

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 791561 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 791561

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.05.1979**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.05.1979**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

16.05.1978 IT 23446_A/78

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Chimica Bulciago S.r.l., Strada Briantea, Bulciago (Como) Italy, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Maggi, Rodolfo, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

2 •Maggi, Gian Piero, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

3 •Marcon, Giuliano, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Ruska & Co Oy, Runeberginkatu 5, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä - aminohappojen klooraamiseksi.

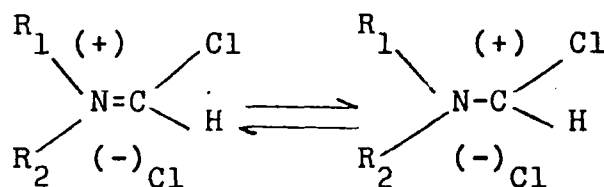
Förfarande för klorering av - aminosyror.

Chimica Bulciago S.r.l.

Menetelmä α -aminohappojen klooraamiseksi -
Förfarande för klorering av α -aminosyror

Yhteenveto

On selitetty menetelmä α -aminohappojen karboksyyli-ryhmän klooraamiseksi, jolloin aminohappo (esim. p-hydroksi-fenyyli-glysiini) suspentoidaan vedettömään liuottimeen, kuten dioksaaniin ja käsitellään seuraavan kaavan mukaisella kloorausaineella:



HCl ylimäärin läsnäollessa. Sopivin kloorausaine on kloorimetyleeni-dimetyyliammoniumkloridi.

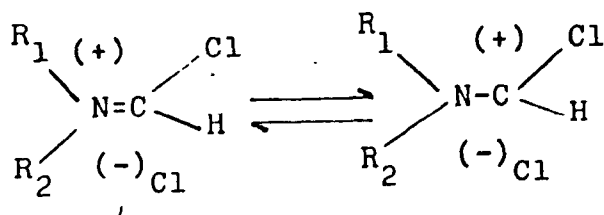
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä α -aminohappojen ja erityisesti p-hydroksi-fenyyli-glysiinin karboksyyli-ryhmän klooraamiseksi.

P-hydroksi-fenyyli-glysiinin kloridi on välituote, jota käytetään puolisynteettisten, laajalti käytettyjen antibioottien, kuten amoksisiliinin synteesissä.

α -aminohappojen karboksyyli-ryhmän klooraus tavallisilla kloorausaineilla, kuten PCl_5 :llä, PCl_3 :lla, SOCl_2 :lla jne aiheuttaa usein vaikeuksia, johtuen sekä steerisistä esteistä että erilaisten substituenttien läsnäolosta. Aminohappojen, jotka ovat vaikeasti kloorattavissa, joukossa on p-hydroksi-fenyyli, glysiini, koska esimerkiksi hydroksyyli-ryhmän läsnäolo benseenisubstituentissa häiritsee huomattavasti happokloridin muodostumista.

Erilaisten yritysten joukossa, joita on tehty kloorauksen suorittamiseksi p-OH-fenyyli-glysiinin karboksyyli-ryhmässä, tietyn asteista menestystä on saavutettu menetelmällä, joka perustuu fosgeenin käyttöön kloorausaineena. Tällainen menetelmä, joka on selitetty US-patenttijulkaisussa 3 925 418 sekä julkaisussa Helv. Chimica Acta, 1956, sivut 1525-1526, kirj. Brenner ja Photaki, on varsin monimutkainen, koska se perustuu syklisen anhydridin valmistukseen ja myöhemmin sen renkaan avaamiseen kaasumaisella kloorivedyllä. Vaikka saadut saannot ovat hyväksyttäviä, fosgeenin käyttö kohottaa huomattavasti valmistusongelmia, johtuen tunnetuista vaaroista, jotka liittyvät mainittuun reagoivaan aineeseen.

Tutkimustensa kuluessa, jotka on tarkoitettu α -aminohappojen kloridien saamiseen, keksijät ovat suunnanneet huomionsa miedompiin kloorausaineisiin, jotka eivät aikaansaa reaktiota tuotteilla, joilla on vaaralliset kemialliset ominaisuudet. Sopivimpien kloorausaineiden on todettu olevan tyyppiä:



ja erityisesti kloorimetyyleeni-dimetyyliammoniumkloridi ($R_1=R_2=\text{CH}_3$).

Tämä aine, jota pidetään myöskin dimetyyli-kloroformiminiumkloridina ja joka on jo tunnettu kirjallisuudessa ja käytetty alkoholihydroksyyli-ryhmien kloorauksessa (ks. esimerkiksi D. Hepburn ja H. Hudson, Chemistry and Industry, 1974, sivut 664-665), on odottamatta osoittautunut olevan kloorausaine p-hydroksi-fenyyli-glysiinille miedoissa olosuhteissa.

Kloorimetyleeni-dimetyyliammoniumkloridi valmistetaan saattamalla ehdottomasti vedettömissä olosuhteissa jokin standardikloorausaine, kuten PCl_5 , SOCl_2 , COCl_2 jne. reagoimaan dimetyyliformamidin ylimäärän kanssa. Tuloksena oleva kiteinen sakka pestään vedettömällä liuottimella, kuten dioksaanilla ja saadaan valkoinen, erittäin hygroskooppinen kiinteä aine. Tämän reagoivan aineen valmistusta on selitetty esimerkiksi julkaisussa Angew. Chem. (Intern.) 12, 1973, sivu 323 ja Helv. Chimica Acta, 42, 1959, sivut 1653-1658, kirj. Boshard et al.

P-hydroksi-fenyyli-glysiinin klooraus suoritetaan suspendoimalla viimeksi mainittu dioksaaniin ympäristön lämpötilassa, kyllästämällä seos vedettömällä kloorivedyllä p-hydroksi-fenyyli-glysiinin hydrokloridin muodostamiseksi solvaattina, käsittelemällä säädettävissä lämpötilaolosuhteissa näin saatu seos kloorimetyleeni-dimetyyliammoniumkloridilla ja ymppäämällä suodattamalla saatu kiteinen sakka.

Kuten jo on mainittu, edellä selitetty menetelmä soveltuu myöskin muiden aminohappojen, kuten esimerkiksi D(-)- α -fenyyli-glysiinin asyylikloridien valmistukseen.

P-hydroksi-fenyyli-glysiinin dispergoimisaineena käytetyn dioksaanin tehtävänä ei ole ainoastaan panna kokoon haluttu suspensio, vaan myöskin stabiloida tuote muodostamalla solvaatti suhteessa yksi mooli dioksaania kahta moolia p-hydroksi-fenyyli-glysiiniä kohti.

Tätä keksintöä selitetään nyt yksityiskohtaisemmin kahden sovellutus-esimerkin avulla, jotka on tarkoitettu havainnollistamaan, ~~mutta ei rajoittamaan keksintöä.~~

Esimerkki 1

Kloorimetyleeni-dimetyyliammoniumkloridin valmistus

1200 cm³ (16,5 moolia) dimetyyliformamidia pantiin sekoittimella, lämpömittarilla ja termostaattikylvyllä varustettuun pulloon ja samalla

kun lämpötila pidettiin 20°C :ssa, lisättiin sekoittaen yhden tunnin aikana 400 g (1,92 moolia) PCl_5 . Saatu liuos kuumennettiin varovasti lämpötilaan 40°C , kunnes kiteytyminen alkoi ja jäähdytettiin lämpötilaan 0°C yhden tunnin aikana. Muodostunut sakka suodatettiin ja pestiin 500 cm^3 :llä eetteriä vedettömän typen alaisena.

Saatiin 500 g höyrytuotetta, joka identifioitiin kloorimetyyleeni-dimetyyliammoniumkloridiksi, jonka tiitteri on 76,6 % (1,8 moolia) höyrymassan suhteen.

Esimerkki 2

P-hydroksi-fenyyli-glysiinikloridin hydrokloridin valmistus solvaattina dioksaanissa.

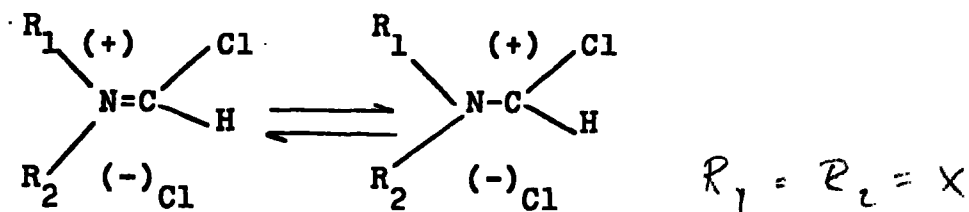
50 g (0,3 moolia) vedetöntä D(-)p-hydroksi-fenyyli-glysiiniä ja 400 cm^3 vedetöntä dioksaania, jonka vesipitoisuus oli alle 0,02 %, määrätynä Karl Fischer -testillä, panostettiin sekoittimella, lämpömittarilla ja jäähdyttävällä termostaattikylvyllä varustettuun pulloon ja tuloksena oleva suspensio kyllästettiin 15°C :ssa kaasumaisella HCl. Sitten lisättiin 50 g (0,39 moolia) esimerkin 1 mukaan saatua kloorimetyyleeni-dimetyyliammoniumkloridia (100 %). Eksotermisen reaktion annettiin tapahtua lämpötilaan 20°C , jolloin saatiin kirkas liuos, jota pidettiin 2 tuntia 20°C :ssa. 500 mg:n ympäyskiteitä lisäyksen jälkeen seoksen annettiin kiteytyä ympäristön lämpötilassa 24 tunnin aikana.

Muodostunut sakka suodatettiin, pestiin 200 cm^3 :llä CH_2Cl_2 ja kuivatettiin tyhjässä 30°C :ssa. Tällöin saatiin 50 g (0,18 moolia) p-hydroksi-fenyyli-glysiinikloridin hydrokloridia solvatoitussa muodossa, jonka tiitteri oli 82 % (teoreettisesti = 83,4 %), I.R. spektri standardin mukainen ja ominaiskiertyminen $[\alpha]_D = -97,5^{\circ}$.

Patenttivaatimukset

p-hydroksi-fenyyli-glysiinikloridin hydrokloridi

1. Menetelmä α -aminohappojen karboksyyli-ryhmän klooraamiseksi, t u n n e t t u siitä, että mainittu aminohappo suspentoidaan vedettömään liuottimeen ja käsitellään seuraavaa tyyppiä olevilla kloorausaineilla:



2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittuna kloorausaineena on kloorimetyleeni-dimetyyli-ammonium-kloridi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittuna α -aminohappona on p-hydroksi-fenyyli-glysiini.

4. Patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittuna vedettömänä liuottimena on dioksaani.

5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vedetöntä kloorivetyä käytetään lisäksi riittävässä määrässä aminohappojen mainitun suspension kyllästämiseksi.

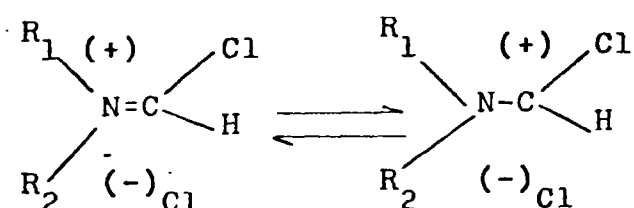
6. P-hydroksi-fenyyli-glysiinikloridi solvaattina dioksaanissa, tunnettu siitä, että se on valmistettu pääasiallisesti selitetyllä ja esimerkeissä havainnollistetulla tavalla.

pl 10 §

PM 20 §

PATENTKRAV

1. Förfarande för klorering av karboxylgruppen i en α -aminosyra, k ä n n e t e c k n a t därav, att α -aminosyran suspenderas i ett vattenfritt lösningsmedel och behandlas med kloreringsmedel av typen:



2. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att kloreringsmedlet utgöres av klormetylen-dimetylammoniumklorid.

3. Förfarande enligt krav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att α -aminosyran utgöres av p-hydroxi-fenyl-glycin.

4. Förfarande enligt krav 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att det vattenfria lösningsmedlet utgöres av dioxan.

5. Förfarande enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a t därav, att vattenfri väteklorid dessutom användes i en mängd tillräcklig för att mätta suspensionen av aminosyror.