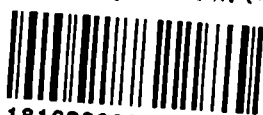


Marek Cegła

SYNTEZA CHIRALNYCH AMINOALKOHOLI
I PRÓBY ICH WYKORZYSTANIA W STEREORÓŻNICUJĄCEJ
REDUKCJI KETONÓW

Praca wykonana w Zakładzie Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych Akademii
Medycznej im. M.Kopernika w Krakowie
Promotor: Prof.dr hab.Marian Eckstein

Bibl. Medyczna CM UJ



1816096601

Kraków 1983

Panu Profesorowi Marianowi Ecksteinowi
składam podziękowania za wybór intere-
sującego tematu i opiekę w czasie jego
realizacji

Marek Cegła

Spis treści

1. Wstęp
- 1.1. Synteza asymetryczna
 - 1.1.1. Reakcje diastereoróżnicujące
 - 1.1.2. Synteza enancjoróżnicująca
- 1.2. Chiralne alkoksylitoglinowodorki
 - 1.2.1. Modyfikacje LiAlH_4 aminoalkoholami
 - 1.2.2. Modyfikacje LiAlH_4 monosacharydami i chiralnymi diolami
- 1.3. Aminoalany
2. Cel pracy i omówienie wyników
 - 2.1. Synteza związków wyjściowych
 - 2.1.1. Enancjomeryczne 2-amino-1-butanole
 - 2.1.2. N-alkilowe i N-aryloalkilowe pochodne enancjomerycznych 2-amino-1-butanoli
 - 2.1.3. Enancjomeryczne kwasy 2-fenylomasłowe
 - 2.2. N-aryloacylowe i N-aryloalkilowe pochodne enancjomerycznych 2-amino-1-butanoli o dwóch centrach chiralnych
 - 2.2.1. Izomeryczne 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole
 - 2.2.2. 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole
 - 2.2.3. 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole
 - 2.2.4. 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole
 - 2.3. Enancjoselektywna redukcja acetofenonu
 - 2.4. Badania fizykochemiczne
3. Część doświadczalna
 - 3.1. Aparatura
 - 3.2. Związki wyjściowe
 - 3.3. Acylowanie
 - 3.3.1. 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole
 - 3.3.2. 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole

3.4. Redukcja amidów

3.4.1. 2-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole

3.4.2. 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole

3.5. Enancjoróżnicująca redukcja acetononu

4. Streszczenie

5. Piśmiennictwo

1'. Wstęp.

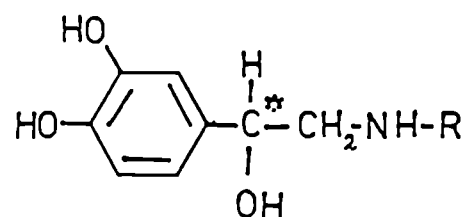
Świat składników materii żywej fascynuje swoją skomplikowaną a jednocześnie celową strukturą.

Większość związków chemicznych pochodzenia naturalnego jak aminokwasy, cukry, alkaloidy, steroidy, witaminy itp. występuje w przyrodzie tylko w postaci określonych izomerów.

Budowa przestrzenna tych cząsteczek jest nierozdzielnie związana z ich funkcją biologiczną.

Najbardziej znanym przykładem są α -aminokwasy z których tylko i wyłącznie izomery optyczne szeregu L mają znaczenie w odżywianiu, natomiast izomery szeregu D są w większości niemetabolizowane, a w dodatku często toksyczne.

Znaczne różnice w działaniu obserwuje się w szeregu amin katecholowych:



R=H noradrenalina

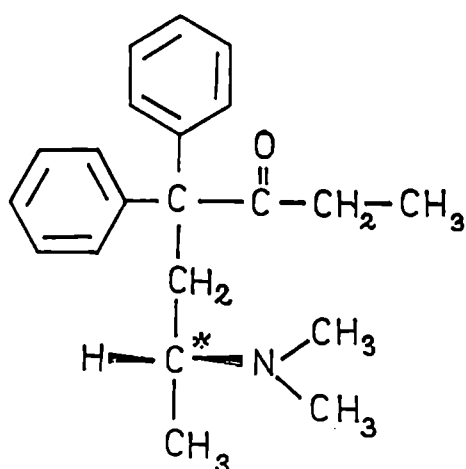
R=CH₃ adrenalina

R=CH/CH₃/₂ izoprenalina

Aktywność rozszerzania oskrzeli na preparacie
płuca świnki morskiej.

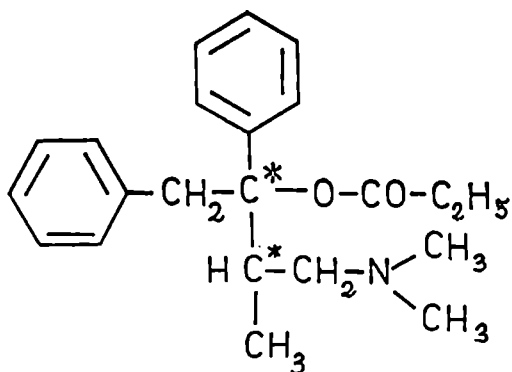
	Aktywność	
	względna	stosunek aktywności izomerów (-) / (+)
D/-/ noradrenalina	1,0	70
L/+/ noradrenalina	0,014	
D/-/ adrenalina	58,0	45
L/+/ adrenalina	1,3	
D/-/ izoprenalina	270,0	800
L/+/ izoprenalina	0,33	

Wiele badań przeprowadzonych na syntetycznych związkach optycznie czynnych, w tym również na stosowanych w terapii środkach leczniczych, wykazało wyraźną zależność ich działania biologicznego od konfiguracji. Do najbardziej znanych przykładów należy wspomniany wyżej β -sympatykomimetyk-Izoprenalina. Podobnie izomer R silnego analgetyku jakim jest Methadon, działa ok.30 razy silniej niż izomer S.



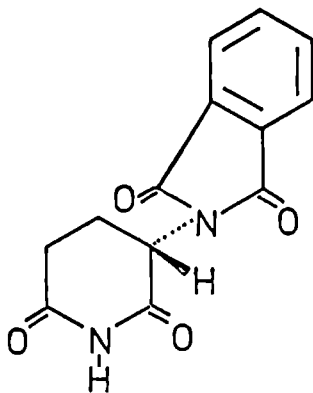
Rys. 2 Methadon

Często również obserwuje się różnice w kierunku działania poszczególnych enancjomerów. I tak np. z propoksyfenów /Rys.3/ odmiana /+/ - Dekstropropoksyfen jest silnym analgetykiem, natomiast odmiana /-/- Levopropoksyfen ma działanie przeciwkaszlowe.



Rys. 3 Propoksyfen

Jak wykazały niedawno przeprowadzone w pracowni Prof.G.Blaschke badania nad cieszącym się ponurą sławą preparatem Thalidomid, za jego działanie teratogenne odpowiedzialny jest wyłącznie izomer S/-/ ¹⁾.



Rys. 4 S/-/ Thalidomid

Na licznych przykładach stwierdzono zależność siły lub rodzaju działania biologicznego a także często toksyczności preparatu od konfiguracji poszczególnych izomerów optycznych.

Stąd też wiele środków leczniczych stosowanych już uprzednio w terapii jako racematy, obecnie coraz częściej stosuje się w postaci czystych enancjomerów.

Oprócz bardziej ukierunkowanego działania, mniejszej dawki, ewentualnie objawów toksycznych, daje to również mniejsze obciążenie metabolizmu mało aktywnym czy wręcz odmiennie działającym izomerem.

W chemii leków oraz w syntezie środków leczniczych, coraz większą rolę odgrywa otrzymywanie związków chiralnych w postaci czystych izomerów optycznych. Otrzymywanie czystych enancjomerów związków będących lekami nie jest łatwe szczególnie w skali przemysłowej. Odbywa się ono najczęściej przez rozdział racematów. Obok metod klasycznych, jak krystalizacja frakcyjna diastereoizomerycznych soli, w ostatnich latach rozwinęły się w tej dziedzinie metody bardziej racjonalne.

Na szczególną uwagę zasługują z pewnością metody chromatograficzne, umożliwiające rozdział racematów przez stereoselektywną adsorpcję na chiralnym nośniku ^{2,3}. Jak dotąd metody te mają jedynie znaczenie laboratoryjne, jednak z uwagi na bardzo zachęcające rezultaty można się spodziewać, że w przyszłości uzyskają także znaczenie praktyczne.

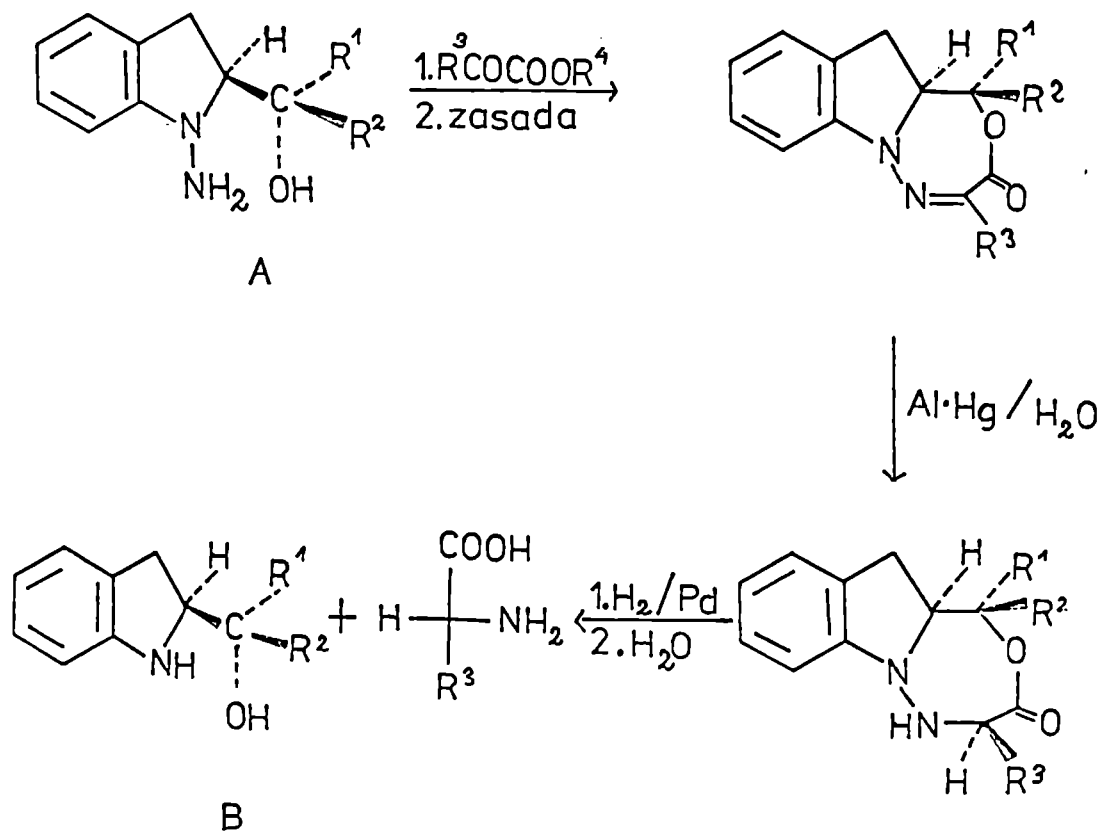
1.1. Synteza asymetryczna.

Inną możliwością otrzymania związków chiralnych w postaci czystych izomerów optycznych lub co najmniej z przewagą jednego izomeru, jest synteza asymetryczna. Morrison i Mosher pojęcie "synteza asymetryczna" definiują następująco ⁴:

"Synteza asymetryczna jest to taka reakcja w której element achiralny zawarty w cząsteczce substratu przechodzi

pod wpływem reagenta w element chiralny w taki sposób, że stereoizomeryczne produkty reakcji /enancjomery lub diastereoizomery/ powstają w nierównych ilościach" .

W syntezie środków leczniczych, otrzymywanie czystych izomerów optycznych na drodze syntezy asymetrycznej odgrywa /obok powszechnie stosowanego rozdzielania racematów/ raczej niewielką rolę. Jak wskazują dotychczasowe doświadczenia, synteza asymetryczna prowadzi przeważnie jedynie do mieszaniny wzbogaconej o jeden izomer. Wyjątek stanowi możliwość syntezy niektórych aminokwasów na drodze asymetrycznie przebiegającej transaminacji ⁵/Rys.5/ prochiralnych α -ketokwasów, za pomocą 1,2-hydrazynoalkoholi o dwóch centrach chiralnych.



Rys. 5

Wydajności optyczne α -aminokwasów przedstawionej metody Co-reya wynoszą aż 96 - 98%, a chiralny związek wyjściowy A można stosunkowo łatwo odtworzyć przez nitrozowanie i redukcję produktu B. W większości przypadków jednak, powstała mieszanina z przewagą jednego enancjomery poddaje się klasycznemu rozdzielaniu, a jak wiadomo mieszanina taka rozdziela się znacznie łatwiej niż racemat.

Natomiast synteza asymetryczna prowadząca do diastereoizomerów zachodzi często z tak wysoką stereoselektywnością, że dalszy rozdział jest przeważnie zbyteczny^{6,7}. Znaczenie syntezy asymetrycznej we współczesnej chemii organicznej potwierdza znaczna ilość wydanych ostatnio opracowań przeglądowych^{4,8-13}.

Pierwsze próby klasyfikacji typów syntezy asymetrycznej uwzględniały umiejscowienie czynnika chiralnego i ewentualnie jego sposób działania na związek prochiralny¹⁴⁻¹⁶.

Nowy i nieco odmienny sposób podziału reakcji przebiegających asymetrycznie zaproponowali Izumi i Tai¹⁷. Wszystkie reakcje zwane dawniej "syntezą asymetryczną" gdzie czynnik chiralny występuje w związkach chemicznych użytych do reakcji, nazwano reakcjami stereoróżnicującymi. Termin "absolutna synteza asymetryczna" zarezerwowano dla tych reakcji w których chiralność nie występuje w związkach chemicznych lecz w siłach fizycznych /światło spolaryzowane, pole magnetyczne itp./.

Za podstawę podziału reakcji stereoróżnicujących autorzy przyjęli następujące cechy:

- Jeżeli chiralność biorąca udział w procesie różnicowania występuje w odczynniku, katalizatorze lub rozpuszczalniku a nie w substracie, reakcję taką nazwano enancjoróżnicującą. Produktem takiej reakcji są enancjomery.

- Jeżeli chiralność odpowiedzialna za różnicowanie obecna jest w cząsteczce substratu, reakcję taką nazwano diastereoróżnicującą. Produktem takiej reakcji są diastereoizomery.

Następnym kryterium klasyfikacji jest miejsce zachodzenia reakcji. I tak jeżeli reakcja różnicująca zachodzi na:

- centrum prochiralnym* sp^2 - reakcję taką nazwano facjoróżnicującą
- centrum prochiralnym sp^3 - reakcję taką nazwano toporóżnicującą
- centrum chiralnym - reakcję taką nazwano stereomeroróżnicującą

W konsekwencji autorzy rozróżniają sześć typów reakcji stereoróżnicujących:

Reakcje enancjoróżnicujące

- enancjofacjoróżnicująca
- enancjotoporóżnicująca
- enancjomeroróżnicująca

Reakcje diastereoróżnicujące

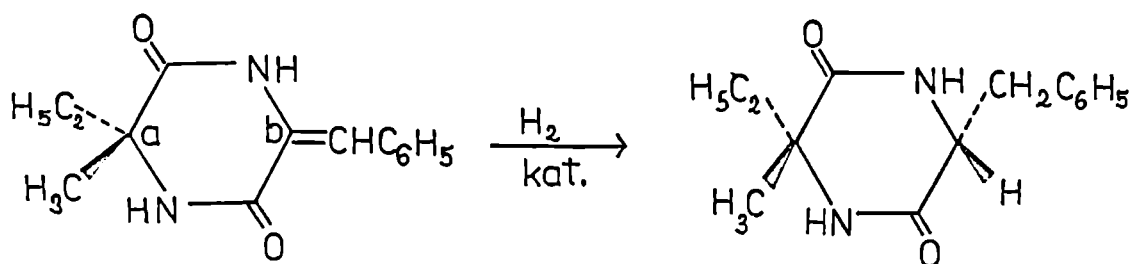
- diastereofacjoróżnicująca
- diastereotoporóżnicująca
- diastereomeroróżnicująca

*Hanson¹⁸ i Prelog¹⁹ definiują układ Caabc z dwoma identycznymi /a,a/ i dwoma różnymi /b,c/ ligandami jako "prochiralny". Zastąpienie ligandu /a/ nowym ligandem /d/ prowadzi do powstania centrum chiralnego.

1.1.1. Reakcje diastereoróżnicujące.

Jeżeli cząsteczka zawiera centrum chiralne i prochiralne, można przez nią przeprowadzić płaszczyznę której przednia i tylna strona będą względem siebie diastereotopowe tzn. nie dadzą się przeprowadzić w siebie żadną operacją symetrii.

W reakcji w której centrum prochiralne przekształca się w nowe centrum chiralne, również reagent achiralny "potrafi odróżnić" diastereotopowe strony płaszczyzny. W takim wypadku atak będzie zachodził od wyróżnionej /faworyzowanej/ strony płaszczyzny i powstaną diastereoizomery w nierównych ilościach. Jako przykład może posłużyć przedstawione na rys. 6 katalityczne uwodornienie ²⁰.



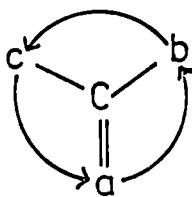
C^a - centrum chiralne
C^b - centrum prochiralne

Rys. 6

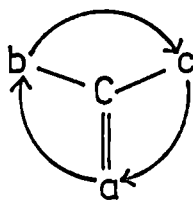
Szybkości obydwu konkurencyjnych reakcji są różne, ponieważ katalizator adsorbuje się inaczej na przedniej i tylnej stronie diastereotopowej powierzchni.

Dla jednoznacznego oznakowania stron centrum prochiralnego Hanson ¹⁸ wprowadził nomenklaturę "re - si". Dla rozróżnienia obydwu stron używa się reguły starszeństwa Cahn-Ingold-Preloga

tylko dla dwóch wymiarów. Wiązanie podwójne C=O traktuje się przy tym jak wiązanie pojedyncze. Jeżeli ligandy układu a=Cbc są dla patrzącego uporządkowane według starszeństwa a>b>c zgodnie z ruchem wskazówek zegara, to stronę tę nazywamy "re". Jeżeli uporządkowanie jest przeciwne do ruchu wskazówek zegara stronę nazywamy "si".



„si”



„re”

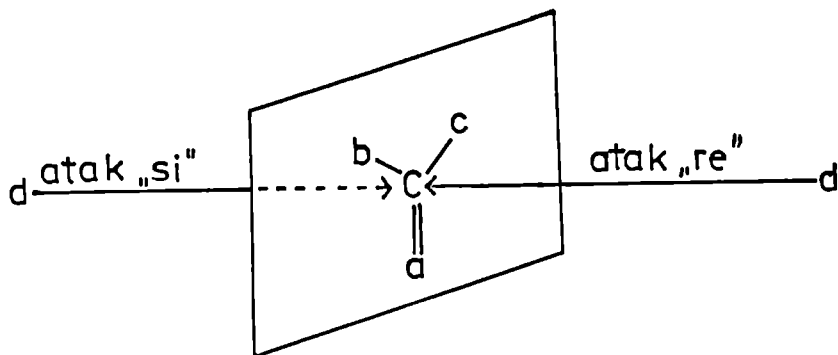
Rys. 7

1.1.2. Synteza enancjoróżnicująca.

Cząsteczkę achiralną ze swoim centrum prochiralnym można podzielić płaszczyzną, której przednia i tylna strona są względem siebie enancjotopowe, tzn. można je przeprowadzić w siebie operacją odbicia w płaszczyźnie symetrii.

Przyłączenie reagenta od strony "si" prowadzi do jednego, a od strony "re" do drugiego enancjomeru nowo utworzonej cząsteczki chiralnej. Reagent chiralny oraz achiralny katalizator reagują z identyczną szybkością z obydwoma stronami enancjotopowej powierzchni i prowadzą tym samym do powstania racematu. Reagent chiralny lub chiralny katalizator mogą ze względu na swoją strukturę "rozróżnić" enancjotopowe strony płaszczyzny. Przyłączenie może więc zachodzić w sposób uprzywilejowany z jednej strony, w wyniku czego tworzą się nierówne ilości enancjo-

merów R i S.

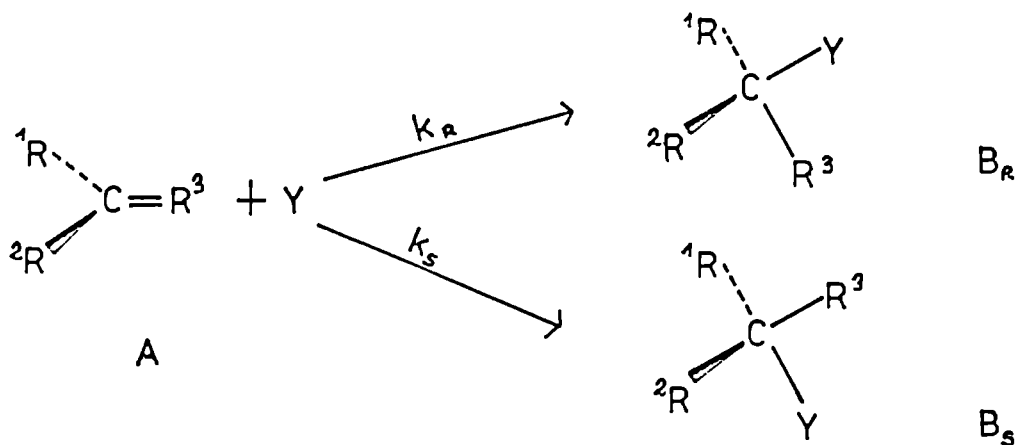


Rys. 8

Miarą stosunków ilości powstających enancjomerów jest różnica w entalpii swobodnej $\Delta\Delta G^\ddagger$ mierzona dla stanów przejściowych.

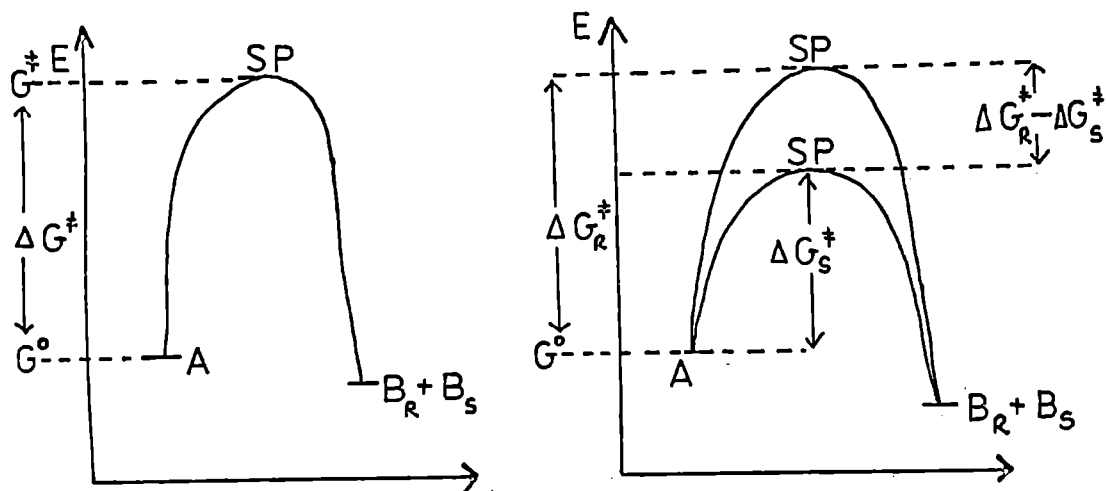
Większość poznanych dotąd syntez asymetrycznych jest kontrolowana kinetycznie. Stosunki ilościowe powstających stereoisomerycznych produktów reakcji zależą więc od szybkości reakcji k_R i k_S produktów pośrednich i końcowych a nie od stabilizacji termodynamicznej.

Rys. 9 przedstawia reakcję achiralnego produktu A, która prowadzi przez przyłączenie czynnika Y do produktu B.



Rys. 9

Jeżeli reagent jest achiralny, to $k_R = k_S$ i reakcja przebiega symetrycznie - powstaje racemat / Rys. 10/.



$$k_R = k_S \Rightarrow B_R = B_S$$

$$\Delta G_R^\ddagger = \Delta G_S^\ddagger$$

$$k_R < k_S \Rightarrow \frac{B_R}{B_S} < 1$$

$$\Delta G_R^\ddagger \neq \Delta G_S^\ddagger$$

Rys. 10

Jeżeli natomiast reagent Y jest chiralny lub reakcja zachodzi przy udziale chiralnego środka pomocniczego np. rozpuszczalnika, to $k_R \neq k_S$ i produkty końcowe B_R i B_S powstają w nierównych ilościach. Reakcja jest asymetryczna.

Diagramy energetyczne /Rys. 10/ przedstawiają podstawowe różnice w przebiegu reakcji symetrycznych i asymetrycznych.

W literaturze opisano wiele typów reakcji stereoróżnicujących, np. uwodornienie na chiralnych katalizatorach, reakcje wobec chiralnych katalizatorów międzyfazowych, reakcje w chiralnych rozpuszczalnikach, enancjoselektywne redukcje typu Meerwein-Ponndorf-Verley'a, redukcje związkami Grignarda i innymi połączeniami metaloorganicznymi, chiralnymi aminoboranami oraz chiralnymi alkoksylitoglinowodorkami.

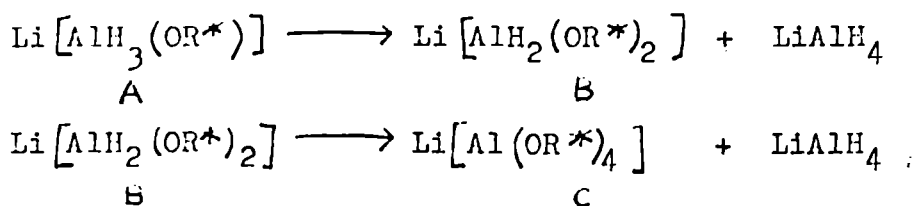
Te ostatnie znalazły ostatnio szerokie zastosowanie w licznych reakcjach o charakterze zarówno czysto poznawczym jak i praktycznym /synteza prekursorów niektórych hormonów, prostaglandyn i tokoferoli/.

1.2. Chiralne alkosylitoglinowodorki.

Szerokie zastosowanie w ostatnich latach LiAlH_4 , otworzyło w syntezie organicznej zupełnie nowe możliwości. Poszukiwanie środków redukujących o bardziej specyficznym i selektywnym działaniu doprowadziło do powstania całej grupy połączeń typu $\text{LiAlH}_{4-n}\text{R}_n$ / $n=1,2,3$ /, zwanej modyfikowanymi wodorkami. Wiele z tych związków znalazło zastosowanie praktyczne i są obecnie produktami handlowymi.

Na początku lat 50-tych powstała idea modyfikowania LiAlH_4 związkami optycznie czynnymi. Pierwszym doświadczeniem z chiralnym kompleksem typu $\text{LiAlH}_{4-n}/\text{OR}^*/_n$ były próby Bothner-By ²¹. Zastosował on LiAlH_4 modyfikowany /+/ kamforą do redukcji ketonów, otrzymując optycznie czynny alkohol. Wyniki te zostały w późniejszych pracach odwołane, gdyż jak wykazali Horeau i współpracownicy ²², czynność optyczna pochodziła od zanieczyszczenia produktu /+/ kamforą. W kilka lat później jednakże Minoura i Yamaguchi ²³ otrzymali na tej samej drodze optycznie czynny 2-butanol z wydajnością optyczną 2 %.

Jak wynika z badań Haubenstocka i Eliela ²⁴ oraz Kadera ²⁵, alkosylitoglinowodorki ulegają reakcji dysproporcjonowania według równania:



Kompleksy LiAlH_4 z alkoholami /szczególnie II-rzędowymi/ rozpadają się bardzo łatwo tworząc kompleksy typu B lub C. Podstawienie alkoholami III-rzędowymi, a szczególnie I-rzędowymi daje bardziej stabilne kompleksy typu A. Powstający zgodnie z przedstawionymi równaniami LiAlH_4 reaguje szybciej niż mniej aktywne alkoksylitoglinowodorki typu A i B ²⁴. Redukcja zachodzi więc głównie pod wpływem LiAlH_4 , co w konsekwencji prowadzi do niewielkich wydajności optycznych.

1.2.1. Modyfikacje LiAlH_4 aminoalkoholami.

Istotny wkład do rozwoju badań nad zastosowaniem chiralnych alkoksylitoglinowodorków do asymetrycznej redukcji ketonów wniosły prace Červinki i współpracowników. Jako środki modyfikujące LiAlH_4 zastosowali głównie naturalnie występujące aminoalkohole /alkaloidy kory chinowej ²⁶ /, efedrynę ²⁶ oraz mentol ^{26,27} i pochodne cukrów ²⁸. Najwyższe wydajności optyczne osiągnięto dla kompleksów LiAlH_4 z chininą.

Zestawienie otrzymanych przez autorów wyników/ Tabela 1/ pozwala wysnuć następujące wnioski:

- Redukcja ketonu kompleksem LiAlH_4 z chininą lub cynchonidyną /które na C8 i C9 posiadają tę samą konfigurację/ prowadzi do powstania alkoholu o tej samej konfiguracji.
- Redukcja ketonu kompleksem LiAlH_4 z chinidyną lub cynchoniną prowadzi do alkoholu przeciwnej konfiguracji. Przyczyną tego jest przeciwna konfiguracja na atomach C8 i C9 chininy i cynchonidyny w porównaniu z chinidyną i cynchoniną.
- Redukcja ketonu kompleksem LiAlH_4 z efedryną prowadzi analogicznie jak w przypadku kompleksu LiAlH_4 /chinina do powstania alkoholu o tej samej konfiguracji absolutnej.

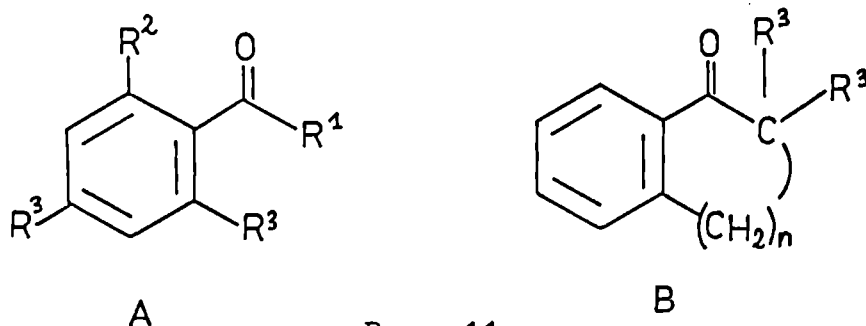
Tabela 1. Wyniki redukcji chiralnymi alkoksylitoglinowodorkami wg Červinky

Keton	czynnik chiralny						Lit.
	/-/ chinina	/-/ cyncho- nidyne	/-/ efedryna	/-/ etylo- efedryna	/+/ cyncho- nina	/+/ chini- dyna	
$\text{CH}_3\text{-CO-C}_2\text{H}_5$ /izo-/	S 6.4*	-	S 13.7	-	R 1.9	-	26a
$\text{CH}_3\text{-CO-C}_4\text{H}_9$ /tert-/	S 11	S 8	S 10	-	R 7	-	26a
$\text{CH}_3\text{-CO-C}_6\text{H}_5$	R 48	R 12.5	R 13	R 25.1	S 18.1	S 23	26d
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO- mezytyl}$	S 39.4	-	S 8.3	S 17	S 17	R 13	26d

* Liczba przy symbolu konfiguracji oznacza wydajność optyczną w %.

- Ketony alifatyczne redukowane kompleksem LiAlH_4 /chinina dają alkohole o konfiguracji S, a metyloaryloketony alkohole o konfiguracji R ^{26a,d}. Zaobserwowaną prawidłowość autorzy tłumaczą efektem elektronowym układu aromatycznego, przeważającym efekt steryczny ^{26d}.

Horeau i współpracownicy ²⁹ badali szczegółowo redukcję ketonów z przeszkodami sterycznymi typu A i B /Rys. 11/.



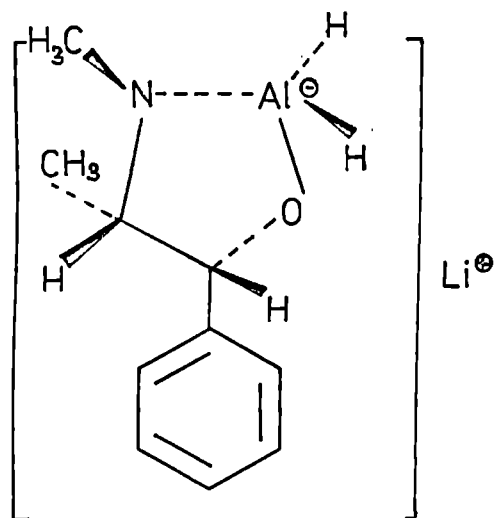
Rys. 11

W wyniku redukcji kompleksem LiAlH_4 /chinina zarówno alki-
lofenyloketonów A jak i ketonów typu B, otrzymano alkohole
o konfiguracji R. Jednakże z ketonu fenyl-o-t-butylowego otrzy-
mano alkohol o konfiguracji S. Dalsze badania wykazały, że
alkohole o konfiguracji S powstają zawsze wtedy, kiedy przeszkody
steryczne /spowodowane o-podstawieniem/ uniemożliwiają
koplanarność grupy karbonylowej z pierścieniem aromatycznym.
Badania redukcji acetofenonu kompleksem LiAlH_4 /chinina prowa-
dzone przez Červinkę i wsp. ^{26d} wykazały także pewną zależność
stereoselektywności reakcji od właściwości użytego rozpuszczal-
nika. W eterach łańcuchowych i w dioksanie /do temp. 60°C / pro-
duktem redukcji był fenyl-o-etanol o konfiguracji R, natomiast
w THF i w dioksanie, w temp. $80-100^\circ\text{C}$ powstawał S-alkohol.

Przedstawione badania nie pozwalają jednak przewidzieć
stereoselektywności reakcji oraz jednoznacznie wyjaśnić jej
przebiegu ^{26d,29}. Ważne wnioski wynikają jednak z przedstawione.

zależności stereoselektywności redukcji ketonu od konfiguracji absolutnej aminoalkoholu, użytego do modyfikowania LiAlH_4 .

Wynika z niej, że w kompleksach LiAlH_4 /aminoalkohol, atom glinu jest skoordynowany zarówno z atomem tlenu grupy hydroksylowej jak i z atomem azotu grupy aminowej, tworząc 5 członowy pierścień chelatowy. Strukturę tą ilustruje rys. 12 na przykładzie efedryny¹⁰.



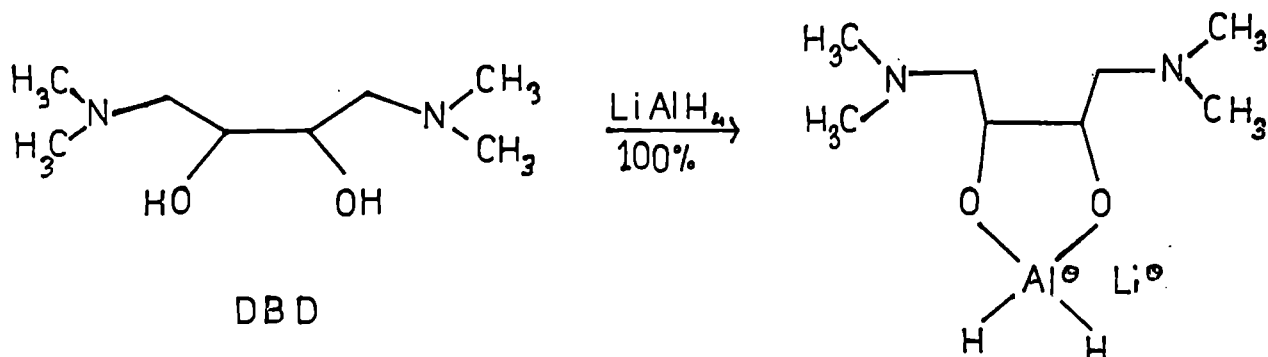
Rys.12

Powstanie 5 członowego pierścienia chelatowego wpływa na stabilizację chiralnego kompleksu. Wyjaśnia to wyższe wydajności optyczne uzyskane w reakcjach redukcji ketonów kompleksami LiAlH_4 /aminoalkohol w porównaniu z kompleksami LiAlH_4 /chiralny alkohol.

Kompleksy te otrzymywano przez dodawanie do roztworów LiAlH_4 w eterze lub THF obliczoną ilość chiralnego aminoalkoholu. Redukcję prowadzono z reguły w niskich temperaturach i w atmosferze gazu obojętnego. Keton dodawano bezpośrednio do mieszaniny reakcyjnej, zachowując niewielki nadmiar środka redukującego.

Seebach i Daum³⁰ przeprowadzili redukcję różnego typu ketonów kompleksami LiAlH_4 /1,4-bis-/dimetyloamino/-/2S,3S/ lub

/2R,3R/-butan-2,3-diol /DBD/:



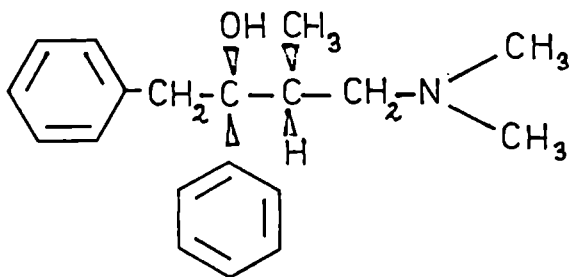
Rys. 13

Uzyskano wydajności optyczne ok.75% a chiralny aminoalkohol odzyskiwano po reakcji bez zmiany czystości optycznej.

Redukcja ketonów dialkilowych oraz aryloalkilowych kompleksem LiAlH_4 // - / DBD o konfiguracji ligandu /2S,3S/ daje w prze-wadze alkohol o konfiguracji S, natomiast enancjomeryczny komp-leks LiAlH_4 // + / DBD /2R, 3R/ - alkohole konfiguracji R.

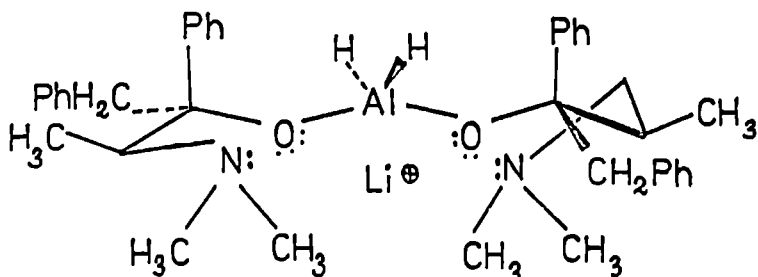
Autorzy ci ³⁰ stwierdzili ponadto, iż kierunek indukcji jest zupełnie niezależny od sposobu przygotowania kompleksu, temperatury i rozpuszczalnika. Zaobserwowano natomiast istotny wpływ wymienionych czynników na wydajność optyczną.

Bardzo dobre rezultaty osiągnięto stosując jako chiralny czynnik modyfikujący /+/-/2S,3R/-4-dimetyloamino-3-metylo-1,2-difenylo-2-butanol, określane w literaturze jako "Darvon-alkohol".



Rys. 14

Yamaguchi i Mosher ³¹ badali szczegółowo redukcję modelowych ketonów kompleksem LiAlH_4 /Darvon-alkohol, dla którego zaproponowali strukturę przedstawioną na rys. 15.



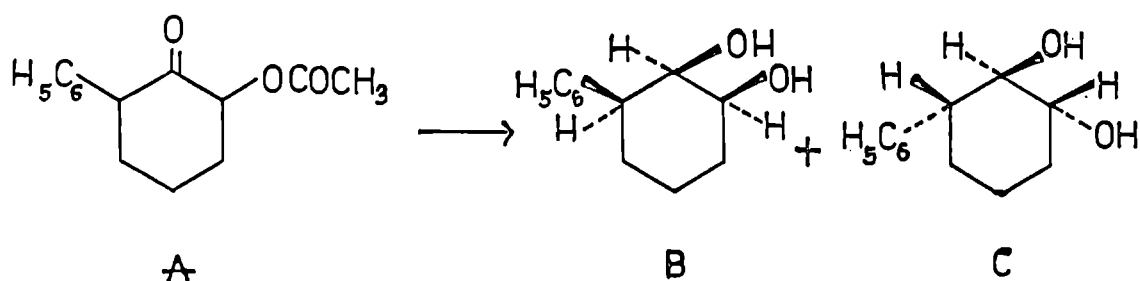
Rys. 15

Osiągnięto wydajności optyczne do 75%, jednak stereoselektywność bardzo wyraźnie zależała od warunków reakcji i sposobu sporządzenia kompleksu redukującego.

Redukcję ketonów prowadzono dwiema zasadniczymi metodami: W metodzie A keton dodawano natychmiast po zmieszaniu aminoalkoholu z eterowym roztworem LiAlH_4 /kompleks w postaci zawiesiny/, natomiast w metodzie B redukcję prowadzono po 24 godzinach od wytworzenia kompleksu lub po kilkuminutowym ogrzewaniu składników w eterze do temperatury wrzenia /kompleks w roztworze/. Stwierdzono, że "stopień zestarzenia się" kompleksu ma istotny wpływ na stereoselektywność reakcji. Dla pięciu ketonów zaobserwowano odwrócenie kierunku indukcji wraz ze zmianą metody A na B. Np. redukcja acetofenonu metodą A daje alkohol R /+/ z wyd.opt.58%, a metoda B prowadzi do alkoholu S /-/ z wyd. opt. 15%. Wyjątkowo trifluoroacetofenon zawsze dawał produkt o konfiguracji R /+/.

Na przykładzie ketonów aryloalkilowych stwierdzono również, że stereoselektywność maleje ze wzrostem objętości łańcucha alkilowego.

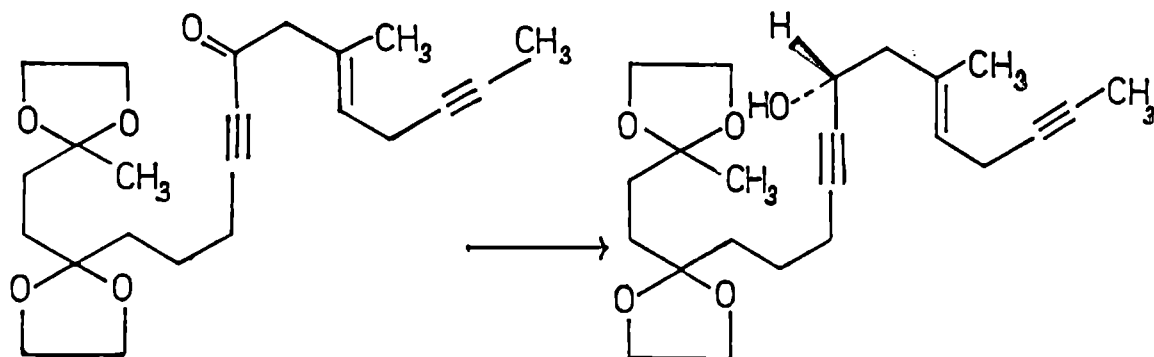
Kabuto i Ziffer ^{32,33} przeprowadzili redukcję racemicznego *cis*-2-acetoksy-6-fenylocykloheksanonu otrzymując chiralne alkohole B i C /Rys. 16/ z wyd.opt. odpowiednio 46% i 72%.



Rys. 16

Reakcję prowadzono w eterze, stosując reagenty w stosunku LiAlH_4 :Darvon-alkohol:keton = 1,5:3:1.

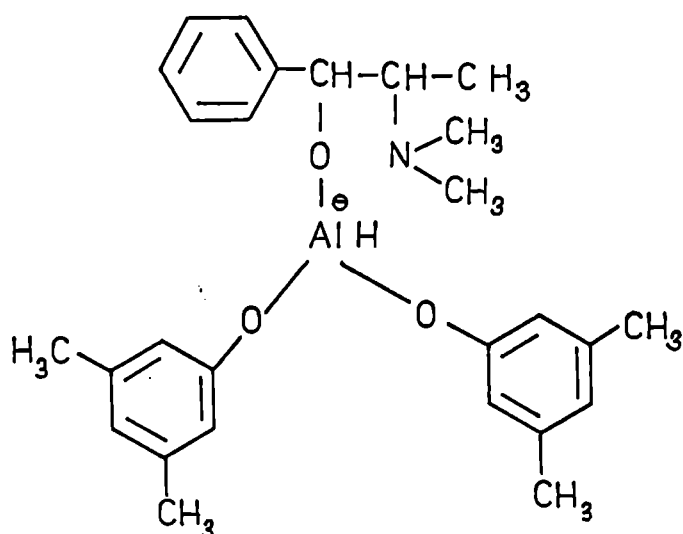
Ten sam kompleks zastosowano z powodzeniem do wysoce enancjoselektywnej redukcji ketonów acetylenowych ^{34,35}.



Alkohol B jest prekursorem 11α -hydroksyprogesteronu i ostatecznie kortizonu. Wysoką enancjoselektywność tej redukcji autorzy tłumaczą obecnością ugrupowania acetylenowego w sąsiedztwie grupy karbonylowej. System elektronów π wiązania potrójnego wywołuje

podobny efekt jak układ aromatyczny przy redukcji ketonów arylowych.

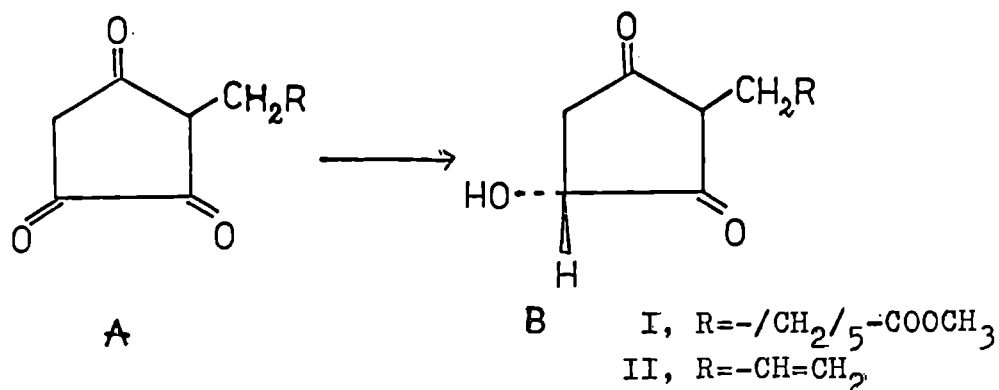
Jaquet i Vigneron ^{36,37} zastosowali jako chiralny czynnik modyfikujący LiAlH_4 /-/ N-metylo-efedrynę. Interesujące jest zastosowanie przez nich poza chiralnym czynnikiem modyfikującym, dodatkowo związku achiralnego, 3,5-dimetylofenolu. Autorzy zakładają, że strukturę otrzymanego kompleksu wyraża rys. 18:



Rys. 18

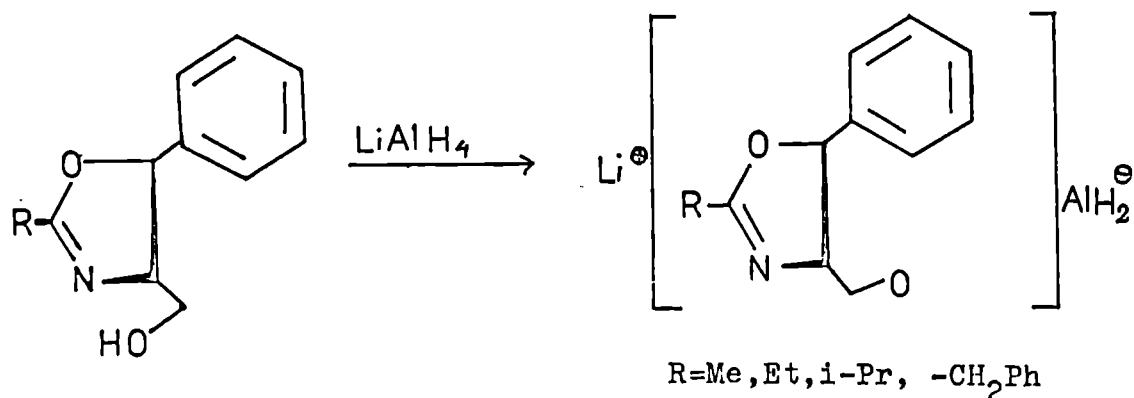
Obecność 3,5-dimetylofenolu wpływa korzystnie na stabilność kompleksu oraz na enancjoselektywność badanych reakcji. Redukcję ketonów prowadzono w eterze w temp. 0° do -15°C , otrzymując wyłącznie alkohole o konfiguracji R z wydajnością optyczną do 88%.

Kompleks LiAlH_4 /N-metyloefedryna w stosunku molowym 1:3 zastosowano również do redukcji 2-alkilo-1,3,4-cyklopentatrionów/ AI i AII, rys.19/. Alkohol BI jest znanym prekursorem prostaglandyny PGE_1 , natomiast alkohol BII można przeprowadzić w syntetyczny alletron /R/ ^{38,39}.



Rys. 19

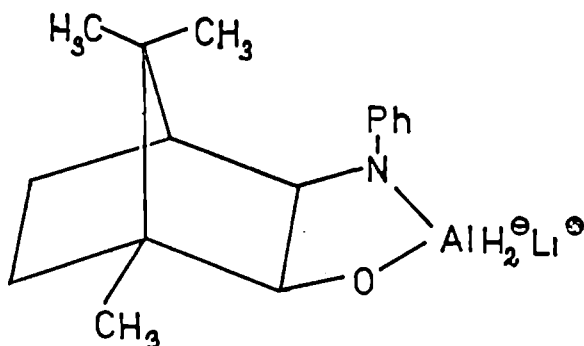
Meÿers i Kendal⁴⁰ zastosowali do modyfikowania LiAlH₄ związki cykliczne o strukturze aminoalkoholu. W reakcji LiAlH₄ z chiralną oksazoliną/4S,5S/ uzyskano kompleks przedstawiony na rys. 20, który następnie użyto do redukcji ketonów.



Rys. 20

Reakcję prowadzono w eterze w temp. -10° do -78°C, stosując 2-krotny nadmiar środka redukującego. Uzyskano wydajności optyczne do 65%, a chiralną oksazolinę odzyskano po reakcji z dobrymi wydajnościami. Kompleksami tymi redukowano różnego typu ketony dialkylowe i aryloalkylowe uzyskując głównie alkohole o konfiguracji R, jednakże dla niektórych ketonów dialkylowych zredukowanych tym samym kompleksem/gdzie R=Et/, otrzymano alkohol S.

Yamamoto i wsp. otrzymali chiralny kompleks w reakcji LiAlH_4 z /+/ /1R,4S/ 3-egzo-anilino-2-egzo-hydroksybornanem ⁴¹ /Rys. 21/.

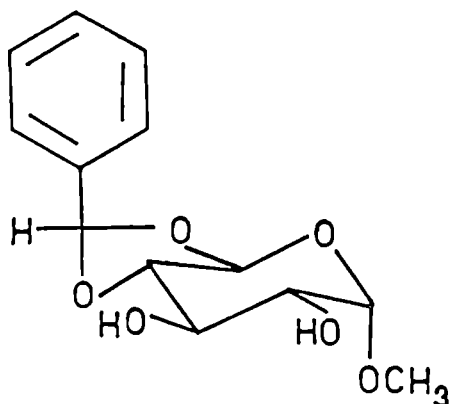


Rys. 21

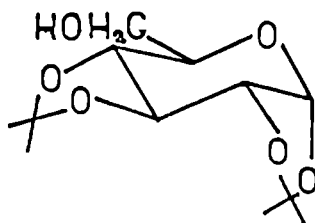
Związkami tymi przeprowadzono asymetryczną redukcję ketonów typu PhCOR / $\text{R}=\text{Me, Et, i-Pr}$ /, otrzymując w przewadze alkohole o konfiguracji R.

1.2.2. Modyfikacje LiAlH_4 monosacharydami i chiralnymi diolami.

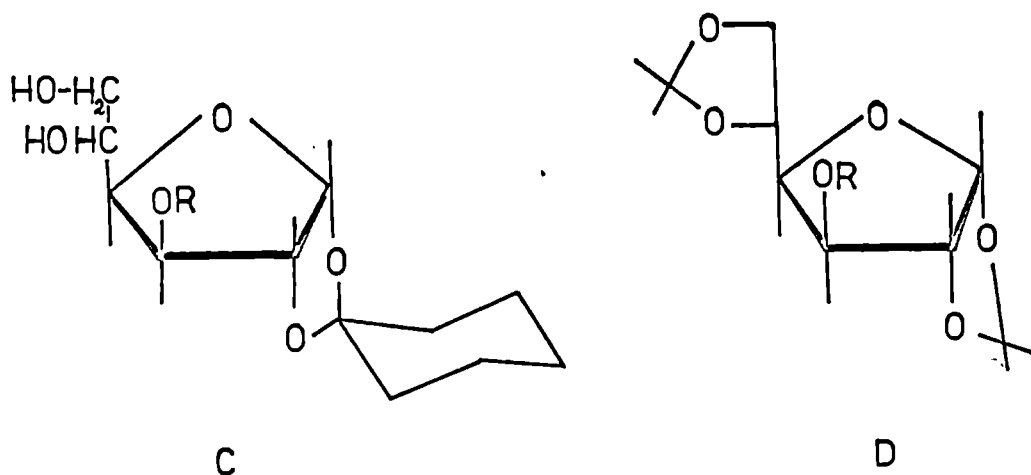
Nowy typ chiralnych kompleksów redukujących otrzymali Landor ^{42a,b,43} i Červinka ^{28a,b}. Autorzy przeprowadzili redukcję ketonów kompleksami LiAlH_4 /monosacharydy typu A,B,C,D /Rys.22/ w stosunku molowym 1:1.



A



B

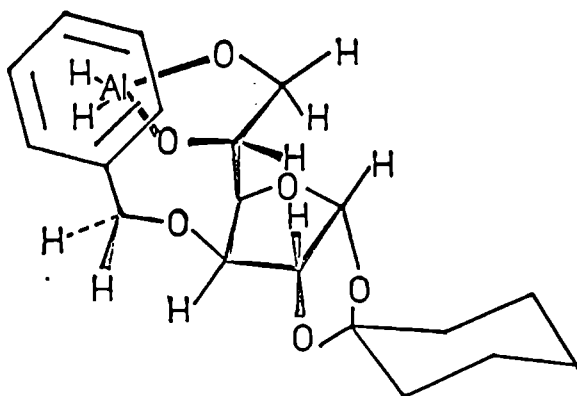


I. R=CH₃

II. R=CH₂C₆H₅

Rys. 22

Landor i wsp.⁴³ otrzymali w reakcji LiAlH₄ z 3-O-benzylo-
-1,2-O-cykloheksylideno- α -D-glukofuranoz α /C II, rys.22/ komp-
leks, przedstawiony na rys.23.



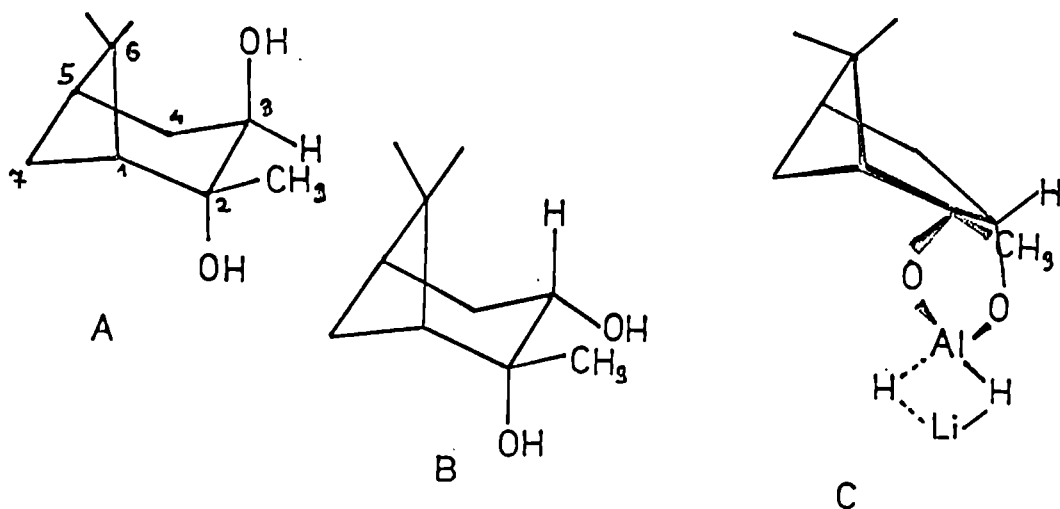
Rys. 23

Związkem tym przeprowadzono w eterze redukcje ketonów z wyd.
opt. ok.30%. Stwierdzono, że zastąpienie pozostałych jonów
wodorkowych grupami etoksyłowymi prowadzi do wzmożenia stereo-

selektywności i w przypadku acetofenonu otrzymano alkohol o konfiguracji R z wyd.opt. ok.71%. Autorzy w swoich rozważaniach opierali się także na danych Haubenstocka i Eliela ²⁴, dążąc do uzyskania kompleksów stabilizowanych przez tworzenie 5-członowych pierścieni chelatowych.

Podobnie Bagget i Striblehill ⁴⁴ przeprowadzili asymetryczną redukcję ketonów kompleksami LiAlH_4 z 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolem i 1,3:4,6-di-O-benzylideno-D-mannitolem, otrzymując z niewielką enancjoselektywnością /5,3% w przypadku acetofenonu/ alkohole o konfiguracji S.

Nowym przykładem chiralnych alkoksylitoglinowodorków ^{45,46} są pochodne *trans*-/2^t.3^c/-pinandioliu /A/ i *cis*-/2^t.3^t/-pinandioliu /B/, którym przypisano strukturę C /Rys.24/.



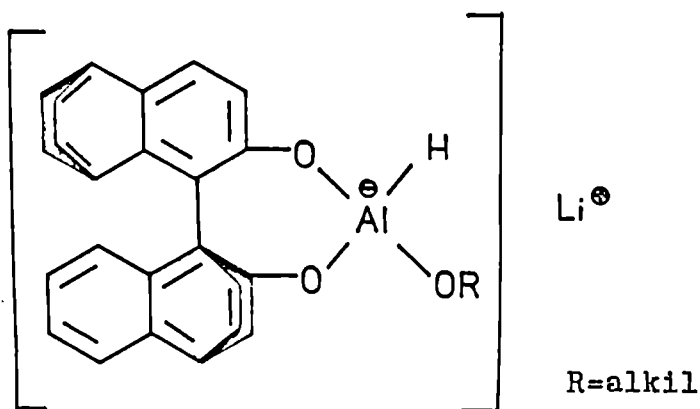
Rys. 24

Kompleksów tych użyto do redukcji normetadonu ⁴⁵ z wydajnością opt. do 33% oraz 1,1-difenyloalkano-2-onów, dla których zaobserwowano zależność stereoselektywności redukcji od struktury łańcucha alkilowego ⁴⁶. Także i w tym przypadku możliwość tworzenia pierścieni chelatowych prowadzi do stabilizacji komplek-

sów, a zastąpienie pozostałych jonów wodorkowych grupami benzyloksylowymi poprawia stereoselektywność reakcji^{45,46}. Efekt ten autorzy tłumaczą wielokrotnie już wspomnianym wpływem elektronów π układu aromatycznego.

Te same kompleksy Hutton i wsp.⁴⁷ zastosowali do stereospecyficznego redukcji w grupie prostaglandyn. Najlepszą stereoselektywność otrzymali prowadząc redukcję w 25% roztworze THF w eterze.

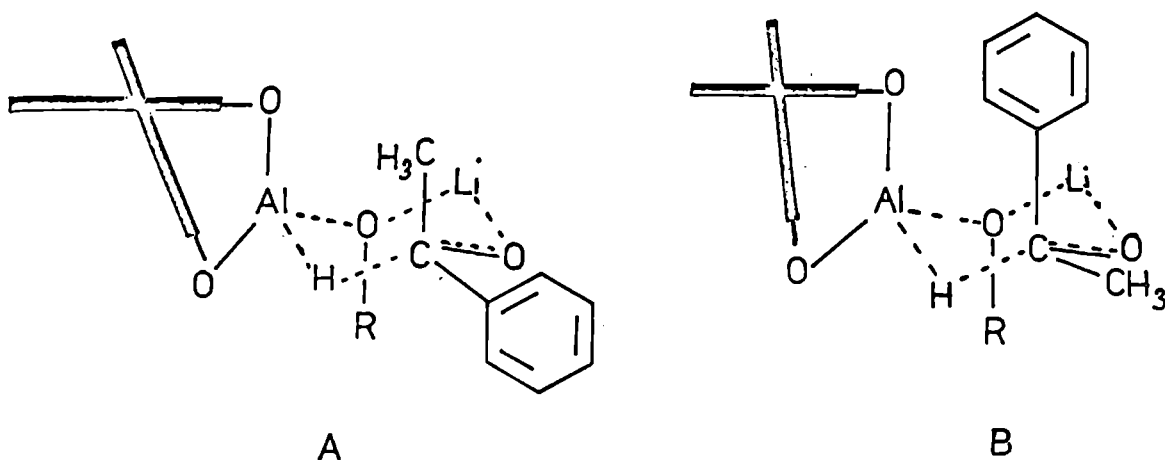
W ostatnich latach Noyori i wsp.⁴⁸⁻⁵³ opublikowali szereg prac opisujących redukcję prochiralnych związków karbonylowych kompleksami LiAlH_4 , zawierającymi jako chiralny ligand pochodną binaftyli.



Rys. 25

Związki te otrzymano mieszając w temp. pokojowej w THF równomierne ilości LiAlH_4 , odpowiedniego alkoholu i S/-/ lub R/+/
2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyli. Zbadano szczegółowo przydatność otrzymanych kompleksów do redukcji ketonów aryloalkilowych⁴⁸, uzyskując wydajności optyczne dochodzące do 100%. Na przykładzie acetofenonu zbadano również wpływ temperatury i rodzaju rodnika alkoksylowego na wydajność optyczną. Najlepsze rezultaty osiągnięto dla $\text{OR} = -\text{OC}_2\text{H}_5$ oraz stwierdzono, że obniżenie tempera-

tury wpływa korzystnie na enancjoselektywność. W większości przypadków konfiguracja absolutna powstającego alkoholu była identyczna jak konfiguracja chiralnego ligandu. Fakt ten autorzy uzasadniają /na przykładzie acetofenonu/ uprzywilejowaną konformacją 6-członowych pierścieni chelatowych stanu przejściowego z aksjalną grupą metylową i ekwatorialną fenyłową /struktura A na rys.26/, w przeciwieństwie do niekorzystnej, diastereoizomerycznej konformacji B /Rys.26/.



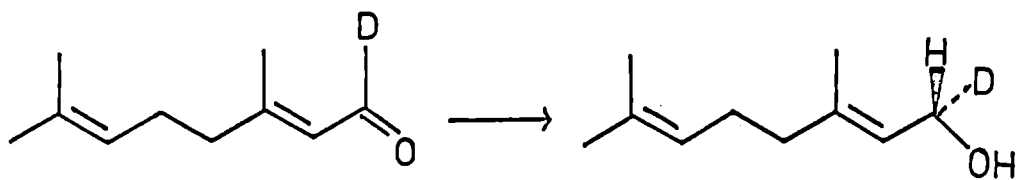
Rys. 26

Nie znajdują jednak uzasadnienia dla odstępstwa od tej reguły w przypadku redukcji kompleksem z rodnikiem $OR = \beta, \beta, \beta$ -trifluoroetoksyłowym lub aryloksyłowym, których objętość jest bardzo duża.

Podobne wyniki otrzymano przy redukcji ketonów alkinyłowych⁴⁹, w THF, w temp. -100° i $-78^{\circ}C$ /wyd.opt. ok.87%/.

Omawiane kompleksy zastosowano również do redukcji gerania-1-d i innych deuterowanych aldehydów tej grupy⁵⁰. Redukcję prowadzono w THF w temp. -100° przez 1 godz. a następnie przez

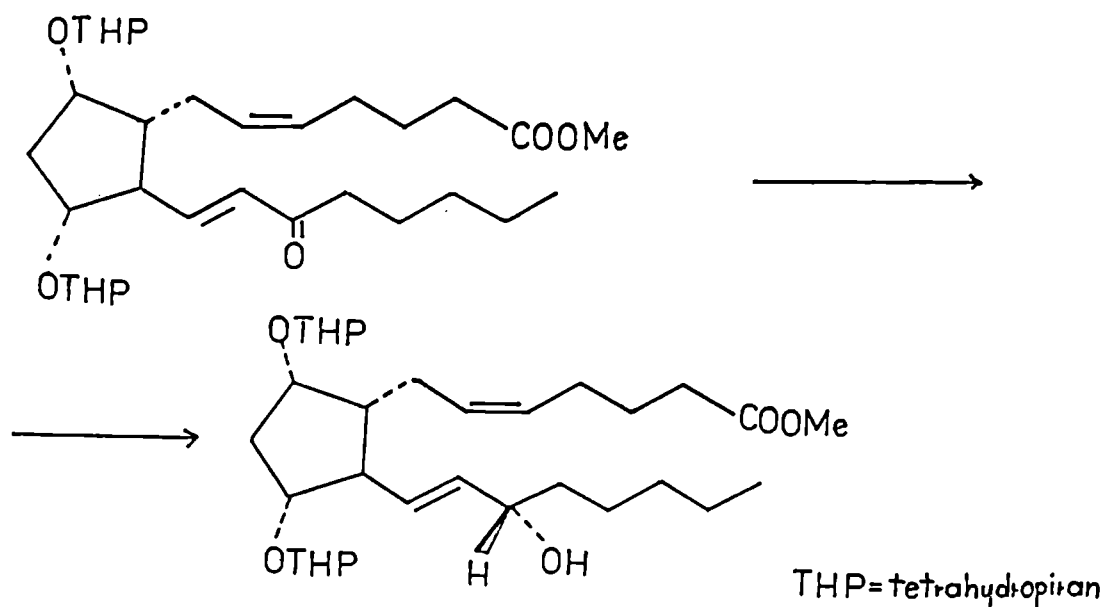
2 godz. w temp. -78°C , stosując trzykrotny nadmiar środka redukującego.



Rys. 27

Uzyskano wydajności optyczne ok. 91%, a konfiguracja otrzymanego alkoholu była zawsze taka sama jak konfiguracja chiralnego ligandu.

Kolejnym interesującym zastosowaniem chiralnych kompleksów $\text{LiAlH}_4/\text{S}/-$ lub $\text{R}/+/-2,2'$ -dihydroksy-1,1'-binaftyl jest redukcja grup karbonylowych w prekursorach niektórych prostaglandyn 51,52,53.

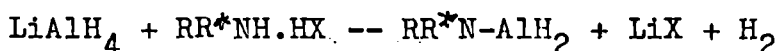


Rys. 28

W reakcjach tych uzyskano wydajności chemiczne ok. 90% , a wydajności optyczne od 97 do 99,5%, co jak podkreślają autorzy jest wynikiem lepszym niż rezultaty osiągnięte w syntezie mikrobiologicznej /10% wyd.chem. i 80% wyd.opt./. Redukcje prowadzono w temp. -100° /2godz./ i -78° C/1godz./ stosując 3-krotny nadmiar środka redukującego. Kompleksy takie zastosowano również do redukcji pochodnych cholesterolu z wydajnościami optycznymi ok. 95% ⁵⁴.

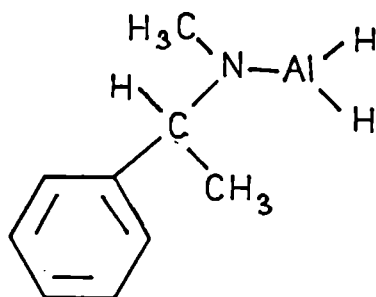
1.3. Aminoalany.

W 1973 roku chemicy włoscy⁵⁵ otrzymali i zbadali nową klasę optycznie czynnych pochodnych wodoru glinowego, które powstają w reakcji LiAlH_4 z chlorowodorkiem chiralnej aminy II rzędowej:



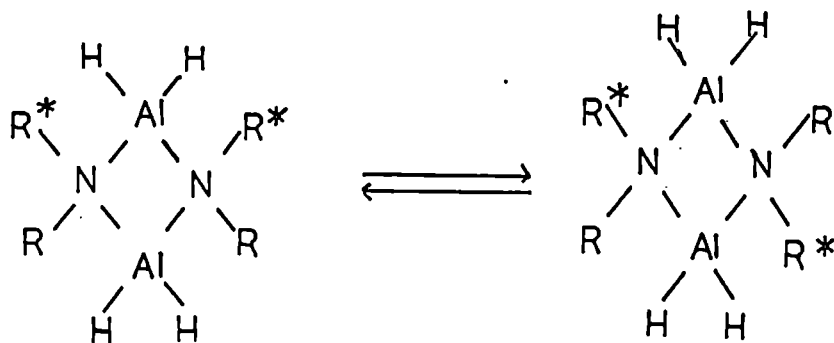
Doskonała rozpuszczalność tych związków w różnych rozpuszczalnikach aprotycznych /nawet w -70° C/ czyni je bardzo atrakcyjnymi reagentami dla asymetrycznej redukcji ketonów.

Szczegółowo zbadano związek otrzymany z LiAlH_4 i chlorowodoru N-metylo-N-fenetyloaminy /Rys.29/.



Rys. 29

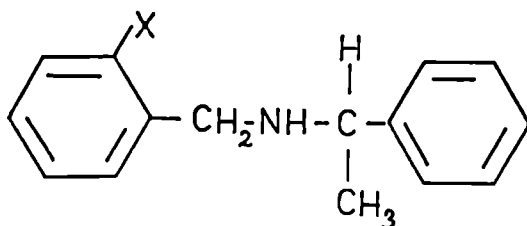
Pomiary krioskopowe i analiza widm NMR tego związku wykazały, że występuje on w formie dimeru w równowadze cis-trans:



Rys. 30

Związkiem tym przeprowadzono redukcje ketonów dialkylowych i aryloalkilowych otrzymując zawsze alkohole o konfiguracji S z wyd.opt. od 1,3 do 84,5%. Na przebieg reakcji szczególnie wpływa temperatura i rodzaj rozpuszczalnika. Wpływ rozpuszczalnika jest wyraźnie mniejszy w niskich temperaturach, prawdopodobnie dlatego, że wówczas dimeryczna struktura czynnika redukującego jest trwalsza. Ponadto zaobserwowano, że obecność układów aromatycznych w redukowanych ketonach zwiększa enancjoselektywność reakcji. Efekt ten potęguje się zwłaszcza wtedy, kiedy układ aromatyczny jest skoniugowany z grupą karbonylową.

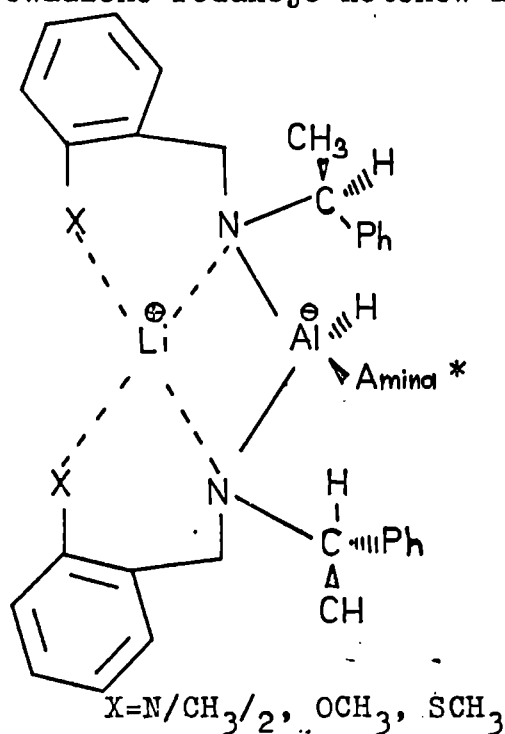
Podobne kompleksy otrzymano w reakcji LiAlH_4 z pochodnymi /-//S/-N-benzyl- α -metylobenzylaminy ⁵⁶:



X=H, CH_3 , N/ CH_3 /₂, OCH_3 , SCH_3 , 2,4,6-/ CH_3 /₃

Rys. 31

Kompleksami, którym autorzy przypisują strukturę przedstawioną na rys.32, przeprowadzono redukcje ketonów aryloalkilowych w temp. 0° i -78°C .



Rys. 32

Najlepsze wyniki osiągnięto w przypadku $X = \text{N/CH}_3/2$, otrzymując alkohole o konfiguracji R z wyd. opt. ok. 50%, przy czym stwierdzono, że niskie temperatury wpływają korzystnie na wydajność optyczną.

Dla stereoróżnicujących redukcji chiralnymi wodorkami nie udało się jak dotąd ustalić prawidłowości pozwalających jednoznacznie przewidzieć konfigurację i czystość optyczną otrzymanych produktów.

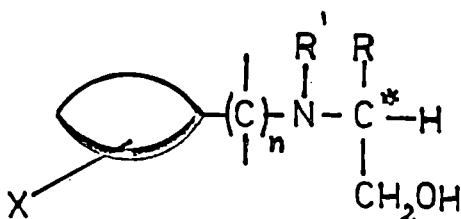
Pojedyncze próby uogólnienia wyników doświadczalnych odnoszą się co najwyżej do poszczególnych kompleksów redukujących lub typów połączeń karbonylowych, a i tu zdarzają się liczne wyjątki od postulowanych reguł. W wielu przypadkach zarówno kierunek indukcji jak i wydajności optyczne wyraźnie zależą od warunków reakcji i to nie tylko od temperatury

/co jest zrozumiałe ze względu na ich kinetyczną kontrolę/, ale również od np. sposobu sporządzenia chiralnego kompleksu redukującego.

Mimo braku dostatecznych przesłanek teoretycznych, wielu autorom udało się otrzymać środki redukujące stosunkowo trwałe i o bardzo wysokiej stereoselektywności. Wiele opisanych tu reagentów znalazło zastosowanie w reakcjach bardzo istotnych z punktu widzenia chemii leków i chemii związków biologicznie czynnych jak synteza prostaglandyn, hormonów, itp.

2. Cel pracy i omówienie wyników.

Od szeregu lat w Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Akademii Medycznej w Krakowie prowadzone są prace nad poszukiwaniem nowych leków przeciwaritmicznych. Sprawdzona już na licznych przykładach własna hipoteza robocza zakłada, że za aktywność przeciwaritmiczną odpowiedzialny jest układ chiralnego 1,2-aminoalkoholu, zawierający płaski układ karbo- lub heterocykliczny, oddalony o dwa do trzech atomów węgla od II lub III-rzędowego atomu azotu cząsteczki aminoalkoholu. Jeden z atomów węgla łańcucha alkilowego, łączącego układ cykliczny z atomem azotu może być zastąpiony grupą C=O.

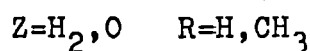
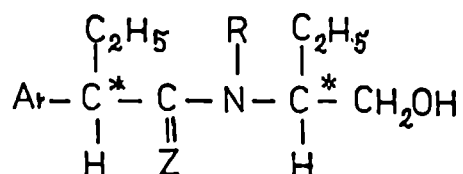


$n=2,3$ $R, R' = H, \text{alkil}$
 $X = \text{podstawnik w układzie cyklicznym}$

Rys. 33

Wiele otrzymanych dotychczas połączeń wykazało znaczną aktywność przeciwaritmiczną w kilku typach arytmii doświadczalnej u różnych gatunków zwierząt. Szczególną aktywnością wyróżniają się N-aryloalkilowe a także N-aryloacylowe pochodne izomerów optycznych 2-amino-1-butanolu oraz 1-amino-2-propanolu i 2-amino-1-propanolu. Wszystkie z dotychczas otrzymanych aktywnych przeciwaritmicznie związków zawierały tylko jedno centrum chiralne - we fragmencie aminoalkoholowym.

Celem pracy była kontynuacja i rozszerzenie tych badań poprzez syntezę nowych związków, zawierających obok układu chiralnego 2-amino-1-butanolu, drugie centrum chiralne we fragmencie N-aryloalkilowym lub N-aryloacylowym.



Rys. 34

Następnie podjęto próby wykorzystania otrzymanych połączeń jako środków pomocniczych do stereoróżnicujących redukcji ketonów, jak również sprawdzenia przydatności 2-N-arylometyloamino-1-butanoli z jednym centrum chiralnym do tego celu.

2.1. Synteza związków wyjściowych.

Pierwszym etapem pracy była synteza optycznie czynnych związków wyjściowych, a więc kwasów R/-/ i S/+/ 2-fenylomasłowych, R/-/ i S/+/ 2-amino-1-butanoli oraz niektórych N-monoalkilowych i N-monoaryloalkilowych pochodnych optycznie czynnych 2-amino-1-butanoli. Są to związki znane, ale niektóre z nich otrzymano metodami dotychczas nieopisanymi.

Wyznaczono również czystość optyczną otrzymanych izomerów 2-amino-1-butanoli i przeprowadzono nowy dowód ich konfiguracji absolutnej.

2.1.1. Enancjomeryczne 2-amino-1-butanole.

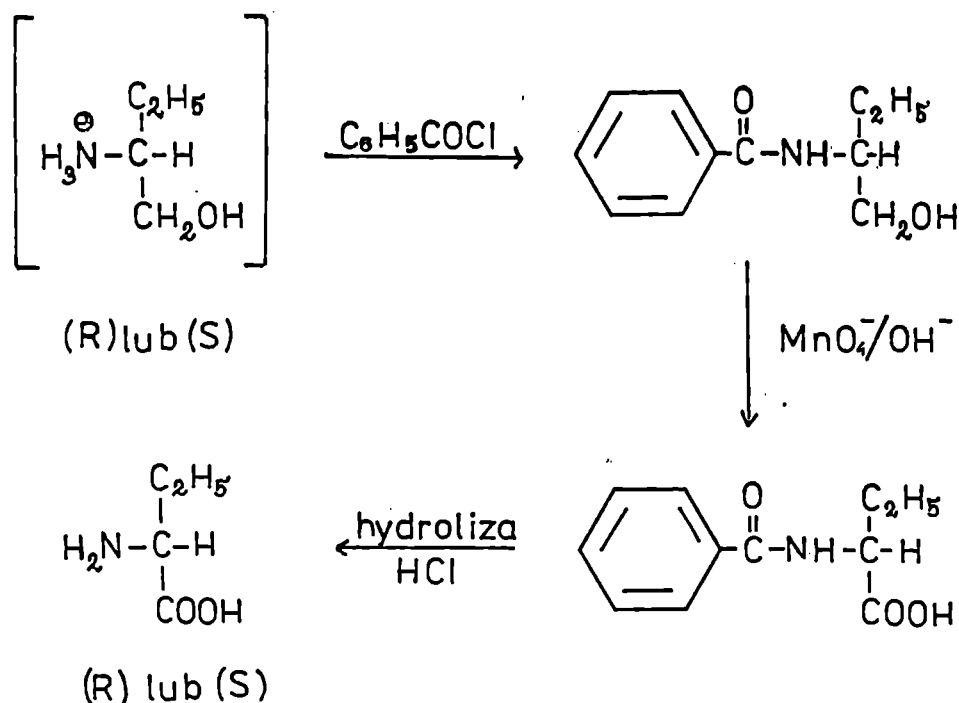
Racemiczny 2-amino-1-butanol rozdzielono na izomery optyczne przez krystalizację frakcyjną diastereoizomerycznych winianów metodami opisanymi przez badaczy radzieckich ⁵⁷ oraz wg. patentu KZF "Polfa" ⁵⁸. Ponieważ we wspomnianych metodach diastereoizomeryczna sól, wydzielająca się z roztworu jako pierwsza, z reguły posiada większą czystość optyczną, izomer R/-/ 2-amino-1-butanolu otrzymano przez rozdział racematu kwasem winowym w środowisku wodnym ⁵⁷, a izomer S/+/ w środowisku bezwodnego metanolu ⁵⁸. Właściwości diastereoizomerycznych winianów oraz otrzymanych z nich enancjomerycznych 2-amino-1-butanoli przedstawiono w tabeli 2:

Tabela 2.

2-amino-1-butanol	t. t. lub /t. wrz./ / °C/	$[\alpha]_D^{20}$	czystość optyczna%
/+/winian izomeru R	100-101° *	+10,5	99,0
/+/winian izomeru S	140-142°	/c=5, H ₂ O/ +25,0	94,2
izomer R	/170-173°/	/c=5, H ₂ O/ -9,49	99,0
izomer S	/170-173°/	ciecz +9,10 ciecz	94,2

*monohydrat

Czystość optyczną otrzymanych izomerów R/-/ i S/+/ 2-amino-1-butanolu wyznaczono przez korelację z kwasami 2-amino-n-masłowymi ⁵⁹. Schemat korelacji przedstawia rysunek 35:



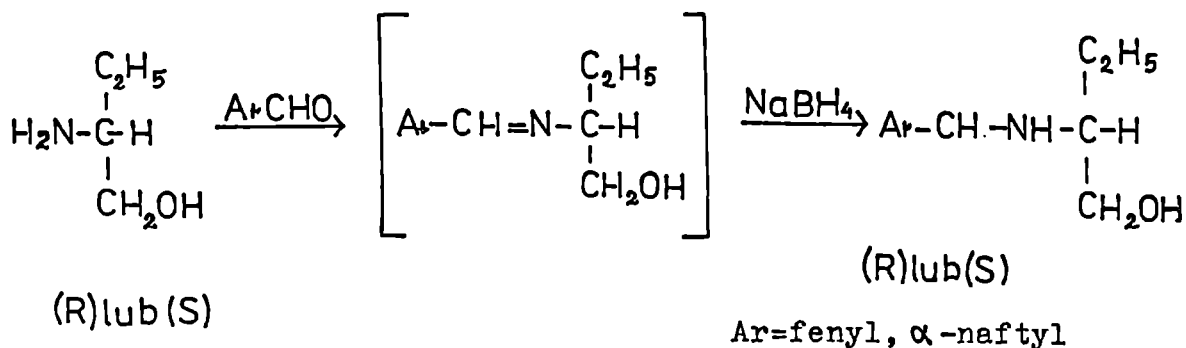
Rys. 35

Odpowiednie N-benzoilowe pochodne enancjomerycznych 2-amino-1-butanoli otrzymano działając bezpośrednio na diastereoizomeryczne sole tych aminoalkoholi chlorkiem benzoilu w układzie dwufazowym. Zalety i przydatność tej metody do otrzymywania N-monoacylowych pochodnych optycznie czynnych aminoalkoholi omówiono szczegółowo w p.2.2. Izomeryczne 2-N-benzoiloamino-1-butanole utleniono do odpowiednich kwasów 2-N-benzoiloamino-masłowych, z których przez hydrolizę otrzymano kwasy R/-/ i S/+/-2-amino-n-masłowe. Zakładając, że czystość optyczna wyjściowych 2-amino-1-butanoli jest nie mniejsza niż otrzymanych kwasów, wyliczono na podstawie danych Coreya ⁵, że winian 2-amino-1-butanolu o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = +10,5^\circ / c=5, \text{H}_2\text{O}$ zawiera -/ 2-amino-1-butanol o czystości optycznej 99,0%, natomiast winian 2-amino-1-butanolu o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = +25,0^\circ / c=5, \text{H}_2\text{O}$ zawiera +/ 2-amino-1-butanol o czystości optycznej 94,2%.

Przedstawiona korelacja stanowi również nowy dowód konfiguracji absolutnej 2-amino-1-butanoli i potwierdza wcześniejsze, uzyskane na innej drodze ustalenia^{60,61}, że izomer lewoskrętny /-/ ma konfigurację absolutną R, a izomer prawoskrętny /+/, konfigurację S.

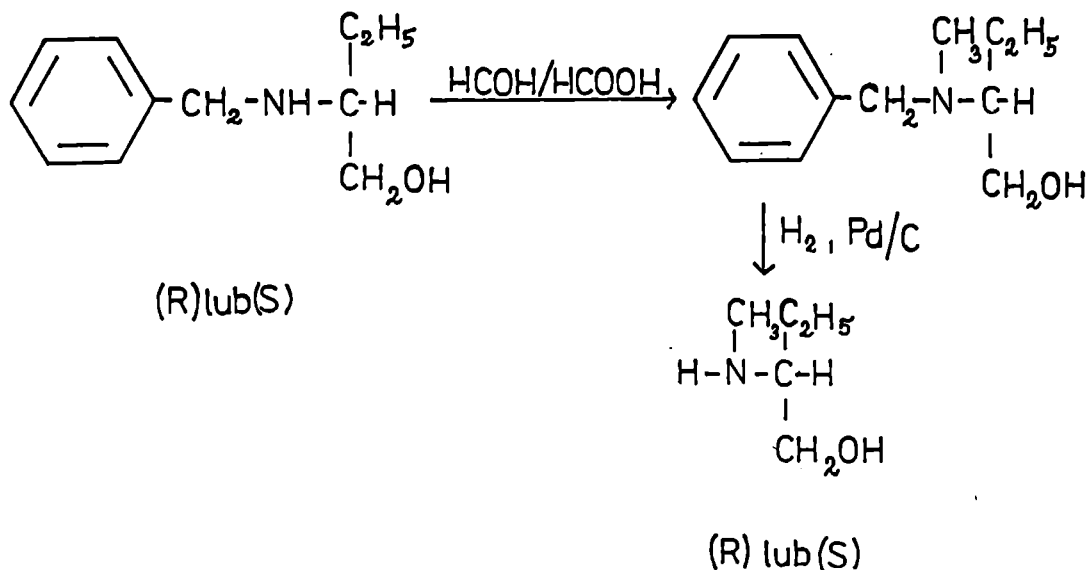
2.1.2. N-alkilowe i N-aryloalkilowe pochodne enancjomerycznych 2-amino-1-butanoli.

Optycznie czynne N-benzylo i N- α -naftylo-2-amino-1-butanole otrzymano metodą opracowaną w naszym Zakładzie⁶². Metoda ta polega na kondensacji R/-/ lub S/+/ 2-amino-1-butanolu z odpowiednim aldehydem aromatycznym i redukcji powstających zasad Schiffa borowodorkiem sodu w metanolu:



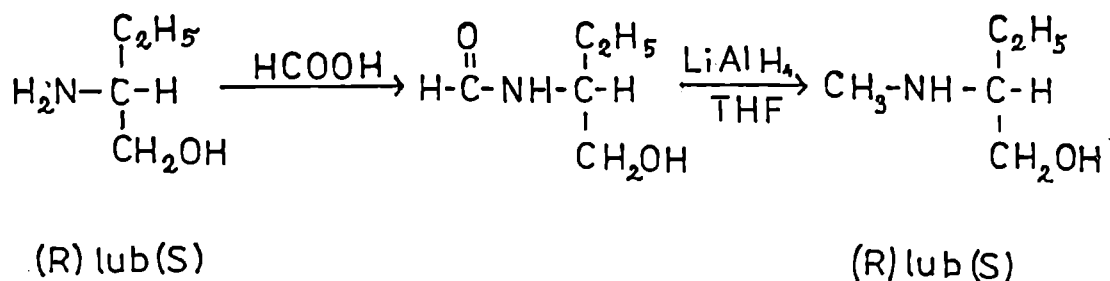
Rys. 36

Chiralne 2-N-benzyloamino-1-butanole metylowano następnie formaliną i kwasem mrówkowym. Katalityczna debenzylacja N-metylo-N-benzyloamino-1-butanoli wobec katalizatora Pd/C pozwala na uzyskanie w prosty, a nieopisany sposób enancjomerycznych R/-/ i S/+/ 2-N-metyloamino-1-butanoli:



Rys. 37

Związki te otrzymano również inną metodą ⁶³, przez formylowanie R/-/ i S/+/ 2-amino-1-butanoli kwasem mrówkowym i redukcję pochodnych formylowych glinowodorkiem litu w THF:



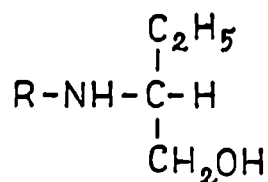
Rys. 38



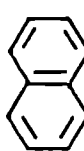
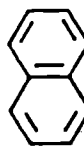
Ponieważ wszystkie opisane wyżej przemiany chemiczne przebiegają poza centrum asymetrii, przyjęto, że czystość optyczna otrzymanych pochodnych jest identyczna jak w wyjściowych

= 36 =

R/-/ i S/+/ 2-amino-1-butanolach.

Tabela 3. N-alkilowe i N-aryloalkilowe pochodne optycznie czynnych 2-amino-1-butanoli.



R	konfiguracja absol.	t.t. /t ₀ wrz./ C	[α] _D ²⁰ c=5, C ₂ H ₅ OH	Lit.
 -CH ₂ -	R	76-78	-25,0°	60
 -CH ₂ -	S	76-78	+25,5°	60
 -CH ₂ -	R	53-54	-22,4°	*
 -CH ₂ -	S	53-54	+22,6°	*
CH ₃ -	R	/170-172/	-35,2°	63
CH ₃ -	S	/170-172/	+36,0°	63

* Związki dotychczas nieopisane, otrzymane przez L. Gajewczyka w Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, nie publikowane

2.1.3. Enancjomeryczne kwasy 2-fenylomasłowe.

Racemiczny kwas 2-fenylomasłowy otrzymano przez alkaliczną hydrolizę 2-fenylobutyronitrylu ⁶⁴, a następnie rozdzielono na izomery optyczne za pomocą cynchonidyny. Do rozdzielania wykorzystano metodę Levena w modyfikacji Hallera ⁶⁵. Polega ona na użyciu cynchonidyny jako optycznie czynnej zasady i przeprowadzeniu reakcji tworzenia diastereoizomerycznych soli w 50% etanolu.

W stosowanych warunkach rozdzielania ⁶⁵, jako pierwsza wydzielona została sól cynchonidynowa kwasu S/+/ 2-fenylomasłowego z wyd. ok.93%, natomiast sól cynchonidynowa izomeru R/-/ pozostaje w roztworze.

Opierając się na danych literaturowych ⁶⁵ wyliczono, że czystość optyczna tak otrzymanego izomeru

$$S/+/, /\alpha /_D^{20} = +90,5^\circ / c=2, \text{benzen/} \text{ wynosi } 94,8\% ,$$

natomiast izomeru

$$R/-/, /\alpha /_D^{20} = -83,2^\circ / c=2, \text{benzen/} \text{ wynosi } 87,1\% .$$

Z tego względu izomer R/-/ otrzymano powtórnie przez rozdzielanie racemicznego kwasu R/-/ 2-fenylomasłowego 2-fenylomasłową ⁶⁶, otrzymując kwas o skręcalności właściwej

$$R/-/, /\alpha /_D^{20} = -88,67^\circ / c=2, \text{benzen/}$$

co odpowiada czystości optycznej 92,9%.

2,2. N-aryloacylowe i N-aryloalkilowe pochodne enancjomerycznych 2-amino-1-butanoli o dwóch centrach chiralnych.

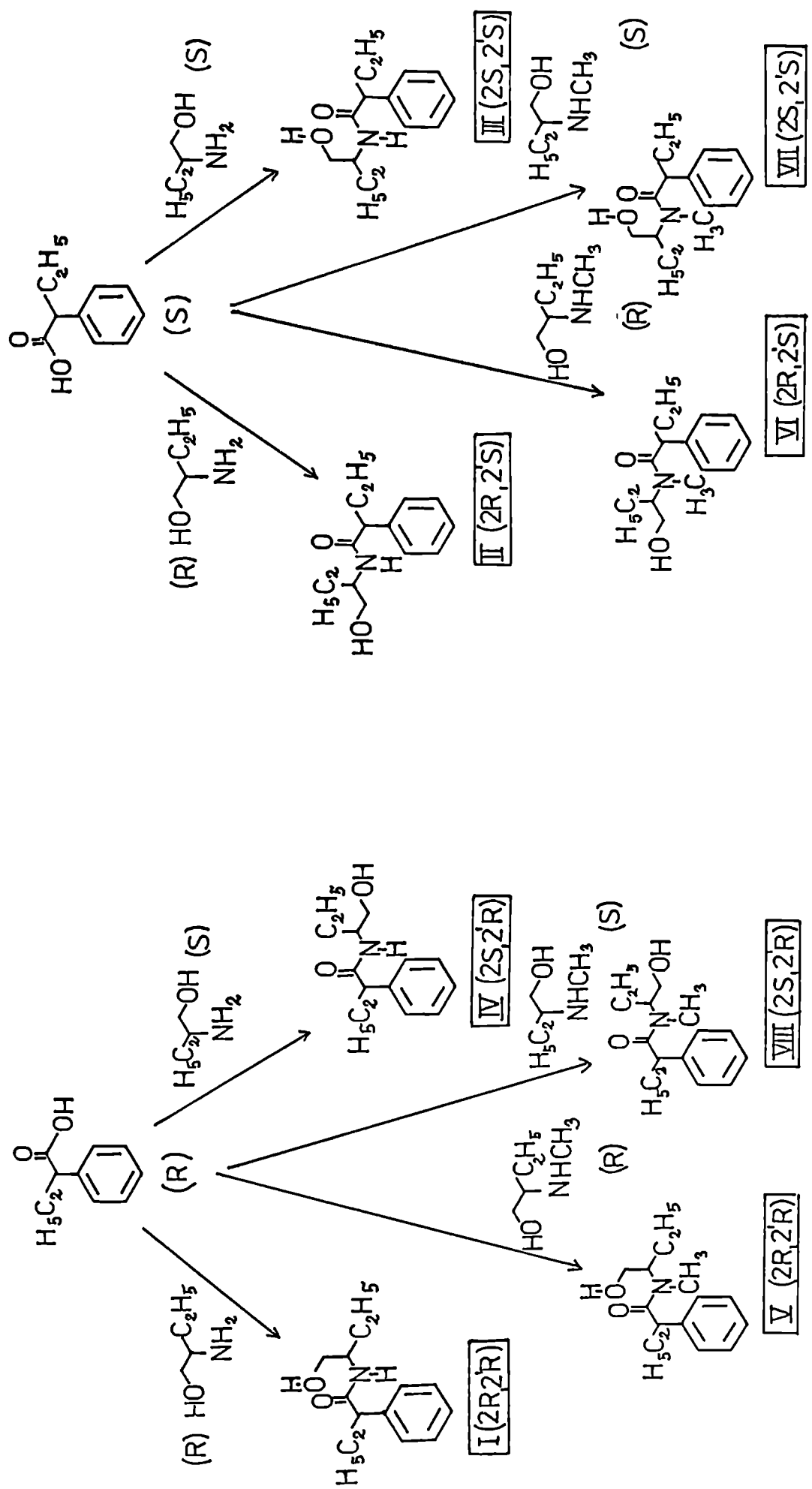
Z optycznie czynnych kwasów R/-/ i S/+/ 2-fenylomasłowych oraz R/-/ i S/+/ 2-amino-1-butanoli otrzymano wszystkie cztery izomeryczne 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole o dwóch ustalonych centrach asymetrii /związki I-IV, rys.39/.

Analogicznie z R/-/ i S/+/ 2-N-metyloamino-1-butanoli i kwasów R/-/ i S/+/ 2-fenylomasłowych otrzymano cztery izomeryczne 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/amino-1-butanole /związki V-VIII, rys.39/.

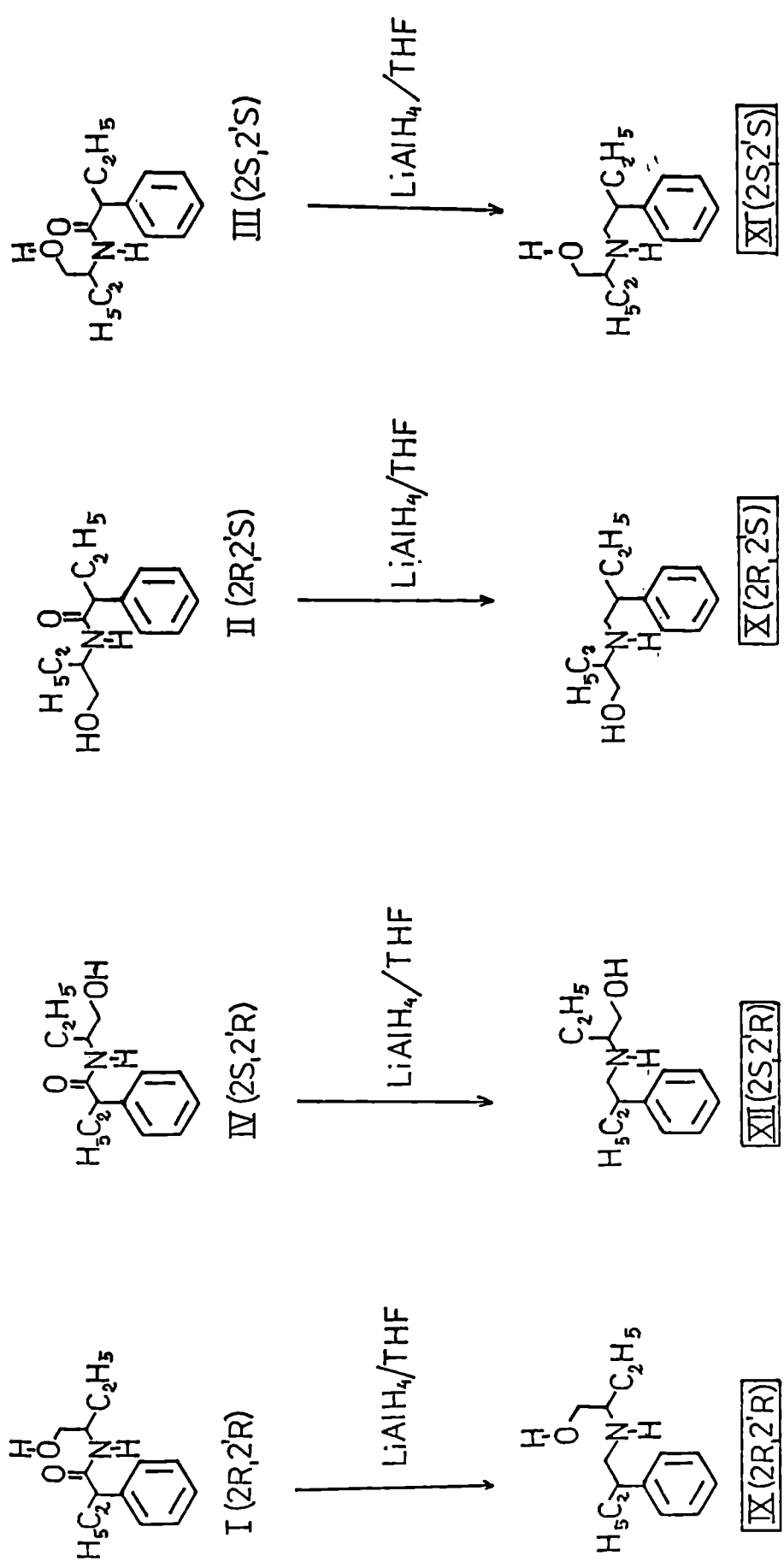
Następnie przez redukcję odpowiednich amidów I-IV otrzymano izomeryczne 2-N-/2'-fenylobutylo/amino-1-butanole /związki IX-XII, rys.40/, a przez redukcję amidów V-VIII, odpowiednie 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutylo/amino-1-butanole /związki XIII-XVI, rys. 41. Te ostatnie otrzymano również przez metylowanie II-rzędowych amin IX-XII metodą Eschweilera-Clarka/ Rys.41/.

Wszystkie otrzymane połączenia I-XVI są związkami nowymi i zawierają po 2 centra chiralne o ustalonej konfiguracji absolutnej.

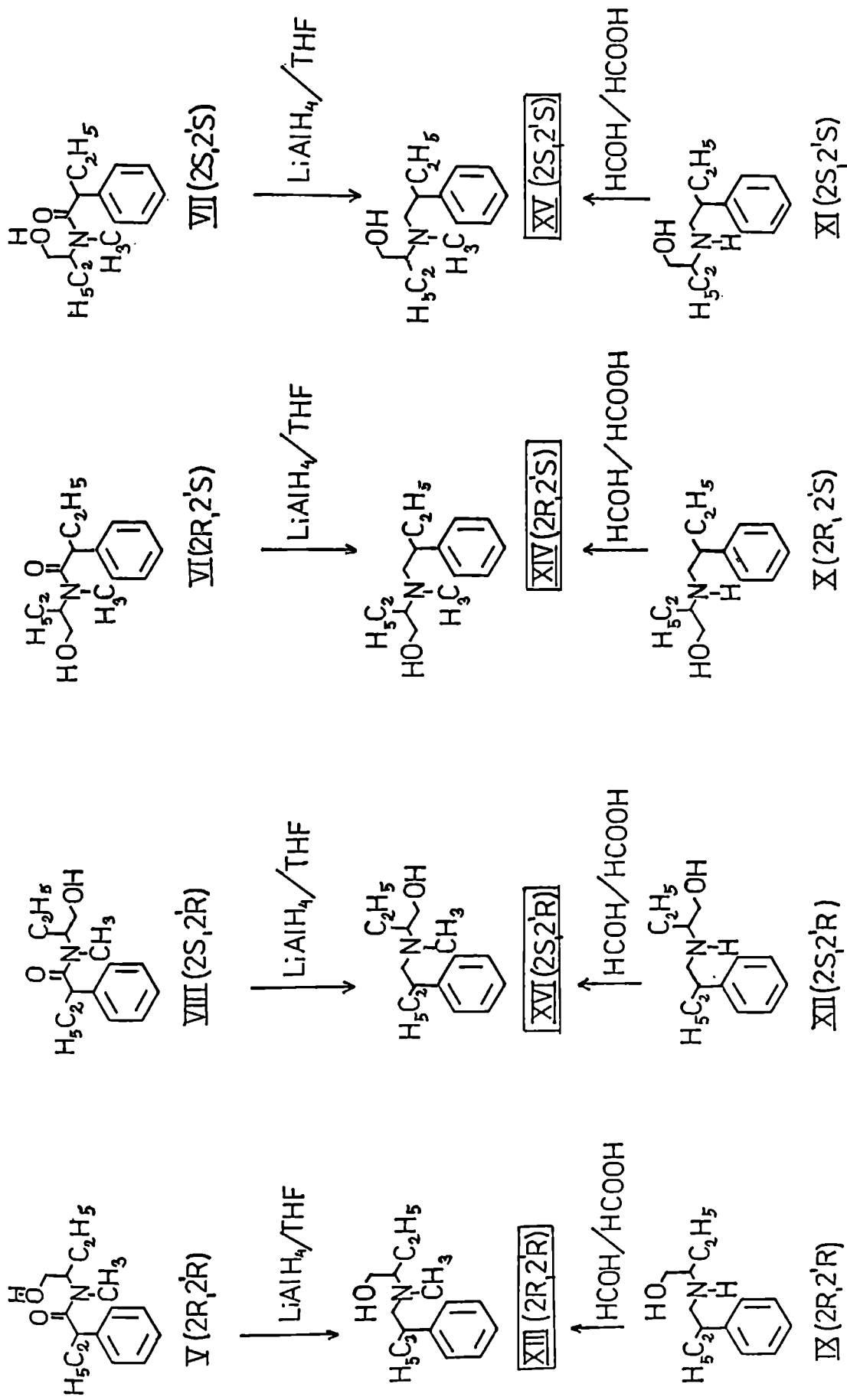
Czystość optyczną otrzymanych połączeń determinują czystości optyczne enancjomerycznych związków wyjściowych, 2-amino-1-butanoli oraz kwasów 2-fenylomasłowych.



Rys. 39 Obrzygniwanie 2-N-2'-fenyloktu tyrylo/amino-1-butanoli oraz 2-N-metylo-N-2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanoli.



rys. 40 Otrzymywanie 2-N-2'-fenylobutylo/amino-1-butanoli.

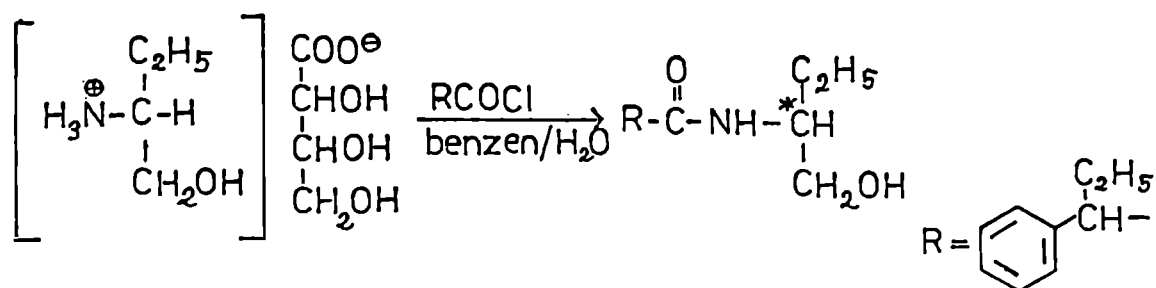


2.2.1. Izomeryczne 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole.

Acyłowanie aminoalkoholi jest zagadnieniem złożonym ze względu na możliwość powstawania zarówno N-, jak i O-acylowych pochodnych.

W toku niniejszej pracy opracowano prostą i wydajną metodę selektywnego otrzymywania N-monoacylowych pochodnych optycznie czynnych aminoalkoholi bezpośrednio z ich diastereoeizomerycznych soli, powstających w czasie rozdzielania racematu, z pominięciem etapu wydzielenia wolnych zasad, co zawsze połączone jest ze znacznymi stratami/ w przypadku aminoalkoholi dochodzą one do 35%/ 57.

Metoda ta polega na bezpośrednim acylowaniu winianów R/-/ i S/+/ 2-amino-1-butanolu chlorkami kwasowymi w układzie dwufazowym węglowódor/woda i nie wymaga stosowania katalizatorów międzyfazowych.



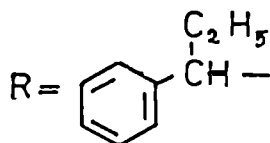
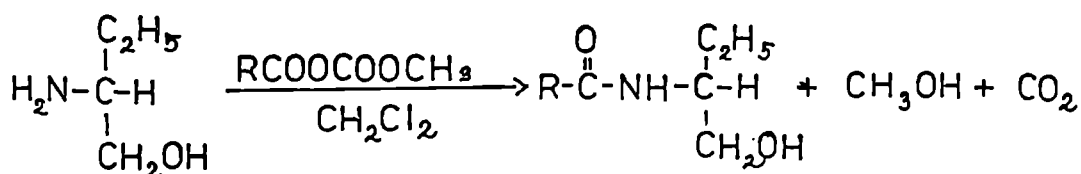
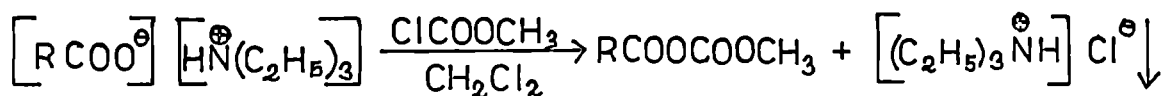
Rys. 42

Reakcja przebiega korzystnie w temperaturze 6-10°C wobec Na₂CO₃. Produkty acylowania przechodzą do fazy organicznej prawie ilościowo, co w połączeniu z wysokowydajnym procesem tworzenia winianów czyni całą metodę bardzo korzystną.

W ten sposób, w bezpośredniej reakcji winianów R/-/ i S/+/
2-amino-1-butanoli z chlorkami kwasów R/-/ i S/+/
2-fenylomasłowych /sporządzonych bezpośrednio przed reakcją działaniem SOCl₂
na odpowiednie izomery kwasu/, otrzymano wszystkie cztery izo-
mery 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanoli /zw.I-IV/ o dwóch
ustalonych centrach asymetrii /Rys.39/.

Te same związki otrzymano także metodą mieszanych bezwod-
ników, której przydatność w tego typu reakcjach jest powszech-
nie znana i została wielokrotnie wypróbowana we wcześniejszych
pracach, prowadzonych w naszym Zakładzie.

Mieszane bezwodniki uzyskano w reakcji soli trójetyloami-
nowej kwasu R/-/ lub S/+/
2-fenylomasłowego z chloromrówczanem
metylu /lub etylu/ w CH₂Cl₂. Po oddzieleniu nierozpuszczalnego
w środowisku reakcji chlorowodoru trójetyloaminy roztwór mie-
szanego bezwodnika użyto bezpośrednio do acylowania izomerów
R/-/ i S/+/
2-amino-1-butanoli w roztworze CH₂Cl₂.



Otrzymane amidy I-IV wykazały identyczne własności fizykochemiczne jak związki otrzymane przez acylowanie w układzie dwufazowym.

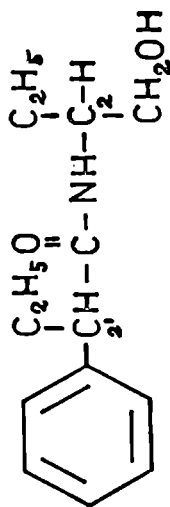
Ponadto opracowano modyfikację metody mieszanych bezwodników, polegającą na zastosowaniu w miejsce soli trójetyloaminowej bezpośrednio diastereoizomerycznej soli cynchonidynowej kwasu S/+/
2-fenylomasłowego, powstającej przy rozdzieleniu racemicznego kwasu na izomery optyczne. Wprawdzie rozpuszczalność soli cynchonidynowej w rozpuszczalnikach stosowanych najczęściej w metodzie mieszanych bezwodników jest gorsza niż soli trójetyloaminowej, ale zastąpienie jako środowiska reakcji chlorku metylenu, chloroformem dało zadowalające rezultaty. W ten sposób otrzymano związki II i III /Tab. 4/.

Metoda ta daje znaczne korzyści, ponieważ pozwala ominąć etap wydzielenia wolnego kwasu S/+/
2-fenylomasłowego, co zawsze połączone jest z pewnymi stratami.

Własności izomerycznych 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-
-butanoli /zw.I-IV/ zestawiono w tabeli 4.

Wydajności reakcji acylowania trzema przedstawionymi metodami są podobne /85-95%/, jednakże acylowanie w układzie dwufazowym pozwala ominąć etap wydzielenia wolnego aminoalkoholu z jego soli i w konsekwencji wydajność tworzenia N-acylowych pochodnych w przeliczeniu na wolny aminoalkohol jest we wspomnianej metodzie ok. 30-35% większa.

Tabela 4. 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole



$C_{14}H_{21}O_2N$ m.cz. 235.3

Nr zw.	Konfiguracja. /2,2'/	$[\alpha]_{D}^{20}$ c=2, CH ₃ OH	t.t. °C	Analiza elementarna %			
				C	H	N	
I	R, R	+ 11.0°	79 - 81	71.23	8.76	5.81	
II	R, S	+ 61.0°	74 - 75	71.14	9.00	5.79	
III	S, S	- 12.5°	82 - 83	71.23	8.69	5.87	
IV	S, R	- 59.0°	73 - 75	71.18	8.92	5.69	
							obl. C=71.45 H=8.99 N=5.95 otrż. C H N

Tabela 5. Porównanie metod tworzenia N-acylowych pochodnych optycznie czynnych 2-amino-1-butanoli.

wydajność % metoda	rozdziar rac. w przelicze- niu na 1izom.	wydziałanie wolnego ami- noalkoholu	acylowanie	sumaryczna wydajność /na 1izom./
mieszane bezwodniki	85-90	65-70	85	47-53
acylowanie dwufazowe	85-90	-	95	81-85

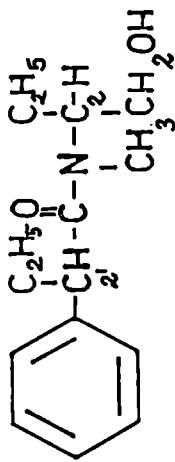
2.2.2. 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole.

Opisaną uprzednio metodę acylowania w układzie dwufazowym zastosowano również do otrzymania wszystkich 4 możliwych izomerów 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanoli o dwóch ustalonych centrach asymetrii /zw. V-VIII , tabela 6, rys.39/.

Związki te otrzymano, acylując odpowiednie izomery R/-/ i S/+/ 2-N-metyloamino-1-butanoli izomerycznymi chlorkami kwasów R/-/ i S/+/ 2-fenylomasłowych w układzie dwufazowym benzen/woda, wobec węglanu sodu. W miejsce odpowiednich soli aminoalkoholi stosowano wolne 2-N-metyloamino-1-butanole, pozostałe warunki reakcji pozostawiając bez zmian.

Metodę tę zastosowano pomimo dysponowania wolnymi aminoalkoholami ze względu na stosunkowo prostą metodykę pracy, dobrą wydajność i łatwość izolowania produktów acylowania. Metoda mieszanych bezwodników daje w przypadku amin II-rzędowych zdecydowanie gorsze rezultaty.

Tabela 6. 2-N-netylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole.



$C_{15}H_{23}O_2N$

m.cz. 249.3

Nr	Konfiguracija /2, 2'/	$[\alpha]_D^{20}$ c=5, MeOH	t.t. °C	Analiza elementarna %		
				obl. otrz.	C	H N
V	R, R	- 68.8°	100 -- 101	71.62	8.98	5.84
VI	R, S	+ 77.6°	40 -- 42	72.20	9.29	5.26
VII	S, S	+ 71.2°	102 -- 103	72.35	9.20	5.41
VIII	S, R	- 77.1°	39 -- 42	72.59	9.54	5.56

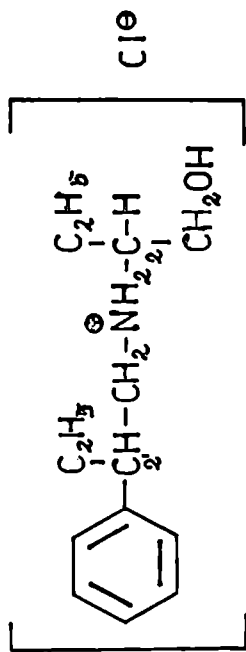
2.2.3. 2-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole.

Przez redukcję czterech izomerycznych 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanoli /zw. I-IV/ za pomocą LiAlH_4 w THF, otrzymano z wydajnościami 63-68% odpowiednie izomeryczne 2-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole o dwóch ustalonych centrach asymetrii/związki IX-XII, rys.40/.

Redukcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, przez ok. 8 godzin, w atmosferze azotu. Otrzymane aminy miały postać oleistych cieczy o temp.wrzenia ok.125-128°C /2 mm Hg. Scharakteryzowano je w postaci krystalicznych chlorowodorów i szczawianów /tabela 7 i 8/.

Podjęto również próby redukcji amidów I-IV wodorkiem bis-/2-metoksyetoksy/sodowo-glinowym $\text{NaAlH}_2/\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3/2$ /"Synhydrid"-produkt handlowy firmy EGA w postaci 70% roztworu w benzenie/. Zmieniając środek redukujący kierowano się większym bezpieczeństwem i łatwością pracy z wymienionym odczynnikiem w porównaniu z LiAlH_4 , jednak osiągnięte wydajności nie przekraczały 50%.

Tabela 7. 2-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole.

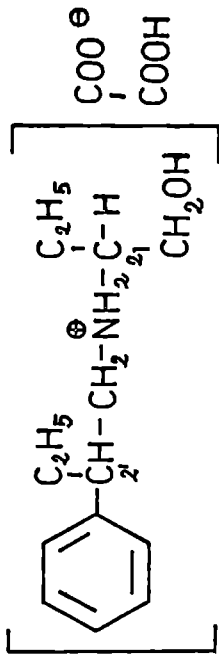


$C_{14}H_{24}ONCl$

m.cz. 257.8

Nr	Konfiguracija /2, 2'/	$[\alpha]_D^{20}$ c=4, CHCl ₃	t.t., °C	Analiza elementarna %		
				obl.	otr.	N
IX	R, R	- 1.3°	111 - 112	64.96	9.30	5.20
X	R, S	- 29.8°	131 - 132	64.73	9.16	5.20
XI	S, S	+ 1.2°	111 - 113	64.99	9.09	5.05
XII	S, R	+ 29.7°	130 - 132	65.81	9.16	5.52

Tabela 8. 2-N-(2'-fenylobutylo)-amino-1-butanole.



$C_{16}H_{25}NO_5$

m.cz. 311.4

Nr	Konfiguracja	$[\alpha]_D^{20}$	t.t. °C	Analiza elementarna %		
				obl.	C	H
	/2, 2'/	c=2.5, H ₂ O	/z rozkładem/	obl. C = 58.70	H = 7.69	N = 4.28
IXa	R, R	+ 9.8°	180 - 181	58.75	7.48	4.38
Xa	R, S	+ 4.8°	178 - 179	59.01	7.81	4.01
XIa	S, S	- 9.6°	176 - 178	58.47	7.74	3.78
XIIa	S, R	- 4.9°	179 - 181	58.85	7.75	4.16

2.2.4. 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole.

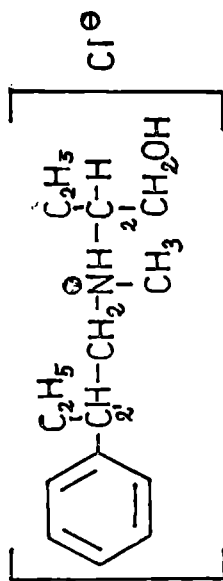
W podobny sposób jak w p.2.2.3, przez redukcję izomerycznych 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanoli /zw.V-VIII/, otrzymano wszystkie cztery izomeryczne 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole o dwóch ustalonych centrach asymetrii /związki XIII-XVI, rys. 41/.

Aminy te wydzielono i scharakteryzowano w postaci chlorodorków /tabela 9/.

Wymienione związki otrzymano również na innej drodze, przez metylowanie odpowiednich 2-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanoli /zw.IX-XII/ metodą Eschweilera-Clarka/ HCOH,HCOOH/.

Otrzymane na obydwu drogach związki XIII-XVI /rys.41/ posiadają identyczne własności fizykochemiczne.

Tabela 9. 2-N-metylo-N-2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole.

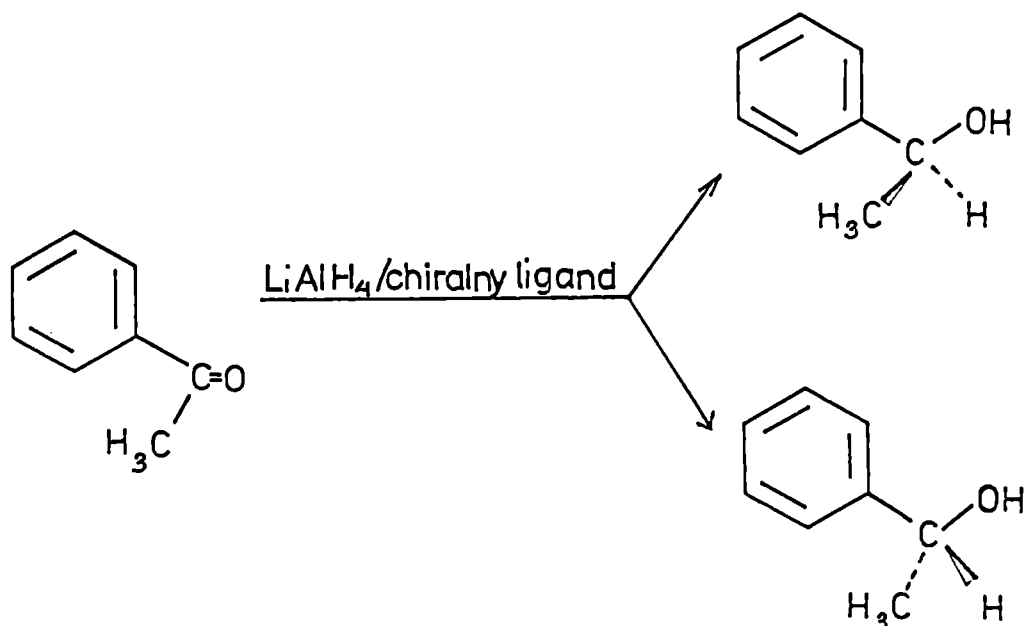


$C_{15}H_{26}NOCl$ m.cz. 271.8

iv	Konfiguracija /2, 2'/	$[\alpha]_D^{20}$ C=4, CHCl ₃	t. t. °C	Analiza elementarna %			
				obl. otrz.	C	H	N
XIII	R, R	+ 7.2°	114 - 115	66.15	9.66	4.91	
XIV	R, S	- 12.5°	145 - 146	66.38	9.45	5.08	
XV	S, S	- 7.5°	115 - 116	66.74	9.62	5.17	
XVI	S, R	+ 12.8°	146 - 147	66.11	9.70	5.24	

2.3. Enancjoselektywna redukcja acetofenonu.

W następnym etapie pracy podjęto próby wykorzystania chiralnych N-aryloalkilowych pochodnych 2-amino-1-butanoli jako środków modyfikujących LiAlH_4 . Otrzymane w ten sposób chiralne kompleksy użyto do enancjoselektywnej redukcji ketonów. Jako prochiralny związek modelowy wybrano acetofenon:

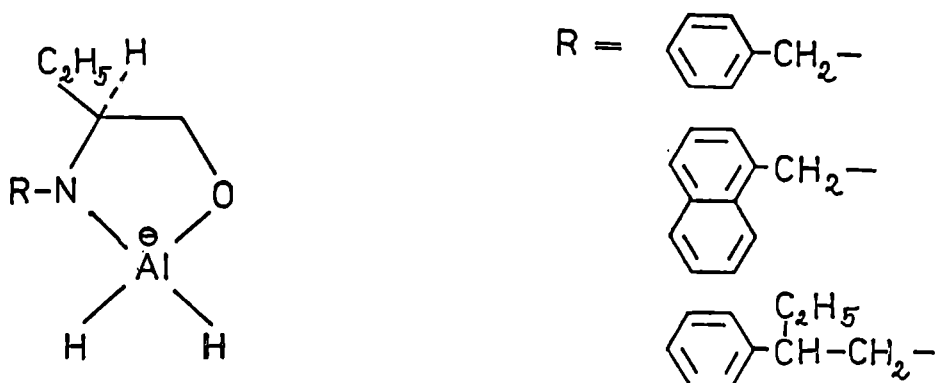


Rys. 44

Opierając się na przedstawionym piśmiennictwie, spodziewano się, że otrzymane w toku niniejszej pracy chiralne związki o strukturze N-podstawnych 1,2-aminoalkoholi będą w reakcji z LiAlH_4 tworzyć chiralne kompleksy chelatowe o znacznej trwałości i selektywności redukcji.

Prawdopodobną strukturę takiego kompleksu przedstawia rys. 45, aczkolwiek w pracy tej nie podjęto prób jej potwierdzenia.





Rys. 45

Wszystkie próby redukcji przeprowadzono w absolutnym eterze i w atmosferze azotu. Redukcje prowadzono według dwóch zasadniczych wariantów:

Metoda A

W pierwszej fazie doświadczeń do zawiesiny LiAlH_4 w absolutnym eterze dodawano eterowy roztwór R/-/ lub S/+/ 2-N-benzylamino-1-butanoli w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu wkraplania całość mieszano ok. 30' w temperaturze wrzenia eteru. Następnie mieszaninę ochłodzono do temperatury -20°C i wkraplano eterowy roztwór acetofenonu. Stosunki molowe reagentów, LiAlH_4 :chiralny aminoalkohol:keton wynosiły 1:1:0,5. Redukcję prowadzono w temp. -20°C przez 6-8 godz. a następnie pozostawiano na noc w temp. pokojowej. Sporządzony w ten sposób kompleks redukujący pozostawał w zawiesinie mimo zwiększania ilości rozpuszczalnika.

Pomiary skręcalności optycznej powstającego 2-fenyl octanolu wykazały, że w przewodzie powstawał zawsze izomer o konfiguracji absolutnej przeciwnej do konfiguracji chiralnego

czynnika modyfikującego.

Wydajności optyczne redukcji, wyliczone przez porównanie skręcalności właściwej produktów reakcji ze skręcalnością właściwą czystych izomerów 2-fenyloetanolu ⁶⁸, wynosiły ok.10% /tabela 10/.

W analogicznych warunkach przeprowadzono następane doświadczenia stosując jako reagenty chiralne R/-/ i S/+/ 2-N- α -naftyloamino-1-butanole. Kierunek skręcalności produktu redukcji wskazywał, że w nadmiarze powstawał enancjomer o konfiguracji przeciwnej do konfiguracji chiralnego środka pomocniczego. Wyliczone analogicznie wydajności optyczne wynosiły ok.5-5,5% /tabela 10/.

Następnie jako chiralny czynnik modyfikujący LiAlH_4 zastosowano związek o dwóch centrach asymetrii, /2S,2'S/-2-N-/2'fenylobutylo/-amino-1-butanol /zw.XI/. Pozostałe parametry reakcji pozostawiono bez zmian. Stwierdzono, że również w tym przypadku w wyniku redukcji acetofenonu, w nadmiarze powstaje enancjomer 2-fenyloetanolu o konfiguracji przeciwnej do konfiguracji fragmentu aminobutanolu. Wydajność optyczna reakcji wynosiła 0,7% /tabela 10/.

Metoda B:

Enancjoselektywną redukcję acetofenonu przeprowadzono również, stosując zamiast zawiesiny LiAlH_4 w eterze, standaryzowane jodometrycznie wg. Felkina ⁶⁷ eterowe roztwory LiAlH_4 .

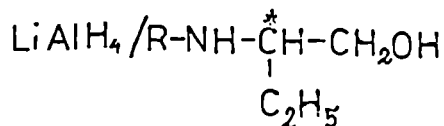
Stosunki molowe reagentów oraz pozostałe parametry reakcji pozostawiono bez zmian. Mieszanina reakcyjna przez cały czas pozostawała homogeniczna, wykazując tylko nieznaczną opalescencję. Próby wg. powyższego wariantu przeprowadzono dla R/-/ i S/+/ 2-N-benzyloamino-1-butanoli, R/-/ i S/+/ 2-N- α -naftylo-

amino-1-butanoli oraz /2S,2'S/-2N-/2'- fenylobutylo/-amino-1-butanolu /zw.XI/.

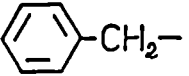
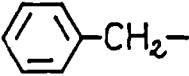
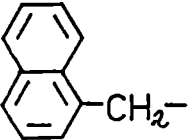
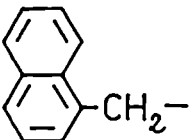
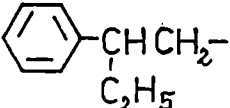
Pomiary skręcalności optycznej otrzymanego 2-fenyletanolu wykazały, że we wszystkich przypadkach w nadmiarze powstał enancjomer o konfiguracji zgodnej z konfiguracją fragmentu N-podstawnego, aminobutanolowego chiralnego czynnika pomocniczego. Wydajności optyczne wynosiły ok.1-1,5% /tabela 10/.

W obydwu metodach chiralny aminoalkohol odzyskiwano po reakcji z wyd. ok.90%. bez zmiany jego czystości optycznej.

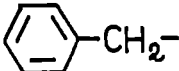
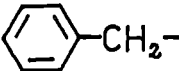
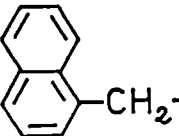
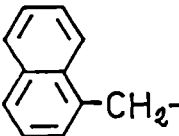
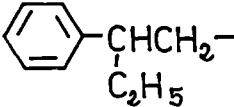
Tabela 10. Redukcja acetofenonu chiralnym kompleksem:



Metoda A /zawiesina/

R	konf.amino-alkoholu	2-fenyletanol		wyd. opt. %
		$[\alpha]_D^{20}$	konf.enancjomeru w przewodze	
	R	-4,5°	S	10,4
	S	+4,04	R	9,3
	R	-2,40	S	5,5
	S	+2,24	R	5,14
	2S,2'S	+0,30	R	0,7

Metoda B /roztwór/

R	konf.amino- alkoholu	2-fenyloetanol		wyd. opt. %
		$[\alpha]_D^{20}$	konf.enancjome- ru w przewodze	
	R	+0,68°	R	1,56
	S	-0,62	S	1,42
	R	+0,58	R	1,33
	S	-0,54	S	1,24
	2S,2'S	-0,48	S	1,1

Wnioski:

Otrzymane wyniki wskazują, że zarówno wydajność optyczna jak i kierunek skręcalności optycznej produktu /konfiguracja enancjomeru powstającego w przewodze/, wyraźnie zależą od warunków reakcji, przede wszystkim od sposobu przygotowania kompleksu redukującego.

We wszystkich doświadczeniach z kompleksem redukującym LiAlH_4 /chiralny amino-alkohol w postaci zawiesiny /metoda A/, konfiguracja enancjomeru powstającego w przewodze była zawsze przeciwna do konfiguracji chiralnego aminoalkoholu, a w przypadku związku zawierającego 2 centra chiralne, przeciwna do konfiguracji fragmentu aminobutanolowego.

Wydajności optyczne /najlepsze w metodzie A/ ulegały stosunkowo niewielkim wahaniom wraz ze zmianą podstawnika N-aryloalkilowego w chiralnym czynniku modyfikującym, co sugerowałoby, że jego struktura ma raczej drugorzędne znaczenie. Zebrany materiał doświadczalny nie pozwala jednak ostatecznie rozstrzygnąć tej kwestii.

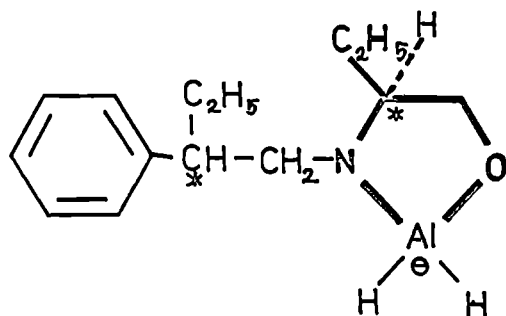
We wszystkich doświadczeniach, w których kompleks redukujący otrzymano w postaci roztworu /metoda B/, konfiguracja enancjomeru powstającego w przewodzie była zawsze zgodna z konfiguracją chiralnego czynnika modyfikującego. Wydajności optyczne również ulegały niewielkim wahaniom wraz ze zmianą fragmentu N-aryloalkilowego chiralnego aminoalkoholu. Były one jednak na ogół niższe niż w metodzie A.

Wydaje się prawdopodobne, że za zjawisko odwrócenia kierunku indukcji wraz ze zmianą warunków doświadczenia, odpowiedzialna jest różna struktura kompleksów redukujących w zawieszynie i w roztworze.

Przypuszczenie to potwierdzają wcześniejsze wyniki doświadczeń Yamaguchi i Moshera³¹ z /2S,3R/-4-dimetyloamino-3-metylo-1,2-difenylo-2-butanołem. Zaobserwowali oni zmianę zarówno wydajności optycznej, jak i kierunku indukcji wraz ze zmianą warunków doświadczenia /kompleks w zawieszynie lub w roztworze/. Autorzy ci sugerują, że w obu przypadkach kompleks redukujący ma inną strukturę, lecz nie przedstawiają konkretnych dowodów potwierdzających tą tezę.

Wyniki doświadczeń z chiralnym aminoalkoholem zawierającym 2 centra asymetrii sugerują, że decydujący wpływ zarówno na wydajność optyczną, jak i na kierunek indukcji, wywiera centrum chiralne fragmentu aminobutanolowego, wchodzące w skład postu-

lowanego układu pięcioczłonowego pierścienia chelatowego:



Rys. 46

Drugie centrum chiralne, występujące poza tym układem, nie wchodzi do kompleksu i prawdopodobnie nie wywiera istotnego wpływu na przebieg redukcji. Hipotezę tą potwierdzają pośrednio prace Hallera^{45,46} oraz Corey'a⁵.

2.4. Badania fizykochemiczne.

Strukturę otrzymanych połączeń I-XVI potwierdza analiza elementarna oraz widma w zakresie podczerwieni, magnetycznego rezonansu jądrowego oraz widma masowe.

W widmach absorpcyjnych w zakresie podczerwieni położenie najbardziej charakterystycznych pasm zestawiono w Tabeli 11, na następnych zaś stronach zamieszczono przykłady widm czterech podstawowych typów połączeń/ amidów II-rz., amidów III-rz., soli amin II-rz. i soli amin III-rz./.

Widma $^1\text{H-NMR}$ potwierdzają założoną strukturę otrzymanych połączeń, jednak ze względu na niską rozdzielczość aparatu, dokładne ustalenie rodzaju sprzężeń spinowo-spinowych nie zawsze było możliwe. Charakterystyczne wartości przesunięć chemicznych δ dla przedstawicieli poszczególnych typów połączeń zestawiono w Tabeli 12, zaś ich widma zamieszczono na następnych stronach.

W celu potwierdzenia wyliczonej masy cząsteczkowej otrzymanych związków, wykonano widma masowe czterech podstawowych typów połączeń. W widmach amidów i N-metyloamidów znaleziono pasma macierzyste tych związków, natomiast w widmach chlorowodorków amin i N-metyloamin znaleziono pasma M-36, odpowiadające fragmentom powstałym po odszczepieniu chlorowodoru. Względne intensywności pasm macierzystych zestawiono w Tabeli 13.

Czystość otrzymanych związków sprawdzono chromatograficznie /płytki Merck Kieselgel 60 F₂₅₄/ w układzie rozwijającym chloroform:aceton=9:1 dla amidów i ksylen:butanon-2:metanol:trietyloamina=20:20:3:1 dla chlorowodorków amin.

Tabela 11. Częstości charakterystyczne w IR /cm⁻¹/.

Związki		Amidy	N-metyloamidy	sole amin	sole N-metyloamin
Rodzaje drgań		zw. I - IV	zw. V - VIII	zw. IX - XII	zw. XIII - XVI
C-H aromat. niepiaskie deformacyjne		690, 740	700, 760	690, 760	700, 780
C-H aromat. rozciągające		ok. 3000	ok. 3000	ok. 3000	ok. 3000
C-H alifat. rozciągające		2900, 2980	2900	ok. 2900	ok. 2900
C-C rozciągające pierścienia aromat.		1470	1480	1460	1470
C=O		1650	1630	-	-
N-H deformacyjne		1560	-	1590	1600 słabe
N-H rozciągające		3200-3300	-	-	-
O-H rozciągające		3350	3490	3320	3300
N-H rozciągające		-	-	2400-2800	2700
C-O rozciągające		1050	1080	1030-1080	1030-1070

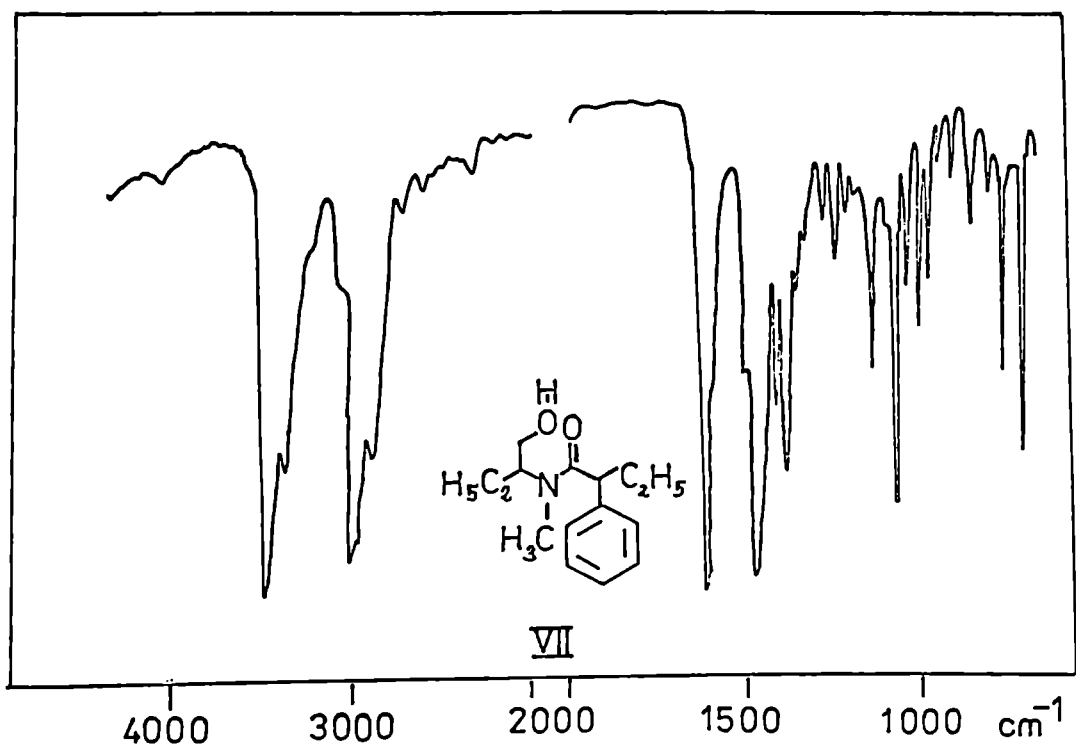
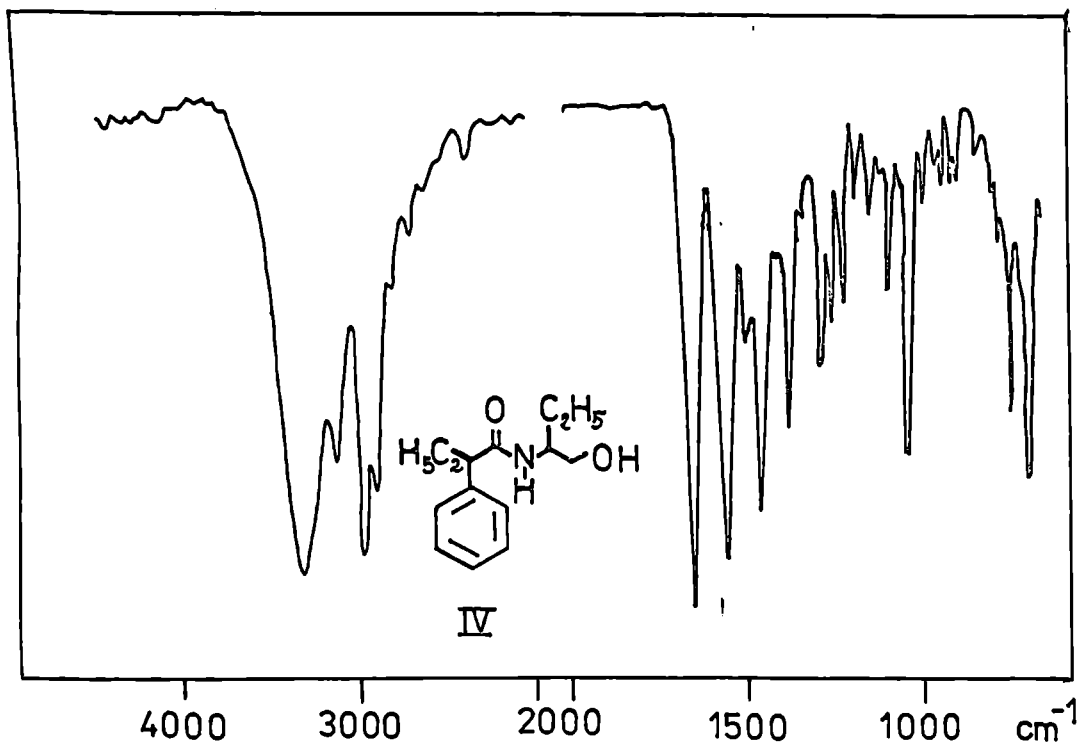
nałoż.

nałoż.

nałoż.

nałoż.

nałoż.



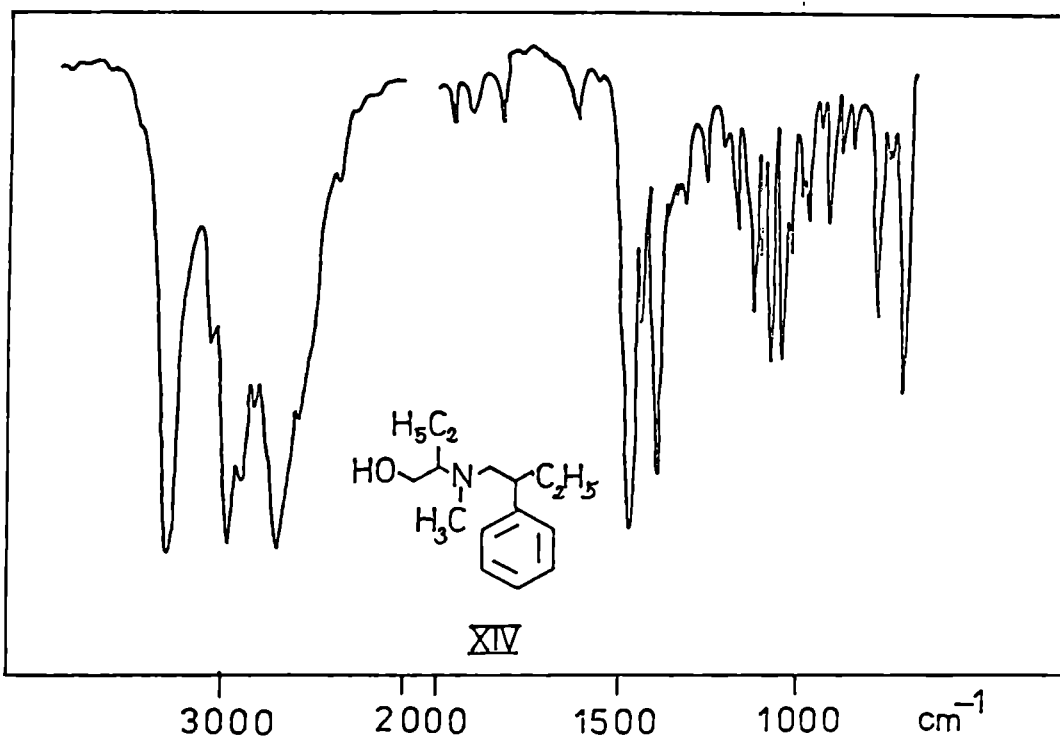
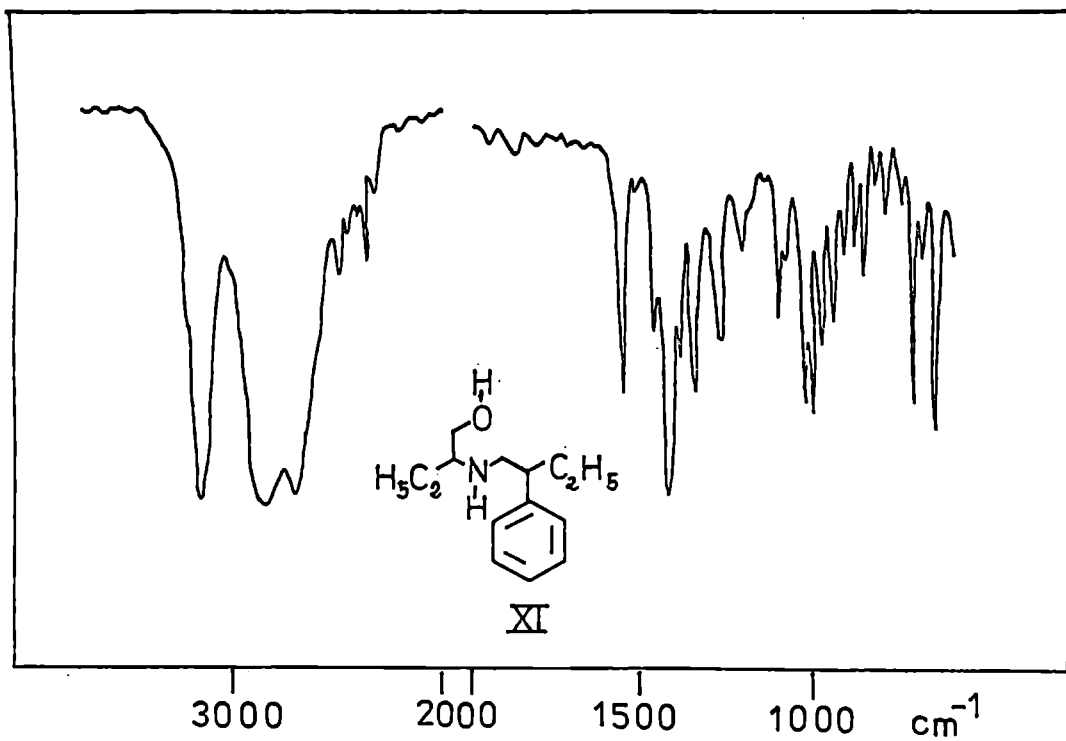
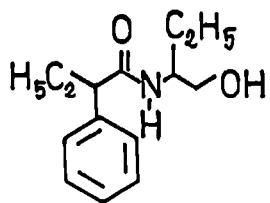
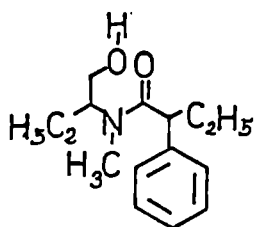
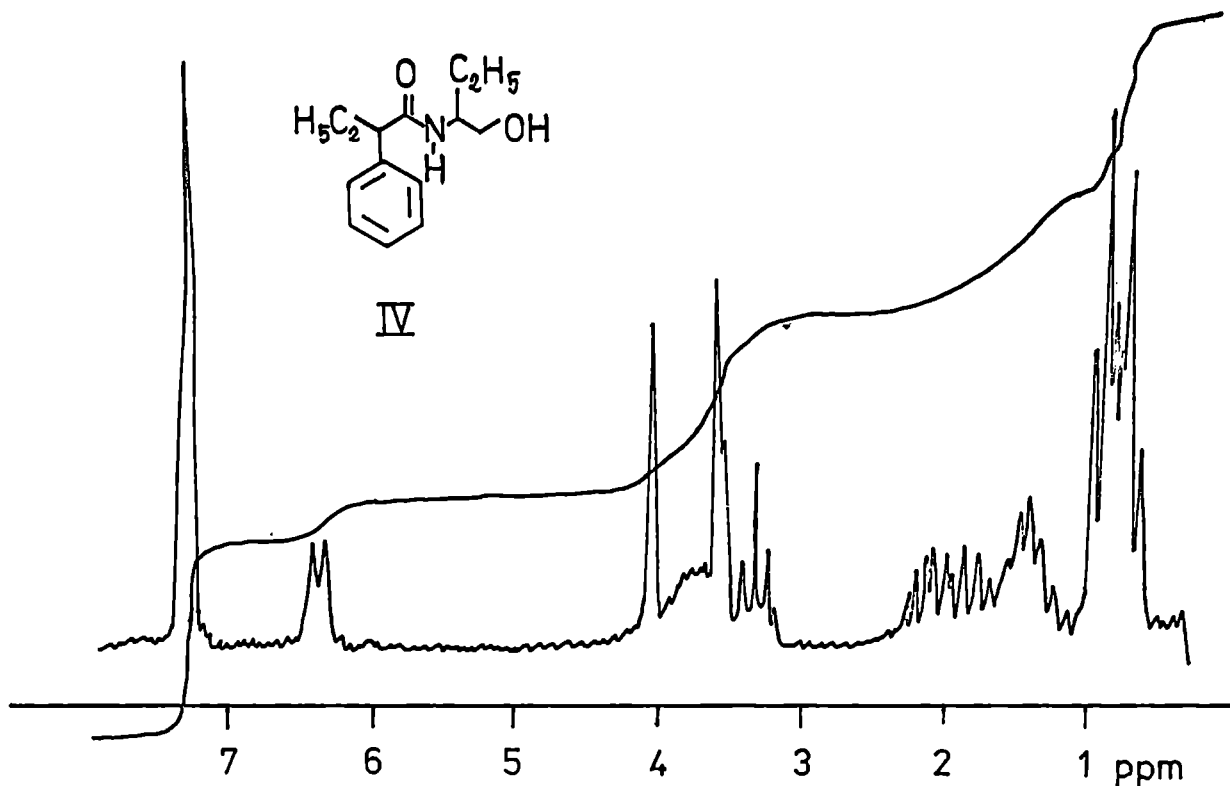


Tabela 12. Przesunięcia chemiczne δ w widmach $^1\text{H-NMR}$ w CDCl_3 amidów /zw. II i VII/ oraz amin /zw. X i XV/

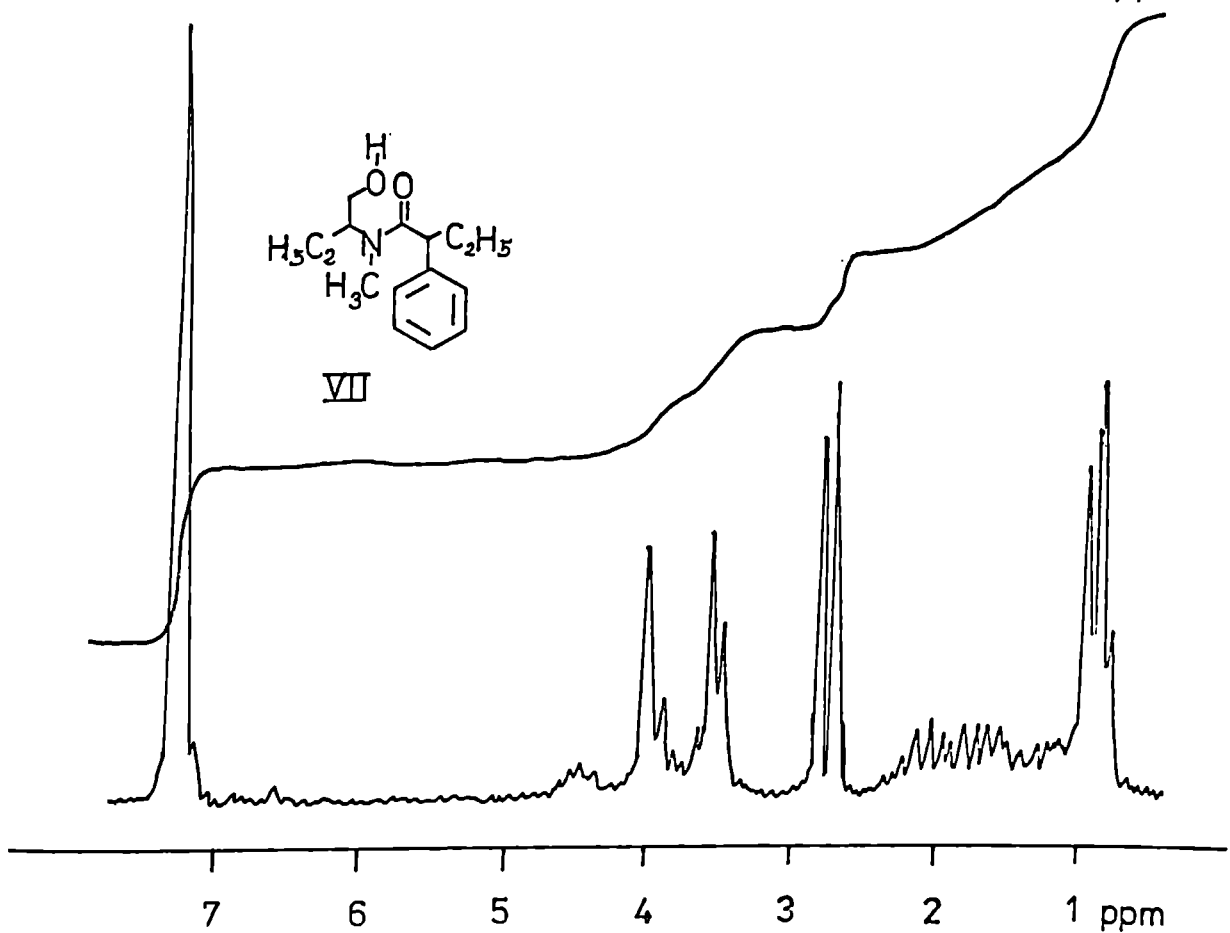
Związek	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	N-CH_3	$\text{Ar-}\overset{\text{Et}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{-H}$	$\text{Et-}\overset{\text{CH}_2\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{-H}$	$\text{CH}_2\text{-O}$	O-H	N-H	aromat.
zw. II	0.55-1.20	1.20-2.45	-	3.10-3.98		4.05	6.35	7.26	
amid II rz.	m, 6H	m, 4H		m, 4H		s, 1H	d, 1H	s, 5H	
zw. VII	0.55-1.20	1.20-2.45	2.75	3.25-4.25		-	-	7.26	
amid III rz.	m, 6H	m, 4H	d, 3H	m, 5H				s, 5H	
Związek	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	N-CH_3	$\text{Ar-}\overset{\text{Et}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{-H}$	$\text{Et-}\overset{\text{CH}_2\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{-H}$	$\text{CH}_2\text{-N}$	O-H	N-H	aromat.
zw. X	0.62-1.20	1.45-2.12	-	2.75-3.75		3.75-4.0	4.67	8.10-8.95	7.26
amina II rz.	m, 6H	m, 4H		m, 4H		m, 2H	s, 1H	m, 2H	s, 5H
zw. XV	0.65-1.20	1.20-2.25	2.60-2.80	2.95-3.58		3.58-4.25	4.95	10.12-10.75	7.30
amina III rz.	m, 6H	m, 4H	2d, 3H	m, 4H		m, 2H	s, 1H	m, 1H	s, 5H



IV



VII



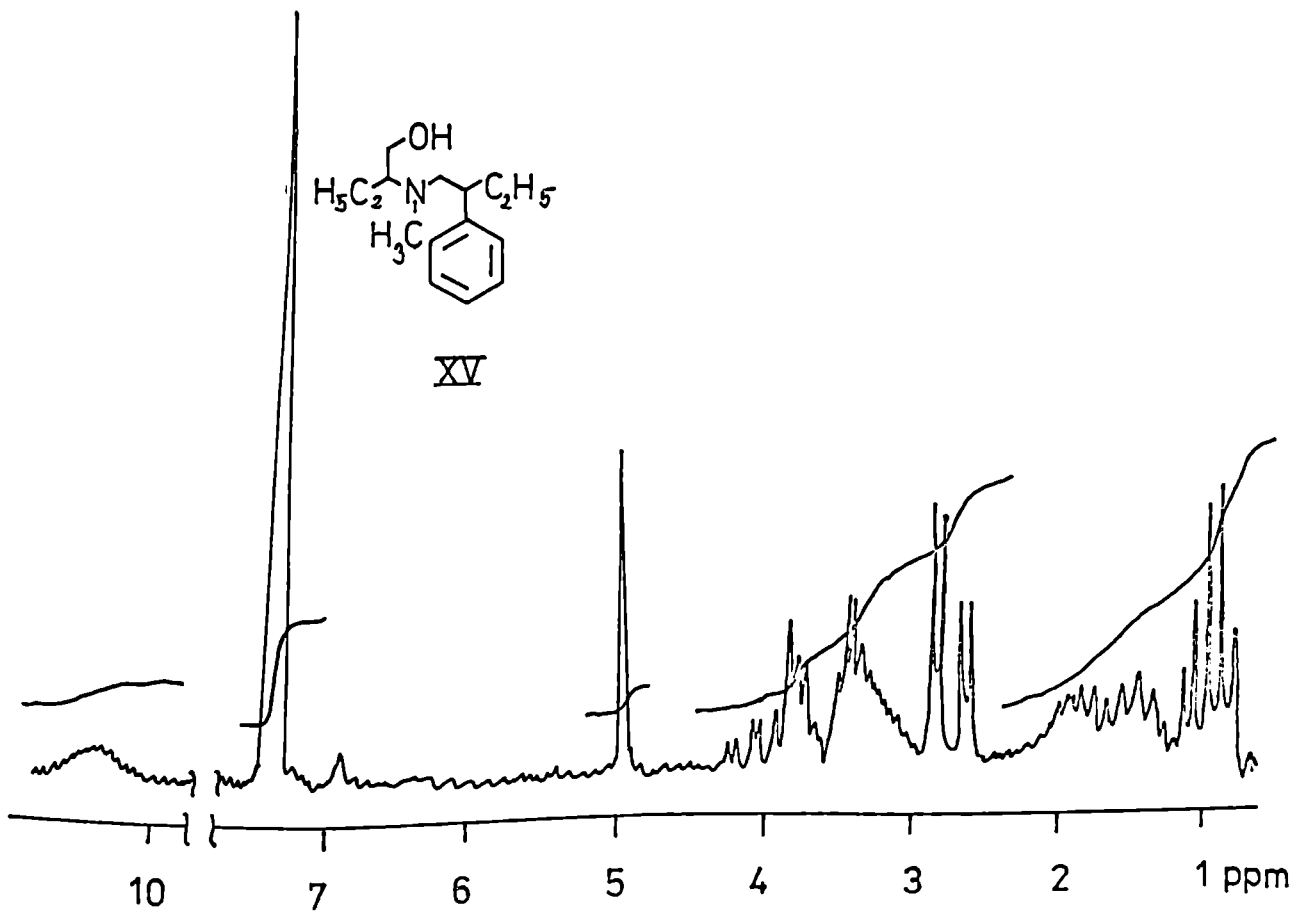
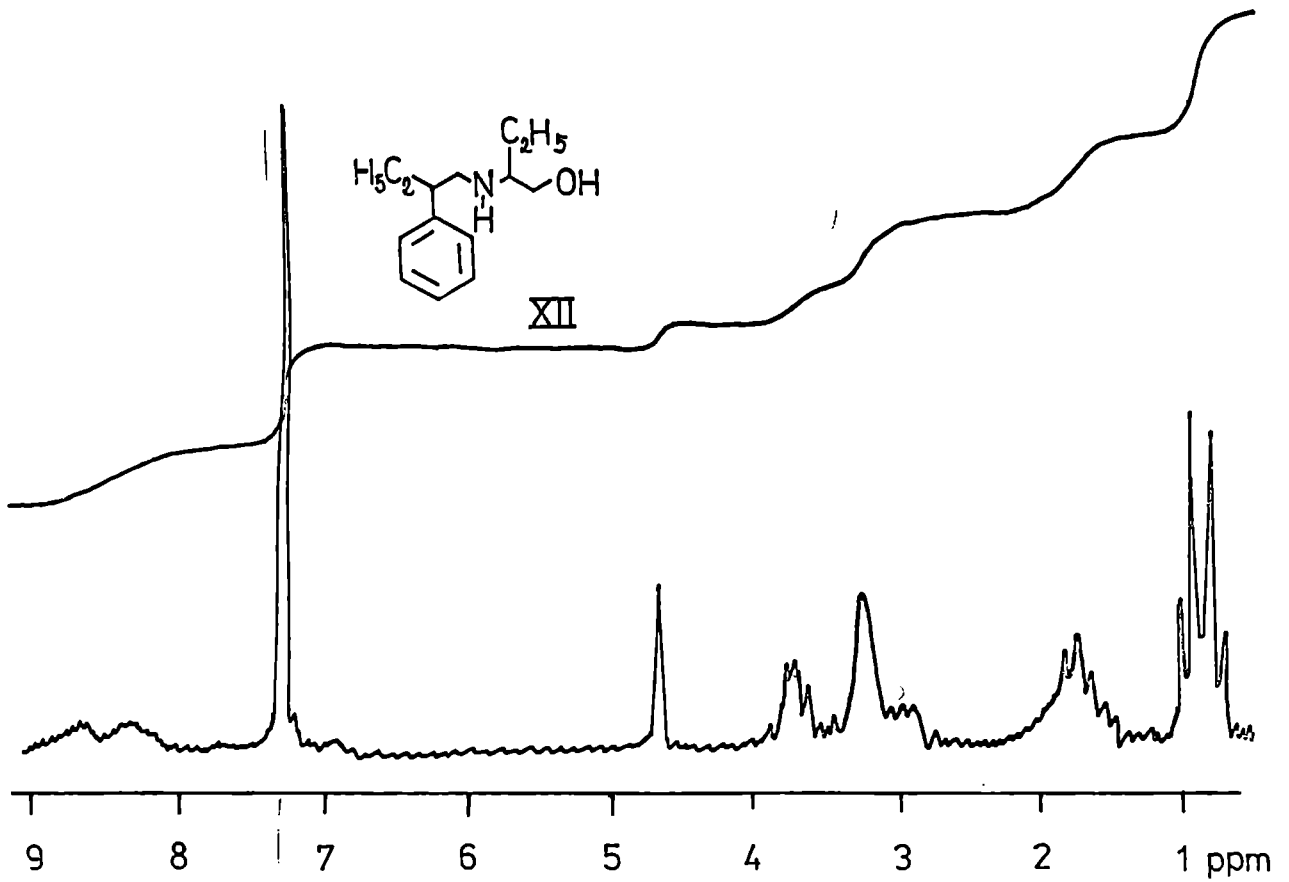


Tabela 13. Zestawienie mas cząsteczkowych obliczonych i otrzymanych z widm masowych.

Związek	Masa cząsteczkowa obliczona	Pasmo macierzyste lub M-36
Amid IIRz./IV/	235,3	235/0,75%/
Amid IIIrZ/VII/	249,3	249/0,55%/
Chlorowodorek aminy IIRz/XI/	257,8	220/0,59%/
Chlorowodorek aminy IIIrZ/XIV/	271,8	235/0,28%/

3. Część doświadczalna.

1

3.1. Aparatura.

Badania fizykochemiczne przeprowadzono wykorzystując następującą aparaturę: Widma absorbcyjne w podczerwieni zmierzono spektrofotometrem Specord IR 71 w oleju parafinowym w zakresie $4600-2000\text{ cm}^{-1}$ oraz w heksachlorobutadienie w zakresie $2000-650\text{ cm}^{-1}$. Widma magnetycznego rezonansu jądrowego zarejestrowano za pomocą aparatu Tesla BS 487 o częstotliwości podstawowej 80 MHz względem TMS jako wzorca. Widma masowe wykonano na spektrografie masowym LKB 2091 /70 eV/.

Pomiary polarymetryczne przeprowadzono polarymetrem Hilger Standard. Temperatury topnienia oznaczono aparatem Büchi SMP-20 /niekorygowane/.

3.2. Związki wyjściowe.

Racemiczny 2-amino-1-butanol - otrzymano z Krakowskich Zakładów Farmaceutycznych "Półfa".

Kwaśny /+/ winian R/-/ 2-amino-1-butanolu /monohydrat/ - t.t. $100-101^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 10.5^{\circ}$ /c=5, H_2O / - otrzymano wg 57.

Kwaśny /+/ winian S/+/ 2-amino-1-butanolu - t.t. $140-143^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 24.0^{\circ}$ /c=5, H_2O / - otrzymano wg 58.

R/-/ 2-amino-1-butanol - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 9.49^{\circ}$ /ciecz/ - otrzymano wg 57.

S/+/ 2-amino-1-butanol - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 9.1^{\circ}$ /ciecz/ - otrzymano wg 58.

R/-/ 2-N-metyloamino-1-butanol - $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 33.2^{\circ}$ /ciecz/ - otrzymano wg 63.

S/+/ 2-N-metyloamino-1-butanol - $[\alpha]_D^{20} = + 34.9^\circ$ /ciecz/ -
otrzymano wg ⁶³.

Fenylobutyronitryl - otrzymano z Tarchomińskich Zakładów
Farmaceutycznych "Polfa".

Racemiczny kwas 2-fenylomasłowy - tt. 42°C - otrzymano wg ⁶⁴.

Sól cynchonidynowa kwasu S/+/ 2-fenylomasłowego - t.t. 117-
 120°C , $[\alpha]_D^{20} = - 66.5^\circ$ /c=2, benzen/ - otrzymano wg ⁶⁵.

Kwas R/-/ 2-fenylomasłowy - $[\alpha]_D^{20} = - 88.67^\circ$ /c=2, benzen/ -
otrzymano wg ⁶⁶.

Kwas S/+/ 2-fenylomasłowy - $[\alpha]_D^{20} = + 90.5^\circ$ /c=2, benzen/ -
otrzymano wg ⁶⁵.

Wodorek bis-/2-metoksyetoksy/ sodowoglinowy "Synhydrid" -
firmy EGA-Chemie.

LiAlH_4 - firmy Merck.

3.3. Acylowanie.

3.3.1. 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole /zw. I - IV,
Tabela 4/.

Metoda A /acylowanie w układzie dwufazowym/

Do zawiesiny 12.3 g /0.05 mola/ kwaśnego /+/ winianu S/+/
2-amino-1-butanolu lub 13.2 g /0.05 mola/ kwaśnego /+/ winianu
R/-/ 2-amino-1-butanolu /zawiera 1 cząsteczkę wody krystaliza-
cyjnej/ w 120 ml benzenu dodano 12 g /0.1 mola/ Na_2CO_3 i 40 ml
wody, a następnie mieszaninę ochłodzono do temp. $8-10^\circ\text{C}$.

Energicznie mieszając wkroplono 9 g /0.05 mola/ chlorku kwasu
S/+/ lub R/-/ 2-fenylomasłowego w 20 ml suchego benzenu.

Po zakończeniu wkrapiania dodano 6 g /0.05 mola/ Na_2CO_3 i
całość mieszano 4 godz. w temp. ok. 10°C oraz dalsze 4 godz.

w temp. pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temp. 70°C i rozdzielono fazy. Warstwę wodną ekstrahowano benzenem /4 x po 10 ml/. Połączone ekstrakty benzenowe wysuszono /bezw. MgSO₄/, a następnie rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Surowe produkty reakcji /wyd. ok. 95%/ krystalizowano z mieszaniny heksan-benzen /w stosunku objętościowym 10 : 1/ do stałej wartości skręcalności właściwej.

Metodą tą otrzymano cztery izomeryczne amidy /zw. I - IV/
Tabela 4.

Metoda B /acylowanie metodą mieszanych bezwodników/

Do roztworu 3.3 g /0.02 mola/ kwasu R/-/ lub S/+/
2-fenylomasłowego w 20 ml chlorku metylenu dodano powoli 2.02 g /0.02 mola/ trietyloaminy. Otrzymany roztwór soli wkraplano do roztworu 1.99 g /0.02 mola/ chloromrówczanu metylu w 20 ml CH₂Cl₂ oziębionego do temp. -15°C. Całość mieszano 1 godz. w temp. -15°C po czym odsączono wydzielony osad chlorowodoru trietyloaminy. Do otrzymanego roztworu mieszanego bezwodnika wkroplono w temp. 0°C stale mieszając roztwór 1.8 g /0.02 mola/ R/-/ lub S/+/
2-amino-1-butanolu w 20 ml CH₂Cl₂. Całość mieszano 2 godz. w temp. 0°C oraz dalsze 8 godz. w temp. pokojowej. Po oddestylowaniu chlorku metylenu oleistą pozostałość zadano 30 ml 5% roztw. NaHCO₃ i ekstrahowano wyczerpująco benzenem. Połączone ekstrakty benzenowe wysuszono bezw. MgSO₄, a następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt

reakcji /wyd. ok. 80-85%/ krystalizowano z mieszaniny heksan-
-benzen w stosunku objętościowym 10 : 1, do stałej wartości
skręcalności właściwej.

Metodą tą otrzymano cztery izomeryczne amidy /zw. I - IV/,

Tabela 4.

Metoda C /modyfikowana metoda mieszanych bezwodników/

Roztwór 9.2 g /0.02 mola/ soli cynchonidynowej kwasu S/+/
2-fenylomasłowego w 30 ml chloroformu wkraplano do roztworu
1.8 g /0.02 mola/ chloromrówczanu metylu w 20 ml CHCl_3 ,
oziębionego do temp. -15°C . Całość mieszano 1 godz. w temp.
 -15°C . Wydzielony chlorowodorek cynchonidyny odsączono.
Do otrzymanego roztworu mieszanego bezwodnika wkraplano w
temp. -15°C roztwór 1.8 g /0.02 mola/ R/-/ lub S/+/
2-amino-
1-butanolu w 20 ml chloroformu. Całość mieszano w temp. 0°C
2 godz., a następnie dalsze 8 godz. w temp. pokojowej.
Po oddestylowaniu chloroformu oleistą pozostałość wymieszano
dokładnie z 20 ml rozc. HCl. Roztwór zdekantowano i wydzielono
z niego resztki cynchonidyny. Pozostałość zadano 20 ml 5% roztw.
 NaHCO_3 i ekstrahowano wyczerpująco benzenem. Dalej postępowano
analogicznie jak w metodzie A i B. Wydajność ok. 80%.
Metodą tą otrzymano dwa diastereoizomeryczne amidy /zw. II i
III/, Tabela 4.

3.3.2. 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole
/zw. V - VIII/, Tabela 4.

Do mieszaniny 5.15 g /0.05 mola/ R/-/ lub S/+/ 2-metyloamino-1-butanolu w 40 ml wody dodano 120 ml benzenu i 12 g /0.1 mola/ Na_2CO_3 po czym całość ochłodzono do temp. 8-10°C. Następnie energicznie mieszając wkroplono 9 g /0.05 mola/ chlorku kwasu S/+/ lub R/-/ 2-fenylomasłowego w 20 ml suchego benzenu. Całość mieszano 4 godz. w temp. ok. 10°C oraz dalsze 4 godz. w temp. pokojowej.

Dalej postępowano analogicznie jak w punkcie 3.3.1. metoda A. Surowe produkty reakcji /wyd. ok. 80%/ krystalizowano z heksanu - izomery /2R, 2'R/ i /2S, 2'S/ oraz z pentanu - izomery /2R, 2'S/ i /2S, 2'R/, do stałej wartości skręcalności właściwej.

3.4. Redukcja amidów.

3.4.1. 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanole /zw. IX - XII/.

Metoda A.

Do zawiesiny 0.98 g /0.026 mola/ LiAlH_4 w 50 ml abs. THF wkraplano w atmosferze azotu, stale mieszając roztwór 4.7 g /0.02 mola/ odpowiedniego 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanolu /zw. I - IV/ w 30 ml abs. THF. Całość mieszano 8 godz. w temp. wrzenia rozpuszczalnika /67°C/. Następnie, kompleks rozłożono obliczoną ilością wody, osad $\text{Al}/\text{OH}/_3$ odsączono i przemyto kilkakrotnie niewielkimi ilościami THF. Z połączonych przesączy odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik

a oleistą pozostałość zadano 50 ml 2% HCl i wyekstrahowano benzenem niezmienny amid. Fazę wodną zakalizowano 15% roztw. NaOH i ekstrahowano wyczerpująco eterem. Połączone ekstrakty eterowe osuszono /bezw. $MgSO_4$ /, a następnie rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymane z wyd. 63-68% oleiste aminy przeprowadzono w chlorowodorki i kwaśne szczawiany.

Chlorowodorki /zw. IX - XII, Tabela 7/.

Otrzymane aminy zadano nadmiarem 30% roztw. HCl w bezw. etanolu, ogrzano do temp. 50°C, a następnie rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizowano z octanu etylu do stałej wartości skręcalności właściwej.

Kwaśne szczawiany /zw. IXa - XIIa, Tabela 8/.

Otrzymane aminy zadano nadmiarem nasyconego roztworu kwasu szczawowego w izopropanolu ogrzano do wrzenia, a następnie ochłodzono do temp. +5°C. Wydzielone osady kwaśnych szczawianów odsączono i krystalizowano z izopropanolu do stałej wartości skręcalności właściwej.

Metoda B.

Do roztworu 10.1 g /0.05 mola/ wodoru bis-/2-metoksy-etoksy/ sodowoglinowego /70% roztwór benzenowy/ w 50 ml suchego benzenu, dodano kroplami roztwór 2.35 g /0.01 mola/ odpowiedniego 2-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanolu /zw. I - IV/ w 20 ml benzenu. Po zakończeniu wkraplania, mieszaninę ogrzewano 10 godz. w temp. wrzenia, a następnie po ochłodzeniu

zadano 30% roztw. NaOH do rozpuszczenia wydzielającego się początkowo osadu wodorotlenku glinu. Fazę benzenową oddzielono, a fazę wodną ekstrahowano 3 krotnie 20 ml benzenu. Połączone ekstrakty benzenowe osuszono /bezw. $MgSO_4$ / po czym rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymane z wyd. 45-50% oleiste aminy przeprowadzono w chlorowodorki analogicznie jak w metodzie A. Związki IX - XII, Tabela 7.

3.4.2 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanole /zw. XIII - XVI, Tabela 9/.

Metoda A.

Do zawiesiny 0.76 g /0.02 mola/ $LiAlH_4$ w 50 ml abs. THF wkraplano w atmosferze azotu, stale mieszając roztwór 4.98 g /0.02 mola/ odpowiedniego 2-N-metylo-N-/2'-fenylobutyrylo/-amino-1-butanolu /zw. V - VIII/ w 30 ml THF. Redukcję prowadzono w atmosferze azotu przez 8 godz. w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika /67°C/. Dalej postępowano analogicznie jak w punkcie 3.4.1. metoda A. Otrzymane z wyd. 65-68% oleiste aminy przeprowadzono w chlorowodorki działaniem 30% roztw. HCl w bezwodnym etanolu.

Metodą tą otrzymano związki XIII - XVI, Tabela 9.

Metoda B.

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszczono 2 g /0.01 mola/ odpowiedniego 2-N-/2'-fenylobutylo/-amino-1-butanolu /zw. IX - XII w postaci wolnej zasady/ i chłodząc lodem dodano 3 ml 85% roztw. kwasu mrówkowego i 0.33 g

/0.012 mola/ paraformaldehydu. Mieszaninę ogrzewano na łaźni wodnej do zakończenia wydzielania się CO_2 /ok. 8 godz./.

Po zakończeniu reakcji roztwór zakwaszono kwasem solnym, a następnie odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 20 ml wody i zalkalizowano 25% roztw. NaOH. Wydzielone oleiste aminy ekstrahowano wyczerpująco eterem. Połączone ekstrakty eterowe osuszono bezw. MgSO_4 , a następnie eter oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość /wyd. ok. 60%/ zadano 20 ml 30% roztw. HCl w bezw. etanolu i ogrzano do temp. 50°C . Rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizowano z octanu etylu do stałej wartości skręcalności właściwej. Metodą tą otrzymano związki XIII - XVI, Tabela 9.

3.5. Enancjoróżnicująca redukcja acetofenonu.

Metoda A.

Do zawiesiny 1.9 g /0.05 mola/ LiAlH_4 w 100 ml abs. eteru dodano kroplami w atmosferze azotu, roztwór 0.05 mola odpowiedniego chiralnego aminoalkoholu w ok. 100 ml eteru. Całość stale mieszając ogrzewano 30 min. w temp. wrzenia eteru, a następnie ochłodzono do temp. -20°C /suchy lód-czterochlorok węgla/. Do mieszaniny reakcyjnej /zawiesina/ wkroplono 3 g /0.025 mola/ acetofenonu w 15 ml abs. eteru. Redukcję prowadzono w temp. -20°C , w atmosferze azotu przez 6 godz., a następnie pozostawiono na noc w temp. pokojowej. Kompleks rozłożono obliczoną ilością wody, zadano 100 ml 10% H_2SO_4 i intensywnie mieszano 30 min. Fazę wodną oddzielono, a fazę eterową zadano

ponownie 50 ml 10% H_2SO_4 i intensywnie mieszano 30 min. Z połączonych faz wodnych po zalkalizowaniu NaOH wyekstrahowano chiralny aminoalkohol z wyd. 80-90%, bez zmiany czystości optycznej. Fazę eterową osuszono bezw. $MgSO_4$, a rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Optycznie czynny 2-fenylloetanol oczyszczono przez destylację. Wydajność chemiczna redukcji ok. 90%. Wydajności optyczne podano w Tabeli 10. Chromatograficznie nie stwierdzono zawartości acetofenonu. Płytką Merck - Kieselgel 60 F₂₅₄.

Metoda B.

Do standaryzowanego jodometrycznie wg Felkina⁶⁷, eterowego roztworu zawierającego 1.9 g /0.05 mola/ $LiAlH_4$ /190-210 ml/, dodano kroplami w atmosferze azotu roztwór 0.05 mola odpowiedniego chiralnego aminoalkoholu w ok. 50 ml eteru, a po zakończeniu wkraplania całość ogrzewano 30 min. w temp. wrzenia rozpuszczalnika. Następnie mieszaninę ochłodzono do $-20^{\circ}C$ i wkraplano roztwór 3 g /0.025 mola/ acetofenonu w 15 ml eteru. Mieszanina pozostała homogeniczna. Redukcję prowadzono w atmosferze azotu, w temp. $-20^{\circ}C$ przez 6 godz., a następnie pozostawiono na noc w temp. pokojowej. Dalej postępowano analogicznie jak w metodzie A. Wydajności chemiczne redukcji ok. 90%. Wydajności optyczne - Tabela 10.

4. Streszczenie.

Kontynuując prowadzone od kilku lat w Zakładzie Technologii Chemicznej Środków Leczniczych badania nad poszukiwaniem nowych leków przeciwarrytmicznych otrzymano 16 nowych związków z grupy N-aryloacylowych i N-aryloalkilowych pochodnych 2-amino-1-butanolu. Otrzymane związki zawierają po dwa centra chiralne o ustalonej konfiguracji absolutnej.

Następnie podjęto próby wykorzystania niektórych optycznie czynnych N-aryloalkilowych pochodnych 2-amino-1-butanoli jako środków pomocniczych do stereoróżnicującej redukcji ketonów.

Zaobserwowano zmianę kierunku indukcji asymetrycznej wraz ze zmianą metody prowadzenia redukcji chiralnym kompleksem redukującym /kompleks w zawiesinie lub w roztworze/.

Ponadto w toku pracy wyznaczono czystość optyczną R/-/ i S/+/
2-amino-1-butanoli i przeprowadzono nowy dowód ich konfiguracji absolutnej.

5. Piśmiennictwo.

1. G.Blaschke - Angew. Chem., 92, 14, /1980/.
2. G.Blaschke - Dt. Apoth.-Ztg 119, 102, /1979/.
3. H.Frank, G.J.Nicholson, E.Bayer - Angew. Chem., 90, 396 /1978/.
4. J.D.Morrison, H.S.Mosher - Asymmetric Org. Reactions, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey 1971 ; Paperback Reprint, American Chemical Society, Washington D.C. 1976.
5. E.J.Corey, H.S.Sachdev, J.Z.Gougoutas, W.Saenger - J. Am. Chem. Soc., 92, 2488, /1970/.
6. L.Velluz, J.Valls, J.Mathieu - Angew. Chem., 79, 774, /1967/.
7. R.Haller, R.Rümler - Arch. Pharm., 303, 775, /1970/.
8. H.B.Kagan, J.C.Fiaud w E.L.Eliel, N.L.Allinger - Topics in Stereochemistry. Vol. 10, 175, J.W.Wiley and Sons, New York 1978.
9. D.Valentine, J.W.Scott - Synthesis, 329, /1978/.
10. H.J.Schneider, R.Haller - Pharmazie, 28, 417 /1973/.
11. D.R.Boyd, M.A.Kervey - Quart. Rev., Chem. Soc., 22, 95, /1968/.
12. T.D.Inch - Synthesis, 466, 1970.
13. J.Mathieu, J.Weill-Rainall - Bull. Soc. Chim. Fr. 1211, 1968.
14. H.Pracejus - Fortschr. Chem. Forsch., 8, 493, /1967/.
15. K.Mislow - Einführung in die Stereochemie, str. 119-121, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., /1967/.
16. P.D.Ritchie - Adv. Enzymol., 7, 65, /1947/.
17. Y.Izumi, A.Tai - Stereo-differentiating Reaktionen Kodansha, Tokyo, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1977.

18. K.R.Hanson - J. Am. Chem. Soc., 88, 2731, /1966/.
19. V.Prelog, G.Helmchen - Helv. Chim. Acta, 55, 2581, /1972/.
20. Y.Izumi - Angew. Chem., 83, 956, /1971/.
21. A.A.Bothner-By - J. Am. Chem. Soc., 73, 846, /1951/.
22. D.Mea-Jachert, A.Horeau - Bull. Soc. Chim. Fr. 3040, 1966.
23. Y.Minoura, M.Yamaguchi - J. Polymer Sci., Part A-16, 2013, /1968/.
24. H.Haubenstock, E.L.Eliel - J. Am. Chem. Soc., 84, 236, /1962/.
25. M.H.A.Kader - Tetrahedron Lett., 3121, /1969/.
26. O.Červinka i wsp. - Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 30, /1965/, /a/ - 1684, /b/ - 1693, /c/ - 2403, /d/ - 32, 3897, /1967/.
27. O.Červinka i wsp. - Coll. Czechoslov. Chem. Commun., /a/ - 26, 673, /1961/, /b/ - 30, 2484, /1965/.
28. O.Červinka, A.Fabryova - /a/ Tetrahedron Lett. 1179, /1967/ /b/ Z. Chem., 9, 426, /1969/.
29. P.Briaucourt, J.P.Guette, A.Horeau - C. R. hebdomadaires Acad. Sci. Ser., C 268, 2342, /1969/.
30. D.Seebach, H.Daum - Chem. Ber., 107, 1748, /1974/.
31. S.Yamaguchi, S.Mosher - J. Org. Chem., 38, 1870, /1973/.
32. K.Kabuto, H.Ziffer - J. Org. Chem., 40, 3467, /1975/.
33. K.Kabuto, M.Shindo, H.Ziffer - J. Org. Chem., 42, 1742, /1977/.
34. R.S.Brinkmeyer, V.Kapoor - J. Am. Chem. Soc., 99, 8339, /1977/.
35. W.S.Johnson, R.S.Brinkmeyer, V.Kapoor - J. Am. Chem. Soc., 99, 8341, /1977/.

36. I.Jaquet, J.P.Vigneron - Tetrahedron Lett., 2065, /1974/.
37. J.P.Vigneron, I.Jaquet - Tetrahedron, 32, 939, /1976/.
38. S.Yamada, M.Kitamoto, S.Terashima - Tetrahedron Lett., 3165, /1976/.
39. M.Kitamoto, K.Kameo, S.Terashima, S.Yamada - Chem. Pharm. Bull., 25, 1273, /1977/.
40. A.I.Meyers, P.M.Kendal - Tetrahedron Lett., 1337, /1974/.
41. K.Saigo, M.Yamamoto, K.Morimura, H.Nohira - Chem. Lett., 5, 545, /1979/.
42. S.R.Landor, B.J.Miller, A.R.Tatchell - J. Chem. Soc., /1966/ a - 1822, b - 2280.
43. S.R.Landor, B.J.Miller, A.R.Tatchell - J. Chem. Soc., 197, /1967/.
44. N.Baggett, P.Stribblehill - J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1123, /1977/.
45. H.J.Schneider, R.Haller - Liebigs Ann. Chem., 743, 187, /1971/.
46. R.Haller, H.J.Schneider - Chem. Ber., 106, 1312, /1973/.
47. J.Hutton, M.Senior, N.C.Wright - Synth. Commun., 9, 799, /1979/.
48. B.Noyori, I.Tomina, Y.Tanimoto - J. Am. Chem. Soc., 101, 3129, /1979/.
49. M.Nishizawa, M.Yamada, B.Noyori - Tetrahedron Lett., 247, /1981/.
50. M.Nishizawa, B.Noyori - Tetrahedron Lett., 2821, /1980/.
51. B.Noyori, I.Tomina, M.Nishizawa - J. Am. Chem. Soc., 101, 5843, /1979/.

52. B.Noyori, I.Tomino, Y.Tamimoto, M.Nishizawa - Tenen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu 22 nd. /C.A. 93. 149842/.
53. B.Noyori - Pat. R.F.N., 2, 940, 336 /Cl. CO 7 F5/06/, /C.A. 94. 30250/.
54. M.Ishiguro, N.Koizumi, M.Yasude, N.Ikekawa - J. Chem. Soc. Chem. Commun., 3, 115, /1981/.
55. G.M.Giongo, F.DiGregorio, N.Palladino, W.Marconi - Tetrahedron Lett., 3195, /1973/.
56. S.Yamaguchi, F.Yasuhara, K.Kabuto - J. Org. Chem., 42, 1578, /1977/.
57. N.N.Kalinina, A.M.Kricyn, A.M.Lichoszerstow, T.B.Protopopowa, A.P.Skoldinow - Med. Prom. SSSR, 7, 8, /1963/.
58. J.Mayer, B.Staronkowa, S.Dzób - Pat. Pol. 66668 /1969/.
59. M.Eckstein, M.Cegła - Pol. J. Chem., 55, 1757, /1981/.
60. A.Stoll, J.Peyer, A.Hofman - Helv. Chim. Acta, 26, 929, /1943/.
61. A.M.Kricyn, A.M.Lichoszerstow, T.W.Protopopowa, A.P.Skoldinow - Dokł. Akad. Nauk SSSR, 145, 332, /1962/.
62. M.Eckstein, J.Zajączkowska, L.Samochowicz, Cz.Dolata - Pat. Pol. 97019 /1978/.
63. M.A.Breger, N.N.Kalinina, G.J.Kiwman, A.M.Kricyn, A.M.Lichoszerstow, T.B.Protopopowa, A.P.Skoldinow - Żur. Wszechsojuz. Chim. Obszcz. im. Mendelejewa, 8, 354, /1963/.
64. M.Mąkosza, T.Urbański - Pat. Pol. 46030 /1960/.
65. P.Levine - J. Biol. Chem., 100, 589, /1933/ ; U.Werner - Dissert. doktorska Univ. Kiel /1978/.
66. H.Herlinger, H.Kleimann - Lieb. Ann. Chem., 706, 37, /1967/.

67. H.Felkin - Bull. Soc. Chim. Fr., 347, /1951/.

68. R.MacLeod, F.J.Welch, H.S.Mosher - J. Am. Chem. Soc., 82,
876, /1960/.