



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203200
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 07 08 78

(21) (PV 5160-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 08 77
(P 27 35 834.5)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 101/06
C 07 B 19/00

(72)

Autor vynálezu

CHAE YUNG BOG dr. a
KIM DAE WHANG, SEOUL (Jižní Korea)

(73)

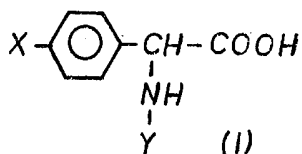
Majitel patentu

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/MAIN (NSR)

(54) Způsob výroby soli

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby soli, sestávající z optického isomeru sloučeniny obecného vzorce I,



v němž

X znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alifatickou acyloxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y znamená alifatickou acylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a optického isomeru 2-aminobutanolu.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se suspenze racemické sloučeniny vzorce I v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku zahrívá spolu s optickým isomerem 2-aminobutanolu až do rozpuštění, načež se směs diastereomerních solí rozdělí frakční krystalizací.

Opticky aktivní sloučeniny uvedeného vzorce se používají jako výchozí látky pro přípravu polosyntetických antibiotik cefalosporinového nebo penicilinového typu, například ampicilinu nebo amoxycilinu.

2

Vynález se týká nového způsobu výroby opticky aktivních sloučenin shora uvedeného vzorce za použití opticky aktivního 2-aminobutanolu.

Při známém způsobu dělení sloučenin na optické isomery shora uvedeného vzorce se používá opticky aktivních přirozených aminů, jako cinchonidinu nebo dehydroabietylaminu.

Tyto přírodní aminy jsou však velmi drahé a výtěžky dělení jsou nízké. K tomu nutno připočítat ještě další nevýhodu, která spočívá v tom, že opětovná regenerace těchto přírodně se vyskytujících aminů za účelem dalšího upotřebení je omezena, neboť část těchto aminů se rozloží během postupu dělení, který se provádí za vysokých teplot.

Podle vynálezu se aminoskupina aminokyseliny nebo jejího derivátu substituuje, aby se zvýšila acidita aminokyseliny. Tyto deriváty aminokyselin tvoří s 2-aminobutanolem snáze odpovídající soli než samotné aminokyseliny. Tyto soli se obecně připravují ve vodě nebo v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně v methanolu, ethanolu nebo isopropylalkoholu, přičemž jedna z obou solí se vysráží. Z racemické sloučeniny vzorce I a opticky aktivního 2-aminobutanolu se mohou tvořit takovéto soli.

Způsob podle vynálezu je výhodnější než známý postup neboť optická čistota dosažená postupem podle vynálezu je vyšší než 99 % a podle vynálezu se dosahují vyšší výtěžky.

Deriváty aminokyseliny se popřípadě přemění na aminokyseliny nebo na aminokyselinu, která je substituována buď ještě na aminoskupině nebo na fenylovém kruhu.

Vynález objasňují následující příklady provedení:

Příklad 1

Sůl (—)-N,O-diacetyl-4-hydroxyfenylglycinu a (—)-2-aminobutanolu.

K suspenzi (±)-diacetyl-4-hydroxyfenylglycinu (47,5 g) ve 400 ml ethanolu se přidá (—)-2-aminobutanolu (18 g) za míchání. Reakční směs se pozvolna zahřívá až k rozpuštění, načež se ochladí na teplotu místnosti a ponechá se 2 hodiny v klidu, aby se dokončilo vyloučení soli. Sůl se oddělí filtrací a získá se surový produkt (30 g). Překrystalováním z 80 ml ethanolu se

získá čistá sůl (—)-N,O-diacetyl-4-hydroxyfenylglycinu a (—)-2-aminobutanolu. Teplota tání 168 až 170 °C, $[\alpha]_D^{25} = -126^\circ$ (c = 2, H₂O).

(—)-4-Hydroxyfenylglycin

Sůl získaná podle shora uvedeného postupu se známým způsobem nechá reagovat, aby se získal (—)-4-hydroxyfenylglycin s optickou čistotou $[\alpha]_D^{25} = -159^\circ$ (c = 2, 1 N HCl)} větší než 99 %.

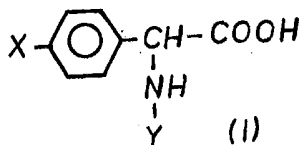
Příklad 2

Sůl (—)-N-acetyl-4-methoxyfenylglycinu s (—)-2-aminobutanolem.

K suspenzi (±)-N-acetyl-4-methoxyfenylglycinu (4,46 g) v 15 ml absolutního methanolu se přidá (—)-2-aminobutanol (1,8 g). Postupuje se jako v příkladu 1 a získá se surová sůl (3,1 g) (—)-N-acetyl-4-methoxyfenylglycinu s (—)-2-aminobutanolem. Čistá sůl se získá překrystalováním z 5 ml absolutního methanolu. Výtěžek 2,5 g (tj. 80 %), $[\alpha]_D^{25} = -107^\circ$ (c = 2, H₂O).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby soli, sestávající z optického isomeru sloučeniny obecného vzorce I,



v němž

X znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alifatickou acyloxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y znamená alifatickou acylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a optického isomeru 2-aminobutanolu, vyznačující se tím, že se suspenze racemické sloučeniny vzorce I v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku zahřívá spolu s optickým isomerem 2-aminobutanolu až do rozpouštění, načež se směs diastereomerních solí rozdělí frakční krystalizací.