(19) Octrooiraad Nederland

(11) Publikatienummer: **9101623**

(12) A **TERINZAGELEGGING**

(21) Aanvraagnummer: **9101623**

(22) Indieningsdatum: **26.09.91**

(51) Int.Cl.[5]: **C07C 29/147**, C07C 213/00, C07C 215/02

(43) Ter inzage gelegd: **16.04.93 I.E. 93/08**

(71) Aanvrager(s): **DSM N.V. te Heerlen**

(72) Uitvinder(s): **Wilhelmus Hubertus Joseph Boesten te Sittard. Harold Monro Moody te Maastricht. Quirinus Bernardus Broxterman te Sittard**

(74) Gemachtigde: **Drs. W.C.R. Hoogstraten c.s. Octrooibureau DSM Postbus 9 6160 MA Geleen**

(54) **Werkwijze voor de bereiding van een alcohol**

(57) De uitvinding betreft een werkwijze voor de bereiding van een α,α-digesubstitueerd-α-amino-alcohol uit het corresponderende amide met behulp van natrium in aanwezigheid van een alcohol als oplosmiddel. De omzetting van aminozuuramide in aminoalcohol verloopt vrijwel kwantitatief. Bovendien verloopt de reductie van het aminozuuramide tot het overeenkomstige aminoalcohol met behoud van optische aktiviteit.

NL A 9101623

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

MJ/Alli/ag (9361)

 PN 7123

WERKWIJZE VOOR DE BEREIDING VAN EEN ALCOHOL

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van een alcohol uit het corresponderende amide met behulp van natrium in een alcoholische oplossing.

Een dergelijke reductie is bekend uit " Methoden der organischen chemie" (Houben-Weyl), Georg Thieme Verlag Stuttgart (1957), band XI/1, blz.595-597, waarin de reductie van amiden met natrium in amylalcohol in volledige afwezigheid van water wordt besproken. De reductie blijkt echter in twee richtingen te verlopen; buiten het hoofdproduct alcohol vormen zich ook aanzienlijke hoeveelheden amine. Daarbij treedt onder invloed van water, in wisselende mate, verzeping van het amide op.

De uitvinding stelt zich tot doel de bovengenoemde nadelen te vermijden.

De werkwijze volgens de uitvinding voor de bereiding van een alcohol uit het overeenkomstige amide is hierdoor gekenmerkt, dat het amide een α,α-digesubstitueerd-α-aminozuuramide is.

Gebleken is dat de opbrengst van het overeenkomstige alcohol, wanneer wordt uitgegaan van α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramiden, in de regel ligt tussen 95-100%. Bovendien verloopt de reductie van optisch aktieve α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramiden met behoud van optische activiteit.

Bij de werkwijze volgens de uitvinding wordt, uitgaande van een α,α-digesubstitueerd-α-aminozuuramide het overeenkomstige 2,2-digesubstitueerde-2-aminoalcohol bereid. De substituenten kunnen gelijk of verschillend zijn en omvatten aromatische en alifatische koolwaterstoffen, zoals alkyl-, alkenyl-, cycloalkyl-, aryl-, aralkyl-, en alkaryl-

groepen, waarbij zich in deze substituenten ook heteroatomen kunnen bevinden zoals zwavel-, zuurstof- en stikstofatomen en waarbij bovendien de substituenten gesubstitueerd kunnen zijn met bijvoorbeeld halogenen. De substituenten zullen meestal 1-20 koolstofatomen bevatten. Voorbeelden van geschikte substituenten zijn: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, phenyl, benzyl, 2-phenethyl, 4-methoxyphenyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 2-methylmercaptoethyl, 3-methylmercaptopropyl, methylmercaptomethyl, allyl, methallyl, crotyl, cinnamyl, imidazolylmethyl, indolylmethyl, thienyl(methyl), furyl(methyl), pyridinyl(methyl), oxazolyl(methyl), thiazolyl(methyl) en pyrimidinyl(methyl).

De uitgangsverbinding, het α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramide, kan bijvoorbeeld worden verkregen door het corresponderende aminonitril - verkregen door reaktie van het corresponderende keton met blauwzuur en ammoniak - met een sterk zuur partiëel te hydrolyseren tot het amide. Een andere methode is de omzetting van het, al dan niet optisch aktieve, overeenkomstige aminozuur met behulp van fosgeen tot het corresponderende N-carboxyanhydride gevolgd door behandeling van het anhydride met ammoniak. Het R-enantiomeer van α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramides kan uit het racemische mengsel worden bereid, zoals beschreven in EP-A-0179523, door middel van stereoselektieve enzymatische hydrolyse met het microörganisme Mycobacterium neoaurum.

Als oplosmiddel wordt in de regel een alcohol toegepast. Voorbeelden van geschikte alcoholen zijn lagere alifatische alcoholen met 1-7 koolstofatomen zoals methanol, ethanol en propanol. Bij voorkeur wordt 1-propanol toegepast. De concentratie van het α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramide wordt zo hoog mogelijk gekozen en wordt voornamelijk bepaald door de oplosbaarheid van het amide. Meestal komt de concentratie overeen met 2-25 gew.% aminozuuramide berekend ten opzichte van de totale

hoeveelheid aminozuuramide en oplosmiddel. Bij voorkeur wordt 5-15 gew.% aminozuuramide toegepast.

De hoeveelheid natrium die wordt toegepast in de reaktie volgens de uitvinding kan binnen wijde grenzen variëren; de theoretisch berekende minimale hoeveelheid natrium die nodig is om het amide voor 100% om te zetten in het overeenkomstige alcohol is 4 equivalent per mol amide. De hoeveelheid natrium die in de praktijk wordt toegepast, is meestal 4-8, bij voorkeur 5-6, equivalent natrium per mol amide.

Het reactiemengsel reageert meestal gedurende 1-10 uur, bij voorkeur gedurende 2-4 uur, onder verwarming bij een temperatuur van 20-140°C, bij voorkeur bij reflux-temperatuur. Het α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramide wordt daarbij nagenoeg kwantitatief omgezet in het overeenkomstige alcohol.

Het reactiemengsel kan verder worden opgewerkt op een op zich bekende wijze. Een methode hiervoor is dat het reactiemengsel wordt gequenched met water en het product wordt geïsoleerd door middel van extractie met chloroform. Een andere methode, beschreven in EP-0322982, verloopt door het 2,2-digesubstitueerde-2-aminoalcohol in een waterig medium eerst om te zetten in een Schiffse base, deze uit de waterfase te extraheren en vervolgens met zuur te hydrolyseren, waarbij het 2,2-digesubstitueerde-2-amino-alcohol als zout neerslaat.

Volgens een geschikte uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding wordt de uitgangsverbinding, het α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramide, opgelost in 1-propanol, waarbij de concentratie van het α,α-digesubstitueerde-α-amide ongeveer 4 gewichtsprocent is. Vervolgens wordt 5-6 equivalent natrium per mol amide toegevoegd en reageert het reactiemengsel gedurende 2 uur bij refluxtemperatuur.

De werkwijze volgens de uitvinding heeft als bijkomend voordeel dat een volledige verwijdering van water voor de reactie niet noodzakelijk is, waardoor de

onderhavige uitvinding gemakkelijk op grote schaal toe te passen is. Zelfs de aanwezigheid van enkele procenten water in het reaktiemengsel beïnvloedt de omzetting niet nadelig.

Twee andere methoden voor de omzetting van een amide met natrium in het overeenkomstige alcohol zijn beschreven in J. Org. Chem. 1983, 48, 1916-1919, waarbij als oplosmiddel vloeibaar ammoniak wordt gebruikt. In deze referentie wordt een carboxylamide-groep die al dan niet deel uitmaakt van het α-aminezuurfragment van een α-H-α-aminozuur omgezet in een alcohol-groep. De opbrengsten aan 2-H-2-aminoalcohol die hier verkregen worden lopen uiteen van 20 tot 85%. Wanneer deze opbrengsten in acht worden genomen is het verrassend te noemen dat juist α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramiden nagenoeg kwantitatief omgezet worden tot het overeenkomstige alcohol wanneer gebruik wordt gemaakt van de werkwijze volgens de uitvinding.

In beide, in laatstgenoemde referentie beschreven werkwijzen wordt gebruik gemaakt van reactiemengsels met een lagere substraatconcentratie dan in de werkwijze volgens de uitvinding. De voorbeelden in de referentie geven een concentratie van 0,1-1 gewichtsprocent amide.
Beide, in genoemde referentie beschreven, methoden hebben tevens het nadeel dat zij veel meer natrium gebruiken, 10-20 equivalent, in tegenstelling tot de in de werkwijze volgens de uitvinding gebruikte 4-8 equivalent. Daarbij is ook de concentratie van het amide dat gereduceerd wordt veel lager. De werkwijze volgens de uitvinding geeft dus bij een hogere substraatconcentratie en bij een lagere hoeveelheid natrium een hogere opbrengst aan alcohol. Tevens is de werkwijze volgens de uitvinding gemakkelijker op commerciële schaal toepasbaar dan de bekende methoden.

De eerste methode uit bovengenoemde referentie, methode A, beschrijft de achtereenvolgende behandeling van het amide met vloeibaar ammoniak en NH_4Cl. Wanneer deze behandeling elf maal herhaald wordt kan een opbrengst tot

84,2% van het overeenkomstige alcohol bereikt worden. Methode A is dus omslachtiger dan de werkwijze volgens de uitvinding. Daarbij komt nog dat de opbrengst van methode A lager is.

De tweede methode, methode B, beschrijft de reductie van een amide tot het overeenkomstige alcohol in de aanwezigheid van natrium en vloeibaar ammoniak in aanwezigheid van een proton-donerende component, bijvoorbeeld methanol. Bij deze behandeling kan een alcoholopbrengst tot 79,3% bereikt worden.

Een, vaak gebruikte, alternatieve methode voor de bereiding van deze optisch actieve 2,2-digesubstitueerde-2-aminoalcoholen is de reductie met boraan, $(BH_3)_2$, of lithiumaluminiumhydride, $LiAlH_4$, van de corresponderende aminozuren. Omdat deze reductiemiddelen erg kostbaar zijn wordt deze reductie niet op grote schaal toegepast. De werkwijze volgens de uitvinding heeft als voordeel dat de alcoholen nu, in tegenstelling tot de reductie van aminozuren met boraan of lithiumaluminiumhydride, wel op industriële schaal bereid kunnen worden.

Het gevormde 2,2-digesubstitueerde-2-aminoalcohol kan op verschillende manieren gebruikt worden. Hierbij valt te denken aan toepassing als racemisatievrij splitsingsmiddel, toepassing als optisch actief ligand in katalytische asymmetrische syntheses en toepassing als optisch actief synthetisch tussenproduct in farmaceutische toepassingen.

De uitvinding wordt verder verduidelijkt door de volgende voorbeelden, zonder evenwel daardoor te worden beperkt.

Voorbeeld I

Synthese van D-α-methyl-homofenylalaninol

4,0 gram D-α-methyl-homofenylalaninamide werd opgelost in 50 ml 1-propanol. De oplossing werd verwarmd tot

reflux, waarna gedurende 30 minuten 3,3 g (7,0 eq.) natrium in brokjes werd toegevoegd, waarbij een exotherme reaktie plaatsvond met gasontwikkeling. Het mengsel werd nog 2 uur refluxt. Na afkoeling tot kamertemperatuur werd voorzichtig 20 ml water toegevoegd en werd de vloeistof in vacuo afgedestilleerd (ca. 50°C, 16 mm Hg). Vervolgens werd 30 ml water toegevoegd en geëxtraheerd met chloroform (3 x 30 ml). Concentratie van de chloroformfase leverde 3,7 g (99 %) witte D-α-methyl-homofenylalaninol kristallen. M.b.v. 400 MHz ^{1}H NMR werd een enantiomere overmaat (e.e.) van > 98 % gevonden. Hierbij werd trifluoranthrylethanol (TFAE) gebruikt als shiftreagens, en op dezelfde wijze bereid D,L-α-methyl-homofenylalaninol als referentiestof.

Voorbeeld II

Synthese van D,L-α-ethyl-fenylglycinol

Reactie en opwerking werden uitgevoerd zoals beschreven in voorbeeld I, met 4,0 gram D,L-α-ethylfenyl-glycinamide in 50 ml 1-propanol en met 3,1 g (6,0 eq) natrium. Opbrengst: 3,6 g (98 %) witte D,L-α-ethyl-fenyl-glycinol kristallen.

Voorbeeld III

Synthese van D,L-α-allylfenylglycinol

Reactie en opwerking werden uitgevoerd zoals beschreven in voorbeeld I, met 4,0 gram D,L-α-allylfenyl-glycinamide in 50 ml 1-propanol en met 3,9 g (8,0 eq) natrium. Opbrengst: 3,7 g (99 %) witte D,L-α-allyl-fenyl-glycinol kristallen.

Voorbeeld IV

Synthese van D,L-α-benzyl-methioninol

Bij een oplossing van 2,0 g D,L-α-benzyl-methioninamide in 24 ml 1-propanol en 1 ml water werd onder reflux 1,5 g (8,0 eq) natrium in brokjes toegevoegd. Daarna werd het mengsel nog 2 uur refluxt, afgekoeld tot kamer-temperatuur en opgewerkt als beschreven in voorbeeld I.

Opbrengst: 1,9 g (100 %) D,L-α-benzyl-methioninol als kleurloze olie.

Voorbeeld V

Synthese van D,L-α-methyl-valinol

De reactie werd uitgevoerd zoals beschreven in voorbeeld I met 4,0 g D,L-α-methyl-valinamide in 50 ml 1-propanol, met 4,2 g (6,0 eq) natrium. Het produkt werd gewonnen (zoals beschreven in EP-0322982) door het om te zetten in een Schiffse base (met 1,1 equivalent benzaldehyde bij pH 11), deze uit de waterfase te extraheren, met zoutzuur te hydrolyseren, en te isoleren als HCl-zout. Opbrengst: 4,5 g (95 %) D,L-α-methyl-valinol als witte kristallijne stof.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van een alcohol uit het corresponderende amide met behulp van natrium in aanwezigheid van een alcohol als oplosmiddel, met het kenmerk, dat het amide een α,α-digesubstitueerd-α-aminozuuramide is.
2. Werkwijze volgens conclusie 1 en 2, met het kenmerk, dat als oplosmiddel 1-propanol wordt toegepast.
3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de concentratie van het α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramide ten opzichte van de totale hoeveelheid α,α-digesubstitueerde-α-aminozuuramide en oplosmiddel 5-15 gewichtsprocent bedraagt.
4. Werkwijze volgens een der conclusies 1-3, met het kenmerk, dat de hoeveelheid natrium overeenkomt met 5-6 equivalent, per mol α,α-digesubstitueerd-α-aminozuuramide.
5. Werkwijze volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk, dat de reaktie plaatsvindt bij een temperatuur tussen 20 en 140°C.
6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat de reactie bij refluxtemperatuur plaatsvindt.
7. Werkwijze voor de bereiding van 2,2-digesubstitueerde-2-aminoalcoholen zoals beschreven en toegelicht aan de hand van de voorbeelden.
8. 2,2-digesubstitueerde-2-aminoalcoholen verkregen met de werkwijze volgens een der conclusies 1-7.

9101623