



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211594

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 10 12 79
/21/ /PV 8613-79/

(51) Int. Cl.³
C 07 C 101/08
C 07 C 101/28
C 07 B 1/00

(40) Zveřejněno 31 07 81

(45) Vydáno 15 03 83

(75)

Autor vynálezu

ČERVINKA OTAKAR doc. dr. ing. DrSc., TOUŠEŇ, NOVÁK PAVEL ing. CSc.,
PRAHA

(54) Způsob asymetrické hydrogenace alfa-acetylaminoskořicové kyseliny

Vynález se týká způsobu asymetrické hydrogenace alfa-acetylaminoskořicové kyseliny, katalyzované chirálním komplexem přechodného kovu.

Je známo, že v přítomnosti komplexů přechodných kovů, které obsahují ve své koordinační sféře chirální ligandy, probíhají hydrogenace alfa-enamidů nenasycených kyselin na opticky aktivní alfa-aminokyseliny výrazně enancioselektivně.

Dosud prováděný způsob hydrogenace v přítomnosti chirálního komplexu přechodného kovu spočívá v tom, že se k roztoku nebo suspenzi alfa-enamidu nenasycené kyseliny ve vhodném rozpouštědle přidá roztok rhodného komplexu chirálního difosfinu, který se připraví smísením roztoků chirálního difosfinu a komplexu, získaného z chloridu rhoditého a alkenu nebo alkadienu.

Příprava roztoku tohoto komplexu a jeho přidání do reakční nádoby vyžaduje zvláštní, pro technickou realizaci náročné provedení. Musí se pracovat v inertní atmosféře s vyloučením stop kyslíku, roztok katalyzátoru se nedá uchovávat a musí se připravit těsně před vlastní hydrogenací.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob asymetrické hydrogenace alfa-acetylaminoskořicové kyseliny katalyzované chirálním komplexem přechodného kovu, tvořeným chirálním difosfinem a komplexem rhodia s alkenem nebo alkadienem. Podstata vynálezu spočívá v tom, že se z hydrogenační nádoby, obsahující alfa-acetylaminoskořicovou kyselinu spolu s uvedeným chirálním difosfinem a komplexem rhodia, odstraní kyslík, načež se po přidavku směsi toluenu a ethanolu v objemovém poměru 1:1 až 1:4 pro rozpouštění reakčních složek a promíchání provádí hydrogenace.

211594

Způsobem podle vynálezu probíhá hydrogenace výrazně enantioselektivně, přičemž optický výtěžek zůstává zachován.

Do hydrogenační nádoby se vkládají současně alfa-enamid nenasyčené kyseliny, chirální difosfin a krystalický komplex připravený z chloridu rhoditého a alkenu nebo alkadienu. Po odstranění kyslíku, například evakuací nebo několikanásobnou evakuací střídanou s vypouštěním inertního plynu, výhodně dusíku, argonu nebo i vodíku, se připustí rozpouštědlo a spustí míchání. Výhodné je nejprve směs krátce zamíchat pod atmosférou inertního plynu a poté vyměnit inertní plyn za vodík, neboť by mohlo dojít k částečnému vyredukování rhodia. Způsob podle vynálezu je využitelný pro přípravu L-fenylalaninu, který má v současné době mimořádný význam pro přípravu peptidického sladidla.

Vynález je dále blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Použitá rozpouštědla jsou bezvodná, zbavená kyslíku destilací pod argonem. Použitý dusík byl dosušen molekulovým sítem a elektrolytický vodík byl zbaven stop kyslíku vedením přes paládiový katalyzátor a vysušen molekulovým sítem.

P ř í k l a d 1

Do nádoby bylo nasypáno 4 kg kyseliny alfa-acetylaminoskořicové, 7,20 g (+)-DIOFu (2S,3S,2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis (difenylfosfino)butanu) a 2,81 g/Rh(C₂H₄)₂Cl/2. Po několikanásobné evakuaci a plnění dusíkem bylo připuštěno 4 l toluenu a 8 l ethanolu. Směs byla asi 10 minut míchána a potom byl dusík nahrazen vodíkem. Chlazením byla reakční teplota udržována v rozmezí 30 až 35 °C. Za dvě hodiny, při spotřebě 97 % teoretického množství vodíku, reakce ustala.

Směs byla ochlazená na 0 °C a vyloučený N-acetyl-L-fenylalanin byl odsát a vysušen. Bylo získáno 2,56 kg (63,5 % teorie) produktu o specifické otáčivosti /alfa/546 = + 57 ° (c = 1, ethanol), což odpovídá 100% optické čistotě. Zahuštěním matečných lounů bylo získáno dalších 0,32 kg (8 % teorie) produktu.

P ř í k l a d 2

Do nádoby bylo nasypáno 2,5 kg kyseliny alfa-acetylaminoskořicové, 4,50 g (+)-DIOFu a 1,75 g/Rh(C₂H₄)₂Cl/2. Aparatura byla několikrát střídavě evakuována a plněna dusíkem, potom dvakrát evakuována a plněna vodíkem. Bylo připuštěno 7,5 l směsi toluen-ethanol (1:2 obj.) a spuštěno míchání. Reakční teplota byla udržována chlazením na 30 až 40 °C. Po spotřebě 95 % teorie vodíku reakce ustala. Po ochlazení směsi na 0 °C bylo získáno 1,64 kg N-acetyl-L-fenylalaninu (65 % teorie) o specifické otáčivosti /alfa/ = + 56,6 ° (c = 1, ethanol). Z matečných lounů bylo získáno ještě 0,18 kg (7 % teorie) produktu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob asymetrické hydrogenace alfa-acetylaminoskořicové kyseliny katalyzované chirálním komplexem přechodného kovu, tvořeným chirálním difosfinem a komplexem rhodia s alkenem nebo alkadienem, vyznačující se tím, že se z hydrogenační nádoby, obsahující alfa-acetylaminoskořicovou kyselinu spolu s uvedeným chirálním difosfinem a komplexem rhodia, odstraní kyslík, načež se po přidávku směsi toluenu a ethanolu v objemovém poměru 1:1 až 1:4 pro rozpouštění reakčních složek a promíchání provádí hydrogenace.