



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219300
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 29/17//
C 12 R 1/865

(22) Přihlášeno 14 01 81
(21) (PV 277-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 01 80
(P 30 Cl 303.7)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 05 85

(72)
Autor vynálezu

MARTIN CHRISTOPH dr., MANNHEIM, HIMMELE WALTER dr.,
WALLDORF a SIEGEL HARDO dr., SPEYER (NSR)

(73)
Majitel patentu

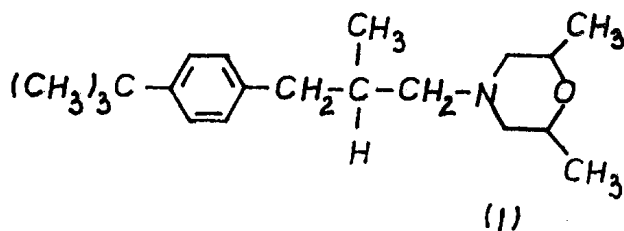
BASF AKTIENGESELLSCHAFT, LUDWIGSHAFEN (NSR)

(54) Způsob výroby nových derivátů fenylpropanu s S-konfigurací

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových opticky aktivních derivátů fenylpropanu.

Fungicidně účinné deriváty fenylpropanu jsou již známé (srov. DOS 2 656 747, DOS 2 750 016 a DOS 2 752 135). Jako zvláště účinný se ukázal 1-[3-(p-terc.butylfenyl)-2-methyl]-cis-3,5-dimethylmorfolin vzorce I



(srov. DOS 2 656 747, bod 3), který má asymetrický atom uhlíku. (—)-enantiomer této sloučeniny převyšuje ve svém účinku racemát. Racemát vzorce I se dá vyrobit o sobě známým způsobem, například reakcí s kyselinou (+)-kafrsulfonovou v ředidle, následujícím rozdělením diastereomerních solí frakční krystalizací a reakcí soli, která obsahuje (—)-enantiomer, se silnou bází (srov. DOS 2 907 614).

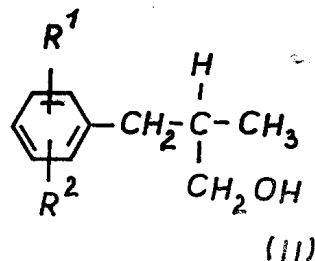
Tento postup dělení enantiomerů je však

2

nákladný a kromě toho se musí racemisovat (+)-enantiomer obsažený ještě v matečném louhu, aby se znovu mohl použít k dělení enantiomerů.

Nyní bylo zjištěno, že je možno syntetizovat (—)-enantiomer z odpovídajícího opticky aktivního meziproductu jednoduchým způsobem, aniž by vznikal nežádoucí (+)-enantiomer.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby derivátů fenylpropanu s S-konfigurací obecného vzorce II

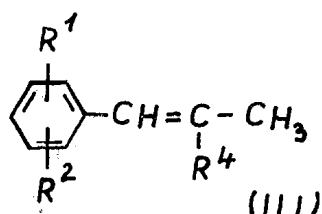


v němž

R¹ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku

pinu s 1 až 4 atomy uhlíku, který spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce III



v němž

R^1 a R^2 mají stejný význam jako shora a R^4 znamená skupinu CHO nebo $-\text{CH}_2\text{OH}$ mikrobiologicky hydrogenuje ve vodném prostředí pomocí *Saccharomyces cerevisiae* při pH 2 až 10 a při teplotě 10 až 40 °C.

Jako významy symbolu R^1 lze jako alkylové skupiny uvést alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně terc.butylové skupiny, a jako alkoxy skupiny lze uvést alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně terc.-butoxyskupinu.

Symbol R^2 znamená výhodně vodík.

Mikroorganismus lze před použitím k fermentaci kultivovat; kultivace se provádí zpravidla o sobě známým způsobem ve vodném prostředí za použití obvyklých živných látek. Mnohdy je účelné používat pro fermentaci kultivační prostředí, ačkoli složení fermentačního prostředí může být podstatně jednodušší.

Fermentace je proveditelná bez dalších přísad pouze s výchozí látkou (eduktem) a mikroorganismem. Je však výhodné přidávat k vodnému prostředí jako živnou látku asimilovatelný zdroj uhlíku, výhodně v koncentraci od 10 do 100 g na 1 litr, například ve formě cukru, čímž se mikroorganismus udržuje pokud možno dlouho v aktivním stavu. Přídavek zdroje dusíku není nutný; popřípadě však lze přidávat asimilovatelný zdroj dusíku, výhodně v množství od asi 1 do 50 g na 1 litr. Fermentační prostředí může dále obsahovat také další látky podporující růst, jako vitaminy.

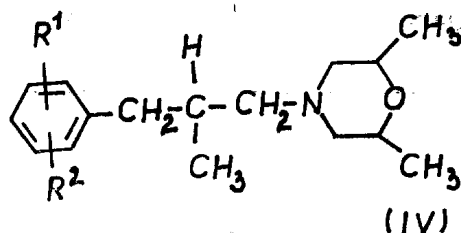
Hodnota pH při fermentaci se má pohybovat výhodně v rozmezí od 2 do 10, zejména od 3 do 8, tj. v rozmezí, které je většinou dosažitelné bez dalších přísad. Teplota může kolísat v širokých mezích, například mezi 10 °C a 40 °C, přičemž výhodná je teplota od 20 do 35 °C. K dosažení optimálních výtěžků je výhodné, aby výchozí látka byla v suspenzi pro fermentaci přítomna v koncentraci od 0,1 do 5 %. Po proběhnutí redukce se může znovu přidat výchozí látka. Tento postup se dá opakovat až k inaktivaci mikroorganismů.

Doba fermentace je závislá na použitém mikroorganismu. Kolísá mezi 5 a 200 hodinami. Při opakovaném přidávání výchozí látky lze dobu fermentace odpovídajícím způsobem prodloužit.

Fermentace se výhodně provádí za aerobních podmínek, například za míchání, protřepávání za přívodu vzduchu nebo za použití provzdušňovacího zařízení. Výhodně se používá mikroorganismu, který se používá ve stacionární fázi (tj. ve fázi, kdy nedochází k růstu). Vedle čerstvě vyrobené buňkové hmoty se mohou používat také vysušené nebo lyofilizované buňky. Při mikrobiologické hydrogenaci se současně redukuje případně přítomná aldehydická skupina ($R^4 = \text{CHO}$) na hydroxymethylovou skupinu.

Hladká hydrogenace substituovaných aldehydů skořicové kyseliny je překvapující, vzhledem k tomu, že nenasyčené deriváty methylfenylpropanu jsou normálně zcela inertní vůči mikrobiálnímu působení nebo se dakarboxylují (srov. Chem. Abstr. 91, 290; 35422 u.).

Sloučeniny vzorce II se dají převést na odpovídající tosyláty nebo halogenderiváty, které po reakci s aminy, jako s cis-dimethyl-morfolinem, skýtají sloučeniny obecného vzorce IV



v němž

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, které představují vysoce účinné fungicidy (srov. DOS 2 656 747, DOS 2 752 096).

Vynález blíže ilustrují, avšak nikterak neomezují následující příklady:

Příklad 1

(S)-3-(p-terc.butylfenyl)-2-methylpropan-1-ol

Čistý, nesterilizovaný fermentátor o obsahu 6 litrů se naplní následujícími složkami:

zcela demineralizovaná voda
sacharóza
lisované droždí
3-(p-terc.butylfenyl)-2-methyl-2-propan-1-ol
silikonový protipěnicí prostředek

1,8 litru
90 g
200 g
8 g ve 30 ml ethanolu
2 g

Podmínky fermentace:

teplota

počet otáček míchadla:

množství provzdušňovacího média:

doba fermentace:

30 °C

500 otáček/min.

1 m³

52,5 hodiny

Fermentace se přeruší po 52,5 hodiny. Buněčná hmota se oddělí odstředováním od živného roztoku. Obě fáze se vždy třikrát extrahují methylenchloridem.

Spojené extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se destiluje. Výtěžek (S)-3-(p-terc.butylfenyl)-2-methylpropan-1-olu: 4,1 g (51 %). $[\alpha]_D^{20} = -7,54^\circ$.

Příslušnou optimalizací se dá výtěžek snadno zvýšit. Optická čistota produktu se určuje pomocí NMR spektra v přítomnosti chirálních činidel způsobujících posun, například v přítomnosti Eu(hfc)₃. Produkt sestává pouze z jednoho enantiomeru. Převýchozí látka

výchozí látka

měnou produktu na (S)-1-[3-(p-terc.butylfenyl)-2-methylpropyl]-cis-3,5-dimethyl-morfolin bylo možno převést mikrobiální produkt na S-konfiguraci.

Příklad 2

Deriváty 2-methylskořicového alkoholu

Do baňky s kulatým dnem, která je temperována na 30 °C, se předloží:

300 ml zcela demineralizované vody,

50 g sacharózy

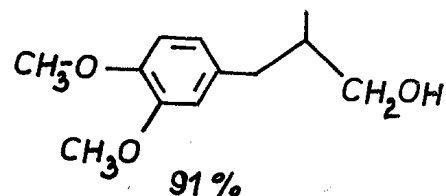
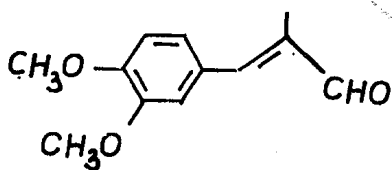
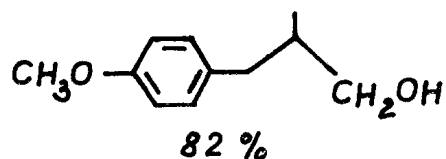
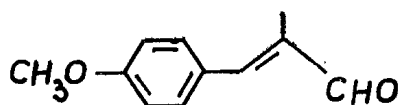
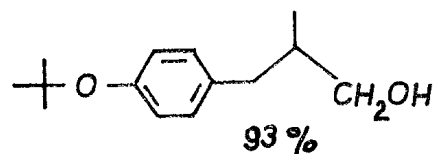
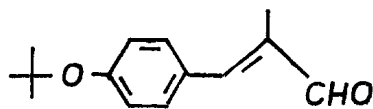
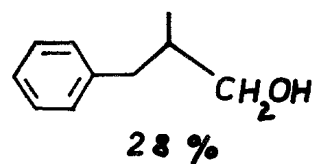
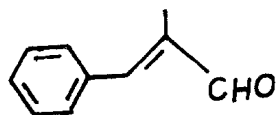
30 g suchého droždí (Deutsche Hefewerke)

Směs se míchá za použití míchadla se 300 ot./min. Po 15 minutách fermentace se přidá 1,5 g substrátu a inkubace probíhá dalších 24 hodin. Veškerá fermentační břečka se potom třikrát extrahuje methylenchloridem.

Organická fáze se vysuší síranem sodným a zahustí se ve vakuu.

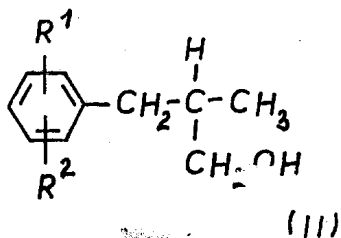
Získají se následující produkty:

produkt



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

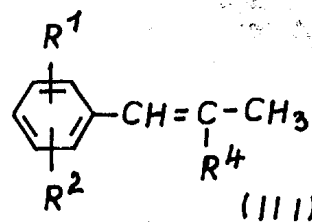
Způsob výroby nových derivátů fenypropanu s S-konfigurací obecného vzorce II



v němž

R¹ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



v němž

R¹ a R² mají shora uvedené významy a R⁴ znamená skupinu CHO nebo CH₂OH, mikrobiologicky hydrogenuje ve vodném prostředí pomocí *Saccharomyces cerevisiae* při pH 2 až 10 a při teplotě 10 až 40 °C.