

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146801 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5941/75

(51) Int.Cl.³: C 07 C 101/72
C 07 C 99/12

(22) Indleveringsdag: 30 dec 1975

(41) Alm. tilgængelig: 10 jul 1976

(44) Fremlagt: 09 jan 1984

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 09 jan 1975 US 539717

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; New York, US.

(72) Opfinder: Shyam Kirti *Gupta; US.

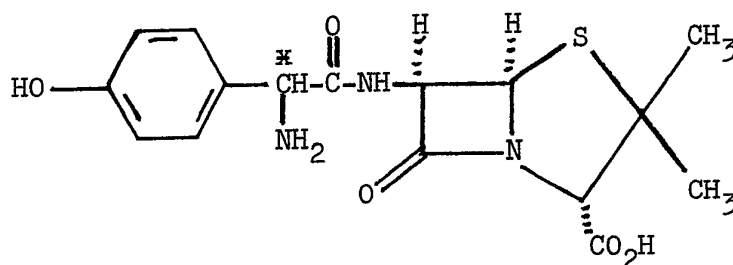
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Fremgangsmåde til adskillelse af D-p-hydroxy-phenylglycin fra en blanding af D- og DL-p-hydroxyphenylglycin eller deres alkylestere eller blandinger deraf

UK 146801 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til adskillelse af D-p-hydroxyphenylglycin fra en blanding indeholdende D- og DL-p-hydroxyphenylglycin eller deres alkylestere med 1-10 carbonatomer i alkyliden eller blandinger deraf.

- 5 D-p-hydroxyphenylglycin er et velkendt produkt, som anvendes ved syntesen af vigtige β -lactam-antibiotica, såsom [6- β -(D-2-amino-2-p-hydroxyphenyl)-acetamido]penicillin



Amoxycillin

- 10 Fremstillingen af optisk homogent D-p-hydroxyphenylglycin er tidligere blevet udført ved procedurer, som indebærer adskillelse af DL-p-hydroxyphenylglycin eller derivater deraf som beskrevet f.eks. i beskrivelserne til belgisk patent nr. 795 874 og nederlandsk patentansøgning nr. 7 311 012.

- 15 Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til adskillelse af D-p-hydroxyphenylglycin fra en blanding indeholdende D- og DL-p-hydroxyphenylglycin og/eller alkylestere deraf. Princippet er baseret på den hidtil ukendte og overraskende kendsgerning, at hydrogenbromidsaltet af DL-p-hydroxyphenylglycin er mindre opløseligt i vandig hydrogenbromidsyre end hydrogenbromidsaltet af D-p-hydroxyphenylglycin. Der har ikke kunnet findes nogen opløselighedsforskelle for de
- 20 tilsvarende salte med saltsyre eller svovlsyre.

I overensstemmelse hermed er fremgangsmåden ifølge opfindelsen ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Når en blanding af D- og DL-p-hydroxyphenylglycin omrøres i vandig hydrogenbromidsyre, dannes hydrogenbromidsaltet af DL-p-hydroxyphenylglycin, som derpå udkrystalliserer ved afkøling. Hydrogenbromidsaltet af D-p-hydroxyphenylglycin dannes samtidigt, men forbliver i opløsning. En simpel filtrering ved dette tidspunkt resulterer i adskillelsen af de ovennævnte to produkter. Når den fraskilte opløsning indstilles til pH 4-6, fortrinsvis 5,5-5,7, som er D-p-hydroxyphenylglycins isoelektriske punkt, udkrystalliserer D-p-hydroxyphenylglycin fra opløsningen som den frie aminosyre.

Når der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes alkyl-esterne af D- og DL-p-hydroxyphenylglycin, fører denne fremgangsmåde til samtidig hydrolyse af esterne og optisk adskillelse af resulterende D-p-hydroxyphenylglycin-hydrobromid fra DL-p-hydroxyphenylglycin-hydrobromid i en arbejdsgang uden isolering af mellemprodukter.

En blanding indeholdende varierende mængder D- og DL-p-hydroxyphenylglycin sættes til en kommercielt tilgængelig 48 % vandig opløsning af hydrogenbromidsyre og opvarmes indtil der fås en opløsning. De anvendte mængder hydrogenbromidsyreopløsning og varme er ikke kritiske, men skal netop være tilstrækkelige til at frembringe opløsning af den tilsatte p-hydroxyphenylglycin-blanding. Hydrogenbromidsyreopløsningen anvendes i støkiometrisk overskud, sædvanligvis i et molforhold mellem HBr og p-hydroxyphenylglycin på fra 2:1 til 4:1. Større volumener hydrogenbromidsyreopløsning kan på uønsket måde forøge opløseligheden af DL-p-hydroxyphenylglycin-hydrobromid. Den tilførte mængde varme varierer med det anvendte volumen hydrogenbromidsyreopløsning og den tilsatte mængde p-hydroxyphenylglycin-blanding. Temperaturer på 100-115°C er sædvanligvis tilstrækkelige til at bringe det tilsatte materiale hurtigt i opløsning.

Det krystallinske produkt, som udskilles ved afkøling til stuetemperatur (20-25°C) fjernes ved filtrering eller centrifugering. Det består hovedsageligt af DL-p-hydroxyphenylglycin-hydrobromid som bedømt ved optisk drejning. Den fraskilte op-

løsning, indeholdende hydrobromidsaltet af D-p-hydroxyphenylglycin, indstilles med alkali, fortrinsvis ammoniakvand, til pH 4-6, fortrinsvis 5,5-5,7. Den krystallinske frie aminosyre, som dannes således eller opnås ved koncentrering, fraskilles ved filtrering eller centrifugering. Det således opnåede D-p-hydroxyphenylglycin er af ca. 99 % renhed som bestemt ved optisk drejning og tyndtlagschromatografisk undersøgelse.

Hvis der ved fremgangsmåden anvendes en blanding af p-hydroxyphenylglycin-alkylestere, hydrolyseres estergruppen med vandig hydrogenbromidsyre ved en temperatur på fra omkring 100 til omkring 115°C. Hydrolysen er i det væsentlige fuldført på omkring 3 timer. De resulterende hydrobromidsalte af DL-p-hydroxyphenylglycin og D-p-hydroxyphenylglycin adskilles som beskrevet ovenfor. Der kan anvendes enhver alkylester, hvis alkyldele indeholder 1-10 carbonatomer. Methylesterne af p-hydroxyphenylglycinerne foretrækkes (fremstillet ved den metode, som er beskrevet i beskrivelsen til belgisk patent nr. 795 874).

Det er selvfølgelig også muligt at adskille D-p-hydroxyphenylglycin fra blandinger af D- og DL-p-hydroxyphenylglycin og alkylesterne deraf ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

EKSEMPEL 1

En blanding (10 g) indeholdende varierende mængder D- og DL-p-hydroxyphenylglycin (Houben-Weyl 8, 279-284, 1952) og 48 % vandig hydrogenbromidsyre (26,6 ml) blev opvarmet til 100-110°C, indtil der dannedes en opløsning. Den fik derpå lov at afkøles til 20-25°C. Det dannede krystallinske produkt blev fjernet ved filtrering og fandtes at være 90-96 % rent DL-p-hydroxyphenylglycinhydrobromid som bedømt ved optisk drejning. Det fraskilte filtrat blev behandlet med ammoniakvand til pH 5,5-5,7. Det således dannede krystallinske produkt blev isoleret ved filtrering og vasket med methanol. Undersøgelse af dette ved optisk drejning og tyndtlagschromatografi viste, at det var D-p-hydroxyphenylglycin med 98,7-99,3 % optisk og kemisk renhed. Disse resultater er sammenfattet i tabel I.

TABEL I

Separation af D-p-hydroxyphenylglycin fra DL-p-hydroxyphenylglycin ved deres hydrobromidsalte

Tilførsel				Udbytte						
Forsøg nr.	D-syre g	DL-syre g	Total g	Isoleret D-syre g	Udbytte % a	$[\alpha]_D^{25}$ (C=1, 1N HCl)	Optisk renhed %	Isoleret DL-syre-HBr, g	Udbytte % b	$[\alpha]_D^{25}$
1	9,0	1,0	10	6,76	75,1	-157°	98,7	1,51	101	-11°
2	7,5	2,5	10	4,80	64	-158°	99,3	4,00	107,7	-7°
3	5,0	5,0	10	1,43	28,6	-158°	99,3	7,31	98	-4°
Bemærkninger:										
				$\frac{\text{Mængde isoleret D-syre}}{\text{Mængde indført D-syre}} \times 100$						
				$\frac{\text{Total mængde isoleret hydrobromidsalt} \times 167}{\text{Mængde indført DL-syre} \times 248} \times 100$						

EKSEMPEL 2

En blanding (10 g) indeholdende varierende mængder D- og DL-p-hydroxyphenylglycin-methylestere (belgisk patentskrift nr. 795 874) og 48 % vandig hydrogenbromidsyre (26,5 ml) blev opvarmet til 110-115°C i omkring 3 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet til 20-25°C og derpå filtreret. Det opnåede faste stof fandtes at være DL-p-hydroxyphenylglycin med 70-87 % renhed som bestemt ved optisk drejning. Filtratets pH-værdi blev indstillet til pH 5,5-5,7 med ammoniakvand, og det resulterende krystallinske D-p-hydroxyphenylglycin blev udvundet ved filtrering. Bestemmelsen af optisk drejning og tyndtlagschromatografi på produktet viste, at det var af 96,8-98 % optisk og kemisk renhed. Disse resultater er sammenfattet i tabel II.

TABEL II

Separation af D-p-hydroxyphenylglycin fra DL-p-hydroxyphenylglycin ved hydrolyse af deres methylestere med hydrogenbromidsyre

Tilførsel				Udbytte						
Forsøg nr.	D-ester g	DL-ester g	Total g	D-syre			DL-syre HBr			
				Isoleret g	Udbytte % a	$[\alpha]_D^{25}$	Optisk renhed %	Isoleret g	Udbytte % b	$[\alpha]_D^{25}$
1	9	1	10	4,89	59	-155	97,5	1,46	106,5	-22
2	7,5	2,5	10	3,76	54	-156	98,1	3,33	97,2	-18
3	5,0	5,0	10	2,27	49,2	-154	96,8	6,71	98	-31

Bemærkninger:

$$\underline{a} \% \text{ udbytte} = \frac{\text{Mængde isoleret D-syre} \times 181}{\text{Mængde indført D-ester} \times 167} \times 100$$

$$\underline{b} \% \text{ udbytte} = \frac{\text{Total vægt isoleret hydrobromidsalt} \times 181}{\text{Vægt af indført DL-ester} \times 248} \times 100$$

P a t e n t k r a v :

Fremgangsmåde til adskillelse af D-p-hydroxyphenylglycin fra en blanding indeholdende D- og DL-p-hydroxyphenylglycin eller deres alkylestere med 1-10 carbonatomer i alkyldelen eller blandinger deraf, k e n d e t e g n e t ved, at

- (a) blandingen, der skal adskilles, sættes til et støkiometrisk overskud af en 48 pctts. vandig opløsning af hydrogenbromidsyre, fortrinsvis i et molforhold HBr/p-hydroxyphenylglycin på fra 2:1 til 4:1, hvorefter der opvarmes til 100-115°C, indtil der fremkommer en opløsning, og tilstrækkeligt længe til, at eventuel alkylester hydrolyseres fuldstændigt,
- (b) blandingen afkøles til 20-25°C, hvorved DL-p-hydroxyphenylglycin-hydrobromid udfældes, og dette skilles fra opløsningen, og
- (c) den i trin (b) opnåede opløsning af D-p-hydroxyphenylglycin-hydrobromid indstilles til en pH-værdi på 4,0-6,0 hvorefter
- (d) det i trin (c) dannede krystallinske D-p-hydroxyphenylglycin isoleres.

Fremdragne publikationer:
