ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225 271

(11) (B1)

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 09 03 82
(21) PV 1600-82

(51) Int. Cl.³ C 07 C 101/08

(40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 07 85

(75)
Autor vynálezu VILÍM JINDŘICH ing.CSc.
HETFLEJŠ JIŘÍ ing.DrSc., PRAHA

(54) Způsob asymetrické hydrogenace dehydroaminokyselin

Vynález se týká způsobu asymetrické hydrogenace dehydroaminokyselin katalysované komplexy přechodných kovů.

Je známo, že aminokyseliny lze obecně získat třemi způsoby:

1) separací z hydrolyzovaných proteinů,
2) fermentací a
3) chemickou syntézou, z níž zejména katalyzovaná asymetrická syntéza představuje významný technologický pokrok.

Je dále známo, že v přítomnosti komplexů přechodných kovů, které obsahují ve své koordinační sféře chirální ligandy, probíhají reakce prochirálních nenasycených sloučenin obsahujících C=C vazbu za tvorby enanciomerů, jež jsou tvořeny v množstvích významně se odlišujících od rovnovážné distribuce. Tento enancioselektivní proces byl uskutečněn i při přípravě aminokyselin hydrogenací α-enamidů karboxylových kyselin. Jako katalyzátory pro tuto reakci byly použity komplexy přechodných kovů VIII. skupiny, zejména rhodia a ruthenia s terciálními fosfiny jako ligandy obsahujícími chirální atom fosforu (NSR zveřej. spisy č. 2 210 938 a 2 456 937) nebo uhlíku, v tomto případě s chiralitou v substituentu připojeném k atomu fosforu (NSR zveřej. spis č. 2 161 200), chirální fosfinity a aminofosfiny (Aspects of Homogeneous

Catalysis, díl 4, str. 145-222, Riedel Co., Dordrecht 1981).

Výše uvedené katalytické systémy umožňují provést asymetrickou hydrogenaci s enanciomerním přebytkem v rozmezí 60 až 95 %. Dosud známé způsoby provedení reakce spočívají v tom, že se α-enamid karboxylové kyseliny, její ester nebo sůl rozpustí ve vhodném rozpouštědle a nechá reagovat s vodíkem v přítomnosti chirálního komplexu přechodného kovu. Směs enanciomerů vznikající touto reakcí se pak izoluje z reakční směsi odpařením rozpouštědla, převedením vzniklé aminokyseliny do vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu a oddělením vysráženého katalyzátoru filtrací; aminokyselina vyloučená z filtrátu jeho okyselením je pak vytřepána do organického rozpouštědla, obvykle etheru (J. Amer. Chem. Soc. 94, 6429 (1972)) nebo oddělena filtrací z roztoku a krystalována z alkoholu, výhodně methanolu (Homogeneous catalysis, díl II, str. 275-282). Ačkoliv při asymetrické hydrogenaci α-enamidů karboxylových kyselin lze v přítomnosti některých známých katalytických systémů dosáhnout enanciomerního přebytku v rozmezí 60 až 95 % za použití velmi výhodných reakčních podmínek (20 až 50 °C, normální nebo mírně zvýšený tlak vodíku), zřejmou nevýhodou dosud známých postupů je nezbytný několikastupňový proces izolace a zpracování vzniklé směsi enanciomerů, který je spojen se ztrátami ve výtěžku. Navíc se tímto způsobem získává enanciomer v optické čistotě, která je obvykle nedostatečná pro jeho přímé použití a je nutno jej dále čistit několikanásobnou krystalizací.

Některé výše uvedené nedostatky lze odstranit postupem, spočívajícím v provedení reakce v přebytku hydrogenované látky, popsaným v popise vynálezu k čs. autorskému osvědčení č. 185974.

Nyní bylo nalezeno, že podstatně vyšší účinnosti hydrogenačního procesu z hlediska množství hydrogenovaného produktu vytvořeného v jednotce času lze dosáhnout postupem podle vynálezu, který spočívá v tom, že se asymetrická hydrogenace dehydroaminokyselin obecného vzorce RCH=C(NHCOR´)COOH, kde R značí fenylskupinu, 3-methoxyskupinu, 3-methoxy-4-hydroxyfenylskupinu nebo 3-methoxy-4-acetoxyskupinu a R´značí methylskupinu nebo benzylskupinu, katalyzovaná komplexy přechodných kovů VIII. skupiny, zejména sloučeninami rhodia provádí v rozpouštědle, výhodně metanolu, etanolu, isopropanolu, jejich směsích s vodou nebo aromatickými uhlovodíky, výhodně s benzenem, toluenem, při teplotě 10 až 60 °C za tlaků vodíku od normálního do 1,5 MPa a použití dehydroaminokyseliny v množství zajišťujícím přednostní krystalizaci enanciomeru vznikajícího touto reakcí v přebytku.

Nejnižší množství dehydroaminokyseliny je dáno překročením meze rozpustnosti produktu hydrogenace v daném rozpouštědlovém systému za použitých reakčních podmínek a její nejvyšší množství teoreticky limitováno vztahem

$$G_{max} = \frac{A_p \cdot V_r \cdot 10^4}{(100 - e_a)\ e_f} \left(M_S/M_P \right),$$

kde představuje

G_{max} nejvyšší množství dehydroaminokyseliny použitelné postupem podle vynálezu v gramech,

A_p mez rozpustnosti vzniklého hydrogenačního produktu při dosažení rovnovážné distribuce enanciomerů v reakční směsi vyjádřené v g/ml,

V_r celkový objem kapalné fáze reakční směsi v ml,

e_a enanciomerní přebytek odpovídající enanciomernímu složení při vlastní asymetrické hydrogenaci v %,

e_f enanciomerní přebytek v produktu hydrogenace vyděleném v krystalické formě z reakční směsi při dosažení rovnovážné distribuce enanciomerů (racemického složení) v kapalné fázi reakční směsi v %,

M_S molekulová hmotnost substrátu a

M_P molekulová hmotnost produktu hydrogenace.

Za uvedených reakčních podmínek lze popsaným způsobem s výhodou pracovat s množstvími substrátu, které se blíží k horní hranici dané uvedeným vztahem, aniž by docházelo k podstatnému snížení optické čistoty produktu vyděleného jeho krystalizací v průběhu hydrogenace. V případě tvorby přesyceného roztoku produktu lze pracovat i při množstvích přesahujících teoretickou mez danou výše uvedeným výrazem. Způsob asymetrické hydrogenace podle vynálezu lze provést přetržitě i nepřetržitě jak vzhledem k dávkování substrátu, tak i odběru konečného produktu. Jako katalyzátorů lze použít všech chirálních komplexů přechodných kovů katalyticky aktivních při hydrogenaci výše uvedených sloučenin. Vhodnými rozpouštědly pro postup podle vynálezu jsou alkoholy, výhodně methanol, ethanol a isopropanol, jejich směsi s aromatickými uhlovodíky, výhodně benzenem, případně alkoholy či jejich směsi s přídavkem vody. Výše uvedený způsob je zvláště výhodný pro přípravu derivátů fenylalaninu a 3,4-dihydroxyfenylalaninu hydrogenací kyseliny 1-acetamidoskořicové, 1-N-acetyl-3--methoxy-4-hydroxyskořicové, 1-N-acetyl-3-methoxy-4acetoxyskořicové i pro asymetrickou hydrogenaci kyseliny 1-N-acetylaminoakrylové. Tak například, zatímco asymetrickou hydrogenací kyseliny Z-1-acetamidoskořicové v přítomnosti katalytického systému sestávajícího z di-μ-chloro-bis[di(η-ethylen)rhodného] komplexu a (2R,3R)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)butanu byl získán (R)-N-acetylfenylalanin o optické čistotě 81 % (J. Amer. Chem. Soc. 94, 6429 (1972)), způsobem podle vynálezu byl za použití téhož katalytického systému obdržen produkt o optické čistotě vyšší než 99 % pouhým odfiltrováním vzniklé krystalické látky z reakční směsi.

Postupem podle vynálezu lze tak vyrobit danou opticky aktivní aminokyselinu ve vysoké optické čistotě bez několikastupňového zpracování reakční směsi a následné rekrystalizace, snížit ztráty produktu při izolaci, spotřebu rozpouštědla na 1 kg vyrobeného produktu, zvýšit množství produktu v jednotce času a snížit množství katalyzátoru, jenž se stává v průběhu reakce neúčinným v důsledku jeho desaktivace.

Dále uvedené příklady dokreslují způsob provádění vynálezu, aniž by ho vymezovaly nebo omezovaly. Navážky jsou uvedeny v hmotnostních dílech.

Příklad 1

Do hydrogenačního reaktoru opatřeného míchadlem a přívodem vodíku bylo vneseno 220 dílů kyseliny 1-acetamidoskořicové, reaktor byl evakuován a propláchnut argonem a naplněn vodíkem obsahujícím 10 ppm kyslíku. Poté bylo do reaktoru přidáno 840 dílů směsi benzen-ethanol v objemovém poměru 1:2 a 60 dílů roztoku 0,175 dílů di-μ-chloro-bis[di(η-ethylen)rhodného] komplexu a 0,47 dílů (2R,3R)-2,3-O-cyklopentyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)butanu v témže rozpouštědle. Reakční směs byla za stálého míchání udržována při teplotě 25 °C a hydrogenace byla provedena při parciálním tlaku vodíku 91 kPa po dobu 1 hodiny. Po skončení reakce byl z reakční směsi odfiltrován reakční produkt. Tímto způsobem bylo získáno 76 dílů (R)-N-acetylfenylalaninu o optické čistotě 99,5 % ($[\alpha]_D^{26}$-46,0° (c=1, ethanol)). Filtrát byl odpařen do sucha, rozpuštěn ve 2000 dílech 0,5 M vodného roztoku hydroxidu sodného, roztok zbaven pevných podílů filtrací, okyselen kyselinou chlorovodíkovou a produkt vytřepán do etheru. Po odpaření rozpouštědla bylo získáno 13,3 g (R)-N-acetylfenylalaninu o optické čistotě 70,0 %.

Příklad 2

Postupem podle příkladu 1 byla provedena hydrogenace 646 dílů kyseliny 1-acetamidoskořicové v přítomnosti 0,52 dílů di-μ-chloro-bis[di(η-ethylen)rhodného] komplexu a 1,4 dílů (2R,3R)-2,3-O-cyklopentyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)butanu rozpuštěného v 180 dílech směsi benzenu s ethanolem (1:2) při teplotě 25 °C po 4 hodiny. Postupem uvedeným v příkladu 1 bylo získáno 501 dílů krystalického (R)-N-acetylfenylalaninu o optické čistotě 99,4 % a zpracováním filtrátu 120 dílů (R)-N-acetylfenylalaninu o optické čistotě 18,1 %.

Příklad 3

Příklad 2 byl zopakován s tím rozdílem, že reakce byla provedena v přítomnosti 1,2 dílů chloristanu /2R,3R-2,3-O-cyklopentyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)-butan(1,5-cyklooktadien)/rhodného při teplotě 40 °C a tlaku vodíku 175 kPa. Reakce byla skončena za 30 minut. Zpracováním reakční směsi podle příkladu 1 byl získán (R)-N-acetylfenylalanin o optické čistotě 98,5 % v 72%ním výtěžku.

Příklad 4

Příklad 1 byl zopakován s tím rozdílem, že hydrogenace byla provedena při teplotě 60 °C a tlaku vodíku 1,5 MPa po dobu 20 minut. Zpracováním reakční směsi podle příkladu 1 bylo získáno 72 dílů (R)-N-acetylfenylalaninu o optické čistotě 99,0 % a z filtrátu 135 dílů (R)-N-acetylfenylalaninu o optické čistotě 72,3 %.

Příklad 5

Příklad 1 byl zopakován s tím rozdílem, že místo (2R,3R)-2,3-O-cyklopentyliden--2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)-butanu bylo použito (2S,3S)-2,3-O-cyklohexyliden--2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)butanu. Na rozdíl od (R)-enantiomeru získaného v příkladu 1, byl za použití výše zmíněného fosfinu obdržen (S)-N-acetylfenylalanin ve shodném výtěžku i optické čistotě.

Příklad 6

Příklad 1 byl zopakován s tím rozdílem, že místo kyseliny 1-acetamidoskořicové bylo použito stejné množství kyseliny 1-N-acetylamino-3-methoxy-4-acetoxyskořicové. Filtrací bylo získáno 71 dílů (R)-N-acetyl-3-methoxy-4-acetoxyfenylalaninu o optické čistotě 97,9 % / $[\alpha]_D^{22}$ -22,0° (c=1, aceton)/.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob asymetrické hydrogenace dehydroaminokyselin obecného vzorce RCH=C(NHCOR´)COOH, kde R značí fenylskupinu, 3-methoxyskupinu, 3-metoxy-4-hydroxyfenylskupinu nebo 3-metoxy-4-acetoxyskupinu a R´ značí metylskupinu nebo benzylskupinu, katalyzované komplexy přechodných kovů VIII. skupiny, zejména sloučeninami rhodia, vyznačený tím, že se reakce provádí v rozpouštědle při teplotě 10 až 60 °C, tlaku vodíku od normálního do 1,5 MPa za použití dehydroaminokyseliny v množství zajišťujícím přednostní krystalizaci enanciomeru vznikajícího touto reakcí v přebytku.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako rozpouštědel použije alkoholů, účelně metanolu, etanolu, isopropanolu, jejich směsí s aromatickými uhlovodíky, účelně benzenem, popřípadě těchto rozpouštědel s přídavkem vody.