



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 103/28
C 07 B 20/00



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

623 025

(21) Gesuchsnummer:	15374/76	(73) Inhaber:	Stamicarbon B.V., Geleen (NL)
(22) Anmeldungsdatum:	07.12.1976		
(30) Priorität(en):	09.12.1975 NL 7514301	(72) Erfinder:	Wilhelmus Hubertus Joseph Boesten, Sittard (NL)
(24) Patent erteilt:	15.05.1981		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.05.1981	(74) Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zum Racemisieren eines optisch aktiven Phenylglycinamids mit gegebenenfalls substituierter Phenylgruppe.

(57) Optisch aktives Phenylglycinamid mit gegebenenfalls substituierter Phenylgruppe wird durch Erwärmen in Gegenwart eines Ketons und einer Säure racemisiert. Die Säure hat eine Dissoziationskonstante kleiner als $1,8 \times 10^{-4}$.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Racemisieren eines optisch aktiven Phenylglycinamids mit gegebenenfalls substituierter Phenylgruppe durch Erhitzen des zu racemisierenden Produktes in einem Lösungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart eines Ketons und einer Säure mit einer Dissoziationskonstante von weniger als $1,8 \times 10^{-4}$ erhitzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Racemisierung bei einer Temperatur von 50 bis 100°C ausführt.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine der Phenylglycinamidmenge äquivalente Menge Säure verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Keton Aceton oder Methyläthylketon verwendet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man das Keton zugleich als Lösungsmittel benutzt.

6. Racemisiertes Phenylglycinamid mit gegebenenfalls substituierter Phenylgruppe, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Racemisieren eines optisch aktiven Phenylglycinamids, dessen Phenylgruppe durch z.B. eine Hydroxy-, Halogen-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann.

Solche Amide können durch Veresterung und Aminolyse des Esters mit Ammoniak aus der entsprechenden Aminosäure hergestellt werden. Aus dem racemisierten Amid lässt sich die entsprechende Aminosäure gegebenenfalls mittels Hydrolyse zurückgewinnen.

Ein aus L- oder D-Phenylglycinamid bestehendes Gemisch kann mit Hilfe einer optischen aktiven Säure optisch getrennt werden; dieses Verfahren ist wichtig für die Herstellung von optisch aktivem Phenylglycin.

Wenn die bei einer optischen Trennung anfallenden Antipoden nicht in derselben Menge erwünscht sind, kann man die Menge der nicht gewünschten Antipode racemisieren. Optisch aktives Phenylglycinamid kann durch Erhitzen in einem Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, Eisessig oder Diäthylelglycoldimethyläther, racemisiert werden.

Es wurde nunmehr gefunden, dass die Racemisierung von optisch aktivem Phenylglycinamid, dessen Phenylgruppe gegebenenfalls substituiert ist, beträchtlich beschleunigt werden kann. Das erfindungsgemässe Verfahren zum Racemisieren eines optisch aktiven Phenylglycinamids mit gegebenenfalls substituierter Phenylgruppe durch Erhitzen des zu racemisierenden Produktes in einem Lösungsmittel ist dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart eines Ketons und einer Säure mit einer Dissoziationskonstante von weniger als $1,8 \times 10^{-4}$ erhitzt. Die Racemisierung wird im allgemeinen bei Temperaturen von 35 bis 150°C, vorzugsweise von 50 bis 100°C, ausgeführt.

Geeignete Säuren sind z.B. Ameisensäure und Essigsäure. Im Prinzip können auch optisch aktive Säuren, z.B. optisch aktive Pyrrolidoncarbonsäure und optisch aktives N-Acetylphenylglycin, die auch für die optische Trennung von Phenylglycinamid geeignet sind, verwendet werden. Bevorzugt wird eine Säuremenge, die der Phenylglycinamidmenge äquivalent ist. Das Phenylglycinamid wird als einwertige Base betrachtet. Wenn man weniger als die äquivalente Menge benutzt, können unerwünschte Nebenreaktionen auftreten. Anwendung einer grösseren Säuremenge bietet keine Vorteile.

Bei der erfindungsgemässen Racemisierung können verschiedenartige Ketone eingesetzt werden, z.B. Aceton, Methyl-

äthylketon, Pentanone und Cyclohexanon. Die Ketonmenge kann in weiten Grenzen variieren. Eine geringe Menge, z.B. 0,1 Mol Keton je Mol Phenylglycinamid, führt bereits zum erwünschten Resultat. Wenn man eine genügend grosse Ketonmenge verwendet, kann das Keton zugleich als Lösungsmittel dienen. Als Lösungsmittel kommen weiter mehrere andere Lösungsmittel in Betracht, z.B. Wasser, Alkohole, Benzol, Toluol, Chloroform und Äthylacetat.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel I

In einem mit einem Rührwerk und einem Rückflusskühler versehenen Kolben wird eine Lösung von 1,5 g (0,01 gMol) L-Phenylglycinamid und 0,6 ml (0,01 gMol) Essigsäure in 20 ml Wasser und 80 ml Aceton unter Rühren und Rückfluss 24 Stunden gekocht (58°C).

Nach Abkühlung auf 20°C wird die Drehung dieser Lösung bestimmt; diese beträgt $[\alpha]_D^{20} = 0,3^\circ$. Die Drehung der Ausgangslösung beträgt $[\alpha]_D^{20} = 5,1^\circ$. Wenn man die Werte für die spezifische Drehung miteinander vergleicht, zeigt sich, dass 94% des L-Phenylglycinamids racemisiert sind.

Beispiel II

In einem mit einem Rührwerk und einem Rückflusskühler versehenen Kolben wird eine Lösung von 1,5 g (0,01 gMol) L-Phenylglycinamid und 0,4 ml (0,011 gMol) Ameisensäure in 50 ml Methyläthylketon und 10 ml Wasser 20 Stunden unter Rückfluss gekocht (80°C).

Nach Abkühlung auf 20°C beträgt die Drehung dieser Lösung $[\alpha]_D^{20} = 0,9^\circ$.

Die spezifische Drehung der Ausgangslösung ist $[\alpha]_D^{20} = 7,7^\circ$.

Wenn man die Werte für die Drehung miteinander vergleicht, zeigt sich, dass 88% des L-Phenylglycinamids racemisiert sind.

Beispiel III

In einem mit einem Rührwerk und einem Rückflusskühler versehenen Kolben wird eine Lösung von 1,5 g (0,01 gMol) L-Phenylglycinamid und 0,6 ml (0,01 gMol) Essigsäure in einem Gemisch von 50 ml Methanol und 0,45 ml (0,005 gMol) Methyläthylketon 6 Stunden unter Rückfluss bei 60°C gekocht.

Nach Abkühlung auf 20°C wird die Drehung der erhaltenen Lösung gemessen, diese beträgt $[\alpha]_D^{20} = 5,05^\circ$.

Die Drehung der Ausgangslösung beträgt $[\alpha]_D^{20} = 8,90^\circ$.

Wenn man die Werte für die Drehung miteinander vergleicht, zeigt sich, dass 48% des L-Phenylglycinamids racemisiert sind.

Vergleichsbeispiel

Beispiel III wird wiederholt, diesmal jedoch ohne Zusatz von Methyläthylketon.

Die Drehung der betreffenden Lösung beträgt nach 6stündiger Siedezeit: $[\alpha]_D^{20} = 8,40^\circ$.

Wenn man die Werte für die Drehung miteinander vergleicht, zeigt sich, dass nur 6% des L-Phenylglycinamids racemisiert sind.

Beispiel IV

In einem mit einem Rührwerk und einem Rückflusskühler versehenen Kolben werden 4,5 g L-Phenylglycinamid und 3,9 g D-2-Pyrrolidon-5-carbonsäure in 200 ml Methanol und 10 ml Aceton 25 Stunden lang unter ständigem Rühren auf Siedetemperatur erhitzt.

Nach Abkühlung auf 20°C werden 3 ml konzentrierte Salzsäure (35 Gew.-%) beigegeben. Anschliessend wird das

Reaktionsgemisch bei 30°C unter Vakuum (12 mm Hg) zu einer Menge von 40 ml konzentriert. Das dabei anfallende DL-Phenylglycinamid·HCl wird abfiltriert und auf dem Filter mit 5 ml Methanol gewaschen. Das so erhaltene Salz hat nach Trocknung ein Gewicht von 4,4 g.

Die spezifische Drehung dieses Salzes beträgt $[\alpha]_D^{20} = + 0,4^\circ$ ($c = 0,8$; Wasser).

Nach Beilstein 14, III, S. 1189 beträgt die spezifische Drehung von L-Phenylglycinamid·HCl $[\alpha]_D^{20} = + 100,8^\circ$ ($c = 0,8$; Wasser).