

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

(11) NUMERO	463.938	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	8-11-77	

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

A1 463.938 781116 C 07 C 10/328

(30) PRIORIDADES:	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
	76/12456	10-11-76	Holanda

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA SEPARACION DE UNA MEZCLA DE FENILGLICINA-AMIDA Y FENILGLICINA".

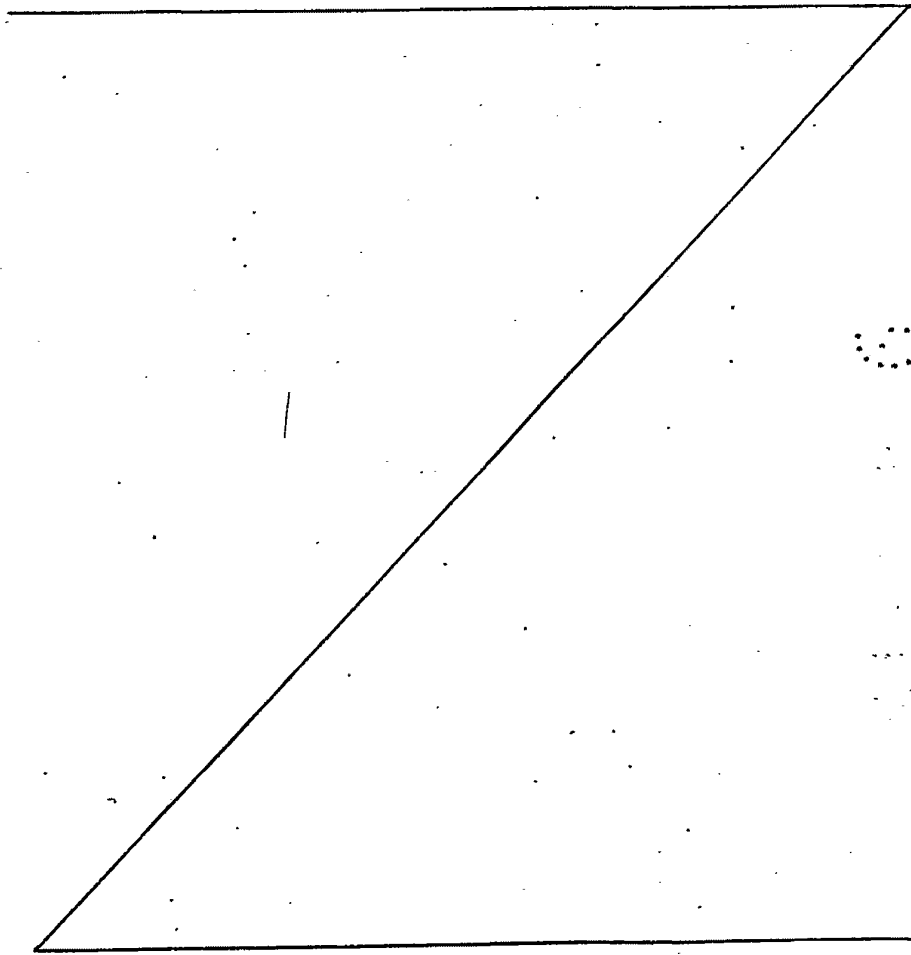
(71) SOLICITANTE (ES)	(2858 ES)
STAMICARBON B.V.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
P.O. Box 10, Geleen, Holanda

(72) INVENTOR (ES)
Wilhelmus Hubertus Joseph Boesten

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE	(P.- 67.284)
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	



5

La invención se refiere a un procedimiento para separar una mezcla de una amida de fenilglicina ópticamente activa y una fenilglicina ópticamente activa, en cuyo procedimiento no tiene lugar ninguna racemización apreciable y dicha mezcla se somete a un tratamiento de separación.

10

Una mezcla de amida de fenilglicina ópticamente activa y fenilglicina ópticamente activa puede obtenerse por conversión enzimática de amida de fenilglicina DL, véase la patente Holandesa 7407941 expuesta a inspección pública. Una tal mezcla podría sepa-

22.10.77

rarse por medio de un cambiador de ion. Se ha encontrado que en la práctica industrial, en la que están implicados largos tiempos de permanencia en las columnas cambiadoras de iones, este método es difícil de aplicar sin que se produzca racemización.

Se ha encontrado ahora que la separación de amida de fenilglicina ópticamente activa y fenilglicina ópticamente activa puede llevarse a cabo sin racemización apreciable por conversión de los compuestos a separar en una base de Schiff.

El procedimiento según la invención para la separación de una mezcla de fenilglicina-amida ópticamente activa y eventualmente sustituida en el núcleo, y de fenilglicina ópticamente activa y eventualmente sustituida en el núcleo, se caracteriza porque se hace reaccionar la mezcla con benzaldehído, eventualmente sustituido, bajo formación de la base de Schiff de fenilglicina-amida o de las bases de Schiff de la fenilglicina-amida y de la fenilglicina, seguido por la separación de la base de Schiff de la fenilglicina-amida y porque se efectúa aisladamente la descomposición de la(s) base(s) de Schiff con recuperación del aldehído.

La ventaja de este procedimiento es que no se racemizan las fenilglicinas ópticamente activas. El

benzaldehido presenta la ventaja adicional de que el benzaldehido es un compuesto de partida en la preparaci3n de la amida de fenilglicina por la v $\acute$ ia del nitrilo de fenilglicina. Adem $\acute$ as, la separaci3n de la base de Schiff y la recuperaci3n del benzaldehido son f $\acute$ aciles de realizar. Otra ventaja adicional del benzaldehido es su inmiscibilidad con el agua, por cuya raz3n aqu $\acute$ el debe preferirse decididamente como agente de extracci3n frente a otros agentes de extracci3n, dado que la base de Schiff de la amida de fenilglicina 3pticamente activa se disuelve en el benzaldehido, y la base de Schiff de la fenilglicina 3pticamente activa se disuelve en la fase acuosa.

El procedimiento de acuerdo con la invenci3n puede tambi $\acute$ en llevarse a cabo con otros aldehidos o cetonas, con tal que  $\acute$ estos satisfagan los requerimientos siguientes:

- 1) dichos compuestos tienen que ser capaces de formar f $\acute$ acilmente la base de Schiff insoluble en agua de la amida de fenilglicina,
- 2) las bases de Schiff formadas tienen que descomponerse f $\acute$ acilmente, sin descomposici3n del aldehido o cetona,
- 3) las bases de Schiff, y el aldehido o las cetonas tienen que ser estables en las condiciones de reacci3n,
- 4) tiene que haber una diferencia clara en lo que res-

pecta a la solubilidad en agua y también en disolventes orgánicos entre la base de Schiff de la fenilglicina-amida y la de la fenilglicina libre.

5 El benzaldehído y los benzaldehídos sustituidos son los únicos compuestos que satisfacen perfectamente todas estas condiciones.

10 Por benzaldehído se entienden también los benzaldehídos sustituidos tales como alcohol inferior-benzaldehído, halógeno-benzaldehído, nitro-benzaldehído y alcoxi-benzaldehído, conteniendo los grupos alcohol o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

15 No sólo pueden separarse la fenilglicina y la amida de fenilglicina, sino también compuestos análogos en los que el anillo de benceno lleva un sustituyente, p.ej. un grupo alcohol  $C_{1-6}$ , un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo nitro o un halógeno. Son ejemplos p-hidroxifenilglicina, p-hidroximetilfenilglicina, p-metoxifenilglicina, p-metilfenilglicina y p-nitrofenilglicina, así como las amidas de estos  
20 compuestos.

La reacción de formación de la(s) base(s) de Schiff se efectúa preferiblemente en un medio acuoso, que puede, según el caso, contener también un disolvente orgánico.

25 La reacción con el benzaldehído, con la for

mación simultánea de la base de Schiff, puede llevarse a cabo a temperaturas de 0-60°C, preferiblemente a temperaturas de 25-45°C. El pH de la mezcla de reacción está comprendido entre 7 y 12, preferiblemente entre 8 y 11. Si, en la formación de la base de Schiff, se utiliza una cantidad reducida del aldehído con relación a la fenilglicina-amida, por ejemplo 1 a 2 moles y preferiblemente 1 a 1,5 moles de aldehído por mol de la fenilglicina-amida, sin otro disolvente para la base de Schiff de la amida, se obtiene un precipitado de la base de Schiff de amida de fenilglicina ópticamente activa. La fenilglicina ópticamente activa se habrá disuelto entonces como sal en las aguas madres. Si se aplica un exceso de benzaldehído, el benzaldehído actuará no sólo como sustancia reaccionante, sino también como disolvente, y se obtendrán dos capas. Es posible también utilizar mezclas de benzaldehído y otros disolventes, tales como mezclas con tolueno, cloroformo, benceno y tetracloroetileno.

La base de Schiff puede descomponerse por adición de un ácido, con recuperación del aldehído. Se puede utilizar un ácido orgánico o inorgánico, como por ejemplo el ácido acético, el ácido toluensulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico o el ácido clorhídrico. Cuando se trata de la base de Schiff de la fenil-

glicina-amida se prefiere combinar la descomposición de la base de Schiff y la hidrólisis del grupo amida haciendo reaccionar la base de Schiff con un ácido más fuerte a un pH por debajo de 3. De este modo, se recupera al mismo tiempo el aldehído y la fenilglicina libre. Como ácidos convenientes se pueden nombrar el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido toluensulfónico. Si la descomposición de la base de Schiff se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente 100°C, no se producirá racemización alguna. La aplicación de una temperatura de 90°C a 100°C durante la descomposición y la hidrólisis subsiguiente tiene la ventaja de que el benzaldehído se separa simultáneamente por destilación. Si la descomposición se realiza a temperaturas que exceden de 120°C, se racemizará la fenilglicina ópticamente activa o la amida de fenilglicina. En el caso presente, la descomposición de la base de Schiff de la L-fenilglicina se lleva a cabo a temperatura elevada, p.ej. a 120-150°C, con objeto de obtener DL-fenilglicina. Como la reacción de descomposición parece ser indiferente a la presión, corrientemente se efectuará esta reacción a la presión atmosférica. Sin embargo, se puede efectuar a una presión inferior con el fin de facilitar la recuperación del aldehído.

La D-fenilglicina puede utilizarse en la

preparación de penicilinas, y la L-fenilglicina puede emplearse en la preparación de agentes edulcorantes de tipo dipéptido.

5 La invención se ilustrará adicionalmente con la ayuda de los ejemplos siguientes.

Ejemplo I

Una suspensión de 3,0 g (0,02 moles) de amida de D-fenilglicina, 3,0 g (0,02 moles) de L-fenilglicina y 2,2 ml de amoníaco concentrado (0,03 moles) en 10 100 ml de agua contenida en un matraz se ajusta a un pH de 10,6 por medio de una solución de hidróxido de sodio 5 N, con agitación simultánea. A esta solución se añaden lentamente 4,0 ml de benzaldehído (0,04 moles) a 15 30°C, con agitación simultánea.

Mientras que se está añadiendo el benzaldehído, el pH se mantiene en 10,6. Después de 10 horas de agitación a la temperatura ambiente, el depósito cristalino formado se separa por filtración, y el depósito se 20 lava en el filtro dos veces con porciones de 25 ml de agua. El rendimiento de la base de Schiff de amida de D-fenilglicina (amida de D-N-bencilideno-fenilglicina) asciende a 4,6 gramos, lo que corresponde a 97% del rendimiento teórico (punto de fusión 138-139°C).

25 La base de Schiff resultante se absorbe en

60 ml de ácido sulfúrico 3,6 N, y se separan por destilación 30 ml de agua-benzaldehído a 100°C y 1 atmósfera. La solución remanente se hierve durante una hora a la presión atmosférica. Después que la solución se ha enfriado a la temperatura ambiente, se ajusta el pH a 5,6 por medio de amoníaco concentrado. La D-fenilglicina cristalina formada se separa por filtración y se lava dos veces sobre el filtro con porciones de 10 ml de agua.

La cantidad de D-fenilglicina obtenida es 2,7 gramos (rendimiento: 90%). Rotación específica de la D-fenilglicina:  $[\alpha]_D^{20} = -157,2^\circ$  (C = 1,0; HCl 1,0 N).

Se obtiene el mismo resultado efectuando la descomposición a una presión de 200 mm de Hg.

#### Ejemplo II

Una solución de 6,0 g de amida de D-fenilglicina (0,04 moles), 6,0 g de L-fenilglicina (0,04 moles) y 3,0 ml de amoníaco concentrado (0,04 moles) en 200 ml de agua, que tiene una temperatura de 37°C y un pH de 10,5, se agita con 50 ml de benzaldehído. Después de la separación de las capas, la solución acuosa se agita una vez más con 50 ml de benzaldehído.

Los extractos de benzaldehído se reúnen y se

lavan con 100 ml de ácido sulfúrico 3,6 N. Después que el extracto en ácido sulfúrico se ha separado, se separan 40 ml de la mezcla agua-benzaldehído por destilación a 100°C y a la presión atmosférica.

5 El residuo de evaporación remanente se hierve durante 1 hora a la presión atmosférica. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el residuo de evaporación se ajusta a un pH de 5,0 por medio de amoníaco concentrado. La D-fenilglicina cristalizada se separa por filtración y se lava dos veces sobre el filtro con porciones de 10 ml de agua.

10 La cantidad de D-fenilglicina obtenida después de secar es de 5,2 gramos (rendimiento: 87%). Rotación específica de la D-fenilglicina:  $[\alpha]_D^{20} = -157,0^{\circ}$  (C = 1,0; HCl 1,0 N).

15 La capa acuosa (pH 10,5) que queda después de agitación con benzaldehído y después de la separación de la capa de benzaldehído, se ajusta a un pH de 2,0 por medio de ácido sulfúrico concentrado.

20 Seguidamente, se separan por destilación 100 ml de mezcla agua-benzaldehído a partir de la capa acuosa a 100°C y a la presión atmosférica. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla remanente se neutraliza, con enfriamiento simultáneo, a un pH de 6 por medio de amoníaco concentrado.

25

La L-fenilglicina cristalizada se recupera por filtración y se lava dos veces sobre el filtro con porciones de 10 ml de agua.

5 La cantidad de L-fenilglicina obtenida es 5,6 g (rendimiento: 93%). Rotación específica:  $[\alpha]_D^{20} = +157,1^{\circ}$  (C = 1,0; HCl 1,0 N).

### Ejemplo III

10 6,0 g de amida de D-fenilglicina (0,04 moles), 6,0 g de L-fenilglicina (0,04 moles) y 4 ml de amoníaco concentrado (0,056 moles) contenidos en un matraz se ajustan a pH 10,7 a 40°C por medio de solución 5 N de hidróxido de sodio, con agitación simultánea. A continuación, se añaden lentamente 4,7 ml de benzaldehído  
15 (0,045 moles) a 40°C. El pH desciende entonces a 9,9. Se continúa la agitación durante otra media hora, en cuyo período la temperatura desciende a 30°C.

20 La suspensión resultante se centrifuga y se lava nuevamente con dos porciones de 50 ml de agua. Después de secar a 50°C y 12 mm de Hg, se obtienen 9,0 g de amida de D-N-bencilideno-fenilglicina (rendimiento: 95%). Punto de fusión, 139°C.

25 Rotación específica:  $[\alpha]_D^{20} = -82,5^{\circ}$  (C = 1,0; ácido fórmico al 99%).

#### Ejemplo IV

En un matraz provisto de un agitador y que contiene una suspensión de 2,5 g (13,7 milimoles) de amida de D-p-metoxi-fenilglicina, 3,5 g (19,7 milimoles) de L-p-metoxi-fenilglicina y 1,0 ml (13,7 milimoles) de amoníaco concentrado (25% en peso), se introduce NaOH 5 N a 40°C -con agitación simultánea- hasta que el pH alcanza un valor de 10,5. A esta solución se añaden 1,7 ml (17 milimoles) de benzaldehido con agitación simultánea. El pH desciende entonces a 9,9. Después de permanecer en agitación durante otra hora y cuarto a 30°C, la suspensión se filtra sobre un filtro de vidrio y se lava sobre el filtro con dos porciones de 50 ml de agua. Después de secado de los cristales durante 2 horas a 50°C y a 12 mm de Hg de presión, la producción de amida de D-N-bencilideno-p-metoxi-fenilglicina es 3,5 g (rendimiento: 95,4%).

Punto de fusión, 139-140°C.

Rotación específica:  $[\alpha]_D^{20} = -78,9^\circ$  (C = 1,0; ácido fórmico del 99% en peso)

3,2 g (12,0 milimoles) de la base de Schiff resultante se absorben en 50 ml de ácido sulfúrico 3,6 N. Después de destilar 25 ml de la mezcla agua-benzaldehido a 98-100°C, el resto se hierve durante una hora

más. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el pH se ajusta a 5,2 por medio de amoníaco concentrado (25% en peso). La D-p-metoxi-fenilglicina cristalizada formada se separa por filtración y se lava en el filtro con dos porciones de 10 ml de agua y, después de esto, con 2 porciones de 10 ml de acetona.

La cantidad de D-p-metoxi-fenilglicina obtenida después de secar a 50°C y 12 mm Hg es 2,0 g (rendimiento: 92,6%).

Rotación específica:  $[\alpha]_D^{20} = -154,8^\circ$  (C = 0,8; HCl 1,0 N),

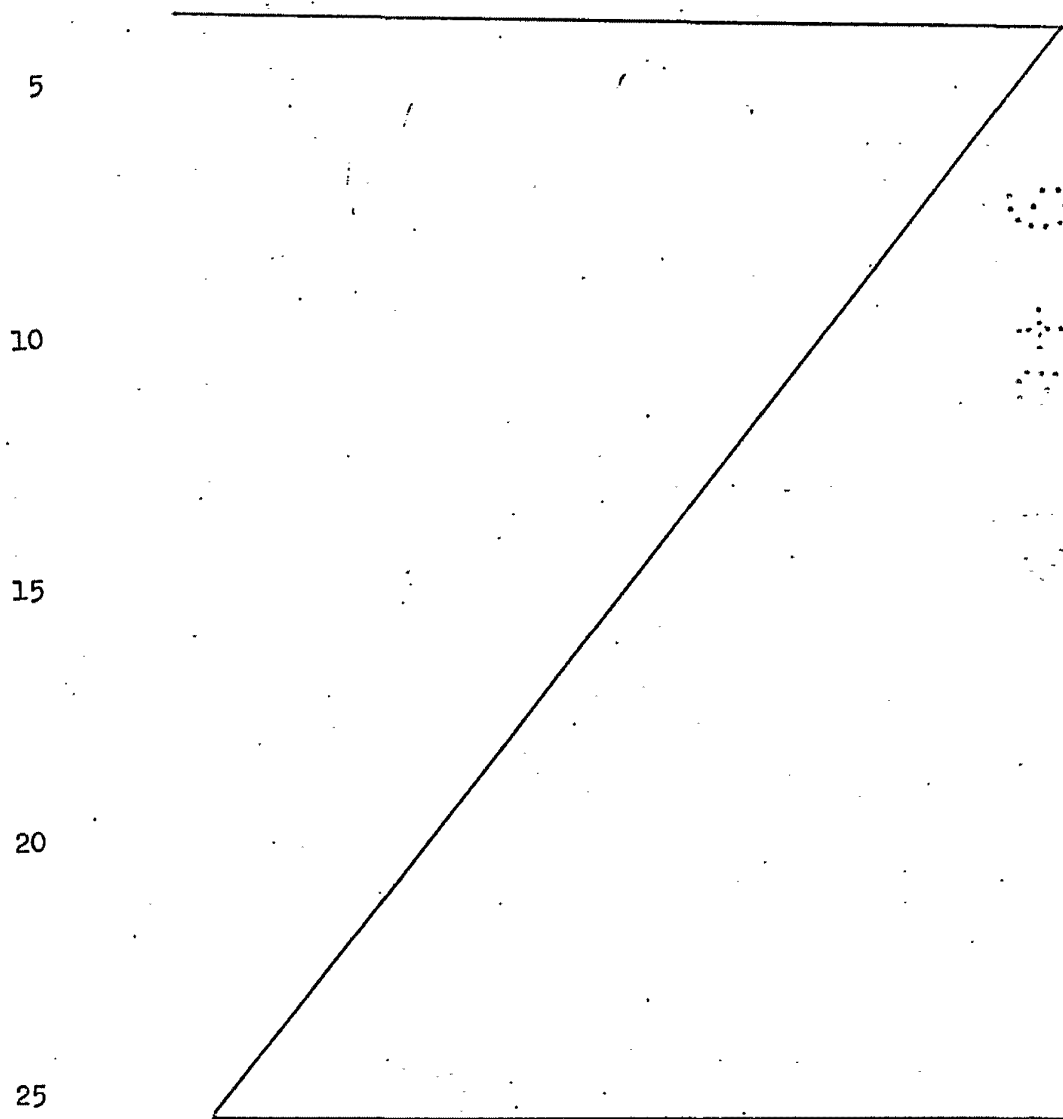
#### Ejemplo V

En un matraz redondo, 6,0 g de D-fenilglicina-amida (0,04 moles), 6,0 de L-fenilglicina (0,04 moles) y 4 ml de amoníaco concentrado (0,056 moles) se llevan a pH 10,7 con NaOH 5 N bajo agitación a 40°C. A continuación se añaden lentamente a 40°C 4,9 ml de anisaldehído (0,04 moles). La agitación se continua todavía durante 15 horas.

La suspensión formada se centrifuga, y después el residuo sólido se lava con dos veces 50 ml de agua. Después de secado a 50°C bajo 12 mm de Hg, se recuperan 9,9 g de D-N-p-metoxi-benciliden-fenilglicina-amida. (rendimiento: 92,4%). Punto de fusión 69°C.

Rotación específica

$$[\alpha]_D^{20} = -55,0^\circ \text{ (C = 1,0; 99\% de ácido fórmico)}$$



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Procedimiento para la separación de una mezcla de fenilglicina-amida y fenilglicina, ambas ópticamente activas y eventualmente sustituidas en el núcleo, caracterizado porque se hace reaccionar la mezcla con benzaldehído, eventualmente sustituido, bajo formación de la base de Schiff de la fenilglicina-amida o de las bases de Schiff de la fenilglicina-amida y de la fenilglicina, seguido por separación de la base Schiff de la fenilglicina-amida y porque se efectúa  
20 aisladamente la descomposición de la(s) base(s) de Schiff con recuperación del aldehído.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la descomposición de la (las) base(s) de Schiff por acidificación.

1                   3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1<sup>a</sup>-2<sup>a</sup>, caracterizado porque se efectúa el mismo tiempo  
la descomposición de la base de Schiff de la fenilglicina-  
amida y la hidrólisis del grupo amida por acidificación  
5                   de la base de Schiff a un pH inferior a 3.

                  4<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1<sup>a</sup>-3<sup>a</sup>, caracterizado porque se efectúa la descomposición  
de la(a) base(s) de Schiff a una temperatura inferior  
a 120°C.

10                  5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque se utiliza 1 a 50 moles de aldehído  
por mol de fenilglicina-amida.

                  6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque se utiliza 1 a 2 moles de aldehído  
15                  por mol de fenilglicina-amida.

                  7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque se efectúa la formación de la base  
de Schiff a un pH de 7 a 12.

                  8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
20                  caracterizado porque se efectúa la formación de la base  
de Schiff a un pH de 8 a 11.

                  9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque se hace reaccionar una mezcla de  
D-fenilglicina-amida y de L-fenilglicina con benzaldehído  
25                  do con formación de la base Schiff de al menos la D-fe

1 nilglicina-amida, seguido por separación la base de Schiff de la D-fenilglicina-amida y porque se recupera la D-fenilglicina y la L-fenilglicina aisladamente por acidificación de la(s) base(s) de Schiff.

5 10<sup>a</sup>.- Procedimiento para la separación de una mezcla de fenilglicina-amida y fenilglicina.

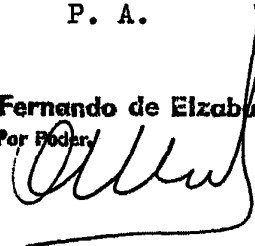
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de dieciséis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09.AGO.1978

P. A.

15 **Fernando de Elizaburu**  
Por Poder.



15

20

25

040878

16

LBG/