



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148708 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **5534/76**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 C 103/28**

(22) Indleveringsdag: **09 dec 1976**

C 07 C 102/00

(41) Alm. tilgængelig: **10 jun 1977**

(44) Fremlagt: **09 sep 1985**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **09 dec 1975 NL 7514301**

(71) Ansøger: ***STAMICARBON B.V.; P.O. Box 10, Geleen, NL.**

(72) Opfinder: **Wilhelmus Hubertus Joseph *Boesten; Limbrichterstraat 67, Sittard, NL.**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) **Fremgangsmåde til racemisering af et optisk aktivt phenylglycinamid med eller uden substitueret phenylgruppe**

DK 148708 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til racemisering af et optisk aktivt phenylglycinamid, hvis phenylgruppe kan være substitueret f.eks. med en hydroxy-, halogen-, nitro- eller aminogruppe, hvorved forbindelsen, der skal racemiseres, opvarmes i et opløsningsmiddel.

Eventuelt i phenylgruppen substituerede, optisk aktive phenylglycinamider kan fremstilles ud fra den tilsvarende aminosyre ved forestring og aminolyse af esteren med ammoniak. Af det racemicerede amid kan den tilsvarende aminosyre eventuelt genvindes ved hjælp af hydrolyse.

Ifølge ansøgernes senere offentliggjorte tyske patentansøgnings 25 47 548 og 26 47 666 kan en af L- og D-phenylglycinamid bestående blanding spaltes optisk ved hjælp af en optisk aktiv syre. Denne fremgangsmåde er vigtig for fremstil-

lingen af optisk aktivt phenylglycin.

5 Når de ved en optisk separation resulterende antipoder ikke ønskes i den samme mængde, kan man racemisere en del af den ikke ønskede antipode. Ifølge de ovennævnte senere offentliggjorte patentansøgninger kan optisk aktivt phenylglycinamid racemiseres ved opvarmning i et opløsningsmiddel som f.eks. vand, iseddike eller diethylenglycoldimethylether.

10 Det har vist sig, at racemiseringen af optisk aktivt phenylglycinamid, hvis phenylgruppe eventuelt er substitueret, kan accelereres betydeligt. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til racemisering af et optisk aktivt phenylglycinamid med eller uden substitueret phenylgruppe ved opvarmning af forbindelsen,
15 der skal racemiseres, i et opløsningsmiddel er ejendommelig ved, at der opvarmes til en temperatur mellem 35 og 150°C i nærværelse af en mættet alifatisk keton og en syre med en dissociationskonstant på under $1,8 \times 10^{-4}$, hvorhos syren anvendes i mindst den ækvivalente mængde i forhold til phenylglycinamidet. Racemiseringen sker fortrinsvis ved temperatu-
20 rer på 50-100°C.

Egnede syrer er f.eks. myresyre og eddikesyre. I princippet kan også optisk aktive syrer, f.eks. optisk aktiv
25 pyrrolidoncarboxylsyre og optisk aktivt N-acetylphenylglycin finde anvendelse. Når der anvendes mindre end den ækvivalente mængde syre kan der optræde uønskede bireaktioner. Anvendelsen af en større syremængde medfører ingen fordele.

30 Ved racemiseringen ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan der anvendes forskellige ketoner, f.eks. acetone, methylethylketon, pentanoner og cyklohexanon. Ketonmængden kan varieres inden for vide grænser. En ringe mængde, f.eks. 0,1 mol keton
35 pr. mol phenylglycinamid, fører allerede til det ønskede resultat. Når man anvender en tilstrækkelig stor ketonmængde, kan ketonet ligeledes tjene som opløsningsmiddel. Som opløsningsmidler kommer desuden flere andre opløsningsmidler i betragtning, f.eks. vand, alkoholer, benzen, toluen, chloroform
40 og ethylacetat.

Frengangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel I

5

I en med omrører og tilbagesvaler forsynet kolbe opvarmes (58°C) en opløsning af 1,5 g (0,01 g/mol) L-phenylglycinamid og 0,6 ml (0,01 g/mol) eddikesyre i 20 ml vand og 80 ml acetone under omrøring og tilbagesvaling i 24 timer.

10

Efter afkøling til 20°C bestemmes denne opløsnings drejning; den er $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0,3^{\circ}$. Udgangsopløsningens drejning er $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 5,1^{\circ}$. Når man sammenligner værdierne for den specifikke drejning med hinanden, viser det sig, at 94% af L-phenylglycinamidet er racemiseret.

15

Eksempel II

20

I en med omrører og tilbagesvaler forsynet kolbe opvarmes (80°C) en opløsning af 1,5 g (0,01 g/mol) L-phenylglycinamid og 0,4 ml (0,011 g/mol) myresyre i 50 ml methylethylketon og 10 ml vand i 20 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling til 20°C er denne opløsnings drejning $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0,9^{\circ}$.

25

Udgangsopløsningens specifikke drejning er $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 7,7^{\circ}$. Når man sammenligner værdierne for drejningerne med hinanden, viser det sig, at 88% af L-phenylglycinamidet er racemiseret.

Eksempel III

30

I en med omrører og tilbagesvaler forsynet kolbe opvarmes en opløsning af 1,5 g (0,01 g/mol) L-phenylglycinamid og 0,6 ml (0,01 g/mol) eddikesyre i en blanding af 50 ml methanol og 0,45 ml (0,005 g/mol) methylethylketon i 6 timer under tilbagesvaling ved 60°C .

35

Efter afkøling til 20°C måles den resulterende opløsnings drejning til at være $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 5,05^{\circ}$.

Udgangsopløsningens drejning er $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 8,90^{\circ}$.

Når man sammenligner drejningsværdierne med hinanden, viser det sig, at 48% af L-phenylglycinamidet er racemiseret.

40

Sammenligningseksempel

Eksempel III gentages, denne gang dog uden tilsætning af methyl-ethylketon.

Den pågældende opløsnings drejning er efter 6 timers opvarmning:
5 $[\alpha]_D^{20} = 8,40^\circ$.

Når man sammenligner drejningsværdierne med hinanden, viser det sig, at kun 6% af L-phenylglycinamidet er racemiseret.

10 Eksempel IV

I en med omrører og tilbagesvaler forsynet kolbe opvarmes 4,5 g L-phenylglycinamid og 3,9 g D-2-pyrrolidon-5-carboxylsyre i 200 ml methanol og 10 ml acetone i 25 timer under konstant omrøring til kogetemperaturen.
15

Efter afkøling til 20°C tilsættes 3 ml koncentreret saltsyre (35 vægt%). Derpå koncentrerer reaktionsblandingen ved 30°C under vakuum (12 mm Hg) til en mængde på 40 ml. De derved opnåede DL-phenylglycinamid, HCl filtreres fra og vaskes på filteret med 5 ml methanol. Det således opnåede salt vejer efter tørring 4,4 g.
20

Dette salts specifikke drejning er $[\alpha]_D^{20} = +0,4^\circ$ ($c = 0,8$; vand). Ifølge Beilstein 14, III, side 1189 er den specifikke drejning af L-phenylglycinamid, HCl $[\alpha]_D^{20} = +100,8^\circ$ ($c = 0,8$; vand).
25

P a t e n t k r a v

30 1. Fremgangsmåde til racemisering af et optisk aktivt phenylglycinamid med eller uden substitueret phenylgruppe, hvorved forbindelsen, der skal racemiseres, opvarmes i et opløsningsmiddel, k e n d e t e g n e t ved, at der opvarmes til en temperatur mellem 35°C og 150°C i nærværelse af en mættet alifatisk keton og
35 en syre med en dissociationskonstant på under $1,8 \times 10^{-4}$, hvorhos syren anvendes i mindst den ækvivalente mængde i forhold til phenylglycinamidet.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at racemiseringen udføres ved en temperatur på 50-100°C.

5 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1-2, k e n d e t e g n e t ved,
at man anvender syren og phenylglycinamidet i ækvivalente
mængder.

10 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1-3, k e n d e t e g n e t ved,
at man som keton anvender acetone eller methylethylketon.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1-4, k e n d e t e g n e t ved,
at man anvender ketonen som opløsningsmiddel.

Fremdragne publikationer:

SE fremlæggesesskrift nr. 419080.