

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203074
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 12 04 74

(21) [PV 2668-74]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 04 73
(22954 A/73) Itálie

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.³
C 07 B 1/00 //
C 07 F 5/06

(72)
Autor vynálezu

GIONGO MATTEO dr., MENTANA, MARCONI WALTER dr.,
SAN DONATO MILANESE, PALLADINO NICOLA dr., MONTEROTONDO
a DI GREGORIO FRANCESCO dr., MILÁN (Itálie)

(73)
Majitel patentu

SNAM PROGETTI S.p.A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob asymetrické redukce prochirálních nebo racemických substrátů

1

Vynález se týká způsobu asymetrické redukce prochirálních nebo racemických substrátů, při získávání opticky aktivních produktů.

Syntéza opticky aktivních sloučenin, jako jsou alkoholy, aminy o vysokém stupni sterické čistoty, je jedním z nejdůležitějších problémů z technického i ekonomického hlediska.

V poslední době se výzkum zaměřil na získání přírodních produktů částečnou nebo úplnou syntézou, přičemž se největší zájem zaměřil na přímou syntézu opticky aktivních sloučenin bez potřeby rezoluce optických antipodů.

Dosud byly nejčistší asymetrické produkty získány enzymatickými nebo mikrobiologickými reakcemi, avšak některé problémy spojené s takovými reakcemi, co se týká například kontinuity výroby, ukazují výhody chemických syntéz například při asymetrických redukcích prochirálních substrátů, jako jsou ketony, iminy, nebo racemické substráty, jako jsou epoxidy nebo trialkylfosfinoxidy, při získávání odpovídajících opticky aktivních alkoholů a aminů pomocí opticky aktivních komplexů hydridů kovů.

Dosud známými přímými nebo nepřímými asymetrickými redukcemi uvedených substrátů pomocí hydridů prvků náležejících

2

do 3. skupiny periodického systému byly pouze reakce přenosu vodíku z hydridu hlinitého nebo lithného v přítomnosti opticky aktivních alkoholů. Takové reakce probíhají obecně za tvorby odpovídajících alkoxyhydridů kovů, při nízkých hodnotách optické indukce a při značném omezení volby reakčních podmínek v důsledku malé rozpustnosti reakčních složek.

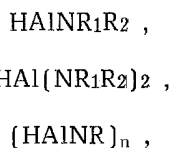
Nejvyšší uváděné optické výtěžky se pohybují v rozmezí od 45 asi do 50 %, optický výtěžek je odvozen z poměru

$$\frac{[\alpha] \text{ abs.}}{[\alpha] \text{ max.}} \cdot 100$$

Nyní bylo zjištěno a tvoří podstatu vynálezu, že je možno provádět asymetrické reakce přenosu vodíku z opticky aktivních hydridů hliníku při velmi vysokých hodnotách optické indukce náhradou opticky aktivních alkoxyhydridů hliníku, obsahujících asymetrickou alkoxy-skupinu, opticky aktivními aminoalany nebo polyiminoalany.

Vynález se tedy týká způsobu asymetrické redukce prochirálních nebo racemických substrátů, například ketonů, iminů, N-substituovaných iminů nebo racemických alkylen-dioxidů a trialkylfosfinoxidů, který je vyznačen tím, že se redukce provádí pomocí

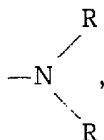
opticky aktivních aminoalanů nebo polyiminoalanů ze skupiny tvořené sloučeninami obecných vzorců



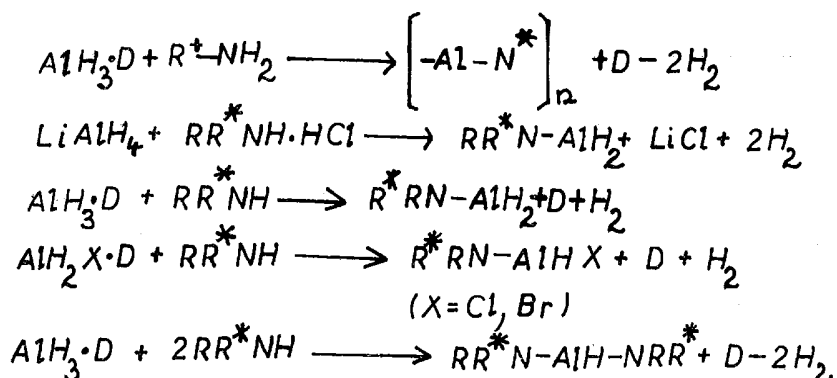
ve kterých

R, R₁ a R₂ značí alkylový, arylový nebo cykloalkylový zbytek, obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,

n je číslo 4 až 10, obsahujícími alespoň jednu přímou vazbu Al—N a vazbu Al—H na atom hliníku, přičemž třetí substituent, vázaný na atom hliníku, může být halogen, vodík nebo skupina



popřípadě —OR,



[D = Lewisova báze: (CH₃)₃N, (C₂H₅)₃N atd.].

Aminem může být například bornylamin, sek.butylamin, fenethylamin, methylamin a jiný primární amin, ve kterém je obsažen substituent ve formě opticky aktivní, nebo

kde

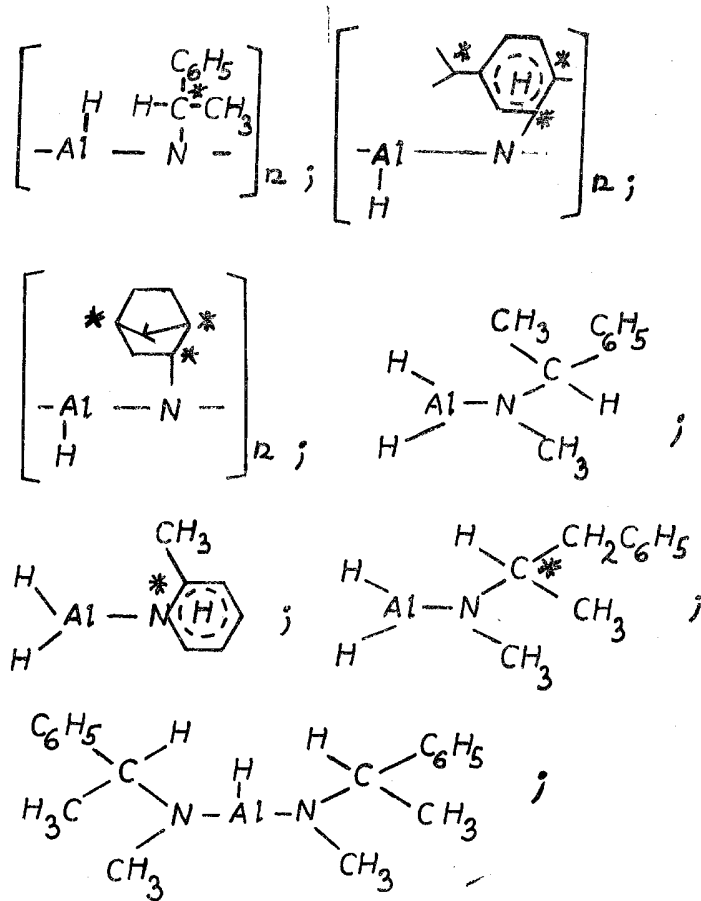
R má výše uvedený význam, a ve kterých jsou asymetrická centra tvořena primární nebo sekundární aminovou skupinou, obsahující alespoň jeden opticky aktivní alkylový zbytek, obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů, reakce se provádí při teplotě od —100 do + 50 °C.

Při použití uvedených derivátů při asymetrické hydrogenaci prochirálních ketonů, iminů, N-substituovaných iminů, oximů nebo racemických alkylenoxidů a trialkylfosfinových oxidů, se získají odpovídající opticky aktivní redukované sloučeniny o velmi vysokých hodnotách optické indukce. Získané hodnoty optických výtěžků se pohybují kolem 85 %. Rozpustnost uvedených sloučenin v různých rozpouštědlech umožňuje jejich použití při nízkých teplotách ve formě redukčních činidel v podmínkách, kdy AlH₃ a LiAlH₄ nebo jiné hydridy neposkytovaly dobré výsledky.

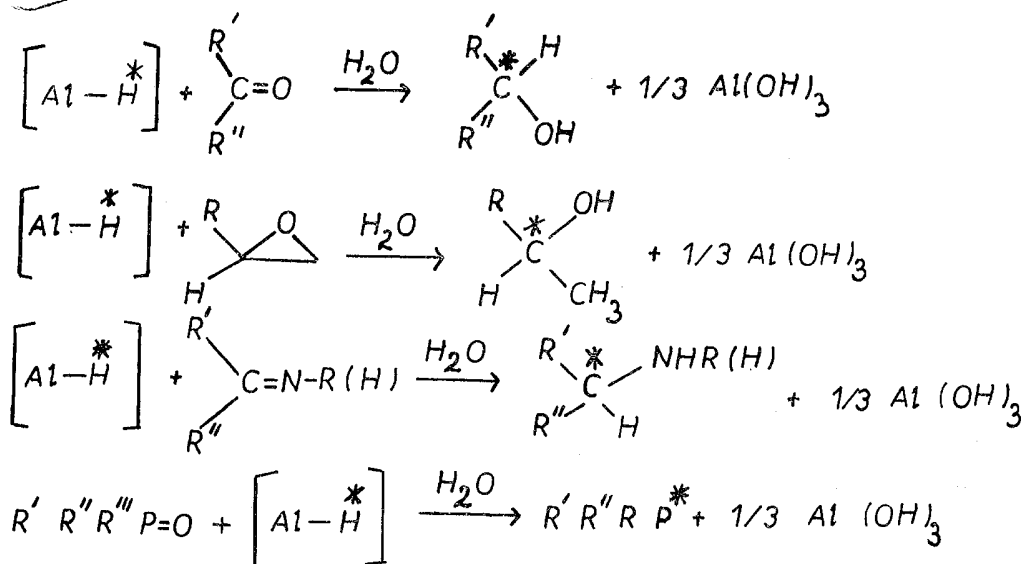
Amino- a iminoalany byly připraveny z opticky aktivních primárních nebo sekundárních iminů a z AlH₃·D nebo LiAlH₄ podle následujících rovnic:

sekundární amin, obsahující alespoň jeden opticky aktivní substituent, jako je N-methyl fenethylamin, pipekolin, desoxyefedrin, O-methyl efedrin, přičemž dalším substituentem může být chiral nebo achiral.

Některé aminy, připravené výše popsaným způsobem, jsou uvedeny dále:



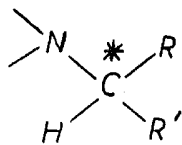
Reakční schéma redukce prochirálních substrátů je uvedeno dále:



(Al-H)^{*}

= opticky aktivní dialkylaminoalan nebo polyiminoalan.

Po ukončení reakce je asymetrický amin regenerován téměř zcela, bez měřitelné indikace racemizace. Tento fakt zdůrazňuje možnost přenosu vodíku z asymetrického atomu uhlíku v případě, že amin odpovídá obecnému vzorci



Výhoda použití uvedených aminoalanů spočívá v možnosti většího rozsahu teplot a velkého počtu různých rozpouštědel, při získání mnohem vyšších optických výtěžků ve srovnání s jinými systémy, založenými na hydridech kovů, dosud používaných při asymetrické hydrogenaci a v téměř úplné regeneraci činidla, způsobujícího optickou indukcí.

Příklad 1

0,215 mol. acetofenonu, rozpuštěného ve 100 ml ethyletheru, bylo zvolna přikapáváno do roztoku tvořeného 0,11 mol. N-methylfenylaminoalanem v 600 ml etheru, ochlazeného na 0 °C. Po 4 hodinách byl roztok hydrolyzován ledovou vodou a pH bylo udržováno působením kyseliny chlorovodíkové na hodnotě ≤ 4 . Organická fáze byla následně oddělena: vodná fáze byla extrahována třemi dávkami 100 ml etheru. Spojené extrakty byly odpařeny do malého objemu. Zbýlý olej byl ponechán reagovat se semikarbazidem, kyselinou chlorovodíkovou a octanem sodným ve vodném-ethanolickém roztoku 0,25 hod. při 60 °C.

Zředěním malým množstvím vody a ochlazením na 0 °C byl oddělen nezreagovaný acetofenon ve formě semikarbazonu, který byl odfiltrován. Čirý roztok byl čtyřikrát extrahován 100 ml etheru. Spojené extrakty byly vysušeny na síranu sodným a rozpouštědlo odpařeno. Odparek byl destilován ve vakuu.

Popsaným postupem bylo získáno 23,6 g fenylmethylkarbinolu [výtěžek 90 %],

$$[\alpha]_{D \text{ abs.}}^{23} = -5,5^{\circ}$$

optický výtěžek = 12,5 %.

Z matečného louhu bylo alkalizací, extrakcí etherem a reakcí s plynným chlorovodíkem regenerováno 19,1 g N-methylfenethylamino .HCl, při výtěžku 93 %,

$$[\alpha]_{D \text{ abs.}}^{23} = -29,9^{\circ} \text{ (EtOH, } c = 5 \text{),}$$

(Et = ethyl).

Aminchlorhydrát použitý při syntéze dialkylaminoalanu vykazoval hodnotu

$$[\alpha]_{546 \text{ abs.}}^{23} = -30,0^{\circ} \text{ (EtOH, } c = 5 \text{).}$$

Příklad 2

Při stejných podmínkách jako v příkladu 1

byly při teplotě -73°C ponechány reagovat acetofenon a N-methylfenethylaminoalan (2:1) v ethyletheru. Získaný odpovídající karbinol při výtěžku 57,5 % vykazoval hodnotu

$$[\alpha]_{D \text{ abs.}}^{23} = -37,2^{\circ}$$

Optický výtěžek činil 85 %.

Příklad 3

Při použití stejných reakčních podmínek jako v příkladu 1 byly ponechány reagovat acetofenon a N-methylfenethylamin (2:1) při 0 °C v toluenu. Odpovídající karbinol, získaný při výtěžku 88 %, vykazoval hodnotu

$$[\alpha]_{D \text{ abs.}}^{23} = -12,04^{\circ}$$

a optický výtěžek = 27,4 %.

Příklad 4

Při použití stejných podmínek jako v příkladu 1 byly ponechány reagovat acetofenon a N-methylfenethylamin (2:1) při -70°C v toluenu. Odpovídající karbinol, získaný při výtěžku 63,5 %, vykazoval hodnotu

$$[\alpha]_{D \text{ abs.}}^{23} = -32,6^{\circ}$$

optický výtěžek činil 74 %.

Příklad 5

Při -70°C bylo k roztoku 16,3 g N-methylfenethylaminoalanu v ethyletheru přidáno 11,4 g N(n-butyl) imino-2-butanonu. Po ukončení reakce byla reakční směs hydrolyzována ledovým hydroxidem sodným. Etherická frakce byla oddělena a vodná fáze třikrát extrahována etherem. Spojené etherické extrakty byly vysušeny nad síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku. Ze zbylého oleje byl získán sek. butylamin frakcionací při tlaku 1599,8 Pa, při výtěžku 40 – 45 %;

$$[\alpha]_{D \text{ abs.}}^{25} = +2,9;$$

optický výtěžek = 18 %.

Příklad 6

Při stejných podmínkách jako v příkladu 1 byly ponechány reagovat acetofenon a (+) pipekolinoalan (2:1) při -70°C v tetrahydrofuranu. Odpovídající karbinol, získaný při výtěžku 60 %, vykazoval hodnotu

$$[\alpha]_{D \text{ abs.}}^{23} = -9,8^{\circ};$$

optický výtěžek = 22,5 %.

Příklad 7

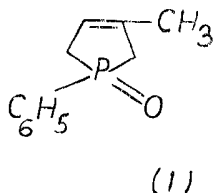
Při stejných podmínkách jako v příkladu 1 reagovaly acetofenon a poly[(-)fenethyl]-iminoalan při 0 °C v ethyletheru. Odpovídající karbinol, získaný při výtěžku 80 %, vykazoval hodnotu

$$[\alpha]_{D \text{ abs.}}^{23} = +4,42^{\circ};$$

optický výtěžek = 14,4 %.

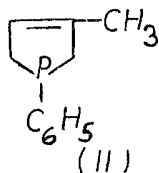
Příklad 8

Roztok 0,31 mol N-methylfenethylaminoalanu byl při 25 °C přidán k benzenovému roztoku 3-methyl-1-fenyl-1-fosfa-3-cyklopenten-1-oxidu (I).

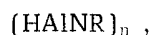


Po ukončení přidávání byla reakční směs ponechána při teplotě okolí tři hodiny za míchání a následně byla hydrolyzována ledem a hydroxidem sodným. Benzenová fáze byla extrahována, vysušena na hydroxidu draselném a odpařena za sníženého tlaku. Destilací při tlaku 13,33 Pa byl regenerován N-methylfenethylamino (teplota varu 48 °C, výtěžek 70 až 75 %, optická čistota 98 %).

Další frakce byla tvořena 3-methyl-1-fenyl-1-fosfa-3-cyklopentenem (II).



Způsob asymetrické redukce prochirálních nebo racemických substrátů, například ketonů, iminů, N-substituovaných iminů nebo racemických alkylendioxidů a trialkylfosfinoxidů, vyznačený tím, že se redukce provádí pomocí opticky aktivních aminoalanů nebo polyiminoalanů ze skupiny tvořené sloučeninami obecných vzorců



ve kterých

R, R₁ a R₂ značí alkylový, arylový nebo cykloalkylový zbytek, obsahující 1 až 10 uhlíkových atomů,

n je číslo 4 až 10, obsahujícími alespoň jednu přímou vazbu Al—N a vazbu Al—H

Výtěžek = 55 — 60 %;

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{abs. } 25} = +6,78^\circ$.

Maximální specifická otáčivost tohoto fosfinu není známa.

Příklad 9

13,2 g (0,115 mol) 1-butylmethylketoximu bylo zvolna přidáváno po dobu jedné hodiny a třiceti minut k roztoku 20,8 g (0,13 mol) N-methylfenethylaminoalanu ve 250 ml etheru, při 0 °C.

Roztok byl vařen pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, načež byl hydrolyzován ledem. Po úpravě pH roztoku na zcela zásadité byl roztok extrahován etherem (třikrát po 100 ml). Spojené a vysušené extrakty nad pevným hydroxidem draselným byly odpařeny. Odparek byl destilován při tlaku 1999,5 Pa. Různé frakce byly analyzovány pomocí GLC chromatografie. Uvedeným postupem byl získán isobutylmethylamin při výtěžku 50 % a hodnotě

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{abs. } 23} = -0,63^\circ$

(vědecký tisk uvádí hodnotu $-10,7^\circ$); optický výtěžek odpovídal 5,9 %.

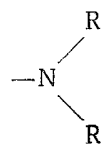
N-Methylfenethylamin byl ve formě chlorohydrátu izolován z destilačního zbytku při výtěžku 90 %.

Optická čistota regenerovaného aminu činila 98 %, vztaženo na původní hodnotu.

Všechna měření rotační optické síly byla prováděna na čistých, a ne na zředěných vzorcích.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

na atom hliníku, přičemž třetí substituent, vázaný na atomu hliníku, je halogen, vodík nebo skupina



popřípadě —OR ,

kde

R má výše uvedený význam, a ve kterých je asymetrické centrum tvořeno primární nebo sekundární aminovou skupinou, obsahující alespoň jeden opticky aktivní alkylový zbytek s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž se reakce provádí při teplotě od -100 do $+50$ °C.