

# Szén-13 és szén-14 izotópokkal jelzett, optikailag aktív aminosavak szintézise

KOLTAI Ernő\*, SIMON János, ALEXIN András és FAIGLNÉ BIRKÁS Erzsébet

*Izotóp Intézet Kft. Szintézis üzletág, Konkoly-Thege Miklós út, 29-33, 1121 Budapest, Magyarország*

## 1. Bevezetés

A modern szerves kémia egyik legizgalmasabb területe az optikailag aktív vegyületek szintézise, ezen belül is az aszimmetrikus szintézisek. Külön fejezetet érdemel az optikailag aktív aminosavak szintézise, még akkor is, ha a legtöbb természetes aminosav legolcsóbb előállítását módszere fehérjék hidrolízis-termékeinek feldolgozása, hiszen a *D* konfigurációjú és a nem-természetes aminosavakhoz csak szintézissel juthatunk el. A téma sok kutató érdeklődését felkeltette, hiszen 1989-ben már Robert M. Williams<sup>1</sup> egy könyvben foglalta össze az addigi eredményeket. A sors fintora, hogy közvetlenül Williams könyvének megjelenése után publikálta W. Oppolzer azt a módszert,<sup>2</sup> amely azóta a legalkalmasabbnak bizonyult optikailag aktív aminosavak előállítására, és gyakorlatilag teljesen kiszorította az egyéb módszereket. Izotópokkal jelzett, optikailag aktív aminosavakat ma már szinte kizárólag ezzel a módszerrel állítanak elő.

## 2. Optikailag aktív, jelzett aminosavak előállításának lehetőségei

Optikailag aktív, jelzett aminosavak előállítására négy lehetőség kínálkozik:

a) fehérje-hidrolizátumok szétválasztása. Ez jelzett aminosavak előállítására is alkalmas, ha <sup>13</sup>C-, illetve <sup>14</sup>C-izotópot tartalmazó szén-dioxid atmoszférában tenyésztett algatenyészetek hidrolizátumát használják. Ezzel a módszerrel azonban csak „ipari” méretekben érdemes foglalkozni, hiszen „célzott” aminosavak előállítása így nem gazdaságos.

b) racém aminosavak előállítása szintézissel, majd ezek resolválása. Ez a módszer mindig versenytársa az aszimmetrikus szintéziseknek és mérlegelni kell az előnyeit és hátrányait, de a resolválás kis mennyiségek esetén gyakran problematikus, és mivel ilyenkor az anyag jó esetben is feleződik, a termelések általában elmaradnak az aszimmetrikus szintéziséké mögött.

c) természetes, már kiralitáscentrummal rendelkező, nem jelzett aminosavak tovább építése, és közben a jelzett atom bevitel. Pl. ornitin átalakítása argininé,<sup>3</sup> homocisztein metilezése metioninná, vagy szerin átalakítása aszparaginsavvá.<sup>4</sup> Ezeknek a szintéziseknek hátránya, hogy a jelzett atom gyakran metabolikusan instabil helyre épül be, viszont a jelzés egyszerűsége feltétlenül mellettük szól.

d) aszimmetrikus szintézisek. Ez feltétlenül a leg-elegánsabb módszer, és ma már szinte minden aminosavra kidolgoztak

ilyen módszert, bár ezek közül néhány meglehetősen bonyolult.

### 2.1. Aszimmetrikus szintézisek királis irányító-csoporttal

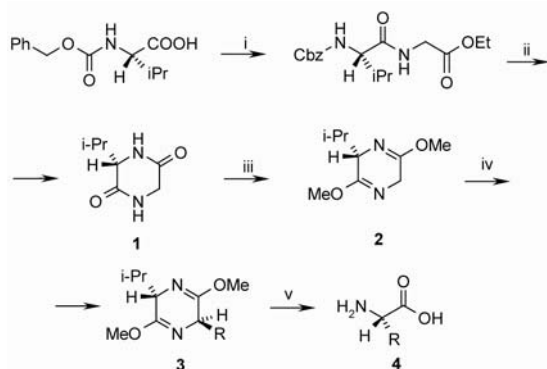
Aszimmetrikus reakciók akkor mennek végbe, amikor az átalakítandó molekula már tartalmaz egy királis centrumot, és ez a csoport hatással van a reakció során kialakuló új, kiralitáscentrum konfigurációjára. Ha a molekula nem tartalmaz ilyen csoportot, és az aminosavaknál (kivéve a threonint) ez a helyzet, akkor egy királis irányító csoportot kell a molekulához csatolni. A királis irányító csoportnak sokféle igényt kell kielégítenie: erős irányító hatással kell rendelkeznie, kapcsolását és eltávolítását könnyen, jó termeléssel lehessen elvégezni, legyen lehetőleg olcsó és regenerálható. Ezek után nem lehet csodálni, hogy igen sokféle csoportot próbáltak ki, több-kevesebb sikerrel.<sup>1</sup> Az aminosavak szintézisének két ilyen reagens vált be: a valin (Schöllkopf módszer) és a kámforszultám (Oppolzer-reagens).

Az aszimmetrikus aminosavsintézisek különös fontossággal bírnak izotóppal (elsősorban <sup>15</sup>N-, <sup>13</sup>C- és <sup>14</sup>C-izotóppal) jelzett anyagok előállításánál. Ezen a területen az a gazdasági hátrány sem játszik szerepet, hogy a királis reagensek ára elég magas, mert a jelzett anyagok ára ezt többszörösen felülmúlja. Mindezen előnyök ellenére e témakörben megjelent publikációk száma elég kicsi, ezek is szinte kizárólag a stabil izotópokkal végzett szintéziseket tárgyalják. Ennek oka az lehet, hogy az ily módon előállított, jelzett aminosavak alapanyagok, kereskedelmi cikkek, többnyire eladási céllal készülnek, ezért előállításuk know-how-ját az ilyen szintéziseket végző laboratóriumok nem szívesen adják ki. A <sup>14</sup>C-izotóppal jelzett aminosavsintézisek különben azért is ritkák, mert a nagyhatású peptidgyógyszerek vizsgálatához a <sup>14</sup>C-izotóppal elérhető aktivitások nem elegendőek az elérhető viszonylag alacsony fajlagos aktivitás miatt.

#### 2.1.1. A Schöllkopf módszer<sup>5</sup>

A Schöllkopf módszer (1. ábra) azon alapul, hogy glicinből és valinból egy ciklopeptidet készítenek (1), ezt enolizálják (2), majd butil-lítiummal metallálják és a megfelelő alkil-halogeniddal (főként joddal) alkilezik (3), végül a ciklopeptid hidrolízisével kapják a kívánt aminosavat (4). Ezt a módszert jelzett aminosavak előállításánál ritkán alkalmazzák, mert az Oppolzer módszerek teljesen kiszorították.

\* Tel.: +36 13910849, Fax: +36 1 3959247, e-mail: synthesis@izotop.hu



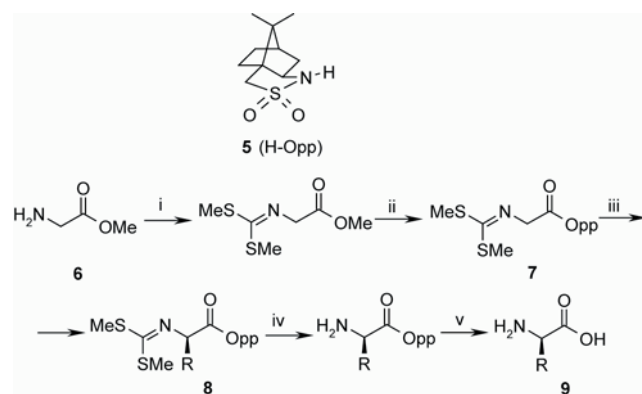
**1. Ábra.** Optikailag aktív aminosavak szintézise Schöllkopf módszerével  
 i = 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluorobóramid (TBTU); ii =  $H_2$ /Pd, ciklizálás; iii =  $Me_3O^+BF_4^-$ ; iv = BuLi, RI; v = hidrolízis.

### 2.1.2. Az Oppolzer módszer<sup>2</sup>

Oppolzer módszerei a kámforszultámat (Oppolzer-reagens, **5**) használják királis védőcsoportként. Ennek előnye, hogy mindkét antipódja kapható (igaz, meglehetősen borsos áron, viszont a nem túlságosan drága kámforszulfonsavból egy négylépéses szintézissel laboratóriumban is elő-állítható), valamint a szintézis végén elég jól regenerálható.

A módszernek két változata ismert: a régebbinél az Oppolzer-reagenst (**5**) egy megfelelően védett (az  $-NH_2$  csoportnak mindkét hidrogénjét helyettesíteniük kell) glicinhez (**7**) kapcsolják, majd ezt a reagenst szubsztituálják a megfelelő oldalláncsal.<sup>6</sup> (2. ábra). A módszer akkor előnyös, ha a jelzett szénatomot az oldallánc tartalmazza, mert a megfelelően védett intermediert (**7**) elég hosszadalmas szintézissel lehet csak előállítani. Ezzel a módszerrel állítottunk elő *L*- és *D*-[3-<sup>14</sup>C] fenilalanint.<sup>7</sup>

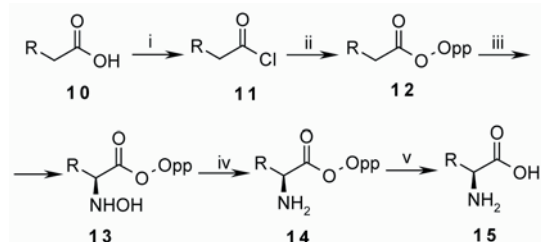
A másik módszer esetén az előállítani kívánt aminosavnak megfelelő karbonsavat kapcsolják az Oppolzer-reagenshez, majd ezt aminálják.<sup>8</sup> Ez a módszer egy speciális reagens (1-klór-1-nitrozo-ciklohexán) használatát<sup>9</sup> követeli meg. Ezzel hidroxiamináljuk, majd a hidrox-aminosavat redukálva, és a védőcsoportokat eltávolítva kapjuk az aminosavat (3. ábra). Ez a módszer elsősorban gerincben jelzett aminosavak előállítására alkalmas. Az 1-klór-1-nitrozo-ciklohexánt in situ kell előállítani.



**2. Ábra.** Optikailag aktív aminosavak szintézise Oppolzer glicines módszerével.<sup>8</sup>

i =  $CS_2$ , NaOH, MeI, majd NaOH, MeI,  $CH_2Cl_2$ , 25 °C; ii = **5**, trimetil-alumínium, THF; iii = BuLi, TMEDA, THF, azután RI; iv = 0,5 n HCl; v = 1n LiOH, végül ioncserélő.

Laboratóriumban ezzel a módszerrel készítettünk *L*-[1-<sup>14</sup>C]valint 60%-os termeléssel ([1-<sup>14</sup>C]izovalériánsavra számolva).



**3. Ábra.** Optikailag aktív aminosavak szintézise Oppolzer karbonsavas módszerével.

i = ftaloil-diklorid; ii = NaH, HOpp; iii =  $NaN(SiMe_3)_2$ , 1-nitrozo-1-klór-ciklohexán, THF, -78 °C; iv = Zn, 1n HCl, ecetsav, 0 °C, 48 óra; v = 1n LiOH, 0 °C, 2 óra.

Jelzéstechnikai szempontból a Schöllkopf és a glicines Oppolzer módszer elsősorban az oldalláncban jelzett aminosavak, míg a karbonsavas Oppolzer módszer a gerincben jelzett aminosavak jelzésére alkalmas. Természetesen a két előbbi módszer is alkalmas a gerincjelzésre, de a megfelelő jelzett prekursorok (**2**, ill. **7**) előállítása elég körülményes, és a hozam is elég alacsony.

### 2.1.3. A Schöllkopf és az Oppolzer módszerekkel elő-állított termékek optikai tisztaságának összehasonlítása

A Schöllkopf és a glicines Oppolzer módszer összehasonlítását Lankiewicz és munkatársai<sup>10</sup> végezték el, és azt találták, hogy a két módszer termelése nagyjából azonos volt, így <sup>13</sup>C-izotóppal jelzett glicinből 32%, ill. 34%-os termeléssel állítottak elő jelzett leucint. A két módszer közötti alapvető különbség, hogy míg a Schöllkopf módszer esetén a termék ee-értéke 97-98 % volt, addig az Oppolzer módszer esetén 99,5% feletti ee-értékeket kaptak. Ez a különbség nem az alkilezési reakció sztereoselektivitásából ered, az mindkét esetben nagyjából azonos. A Schöllkopf módszer esetén az alkilezett termék (**3**) olaj, addig az Oppolzer-termék (**8**) kristályos, és az ee-érték ennek átkristályosításával emelhető.

Ezekkel a módszerekkel az alábbi *L*-aminosavakat (illetve ezeknek védett származékait) állították elő: leucin,<sup>10</sup> alanin,<sup>10</sup> fenilalanin,<sup>10,7</sup> tirozin.<sup>10</sup>

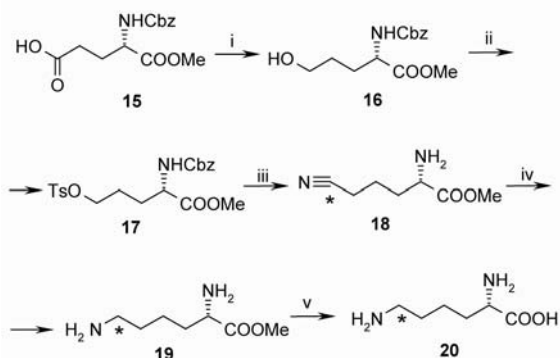
A karbonsavas Oppolzer módszer gerincben, különösen a karboxilcsoportján jelzett aminosavak előállítására előnyös, mivel az ezeknek megfelelő karbonsavak könnyen előállíthatók és kapcsolhatók az Oppolzer-reagenshez, további védelemre nincs szükség. Az előállított aminosavak optikai tisztasága (ee) minden tisztítás nélkül 97-99 %, ha valamelyik közti terméket átkristályosítjuk, vagy kromatografáljuk, 99 % fölé emelhető.<sup>11</sup> Ezzel a módszerrel a következő jelzett aminosavakat állították elő: alanin,<sup>11</sup> valin,<sup>11</sup> leucin<sup>11</sup> és fenilalanin.<sup>11</sup>

### 2.1.4. Speciális módszerek

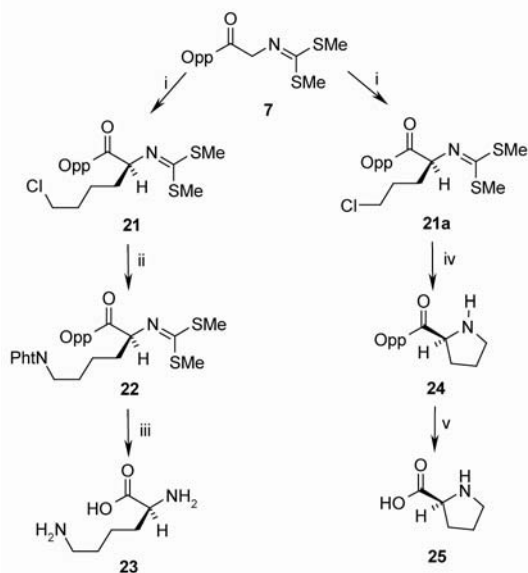
#### 2.1.4.1. <sup>13</sup>C-jelzett lizin szintézise

Az oldalláncban funkciós csoportot viselő aminosavak és a prolin előállítása bonyolultabb feladat. Gyakran

természetes aminosavak átalakításával juthatunk el a kívánt aminosavhoz: erre példa a [6-<sup>13</sup>C]lizin (**20**) szintézise<sup>12</sup> (4. ábra), amely glutaminsavból indul és 55%-os termeléssel adja a kívánt terméket. A szintézis hátránya, hogy a jelzetlen alapvegyület (**17**) előállítása elég bonyolult.



**4. Ábra.** <sup>13</sup>C-jelzett lizin szintézise (\*: <sup>13</sup>C-jelzés pozíciója).  
i = ClCOOEt, NEt<sub>3</sub>, THF, NaBH<sub>4</sub>, term.: 60%; ii = TsCl, piridin, term.: 84%; iii = Na<sup>13</sup>CN, DMF, term.: 55%; iv = H<sub>2</sub>, PtO, term.: 100%; v = 6n HCl, term.: 100%.



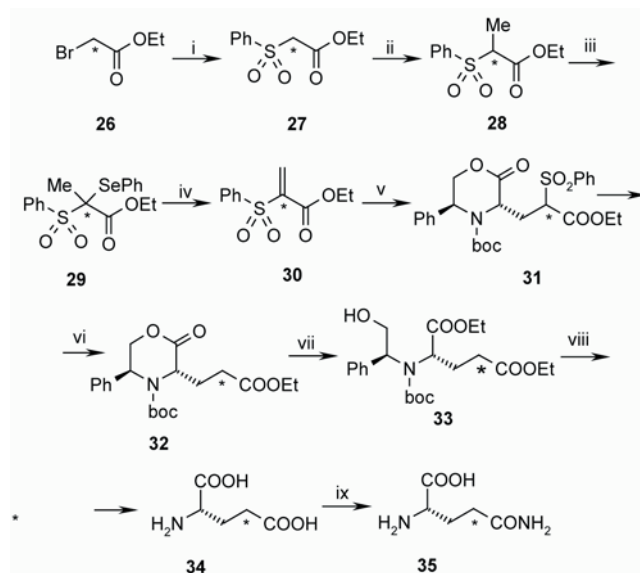
**5. Ábra.** <sup>13</sup>C-jelzett lizin és prolin szintézise.  
i = n-BuLi, HMPA, THF, -78 °C, azután 1-jód-4-klór-bután, ill. 1-jód-3-klór-propán; ii = K-ftálimid, DMF, 80 °C, 12 óra; iii = 1n HCl, THF, azután LiOH, víz, THF, majd 3n HCl, 100 °C, 48 óra; iv = 1n HCl, THF, 25 °C, 26 óra; v = 1n LiOH, THF, 3,5 óra 25 °C.

#### 2.1.4.2. <sup>13</sup>C-jelzett lizin és prolin szintézise

Egy másik, jelzett lizin és prolin előállítására alkalmas módszert az 5. ábra mutat.<sup>13</sup> Ez a már régebről ismert **7** vegyületből indul ki (amelyet többféleképpen is jeleztek), ezt 1-jód-4-klór-butánnal, illetve 1-jód-3-klór-propánnal alkilezték, majd az így kapott **21** intermediert ftálimiddel reagáltatva, majd hidrolizálva lizinné (**23**) alakították (termelés 32%), míg a hasonlóan készült **21a** intermediert 0,5 n sósavval kezelve prolinná (**25**) ciklizálták 62%-os termeléssel (5. ábra).

#### 2.1.4.3. <sup>13</sup>C-jelzett L-glutaminsav és L-glutamin előállítása

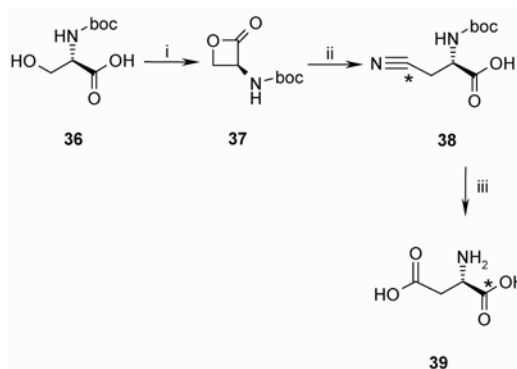
Természetesen más módszerekkel is lehet optikailag aktív aminosavakat előállítani, erre példa az *L*-[4-<sup>13</sup>C]glutaminsav (**34**) és az *L*-[4-<sup>13</sup>C]glutamin (**35**) előállítása a Dellaria oxacinon<sup>14</sup> sztereoselektív Michael-addíció-jával<sup>15</sup> (6. ábra). Ennek a szintézisnek a hosszú reakciósor és a mérsékelt hozamok miatt inkább csak elméleti jelentősége van.



**6. Ábra.** <sup>13</sup>C-jelzett *L*-glutaminsav és *L*-glutamin előállítása Dellaria oxacinon sztereoselektív Michael-addíció-jával.  
i = PhSO<sub>2</sub>Na, DMF, 3 nap 25 °C, 78%; ii = NaH, MeI, THF, 0 °C, 69%; iii = NaH, PhSeBr, THF, HMPA, 0 °C, 88%; iv = H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 15 perc, 100%; v = Dellaria oxacinon, NaHMDS, THF, -78 °C, 1 óra, 49%; vi = SmI<sub>2</sub>, THF, metanol, 0 °C, 1 óra, 65%; vii = HCl, etanol, 85 °C, 18 óra; viii = PdO, etanol, 49%.

#### 2.1.4.4. <sup>13</sup>C-jelzett L-aszparaginsav előállítása

<sup>13</sup>C-jelzett aszparaginsavat jelzetlen *L*-szerinből kiindulva állítottak elő<sup>16</sup>. Boc-*L*-szerint laktonná alakították, majd a laktongyűrűt K<sup>13</sup>CN-dal hasították és sósavval hidrolizálva kapták az *L*-[4-<sup>13</sup>C]aszparaginsavat (7. ábra).



**7. Ábra.** <sup>13</sup>C-jelzett *L*-aszparaginsav előállítása.  
i = Ph<sub>3</sub>P, THF, DMAD, -78 °C, term.: 55%; ii = K<sup>13</sup>CN, DEAD, dimetil-szulfoxid, 18-19 °C; iii = 6n HCl, reflux, 10 óra.

### 2.1.4.5. $^{13}\text{C}$ -jelzett *L*-szerin előállítása bioszintetikus úton

$^{13}\text{C}$ -jelzett *L*-szerint bioszintetikus úton állítottak elő<sup>17</sup> jelzett glicinből, illetve metanolból 45%-os, illetve 30%-os termeléssel hidroximetiltranszferáz enzim segítségével. Az eljárás gazdaságosságát javítja, hogy a be nem épült kiinduló anyagok jelentős része visszanyerhető.

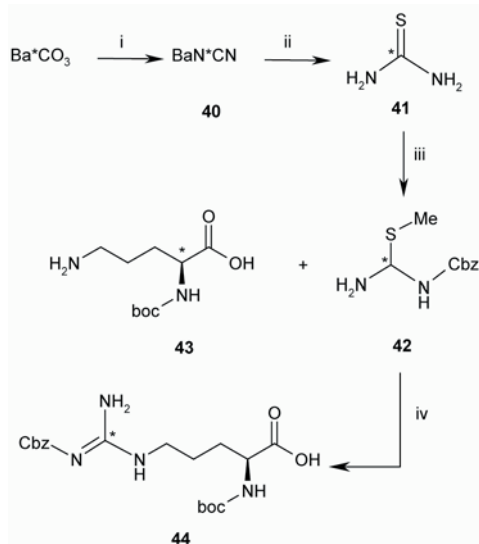
Az így előállított  $^{13}\text{C}$ -jelzett szerin több más jelzett aminosav alapanyaga lehet: a már említett aszparaginsavé, valamint enzimatiszintetikus úton ciszteint<sup>18</sup> és triptofánt<sup>19</sup> lehet készíteni belőle (mindkettőt triptofán szintetáz enzim segítségével), benzilmerkaptán, ill. indol hozzáadásával.

### 3. $^{14}\text{C}$ -izotóppal jelzett aminosavak szintézise

Mint láhattuk, szinte az összes aminosav jelzését megoldották  $^{13}\text{C}$ -izotóppal, viszont a  $^{14}\text{C}$ -izotóppal történő jelzések irodalma roppant szegényes, mindössze három közlemény lelhető fel, ezek közül kettő korábbi munkánk eredménye. A legrégebbi az *L*- $\alpha$ -*boc*- $\omega$ -Cbz-[guanidin- $^{14}\text{C}$ ]arginin (**44**)  $\alpha$ -*boc*-ornitinből (**43**) kiinduló jelzése<sup>3</sup> (8. ábra).

Ismert módon<sup>22</sup> [ $^{14}\text{C}$ ]tiokarbamidot (**41**) állítottunk elő, ezt metileztük, majd benziloxi-karbonil-szukcinimiddel kezelve *S*-metil-*N*-Cbz-[ $^{14}\text{C}$ ]tiokarbamidot (**42**) kaptunk, amely  $\alpha$ -*boc*-ornitinnel (**43**) reagáltatva a további szintézisnek megfelelő módon védett arginint (**44**) szolgáltatott 67%-os termeléssel (Ba $^{14}\text{CO}_3$ -ra számolva).

A másik két közlemény az *L*-, illetve *D*-fenilalanin jelzését írja le.



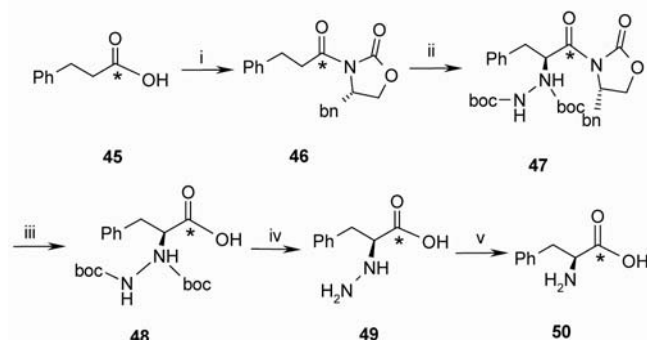
**8. Ábra.** *L*- $\alpha$ -*boc*- $\omega$ -Cbz-[guanidin- $^{14}\text{C}$ ]arginin szintézise  $^{14}\text{C}$ -jelzés pozíciója \*-gal jelölve.

i =  $\text{NH}_3$ , 800 °C, 6 óra; ii = vizes  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ , 85 °C, 20 óra;

iii =  $\text{Me}_2\text{SO}$ , 120 °C, 30 perc, majd Cbz-szukcinimid, víz, etanol, trietilamin, 20 perc, 25 °C; iv = etanol, víz, trietilamin, 1,5 óra reflux.

Lee és munkatársai az *L*-[1- $^{14}\text{C}$ ]fenilalanint (**50**) a karbonsavas Oppolzer módszerhez hasonló szintézissel állították elő<sup>20</sup> (9. ábra). Ők az Evans-reagenst ((4*S*)-

4-benzil-2-oxazolidinon) használták királis irányító csoportként és di-*tert*-butil-azodikarboxiláttal vitték be az aminocsoportot. Az *L*-[1- $^{14}\text{C}$ ]fenilalanin (**50**) termelése 33% volt Ba $^{14}\text{CO}_3$ -ra, és a termék királis HPLC szerint 1% *D*-izomert tartalmazott.

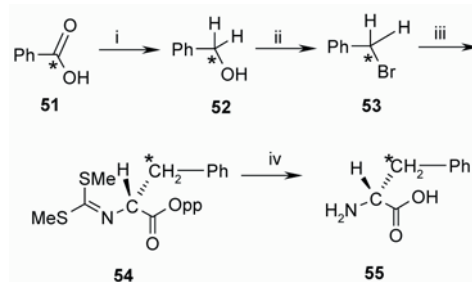


**9. Ábra.** *L*-[1- $^{14}\text{C}$ ]fenilalanin szintézise.

i = oxalil-diklorid, benzol, 55 °C, 4 óra, ezután litiált Evans-reagens, THF, -78 °C; ii = litium-diizopropilamid, THF, -78 °C, 30 perc, ezután BocN=Nboc, THF, -78 °C, 1 óra; iii = LiOH, víz, THF, 0 °C, 24 óra; iv = trifluoecetsav, diklórmetán, 4 óra 25 °C; v = Raney Ni, hidrogén (50 psi), izopropanol, 21 óra.

A másik, laboratóriumunkban kidolgozott eljárás<sup>7</sup> a glicines Oppolzer módszert alkalmazta a *D*-[3- $^{14}\text{C}$ ]fenilalanin előállításához (10. ábra). A könnyen előállítható [7- $^{14}\text{C}$ ]benzoesavat (**51**) [7- $^{14}\text{C}$ ]benzilalkohollá (**52**) redukáltuk, ezt [7- $^{14}\text{C}$ ]benzilbromiddá (**53**) alakítottuk, majd a 7 Oppolzer-reagenst ezzel acilezve kaptuk a védett fenilalanint (**54**), amelyről a védőcsoportokat eltávolítva a *D*-[3- $^{14}\text{C}$ ]fenilalanint (**55**) kaptuk.

Ezen az úton az *L*-[3- $^{14}\text{C}$ ]fenilalanint is előállítottunk (*R*)- illetve (*S*)-kámforszulfonsavból készült Oppolzer-reagenst alkalmazva. A termelés mindkét esetben 40% volt Ba $^{14}\text{CO}_3$ -ra számolva. Az anyag optikai tisztaságát Marfey módszerrel<sup>21</sup> HPLC-n, és ennek módosításával VRK-módszerrel is vizsgáltuk. A rossz izomer mennyisége mindkét esetben a kimutathatósági határ alatt volt, azaz ee > 99 %.

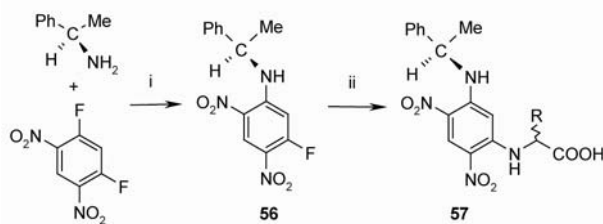


**10. Ábra.** *D*-[3- $^{14}\text{C}$ ]fenilalanin szintézise.

i = diazometán, majd  $\text{LiAlH}_4$  éterben; ii = cc.HBr, reflux, 1 óra; iii = 7, BuLi, THF, HMPA, -78 °C; iv = 1n HCl, majd 1n LiOH.

Az általunk előállított,  $^{14}\text{C}$ -izotóppal jelzett aminosavak optikai tisztaságának vizsgálatára kidolgozott, vékonyrétegkromatográfiás, módosított Marfey-módszer<sup>7</sup> (11. ábra) csaknem minden aminosav vizsgálatára alkalmas. A vizsgálni kívánt aminosavat vizes acetoneban oldottuk, trietilamin és a módosított Marfey-reagens (**56**) acetoneos oldatát adtuk hozzá, 30 percig állni hagytuk, majd a

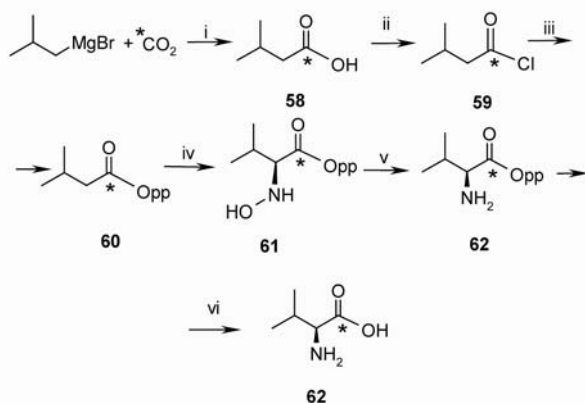
megfelelő szolvensben (leggyakrabban benzol – acetonitril – ecetsav 90:5:5) futtatva a *D*- és *L*-izomerek jól látható sárga, különvált foltokként jelentkeznek. *D*- és *L*-fenilalanin esetén az  $R_f$ -értékek 0,6 és 0,7 voltak. A módszer radioszkenneléssel kvantitatívvá tehető.



11. Ábra. A módosított Marfey-reagens.

i = dietiléter,  $\text{NaHCO}_3$ , víz, 30 perc, 25 °C, azután kromatográfia;  
ii = aminosav, aceton, 30 perc, azután kromatográfia.

A karbonsavas Oppolzer módszert az *L*-[1- $^{14}\text{C}$ ]valin (**63**) előállításánál (12. ábra) alkalmaztuk (ezt  $^{13}\text{C}$ -izotóppal történő jelzésre már előzetesen leírták<sup>11</sup>).



12. Ábra. *L*-[1- $^{14}\text{C}$ ]valin szintézise.

i = dietiléter, 25 °C; ii = ftálsav-diklorid, 120 °C, 1 óra, kidesztillálás.;  
iii = HOpp; MeLi, toluol, 25 °C, 16 óra; iv =  $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ ,  
1-klór-1-nitrozo-ciklohexán, THF, -78 °C, 10 perc;  
v = Zn, 1n HCl, ecetsav, 0 °C, 48 óra vi = 1n LiOH, THF, 0 °C, 2 óra.

Izovaleriánsavból (**58**) izovaleril-kloridot (**59**) készítettünk, majd ezt kapsoltuk az Oppolzer-reagenshez (**60**), amit nátrium bisz-trimetilszilil-amiddal metalláltunk, majd 1-nitrozo-1-klór-ciklohexánnal hidroxilamináltuk (**61**). A **61** vegyületet Zn-sósav eleggyel 0 °C-on redukáltuk, végül az Oppolzer-reagenst híg LiOH-dal hasítottuk le. Az anyag optikai tisztaságát a módosított Marfey módszerrel vizsgáltuk (szolvens benzol – acetonitril – ecetsav 20:1:1). *D*-izomer jelenlétét nem tudtuk detektálni, azaz ee > 99 %. Végül az *L*-[1- $^{14}\text{C}$ ]valint (**63**) boc-*L*-[1- $^{14}\text{C}$ ]valinként izoláltuk 55%-os termeléssel  $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ -ra számolva.

#### 4. Összefoglalás

Közleményünkben megkíséreltünk áttekintést adni az optikailag aktív aminosavak  $^{13}\text{C}$ - és  $^{14}\text{C}$ -izotópokkal történő jelzésének lehetőségeiről, és a legjobban

bevált, Oppolzer által bevezetett királis segítőcsoport, a kámforszultám alkalmazási lehetőségeiről, valamint egyes speciális esetekben jelzetlen aminosavak átalakításáról más jelzett aminosavakká. Láthatjuk, hogy amíg csaknem mindegyik aminosav  $^{13}\text{C}$ -izotóppal történő jelzését megoldották és leírták, addig a radioaktív  $^{14}\text{C}$ -izotóppal történő eljárások igen ritkák, de a stabil izotóppal történő jelzések több-kevesebb nehézséggel radioaktív jelzésre is adaptálhatók. Ezt két példával is illusztráltuk.

#### Hivatkozások

- Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*; Ed.; Pergamon Press: New York, **1989**
- Oppolzer, W. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241-1250.
- Koltai, E.; Bajusz, S.; Széll, E.; Zólyomi, G. *J. Labelled Compds.* **1987**, *24*, 659-665.
- Lodwig, S. N.; Unkefer, C. J. *J. Labelled Compds.* **1992**, *31*, 95-102.
- Schöllkopf, U. *Pure & Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799-1806.
- Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6009-6010.
- Koltai, E.; Alexin, A.; Ruttkai, Gy.; Tóth-Sarudy, É. *J. Labelled Compds.* **1998**, *41*, 977-982.
- Oppolzer, W.; Tamura, O.; Deerberg, J. *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 1965-1978.
- Müller, E.; Metzger, H.; Fries, D. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1449-1453.
- Lankiewicz, L.; Nyssé, B.; Fransson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, *1*, 2503-2510.
- Lodwig, S.N.; Unkefer, C. J. *J. Labelled Compds.* **1996**, *38*, 239-248.
- Sutherland, A.; Willis, C.L. *J. Labelled Compds.* **1996**, *38*, 95-102.
- Lodwig, S. N.; Unkefer, C. J. *J. Labelled Compds.* **1998**, *41*, 983-991.
- Dellaria, Jr. J. F.; Santarsiero, B. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3916-3926.
- Takatori, K.; Sakamoto, T.; Masihiro, K. *J. Labelled Compds.* **2006**, *49*, 445-453.
- Lodwig, S. N.; Unkefer, C. J. *J. Labelled Compds.* **1992**, *31*, 95-102.
- Unkefer, C. J.; et. al. *J. Labelled Compds.* **1991**, *29*, 781-790.
- Unkefer, C. J.; Hanners, J. L.; Ehler, D. S. *J. Labelled Compds.* **1991**, *29*, 1241-1247.
- Unkefer, C. J.; Lodwig, S. N. *J. Labelled Compds.* **1991**, *29*, 1247-1256.
- Lee, H. T.; Hicks, J. L.; Johnson, D. R. *J. Labelled Compds.* **1991**, *29*, 1065-1072.
- Marfey – Carlsbeg, P. *Res. Commun.* **1984**, *49*, 591-596.
- Bills, C. W.; Ronzio, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5510-5511.

#### Synthesis of optically active $^{13}\text{C}$ - and $^{14}\text{C}$ -labelled amino acids

This article gives a review about the possibility of the synthesis of the optically active  $^{13}\text{C}$ - and  $^{14}\text{C}$ -labelled amino acids. It shows the application of a very usable chiral auxiliary, the Oppolzer reagent, and in special cases the transformation of unlabelled amino acids to labelled ones. It can be seen that the labelling processes with  $^{13}\text{C}$ -isotope were described in the case of the most amino acids but the radiocarbon labelled ones are very rare. We showed, that the methods with stable isotopes can be adapted to radiocarbon.