelmi forgalomból származik (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd (TCI)). A bemért minta pontos tömegéből valamint a titrálás során fogyott NaOH mérőoldat mennyiségéből

kiszámítható, hogy az első ekvivalencia pont a sav-mononátrium só, míg a második a mononátrium-dinátrium só átmenetének felel meg.



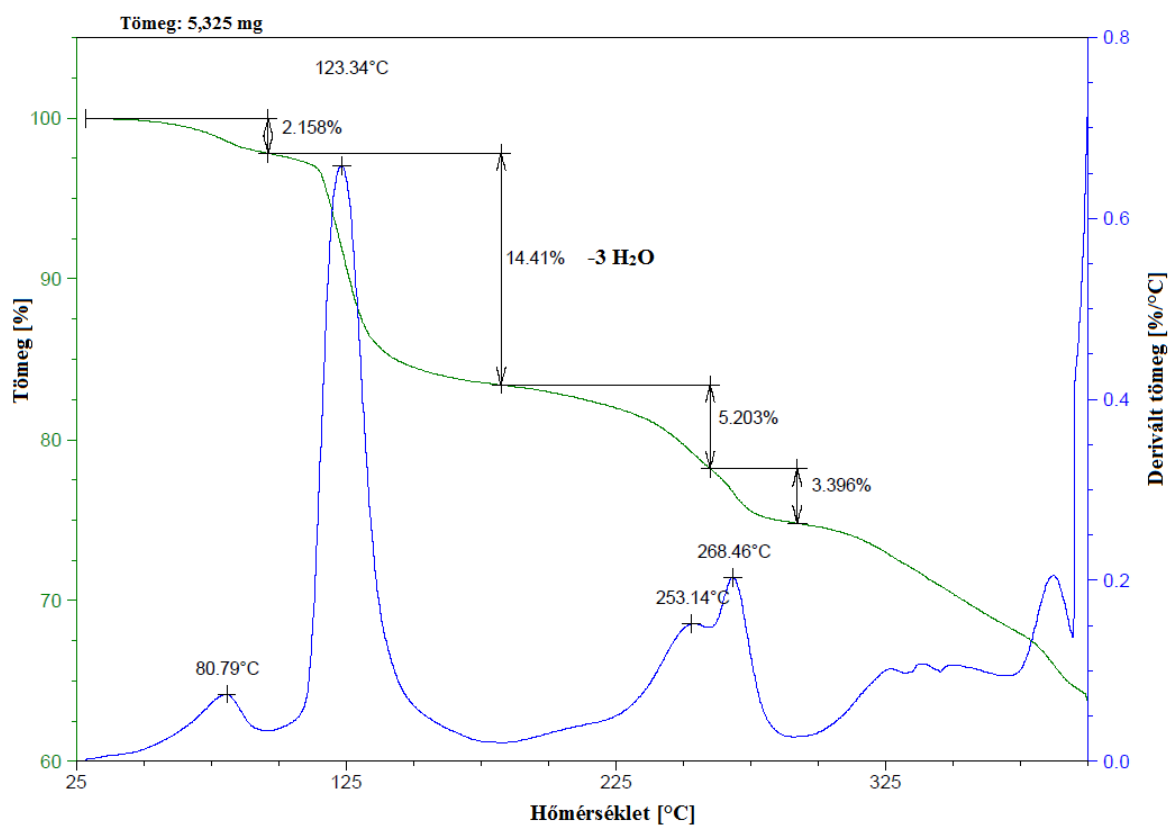
73. ábra

A 74. ábrán egy a reakciók során előállított termék ( $\gamma$ -aminovajsav (**18**) + 3  $\text{PCl}_3$  + 2  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , [bmim][ $\text{BF}_4$ ] + szulfolán) (30. táblázat/2 sor) általános titrálási görbéje látható. A görbét összehasonlítva a szabad sav titrálási görbéjével (73. ábra), látható, hogy csak a mononátrium-dinátrium só átmenetnek megfelelő egyetlen ekvivalencia pont jelenik meg a titrálási görbén, ez alapján megállapítható, hogy az alendronátot mononátrium só formában állítottuk elő.



74. ábra

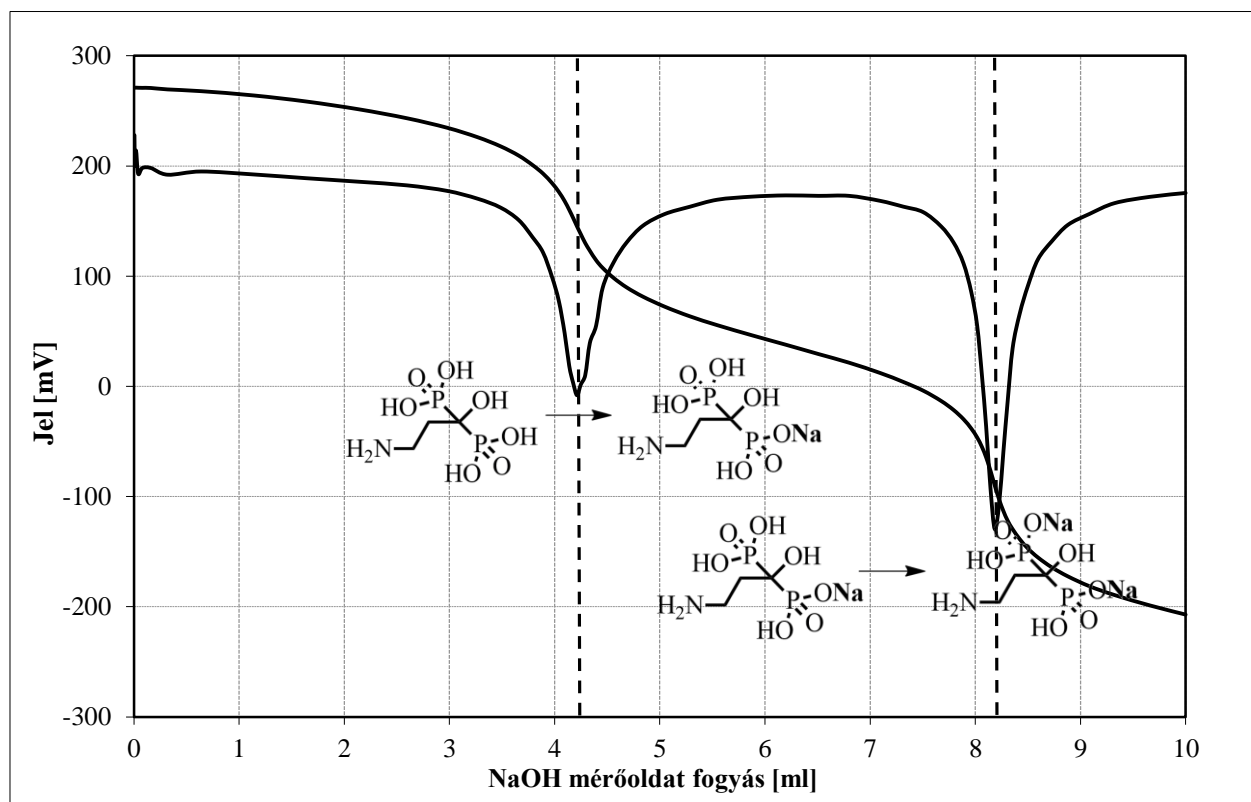
A termogravimetriás görbét alapul véve a termékek 3 mol kristályvizet tartalmaznak (75. ábra), tehát az előállított termék pontos formája alendronsav mononátrium só trihidrát (**19Na**).



75. ábra

### 4.2.2. Pamidronsav (17)

A pamidronsav (17) szintézisekor ( $\beta$ -alanin (16) + 2  $\text{PCl}_3$  + 2  $\text{H}_3\text{PO}_3$ ,  $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ ) (33. táblázat/5. sor) a feldolgozás során a szabad savat állítjuk elő, melynek titrálási görbéjén két ekvivalencia pont látható (76. ábra). A NaOH mérőoldat fogyása alapján az első ekvivalencia pont a sav-mononátrium só, a második pedig a mononátrium-dinátrium só átmenetének felel meg.

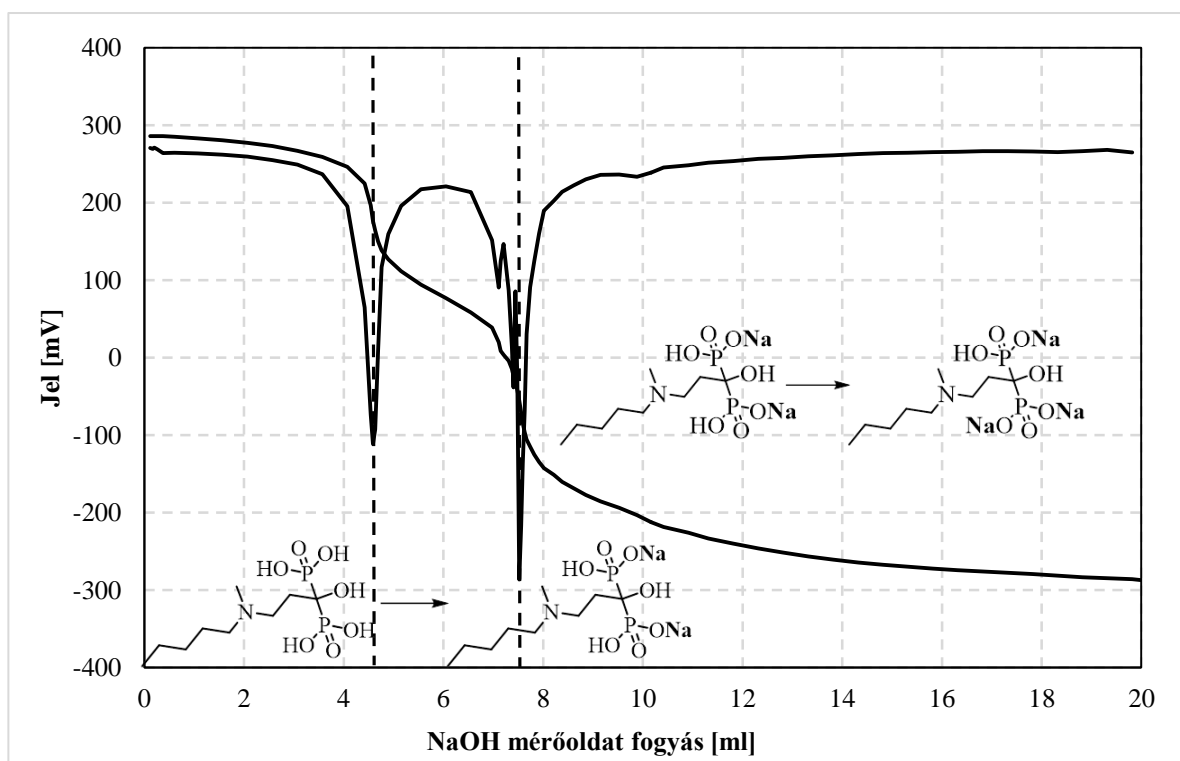


76. ábra

A termék termogravimetriás vizsgálat alapján nem tartalmaz kristályvizet. Az előállított termék pontos formája a pamidronsav anhidrát (17).

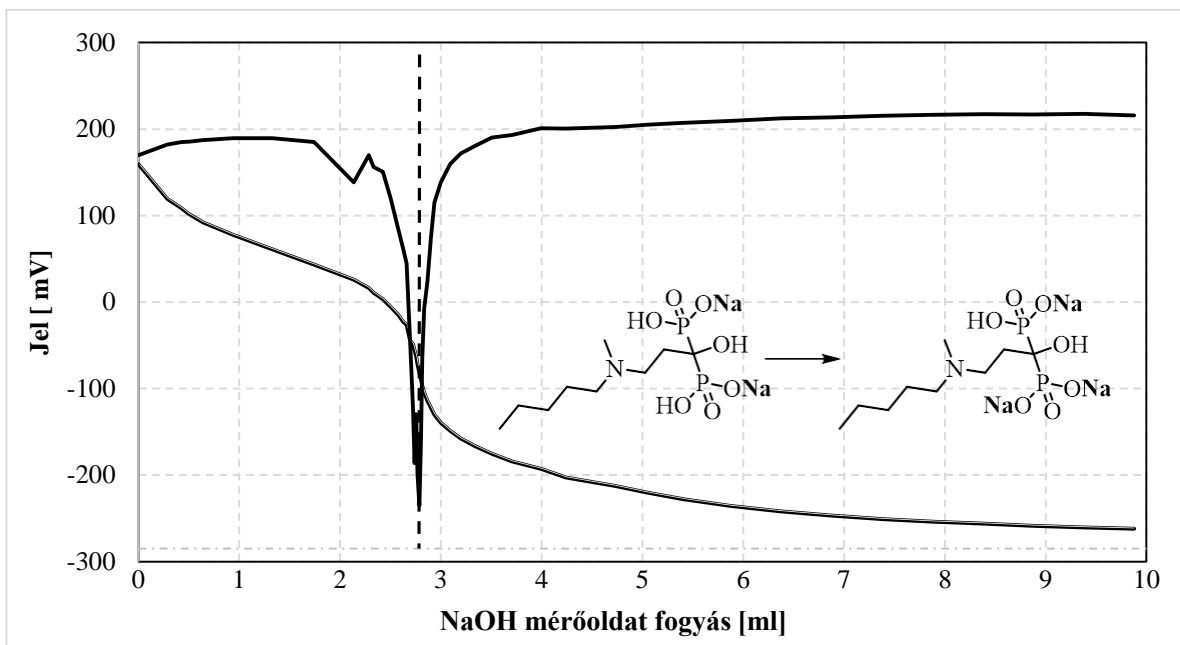
### 4.2.3. Ibandronsav (21)/Ibandronát (21Na)

A 77. ábrán a tiszta ibandronsav (21) titrálási görbéje látható melyet ibandronátból (21Na) állítottunk elő sósavas átkristályosítással. A görbén két ekvivalencia pont látható, melyek közül az első megfelel a sav-dinátrium só, míg a második a dinátrium-trinátrium só átmenetének.



77. ábra

Az általunk előállított termékek titrálási (*N*-metil-*N*-pentil-β-alanin (**20**) + 3 PCl<sub>3</sub> + 2 H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>, 0,1 ekv. [bmim][BF<sub>4</sub>]) (36. táblázat/9 sor) görbéjén csak egy ekvivalencia pont jelenik meg, ami megfeleltethető a dinátrium-trinátrium só átmenetnek (78. ábra).

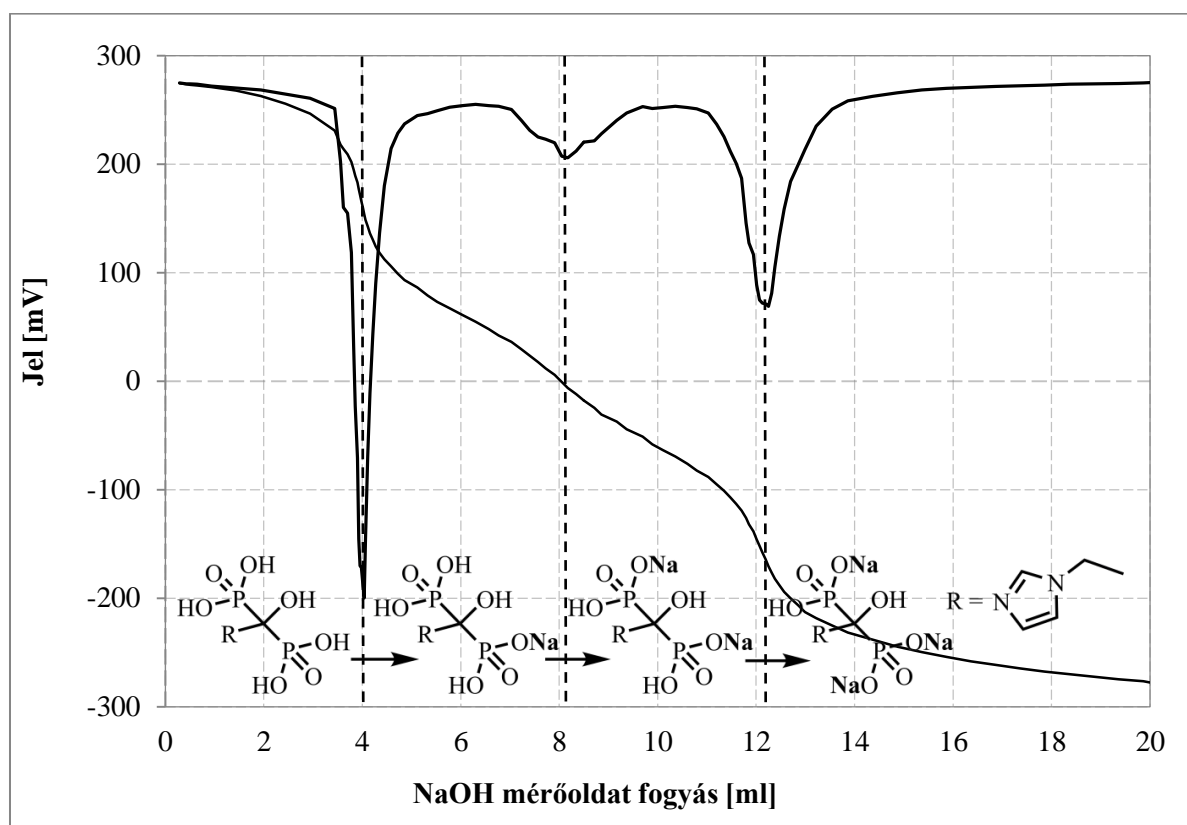


78. ábra

A termék termogravimetriás vizsgálat alapján nem tartalmaz kristályvizet. Az előállított termék pontos formája ibandronsav dinátriumsó anhidrát (**21Na**).

#### 4.2.4. Zoledronsav (23)

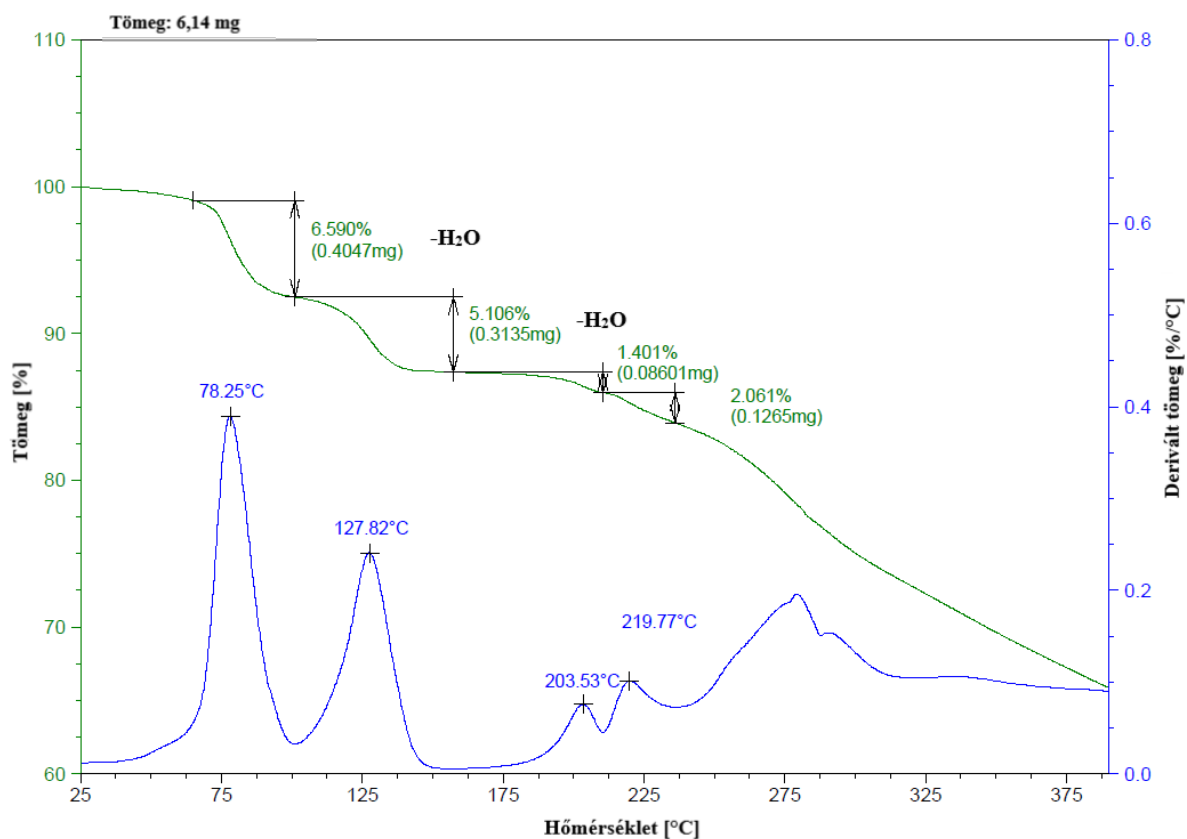
A zoledronsav (23) szintézisekor a feldolgozás során a szabad savat állítjuk elő, melynek titrálási görbéjén két teljes értékű és egy részleges ekvivalencia pont látható (imidazol-1-ilecetsav (22) + 2 PCl<sub>3</sub> + 2 H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>, [bmim][BF<sub>4</sub>] + szulfolán) (40. táblázat/1 sor) (79. ábra). A NaOH mérőoldat fogyása alapján az első ekvivalencia pont a sav-mononátrium só, a második (részleges) a mono-dinátrium só, a harmadik pedig a di-trinátrium só átmenetének felel meg. Három ekvivalencia pont megjelelése/detektálása szokatlan. Valószínűsíthetően a 2. és 3. proton savassága között csak kicsi különbség van, így a titrálás során miközben képződik a dinátrium só, vele egyidejűleg folyamatosan keletkezik a trinátrium só is, azzal ellentétben, hogy először az egész anyag dinátrium sóvá alakulna, majd pedig csak azután trinátrium sóvá.



79. ábra

A termék termogravimetriás vizsgálat alapján 2 mol kristályvizet tartalmaz. A zoledronsav (23) bomlása ~190 °C-on indul meg (80. ábra).

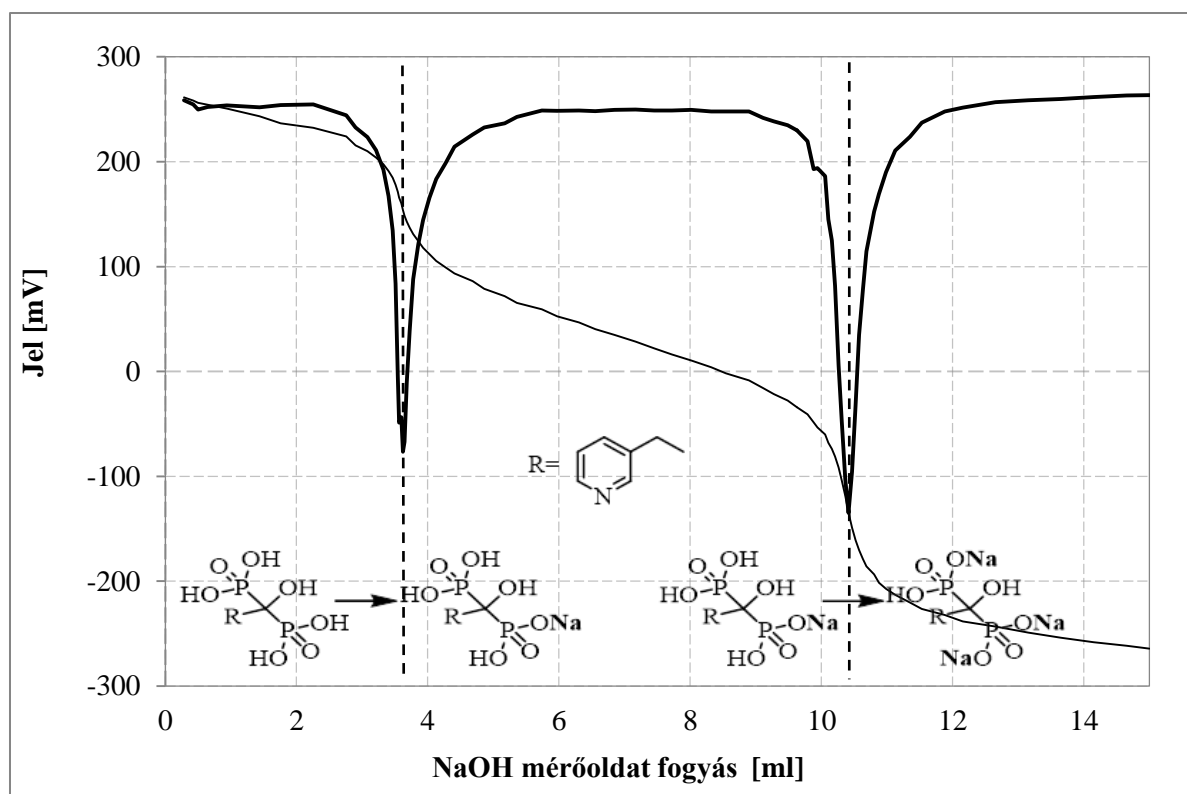
Az előállított termék pontos termékformája a zoledronsav dihidrát (23).



80. ábra

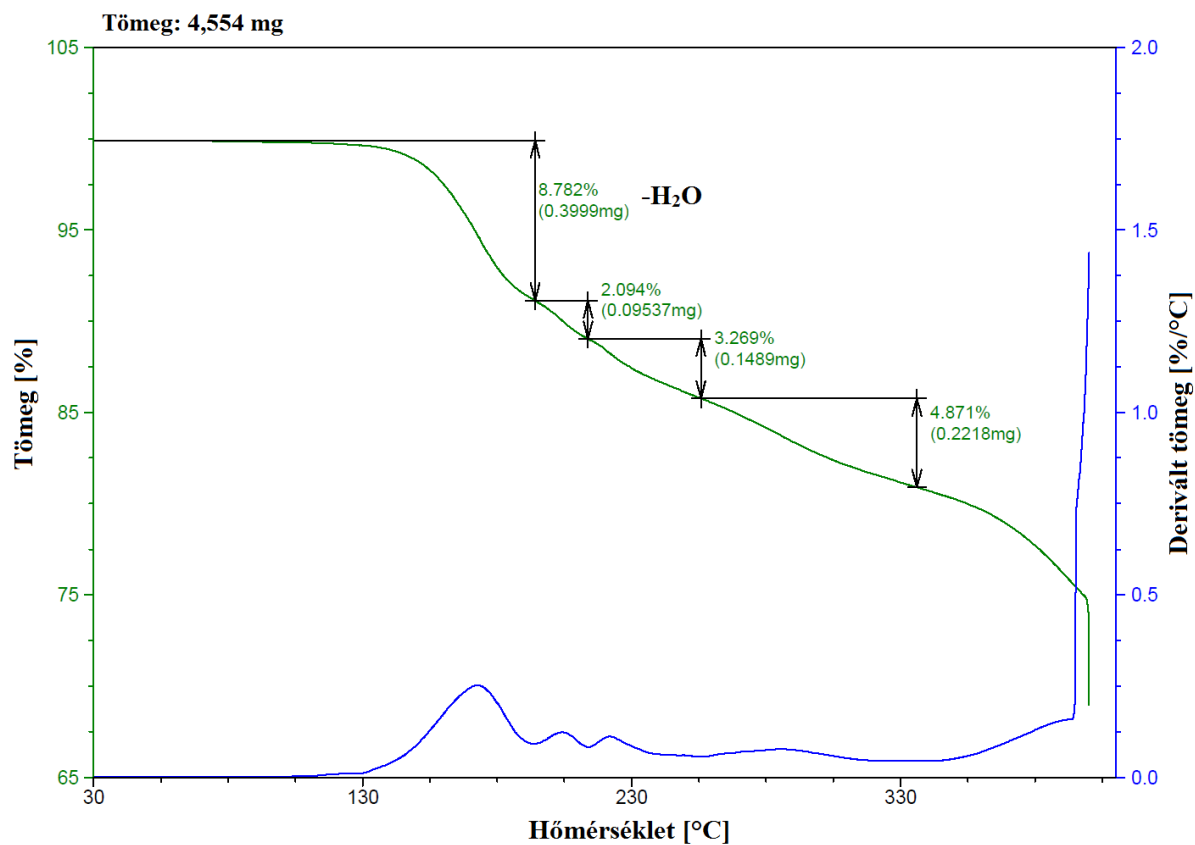
#### 4.2.5 Risedronsav (25)

A risedronsav (25) szintézisekor (3-piridilecetsav (24) + 2 PCl<sub>3</sub> + 2 H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>, [bmim][BF<sub>4</sub>]) (43. táblázat/2. sor) a feldolgozás során a szabad savat állítjuk elő, melynek titrálási görbéjén két ekvivalencia pont látható (81. ábra). A NaOH mérőoldat fogyása alapján az első ekvivalencia pont a sav-mononátrium só, a második pedig a mononátrium-trinátrium só átmenetének felel meg.



81. ábra

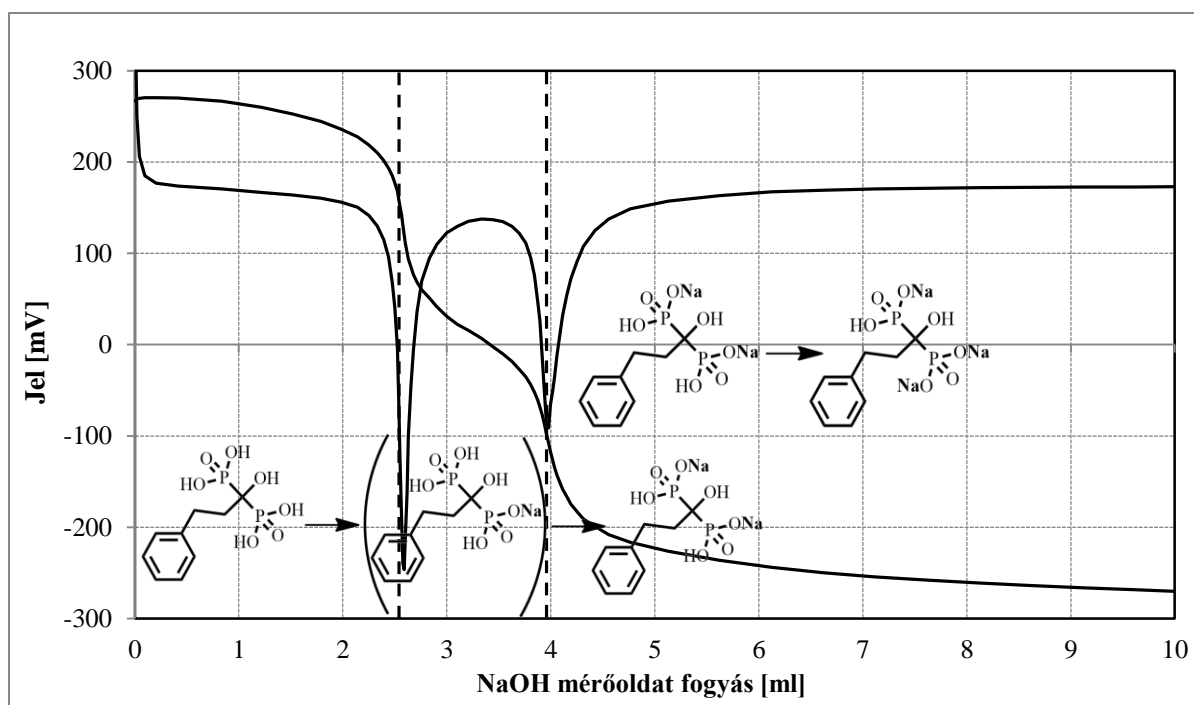
A termék termogravimetriás vizsgálat alapján 1 mol kristályvizet tartalmaz (82. ábra). Az előállított termék pontos termékformája a risedronsav monohidrát (**25**).



82. ábra

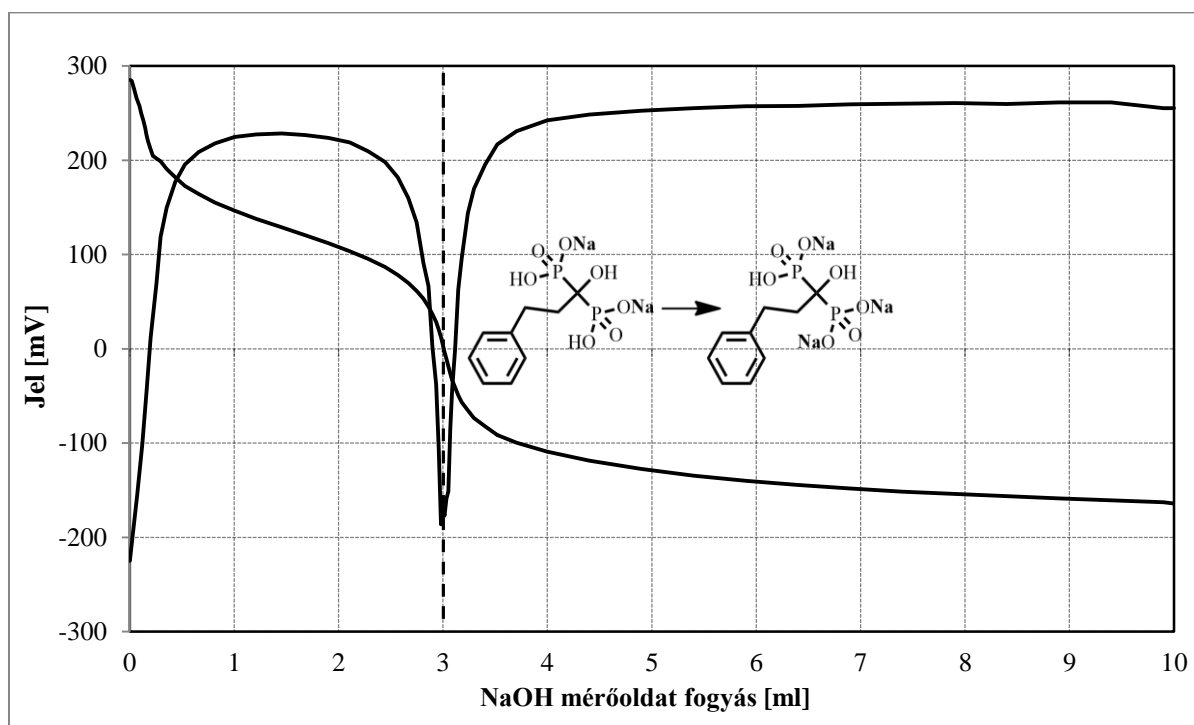
#### 4.2.6. 3-Fenilpropidronsav (30)/3-fenilpropidronát (30Na)

A 3-fenilpropidronsav (30) titrálási görbéje a 83. ábrán látható. A görbén két ekvivalencia pont figyelhető meg, melyek közül az első megfelel a sav-dinátrium só, míg a második a dinátrium-trinátrium só átmenetének.



83. ábra

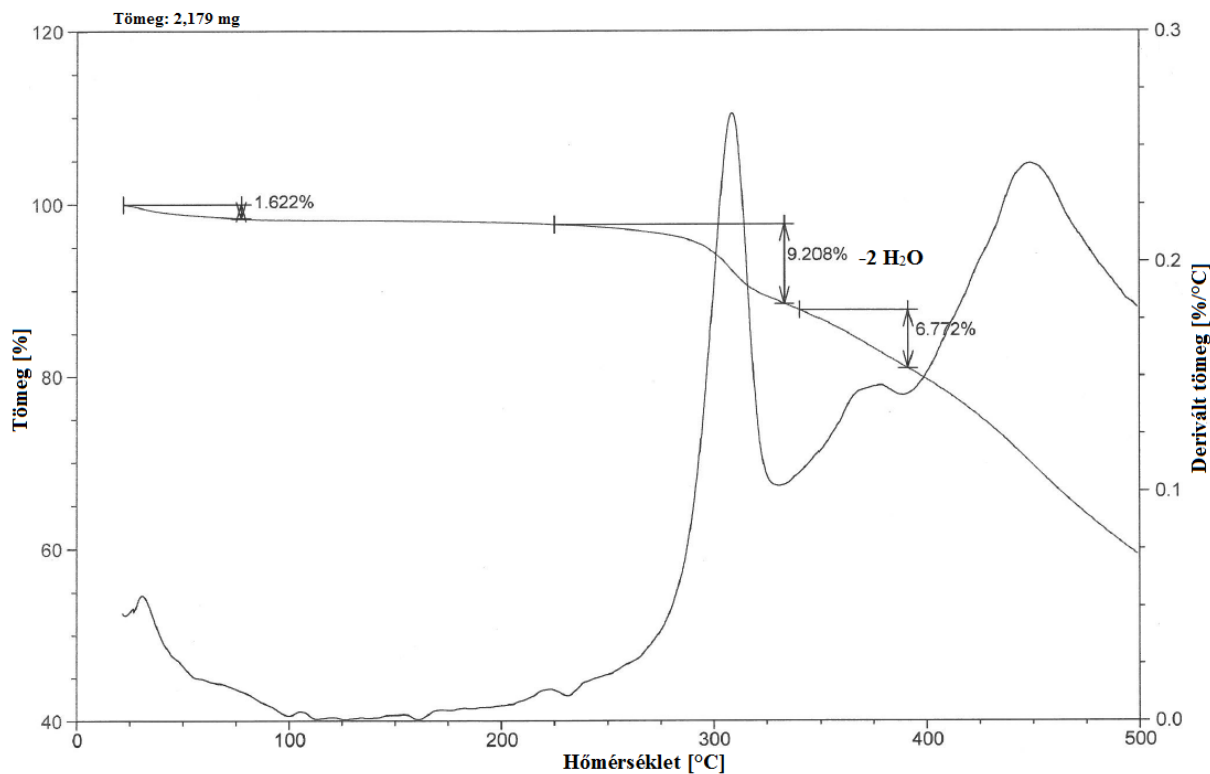
A 84. ábrán egy a reakciók során előállított termék (3-fenilpropionsav (**80**) + 2  $\text{PCl}_3$  + 4  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , MSzS) (47. táblázat/11. sor) általános titrálási görbéje látható, melynek MSzS és szulfolán oldószerben végzett reakciók esetén is azonos a lefutása. A görbét összehasonlítva a szabad sav titrálási görbéjével (83. ábra), látható, hogy csak a dinátrium-trinátrium só átmenetnek megfelelő ekvivalencia pont jelenik meg a titrálási görbén, így megállapítható, hogy a 3-fenilpropidronátot dinátrium só (**30Na**) formában állítottuk elő.



84. ábra

Termogravimetriás vizsgálat alapján a reakciók során kapott termékek 300 °C-on 2 mol kristályvizet veszítenek, majd további melegítésre bomlás következik be (85. ábra).

A titrálási és TG görbék alapján megállapítható, hogy az általunk kidolgozott eljárással 3-fenilpropidronsav dinátriumsó dihidrátot (**30Na**) állítjuk elő.



85. ábra

### 4.3. AZ ELŐÁLLÍTOTT VEGYÜLETEK SZINTÉZISEINEK PONTOS LEÍRÁSA

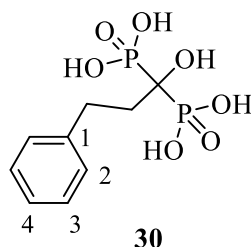
#### 4.3.1 Standardok előállítása és irodalmi reprodukciók

##### 4.3.1.1. 3-Fenilpropidronsav (**30**) standard előállítása Michaelis-Arbuzov reakcióval

15 ml toluol és 5,6 ml (0,033 mol) trietil-foszfít oldatához intenzív kevertetés közben 0 °C-on hozzácsepegtettük 4,4 ml (0,03 mol) 3-fenilpropionsav-klorid (**28**) toluolos (15 ml) oldatát. Az adagolás befejeztével a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletűre melegedni, és két órán keresztül kevertettük. 0 °C-ra hűtés után a lombik tartalmához cseppenként először 0,50 ml (0,033 mol) dibutil-amint, majd 4,3 ml (0,033 mol) dietil-foszfítot adagoltunk, majd az elegyet azonos hőmérsékleten további 5 órán át kevertettük. A következő lépésben az oldószert eltávolítottuk, amikor is egy sűrűn folyó sárga olajat kaptunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél állófázison, 5% metanol - 95% kloroform eluenssel), ami 6,8 g (termelés: 56%) 3-fenilpropidronsav-

tetraetil-észtert (**79**) eredményezett (sárga szilárd anyag).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20,3;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,37 (t,  $J = 7,1$  12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,39-2,22 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,98-2,93 (m, 2H  $\text{CH}_2$ ), 3,70 (s, br., 1H, COH), 4,29-4,24 (m, 8H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7,30-7,16 (m, 5H, ArH),  $\delta$  [137]: 1,33 (t,  $J = 7,1$ , 12H), 2,26 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,74 (s, br., 1H), 4,25-4,13 (m, 8H), 7,26-7,13 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,4 (d,  $J = 2,6$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16,5 (d,  $J = 2,7$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 29,7 (t,  $J = 5,7$ ,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 36,2 (s,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 63,7 (t,  $J = 2,2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 74,4 (t,  $J = 151$ , PCP), 125,9 (s,  $\text{C}_4$ ), 128,4 (s,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 142,0 (s,  $\text{C}_1$ ),  $\delta$  [137] 16,5 (d,  $J = 2,6$ ), 29,7 (t,  $J = 5,6$ ), 36,2, 63,7 (m), 74,5 (t,  $J = 150$ ), 125,9, 128,4, 142,0.

A kapott észtert (**79**) 30 ml tömény sósavoldattal 5 órán át forralva hidrolizáltuk. Az oldószert szintén eltávolítottuk és 4,1 g nyers 3-fenilpropidronsavat (**30**) kaptunk 80%-os tisztasággal. A nyersterméket 10 ml izopropil-alkoholban szuszpendáltuk és 30 percen át szobahőmérsékleten kevertettük, majd szűrés és szárítás után 2,8 g (termelés: 31%), tiszta (>99%) 3-fenilpropidronsavhoz (**30**) jutottunk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 19,2,  $\delta$  [101]: 19,7;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2,2-2,04 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2,82-2,76 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 7,25-7,11 (m, 5H, ArH),  $\delta$  [101]: 2,2-2,1 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 29,7 (t,  $J = 6,4$ ,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 36,0 (s,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 73,4 (t,  $J = 144,7$ , PCP), 126,2 (s,  $\text{C}_4$ ), 128,5 (s,  $\text{C}_2^*$ ), 128,8 (s,  $\text{C}_3^*$ ), 142,4 (s,  $\text{C}_1$ ), \*felcserélhető (86. ábra),  $\delta$  [101]: 73,8 (t,  $J = 147$ ), 127 (s), 129 (s), 129,5 (s), 143 (s), az  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$  és az  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$  kémiai eltolódásait nem adták meg.



86. ábra

#### 4.3.1.2. Ibandronsav (**21**) standard előállítása sósavas átkristályosítással

10 ml cc. HCl oldatba kevertetés közben bemértünk 5,0 g (0,014 mol) tiszta ibandronsav dinátrium só (21Na), majd 60 °C-ra melegítettük. Az oldatot 0-5 °C-ra hűtöttük, majd 30 ml izopropanolt adtunk a lombik tartalmához és 0-5 °C-on 1 órán keresztül kevertettük. A kiválást szűrtük, 10 ml hideg izopropanollal mostuk, majd szárítottuk. A 100%-os tisztaságú ibandronsavat (**21**) 1 g-os (termelés: 23%) mennyiségben kaptuk.

**4.3.1.3. Alendronsav mononátrium só trihidrát (19Na) szintézisének reprodukciója (Singh és munkatársai által közölt adatok: Termelés: 55%, Tisztaság: 99,9% [77])**

20,5 ml szulfolánba kevertetés közben bemértünk 4,1 g (0,05 mol)  $\gamma$ -aminovajsavat (**18**) és 11,5 g (0,175 mol) foszforossavat szobahőmérsékleten. 75 °C-on 30 percen keresztül kevertettük, majd 45 °C-ra való hűtés után kb. 20 perc alatt becsepegtettünk 10,9 ml (0,125 mol) foszfor-trikloridot és az elegyet 65 °C-on 12 órán keresztül kevertettük. A reakció végeztével az elegyet 45 °C-ra hűtöttük, majd 41 ml (2,3 mol) vizet adtunk hozzá és 7 órán át forraltuk. Hidrolízis után az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük, papírszűrőn szűrtük, majd az oldat pH-ját 4,3-ra állítottuk 50%-os NaOH oldattal (~8 ml). A kivált anyagot szűrtük, szárítottuk (13 g), majd 4-szeres mennyiségű forró vízben (52 ml) feloldottuk és 12 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A kivált anyagot szűrtük, 10 ml vízzel, majd 10 ml 95%-os etanollal mostuk és szárítás után 10 g (termelés: 50%) alendronsav mononátriumsó trihidrátot (**19Na**) kaptunk (tisztaság: 99%).

**4.3.1.4. Alendronsav mononátrium só trihidrát (19Na) szintézisének reprodukciója (Patel és munkatársai által közölt adatok: Termelés: 69% (nyerstermék), Tisztaság: 99% [76])**

15 ml szulfolánba kevertetés közben bemértünk 4,1 g (0,05 mol)  $\gamma$ -aminovajsavat (**18**) és 6,2 g (0,075 mol) foszforossavat szobahőmérsékleten. 75 °C-on 30 percen át kevertettük, majd 40 °C-ra való hűtés után kb. 20 perc alatt becsepegtettünk 14,9 ml (0,17 mol) foszfor-trikloridot és az elegyet 65 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A reakció végeztével az elegyet 0-5 °C-ra hűtöttük, majd 41 ml (2,3 mol) vizet adtunk hozzá és 3 órán át forraltuk. Hidrolízis után az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük, 1 g aktív szenet adtunk az oldathoz, 1 órán keresztül az adott hőmérsékleten kevertettük, majd a szenet szűréssel eltávolítottuk. Az oldat pH-ját 0-5 °C-on 4,3-ra állítottuk 45%-os NaOH oldattal (~9 ml), és a szuszpenziót tovább kevertettük 0-5 °C-on 3 órán keresztül. A kivált anyagot szűrtük, 16 ml 0-5 °C-os vízzel, majd 12 ml 96%-os etanollal mostuk és szárítás után 2,4 g (termelés: 12%) alendronsav mononátriumsó trihidrátot (**19Na**) kaptunk (tisztaság: 97%).

**4.3.1.5. Alendronsav mononátrium só trihidrát (19Na) szintézisének reprodukciója (Li és munkatársai által közölt adatok: Termelés: 92%, Tisztaság: 99,7% [93])**

2,5 ml (0,013 mol) [bmim][BF<sub>4</sub>]-ba kevertetés közben bemértünk 12,6 g (0,025 mol)  $\gamma$ -aminovajsavat (**18**) és 3,0 g (0,038 mol) foszforossavat. 60 °C-ra melegítés után kb. 20 perc alatt becsepegtettünk 6,6 ml (0,075 mol) foszfor-trikloridot és a keveréket 60 °C-on 15

órán keresztül kevertettük. A reakció végeztével az elegyet 20 °C-ra hűtöttük, majd 25 ml (1,3 mol) vizet adtunk hozzá és 6 órán át forraltuk. Hűtés (0-5 °C) után a pH-t 4,3-ra állítottuk 50%-os NaOH oldattal (~4 ml), majd a szuszpenziót további két órán keresztül kevertettük. A kiválást szűrtük, majd vízzel (5 ml) és etanollal (2x5 ml) mostuk. A nyers alendronátot (**19Na**) a tömege két-harmadának megfelelő mennyiségű forró vízben (~2 ml) feloldottuk és az oldatot szobahőmérsékleten 12 órán át kevertettük. A kivált anyagot szűrtük, vízzel mostuk és szárítás után 1,6 g (termelés: 19%) alendronsav mononátriumsó trihidrátot (**19Na**) kaptunk (tisztaság: 95%).

**4.3.1.6. Risedronsav mononátrium só hemi(pentahidrát) (25Na) szintézisének reprodukciója (Vakamudi és munkatársai által közölt adatok: Termelés: 73%, Tisztaság: 99,9% (HPLC) (7. táblázat/1. sor) [57])**

3,4 ml MSzS és 10,2 ml dietil-karbonát keverékéhez kevertetés közben hozzáadtunk 3,4 g (0,025 mol) 3-piridilecetsavat (**24**), 6,1 g (0,074 mol) foszforossavat és kb. 30 perc alatt 4,4 ml (0,05 mol) foszfor-trikloridot, majd 69 °C-on 6 órán át kevertettük. A reakció végeztével szobahőmérsékletűre hűtöttük a lombik tartalmát és 17 ml (0,94 mol) vizet adtunk hozzá, majd 105 °C-on 5,5 órán keresztül kevertettük. Hidrolízis után az oldatot 70 °C-ra hűtöttük és 17 ml izopropanolt adtunk hozzá. Az elegyet tovább hűtöttük 10 °C-ra, majd a pH-ját 50%-os NaOH oldattal (~ 12 ml) 1,8-ra állítottuk, és a szuszpenziót tovább kevertettük 10 °C-on 1 órán keresztül. A kivált anyagot szűrtük, mostuk 5 ml izopropanollal, majd szárítottuk. A nyers risedronsavhoz (**25**) 120 ml vizet adtunk, 15 °C-ra hűtöttük, majd a pH-ját 50%-os NaOH oldattal 4,9-re állítottuk és az oldatot tovább kevertettük 15 °C-on 15 percig. Az oldathoz 1g aktív szenet adtunk és 20 percen keresztül kevertettük. Az aktív szenet szűrtük, 20 ml vízzel mostuk, majd az oldatot 15 °C-ra hűtöttük és 20 ml izopropanolt adtunk hozzá és ezen a hőmérsékleten 2 órán keresztül, majd 0-5 °C-on 1 órán át kevertettük. A lombik tartalmához további 120 ml hideg izopropanolt adtunk és 0-5 °C-on két órán keresztül kevertettük. A kiválást szűrtük, majd egy másik lombikban 60 ml víz és 60 ml izopropanol keverékében szuszpendáltuk és 15 °C-on 40 percen keresztül kevertettük. A szilárd anyagot szűrtük, 5 ml hideg víz és 5 ml hideg izopropanol keverékével mostuk, majd szárítás után 9,5g (termelés: 89%), 82%-os tisztaságú risedronsav mononátrium só hemi(pentahidrát)-ot (**25Na**) kaptunk.

### 4.3.2 Előiratok a különféle dronát képződésekre

#### 4.3.2.1. Alendronsav mononátrium só trihidrát (19Na) előállítása $\gamma$ -aminovajsavból (18) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval MSzS-ban (26. táblázat/6. sor)

2,6 g (0,025 mol)  $\gamma$ -aminovajsavat (18) adtunk 10,5 ml MSzS-hoz kevertetés közben, majd lassan, kb. 20 perc alatt becsepegtettünk 7 ml (0,08 mol) foszfor-trikloridot. A lombik tartalmát 75 °C-on 12 órán át kevertettük. 25 °C-ra hűtés után 12 ml (0,67 mol) vizet adtunk az elegyhez, melyet ezután 4 órán keresztül forraltunk. Hűtés közben a pH-t 1,8-ra állítottuk 50%-os NaOH oldattal (~12 ml). A lombik tartalmát szobahőmérsékleten 12 órán keresztül kevertettük, majd a kiválást szűrtük és szárítottuk. 10,0 g nyerstermékhez jutottunk, melynek a hatóanyagtartalma 67%. A nyersterméket feloldottuk 6-szoros mennyiségű forró vízben (60 ml), majd az oldat pH-ját 50%-os NaOH oldattal (~0,5 ml) 4,5-re állítottuk, melyet szintén 12 óra kristályosítás követett szobahőmérsékleten és végül 0-5 °C-on 1 óra. A szilárd terméket szűrtük, szárítottuk, ami 5,5 g (termelés: 67%) tiszta (100%) alendronsav mononátrium só trihidrátot (19Na) eredményezett.

#### 4.3.2.2. Alendronsav mononátrium só trihidrát (19Na) előállítása $\gamma$ -aminovajsavból (18) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval szulfolánban (27. táblázat/8. sor)

8 ml szulfolánhoz kevertetés közben hozzáadtunk 2,6 g (0,025 mol)  $\gamma$ -aminovajsavat (20), 4,1 g (0,05 mol) foszforossavat és kb. 30 perc alatt 6,6 ml (0,075 mol) foszfor-trikloridot, majd a lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán át kevertettük. A reakció végeztével szobahőmérsékletre hűtöttük a keveréket és 22 ml (1,2 mol) vizet adtunk hozzá, majd 105 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. Hidrolízis után az elegy pH-ját 50%-os NaOH oldattal (~ 4 ml) 4,3-ra állítottuk, és a keverést tovább folytattuk 12 órán keresztül szobahőmérsékleten. A kivált anyagot szűrtük szárítottuk (6 g), majd 4-szeres mennyiségű forró vízben (24 ml) feloldottuk és ismét 12 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A kiválást szűrtük, szárítottuk. 5,2 g (termelés: 52%), 99% tisztaságú alendronsav mononátrium só trihidráthoz (19) jutottunk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 17,9,  $\delta$  [43]: 18,0,  $\delta$  [45]: 18,6;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1,77-1,50 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,42 (t,  $J = 6,9$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ),  $\delta$  [75]: 2,0-1,96 (m, 4H), 3,06-3,04 (t, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 22,3 (t,  $J = 6,7$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 30,7 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 40,3 (t,  $J = 4,4$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 73,6 (t,  $J = 134,7$ , PCP),  $\delta$  [45]: 22,8 (t,  $J = 6,9$ ), 31,1 (s), 40,4 (s), 73,9 (t,  $J = 127,6$ ).

**4.3.2.3. Alendronsav mononátrium só trihidrát (19Na) szintézise  $\gamma$ -aminovajsavból (18) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval szulfolán és IF adalék keverékében (A), illetve egyedül IF adalék jelenlétében (B) (30. táblázat/2. sor, 29. táblázat/5. sor)**

2,6 g (0,025 mol)  $\gamma$ -aminovajsavat (18) és 4,3 g (0,053 mol) foszforossavat adtunk 8 ml szulfolán és 1,4 ml (0,008 mol) [bmim][BF<sub>4</sub>] keverékébe (A), illetve a másik esetben egyedül 1,4 ml (0,008 mol) [bmim][BF<sub>4</sub>]-hoz (B) kevertetés közben, majd kb. 30 perc alatt becsepegtettünk 7 ml (0,08 mol) foszfor-trikloridot. A lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán át kevertettük. A reakció végeztével szobahőmérsékletűre hűtés után 10 ml (0,5 mol) vizet adtunk az elegyhez, majd 105 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. Hidrolízis és szobahőmérsékletűre hűtés után az elegy pH-ját 50%-os NaOH oldattal (~ 4 ml) 4,6-ra állítottuk, és a keverést tovább folytattuk azonos hőmérsékleten 12 órán keresztül, majd végül 0-5 °C-on két órán át. A további feldolgozás során (szűrés, átkristályosítás) a 4.3.2.2 pontban leírtakat követtük. Az eljárással 6,5 g (termelés: 80%, (A), 30. táblázat/2. sor, tiszt.: 100%), illetve 5,5 g (termelés: 66%, (B), 29. táblázat/5. sor, tiszt.: 98%) alendronsav mononátrium só trihidrátot (19Na) kaptunk. <sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 17,9 (30. táblázat/2. sor),  $\delta$  [43]: 18,0,  $\delta$  [45]: 18,6.

**4.3.2.4 Pamidronsav (17) előállítása  $\beta$ -alaninból (16) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval [bmim][PF<sub>6</sub>] jelenlétében (33. táblázat/8. sor)**

3 ml (0,015 mol) [bmim][PF<sub>6</sub>]-ba kevertetés közben bemértünk 2,2 g (0,025 mol)  $\beta$ -alanint (16), 4,3 g (0,053 mol) foszforossavat, majd lassan becsepegtettünk 7 ml (0,080 mol) foszfor-trikloridot. A lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A reakcióidő letelte után szobahőmérsékletűre hűtöttük az elegyet, majd 10 ml (0,053 mol) vizet adtunk a keverékhez és 1 órán át forraltuk. Hidrolízist követően szobahőmérsékleten 12 órán keresztül, majd végül 3 órán át 0-5 °C-on folytattuk a keverést. A kiválást szűrtük (5g) és 15 ml metanolban 30 percig forraltuk. A szuszpenzióból a szilárd terméket szűréssel eltávolítottuk, majd szárítottuk. A 100%-os tisztaságú pamidronsavat (17) 4,2 g-os (termelés: 72%) mennyiségben kaptuk. <sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 17,6,  $\delta$  [44]: 17,6; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 2,16-2,08 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,18 (t,  $J$  = 5,9, 2H, NCH<sub>2</sub>),  $\delta$  [75]: 2,22-2,3 (m, 2H), 3,31-3,34 (t, 2H); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 30,8 (s, NCH<sub>2</sub>), 36,5 (t,  $J$  = 7,5, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 72,8 (t,  $J$  = 132,8, PCP),  $\delta$  [44]: 33,3 (s, NCH<sub>2</sub>), 39,0 (t,  $J$  = 7,7, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 75,3 (t,  $J$  = 133,0, PCP).

**4.3.2.5. Ibandronsav dinátrium só (21Na) előállítása *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin•HCl-ből (20) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával szulfolánban (34. táblázat/10. sor)**

5 ml szulfolánhoz kevertetés közben hozzáadtunk 2,6 g (0,013 mol) *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin•HCl-t (20), 4,2 g (0,051 mol) foszforosavat és kb. 30 perc alatt 3,5 ml (0,040 mol) foszfor-trikloridot, majd a lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A reakció végeztével szobahőmérsékletűre hűtöttük a keveréket és 10 ml (0,56 mol) vizet adtunk hozzá, majd 105 °C-on 1 órán keresztül kevertettük. Hidrolízis után az elegyet szobahőmérsékletűre hűtöttük, a pH-ját 50%-os NaOH oldattal (~ 4 ml) 2-re állítottuk, majd 50 ml metanolt adtunk a lombik tartalmához és 0-5 °C-on 1 órán át kevertettük. A kiválást szűrtük. A nedves nyersterméket 50 ml metanolban 30 percig forraltuk. A szuszpenzióból a szilárd terméket szűréssel eltávolítottuk, majd szárítottuk. A 100%-os tisztaságú ibandronsav dinátrium sóját (21Na) 3,8 g-os (termelés: 83%) mennyiségben kaptuk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 17,1,  $\delta$  [43]: 17,1;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 0,78 (t, 3H,  $J = 6,1$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ), 1,23 (bs, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,7-1,53 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 2,32-2,19 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COH}$ ) 2,74 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,16-2,9 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COH}$ ), 3,5-3,19 (m, 2H,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ),  $\delta$  [138]: 0,79 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,23-1,25 (m, 4H), 1,54-1,59 (m, 2H), 2,14-2,27 (m, 2H), 2,91-2,95 (m, 2H), 3,24-3,25 (m, 2H), (az  $\text{NCH}_3$  kémiai eltolódását nem adták meg);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 13,1 (s,  $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ), 21,5 (s,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23,2 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ), 27,8 (s,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )\*, 27,9 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COH}$ )\*, 39,4 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 52,9 (t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COH}$ ), 56,4 (s,  $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 72,2 (t,  $J = 135,4$  Hz, PCP) \*felcserélhető,  $\delta$  [138]: 13,4, 21,8, 25,7, 28,2, 30,0, 44,5, 48,1, 72,8, (egy szénatom kémiai eltolódását nem adták meg).

**4.3.2.6. Ibandronsav dinátrium só (21Na) előállítása *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin•HCl-ből (20) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforosavval oldószer távollétében (35. táblázat/10. sor)**

2,6 g (0,013 mol) *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin•HCl (20) és 4,2 g (0,051 mol) foszforosav keverékéhez hozzácepegettünk kevertetés közben 3,5 ml (0,040 mol) foszfor-trikloridot 25 °C-on kb. 30 perc alatt, majd a lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A további műveletek során (hidrolízis, pH állítás, kicsapás, metanolos digeraldás) a 4.3.2.5 pontban leírtakat követtük. Az eljárással 3,6 g (termelés: 79%) 100%-os tisztaságú ibandronsav dinátrium só (21Na) kaptunk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 17,1

**4.3.2.7. Ibandronsav dinátrium só (21Na) előállítása *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin•HCl-ből (20) kiindulva, foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával [bmim][BF<sub>4</sub>] IF jelenlétében (36. táblázat/9. sor)**

0,25 ml (0,0013 mol) [bmim][BF<sub>4</sub>], 2,6 g (0,013 mol) *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin•HCl (20) és 2,2 g (0,026 mol) foszforosav keverékéhez hozzácepegettünk kevertetés közben 3,5 ml (0,040 mol) foszfor-trikloridot kb. 30 perc alatt, majd a lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán át kevertettük. A további műveletek során (hidrolízis, pH állítás, kicsapás, metanolos digerálás) a 4.3.2.5 pontban leírtakat követtük. Az eljárással 4,1 g (termelés: 90%) 99%-os tisztaságú ibandronsav dinátrium sót (21Na) kaptunk. <sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 17,1

**4.3.2.8. Zoledronsav dihidrát (23) előállítása imidazolilecetsavból (22) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforosavval MSzS-ban (37. táblázat/5. sor)**

5,5 ml MSzS-hoz kevertetés közben hozzáadtunk 1,6 g (0,013 mol) imidazol-1-ilecetsavat (22), 1,2 g (0,014 mol) foszforosavat és kb. 30 perc alatt 2,5 ml (0,029 mol) foszfor-trikloridot, majd a lombik tartalmát 80 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A reakció végeztével szobahőmérsékletűre hűtöttük a keveréket és 9 ml (0,5 mol) vizet adtunk hozzá, majd 105 °C-on 5 órán keresztül kevertettük. Hidrolízis után az elegyet szobahőmérsékletűre hűtöttük, majd a pH-ját 50%-os NaOH oldattal (~ 10 ml) 1,8-ra állítottuk, és a szuszpenziót tovább kevertettük 0-5 °C-on 5 órán keresztül. A kivált anyagot szűrtük, 5 ml vízzel mostuk, majd szárítottuk (1,5 g). 5-szörös mennyiségű (7,5 ml) forró 1M-os sósavoldatban feloldottuk és 12 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A kiválást szűrtük, szárítottuk. 1,1 g (termelés: 25%), 94%-os tisztaságú zoledronsav dihidráthoz (23) jutottunk. <sup>31</sup>P NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 17,3,  $\delta$  [41]: 16.0.

**4.3.2.9. Zoledronsav dihidrát (23) előállítása imidazolilecetsavból (22) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforosavval szulfolánban (38. táblázat/2. sor)**

5 ml szulfolánhoz kevertetés közben hozzáadtunk 1,6 g (0,013 mol) imidazol-1-ilecetsavat (22), 2,2 g (0,027 mol) foszforosavat és kb. 30 perc alatt 2,5 ml (0,029 mol) foszfor-trikloridot, majd a lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A reakció végeztével szobahőmérsékletűre hűtöttük a keveréket és 10 ml (0,56 mol) vizet adtunk hozzá, majd 105 °C-on 1 órán keresztül kevertettük. Hidrolízis után az elegyet szobahőmérsékletűre hűtöttük, majd a pH-ját 50%-os NaOH oldattal (~ 5 ml) 1,8-ra állítottuk, és a szuszpenziót tovább kevertettük 0-5 °C-on 3 órán keresztül. A kivált anyagot szűrtük szárítottuk (4,6 g), majd 5-szörös mennyiségű (23 ml) forró 1M-os sósavoldatban

feloldottuk és 12 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A kiválást szűrtük, szárítottuk. 2,9 g (termelés: 74%), 100%-os tisztaságú zoledronsav dihidráthoz (**23**) jutottunk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 17,5,  $\delta$  [41]: 16,0;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 4,50-4,46 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7,07 (s, 1H,  $\text{NCHCH}$ )\*, 7,33 (s, 1H,  $\text{NCHCH}$ )\*, 8,19 (s, 1H,  $\text{NCHN}$ ), \*felcserélhetők,  $\delta$  [75]: 4,58-4,54 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 52,1 (t,  $J=2,8$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 72,8 (t,  $J=124,5$  P-C-P), 121,8 (s,  $\text{NCHCH}$ )\*, 123,1 (s,  $\text{NCHCH}$ )\*, 137,3 (s,  $\text{NCHN}$ ), \*felcserélhetők,  $\delta$  [95]: 53,0, 73,2, 118,5, 124,2, 136,1.

**4.3.2.10. Zoledronsav dihidrát (23) szintézise imidazolilecetsavból (22) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval IF adalék jelenlétében (A), illetve szulfolán és IF adalék keverékében (B) (39. táblázat/3. sor, 40. táblázat/1. sor)**

1,6 g (0,013 mol) imidazol-1-ilecetsavat (**22**) és 2,2 g (0,027 mol) foszforossavat adtunk 1,4 ml (0,008 mol) [bmim][ $\text{BF}_4$ ]-hoz (**A**), illetve a másik esetben 5 ml szulfolán és 1,4 ml (0,008 mol) [bmim][ $\text{BF}_4$ ] keverékéhez (**B**) kevertetés közben, majd kb. 30 perc alatt becepegtettünk 2,5 ml (0,029 mol) foszfor-trikloridot. A lombik tartalmát  $75^\circ\text{C}$ -on 3 órán keresztül kevertettük. A további műveletek során (hidrolízis, pH állítás, szűrés, átkristályosítás) a 4.3.2.9 pontban leírtakat követtük. Az eljárással 2,9 g (termelés: 75%, (**A**), 39. táblázat/3. sor, tiszt.: 99%), illetve 3,6 g (termelés: 93%, (**B**), 43 táblázat/1. sor, tiszt.: 99%) zoledronsav dihidrátot (**23**) kaptunk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 17,6 (39. táblázat/3. sor) és 17,3 (40. táblázat/1. sor),  $\delta$  [41]: 16,0

**4.3.2.11. Risedronsav monohidrát (25) előállítás 3-piridilecetsavból (24) kiindulva, foszfor-trikloriddal MSzS-ban (41. táblázat/6. sor)**

4 ml szulfolánhoz kevertetés közben hozzáadtunk 1,7 g (0,013 mol) 3-piridilecetsavat (**24**) majd kb. 30 perc alatt 3,6 ml (0,042 mol) foszfor-trikloridot, majd a lombik tartalmát  $80^\circ\text{C}$ -on 3 órán át kevertettük. A reakció végeztével szobahőmérsékletűre hűtöttük a keveréket és 9 ml (0,5 mol) vizet adtunk hozzá, majd  $105^\circ\text{C}$ -on 5 órán keresztül kevertettük. Hidrolízis után az elegyet szobahőmérsékletűre hűtöttük, majd a pH-ját 50%-os NaOH oldattal (~ 9 ml) 2-esre állítottuk, és a szuszpenziót tovább kevertettük  $0-5^\circ\text{C}$ -on 3 órán keresztül. A kivált anyagot szűrtük, 5 ml vízzel mostuk, majd szárítottuk. 3,1 g (termelés: 72%), 90%-os tisztaságú risedronsav monohidráthoz (**25**) jutottunk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 17,3,  $\delta$  [41]: 18,3;

**4.3.2.12. Risedronsav monohidrát (25) előállítása 3-piridilecetsavból (24) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval szulfolánban (42. táblázat/3. sor)**

5 ml szulfolánhoz kevertetés közben hozzáadtunk 1,7 g (0,013 mol) 3-piridilecetsavat (24), 2,2 g (0,027 mol) foszforossavat és kb. 30 perc alatt 2,5 ml (0,029 mol) foszfor-trikloridot, majd a lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A reakció végeztével szobahőmérsékletűre hűtöttük a keveréket és 10 ml (0,56 mol) vizet adtunk hozzá, majd 105 °C-on 1 órán keresztül kevertettük. Hidrolízis után az elegyet 0-5 °C-ra hűtöttük, és 3 órán át folytattuk a keverést. A kiválást szűrtük (3g) és 30 ml metanolban 30 percig forraltuk. A szuszpenzióból a szilárd terméket szűréssel eltávolítottuk, majd szárítottuk. A 100%-os tisztaságú risedronsav monohidrátot (25) 2,2 g-os (termelés: 58%) mennyiségben kaptuk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 17,1,  $\delta$  [41]: 18,3;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3,31-3,23 (t,  $J = 12,0$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,54 (dd,  $J = 7,8$   $J = 5,6$ , 1H, NCHCH), 8,17 (d,  $J = 8,0$ , 1H, NCHCHCH), 8,32 (d,  $J = 5,2$  1H, NCH), 8,52 (s, 1H, NCHC),  $\delta$  [95]: 3,26 (t,  $J = 12,1$ , 2H), 7,55 (dd,  $J = 8,2$ , 5,5, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 8,32 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 8,51 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 36,3 (s,  $\text{CH}_2$ ), 73,6 (t,  $J = 130,7$ , P-C-P), 124,7 (s, NCHCH), 136,4 (t,  $J = 8,5$  C), 142,1 (s, NCHCHCH), 144,8 (s, NCH), 146,2 (s, NCHC),  $\delta$  [95]: 36,5, 73,8, 125,3, 137,1, 141,3, 145,3, 146,1.

**4.3.2.13. Risedronsav monohidrát (25) szintézise 3-piridilecetsavból (24) kiindulva, foszfor-trikloriddal és foszforossavval IF adalék jelenlétében (A), illetve szulfolán és IF adalék keverékében (43. táblázat/2. sor, 44. táblázat/1. sor)**

1,7 g (0,013 mol) 3-piridilecetsavat (24) és 2,2 g (0,027 mol) foszforossavat adtunk 1,4 ml (0,008 mol) [bmim][ $\text{BF}_4$ ]-hoz (A), illetve a másik esetben 5 ml szulfolán és 1,4 ml (0,008 mol) [bmim][ $\text{BF}_4$ ] keverékéhez (B) kevertetés közben, majd kb. 30 perc alatt becspegettünk 2,5 ml (0,029 mol) foszfor-trikloridot. A lombik tartalmát 75 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A további műveletek során (hidrolízis, kristályosítás, szűrés, metanolos digerálás) a 4.3.2.12 pontban leírtakat követtük. Az eljárással 2,5 g (termelés: 66%, (A), 43. táblázat/2. sor, tiszt.: 100%), illetve 2,5 g (termelés: 65%, (B), 46 táblázat/1. sor, tiszt.: 99%) risedronsav monohidrátot (25) kaptunk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 17,2 (43. táblázat/2. sor) és 17,1 (44. táblázat/1. sor),  $\delta$  [41]: 18,3.

**4.3.2.14. 3-Fenilpropidronsav dinátriumsó dihidrát (30Na) előállítása 3-fenilpropionsavból (80) kiindulva foszfor-trikloriddal és foszforossavval MSzS-ban (47. táblázat/10. sor)**

10,5 MSzS-ba kevertetés közben bemértünk 3,8 g (0,025 mol) 3-fenilpropionsavat (**80**) és 6,4 g (0,078 mol) foszforossavat, majd kb. 30 perc alatt becsepegtettünk 4,8 ml (0,055 mol) foszfor-trikloridot és az elegyet 85 °C-on 24 órán keresztül kevertettük. A reakció végeztével a lombik tartalmát szobahőmérsékletűre hűtöttük, majd 20 ml (1,1 mol) vizet adtunk hozzá és 4 órán át forraltuk. A hidrolízis után az oldat pH-ját 2,8-ra állítottuk 50%-os NaOH oldattal (~14 ml), és a kapott szuszpenziót először szobahőmérsékleten 12 órán át, majd 0-5 °C-on 1 órán keresztül kevertettük. A kiválást szűrtük majd szárítás után 10 g nyers terméket kaptunk. A nyers 3-fenilpropidronátot (**30Na**) 20 ml forró vízben feloldottuk, majd 100 ml metanolt adtunk az oldathoz és 0-5 °C-on 1 órán át kevertettük. Végül a kivált terméket szűrtük, majd a kicsapást 10 ml vízzel és 50 ml metanollal megismételtük. Szűrés és szárítás után 5,8 g (termelés: 62%) tiszta (100%) 3-fenilpropidronsav dinátriumsó dihidráthoz (**30Na**) jutottunk.  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 18,3;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 30,2 (t,  $J = 6,7$ , ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36,1 (s, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 74,2 (t,  $J = 134,7$ , PCP), 126,1 (s, C<sub>4</sub>), 128,6 (s, C<sub>2</sub>\*), 128,8 (s, C<sub>3</sub>\*), 143,2 (s, C<sub>1</sub>), \*felcserélhető (86. ábra).

**4.3.2.15. 3-Fenilpropidronsav dinátriumsó dihidrát (30Na) előállítása 3-fenilpropionsav-kloridból (28) kiindulva foszfor-triklorid és foszforossav felhasználásával MSzS-ban (48. táblázat/8. sor)**

10,5 ml MSzS-ban feloldottunk 3,7 ml (0,025 mol) 3-fenilpropionsav-kloridot (**28**) és 6,4 g (0,078 mol) foszforossavat, majd intenzív kevertetés közben cseppenként beadagoltunk 4,8 ml (0,055 mol) foszfor-trikloridot és a lombik tartalmát 85 °C-on 24 órán át kevertettük. A további feldolgozás során (hidrolízis, pH állítás, kristályosítás, dupla metanolos kicsapás) a 4.3.2.14 pontban leírtakat követtük. Ezzel az eljárással 5,7 g (termelés: 61%) 3-fenilpropidronsav dinátriumsó dihidrátot (**30Na**) kaptunk (tisztaság: 100%).  $^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 18,3.

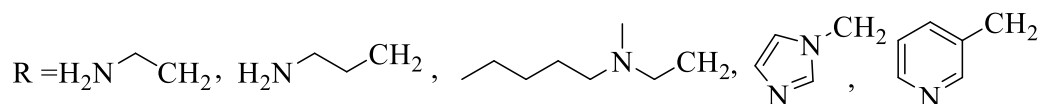
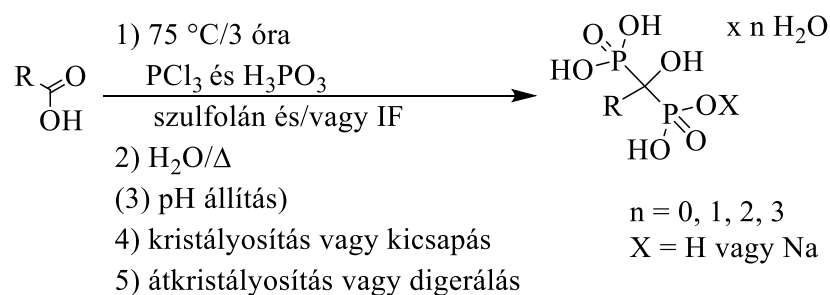
**4.3.2.16. 3-Fenilpropionsav dinátriumsó dihidrát (30Na) előállítása 3-fenilpropionsavból (80) vagy 3-fenilpropionsav-kloridból (28) kiindulva, és P-reagensként pedig foszfor-trikloridot és foszforossavat használva szulfolánban (49. táblázat/2. és 5. sor)**

3,8 g (0,025 mol) 3-fenilpropionsavat (80) vagy 3,7 ml (0,025 mol) 3-fenilpropionsav-kloridot (28) és 8,4 g (0,103 mol) foszforossavat adtunk kevertetés közben 8 ml szulfolánhoz, majd kb. 30 perc alatt becsepegtettünk 4,8 ml (0,055 mol) foszfor-trikloridot és az elegyet 75 °C-on 3 órán keresztül kevertettük. A további feldolgozás során (hidrolízis, pH állítás, kristályosítás) a 4.3.2.14 pontban leírtakat követtük. A nyersterméket 50 ml metanolban 30 percig forraltuk. Szűrést és szárítást követően 6,3 g (termelés: 65%) (3-fenilpropionsavból (78) kiindulva, 49. táblázat/2. sor) és 6,6 g (termelés: 68%) (3-fenilpropionsav-kloridból (28) kiindulva, 49. táblázat/5. sor) céltermékhez jutottunk. A tisztaság mind a két esetben 97%-nak adódott.

## 5. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatómunkám során a gyógyszeripari szempontból kiemelkedő fontosságú  $\alpha$ -hidroximetilénbiszfoszonsavak, a pamidronsav, alendronát, ibandronát, zolderonsav és risedronsav, illetve a számunkra érdekes rokon szerkezetű 3-fenilpropidronát előállításának a vizsgálatával foglalkoztam. Doktori munkámat megelőzően, részben már hallgatói részvételemmel, a dronsav-származékok szintézisének tanulmányozása során a kutatócsoport jelentős eredményeket ért el. Bizonyosságot nyert ugyanis, hogy MSzS oldószerben az egyedüli P-reagens a foszfor-triklorid, és a foszforosav általában nem vesz részt a dronsavak képződésében. A kutatás kiterjesztéseként, célul tűztük ki az oldószer, adalék és a P-reagens hatásának vizsgálatát. Szulfolánban és IF-ok jelenlétében tanulmányoztuk a szóbanforgó vegyületek szintézisét foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával. Feladatomban volt a reakciók körülményeinek racionalizálása, optimalizálása, illetve ezzel összefüggésben a mechanizmusának tanulmányozása, valamint a lehetséges következtetések levonása. Összefoglaltuk, értelmeztük és értékeltük a dronsav-származékok képződésével kapcsolatban az irodalomban szereplő feltevéseket.

A kutatás során tanulmányoztuk az alendronát, ibandronát, zoledronsav és a risedronsav előállítását szulfolán oldószerben.



A pamidronsav, alendronát, ibandronát, zoledronsav és risedronsav előállítása szulfolánban és/vagy IF adalék jelenlétében

Az alendronát és a risedronsav esetén közel hasonló eredményeket (52% és 58%) értünk el szulfolánban, mint korábban a Tanszéken MSzS-ban (57% és 74%), azonban az ibandronát és a zoledronsav szintézisekor számottevően magasabb termeléssel kaptuk a tiszta terméket szulfolánban (83% és 74%), mint MSzS-ban (46% és 53%). Az ibandronát esetén kb. kétszeresére növeltük a termelést. Bebizonyítottuk, hogy szulfolánban a két P-reagens együttes használata elengedhetetlen a magas termelések eléréséhez, nem elegendő

a foszfor-triklorid egyedüli alkalmazása. Minden esetben megállapítottuk a P-reagensek optimális arányát. Megerősítést nyert, hogy szulfolánban a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  és a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2$  intermedierek lehetnek az aktív P-reagensek és ezek reagálnak a kiindulási karbonsavval vagy annak kloridjával.

## Szulfolánban elért eredmények

Dronsav/dronát	Reagens		Tisztaság	Termelés	Tanszéki eredmények
	$\text{PCl}_3$ (ekv.)	$\text{H}_3\text{PO}_3$ (ekv.)			MSzS-ban 3,2 ekv $\text{PCl}_3$ -al (Tisztaság / Termelés [Ref])
Alendronát	3	2	99%	52%	98% / 57% [43]
Ibandronát	3	4	100%	83%	99% / 46% [43]
Zoledronsav	2	2	100%	74%	99% / 53% [41]
Risedronsav	2	2	100%	58%	92% / 74% [41]

Kutatómunkám kiemelkedő fontosságú része volt a dronsavak szintézisének vizsgálata ionos folyadékok (IF) jelenlétében. Környezetbarát, „zöld” oldószereknek/adalékoknak tartják őket, mivel alacsony gőznyomással rendelkeznek, így nem illékonyak, nem jutnak a légkörbe, viszonylag jó a termikus stabilitásuk és visszaforgathatók vagy újrahasználhatóak. A pamidronsav, alendronát, ibandronát, zoledronsav és risedronsav szintézisét tanulmányoztuk IF-ok jelenlétében.

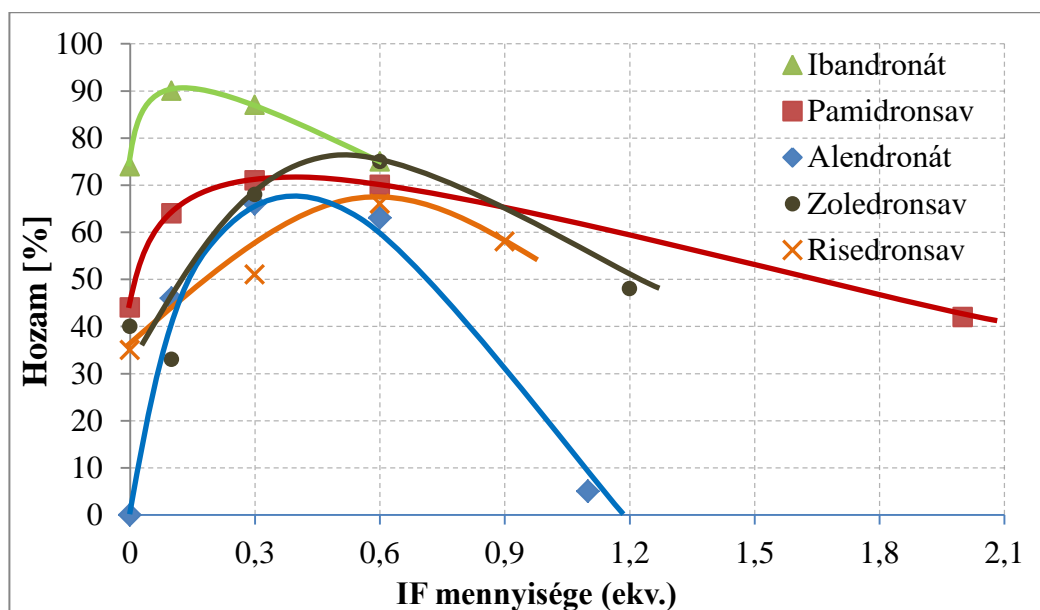
Vizsgáltuk a P-reagensek arányának és az IF-ok mennyiségének a hatását a termelésre. A foszfor-triklorid és a foszforosav optimális aránya a különböző dronátok esetén 2:2 vagy 3:2 ekvivalensnek adódott IF-ok jelenlétében. Bizonyosságot nyert tehát, hogy IF adalék alkalmazása esetén is a foszfor-triklorid és a foszforosav együttes alkalmazása elengedhetetlen a reakciók lejátszódásához.

IF jelenlétében elért legmagasabb termelések az optimális P-reagens arány és IF mennyiség esetén

Dronsav/dronát	IF (optimális mennyisége)	Reagens		Tisztaság [%]	Termelés [%]
		$\text{PCl}_3$ (ekv.)	$\text{H}_3\text{PO}_3$ (ekv.)		
Pamidronsav	[bmim][PF <sub>6</sub> ] (0,3 ekv.)	2	2	100	71
Alendronát	[bmim][BF <sub>4</sub> ] (0,3 ekv.)	3	2	98	66
Ibandronát	[bmim][BF <sub>4</sub> ] (0,1 ekv.)	3	2	99	90
Zoledronsav	[bmim][BF <sub>4</sub> ] (0,6 ekv.)	2	2	99	75
Risedronsav	[bmim][BF <sub>4</sub> ] (0,6 ekv.)	2	2	100	66

A pamidronsav esetén a [bmim][PF<sub>6</sub>], míg a vizsgált másik négy dronsav-származék esetén a [bmim][BF<sub>4</sub>] IF bizonyult a leghatásosabbnak. A biszfoszfonsav-származékok

előállításának területén mi voltunk az elsők, akik azt találták, hogy az IF-okra nem oldószerként, hanem csak kisebb 0,1-0,6 ekvivalens mennyiségben, adalékként van szükség. Az újszerű eljárással a Tanszéken korábban elért eredményekhez képest is kiemelkedő termeléseket értünk el. Ahogy a következő ábrán látható, az összes dronát esetén, maximumon áthaladó görbe szerint változik a termelés az IF mennyiségének függvényében. Az alendronát termelésére van a legdrasztikusabb hatással az IF. IF távollétében egyáltalán nem lehetséges az alendronát előállítása, míg 0,3 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] használatával közel 70%-os termelést értünk el, majd az IF 1,2 ekvivalensre való növelése gátolta a reakció lejátszódását. Az ibandronát - a dronátok közül egyedülálló módon - magas termeléssel (~75%) állítható elő oldószermentes körülmények között, illetve az ibandronát esetén szükséges a legkisebb mennyiségben az IF adalék használata, 0,1 ekvivalens [bmim][BF<sub>4</sub>] hatására 90%-ra nőtt a termelés. Oldószer távollétében feltételezhető, hogy az *N*-metil-*N*-pentil- $\beta$ -alanin HCl vagy foszforosav sójának (<sup>1</sup>PentMeN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H•HCl vagy <sup>n</sup>PentMeN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H•H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>) a reakció körülményei között egyfajta IF-ként is szerepe lehet, így elősegítve a reakció lejátszódását, és így a magas termelések elérését.

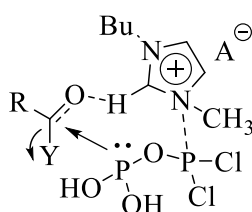


Az alkalmazott IF mennyiségének hatása a termelésre

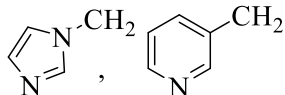
Mivel szulfolánban és IF-ok jelenlétében is jó eredményeket értünk el, szulfolán és IF adalék keverékében is meg kívántuk vizsgálni a dronátok szintézisét, a legjobb termeléseket nyújtó P-reagens arányokkal (2:2 vagy 3:2), az optimális mennyiségű IF felhasználásával. Az ibandronát esetén romlott, a risedronsav esetén pedig változatlan volt a termelés a szulfolán oldószer és az IF adalék együttes használatakor. Ezzel szemben az alendronát és a zoledronsav szintézisében a szulfolán oldószer és a [bmim][BF<sub>4</sub>] adalék együttes

alkalmazása előnyös, jelentősen nőtt a termelés, egyfajta szinergikus hatással rendelkeznek. Az alendronát esetén 80%-os termelést értünk el, a zoledronsav esetén pedig a biszfoszfonsav előállítások során egyáltalán nem jellemző, kiemelkedő, 93%-os hozammal kaptuk a tiszta terméket.

Feltételezhető, hogy az IF-ok növelhetik a kiindulási karbonsav vagy az esetlegesen a reakcióelegyben képző savklorid karbonilcsoportjának az elektrofil karakterét, így segítve az aktivált P-reagensek [(HO)<sub>2</sub>P-O-PCl<sub>2</sub> vagy (HO)<sub>2</sub>P-O-PCl-O-P(OH)<sub>2</sub>] nukleofil P-atomjának a támadását a C=O funkciócsoport szén atomjára.



Y = OH, Cl

R = H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>, 

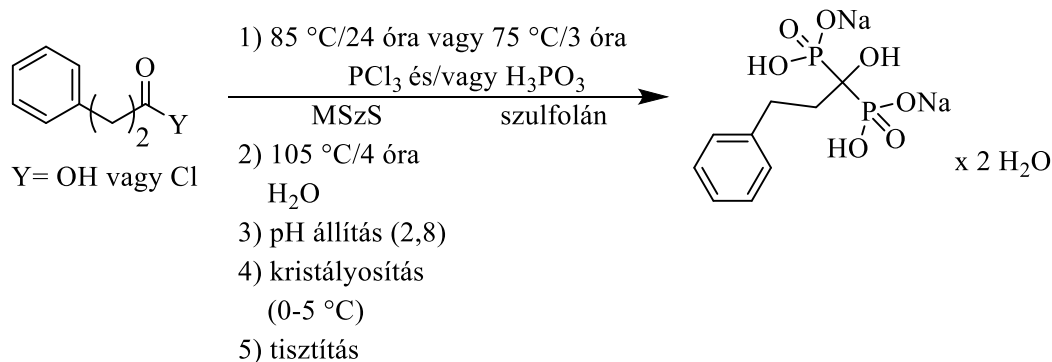
Az IF pozitív hatásának oka

Összességében a kutatómunka során a gyógyszeripari szempontból kiemelkedő fontosságú biszfoszfonsavak szintézisét hatékonyabbá tettük szulfolán oldószerben és IF adalékok jelenlétében. A dronát diszciplínában jellemző 30-40%-os hozamok helyett a pamidronsavat 72%-os, az alendronátot 80%-os, az ibandronátot 90%-os, a zoledronsavat pedig 93%-os termeléssel állítottuk elő.

Tanszéken ez idáig elért legmagasabb eredmények különböző oldószerekben

Dronsav származék	MSzS (Tiszt./Term.)	Szulfolán (Tiszt./Term.)	IF (Tiszt./Term.)	Szulfolán + IF (Tiszt./Term.)
Pamidronsav	99%/57% [44]	100%/63% [44]	100%/72% [S2]	-
Alendronát	93%/58% [43]	99%/52% [S3]	98%/66% [S3]	100%/80% [S3]
Ibandronát	99%/46% [43]	100%/83% [S4]	99%/90% [S4]	99%/68% [S4]
Zoledronsav	99%/53% [41]	100%/74% [S5]	99%/75% [S5]	99%/93% [S5]
Risedronsav	92%/74% [41]	100%/58% [S6]	100%/66% [S6]	100%/67% [S6]

Egy másik vonalon, a 3-fenilpropidronát MSzS-ban és szulfolánban történő előállítását is vizsgáltuk. A munkát a céltermék 3-fenilpropionsavból és 3-fenilpropionsav-kloridból kiinduló szintézisével kezdtük MSzS-ban.



### 3-Fenilpropidronát előállítása MSzS-ban és szulfolánban

Meglepetésre azt találtuk, hogy a 3-fenilpropidronátot csak foszfor-triklorid mint P-reagens felhasználásával nem lehetséges MSzS-ban előállítani, ugyanis a foszfor-triklorid mellett elengedhetetlen a foszforosav alkalmazása. Ez az észrevétel viszont ellentmondásban áll a korábbi tapasztalatokkal, mely szerint MSzS-ban az egyedüli és valódi P-reagens a foszfor-triklorid. A legjobb eredményeket a karbonsavból és karbonsav-kloridból kiindulva is a 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 4 ekvivalens foszforosav alkalmazásakor kaptuk, amikor is magas 65% és 72%-os termelést értünk el. Nem volt jelentős különbség a termelésben attól függően, hogy karbonsavat vagy karbonsav-kloridot használtunk kiindulási vegyületként. Az eredmények alapján a 3-fenilpropidronát esetén arra lehet következtetni, hogy MSzS-ban is a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  és a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2$  intermedierek lehetnek az aktív P-reagensek, mint ahogyan azt szulfolánban és IF-ok jelenlétében feltételeztük, és ezek a képződmények reagálhatnak a kiindulási karbonsavval, 3-fenilpropionsav-kloriddal vagy a reakcióelegyben képződő vegyes anhidriddel ( $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C(O)-O-S(O)}_2\text{Me}$ ). A korábban MSzS-ban feltételezett "in situ" képződő aktivált P-reagens ( $\text{Cl}_2\text{P-O-S(O)}_2\text{Me}$ ) valószínűleg nem elég nukleofil a kiindulási vegyületek karbonilcsoportjával szemben.

Szulfolánban is megvizsgáltuk a 3-fenilpropidronát előállítását 3-fenilpropionsavból és 3-fenilpropionsav-kloridból kiindulva a MSzS-ban is alkalmazott P-reagensek felhasználásával. Ebben az esetben is szükséges volt mindkét P-reaktáns egyidejű használata. Meglepetésünkre az eredmények összemérhetők a MSzS-ban kapott értékekkel, így ismét a 2:4 molarány esetén jutottunk a legmagasabb termeléssel a 3-fenilpropidronáthoz, 65% (karbonsavból kiindulva) és 68% (karbonsav-kloridból kiindulva). MSzS-ban a vegyes-anhidrid köztiterméken ( $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C(O)-O-S(O)}_2\text{Me}$ ) keresztül lejátszódó reakcióút lehet a kevésbé jelentős, mivel az elért termelések nem függenek az oldószertől és a kiindulási vegyülettől, csak a reagensek arányától.

Kvantumkémiai számításokat is végeztünk, melyek alapján a képződő P-reagensek (HO)<sub>2</sub>P-funkciója a reaktívabb.

## 6. TÉZISPONTOK

1. Hatékony, magas termelést biztosító új eljárásokat dolgoztuk ki a gyógyszeripari szempontból kiemelkedő fontosságú biszfoszfonsav-származékok (pamidronsav, alendronát, ibandronát, zoledronsav és risedronsav) előállítására szulfolán oldószerben és/vagy ionos folyadék adalék jelenlétében. Igazoltuk, hogy a foszfor-trikloridot és foszforosavat együttesen 2:2 vagy 3:2 mólarányban szükséges alkalmazni. A P-reagensek külön-külön történő használatakor nem képződik biszfoszfonsav. [S2-S7]
2. Alátámasztottuk, hogy szulfolán oldószerben és/vagy ionos folyadék adalék jelenlétében a foszfor-trikloridból és foszforosavból képződő két vagy három foszforatomot tartalmazó speciestek  $[(HO)_2P-O-PCl_2]$  és a  $(HO)_2P-O-PCl-O-P(OH)_2$  az aktivált foszfortartalmú intermedierek, melyek a kiindulási karbonsav és/vagy a reakcióelegyben "in situ" képződő savklorid karbonilcsoportjával reagálnak. [S1-S7]
3. Bizonyítottuk, hogy a biszfoszfonsav-származékok előállítása során az ionos folyadékokra nem oldószerként, hanem csak kisebb mennyiségben, adalékként van szükség, a kiindulási karbonsavtól függően 0,1-0,6 ekvivalens mennyiségben, és hogy az ionos folyadék mennyiségének függvényében maximumon áthaladó görbék szerint változik a termelés. [S2-S7]
4. Kidolgoztuk az alendronát és a zoledronsav szintézisét szulfolán mint oldószer és ionos folyadék mint adalék együttes jelenlétében, amikor is azt találtuk, hogy az egyidejű alkalmazásuk előnyös, mert jelentős termelésnövekedést eredményez, tehát egyfajta szinergikus hatás volt megfigyelhető közös használatukkor. [S2-S7]
5. Hatékony, magas termelést biztosító eljárást dolgoztuk ki a 3-fenilpropidronát előállítására metánszulfonsav és szulfolán oldószerekben. Bizonyítottuk, hogy nem lehetséges az adott körülmények között a 3-fenilpropidronátot kizárólag foszfor-triklorid felhasználásával metánszulfonsav oldószerben előállítani, a foszforosav alkalmazása is elengedhetetlen. Valószínűsítettük, hogy a korábban vizsgált dronátokkal ellentétben a vegyes anhidrid  $[Ph(CH_2)_2C(O)-O-S(O)_2Me]$  helyett a 3-fenilpropionsav vagy a 3-fenilpropionsav-klorid reagál a  $(HO)_2P-O-PCl_2$  vagy  $(HO)_2P-O-PCl-O-P(OH)_2$  intermedierekkel, a metánszulfonsavban korábban feltételezett  $Cl_2P-O-S(O)_2Me$  helyett. [S1]

6. Kvantumkémiai számításokkal felderítettük az aktivált P-reagensek  $[(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  és  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2]$  stabil formáit. A számítás eredményei alapján a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$  semleges formában stabil, a  $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2$  pedig ónium sóvá  $[(\text{HO})_2\text{P-O-P}^+\text{-O-P(OH)}_2 \text{Cl}^-]$  disszociál. Igazoltuk, hogy a  $(\text{HO})_2\text{P-}$  funkciójuk a reaktívabb. [S1]
7. Egy oldószermentes, zöldkémiai szempontból jelentős eljárást dolgoztunk ki az ibandronát előállítására. Foszfor-triklorid és foszforosav együttes használata esetén az ibandronát magas termeléssel állítható elő oldószer távollétében. [S4]

## 7. KÖZLEMÉNYEK

### 7.1. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ ORIGINALIS KÖZLEMÉNYEK

- [S1] Grün, A.; Nagy, D. I.; Németh, O.; Mucsi, Z.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. The Synthesis of 3-Phenylpropidronate Applying Phosphorus Trichloride and Phosphorous Acid in Methanesulfonic Acid. *Curr. Org. Chem.*, **2016**, *20*, 1745-1752. [IF: **1,924**, S-NDI: **80%**, I: **1**]
- [S2] Grün, A.; Nagy, D. I.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Efficient synthesis of pamidronic acid using an ionic liquid additive. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2016**, *13*, 475-478. [IF: **1,170**, S-NDI: **90%**, I: **3**]
- [S3] Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Investigation of the Effect of Medium in the Preparation of Alendronate; Till Now the Best Synthesis in the Presence of an Ionic Liquid Additive. *Heteroatom Chem.*, **2017**, *28*, Article No.: 21370. [IF:**1,137**, S-NDI: **90%**, I: **1**]
- [S4] Nagy, D. I.; Grün, A.; Pavela, O.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Efficient Synthesis of Ibandronate in the Presence of an Ionic Liquid. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2017**, *15*, 713-720. [IF: **0,924**, S-NDI: **60%**, I: **1**]
- [S5] Nagy, D. I.; Grün, A.; Lévay, K.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Efficient syntheses of zoledronic acid as an active ingredient of a drug against osteoporosis. *Synth. Commun.*, **2018**, *48*, 663-671. [IF: **1,377** (2017), S-NDI: **60%**]
- [S6] Nagy, D. I.; Grün, A.; Sinkovicz, J.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. A Study on the Synthesis of Risedronic Acid; The Role of an Ionic Liquid Additive. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2019**, *16*, 238-244. [IF: **0,924** (2017), S-NDI: **60%**]
- [S7] Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. The synthesis of dronic acid derivatives in sulfolane or in the presence of ionic liquids. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2016**, *191*, 1619-1620. [IF: **0,809**, S-NDI: **90%**, I: **1**]
- [S8] Nagy, D. I.; Grün, A.; Greiner, I.; Keglevich, G. The Role of Phosphorus Trichloride and Phosphorous Acid in the Formation of  $\alpha$ -Hydroxymethylenebisphosphonic Acids from the Corresponding Carboxylic Acids – A Mechanistic Overview. *Curr. Org. Chem.*, **2017**, *21*, 1567-1578. [IF: **2,193**, S-NDI: **100%**]

**7.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYÁBAN KÉSZÜLT ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK**

- [S9] Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Synthesis of Hydroxymethylenebisphosphonic Acid Derivatives in Different Solvents. *Molecules*, **2016**, *21*, Article No.: 1046. [IF: **2,861**, S-NDI: **90%**, I: 7]
- [S10] Kiss, N. Z.; Nagy, D. I.; Keglevich, G. Ionic liquid-promoted synthesis of phosphinates and bisphosphonic acid derivatives, in *Advances in chemistry research*; Taylor J. C., Ed.; Nova Science Publishers: New York, **2017**; Vol. 37, pp. 121-140. [S-NDI: **100%**, I: 1]
- [S11] Nagy, D. I.; Grün, A.; Keglevich, G. in *Organophosphorous Chemistry*; G. Keglevich Ed.; De Gruyter, **2018**, pp. 199-213. [S-NDI: **100%**]
- [S12] Nagy, D. I. Biszfoszfonátok előállításának vizsgálata - Egy évtized eredményei. *Magy. Kém. F.*, **2018**, *124*, 6-12. [S-NDI: **100%**]

**7.3. AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYÁHOZ SZOROSAN KAPCSOLÓDÓ TOVÁBBI ORIGINALIS KÖZLEMÉNYEK**

- [S13] Kovács, R.; Nagy, D. I.; Grün, A.; Balogh, Gy. T.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Optimized synthesis of etidronate. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2013**, *10*, 733-737. [IF: **0,961**, S-NDI: **30%**, I: 1]
- [S14] Kovács, R.; Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. The rational synthesis of fenidronate. *Lett. Org. Chem.*, **2014**, *11*, 368-373. [IF: **0,664**, S-NDI: **30%**]
- [S15] Kovács, R.; Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Efficient synthesis of benzidronate applying of phosphorus trichloride and phosphorous acid. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2015**, *12*, 78-84. [IF: **0,974**, S-NDI: **30%**, I: 2]
- [S16] Grün, A.; Rádai, Z.; Nagy, D. I.; Greiner, I.; Keglevich, G. Rational synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonic derivatives including dronic acids. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2019**, *193*, online megjelent. [IF: **0,674** (2017), S-NDI: **60%**]
- [S17] Nagy, D. I.; Grün, A.; Kovács, R.; Németh, O.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Dronsav származékok szintézisének vizsgálata, *KEN*, **2015**, 193-196. [S-NDI: **80%**]

## 8. IRODALOMJEGYZÉK

### 8.1 PUBLIKÁCIÓK

- [1] Hudson, H. R.; Wardle, N. J.; Bligh, S. W. A.; Greiner, I.; Grün, A.; Keglevich, G. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2012**, *12*, 313-325.
- [2] Russell, R. G. G. *Bone*, **2011**, *49*, 2-19.
- [3] Catterall, J. B.; Cawston, T. E. *Arthritis Res. Ther.* **2002**, *5*, 12-24.
- [4] Breuer, E. *In Analogue-based drug discovery*, **2006**, 371-384.
- [5] Fleisch, H.; Russell, R. G. G.; Straumann, F. *Nature*, **1966**, *212*, 901-903.
- [6] Menshutkin, N. *Eur. J. Org. Chem.*, **1865**, *133*, 317-320.
- [7] Baeyer, H. V.; Hofmann, K. A. *Chem. Ber.*, **1897**, *30*, 1975.
- [8] Rolf, W. S.; Irene, M. *Pharm. World Sci.*, **1998**, *20*, 206-213.
- [9] Russell, R. G. G. *Pediatrics*, **2007**, *119*, 150-162.
- [10] Widler, L.; Jaeggi, K. A.; Glatt, M.; Müller, K.; Bahmann, R.; Bisping, M.; Born, A. R.; Cortesi, R.; Guiglia, G.; Jeker, H.; Klein, R.; Ramseier, U.; Schmid, J.; Schreiber, G.; Seltenmeyer, Y.; Green, J. R. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3721-3738.
- [11] Gyires, K.; Fürst, Zs. *Farmakológia, Medicina kiadó, Budapest*, **2011**, 894-897.
- [12] Ghosh, S.; Chan, J. M. W.; Lea, C. R.; Meints, G. A.; Lewis, J. C.; Tovian, Z. S.; Flessner, R. M.; Loftus, T. C.; Bruchhaus, I.; Kendrick, H.; Croft, S. L.; Kemp, R. G.; Kobayashi, S.; Nozaki, T.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 175-187.
- [13] Martin, M. B.; Grimley, J. S.; Lewis, J. C.; Heath, H. T.; Bailey, B. N.; Kendrick, H.; Yardley, V.; Caldera, A.; Lira, R.; Urbina, J. A.; Moreno, S. N. J.; Docampo, R.; Croft, S. L.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 909-916.
- [14] Agapkina, J.; Yanvarev, D.; Anisenko, A.; Korolev, S.; Vepsäläinen, J.; Kochetkov, S.; Gottikh, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *73*, 73-82.
- [15] Wenger, T. *A makroszkópos és mikroszkópos anatómia alapjai*, Semmelweis kiadó, Budapest, **2008**, 30-31.
- [16] Russell, R. G. G.; Croucher, P. I.; Rogers, M. J. *Osteoporosis Int.*, **1999**, *9*, 66-80.
- [17] Roelofs, A. J.; Thompson, K.; Gordon, S.; Rogers, M. J. *Clin. Cancer. Res.*, **2006**, *12*, 6222-6230.
- [18] Lindsay, R. *J. Clin. Invest.*, **2002**, *110*, 1239-1241.
- [19] Russell, R. G. G.; Rogers, M. J. *Bone*, **1999**, *25*, 97-106.
- [20] Smith, R.; Russel, R. G. G.; Bishop, M. C.; Woods, C. G.; Bishop, M. *Q. J. Med.*, **1973**, *42*, 235-256.

- [21] Dobson, Sz. *Mérföldkövek a gyógyszeres terápia történetében*, Dictum kiadó, Budapest, **2002**, 139-142.
- [22] Rogers, M. J.; Frith, J. C.; Luckman, S. P.; Coxon, F. P.; Benford, H. L.; Mönkkönen, J.; Auriola, S.; Chilton, K. M.; Russel, R. G. G. *Bone*, **1999**, *24*, 73-79.
- [23] Rogers, M. J.; Crockett, J. C.; Coxon, F. P.; Mönkkönen, J. *Bone*, **2011**, *49*, 34-41.
- [24] Bonefos<sup>®</sup> alkalmazási előirat  
([http://www.ogyi.hu/kiseroirat/ah/ah\\_0000015843\\_20111012085228.doc](http://www.ogyi.hu/kiseroirat/ah/ah_0000015843_20111012085228.doc))
- [25] Skelid<sup>®</sup> alkalmazási előirat  
([http://www.ogyi.hu/kiseroirat/ah/ah\\_0000015856\\_20080129130134.doc](http://www.ogyi.hu/kiseroirat/ah/ah_0000015856_20080129130134.doc))
- [26] Actonel<sup>®</sup> alkalmazási előirat  
([http://www.ogyi.hu/kiseroirat/ah/ah\\_0000021470\\_20130704092427.doc](http://www.ogyi.hu/kiseroirat/ah/ah_0000021470_20130704092427.doc))
- [27] Bonoste<sup>®</sup> alkalmazási előirat  
([http://www.ogyi.hu/kiseroirat/ah/ah\\_0000032137\\_2014\\_0206110902.doc](http://www.ogyi.hu/kiseroirat/ah/ah_0000032137_2014_0206110902.doc))
- [28] Bonviva<sup>®</sup> alkalmazási előirat ([http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000501/WC500052652.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000501/WC500052652.pdf))
- [29] Alendronát Richter alkalmazási előirat  
([http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=24077](http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=24077))
- [30] Zoledronsav Richter alkalmazási előirat  
([http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=87357](http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=87357))
- [31] Didronel alkalmazási előirat  
([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/017831s056lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017831s056lbl.pdf))
- [32] Aredia alkalmazási előirat  
([http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=15849](http://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=15849))
- [33] Kieczkowski, G. R.; Jobson, R. B.; Melillo, D. G.; Reinhold, D. F.; Grenda, V. J.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8310-8312.
- [34] Nguyen, L. M.; Niesor, E.; Bentzen, C. L. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1426-1433.
- [35] Grün, A.; Molnár, G. I.; Bertók, B.; Greiner, I.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.*, **2009**, *20*, 350-354.
- [36] Keglevich, G.; Grün, A.; Molnár, I. G.; Greiner, I. *Heteroatom Chem.*, **2011**, *22*, 640-648.
- [37] Kruse, L. I.; Shah, V. P. US 5204336, **1993**.
- [38] Kosolapoff, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1500-1501.

- [39] Magnin, D. R.; Dickson, J. K.; Logan, J. V.; Lawrence, R. M.; Chen, Y.; Sulsky, R. B.; Ciosek, C. P.; Biller, S. A.; Harrity, T. W.; Jolibois, K. G.; Kunselman, L. K.; Rich, L. C.; Slusarchyk, D. A. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2596-2605.
- [40] Teulade, M.-P.; Savignac, P.; Aboujaoude, E. E.; Lietge, S.; Collignon, N. J. *Organomet. Chem.*, **1986**, *304*, 283-300.
- [41] Keglevich, G.; Grün, A.; Aradi, K.; Garadnay, S.; Greiner, I. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2744-2746.
- [42] Keglevich, G.; Grün, A.; Kovács, R.; Koós, K.; Szolnoki, B.; Garadnay, S.; Neu, J.; Drahos, L.; Greiner, I. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2012**, *9*, 345-351.
- [43] Keglevich, G.; Grün, A.; Kovács, R.; Garadnay, S.; Greiner, I. *Curr. Org. Synth.*, **2013**, *10*, 640-644.
- [44] Kovács, R.; Németh, O.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. *Heteroatom Chem.*, **2014**, *25*, 186-193.
- [45] Grün, A.; Kovács, R.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2015**, *12*, 253-258.
- [46] Zeevaart, J. R.; Mbianda, X. Y.; Szűcs, Z. WO2013/005154, **2013**.
- [47] Alanne, A. L.; Hyvönen, H.; Lahtinen, M.; Ylisirniö, M.; Turhanen, P.; Kolehmainen, E.; Peräniemi, S.; Vepsäläinen, J. *Molecules*, **2012**, *17*, 10928-10945.
- [48] Migianu-Griffoni, E.; Chebbi, I.; Kachbi, S.; Monteil, M.; Sainte-Catherine, O.; Chaubet, F.; Oudar, O.; Lecouvey, M. *Bioconjugate Chem.*, **2014**, *25*, 224-230.
- [49] Kieczkowski, G. R.; Melillo, D. G.; Jobson, R. B. US4922007, **1990**.
- [50] Benyettou, F.; Rezgui, R.; Ravaux, F.; Jaber, T.; Blumer, K.; Jouiad, M.; Motte, L.; Olsen, J.-C.; Platas-Iglesias, C.; Magzouba M.; Trabolsi, A. *J. Mater. Chem. B*, **2015**, *3*, 7237-7245.
- [51] Gref, R.; Agostoni, V.; Daoud-Mahammed, S.; Rodriguez-Ruiz, V.; Malanga, M.; Jicsinszky, L.; Horcajada-Cortes, P.; Serre, C. WO2013/178954, **2015**.
- [52] Neu, J.; Fischer, J.; Fodor, T.; Törley, J.; Gizur, T.; Lévai, S.; Demeter, Á.; Perényi, É. WO2004/067541, **2004**.
- [53] Guangyu, X.; Yuyuan, X.; Xihan, W. *Org. Prep. Proc. Int.*, **2004**, *36*, 185-187.
- [54] Koftis, T. V.; Menisiou, A.; Soni, R. R. WO2012/007021, **2012**.
- [55] Bolugoddu, V.; Dahyabhai, J. L.; Kammili, R. V.; More, Y. P.; Thakur, P. WO2008/14510, **2008**.
- [56] Garadnay, S.; Grün, A.; Keglevich, G.; Neu, J. WO2012/107787, **2012**.

- [57] Bhimavarapu, S. R.; Bolugoddu, V. B.; Donthula, A.; Elati, C. S. R. R.; Sait, S.; Tondepu, N.; Vakamudi, V. P. S. N. WO2009/3001, **2008**.
- [58] Krueger, F.; Bauer, L.; Michel, W. DE2130794, **1973**.
- [59] Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y.; Dyaglova, N. M.; Polikarpov, Y. M.; Shcherbakov, B. K.; Bel'skii, F. I. *B. Acad. Sci. USSR CH+*, **1978**, 27, 374-377.
- [60] Blum, H.; Worms, K.-H. US4054598, **1977**.
- [61] Padioukova, N.; Mikhailov, S.; Dixon, H. B. F.; Tzeitline, G. US6750340, **2004**.
- [62] Lerstrup, K.; Preikschat, H. F.; Fischer, E. WO2008/58722, **2008**.
- [63] Pulla, R. D.; Usharani, V.; Venkaiah, C. N. WO2007/13097, **2007**.
- [64] Kubela, R.; Tao, Y. US5908959, **1999**.
- [65] Lladó, J. B.; Lista, E. P.; Miguel, M. C. O. US6573401, **2003**.
- [66] Rao, D. R.; Kankan, R. N.; Ghagare, M. G. CA2652420, **2008**.
- [67] Aronhime, J.; Lifshitz-Liron, R. CA2530193, **2005**.
- [68] Pulla, R. M.; Usha, R. V.; Venkaiah, C. N. WO2005/63717, **2005**.
- [69] Jaeggi, K. A.; Widler, L. US4939130, **1990**.
- [70] Pandey, S. C.; Ram, K.; Singh, M. K.; Thaper, R. K.; Dubey, S. K. WO2006/51553, **2006**.
- [71] Saxena, R.; Jain, A. K.; Srinivasan, C. V.; Wadhwa, L. WO2007/132478, **2007**.
- [72] Lee, A. G. US2005/65117, **2005**.
- [73] Zhoua, L.-S.; Yanga, K. W.; Fenga, L.; Xiaoa, J.-M.; Liua, C.-C.; Zhanga, Y.-L.; Crowder, M. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 949-954.
- [74] Serrano, J. P.; Illado, J. B. US2008/194525, **2008**.
- [75] Mustafa, D. A.; Kashemirov, B. A.; McKenna, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2285-2287.
- [76] Patel, V. M.; Chitturi, T. R.; Thennati, R. WO2005/44831, **2005**.
- [77] Singh, G. P.; Jadhav, H. S.; Maddireddy, N. V.; Srivastava, D. WO2007/10556, **2007**.
- [78] Lenin, R.; Raju, R. M.; Rao, D. V. N. S.; Ray, U. K. *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 1624-1629.
- [79] Qua, Z.; Chena, X.; Qub, C.; Qua, L.; Yuanc, J.; Weia, D.; Lia, H.; Huang, X.; Jianga, Y.; Zhao, Y. *Int. J. Mass.*, **2010**, 295, 85-93.
- [80] Lidor-Hadas, R.; Lifshitz, R. US6201148, **2001**.
- [81] Parthasaradhi, R. B.; Rathnakar, R. K.; Muralidhara, R. D.; Subash, C. D. K.; Vamsi, K. B. WO2013/179305, **2013**.

- [82] Balasubramaniam, R.; Polsani, P. R.; Tammireddy, G. N. WO2009/93258, **2009**.
- [83] Reddy, V. V. R. M. K.; Chintamani, U. S.; Udaykiran, D.; Madhusudhan, G.; Mukkanti, K. *Indian J. Chem. Sect. B*, **2010**, *49*, 1257-1260.
- [84] Pulla, R. M.; Usharani, V.; Venkaiah, C. N. WO2007/74475, **2007**.
- [85] Grassi, S.; Volante, A. WO2005/63779, **2005**.
- [86] Yadav, R. P.; Shaikh, Z. G.; Mukarram, S. M. J.; Kumar, Y. WO2007/69049, **2007**.
- [87] Cazer, F.; Cramer, W.; Billings, D.; Parry, G. US2001/041690, **2001**.
- [88] Balasubramaniam, R.; Polsani, P. R.; Tammireddy, G. N. WO2009/34580, **2009**.
- [89] Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 971–974.
- [90] Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Appl. Catal., A*, **2010**, *373*, 1-56.
- [91] Zhang, Q.; Zhang, S.; Deng, Y. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2619-2637.
- [92] De Ferra, L.; Turchetta, S.; Massardo, P.; Casellato, P. WO2003/093282, **2003**.
- [93] Hao, E.; Jiang, X.; Liu, Y.; Zhang, Q.; Wang, D.; Xie, M.; Wang, H.; Guo, H.; Li, G. CN104558028, **2015**.
- [94] Hao, E.; Jiang, X.; Liu, Y.; Zhang, Q.; Wang, D.; Xie, M.; Wang, H.; Guo, H.; Li, G. CN104610357, **2015**.
- [95] Divvela, S. R. V. N.; Dandalaa, R.; Narayanana, G. K. A. S. S.; Lenina, R.; Sivakumarana, M.; Naidub, A. *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 4359-4365.
- [96] Mandava, V. N. B.; Setty, R. K. S.; Manne, N. US2007/142636, **2007**.
- [97] Danda, S. R.; Garimella, N. K. A. S. S.; Divvela, S. R. V. N.; Dandala, R.; Meenakshisunderam, S. US2007/173645, **2007**.
- [98] Vinayak, G. G.; Vinay, K. S.; Manoj, M. G.; Rekha, M. A. WO2008/04000, **2008**.
- [99] Pandey, S. C.; Haider, H.; Saxena, S.; Singh, M. K.; Thaper, R. K.; Dubey, S. K. US2009/312551, **2005**.
- [100] Kumar, N. P.; Singare, D.; Pradhan, N. S.; Valgeirsson, J. US2010/317859, **2007**.
- [101] Yanvarev, D. V.; Korovina, A. N.; Usanov, N. N.; Kochetkov, S. N. *Russ. J. Bioorganic Chem.*, **2012**, *38*, 224-229.
- [102] Ham, W. H.; Jung, Y. H.; Oh, C. Y.; Lee, K. Y.; Kim, Y. H. US5792885, **1998**.
- [103] Telang, R. B.; Kumar, R.; Tavhare, A. M. WO2009/50731, **2009**.
- [104] Senthilkumar, U.; Arulmoli, T.; Lakshmipathi, V.; Rao, S. US2007/066569, **2007**.
- [105] Senthilkumar, U.; Arulmoli, T.; Lakshmipathi, V.; Rao, S. WO2008/35131, **2008**.
- [106] Gibson, A. M.; Mendizabal, M.; Pither, R.; Pullan, S. E.; Griffiths, V.; Duncanson, P. US6534488, **2003**.
- [107] Deshpande, P. B.; Luthra, P. K. US7439385, **2006**.

- [108] Egorov, M.; Aoun, S.; Padrines, M.; Redini, F.; Heymann, D.; Lebreton, J.; Mathé-Allainmat, M. *European J. Org. Chem.*, **2011**, 35, 7148-7154.
- [109] Adiyaman, M.; Keskin, H.; Karliga, B. WO2007/68678, **2007**.
- [110] Eiermann, U.; Junghans, B.; Knipp, B.; Sattelkau, T. US2006/172976, **2006**.
- [111] Baetz, F.; Junghans, B. US2006/094898, **2006**.
- [112] Junghans, B. US2008/255386, **2008**.
- [113] Kas, M.; Benes, M.; Pis, J. US2010/130746, **2010**.
- [114] Samsel, E. G.; Wu, T-C. WO2007/109542, **2007**.
- [115] Bartl, J. US2010/010258, **2010**.
- [116] Baptista, J.; Mendes, Z. WO2008/56129, **2008**.
- [117] Aslan, T.; Kocak, E. WO2013/109198, **2013**.
- [118] Havlicek, J.; Jirman, J.; Karliga, B. EP2180003, **2010**.
- [119] Avhar-Maydan, S.; Gilboa, E.; Koltai, T.; Lifshitz-Liron, R. WO2007/127249, **2007**.
- [120] Lecouvey, M.; Leroux, Y. *Heteroatom Chem.*, **2000**, 11, 556-561.
- [121] Turhanen, P. A.; Ahlgren, M. J.; Järvinen, T.; Vapsäläinen, J. J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **2001**, 170, 115-133.
- [122] Brooks, B. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1912**, 34, 492-499.
- [123] Cade, J. A.; Gerrard, W. *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2030-2034.
- [124] Lucas, H. J.; Pressman, D. *Principles and practice in organic chemistry*, J. Wiley, **1949**, 268.
- [125] Valitova, L. A.; Popova, E. V.; Ibragimov, Sh. N.; Ivanov, B. E. *Russ. Chem. B.*, **1990**, 39, 366-370.
- [126] Troev, K.; Todorov, P.; Naydenova, E.; Mitova, V.; Vassilev, N. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **2013**, 188, 1147-1155.
- [127] Alovitdinov, A. B.; Khamrakulov, G. B.; Khalmukhamedova, M. V.; Agzamov, T. *A. Russ. J. Gen. Chem.*, **1996**, 66, 788-790.
- [128] Kaspárek, F. *Monatsh. Chem.*, **1968**, 99, 2016-2023.
- [129] Dyer, J. K. US3366675, **1968**.
- [130] Quimby, O. T. US3366677, **1968**.
- [131] Rogovin, L.; Brawn, D. P.; Kalberg, J. N. US3400147, **1968**.
- [132] Prentice, J. B.; Quimby, O. T.; Grabenstetter, R. J.; Nicholson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6119-6124.
- [133] Henkel & Cie GMBH, BE619620, **1963**.
- [134] Monsanto Company, FR1521962, **1968**.

- [135] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 03 6.0*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2009**.
- [136] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648-5652.
- [137] Ruel, R.; Bouvier, J. P.; Young, R. N. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5209-5213.
- [138] Divvela, V. N.; Srinivasa R.; Ramesh, D.; Racha, L.; Meenakshisunderam, S.; Sripelly, S.; Andra, N. *Arkivoc*, **2007**, *14*, 34-38.

## 8.2. INTERNETRŐL SZÁRMAZÓ ÁBRÁK FORRÁSAI

- [Á1] <https://beyondthedish.wordpress.com/2015/07/24/genetically-engineered-stem-cells-to-treat-osteoporosis-in-mice/>
- [Á2] <https://mpnforum.com/blood-and-bone-the-factory-floor/>
- [Á3] <https://www.zm-online.de/archiv/2008/24/zahnmedizin/tumor-und-osteoporose-soll-der-zahnarzt-bei-bisphosphonatgabe-verfahren/>

## NYILATKOZAT

Alulírott Sőregi-Nagy Dávid Illés kijelentem, hogy ezt a doktori értekezést magam készítettem és abban csak a megadott forrásokat használtam fel. Minden olyan részt, amelyet szó szerint, vagy azonos tartalomban, de átfogalmazva más forrásból átvettem, egyértelműen, a forrás megadásával megjelöltem.

Budapest, 2019.02.24.

.....  
Sőregi-Nagy Dávid Illés