



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 999964

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 25.06.75 (21) 2021816/
2147440/23-04

(23) Приоритет 27.03.74 (32) 28.03.73; 18.04.73
11.06.73; 11.06.73

(31) 36005/73; 44411/73 (33) Япония
66039/73; 66040/73

Опубликовано 23.02.83. Бюллетень № 7

Дата опубликования описания 23.02.83

(51) М. Кл.³
С 07 С 69/80

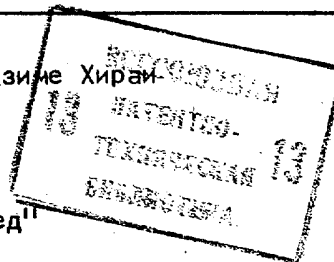
(53) УДК 547.39.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Масанао Мацуи, Фукаси Хориючи, Хадзиме Хираи
и Нобусиге Итая
(Япония)

(71) Заявитель

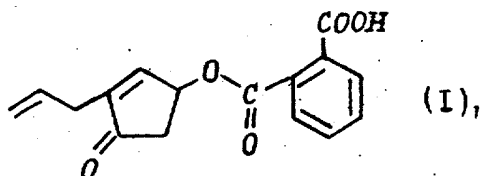
Иностранная фирма
"Сумитомо Кемикал Компани Лимитед"
(Япония)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО ФТАЛАТА АЛЛЕТРОНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

1

Изобретение относится к способам
получения оптически активного фталата
аллетрониловой кислоты формулы



который может быть использован в ка-
честве полупродукта для синтеза ал-
летролона, производные которого об-
ладают физиологической активностью.

Гидролиз оптически активного фта-
лата аллетрониловой кислоты дает оп-
тически активный аллетролон, а гид-
ролиз рацемического фталата аллет-
рониловой кислоты дает рацемический
аллетролон.

Из аллетролоновых сложных эфиров
хризантемовой кислоты сложный эфир
(+)-аллетролона обладает в несколь-
ко раз (большей активностью, чем слож-
ный эфир (-)-аллетролона.

2

Поэтому разработка способа получе-
ния оптически активного аллетролона
в промышленном масштабе очень важна.

Известен способ оптически актив-
ного аллетролона, основанный на оп-
тическом разделении семикарбазонов
5 посредством фракционированной кристал-
лизации и расширении разделенного
семикарбазона на оптически активный
аллетролон [1].

Однако этот способ нельзя приме-
нять в промышленном масштабе, так как
он связан с множеством реакционных
стадий, в результате чего продукт
получают с низким выходом.

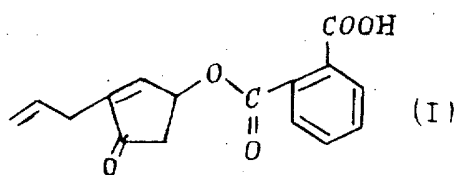
Известно также разделение рацеми-
ческого аллетролона путем разделения
спиртовых фталатов диастереоизомерной
кислоты с использованием оптически
20 активного амина и гидролизом разде-
ленного сложного полуэфира на опти-
чески активный спирт, фталат аллет-
рониловой кислоты, даже при комнат-
ной температуре гидролизуется до ди-

мерного продукта в результате конденсации двух молекул аллетролона, сам же аллетролон при этом не получается [2].

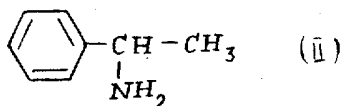
Считается, что оптическое разделение аллетролона посредством фталата его кислоты невозможно. Аллетролон нельзя регенерировать при гидролизе сложного эфира аллетролон-карбоновой кислоты.

Целью изобретения является получение нового оптически активного фталата аллетрониловой кислоты из рацемического фталата аллетрониловой кислоты.

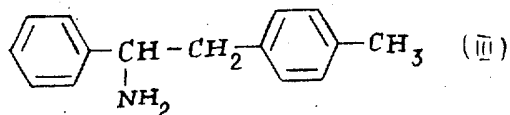
Поставленная цель достигается тем, что согласно способу, заключающемуся в том, что фталат (+)-аллетрониловой кислоты формулы



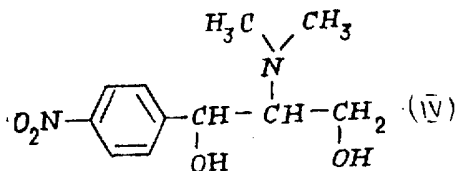
подвергают взаимодействию с оптически активным амином, выбранным из группы, состоящей из α-фенилэтиламина формулы



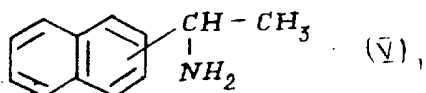
или α-фенил-β-р-толилэтиламина формулы



или трео-2-диметиламино-1-(р-нитрофенил)-1,3-пропандиола формулы



или нафтилэтиламина формулы



взятого в количестве 0,5-1,5 моль на 1 моль фталата аллетрониловой ки-

слоты, в присутствии растворителя, и полученные при этом их диастерео-изомерные соли обрабатывают кислотой или щелочью с последующим выделением активного фталата аллетрониловой кислоты.

Пример 1. К раствору 16,0 г (53 моль) фталата (+)-аллетрониловой кислоты и 6,4 г (53 моль) (+)-α-фенилэтиламина, растворенных в 55 г бензола, добавляют 18 г гексана. После выдерживания при комнатной температуре осажженные кристаллы отфильтровывают и получают 8,0 г сырой соли (точка плавления 111-113°C). Смесь подвергают перекристаллизации в той же смеси бензола и н-гексана, получая в результате 6,6 г белых кристаллов, точка плавления 115-116°C; $[\alpha]_D^{22} -17,8^\circ$ (в этаноле). Очищенную смесь добавляют в охлажденный 2%-ный водный раствор бикарбоната натрия с целью отделения свободного (+)-α-фенилэтиламина, который экстрагируют бензолом. Водный слой делают кислым с помощью концентрированной соляной кислоты, и отделенное маслянистое вещество экстрагируют простым эфиром. Эфирный органический слой промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при уменьшенном давлении, получая в результате 4,1 г фталата (-)-аллетрониловой кислоты в виде очень вязкого маслянистого материала, $[\alpha]_D^{22} -45,9^\circ$ (в этаноле).

Пример 2. 18,0 г (60 моль) фталата (+)-аллетрониловой кислоты и 12,6 г (60 моль) (-)-α-фенил-β-р-толилэтиламина растворяют в 60 мл толуола и раствор выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Осажденный кристалл фильтруют и промывают толуолом, получая в результате 8,0 г белых призм (точка плавления 126-128°C). Соль расщепляют с помощью 1%-ной соляной кислоты, выделяя свободный фталат (-)-аллетрониловой кислоты, который затем экстрагируют простым эфиром. Водный слой превращают в основание с помощью 5%-ного водного каустика и регенерируют маслянистой (-)-α-фенил-β-р-толилэтиламин. Эфирный слой промывают водой, высушивают и концентрируют при уменьшенном давлении, получая в результате 4,60 г фталата (-)-аллетрониловой кислоты в виде вязкого масла; $[\alpha]_D^{22} -49,6^\circ$ (в этаноле).

Пример 3. 18,0 г (60 моль) α -фенил- β -р-толлилэтиламина растворяют в 80 мл бензола и раствор выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Осадки отфильтровывают, промывают бензолом, получают в результате 8,7 г бесцветного кристалла (точка плавления 128-129°C). Соль обрабатывают таким же образом, как в примере 1, получая 5,0 г фталата (-)-аллетрониловой кислоты в виде очень вязкого масла; $[\alpha]_D^{22} -50,2^\circ$ (в этаноле).

Пример 4. 18,0 г (60 моль) фталата (+)-аллетрониловой кислоты и 12,6 г (60 моль) (-) α -фенил- β -р-толлилэтиламина растворяют в 80 мл смеси бензола и н-гексана (4:1) и раствор оставляют на ночь при комнатной температуре. Осажденную соль фильтруют и промывают, а затем подвергают перекристаллизации из 80 мл указанного растворителя, получая в результате 10,6 г чистой соли. (точка плавления 126,5-128°C).

Соль обрабатывают таким же образом, как в примере 1, получая в результате 6,1 г фталата (-)-аллетрониловой кислоты в виде очень вязкого масла; $[\alpha]_D^{22} -47,2^\circ$ (в этаноле).

Пример 5. 18,0 г (60 моль) фталата (+)-аллетрониловой кислоты и 14,4 г (60 моль) D(-) трео-1-(р-нитрофенил)-2-N,N-диметиламинопропан-1,3-диола растворяют в горячей смеси 60,0 г простого изопропилового эфира и 80,0 г метанола и раствор охлаждают до комнатной температуры. Осадки фильтруют и дважды подвергают перекристаллизации из одного и того же растворителя, получая в результате 10,10 г чистой соли, точка плавления 98-101°C, $[\alpha]_D^{22} -32,51^\circ$ (в этаноле). Соль расщепляют с помощью 1%-ной соляной кислоты, отделяя свободный фталат (-)-аллетрониловой кислоты, который экстрагируют простым эфиром. Эфирный слой промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют. В результате получают 5,50 г фталата (-)-аллетрониловой кислоты в виде очень вязкого масла; $[\alpha]_D^{22} -47,3^\circ$ (в этаноле).

Пример 6. К горячей смеси толуола (80 г) н-гексана (30 г) добавляют 18,0 г (60 моль) фталата ($\pm$)-аллетрониловой кислоты и 10,3 г (60 моль) (-) α -(β -нафтил)-этиламина и смесь охлаждают до комнатной темпе-

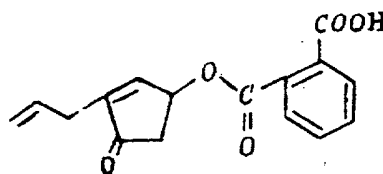
ратуры. Осажденную соль фильтруют, промывают и высушивают в эксикаторе, получая 6,50 г бесцветного кристалла; точка плавления 113-115°C; $[\alpha]_D^{22} -9,93^\circ$ (в этаноле).

Соль расщепляют 1%-ной соляной кислотой с целью выделения свободного фталата (+)-аллетрониловой кислоты, который затем экстрагируют простым эфиром. Эфирный слой промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при уменьшенном давлении, получая в результате 4,10 г фталата (+)-аллетрониловой кислоты в виде очень вязкого масла; $[\alpha]_D^{22} +41,7^\circ$ (в этаноле).

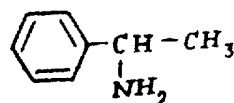
Пример 7. 30,0 г (100 моль) фталата ($\pm$)-аллетрониловой кислоты и 10,6 г (50 моль) (-) α -фенил- β -р-толлилэтиламина растворяют в 65 мл изопропилового спирта и раствор охлаждают до 10°C в течение приблизительно одного часа и оставляют стоять при той же температуре в течение двух часов. Осажденные вещества фильтруют и промывают изопропиловым спиртом с образованием 15,8 г белых кристаллов, точка плавления 128-129°C; $[\alpha]_D^{33} -80,0^\circ$ (в этаноле). Соль обрабатывают таким же способом, как в примере 1, с образованием 9,1 г фталата (-)-аллетрониловой кислоты в виде очень вязкого масла; $[\alpha]_D^{22} -50,2^\circ$ (в этаноле).

Формула изобретения

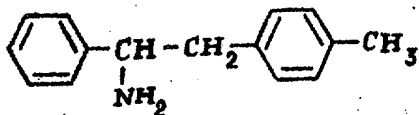
Способ получения оптически активного фталата аллетрониловой кислоты, отличающийся тем, что, фталат ($\pm$)-аллетрониловой кислоты формулы I



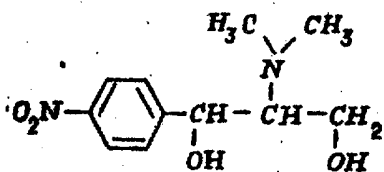
подвергают взаимодействию с оптически активным амином, выбранным из группы, состоящей из α -фенилэтиламина формулы II



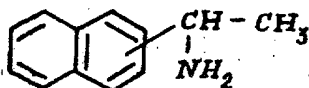
или α -фенил- β - p -толилэтиламина формулы III



или treo-2-диметиламино-1-(p -нитро-фенил)-1,3-пропандиола формулы IV



или нафтилэтиламина формулы V



взятого. в количестве 0,5-1,5 моль на 1 моль фталата аллетрониловой ки-

слоты, в присутствии растворителя, и полученные при этом их диастерео-изомерные соли обрабатывают кислотой или щелочью с последующим выделением оптически активного фталата аллетрониловой кислоты.

Приоритет по признакам:

- 28.03.73 при использовании α -фенилэтиламина.
- 18.04.73 при использовании α -фенил- β -паратоллилэтиламина.
- 11.06.73 при использовании treo-2-диметиламино-1(паранитрофенил)-1,3-пропандиола и нафтилэтиламина.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. La Forge F.B. и др. "J. Org. Chem.", 1954, 19, с. 457.
2. La Forge F.B. и др. "J. Am. Chem. Soc.", 1952, 74, с. 5392.

Составитель Н.Токарева

Редактор Р.Цицика

Техред Ж.Кастелевич

Корректор С.Шекмар

Заказ 1184/79

Тираж 416

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4