

5 DIC. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la presente descripción y contenido de la Memoria de la invención.

| | |
|-----------------------|---------|
| NUMERO | 465.790 |
| FECHA DE PRESENTACION | 5-1-78. |

10 A1

PATENTE DE INVENCIÓN

| | | |
|-----------------|----------|--------------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO | | |
| 757.535 | 7.1.77 | EE.UU. de A. |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C | |

54 TITULO DE LA INVENCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO ALFA-ACILAMINOBUTIRICO.

71 SOLICITANTE (ES)

AMERICAN CYANAMID COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)

Balwat Singh

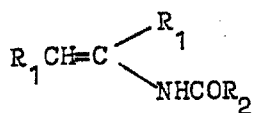
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

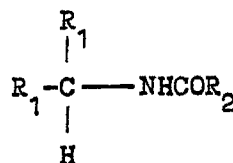
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

El compuesto de d-2-aminobutanol se prepara corrientemente por resolución de su mezcla racémica con ácido L(+)-tartárico. Aproximadamente el 50% del material se lava en la corriente 1 junto con el agente de resolución, debido a que no es disponible para el recicló. Por consiguiente, un procedimiento dirigido a la síntesis directa del isómero d deseado constituiría un gran avance en la técnica.

La síntesis de aminoácidos ópticamente activos (II) por hidrogenación asimétrica de sus precursores dehidro, es bien conocida en la técnica; W.S. Knowles, M.J. Sabacky y B.D. Vineyard, Chem. Commun., 1445 (1963), 10 (1972); W.S. Knowles, M.J. Sabacky y B.D. Vineyard, Ann. N.Y. Acad. Sci., 172, 232 (1970); Chem. Engineering News, Feb. 7, 1972, p. 4; Chem. Week, Feb. 9, 1972, p. 41; T.P. Dang y H.B. Kagan, Chem. Commun. 481, (1971); H.B. Kagan y T.P. Dang, J. Am. Chem. Soc., 91, 6429 (1972).



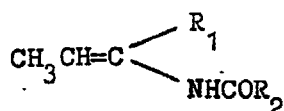
(I)



(II)

La hidrogenación asimétrica de ácido α -acilaminocrotónico

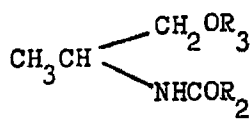
(III)



(III)

seguido por reducción del grupo carboxilo a hidroximetilo, podría traducirse en principio a d-2-aminobutanol. Igualmente, han sido investigadas otras vías que implican la hidrogenación asimétrica de alcohol α -acilaminocrotílico y sus derivados

O-áclicos (IV).



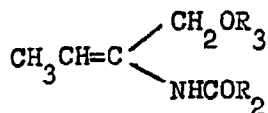
(IV)

a, R₃ = acetilo

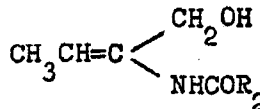
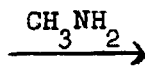
b, R₃ = benzoilo

c, R₃ = hidrógeno

5 Sin embargo, el O-acetato (IVa) y el O-benzoato (IVb) experimentan la hidrogenolisis de los grupos éster y los productos formados consisten en acilaminoalcanos en lugar de ésteres alcohólicos. La hidrogenolisis se puede evitar hidrogenando el alcohol libre (IVc) preparado a partir de (IVa) ó (IVb) por tratamiento con amoniaco o aminas.

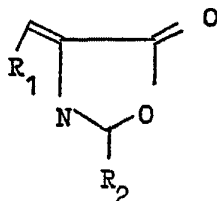


(IVa) ó (IVb)

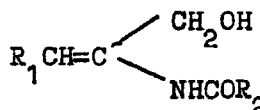


(IVc)

10 Los alcoholes enamídicos, tales como VII, resultan difíciles de preparar. Las reacciones registradas implican la reducción con borohidruro de litio o borohidruro de calcio de azlactonas tales como (VI):



(VI)



(VII)

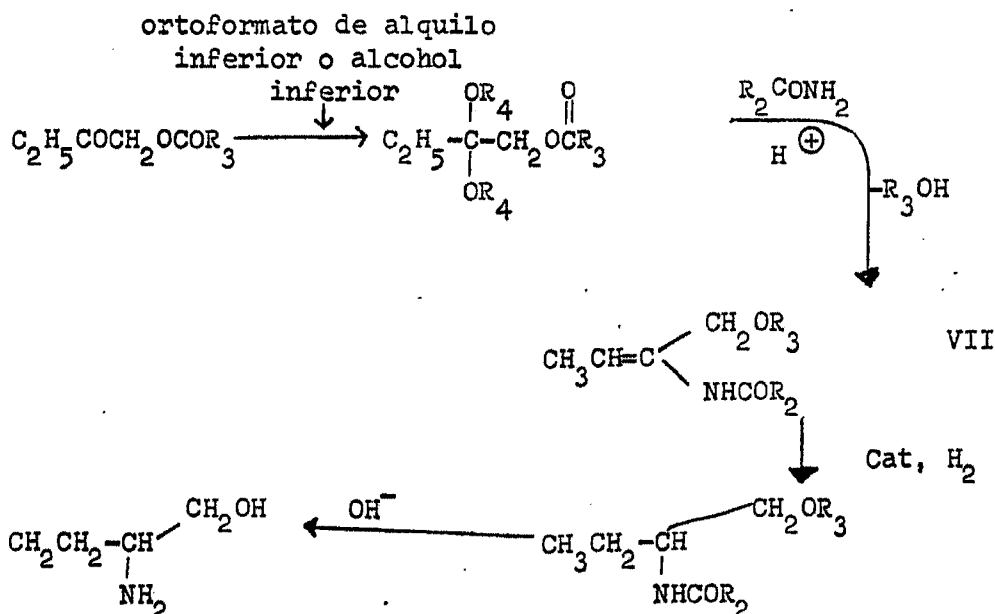
15 Esta reacción trabaja solamente con azlactonas en donde R₁ es fenilo u otro sustituyente voluminoso y se caracteriza en general por dar lugar a pobres rendimientos.

La síntesis de la presente invención, como se

Esta invención se relaciona con la síntesis directa de d-2-aminobutanol, por vía de precursores insaturados, por hidrogenación en presencia de catalizadores ópticamente activos derivados de cloruro de rodio y fosfinas ópticamente activas. La nueva síntesis evita el empleo de agentes de resolución, evitando también el reciclaje despilfarrante del isómero indeseado, con lo cual se reduce significativamente el coste de producción de d-2-aminobutanol, que constituye el intermediario clave para la producción de etambutol (Myambutol[®]).

En la literatura se ha indicado que mediante la utilización de catalizadores a base de fosfina-cloruro de rodio, los ácidos alfa-acilaminocinámico y crotonico pueden reducirse en altos rendimientos ópticos (70-95%); W.S. Knowles et al., Chem. Commun., 1445 (1963), 10 (1972); W.S. Knowles et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 172, 232 (1970); Chem. Engineering News, Feb. 7, 1972, p. 4; Chem. Week, Feb. 9, 1972, p. 41; T.P. Dang y H.B. Kagan, Chem. Commun. 481 (1971); H.B. Kagan y T.P. Dang, J. Am. Chem. Soc., 91, 6429 (1972).

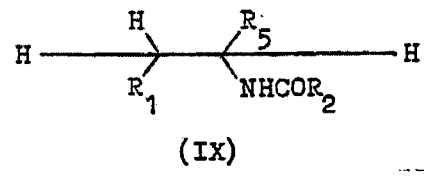
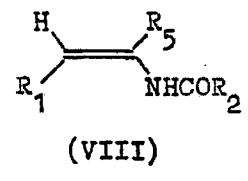
Las enacilaminas de fórmula VII se preparan a partir de ésteres de 1-hidroxi-2-butanona por la siguiente vía:



R₃ = acilo inferior y arilo; R₄ = alquilo inferior
 R₂ = hidrógeno, amino, OR₅ (R₅ = alquilo inferior), alquilo o arilo.

Estos compuestos son facilmente hidrogenados con hidrógeno molecular y catalizadores opticamente activos tales como complejos de rodio de fosfinas terciarias opticamente activas. Mediante la elección adecuada de las condiciones de reacción y catalizadores, la reacción de hidrogenación se puede realizar para dar exclusivamente uno de los isómeros opticamente activos.

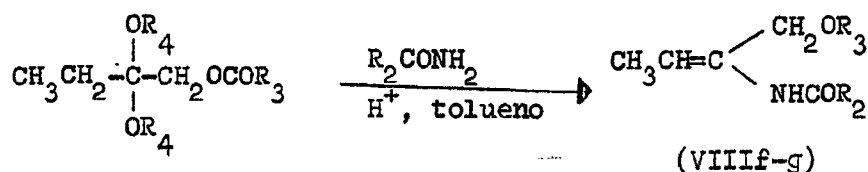
Los siguientes ácidos alfa-acilaminocrotónicos, aldehidos y alcoholes o sus derivados O-acílicos (VIII), son capaces de reducción asimétrica:



- a, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{Me}$
- b, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{Ph}$
- c, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CHO}$, $R_2 = \text{Ph}$
- d, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{Me}$
- e, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{Ph}$
- f, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OAc}$, $R_2 = \text{Me}$
- g, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OAc}$, $R_2 = \text{Ph}$
- h, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OBz}$, $R_2 = \text{Me}$
- i, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OBz}$, $R_2 = \text{Ph}$
- j, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Me}$
- k, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Ph}$
- l, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OAc}$, $R_2 = \text{NH}_2$
- m, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OAc}$, $R_2 = \text{OEt}$
- n, $R_1 = \text{Me}$, $R_5 = \text{CH}_2\text{OAc}$, $R_2 = \text{COCO}_2\text{H}$

Si bien los ácidos alfa-acilaminocrotónico y crotónico se pueden obtener facilmente a partir de los adecua-

5 dos aldehidos y azlactonas mediante síntesis Erlenmeyer convencionales, se han proyectado nuevas vías de síntesis de los correspondientes alcoholes y sus derivados O-acílicos. Los acetatos y benzoatos de α -acilaminocrotilo pueden obtenerse en un rendimiento del 60-70% a partir de los correspondientes cetales o éteres vinílicos y de la amida apropiada, en tolueno en reflujo, en presencia de cantidades catalíticas de ácido p-toluenosulfónico.



f) R_3 = metilo o fenilo

g) R_4 = etilo.

10 La hidrogenación de acetato de α -acetamidocrotilo, VIII f, empleando el catalizador a base de (+)-DIOP-cloruro de rodio, en benceno, a 40°C y 3,5 kg/cm² relativos de hidrógeno, se efectúa por hidrogenólisis del enlace éster C-O y conduce al compuesto prácticamente inactivo IX f. Sin embargo,

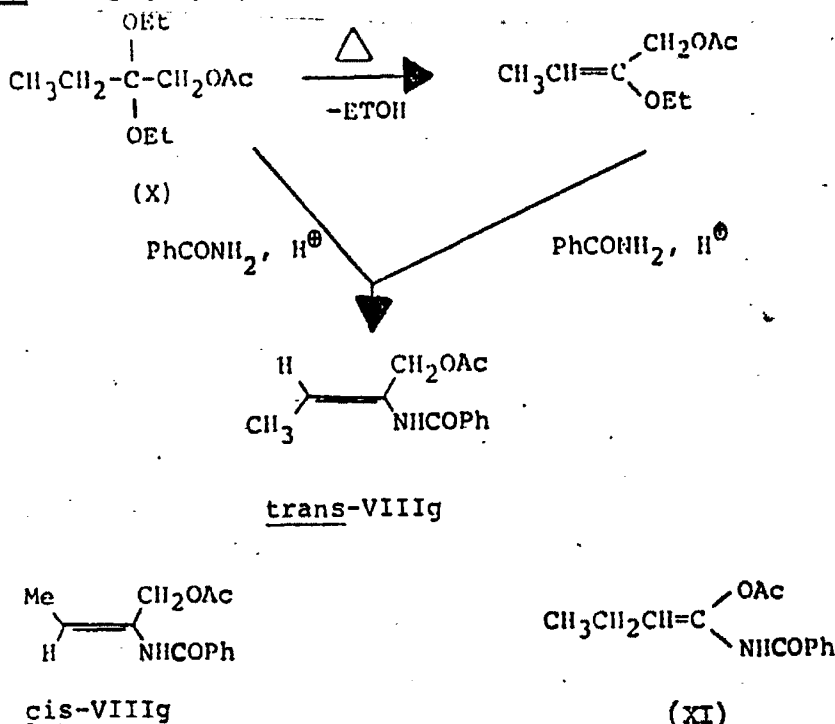
15 la reducción en etanol-benceno (2:1) produce un elevado rendimiento del diacetato saturado con un bajo rendimiento óptico.

20 La hidrogenación del benzoato, VIII a, empleando (+)-DIOP-cloruro de rodio, se efectúa por hidrogenólisis del enlace éster C-O. Sorprendentemente, la rotura del enlace éster C-O parece competir favorablemente con la hidrogenación del doble enlace. El producto de hidrogenólisis se forma en rendimientos tan altos como de 56%, en función de las condiciones de reacción. La mezcla de reacción que contiene compuesto (IX a) y la amida (IX k) tiene solamente una baja actividad óptica.

ca.

La acción recíproca de las diversas interacciones en los estados de transición durante la reducción de las enacilaminas, son evidentemente significativas en términos de producto y consecuencias estereoquímicas. De este modo, la naturaleza del sustituyente enlazado al carbono metilénico de enacilamina tiene un profundo efecto sobre la naturaleza del producto final.

La reacción del cetal o del éter enólico Xp y Xa con benzamida, en tolueno en reflujo, conteniendo cantidades catalíticas de ácido p-toluenosulfónico, se traduce en un aceite altamente viscoso del cual cristaliza, tras el reposo, el trans-VIIIg (71,4%).



15

La purificación del sólido por recristalización en benceno-hexano proporciona un sólido cristalino blanco, p.f. 92-93°C. El isómero cis (28,6%) permanece como un aceite y contiene aproximadamente 5% de otro producto que, por su es-

pectro RMN, parece ser el acetato enólico XI.

La reducción de trans-VIIIg con catalizador de (+)-DIOP-cloruro de rodio, en benceno-etanol (1:1), a 50°C y 4,2 kg/cm² relativos de hidrógeno, conduce, como en el caso de VIIIg en bruto, casi exclusivamente a la hidrogenolisis del enlace éster C-O con la consecuente formación de 2-benzamidobutano IXk.

La reducción de VIIIIf ó VIIIg con catalizadores catiónicos de rodio es muy debil. Los materiales solo se reducen parcialmente después de 48 horas a 50°C y 4,2 kg/cm² relativos de presión de hidrógeno. Por el contrario, el ácido α -benzamidocrotónico VIIIb se reduce, a 25°C y 0,7 kg/cm² relativos de hidrógeno, en menos de 5 horas, para producir el material saturado en un rendimiento óptico del 64%. El rendimiento óptico se define como el porcentaje de exceso de uno de los enantiómeros con respecto al otro. Este rendimiento óptico representa una mejora del 28% con respecto al rendimiento óptico obtenido utilizando el catalizador derivado de metil-o-anisilfosfina quiral y una mejora del 60% con respecto al (+)-DIOP-cloruro de rodio, lo cual sugiere que los cambios en el catalizador o en el sustrato pueden influenciar de manera importante al transcurso de la reducción asimétrica. En adición, debe indicarse que la fuerte coordinación de por lo menos uno de los tres puntos potenciales es esencial para una elevada selectividad óptica.

Cuando se calienta brevemente trans-VIIIg con metilamina acuosa al 39,5 %, se presenta exclusivamente la desacetilación del enlace O-acetilo y se obtiene cuantitativamente alcohol trans- α -benzamidocrotílico trans-VIIIe, como un sólido cristalino blanco, p.f. 89-90°C. El que se mantenga la

estereoquímica del doble enlace durante la reacción de desacetilación, se puede averiguar fácilmente a partir de sus espectros RMN. El alcohol VIIIId se prepara a partir de VIIIIf de forma análoga.

5 Utilizando los catalizadores de rodio optica-
mente activos, los alcoholes VIIIId y VIIIe, al contrario que
sus O-acetatos y O-benzoatos, VIIIIf y VIIIe, que experimentan
diversos grados de hidrogenolisis del enlace éster C-O, se
reducen limpiamente a los derivados dihidro esperados, pero
10 en bajos rendimientos ópticos (Tabla I). Con fines comparati-
vos, se incluye también la hidrogenación asimétrica de ácido
 α -benzamidocrotónico VIIIb al igual que los resultados de la
hidrogenación asimétrica de los aldehidos VIIIc preparados por
oxidación con dióxido de manganeso de VIIIe.

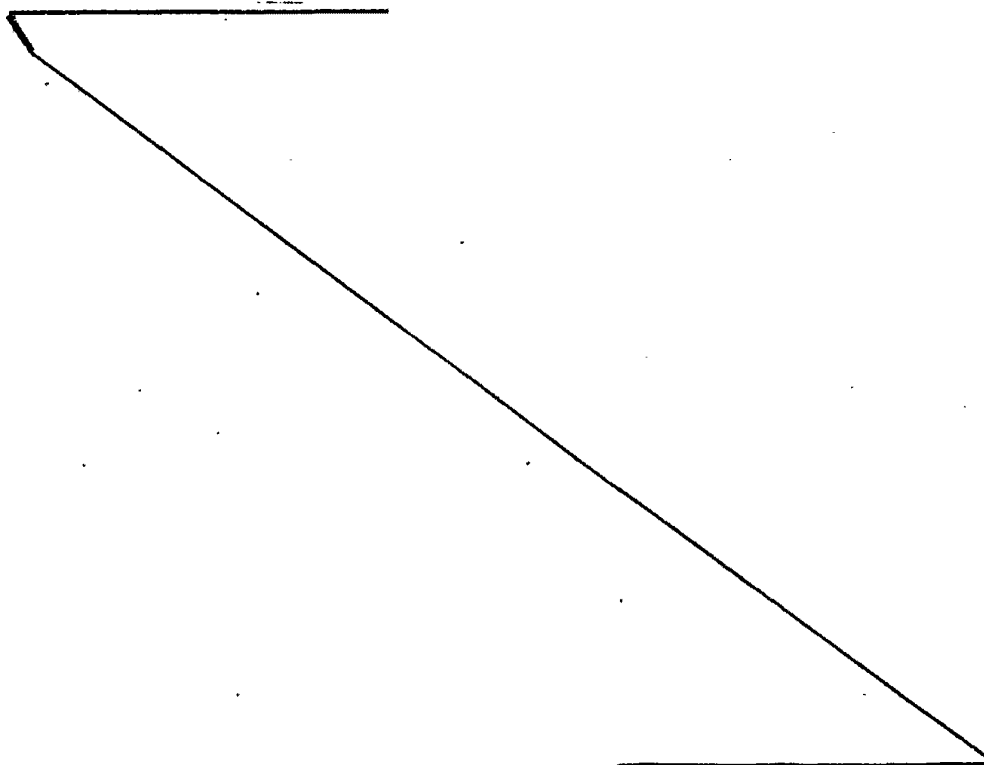


TABLA I

Reducciones asimétricas de alcoholes α -acilaminocrotilicos, ácidos y aldehidos usando catalizadores de rodio ópticamente activos

| <u>Sustrato</u> | <u>Catalizador</u> | <u>Disolvente</u> | <u>Relación Sus/Cat</u> | <u>Temp. 0°C.</u> | <u>H₂ (kg/cm² relativos)</u> | <u>Rendimien- to óptico*</u> |
|----------------------|--------------------|---|-----------------------------|-----------------------|--|----------------------------------|
| VIIIId ^{ME} | Monsanto's | EtOH | 50 | 25 | 4,2 | 23,7 |
| VIIIId ^{ME} | (+)-DIOP-RhCl | C ₆ H ₅ -EtOH (1:1) | 50 | 25 | 4,2 | N.R. |
| VIIIId ^{ME} | (+)-DIOP-RhCl | C ₆ H ₅ -EtOH (1:1) | 50 | 50 | 4,2 | 9,9 |
| VIIIId ^{ME} | (+)-DIOP-RhCl | C ₆ H ₅ -EtOH (1:1) | 70 | 40 | 4,2 | 13,2 |
| VIIIId ^{ME} | Monsanto's | C ₆ H ₅ -EtOH (1:1) | 70 | 25 | 0,7 | 12,9 |
| VIIIId ^{ME} | Monsanto's | MeOH | 70 | 25 | 0,7 | 19,3 |
| VIIIId ^{ME} | Monsanto's | MeOH | 50 | 40 | 1,75 | 23,0 |
| VIIIId ^{ME} | Monsanto's | C ₆ H ₅ | 50 | 40 | 1,75 | 15,5 |
| VIIIId ^{ME} | (+)-DIOP-RhCl | C ₆ H ₅ -EtOH (1:1) | 100 | 40 | 1,05 | 40,0 |
| VIIIId ^{ME} | Monsanto's | C ₆ H ₅ -EtOH (1:1) | 186 | 25 | 0,7 | 64,0 |
| VIIIId ^{ME} | (+)-DIOP-RhCl | C ₆ H ₅ -EtOH (1:1) | 50 | 25 | 4,2 | 11,2 |

^{ME} Basado en la rotación de la muestra reducida

^{ME} Mezcla de isómeros cis y trans.

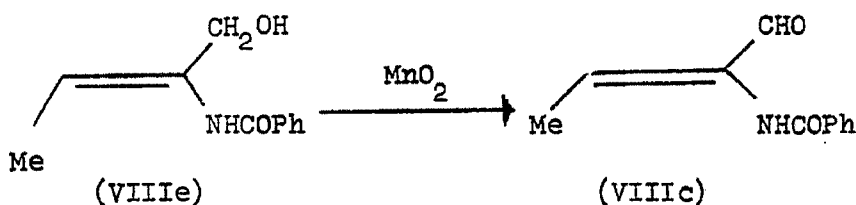
^{ME} Isómeros trans puros.

Los resultados indican que con los sistemas benzamido-crotilo, las selectividades ópticas, además de su dependencia usual sobre las variables de reacción, son únicamente sensibles a la naturaleza del sustituyente R. La función carboxilo es crucial para conseguir una elevada selectividad óptica.

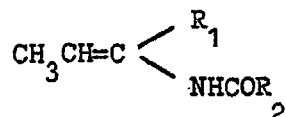
Sin embargo, la literatura existente indica que la presencia de un grupo carboxilo libre no es crucial para conseguir un elevado grado de selectividad óptica, debido a que los correspondientes ésteres y amidas se reducen en rendimientos

Ópticos igualmente elevados: T.P. Dang y H.B. Kagan, supra; H.B. Kagan y T.P. Dang, supra.

El aldehído VIIIc, obtenido de forma más conveniente por oxidación con dióxido de manganeso del alcohol VIIIe en diclorometano a 25°C, se reduce cuantitativamente al alcohol saturado, pero con una baja selectividad óptica (11,2 %).



Los nuevos compuestos obtenidos por la presente invención pueden describirse por la fórmula:



en la que R₁ se elige entre carboxilo, formilo, hidroximetilo, aciloximetilo, aroiloximetilo y carboalcoxi C₁-C₆; y R₂ se elige entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, halofenilo, alquil(C₁-C₃)fenilo, amino, aminoalquilo C₁-C₆, amido, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, halofenoxi, alquil(C₁-C₃)fenoxi y carboalcoxi C₁-C₆.

Compuestos preferidos obtenidos por el procedimiento de la presente invención, son aquellos en donde R₁ se define como anteriormente y R₂ se elige entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, amino, amido, alcoxi C₁-C₆, fenoxi y carboalcoxi C₁-C₆.

Aun más preferidos son los compuestos obtenidos en donde R₁ se define como anteriormente y R₂ se elige entre hidrógeno, metilo, isopropilo, fenilo, amino, amido, etoxi,

fenoxi y carbometoxi.

Los siguientes ejemplos ilustran detalladamente la preparación de los compuestos anteriormente definidos, la preparación de sus intermediarios y el nuevo método de reducción asimétrica catalítica.

EJEMPLO 1

Reducción de ácido α -benzamidocrotónico usando catalizador de Kagan (DIOP)

La solución catalítica se prepara a partir de 21,2 mg de dímero de cloro Rh(I) ciclooctadieno (ROC-RIC Corp.) 60 mg de (+)-DIOP y 5 ml de benceno, siguiendo las directrices de Kagan. La solución se agita durante 15 minutos bajo argón; H.G. Kagan y T.P. Dang, J. Am. Chem. Soc. 91, 6429 (1972).

En un matríz de hidrogenación Parr, de 500 ml, se disuelve una muestra de 1,35 g de ácido α -benzamidocrotónico en 20 ml de benceno-etanol absoluto (1:2). Se burbujea hidrógeno a través de la solución durante 10 minutos, se añade la solución catalítica y se hidrogena el contenido durante la noche a 40°C y 1,75 kg/cm² relativos de presión de hidrógeno.

El análisis GLC demuestra una hidrogenación cuantitativa. El disolvente se separa bajo presión reducida y el residuo se extracta con 40 ml de hidróxido sódico acuoso 0,5N. La solución proporciona una rotación de -0,39° que corresponde aproximadamente a un rendimiento óptico del 40%.

La solución se acidifica con 40 ml de ácido clorhídrico 0,5N y se extracta con éter (80 x 5 ml). La solución etérea se procesa para dar un rendimiento de 1,33 g de ácido α -benzamidobutírico (rendimiento casi cuantitativo).

Se disuelven 120 mg del sólido en 10 ml de hidróxido sódico 0,1N. La rotación observada es de -0,15° a 25°C.

EJEMPLO 2

2-acetamidocrotonato de metilo

Se esterifica ácido 2-acetamidocrotónico mediante reflujo con metanol en presencia de un catalizador de ácido fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico, para dar el producto del título.

5

EJEMPLO 3

2-acetamidocrotonato de isopropilo

Se esterifica ácido 2-acetamidocrotónico mediante reflujo con isopropanol en presencia de un catalizador de ácido fuerte, tal como ácido p-toluenosulfónico, para proporcionar el producto del título.

10

EJEMPLO 4

Hidrogenación asimétrica de α -acetamidocrotonato de metilo

Se disuelve α -acetamidocrotonato de metilo en etanol-benceno (2:1) y se hidrogena en presencia del catalizador de RhCl-(+)-DIOP. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el éster ópticamente activo se extracta con éter. Se elimina el éter y se hidroliza el éster mediante reflujo con ácido clorhídrico acuoso diluido, para proporcionar hidrocloreuro de ácido α -aminobutírico ópticamente activo.

15

20

EJEMPLO 5

Hidrocloreuro de ácido (+)-2-aminobutírico

Se purifican 30 g de ácido (+)- α -benzamidobutírico, obtenido por el procedimiento del ejemplo 1, mediante cristalización hasta una pureza óptica del 98-99% y se hidroliza con ácido clorhídrico diluido para proporcionar hidrocloreuro de ácido (+)-2-aminobutírico; $[\alpha]_D^{25}$ (C = 5%, solución HCl 6N) + 24° correspondiente a una pureza óptica del 98%.

25

30

EJEMPLO 6

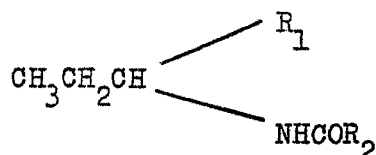
(+)-isopropil-2-aminobutirato

5 Se suspenden 13 g de hidrocioruro de ácido (+)-2-aminobutírico, preparado según el ejemplo 5, en 100 ml de isopropanol. Se introduce ácido clorhídrico anhidro en la mezcla de reacción hasta la saturación. La mezcla se refluye durante la noche y el exceso de isopropanol se separa bajo presión reducida, para obtener 16,8 g de hidrocioruro de (+)-isopropil-2-aminobutirato que tiene una rotación específica
10 $[\alpha]_D^{25}$ de + 1,82° (c=10% solución acuosa) correspondiente a una pureza óptica del 98% aproximadamente. El sólido se recibe en 60 ml de agua y se trata con 35 ml de hidróxido amónico concentrado a 10°C. La solución resultante se extracta con 50 ml de éter y se destila para dar (+)-isopropil-2-aminobutirato
15 que tiene una rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ de + 10,2° neta (auténtica + 10,498°) correspondiente a una pureza óptica del 98%.

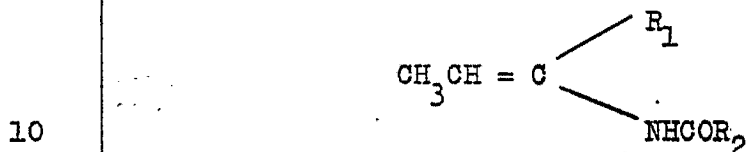
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de ácido alfa-acilaminobutírico, de fórmula general:



5 en la que R₁ se elige entre carboxilo y carboalcoxi C₁-C₆; y R₂ se elige entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo halofenilo, alquil(C₁-C₃)fenilo, amino, aminoalquilo C₁-C₆, amido, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, halofenoxi, alquil(C₁-C₃)fenoxi y carboalcoxi C₁-C₆; caracterizado porque comprende reducir un compuesto de fórmula:



en donde R₁ y R₂ se definen como anteriormente, en presencia de un catalizador de reducción adecuado.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de reducción es un catalizador quir_lal o aquiral.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el catalizador es cloruro de (+)-DIOP-rodio.

20 4.- Procedimiento para preparar derivados de ácido alfa-acilaminobutírico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 1.º MAYO 1978

AMERICAN CYANAMID COMPANY

A. M. GONZÁLEZ

