



(51) МПК
C07C 213/10 (2006.01)
C07C 217/40 (2006.01)
C07C 217/48 (2006.01)
C07C 249/04 (2006.01)
C07B 55/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009142986/04, 21.05.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.05.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 22.05.2007 FR 0755190

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2011 Бюл. № 18

(45) Опубликовано: 27.12.2012 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: JP 2005015465 A, 20.01.2005. US 5672753 A1, 30.09.1997. EP 0779261 A1, 18.06.1997. US 4769486 A, 06.09.1988. SU 603332 A3, 15.04.1978. GUILLAUMIE F. "Solid-phase synthesis of C-terminal peptide aldehydes from amino acetals anchored to a backbone amide linker (BAL) handle". Tetrahedron Letters, 41, 2000, pp.6131-6135.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 22.12.2009

(86) Заявка РСТ:
 EP 2008/056219 (21.05.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2008/142088 (27.11.2008)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

АЛБАЛА Мюриель (FR),
 ПРИМАЗО Жеральдин (FR),
 ВИЛЬЭЛЬМ Дидье (FR),
 ВАЛЛЕЖО Жан-Клод (FR)

(73) Патентообладатель(и):

КЛАРИАНТ СПЕШИАЛТИ ФАЙН
 КЕМИКАЛЗ (ФРЭНС) (FR)

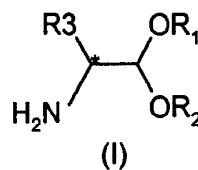
RU
 2 4 7 0 9 1 2
 C 2

RU
 2 4 7 0 9 1 2
 C 2

(54) СПОСОБ РАЦЕМИЗАЦИИ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЛЬФА-АМИНОАЦЕТАЛЕЙ

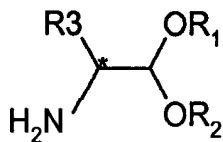
(57) Реферат:

Изобретение относится к улучшенному способу получения α-аминоацеталей формулы (I) в рацемическом виде



где звездочка * означает, что атом С представляет собой асимметричный углерод, значения радикалов R¹-R⁶ приведены в

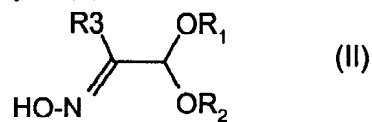
формуле изобретения, рацемизацией оптически обогащенных α -аминоацеталей формулы (R)-(I) или (S)-(I)



(R)-(I) или (S)-(I).

Способ включает стадию окисления оптически обогащенного соединения

формулы (R)-(I) или (S)-(I), в присутствии катализатора, с получением оксима формулы (II)



и стадию восстановления соединения формулы (II) с получением соединения (I), используя восстановитель. Способ позволяет получать продукт с высоким выходом при мягких условиях. 14 з.п. ф-лы, 4 пр.

R U 2 4 7 0 9 1 2 C 2

R U 2 4 7 0 9 1 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 213/10 (2006.01)
C07C 217/40 (2006.01)
C07C 217/48 (2006.01)
C07C 249/04 (2006.01)
C07B 55/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009142986/04, 21.05.2008**

(24) Effective date for property rights:
21.05.2008

Priority:

(30) Convention priority:
22.05.2007 FR 0755190

(43) Application published: **27.06.2011 Bull. 18**

(45) Date of publication: **27.12.2012 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **22.12.2009**

(86) PCT application:
EP 2008/056219 (21.05.2008)

(87) PCT publication:
WO 2008/142088 (27.11.2008)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

**ALBALA Mjuriel' (FR),
PRIMAZO Zheral'din (FR),
VIL'EhL'M Did'e (FR),
VALLEZhO Zhan-Klod (FR)**

(73) Proprietor(s):

**KLARIANT SPESHIALTI FAJN KEMIKALZ
(FREhNS) (FR)**

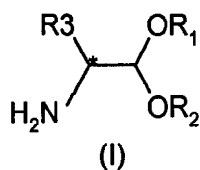
(54) **METHOD FOR RACEMATION OF OPTICALLY ACTIVE ALPHA-AMINOACETALS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

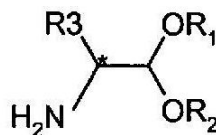
SUBSTANCE: invention relates to an improved method of producing α -aminoacetals of formula (I) in racemic form

formula (R)-(I) or (S)-(I)



(I), where *

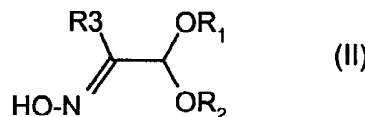
denotes that the C atom is an asymmetric carbon, values of radicals R^1 - R^6 are given in the claim, via racemation of optically rich α -aminoacetals of



The method involves a step

(R)-(I) and (S)-(I).

for oxidation of an optically rich compound of formula (R)-(I) or (S)-(I), in the presence of a catalyst, to obtain an oxime of formula (II)



and a

step for reducing the compound of formula (II) to

obtain a compound of formula (I) using a reducing agent.

EFFECT: method enables to obtain a product with

high output under mild conditions.

15 cl, 4 ex

R U 2 4 7 0 9 1 2 C 2

R U 2 4 7 0 9 1 2 C 2

Настоящее изобретение относится к способу рацемизации оптически активных α -аминоацеталей с целью получения рацемических α -аминоацеталей.

Более конкретно данный способ включает получение производных по аминогруппе оптически активных α -аминоацеталей, для того чтобы обеспечить рацемизацию α -аминоацеталей в мягких условиях.

Несмотря на прогресс в асимметричном синтезе в последнее время, обратное растворение рацемических смесей остается наиболее часто используемым способом для промышленного синтеза оптически чистых соединений, поскольку оно часто является наиболее экономичным и наиболее практичным средством, используемым для получения чистых энантиомеров. Основным недостатком такого способа в отношении энантиоселективного синтеза является получение 50% теоретического оптического выхода желаемого продукта. Поэтому для того чтобы сделать способ такого типа экономически выгодным, необходимо разработать способ рацемизации таким образом, чтобы обеспечить восстановление нежелательного энантиомера путем повторного использования подвергаемой обратному растворению рацемической смеси. При разработке промышленного способа обратного растворения существенными являются экономические соображения, касающиеся рацемизации, однако при такой рацемизации часто возникает много трудностей: жесткие условия процесса, которые часто необходимы, возможное образование продуктов разложения, слишком большая модификация основы для осуществления прямого рециркулирования, что требует проведения дополнительных стадий синтеза, и т.д.

В соответствующей литературе описаны разработанные способы рацемизации, как правило, включающие выбор группы соединений, что ограничивает известные используемые способы рацемизации. Среди наиболее часто используемых способов рацемизации могут быть, например, упомянуты рацемизация, катализируемая основанием (для соединений, имеющих достаточно кислотный водород в хиральном центре), ферментом (по существу включающая рацемизацию α -аминокислот и их производных), кислотой (для соединений в виде таутомерных кето-енолов), рацемизация путем образования промежуточного соединения типа Шиффова основания с альдегидом (методика, разработанная для α -аминокислот и их производных), а также рацемизация путем окислительно-восстановительных реакций (по существу касающаяся хиральных аминов).

Наиболее часто исследуемыми группами соединений при разработке таких способов рацемизации являются α -аминокислоты и их производные, амины и, в меньшей степени, спирты и производные простого эфира, ацетата и алкокси.

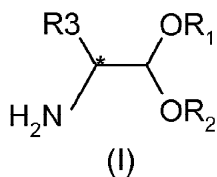
К сожалению, большая часть известных способов рацемизации, описанных для семейства α -аминокислот и их производных (катализ с использованием основания или кислоты, образование промежуточного соединения типа Шиффова основания) или хиральных ароматических аминов (катализ с использованием основания, условия реакции восстановления) не является эффективной для рацемизации α -аминоацеталей в мягких рабочих условиях.

Поэтому решение поставленной технической задачи заключается в разработке способа рацемизации оптически активных α -аминоацеталей с удовлетворительным выходом при мягких условиях, т.е., в частности, без ухудшения функции ацетала, а также легко осуществляемых способов обработки и рециркулирования рацемической смеси в новом способе обратного растворения.

Было установлено, что сочетание стадии окисления оптически обогащенных α -аминоацеталей до соответствующих оксимов в присутствии катализатора и стадии

восстановления полученных таким образом оксимов позволяет решить данную проблему.

Поэтому предметом данного изобретения является способ получения α -аминоацеталей формулы (I) по существу в рацемическом виде:



15 в которой R_1 и R_2 , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, либо R_1 и R_2 прикреплены таким образом, с образованием 1,3-диоксолан-2-ильной группы, незамещенной или замещенной в позициях 4 и/или 5 одним или более линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями, либо 1,3-диоксан-2-ильной группы, незамещенной или замещенной в позициях 4, и/или 5, и/или 6 одним или более линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями;

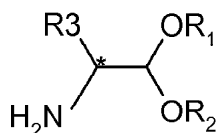
20 - R_3 представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу; C_3 - C_{10} циклоалкильную группу; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная и алкильная группы имеют вышеуказанные значения; гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-10 атомов;

25 гетероциклоалкилалкильную группу, в которой гетероциклоалкильная и алкильная группы имеют вышеуказанные значения; моноциклическую, бициклическую или трициклическую C_6 - C_{14} арильную группу; гетероарильную группу, содержащую от 5 до 14 атомов; арилалкильную группу или гетероарилалкильную группу, в которой арильная, гетероарильная и алкильная группы имеют вышеуказанные значения; $C(=O)R_4$ группу, в которой R_4 представляет собой OR_5 группу, в которой R_5 представляет собой H, линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, имеющую вышеуказанные значения, либо R_4 представляет

30 собой $-NHR_6$ группу, в которой R_6 представляет собой H, линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, C_3 - C_{10} циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, имеющую вышеуказанные значения; при этом все вышеуказанные алкильные, циклоалкильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные,

40 гетероциклоалкилалкильные, арильные, гетероарильные, арилалкильные и гетероарилалкильные группы являются незамещенными или замещенными,

- звездочка * означает, что атом C представляет собой асимметричный углерод, рацемизацией оптически обогащенных α -аминоацеталей формулы (R)-(I) или (S)-(I)

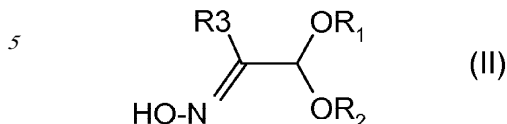


50 (R)-(I) или (S)-(I)

в которой R_1 , R_2 , R_3 и * имеют значения, указанные в формуле (I), отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

- окисление оптически обогащенного соединения формулы (R)-(I) или (S)-(I),

имеющего вышеуказанные значения, в присутствии катализатора с получением соединения оксима формулы (II)



10 в которой R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, и
 - восстановление упомянутого соединения формулы (II) с получением соединения формулы (I), имеющего вышеуказанные значения, используя восстановитель.

15 В настоящем изобретении выражение «рацемизация оптически обогащенных α -аминоацеталей формулы (R)-(I) или (S)-(I)» означает рацемизацию атома C, имеющего звездочку*.

Предпочтительным является использование соединений формулы (R)-(I) или (S)-(I), в которой

20 - R_1 и R_2 , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, в частности метил или этил;
 - R_3 представляет группу, выбранную из линейной или разветвленной C_1 - C_6 алкильной группы, которая является замещенной или незамещенной; моноциклической, бициклической или трициклической C_6 - C_{14} арильной группы, предпочтительно фенила, который является замещенным или незамещенным;
 25 арилалкильной группы, в которой арильная и алкильная группы имеют вышеуказанные значения; предпочтительно бензила, который является замещенным или незамещенным; C_3 - C_{10} циклоалкильной группы, предпочтительно циклогексила, который является замещенным или незамещенным; циклоалкилалкильной группы, в которой циклоалкильная группа и алкильная группа имеют вышеуказанные значения, предпочтительно циклобутилметил, который является замещенным или незамещенным.

35 Необязательные заместители групп R_3 , R_4 , R_5 и R_6 могут быть независимо выбраны из таких групп, как галоген, OH (необязательно защищенный, например, в виде простого эфира тетрагидропираном, или в виде сложного эфира - ацетильной группой), NH_2 , CO_2H , SO_3H , CF_3 , алкоксикарбонил (или алкил-O-CO-), амид, алкил-N-CO-, алкилендиокси (или -O-алкилен-O-), алкилсульфонил (или алкил-SO₂-), алкилсульфонилкарбамоил (или алкил-SO₂-NH-C(=O)-), -O-циклоалкил, ацилокси, ациламино, алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, арилалкиламино, замещенный оксо, в виде циклического или нециклического кетала, формил, замещенный в виде циклического или нециклического ацеталя, арилокси, алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил и алкокси.

45 В продуктах формул (I), (S)-(I), (R)-(I) и (II), а также в заместителях указанные группы имеют следующие значения:

- группа галогена означает атомы фтора, хлора, брома или йода;
 - алкильная группа означает линейную или разветвленную C_1 - C_{12} группу, такую как метильная, этильная, пропильная, изопрпильная, бутильная, изобутильная, втор-бутильная, трет-бутильная, пентильная, изопентильная, втор-пентильная, трет-пентильная, неопентильная, гексильная, изогексильная, втор-гексильная, трет-гексильная, гептильная, октильная, нонильная, децильная, ундецильная или додецильная группы, при этом предпочтительными являются линейные или

разветвленные C_1-C_6 алкильные группы;

- алкоксигруппа означает линейную или разветвленную C_1-C_{12} группу, такую как метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, линейные, вторичные или третичные бутокси-, пентокси-, гексокси- или гептоксигруппы, при этом предпочтительными являются линейные или разветвленные C_1-C_6 алкоксигруппы;

- циклоалкильная группа означает моноциклическую или бициклическую C_3-C_{10} карбоциклическую группу, такую как циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная или циклогексильная группы;

- циклоалкилалкильная группа означает группу, в которой циклоалкильные и алкильные остатки имеют вышеуказанные значения, такие как циклопропилметильная, циклобутилметильная, циклопентилметильная, циклогексилметильная, циклогептилметильная, циклопропилэтильная или циклогексилэтильная группы;

- арильная группа означает ненасыщенную моноциклическую или бициклическую C_6-C_{14} карбоциклическую группу, такую как фенильная, нафтильная, инденильная или антраценильная группы, в частности фенильная группа;

- арилалкильная группа означает группу, в которой арильные и алкильные остатки имеют вышеуказанные значения, такие как бензильная, фенилэтильная, 2-фенилэтильная или нафтилметильная группы;

- гетероциклоалкильная группа означает моноциклическую или бициклическую карбоциклическую группу, содержащую от 3 до 10 атомов, прерванную одним или более гетероатомами, которые могут быть одинаковыми или различными, выбранными из атомов кислорода или азота, такими как диоксоланильная, диоксанильная, оксиранильная, пиперазинильная, пиперидинильная, пирролидинильная, имидазолидинильная, пиразолидинильная, морфолинийная или тетрагидрофурильная группы;

- гетероциклоалкилалкильная группа означает группу, в которой гетероциклоалкильные и алкильные остатки имеют вышеуказанные значения;

- гетероарильная группа означает моноциклическую, бициклическую или трициклическую, ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 5 до 14 атомов, или бициклическую карбоциклическую группу, в которой одно из колец является ароматическим, а другое кольцо полностью гидрогенизировано, или еще трициклическую карбоциклическую группу, в которой по меньшей мере одно из колец является ароматическим, а другое кольцо(а) полностью гидрогенизировано(ы), при этом упомянутая карбоциклическая группа прервана одним или более гетероатомами, которые могут быть одинаковыми или различными, выбранными из атомов кислорода или азота, такими как фурильная (например, 2-фурильная), пирролильная, оксазолильная, оксадиазолильная, 3- или 4-изоксазолильная, имидазолильная, пиразолильная, изоксазолильная, пиридийная (например, 2-, или 3-, или 4-пиридийная), пиримидинильная, пиридазинильная, пиразинильная, тетразолильная, бензофуранильная, индолильная, пуринийная, хинолильная, изохинолильная, хроманильная или нафтиридинильная группы;

- гетероарилалкильная группа означает группу, в которой гетероарильные и алкильные остатки имеют вышеуказанные значения;

- алкил-О-СО-группа означает линейную или разветвленную C_2-C_{12} группу, в которой алкильная группа имеет вышеуказанное значение;

- алкиленовая группа означает линейную или разветвленную C_1-C_6 двухвалентную группу на основе углеводорода, такую как метилен, этилен, пропилен или

изопропилен;

- О-алкилен-О-группа означает линейную или разветвленную C₁-C₆ группу, в которой алкиленовая группа имеет вышеуказанное значение;

- алкил-SO₂-группа означает линейную или разветвленную C₁-C₁₂ группу, в которой алкильная группа имеет вышеуказанное значение;

- алкилсульфонилкарбамоильная группа означает линейную или разветвленную C₂-C₁₂ группу, в которой алкильная группа имеет вышеуказанное значение;

- -О-циклоалкильная группа означает группу, в которой циклоалкильная группа имеет вышеуказанное значение;

- ацилоксигруппа означает г-СО-О-группу, в которой г представляет собой алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, при этом такие группы имеют вышеуказанные значения, такие как ацетокси или пропионилокси;

- ациламиногруппа означает г-СО-N-группу, в которой г имеет вышеуказанное значение, такое как ацетамидо;

- алкил-N-СО-группа означает группу, в которой алкильная группа имеет вышеуказанное значение;

- алкиламино-, диалкиламино-, ариламино-, диариламино- и арилалкиламиногруппы означают группы, в которых алкильная и арильная группы имеют вышеуказанные значения;

- арилоксигруппа означает арил-О-группу, в которой арильная группа имеет вышеуказанное значение, такое как фенокси или нафтилокси.

Выражение “оптически обогащенный” означает, что соединение формулы (R)-(I) или (S)-(I) имеет энантиомерный избыток относительно другого энантиомера в рамках диапазона, составляющего от 1% до 100%, предпочтительно, в рамках диапазона, составляющего от 50% до 100%, более предпочтительно, в рамках диапазона, составляющего от 70% до 100%.

Выражение “по существу рацемический” означает, что энантиомерный избыток составляет менее 20%, предпочтительно, менее 10%, более предпочтительно, менее 5%, а наиболее предпочтительным является отсутствие энантиомерного избытка.

Выражение “энантиомерный избыток” означает отношение избытка желательного энантиомера к нежелательному энантиомеру.

Данное отношение рассчитывают согласно одному из следующих уравнений:

$$\% \text{ э.и. (R)} = ([R] - [S] / [R] + [S]) \times 100$$

$$\% \text{ э.и. (S)} = ([S] - [R] / [R] + [S]) \times 100$$

в которых

- % э.и.(R) представляет собой энантиомерный избыток изомера R;

- % э.и.(S) представляет собой энантиомерный избыток изомера S;

- [R] представляет собой концентрацию изомера R, а

- (S) представляет собой концентрацию изомера S.

Способ согласно данному изобретению включает стадию окисления. Вообще, в качестве окислителей могут быть использованы неорганические или органические пероксиды, а также комплексы, содержащие упомянутые пероксиды. В качестве примера могут быть упомянуты водный пероксид водорода, перборат натрия, перкарбонат натрия, комплекс мочевины-H₂O₂ или гидропероксид трет-бутила, предпочтительным является водный пероксид водорода.

Соответствующие катализаторы для стадии окисления, как правило, выбирают из солей щелочных металлов из оксидов металлов вольфрама, молибдена и ванадия. В

качестве примера могут быть упомянуты вольфрамат натрия, вольфрамат калия, молибдат натрия, молибдат калия, ванадат натрия и ванадат калия, а также их смеси, в частности вольфрамат натрия в виде его дигидрата ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

5 Могут быть использованы и другие виды катализаторов, такие как силикалиты титана (TS-1 и TS-2), пероксвольфрамофосфат и метилтриоксорений (МТО).

Предпочтительные условия стадии окисления для образования соединения формулы (I) могут быть выбраны из следующих условий:

10 - окисление осуществляют в присутствии водного раствора пероксида водорода, предпочтительно 30% раствора, в количестве от 1 до 10 молярных эквивалентов, предпочтительно, от 3 до 4 молярных эквивалентов;

- катализатор, например дигидрат вольфрамата натрия ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), присутствует в количестве от 1 до 30% мол., предпочтительно, 12% мол.

15 - окисление осуществляют в инертном растворителе или смеси инертных растворителей, таких как вода или спирт, либо в смеси воды/спирта, предпочтительно, в смеси воды/этанола в эквивалентном количестве;

- температура составляет от -5°C до 50°C , предпочтительно, приблизительно равна температуре окружающей среды;

20 - продолжительность составляет от 1 часа до 48 часов.

В предпочтительных условиях осуществления способа согласно данному изобретению производное оксима формулы (II) может быть использовано на стадии восстановления без дальнейшей очистки.

25 Восстановление может быть осуществлено с использованием гидридов металлов, таких как, например, боргидрид натрия, боргидрид лития или боргидрид литийалюминия (LiAlH_4), либо каталитическим гидрированием, таким как гидрирование в присутствии благородного металла на носителе ($\text{Pd-C}/\text{H}_2$ или $\text{Pt-C}/\text{H}_2$), или в присутствии никеля Ренея ($\text{Ra-Ni}/\text{H}_2$).

30 Специалисты в данной области техники способны выбрать благодаря своим общим знаниям соответствующий способ восстановления с использованием производного оксима формулы (II).

В предпочтительных условиях осуществления стадии восстановления формулы (II) таким образом, чтобы получить соединение формулы (I) по существу в рацемическом виде, упомянутое восстановление осуществляют гидрированием в присутствии никеля Ренея в следующих условиях:

35 - взаимодействие предпочтительно осуществляют в водной суспензии никеля Ренея в количестве 50%,

40 - количество никеля Ренея составляет от 1 до 10 молярных эквивалентов атомов никеля, предпочтительно 3 молярных эквивалента, относительно соединения оксима формулы (II),

45 - взаимодействие осуществляют в инертном растворителе или смеси инертных растворителей, таких как вода или спирт, либо в смеси воды/спирта, предпочтительно, в этаноле,

- взаимодействие осуществляют при давлении водорода, составляющем от 100 кПа до 5000 кПа, предпочтительно, 2000 кПа,

50 - температура составляет от 0°C до 50°C , предпочтительно, приблизительно равна температуре окружающей среды;

- продолжительность взаимодействия составляет от 1 часа до 48 часов.

Оптически обогащенные α -аминоацетали формулы (R)-(I) или (S)-(I) могут быть получены с использованием способов, известных из соответствующей литературы,

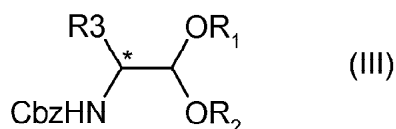
например, из α -аминокислот, с последующим образованием амида Weinreb, восстановлением гидридом и ацеталированием согласно описанию, приведенному в Tetrahedron Lett., 2000, 41(32), 6131-6135, WO 9822496 и WO 9614857, либо
 5 восстановлением до спирта, повторным окислением до альдегида и ацеталированием согласно описанию, приведенному в Tetrahedron Lett., 2000, 41(32), 6131-6135, EP 291234 и EP 249349.

Может быть также использовано асимметричное восстановление оптически активных иминов, описанных в EP 374647. Также описаны другие способы,
 10 включающие асимметричную индукцию, такие как способ SAMP/RAMP (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1993), 32(3), 418-421) или еще использование хиральных аминотриазолов (FR 2843112).

Вообще, для данного изобретения подходит любой известный способ получения оптически обогащенного α -аминоацетала, такой как способ
 15 восстановления Rosenmund, описанный, в частности, в Tetrahedron, 1974, 30(23-24), 4233-4237.

Приведенные ниже примеры служат для неограничивающей иллюстрации данного изобретения.

Оптическое обогащение α -аминоацеталей (R)-(I) или (S)-(I) может быть установлено при помощи хиральной ВЭЖХ непосредственно либо на их производных,
 20 предпочтительно производных карбамата типа N-Cbz (Cbz = бензилоксикарбонил), формулы (III):



30 в которой звездочка * означает, что атом С представляет собой асимметричный углерод, а

R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения.

Анализы с использованием ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) осуществляют при помощи прибора Brücker AC200 в обычных дейтерированных растворителях ($CDCl_3$,
 35 $DMSO-d_6$ и т.д.). Газохроматографические анализы (ГХ) осуществляют при помощи прибора Varian 3900 (детектирование FID) с колонкой Chrompack (30 м/CP-SIL 8 CB с медленным спуском MS/1 мкм/0,25 мм), используя следующий метод анализа:

40 $T^{\circ}_{инжектора}$ 250°C/ $T^{\circ}_{детектора}$ 300°C/программирование печи: 80°C в течение 1 минуты, затем 15°C/мин вплоть до 300°C и поддерживание на уровне 300°C.

ПРИМЕР 1

1-Бензил-2,2-диметоксиэтиламин

(формула (I): $R_1 = R_2 =$ метил, $R_3 =$ бензил)

1. Окисление

45 В 50-мл трехгорлой колбе, оборудованной конденсатором, капельной воронкой, магнитной мешалкой и термометром, при перемешивании в 10 г H_2O растворяют 0,62 г оптически обогащенного (R)-1-бензил-2,2-диметоксиэтиламина (83% э.и.,
 50 определенный в результате хирального анализа ВЭЖХ) (3,2 ммоль, 1 мол. экв.). В полученную смесь при перемешивании вводят 0,08 г дигидрата вольфрамата натрия (0,24 ммоль, 7,5% мол. экв.). Температуру смеси доводят до 0°C, а затем по каплям добавляют 30% водный раствор пероксида водорода (9,6 ммоль, 3 мол. экв.). Завершив добавление, смесь оставляют перемешиваться и позволяют ей медленно

нагреться до температуры окружающей среды. Перемешивание продолжают в течение ночи.

Реакционную смесь промывают 8 мл насыщенного водного раствора Na_2SO_3 и экстрагируют CH_2Cl_2 . После концентрирования органической фазы получают 0,52 г 1,1-диметокси-3-фенилпропан-2-он оксима (желтое масло) (выход_{сырой} = 78%).

Эмпирическая формула: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$.

Молярная масса: 209,25 г·моль⁻¹

ГХ анализ: $t_r=15$ мин.

ЯМР (200 МГц/ CDCl_3):

¹H ЯМР: δ 3,2 (с, 6H, CH_3); 3,65 (с, 2H, CH_3); 4,58 (с, H, CH) и 7,1-7,35 (м, 5H,

$\text{H}_{\text{ароматический}}$) м.д.

¹³C ЯМР: δ 30,15 (CH_2); 54,2 (CH_3); 103,4 (CH); 126,17-128,22-129,4

($\text{CH}_{\text{ароматический}}$); 136,6 ($\text{C}_{\text{ароматический}}$) и 155,7 (C=N) м.д.

2. Восстановление

В автоклавном реакторе, оборудованном механической мешалкой, термопарой и устройством для подачи газа, в 64 г 95% этанола суспендируют 0,5 г 1,1-диметокси-3-фенилпропан-2-он оксима (2,4 ммоль, 1 мол. экв.) и 50% водной суспензии никеля Ренея (2,5 г). После продувания реактора азотом смесь подвергают воздействию 5000 кПа (50 бар) водорода при перемешивании при температуре окружающей среды в течение 40 часов. За ходом реакции наблюдают при помощи ГХ. Восстановление прекращают после того как ГХ подтвердит исчезновение исходного продукта.

Реакционную смесь фильтруют через Celite®. Фильтрат концентрируют, получая 0,35 г рацемического 1-бензил-2,2-диметоксиэтиламина (масло желтого цвета, выход_{сырой} = 75%).

Хиральный анализ ВЭЖХ осуществляют для того, чтобы убедиться в том, что была получена рацемическая смесь.

Эмпирическая формула: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$.

Молярная масса: 195,26 г·моль⁻¹.

Температура кипения: $V_p=115-120^\circ\text{C}$ при давлении, составляющем 5 мм Hg.

ГХ анализ: $t_r = 13,65$ мин.

ЕI MS m/z (% относительной интенсивности): 164 (M-31, 11); 120 (M-75, 96); 104 (M-91, 39); 91 (62); 75 (100).

ЯМР (200 МГц/ CDCl_3):

¹H ЯМР: δ 1,3 (с, 2H, NH_2); 2,5 (дд, 1H, сист. АВ CH_2); 3 (дд, 1H, сист. АВ CH_2); 3,15 (м, 1H, CH); 3,49 (с, 6H, CH_3); 4,14 (д, J=5,6 Гц, 1H, CH) и 7,19-7,4 (м, 6H,

$\text{CH}_{\text{ароматический}}$) м.д.

¹³C ЯМР: δ 38,7 (CH_2); 54,2 (CH); 55,05 и 55,19 (CH_3); 107,9 (CH); 126,3-128,3-128,56-129,1-129,4 ($\text{CH}_{\text{ароматический}}$) и 139,1 ($\text{C}_{\text{ароматический}}$) м.д.

Хиральный анализ ВЭЖХ: Chiralcel® OD-H, 90/10 гексан/изопропанол; 1 мл/мин; УФ 254 нм и поляриметр:

энантиомер (-) $t_R = 5,6$ мин;

энантиомер (+) $t_R = 6,5$ мин.

ПРИМЕР 2

1-Диметоксиметил-3-метилбутиламин

(формула (I): $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{метил}$, $\text{R}_3 = \text{изобутил}$)

1. Окисление

В 100-мл трехгорлой колбе, оборудованной конденсатором, капельной воронкой, магнитной мешалкой и термометром, при перемешивании в смеси метанола (1 г)/H₂O (1 г) в присутствии дигидрата вольфрамата натрия (0,12 г, 0,36 ммоль, 12% мол.) растворяют 0,5 г оптически обогащенного 1-изобутил-2,2-
 5 диметоксиэтиламина (76% э.и.)(3,1 ммоль, 1 мол. экв.). При контакте реагентов наблюдается небольшая экзотермичность. Смесь оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды. К полученной реакционной смеси в течение приблизительно 1 часа по каплям добавляют 30% водный раствор пероксида
 10 водорода (1,06 г, 9,3 ммоль, 3 мол. экв.). Во время добавления также происходит небольшая экзотермическая реакция. Завершив добавление, смесь оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем добавляют метанол (~3 мл) для получения гомогенной смеси. За ходом реакции наблюдают при помощи ГХ анализа. Обработку продолжают до тех пор, пока ГХ не
 15 подтвердит исчезновение исходного α-аминоацеталя (приблизительно 5-7 часов).

К остатку добавляют 10 мл метил трет-бутилового эфира (МТБЕ) с последующим добавлением 8 мл насыщенного водного раствора Na₂SO₃. Водную фазу отделяют осаждением и экстрагируют. Полученную органическую фазу сушат над MgSO₄ и
 20 концентрируют. Получают 0,4 г 1,1-диметокси-4-метилпентан-2-он оксима (желтое масло)(выход_{сырой} = 70%).

Эмпирическая формула: C₈H₁₇NO₃.

Молярная масса: 175,23 г·моль⁻¹.

25 *ГХ анализ:* t_r = 10,5 мин.

ЯМР (200 МГц/CDCl₃):

¹H ЯМР: δ 0,95 (м, 6H, CH₃); 2,15 (м, 1H, CH); 2,3 (м, 2H, CH₂); 3,4-3,45 (м, 6H, CH₃)
 и 4,7 (с, 1H, CH) м.д.

30 ¹³C ЯМР: δ 23,05 (CH₃); 26,2 (CH); 32,9 (CH₂); 54,43 (CH₃); 104,40 (CH) и 157,20 (C=N) м.д.

2. Восстановление

В автоклавном реакторе, оборудованном механической мешалкой, термопарой и устройством для подачи газа, в 64 г 95% этанола суспендируют 3,28 г 1,1-диметокси-4-
 35 метилпентан-2-он оксима (18,7 ммоль, 1 мол. экв.) и 50% (6,6 г) водной суспензии никеля Ренея (3 мол. экв. Ni). После продувания реактора азотом смесь подвергают воздействию 2000 кПа (20 бар) водорода при перемешивании при температуре окружающей среды. За ходом реакции наблюдают при помощи ГХ, и восстановление
 40 прекращают после исчезновения исходного продукта (15-24 часа).

Реакционную смесь фильтруют через Celite. Фильтрат концентрируют.

Получают 2,30 г рацемического 1-диметоксиметил-3-метилбутиламина (бесцветное
 45 масло) (выход_{сырой} = 77%).

Эмпирическая формула: C₈H₁₉NO₂.

45 *Молярная масса:* 161,25 г·моль⁻¹.

Температура кипения: В_p = 75°C при давлении, составляющем 10 мм Hg.

ГХ анализ: t_r = 8,65 мин.

50 *EI MS m/z (% относительной интенсивности):* 130 (M-31, 7); 86 (M-75, 100); 75 (67); 43 (80).

ЯМР (200 МГц/CDCl₃):

¹H ЯМР: δ 0,85 (дд, 6H, (CH₃)); 1,2 (м, 4H, CH₂+NH₂); 1,7 (м, 1H, CH); 2,82 (м, 1H, CH); 3,33 (с, 3H, CH₃); 3,36 (с, 3H, CH₃) и 3,92 (д, J=5,6 Гц, 1H, CH) м.д.

^{13}C ЯМР: δ 21,5 (CH_3); 23,97 (CH_3); 24,5 (CH); 41,5 (CH_2); 50,6 (CH); 54,8 (CH_3); 55,2 (CH_3) и 108,9 (CH) м.д.

3) Определение оптической чистоты

Оптическую чистоту определяют при помощи хиральной ВЭЖХ на соответствующих производных карбамата формулы (III) типа N-Cbz.

Эмпирическая формула: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$.

Молярная масса: 295,38 г·мол $^{-1}$.

ГХ анализ: $t_{\text{r}} = 18,1$ мин.

ЯМР (200 МГц/ CDCl_3):

^1H ЯМР: δ 0,84 (м, 6H, CH_3); 1,27 (м, 2H, CH_2); 1,59 (м, 1H, CH); 3,34 (с, 6H, CH_3); 3,8 (м, 1H, CH); 4,1 (с_{искаженный}, 1H, CH); 4,75 (д, 1H, NH_2); 5,03 (с, 2H, CH_2) и 7,1-7,3 (м, 5H, $\text{H}_{\text{ароматический}}$) м.д.

^{13}C ЯМР: δ 21,82 (CH_3); 23,6 (CH_3); 24,59 (CH); 38,5 (CH_2); 50,8 (CH); 56,01 (CH_3); 56,16 (CH_3); 66,73 (CH_2); 106,63 (CH); 128,05-128,54-128,79 ($\text{CH}_{\text{ароматический}}$), 136,72 ($\text{C}_{\text{ароматический}}$) и 156,37 ($\text{C}=\text{O}$) м.д.

Хиральный анализ ВЭЖХ: Chiralcel® OD-H, 90/10 гексан/изопропанол; 1 мл/мин;

УФ 254 нм и поляриметр:

энантиомер (-) $t_{\text{R}} = 4,8$ мин;

энантиомер (+) $t_{\text{R}} = 7,9$ мин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1

В 50-мл трехгорлой колбе, оборудованной термометром, магнитной мешалкой и конденсатором, в 1 г толуола вводят 0,14 г оптически обогащенного (R)-1-бензил-2,2-диметоксиэтиламина (91% э.и., определен путем хирального анализа ВЭЖХ) (0,71 ммоль, 1 мол. экв.) и 0,09 г салицилальдегида (0,71 ммоль, 1 мол. экв.). Полученную смесь оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 2-3 часов. После концентрирования получают 0,21 г неочищенной массы 2-[(1-бензил-2,2-диметоксиэтилимино)метил]фенола.

В 50-мл трехгорлой колбе, оборудованной термометром, магнитной мешалкой и конденсатором, в 0,9 г тетрагидрофурана (ТГФ) вводят полученный выше имин и 80 г трет-бутоксид калия ($(\text{CH}_3)_3\text{OK}$) (0,71 ммоль, 1 мол. экв.). Полученную смесь оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 72 часов, а затем добавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl . После разделения осаждением органическую фазу концентрируют.

Хиральный ВЭЖХ анализ полученного остатка показывает, что энантиомерный избыток составляет 90%, что свидетельствует об отсутствии рацемизации исходного α -аминоацетала.

Такой же результат наблюдается и при использовании 3 мол. экв. 10% раствора основания этаноата натрия (EtONa) в ТГФ.

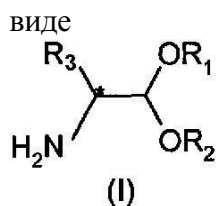
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 2

В 50-мл трехгорлой колбе, оборудованной термометром, магнитной мешалкой и конденсатором, в 0,8 г уксусной кислоты вводят 0,28 г имиона, полученного таким же способом, как в приведенном выше сравнительном примере 1. Полученную смесь оставляют перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Хиральный ВЭЖХ анализ образца показывает, что энантиомерный избыток составляет 90%. После этого смесь нагревают при 50°C в течение 6 часов 30 минут, а затем при 80°C в течение 7 часов. Хиральный ВЭЖХ анализ также показывает, что энантиомерный избыток составляет 90%, что свидетельствует об отсутствии

рацемизации.

Формула изобретения

1. Способ получения α -аминоацеталей формулы (I), по существу, в рацемическом



в которой

- R_1 и R_2 , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, либо R_1 и R_2 прикреплены
15 таким образом, с образованием 1,3-диоксолан-2-ильной группы, незамещенной или замещенной в позициях 4 и/или 5 одним или более линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями, либо 1,3-диоксан-2-ильной группы, незамещенной или замещенной в позициях 4, и/или 5, и/или 6 одним или более линейными или разветвленными C_1 - C_6 алкильными заместителями;

20 - R_3 представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, C_3 - C_{10} циклоалкильную группу; циклоалкилалкильную группу, в которой циклоалкильная и алкильная группы имеют вышеуказанные значения; гетероциклоалкильную группу, содержащую 3-10 атомов,

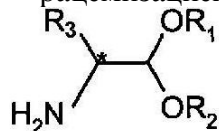
25 гетероциклоалкилалкильную группу, в которой гетероциклоалкильная и алкильная группы имеют вышеуказанные значения; моноциклическую, бициклическую или трициклическую C_6 - C_{14} арильную группу; гетероарильную группу, содержащую от 5 до 14 атомов; арилалкильную группу или гетероарилалкильную группу, в которой арильная, гетероарильная и алкильная группы имеют вышеуказанные значения; $C(=O)R_4$ группу, в которой R_4 представляет собой OR_5 группу, в которой R_5 представляет собой H, линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, C_3 -

30 C_{10} циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, имеющую вышеуказанные значения, либо R_4 представляет собой $-NHR_6$ группу, в которой R_6 представляет собой H, линейную или разветвленную C_1 - C_{12} алкильную группу, C_3 - C_{10} циклоалкильную группу,

35 гетероциклоалкильную группу, арильную группу или гетероарильную группу, имеющую вышеуказанные значения; при этом все вышеуказанные алкильные, циклоалкильные, циклоалкилалкильные, гетероциклоалкильные,

40 гетероциклоалкилалкильные, арильные, гетероарильные, арилалкильные и гетероарилалкильные группы являются незамещенными или замещенными,

- звездочка * означает, что атом C представляет собой асимметричный углерод, рацемизацией оптически обогащенных α -аминоацеталей формулы (R)-(I) или (S)-(I)

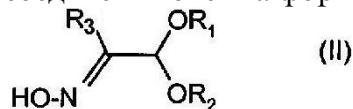


(R)-(I) или (S)-(I)

50 в которой R_1 , R_2 , R_3 и * имеют значения, указанные для формулы (I), отличающийся тем, что он включает следующие стадии:

- окисление оптически обогащенного соединения формулы (R)-(I) или (S)-(I), имеющего вышеуказанные значения, в присутствии катализатора, с получением

соединения оксима формулы (II)



- 5 в которой R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанные значения, и
 - восстановление упомянутого соединения формулы (II) с получением
 соединения (I), имеющего вышеуказанные значения, используя восстановитель.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют соединение формулы (R)-(I)
 10 или (S)-(I), в котором
 - R₁ и R₂, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой
 линейную или разветвленную C₁-C₆алкильную группу;
 - R₃ представляет собой группу, выбранную из линейной или разветвленной C₁-C₆
 алкильной группы, которая является замещенной или незамещенной;
 15 моноциклической, бициклической или трициклической C₆-C₁₄арильной группы,
 которая является замещенной или незамещенной; арилалкильной группы, в которой
 арильная и алкильная группы имеют вышеуказанные значения, которая является
 замещенной или незамещенной; C₃-C₁₀циклоалкильной группы, которая является
 20 замещенной или незамещенной; циклоалкилалкильной группы, в которой
 циклоалкильная группа и алкильная группа имеют вышеуказанные значения, которая
 является замещенной или незамещенной.
3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что стадию окисления осуществляют в
 присутствии неорганического или органического пероксида.
- 25 4. Способ по п.3, отличающийся тем, что пероксид выбран из водного пероксида
 водорода, пербората натрия, перкарбоната натрия, комплекса мочевина-N₂O₂ или
 трет-бутилгидропероксида.
5. Способ по п.4, отличающийся тем, что пероксид представляет собой водный
 30 пероксид водорода.
6. Способ по п.3, отличающийся тем, что пероксид присутствует в количестве от 1
 до 10 молярных эквивалентов, предпочтительно от 3 до 4 молярных эквивалентов.
7. Способ по любому из пп.1, 2, 4, 5 или 6, отличающийся тем, что стадию окисления
 осуществляют в присутствии катализатора, выбранного из солей щелочных металлов
 35 или оксидов металлов вольфрама, молибдена и ванадия или их смесей, силикатов
 титана, пероксовольфрамофосфата или метилтриоксорения.
8. Способ по п.7, отличающийся тем, что катализатор выбран из вольфрамата
 натрия, вольфрамата калия, молибдата натрия, молибдата калия, ванадата натрия и
 40 ванадата калия или их смесей.
9. Способ по п.8, отличающийся тем, что катализатор представляет собой
 вольфрамат натрия, в частности в виде его дигидрата.
10. Способ по п.7, отличающийся тем, что катализатор присутствует в количестве
 от 1 до 30 мол.%, предпочтительно 12 мол.%.
- 45 11. Способ по любому из пп.1, 2, 4, 5, 6, 8, 9 или 10, отличающийся тем, что стадию
 восстановления осуществляют с использованием гидрида металла.
12. Способ по п.11, отличающийся тем, что восстановление осуществляют с
 использованием боргидрида натрия, боргидрида лития или гидрида литийалюминия.
- 50 13. Способ по любому из пп.1, 2, 4, 5, 6, 8, 9 или 10, отличающийся тем, что стадию
 восстановления осуществляют гидрированием в присутствии никеля Ренея или
 благородного металла на носителе, такого как палладий-на-угле или платина-на-угле.
14. Способ по п.13, отличающийся тем, что гидрирование осуществляют с

использованием никеля Ренея.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что количество никеля Ренея составляет от 1 до 10 молярных эквивалентов атомов никеля, предпочтительно 3 молярных эквивалента атомов никеля.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50