

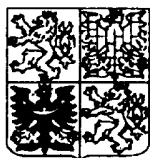
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 920

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **417-91**

(22) Přihlášeno: 18. 02. 91

(30) Právo přednosti:
16. 02. 90 NL 90/9000387

(40) Zveřejněno: 15. 09. 91

(47) Uděleno: 15. 03. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15. 05. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 231/16

C 07 C 237/20

C 07 C 23/20

C 07 B 55/00

(73) Majitel patentu:
STAMICARBON B.V., Geleen, NL;

(72) Původce vynálezu:
Boesten Wilhelmus Hubertus Joseph,
Sittard, NL;

(54) Název vynálezu:
**Způsob přípravy opticky aktivních amidů
aminokyselin**

(57) Anotace:
Způsob racemizace opticky aktivních amidů aminokyselin reakcí buďto opticky aktivního amidu aminokyseliny a 0,5 až 4 ekvivalentů aldehydu, vztaženo na množství opticky aktivního amidu aminokyseliny, s karboxylovou kyselinou s hodnotou pKa v rozmezí od 3 do 5 v přítomnosti rozpouštědla, nebo opticky aktivního amidu aminokyseliny ve formě Schiffovy báze a 1 ekvivalentu vody, vztaženo na množství Schiffovy báze opticky aktivního amidu aminokyseliny, s karboxylovou kyselinou s hodnotou pKa v rozmezí od 3 do 5 v přítomnosti rozpouštědla, jehož podstata spočívá v tom, že se do reakční směsi přidává nadekvivalentní množství vody v případě, že se použije Schiffovy báze, nebo 0,1 až 4 ekvivalenty vody, vztaženo na množství amidu aminokyseliny, v případě, že se použije tato výchozí látka.

CZ 280 920 B6

Způsob racemizace opticky aktivních amidů aminokyselin

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu racemizace opticky aktivních amidů aminokyselin, při kterém se do reakce uvádí amid aminokyseliny s karboxylovou kyselinou v přítomnosti rozpouštědla a aldehydu.

Dosavadní stav techniky

Pokud se týče dosavadního stavu techniky, potom je možno uvést patent Spojených států amerických č. 4 072 698, ve kterém se popisuje postup, při kterém se opticky čisté nitrily, amidy nebo Schiffovy báze, odvozené od nitrilů nebo amidů, připraví za použití opticky aktivních kyselin v přítomnosti ketonu nebo aldehydu. Postup popisovaný v tomto patentu je ale zejména zaměřen na přípravu opticky čistých nitrilů, zejména 2-amino-2- (případně p-substituovaných) -fenylacetonitrilů, za použití opticky čisté kyseliny vinné a ketonu. Při provádění tohoto postupu implicitně dochází k racemizaci nežádoucího enantiomeru.

Ovšem výtěžek soli nitrilu a kyseliny vinné, který je uváděn v příkladech, obsažených v popisné části tohoto patentu, je relativně malý, to znamená, že tento výtěžek není vyšší než 85 %. Pokud se týče amidů aminokyselin a Schiffových bází, potom je třeba v tomto směru poznamenat že se zde neuvádí žádné experimentální výsledky, ani nejsou v tomto patentu nárokovány žádné postupy přípravy, využívající tyto uvedené sloučeniny jako výchozí látky.

K racemizaci dochází například při provádění asymetrické transformace, jak je to popisováno například v publikaci "Enantiomers, Racemates and Resolutions, Jean Jaques, André Collet, Samuel H. Wilen; John Wiley & Sons, New York (1981, str. 369 ff".

Z patentu Spojených států amerických č. 4 094 904 je znám způsob racemizace opticky aktivního fenylglycinamidu, při kterém se opticky aktivní fenylglycinamid zpracovává kyselinou v přítomnosti ketonů. Ovšem reakční doba, potřebná k provedení tohoto postupu, je velice dlouhá, mnohem delší než je reakční doba, potřebná k provádění postupu podle předmětného vynálezu.

Podstata vynálezu

Cílem uvedeného vynálezu je navrhnout postup dosažení rychlé racemizace opticky aktivních amidů aminokyselin, aniž by docházelo k nějakým významnějším ztrátám, přičemž by při tomto postupu bylo dosahováno vysokého výtěžku amidu aminokyseliny nebo soli amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny.

Předmětný vynález se týká způsobu racemizace opticky aktivních amidů aminokyselin, jako je například fenylglycinamid, alaninamid, methioninamid a chlorfenylglycinamid, reakcí:

- opticky aktivního amidu aminokyseliny a 0,5 - 4 ekvivalentů aldehydu ze skupiny aromatických a alifatických aldehydů, vztaženo na množství opticky aktivního amidu aminokyseliny,

s karboxylovou kyselinou s hodnotou pKa v rozmezí od 3 do 5 v přítomnosti rozpouštědla, nebo

- opticky aktivního amidu aminokyseliny ve formě Schiffovy báze a 1 ekvivalentu vody, vztaženo na množství Schiffovy báze opticky aktivního amidu aminokyseliny, s karboxylovou kyselinou s hodnotou pKa v rozmezí od 3 do 5 v přítomnosti rozpouštědla, přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se do reakční směsi přidává nadekvivalentní množství vody v případě, že se použije Schiffovy báze nebo 0,1 až 4 ekvivalenty vody, vztaženo na množství amidu aminokyseliny, v případě, že se použije tato výchozí látka.

Ve výhodném provedení tohoto postupu se voda přidává na počátku reakce.

Reakční směs se podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu udržuje na teplotě v rozmezí od 75 do 100 C.

Uvedeným amidem aminokyseliny je ve výhodném provedení podle vynálezu fenylglycinamid, alaninamid, metioninamid nebo o-chlorfenylglycinamid.

Ve výhodném provedení se v následující fázi takto vzniklá sůl racemizovaného amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny oděluje.

Při provádění postupu podle uvedeného vynálezu bylo zjištěno, že jestliže se vychází z amidu aminokyseliny a aldehydu jako výchozích látek a jestliže se použije nedostatečného množství aldehydu, nebo jestliže se vůbec nepoužije přídavku vody, potom se dosáhne pouze špatného stupně racemizace. Výše uvedeným nedostatečným množstvím aldehydu nebo nepoužitím přídavku vody se míní to, že se například použije méně než 0,01 ekvivalentu vzhledem k použitému amidu, který se přidává do reakční směsi, přičemž jak již bylo uvedeno, je v těchto případech dosahovaný výtěžek reakce malý. I když postup podle vynálezu není možno omezovat na nějaká teoretická zdůvodnění, resp. teoretické zdůvodnění není pro prokázání účinku postupu podle vynálezu rozhodující, předpokládá se, že vzhledem k přítomnosti vody dochází při provádění tohoto postupu k menšímu počtu vedlejších reakcí, takže jsou tím i nižší ztráty. Při praktickém provádění postupu podle uvedeného vynálezu se obvykle používá 0,1 až 4 ekvivalentů vody vzhledem k množství použitého amidu aminokyseliny, přičemž ve výhodném provedení se používá 0,5 až 3 ekvivalentů této vody.

Podle uvedeného vynálezu bylo zcela neočekávatelně zjištěno, že jestliže je v reakčním prostředí přítomna voda, potom racemizační proces probíhá s vysokým výtěžkem při dobrém stupni racemizace. Tato skutečnost je naprosto překvapující z toho důvodu, že uvedená racemizace probíhá přes tvorbu a racemizaci Schiffovy báze, přičemž tvorba této Schiffovy báze je inhibována přítomností vody. Kromě toho se podle dosavadního stavu techniky všeobecně předpokládalo, že přítomnost vody má negativní účinek na ustanovování rovnováhy při tvorbě této Schiffovy báze, přičemž vzhledem k této skutečnosti je možno očekávat zpoždování průběhu racemizace. Kromě toho je nutno uvést, že voda zvyšuje rozpustnost uvedené diastereoisomerní soli, která se tvoří během reakce jako me-

ziprodukt, takže se získává menší množství soli v pevné formě, což znamená, že je možno očekávat nižší výtěžek.

V postupu racemizace opticky aktivních amidů aminokyselin podle uvedeného vynálezu se používají aldehydy, přičemž těmito aldehydy jsou například aromatické aldehydy, jako je například benzaldehyd, anisaldehyd, o-nitrobenzaldehyd, p-nitrobenzaldehyd nebo m-nitrobenzaldehyd, dále o-chlorbenzaldehyd, p-chlorbenzaldehyd nebo m-chlorbenzaldehyd, nebo to mohou být alifatické aldehydy, jako jsou například isobutyraldehyd nebo isovaleraldehyd. Množství aldehydu, které se přidává do reakční směsi, se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 4,0 ekvivalentů, vztaženo na množství amidu aminokyseliny, přičemž ve výhodném provedení se používá množství v rozmezí od 1 do 2 ekvivalentů.

Místo opticky aktivního amidu aminokyseliny a aldehydu je možno jako výchozího materiálu pro přípravu racemické směsi amidu L-aminokyseliny a D-aminokyseliny rovněž použít odpovídající opticky aktivní Schiffovy báze. V tomto případě není nutné používat nezbytného množství zvláště přidávaného aldehydu. Za účelem dosažení optimálního výtěžku soli amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny je třeba v tomto provedení do reakční směsi přidávat přinejmenším ekvimolární množství vody vzhledem k množství použitých Schiffovy báze.

Množství vody, které se používá v postupu podle uvedeného vynálezu, se může pohybovat ve velmi širokém rozsahu, což závisí na zvoleném amidu aminokyseliny, přičemž toto množství může každý odborník, pracující v daném oboru, snadno stanovit. Všeobecně je možno uvést, že toto množství se pohybuje v rozmezí od 0,1 ekvivalentu do 4 ekvivalentů, vzhledem k množství použitého amidu aminokyseliny, přičemž ve výhodném provedení postupu podle vynálezu je toto množství v rozmezí od 0,5 do 3 ekvivalentů.

Při provádění postupu podle vynálezu nehraje žádnou roli to, zda je voda přidávána k reakční směsi na počátku reakce nebo v průběhu procesu konverze. Tuto vodu je možno přidávat jakýmkoliv vhodným a přijatelným způsobem, například je možno tuto vodu přidávat jako ředidlo použitých reakčních složek nebo jako rozpouštědlo. Ve výhodném provedení tohoto postupu podle vynálezu se ale tato voda v dostatečném uvedeném množství přidává před provedením reakce.

Při provádění postupu podle uvedeného vynálezu se používá, jak již bylo uvedeno, karboxylová kyselina. Síla této kyseliny (neboli hodnota pKa) se pohybuje všeobecně v rozmezí od 3 do 5. Jako příklad této vhodné karboxylové kyseliny, která se používá při provádění tohoto postupu, je možno uvést kyselinu octovou, kyselinu mandlovou, kyselinu propionovou, kyselinu benzoovou a kyselinu 2-pyrrolidon-5-karboxylovou.

Množství použité karboxylové kyseliny, která se použije při provádění postupu podle vynálezu, se pohybuje v širokém rozmezí. Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se použije přebytek karboxylové kyseliny.

K provedení této výše uvedené racemizace podle vynálezu se používají rozpouštědla, přičemž mezi vhodná rozpouštědla patří

například takové uhlovodíky, jako jsou cyklohexan, heptan a oktan, dále aromatické uhlovodíky, jako jsou například toluen, xylen a benzen, dále ethery, jako jsou například methyl-terc.-butylether, dioxan, tetrahydrofuran a anisol, dále estery, jako jsou například butylacetát a ethylacetát, dále ketony, jako jsou například aceton, butanon, methylisobutylketon, dále karboxylové kyseliny, aldehydy nebo směsi výše uvedených látek.

Předpokládá se jako samozřejmé, že pro provedení tohoto postupu podle vynálezu je třeba vybrat takové rozpouštědlo, které nevstupuje do ireversibilní chemické reakce s amidem aminokyseliny, s opticky aktivní karboxylovou kyselinou nebo s aldehydem.

Tlak, který se při provádění postupu podle uvedeného vynálezu používá, není důležitý. Při provádění postupu podle vynálezu se ve výhodném provedení používá atmosférického tlaku. Použitá teplota se může pohybovat v širokých mezích, přičemž obvykle je vhodná teplota, pohybující se v rozmezí od 20 do 120 C, přičemž ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se používá teplot v rozmezí od 75 do 120 C. Reakční doba je ve většině případů v rozmezí od 1 do 24 hodin, což závisí kromě jiného na použitém amidu aminokyseliny a na zvolené teplotě, přičemž ve výhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu je tento interval v rozmezí od 1 do 4 hodin.

Koncentrace soli v získané suspenzi se pohybuje v rozmezí od asi 5 do asi 30 % hmotnostních, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu se tato koncentrace pohybuje v rozmezí od 10 do 20 % hmotnostních.

Příklady provedení vynálezu

Postup racemizace opticky aktivních amidů aminokyselin podle vynálezu bude v dalším blíže objasněn pomocí následujících praktických příkladů provedení, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu. Každý z těchto postupů byl prováděn pod atmosférou dusíku.

Pro analýzu získaných látek bylo použito metody chromatografie v tenké vrstvě (TLC metody) za použití:

- silikagelu jako nosičového materiálu, přičemž tímto silikagelem byl produkt Merck 60 F 254,
- pro detekci bylo použito ninidrinu a UV (krátkovlnné) metody.

Při tomto postupu byly použity tři TLC eluenty v následujících objemových podílech:

A	CHCl ₃	-	CH ₃ OH	-	NH ₄ OH (25 % hmotnostních)
	60		45		20
B	sekundární butanol - kyselina mravenčí - voda				
	75		25		10

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob racemizace opticky aktivních amidů aminokyselin, jako je například fenylglycinamid, alaninamid, methioninamid a chlorfenylglycinamid, reakcí:
 - opticky aktivního amidu aminokyseliny a 0,5 - 4 ekvivalentů aldehydu ze skupiny aromatických a alifatických aldehydů, vztaženo na množství opticky aktivního amidu aminokyseliny, s karboxylovou kyselinou s hodnotou pKa v rozmezí od 3 do 5 v přítomnosti rozpouštědla, nebo
 - opticky aktivního amidu aminokyseliny ve formě Schiffovy báze a 1 ekvivalentu vody, vztaženo na množství Schiffovy báze opticky aktivního amidu aminokyseliny, s karboxylovou kyselinou s hodnotou pKa v rozmezí od 3 do 5 v přítomnosti rozpouštědla, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se do reakční směsi přidává nadekvivalentní množství vody v případě, že se použije Schiffovy báze, nebo 0,1 až 4 ekvivalenty vody, vztaženo na množství amidu aminokyseliny, v případě, že se použije tato výchozí látka.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se voda přidává na počátku reakce.
3. Způsob podle některého z nároků 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakční směs udržuje na teplotě v rozmezí od 75 do 100 C.
4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným amidem aminokyseliny je fenylglycinamid.
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným amidem aminokyseliny je alaninamid.
6. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným amidem aminokyseliny je metioninamid.
7. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným amidem aminokyseliny je o-chlorfenylglycinamid.
8. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v následující fázi se takto vzniklá sůl racemizovaného amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny odděluje.

Konec dokumentu
