



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1420/93

(51) Int.Cl.6

C 07 F 5/02

(22) Indleveringsdag: 21 dec 1993

(24) Løbedag: 03 apr 1984

(41) Alm. tilgængelig: 21 dec 1993

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 14 aug 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 5622/84

(30) Prioritet: -

(73) Patenthaver: *Sumitomo Chemical Company, Limited; 15, Kitahama-5-chome; Higashi-ku, Osaka, JP

(72) Opfinder: Yukio *Yoneyoshi; JP, Gohfu *Suzukamo; JP, Yoji *Sakito; JP, Toshio *Nishioka; JP,

Toshio *Nishioka; JP,

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

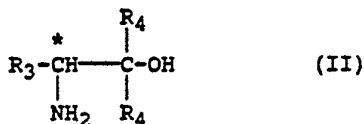
(54) Borhydridreaktionsprodukt med reducerende egenskaber og fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1420-93

En borhydridtypeforbindelse kan opnås ved omsætning i en indifferet gasatmosfære i nærværelse af et indifferet opløsningsmiddel af et salt af en mineralsyre, en carboxylsyre eller en organisk sulfonsyre og en optisk aktiv aminoalkohol med formlen

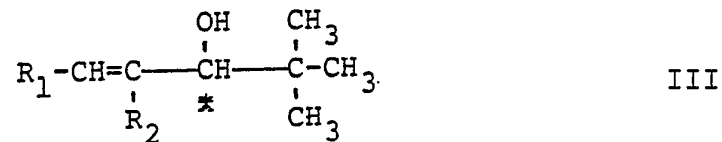


i hvilken R₃ betyder en C(1-8)-alkyl-, C(6-10)-aryl- eller en C(7-11)-aralkylgruppe, R₄ betyder en phenylgruppe, der kan være substitueret med en C(1-6)-alkyl- eller en C(1-6)-alkoxygruppe, og symbolet * betegner et asymmetrisk C-atom, med et metalborhydrid, idet det molære forhold mellem metalborhydridet og den optisk aktive aminoalkohol er fra 0,3:1 til 2:1.

Opfindelsen angår et borhydridreaktionsprodukt med reducerende egenskaber som angivet i krav 1, og opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af et sådant borhydridreaktionsprodukt, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 6's kendetegnende del angivne.

En fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive α,β -umættede alkoholer ved asymmetrisk reduktion af en keton, især en fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive alkoholderivater med formlen

10



15 hvor R_1 er en C_{3-8} -cycloalkylgruppe, der kan være substitueret med et halogenatom, en C_{5-8} -cycloalkenylgruppe, der kan være substitueret med et halogenatom, eller en phenylgruppe, der kan være substitueret med et halogenatom, eller en phenylgruppe, der kan være substitueret med et halogenatom, eller

20 en C_{1-4} -alkylgruppe, en C_{1-4} -halogenalkylgruppe, en cyanogruppe, en C_{1-4} -alkoxylgruppe, en phenoxygruppe eller en phenylgruppe,

R_2 er en imidazol-1-yl- eller 1,2,4-triazol-1-ylgruppe,

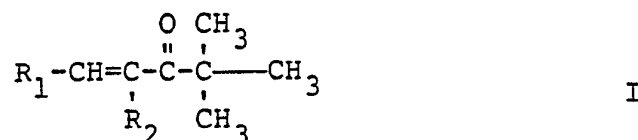
25

og

* betyder et asymmetrisk carbon,

omfatter udførelse af en asymmetrisk reduktion af en keton med formlen

30



hvor R_1 og R_2 har den samme betydning som ovenfor, med et borhydrid-reduktionsmiddel modificeret med en optisk aktiv aminoalkohol med formlen

35



5

i hvilken R_3 betyder en C(1-8)-alkyl-, C(6-10)-aryl- eller en C(7-11)-aralkylgruppe, R_4 betyder en phenylgruppe, der kan være substitueret med en C(1-6)-alkyl- eller en C(1-6)-alkoxygruppe, og symbolet * betegner et asymmetrisk C-atom, i eventuel nærværelse af en syre.

Det optisk aktive alkoholderivat med formlen III, dvs. en azoltype, α,β -umættet alkoholderivat er en kendt aktiv bestanddel i fungicider, plantevækstregulatorer eller herbicider, som f.eks. 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol, 1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol og 1-cyclohexyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol. Det er ligeledes velkendt, at der findes en bemærkelsesværdig forskel med hensyn til aktiviteten af de optiske isomere, og at ligesom med de ovennævnte 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol og 1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol har (-)-isomerer kraftig aktivitet som fungicider, medens (+)-isomerer har kraftig aktivitet som plantevækstregulatorer og herbicider (japanske fremlagte patentansøgninger nr. 99575/1982 og 106669/1982).

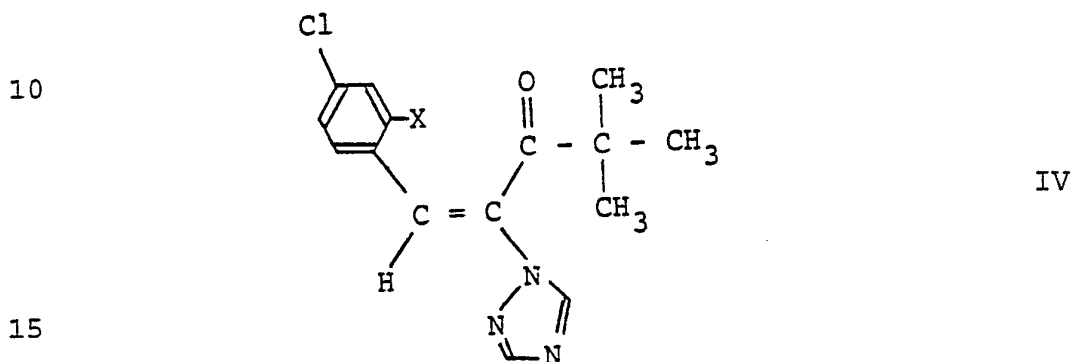
Af denne grund findes der et stort behov for udviklingen af en fremgangsmåde til fremstilling af én af de optiske (-)- og (+)-isomere alt efter den tilsigtede anvendelse og med godt udbytte i industriel målestok.

Som et gangst velkendt almindeligt reduktionsmiddel til reduktion af carbonylgruppen i ketoner til alkoholforbindelser findes flere reagenser, såsom lithiumaluminiumhydrid og natriumborhydrid. Reduktionsproduktet, der fås ved anvendelse af disse reagenser, er optisk inaktivt, dvs. en racemisk forbindelse, og når disse reagenser anvendes til reduktion af ketoner med en umættet binding, især α,β -

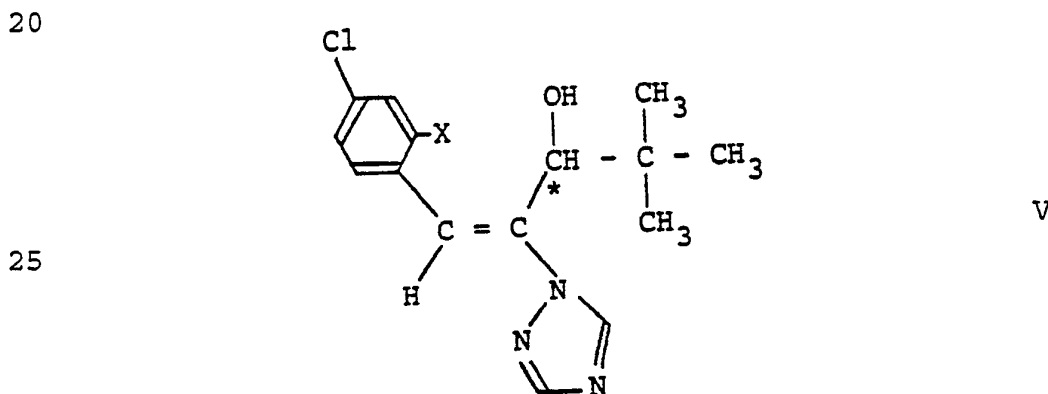
35

konjugerede umættede ketoner såsom det materiale, der anvendes ved den ovennævnte fremgangsmåde, sker en reduktion af dobbeltbindingen foruden carbonylgruppen nemt, og desuden forekommer den mulighed, at den steriske konfiguration, der har relation til dobbeltbindingen, isomeriseres.

Som en alment kendt asymmetrisk reduktionsmetode til ketonen med formlen I reduceres f.eks. en keton med formlen



hvor X er et hydrogen- eller chloratom, med et asymmetrisk modificeret lithiumaluminiumhydrid, hvorved der fås en optisk aktiv alkoholorbindelse med formlen



hvor X og * har samme betydning som ovenfor (japanske fremlagte patentansøgninger nr. 99575/1982 og 106669/1982).

Denne fremgangsmåde er imidlertid ikke altid tilfredsstillende i industriel målestok af følgende grunde: (1) Fordi der anvendes lithiumaluminiumhydrid, eksisterer der en risiko for antændelse ved kontakt med fugt, og (2) for at få en alkoholorbindelse med højere optisk renhed kræves der additiver såsom N-substitueret anilin i store mængder.

Også de følgende fremgangsmåder til asymmetrisk reduktion anføres som fremgangsmåder til fremstilling af optisk aktive alkoholer ved hjælp af et asymmetrisk modificeret borhydrid-reduktionsmiddel:

5 (1) En fremgangsmåde, ved hvilken der anvendes natriumborhydrid oniumsaltet af optisk aktivt ephedrin (beskrevet af S. Colono m.fl. i J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 371 (1978)),

(2) en fremgangsmåde, ved hvilken der anvendes et
10 optisk aktivt amino-borankompleks (beskrevet af R.F. Borch m.fl., i J. Org. Chem. 37, 2347 (1972)),

(3) en fremgangsmåde, ved hvilken der anvendes et α -aminosyreester-borankompleks (beskrevet af M.F., Grundon m.fl. i Tetrahedron Letters, 295 (1976)), og

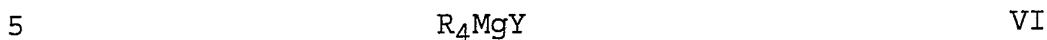
15 (4) en fremgangsmåde til asymmetrisk reduktion af aromatiske ketoner med en optisk aktiv aminoalkohol og boran (beskrevet af A. Hirao m.fl. i J. Chem. Soc. Chem. Comm., 315 (1981, S. Itsuno m.fl., samme sted, 469 (1983, og S. Itsuno m.fl. i J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1673 (1983)).

20 Fremgangsmåderne (1), (2) og (3) giver imidlertid for lavt optisk udbytte, til at de kan kaldes praktiske fremgangsmåder. Heller ikke fremgangsmåde (4) kan altid siges at være tilfredsstillende i industriel målestok, fordi for at opnå høj optisk renhed kræves der, udtrykt som mol
25 på borbasis, dobbelt så meget boran som aminoalkohol.

Der har derfor været foretaget omfattende forskning for at finde frem til en fremgangsmåde, ved hvilken det optisk aktive alkoholderivat med formlen III kan opnås ved asymmetrisk reduktion af ketonen med formlen I, og det har
30 vist sig, at ved at anvende et borhydrid-reduktionsmiddel modificeret med den optisk aktive aminoalkohol med formlen II reduceres kun carbonylgruppen selektivt til det tilsigtede optisk aktive alkoholderivat såvel uden risiko som med godt udbytte.

35 Den optisk aktive aminoalkohol med formlen II, der anvendes ved fremstillingen af borhydridreaktionsproduktet

ifølge opfindelsen, kan f.eks. fremstilles ved at omsætte et derivat af aminosyrer (f.eks. optisk aktiv alanin, C-phenylglycin, phenylalanin, valin, leucin og isoleucin, der findes på markedet) med et Grignard-reagens med formlen



hvor R_4 er en phenylgruppe, der kan være substitueret med en C_{1-6} -alkyl- eller C_{1-6} -alkoxygruppe, og Y er et halogenatom,

10 eller ved at reducere derivatet af de ovenstående aminosyrer [A. Mckenzie m.fk., J. Chem. Soc. 123, 79 (1923), A. Mckenzie m.fl., Chem. Ber. 62, 288 (1920), A. Mckenzie m.fl., J. Chem. Soc. 779 (1926), og S. Hayashi m. fl., Chem. Pharm. Bull. 17, 145 (1969)].

15 I formlen II er R_3 en substituent, der fremkommer ud fra derivatet af de ovennævnte aminosyrer, og specifikke eksempler omfatter methyl, isopropyl, isobutyl, sek.butyl, tert.butyl, phenyl og benzyl. Specifikke eksempler på R_4 omfatter phenyl, o-toluyll, m-toluyll, p-toluyll, 2,5-xylyll, 20 o-methoxyphenyl, m-methoxyphenyl, p-methoxyphenyl og o-ethoxyphenyl.

I den foreliggende beskrivelse er et halogenatom et fluor-, chlor- eller bromatom.

Herefter vil en fremgangsmåde til fremstilling af 25 borhydrid-reduktionsmidlet modificeret med den optisk aktive aminoalkohol (herefter omtalt som det foreliggende reduktionsmiddel) blive forklaret. Dette reduktionsmiddel fås som angivet i det foregående.

Det foreliggende reduktionsmiddel fås ved at omsætte 30 et salt, der fås ud fra den optisk aktive aminoalkohol med formlen II og en syre, med et metalborhydrid i et opløsningsmiddel. Som eksempler på den ovennævnte syre, der anvendes til fremstilling af saltet af den optisk aktive aminoalkohol, kan nævnes mineralsyrer (f.eks. saltsyre, svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre), carboxylsyrer (f.eks. eddikesyre), 35 organiske sulfonsyrer (f.eks. p-toluensulfonsyre) og lig-

nende. Saltet kan anvendes, som det er, eller kan fremstilles in situ ud fra den optisk aktive aminoalkohol og syren i reaktionssystemet til fremstilling af det foreliggende reduktionsmiddel.

5 Som eksempel på det ovenfor beskrevne metalborhydrid kan f.eks. nævnes natriumborhydrid, kaliumborhydrid, lithiumborhydrid, zinkborhydrid etc. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan imidlertid udføres tilfredsstillende ved anvendelse af det let tilgængelige natriumborhydrid.

10 Ved fremstilling af det foreliggende reduktionsmiddel er molforholdet mellem borhydridforbindelse og optisk aktiv aminoalkohol i reglen 0,7:1 til 2:1, fortrinsvis 0,7:1 til 1.3:1, især 1:1, omdannet til borbasis.

Det opløsningsmiddel, der anvendes ved fremstilling af det foreliggende reduktionsmiddel, er ikke særlig begrænset, når blot det ikke tager del i reaktionen. Eksempelvis kan nævnes aromatiske carbonhydrider (f.eks. benzen, toluen, xylene og chlorbenzen), halogenerede carbonhydrider (f.eks. methylenchlorid, 1,2-dichlorethan, chloroform og carbon-
20 tetrachlorid) samt blandinger heraf. Der kan f.eks. anvendes dimethylsulfoxid, diglym, dimethylformamid, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon eller lignende i kombination hermed. Reaktionstemperaturen ligger i reglen i intervallet -78 til 100°C, fortrinsvis -40 til 100°C. Reaktionen udføres i reglen
25 i inaktiv gasatmosfære såsom nitrogen eller argon.

Det således fremstillede reduktionsmiddel kan anvendes til den efterfølgende reduktion efter adskillelse fra reaktionsopløsningen, men i reglen anvendes det som opløsning uden at være adskilt herfra.

30 Herefter vil en fremgangsmåde til fremstilling af det optisk aktive alkoholderivat med formlen III blive forklaret som reduktion af ketonen med formlen I ved hjælp af det fremstillede foreliggende reduktionsmiddel.

Den mængde reduktionsmiddel, der anvendes til reduktionen, er mindst 0,5 mol, i reglen i intervallet 1-5 mol
35 på borbasis, og baseret på 1 mol keton, og selv 1-2 mol er

tilstrækkeligt til at opnå den ønskede reduktion.

Heller ikke opløsningsmidlet, der anvendes til den foregående reduktion, dvs. reduktionen af en keton ved hjælp af det foreliggende reduktionsmiddel, er særlig kritisk, 5 når blot det er et inaktivt opløsningsmiddel. Imidlertid anvendes fortrinsvis organiske opløsningsmidler såsom aromatiske carbonhydrider (f.eks. benzen, toluen, xylen og chlorbenzen), halogenerede carbonhydrider (f.eks. methylenchlorid, 1,2-dichlorethan, chloroform og carbontetrachlorid), ethere 10 (f.eks. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan og diglym) og blandinger heraf. Også det opløsningsmiddel, der anvendes til fremstilling af det foreliggende reduktionsmiddel kan anvendes, som det er, eller blandet med andre af de ovenfor beskrevne opløsningsmidler. Reduktionen udføres i en atmosfære af inaktiv gas som beskrevet ovenfor. Reduktionstemperaturen ligger i reglen i intervallet -30 til 100°C, og i 15 industrien inden for et interval på -10 til 50°C.

Den ovennævnte reduktion kan udføres i nærvær af en syre, og især når der anvendes natriumborhydrid som materiale 20 til det foreliggende reduktionsmiddel, hæmmes isomerisering mellem E- og Z-formen af ketonen med formlen I, hvorved udbyttet af det tilsigtede derivat af den optisk aktive alkohol kan forøges.

Som syre kan eksempelvis nævnes Lewis-syrer (f.eks. 25 titaniumtetrachlorid, bortrifluoridetherat og aluminiumchlorid), carboxylsyrer (f.eks. eddikesyre, chloreddikesyre og propionsyre) og mineralsyrer (f.eks. saltsyre, svovlsyre og phosphorsyre). Molforholdet mellem disse syrer og ketonen ligger i reglen i intervallet 0,01 til 1:1, fortrinsvis 30 0,01:1 til 0,5:1.

Efter at reduktionen er udført på denne måde, tilsættes der i reglen en vandig opløsning af en mineralsyre (f.eks. saltsyre eller svovlsyre) til reaktionsopløsningen, det organiske lag skilles fra det vandige lag, vaskes med 35 vand og tørres, hvorpå det organiske opløsningsmiddel fjernes ved afdampning. Herved fås det ønskede ovennævnte derivat

af den optisk aktive alkohol med formlen III i stort udbytte.

Den optiske renhed opnås ved at måle det fremstillede produkts optiske rotation eller direkte ved at måle enantiomerforholdet ved højtydende væskechromatografi med optisk aktive pakmaterialer.

Herefter kan den anvendte optiske aktive aminoalkohol let udvindes med opretholdelse af den steriske konfiguration ved at tilsætte en vandig alkaliopløsning til det vandige lag efter omsætning og ekstraktion med et organisk opløsningsmiddel. Den udvundne optisk aktive aminoalkohol kan genbruges.

Opfindelsen vil herefter blive yderligere forklaret ved hjælp af eksempler.

15

Eksempel 1

I nitrogenatmosfære suspenderes 0,551 g (1,8 mmol) (S)-2-amino-1,1-diphenyl-4-methylpentan-1-ol-hydrochlorid i 5 ml 1,2-dichlorethan, og efter afkøling til -20°C tilsættes yderligere en opløsning af 0,0681 g (1,8 mmol) natriumborhydrid i 1 ml dimethylformamid. Suspensionstemperaturen hæves fra -20°C til stuetemperatur i løbet af 2 timer. Derefter tilsættes en opløsning af 0,348 g (1,2 mmol) (E)-1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-on i 4 ml 1,2-dichlorethan til denne suspension ved stuetemperatur, og omrøringen fortsættes i 48 timer. Derefter tilsættes 6 ml 2 N saltsyre, hvorefter omrøringen fortsættes i yderligere 2 timer. Efter at mellemproduktlaget (der indeholder aminoalkohol med formlen II dannet ved sønderdeling af reduktionsmidlet med saltsyren) er fjernet ved filtrering, vaskes det organiske lag med vand og inddampes ved formindsket tryk, og remanensen renses på en kolonne pakket med 2 g silicagel i og med chloroform som fremkaldelsesopløsningsmiddel (anvendt ved kolonnechromatografi til adskillelse af ioner absorberet på en absorbent), hvorved fås 0,35 g (+)-(E)-1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol som krystal. Ved gaschromatografisk analyse

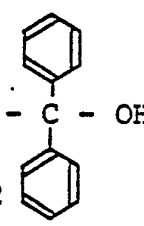
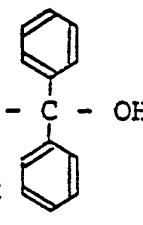
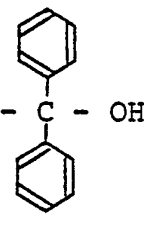
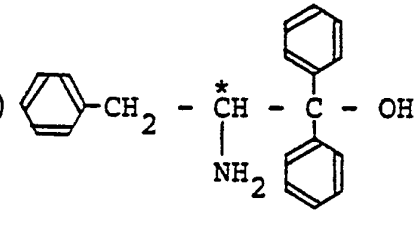
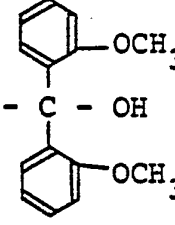
30
35

viser det sig, at omdannelsen er på 96,3%, og produktets sammensætning er E-form alkohol 78,9%, Z-form alkohol 20,3%; og mættet alkohol 0,8% (denne alkohol er et produkt, der fås ved hydrogenering af både carbonylgruppen og dobbeltbindingen i den α,β -umættede keton, der anvendes som udgangsmateriale). Ved hjælp af højtydende væskechromatografisk analyse ved anvendelse af en optisk aktiv kolonne viser det sig, at enantiomerforholdet i den fremstillede alkohol i E-form er: (+)-isomer 86,1% og (-)-isomer 13,8%. Det optiske udbytte er 72,2%.

Eksempel 2-5

Reaktionen udføres ifølge eksempel 1 ved hjælp af (S)-2-amino-1,1-diphenylpropan-1-ol-hydrochlorid, (S)-2-amino-1,1-diphenyl-3-methylbutan-1-ol-hydrochlorid, (R)-2-amino-1,1-diphenyl-3-phenylpropan-1-ol-acetat og (S)-2-amino-1,1-di-(2'-methoxyphenyl)-4-methylpentan-1-ol-acetat i stedet for (S)-2-amino-1,1-diphenyl-4-methylpentan-1-ol-hydrochlorid, hvorved fås (+)-isomeren og (-)-isomeren af (E)-1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol. Resultaterne er opført i tabel I.

Tabel I

Eks. nr.	Optisk aktiv aminoalkohol	Reaktionstid timer
1	$(S) (CH_3)_2CHCH_2 - \overset{*}{\underset{NH_2}{\text{C}}H} - \overset{\text{C}}{\text{C}} - OH$ 	48
2	$(S) CH_3 - \overset{*}{\underset{NH_2}{\text{C}}H} - \overset{\text{C}}{\text{C}} - OH$ 	21
3	$(S) (CH_3)_2CH - \overset{*}{\underset{NH_2}{\text{C}}H} - \overset{\text{C}}{\text{C}} - OH$ 	68
4	$(R) \text{C}_6\text{H}_5 - CH_2 - \overset{*}{\underset{NH_2}{\text{C}}H} - \overset{\text{C}}{\text{C}} - OH$ 	67
5	$(S) (CH_3)_2CHCH_2 - \overset{*}{\underset{NH_2}{\text{C}}H} - \overset{\text{C}}{\text{C}} - OH$ 	23

Tabel I (forts.)

Omdan- nelse %	Reaktionsprodukt		Enantiomer forh..(-/+) i alkohol i E-form	Optisk udbytte af alkohol i E-form %
	E-form/Mættet alkohol/alkohol	Z-form** alkohol		
96,3	78,9 / 0,8	/ 20,3	13,9/86,1	72,2
60,0	82,6 / 4,8	/ 12,6	20,4/79,6	59,2
84,6	88,2 / 2,9	/ 8,9	14,7/85,3	70,6
79,6	79,8 / 5,8	/ 14,4	81,2/18,8	62,4
70,7	82,3 / 4,6	/ 13,1	15,3/84,7	69,4

** Alkohol i Z-form fremstilles ved isomerisering af ke-tonen, et udgangsmateriale, til Z-form efterfulgt af reduktion af carbonylgruppen

Eksempel 6

Reaktionen udføres på samme måde som i eksempel 1 med undtagelse af, at hydrochloridet af (S)-2-amino-1,1-diphenyl-4-methylpentan-1-ol erstattes med acetatet heraf, at den anvendte mængde natriumborhydrid er 0,075 g (1,98 mmol), og at reaktionen varer 91 timer med tilsætning af 0,0162 g (0,27 mmol) eddikesyre til (E)-1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-pentan-3-on, hvorved fås (+)-(E)-1-(4,4-dimethyl-1-pentan-3-on, hvorved fås (+)-(E)-1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol. Omdannelsen er på 100%, og produktets sammensætning er: Alkohol i E-form 90,3%, alkohol i Z-form 6,3% og mættet alkohol 3,4%. Enantiomerforholdet i E-form-alkohol er: (+)-isomer 86,5% og (-)-isomer 13,5%. Det optiske udbytte er 73%.

Eksempel 7

Til 3 ml chloroformopløsning indeholdende 0,117 g (0,43 mmol) (S)-2-amino-1,1-diphenyl-4-methylpentan-1-ol tilsættes 0,052 g (0,87 mmol) eddikesyre, og blandingen afkøles til -60°C. Derefter tilsættes 0,5 ml dimethylformamidopløsning indeholdende 0,033 g (0,87 mmol) natriumborhydrid, og blandingens temperatur hæves til stuetemperatur i løbet af 2 timer. Til denne suspension tilsættes 3 ml methylenchloridopløsning indeholdende 0,084 g (0,29 mmol) (E)-1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-on, og omrøringen fortsættes ved stuetemperatur i 17 timer. Derefter behandles på samme måde som i eksempel 1, hvorved fås (+)-(E)-1-(4-chlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol. Omdannelsen er 53,7%, og produktets sammensætning er: alkohol i E-form 85,4% og alkohol i Z-form 14,5%. Enantiomerforholdet i alkohol i E-form er (+)-isomer 86,0% og (-)-isomer 14,0%.

Eksempel 8-11

Reaktionen udføres på samme måde som i eksempel 1 med undtagelse af, at der i stedet for (E)-1-(4-chlorphe-

nyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-on anvendes (E)-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-on, og i stedet for (S)-2-amino-1,1-diphenyl-4-methylpentan-1-ol-hydrochlorid anvendes (S)-
5 2-amino-1,1-diphenyl-3-methylbutan-1-ol-hydrochlorid, (S)-2-amino-1,1-dibenzylpropan-1-ol-hydrochlorid og (S)-2-amino-3-phenylpropan-1-ol-hydrochlorid, hvorved fås (+)-(E)-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-4,4-dimethyl-1-penten-3-ol. Resultaterne er anført i tabel II.

Tabel II

Eksempel nr.	Optisk aktiv aminoalkohol	Reaktionstid timer
9	$(S) \text{CH}_3 - \underset{\text{NH}_2}{\overset{*}{\text{C}}} - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}} - \text{OH}$	24
10	$(S) (\text{CH}_3)_2\text{CH} - \underset{\text{NH}_2}{\overset{*}{\text{C}}} - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{C}}} - \text{OH}$	24
11	$(S) \text{CH}_3 - \underset{\text{NH}_2}{\overset{*}{\text{C}}} - \underset{\text{OH}}{\overset{\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2}{\text{C}}} - \text{OH}$	24
12	$(S) \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\overset{*}{\text{C}}} - \text{CH}_2 - \text{OH}$	93

Tabel II (forts.)

Omdan- nelse %	Reaktionsprodukt			Enantiomer forh. (-/+) i alkohol i E-form	Optisk ud- bytte af alkohol i E-form %
	E-form/ alkohol	mættet alkohol	/Z-form alkohol		
96,8	98,8	/ 0,6	/ 0,6	24,5/75,5	51,0
80,4	96,4	/ 2,5	/ 1,1	22,9/77,1	54,2
90,2	97,9	/ 0,4	/ 1,3	29,7/70,3	40,6
89,6	100	/ 0	/ 0	68,5/31,5	37,0

Eksempel 12

I nitrogenatmosfære suspenderes 0,275 g (0,90 mmol) (S)-2-amino-1,1-diphenyl-4-methylpentan-1-ol-hydrochlorid i 5 ml 1,2-dichlorethan, og efter afkøling til -20°C til-

5 sættes en opløsning af 0,034 g (0,90 mmol) natriumborhydrid i 0,5 ml dimethylformamid. Suspensionens temperatur hæves derpå fra -20°C til stuetemperatur i løbet af 2 timer. Derefter tildryppes en opløsning af 157 mg (0,60 mmol) (E)-1-cyclohexyl-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-1-penten-

10 3-on i 2 ml 1,2-dichlorethan til suspensionen ved stuetemperatur, og omrøringen fortsættes i 24 timer. Til denne reaktionsopløsning tilsættes 6 ml 2 N saltsyre, og efter fjernelse af frigjort (S)-2-amino-1,1-diphenyl-4-methylpentan-1-ol-hydrochlorid ved filtrering vaskes det organiske

15 lag med vand og inddampes under formindsket tryk. Remanensen renses ved søjlechromatografi på silicagel, hvorved fås 0,158 g (-)-(E)-cyclohexyl-4,4-dimethyl-2-(1,2,4-triazol-1-yl)-1-penten-3-ol. Omdannelsen er 93,7%, og produktets sammensætning er: Alkohol i E-form 95,7% og alkohol i Z-form

20 4,3%. Enantiomerforholdet i E-formen af alkohol er: (+)-isomer 18,8% og (-)-isomer 81,2%.

Eksempel 13

306 mg (1 mmol) (S)-2-amino-1,1-diphenyl-4-methylpentan-1-ol-hydrochlorid suspenderes i 3,5 ml deuterio-chloro-

25 form, og suspensionen afkøles til -20°C. Efter tilsætning af 1,0 ml dimethylformamidopløsning indeholdende 38 mg (1 mmol) natriumborhydrid hæves suspensionens temperatur til stuetemperatur i løbet af 2 timer.

30 ^{11}B NMR (CDCl_3/DMF , 200 MHz, standard, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) er følgende: δ ppm = -20,0, -12,4, -2,6, +4,9.

Eksempel 14

292 mg (1 mmol) (S)-2-amino-1,1-diphenyl-3-methyl-

35 butan-1-ol-hydrochlorid suspenderes i 3,5 ml deuterio-chloroform, og suspensionen afkøles til -20°C. Efter tilsætning

17

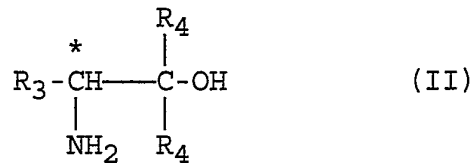
af 1,0 ml dimethylformamidopløsning indeholdende 38 mg (1 mmol) natriumborhydrid hæves suspensionens temperatur til stuetemperatur i løbet af 2 timer.

^{11}B -NMR (CDCl_3/DMF , 200 MHz; standard, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) er
5 som følger: δ (ppm) = -19,7, -15,2, -13,1, -9,3, -3.6.

P a t e n t k r a v :

1. Borhydridreaktionsprodukt med reducerende egenskaber, k e n d e t e g n e t ved, at det kan opnås ved omsætning i en indifferent gasatmosfære i nærværelse af et indif-
 5 ferent opløsningsmiddel af et salt af en mineralsyre, en carboxylsyre eller en organisk sulfonsyre og en optisk aktiv aminoalkohol med formlen

10



15

i hvilken R_3 betyder en C(1-8)-alkyl-, C(6-10)-aryl- eller en C(7-11)-aralkylgruppe, R_4 betyder en phenylgruppe, der kan være substitueret med en C(1-6)-alkyl- eller en C(1-6)-
 20 alkoxygruppe, og symbolet * betegner et asymmetrisk C-atom, med et metalborhydrid, idet det molære forhold mellem metalborhydridet og den optisk aktive aminoalkohol er fra 0,3:1 til 2:1.

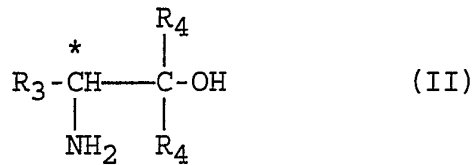
2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at metalborhydridet er natriumborhydrid.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at R_4 i formlen (II) er phenyl, o-tolyl eller 2-methoxy-phenyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at R_3 i formlen (II) er methyl, isopropyl, isobutyl eller benzyl.

5. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at det molære forhold mellem metalborhydridet og den optisk aktive aminoalkohol er fra
 35 0,7:1 til 2:1.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af et borhydridreaktionsprodukt ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at et salt af en mineralsyre, en carboxylsyre eller en organisk sulfonsyre og en optisk aktiv aminoalkohol med formlen



5

i hvilken R_3 , R_4 og symbolet * har den i krav 1 angivne betydning, omsættes med et metalborhydrid i en indifferent gasatmosfære i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel, idet det molære forhold mellem metalborhydridet og den optisk aktive aminoalkohol er fra 0,3:1 til 2:1.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, kendt og gnet ved, at metalborhydridet er natriumborhydrid.

15 8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, kendt og gnet ved, at det molære forhold mellem natriumborhydrid og aminoalkoholen er fra 0,7:1 til 1,3:1.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 6, kendt og gnet ved, at det molære forhold mellem metalborhydridet og den optisk aktive aminoalkohol er fra 0,7:1 til 2:1.

20