

①⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

①⑪ Anmeldenummer: **78100393.4**

⑤① Int. Cl.²: **C 07 B 19/00**

①⑫ Anmeldetag: **14.07.78**

③⑩ Priorität: **23.07.77 DE 2733425**

③③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.02.79 Bulletin 79/3

③④ Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB NL

⑦① Anmelder: **RIEDEL-DE HAEN AKTIENGESELLSCHAFT**
Wunstorfer Strasse 40
D-3016 Seelze 1. (DE)

⑦② Erfinder: **Dannenberg, Wolfgang, Dr.**
Düendorfer Weg 20
D-3050 Wunstorf. (DE)

⑦② Erfinder: **Schmand, Horst, Dr.**
Riepener Strasse 17
D-3052 Bad Nenndorf. (DE)

⑦④ Vertreter: **Meyer-Dulheuer, Karl-Hermann, Dr.**
HOECHST Aktiengesellschaft
Zentrale Patentabteilung
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt/Main 80. (DE)

⑤④ Verfahren zur chemischen Spaltung racemischer Mandelsäure, und D(-)-2-Aminobutanol-(1) Salz der D(-)-Mandelsäure.

⑤⑦ Bei dem Verfahren zur chemischen Spaltung racemischer Mandelsäure und zur Herstellung von insbesondere D(-)-Mandelsäure wird racemische DL-Mandelsäure mit D(-)-2-Aminobutanol-(1) in einem oder einer Mischung mehrerer Lösungsmittel aus der Gruppe: Wasser, niedere aliphatische Alkohole und Ketone umgesetzt und das auskristallisierende diastereomere (-), (-)-Salz abgetrennt. Die in Kristallisat und Mutterlaugen enthaltenen diastereomeren Salze werden mit Säuren oder Basen nach an sich bekannten Methoden jeweils in die optisch aktiven Säuren und D(-)-2-Aminobutanol-(1) aufgetrennt.

EP 0 000 518 A1

umfangreiche Umkristallisationen notwendig. Man erhält ca. 80 % Ausbeute des Diastereomeren, das nach Spaltung (+)-Mandelsäure ergibt (A. Mackenzie, J. Chem. Soc. 75 (1899) 966).

5

Bei der Spaltung von DL-Mandelsäure mit (+)-Phenyläthylamin unter Verwendung äquimolarer Mengen in Wasser als Lösungsmittel sind zur Erhöhung der optischen Reinheit auch mehrere Umkristallisationen erforderlich. Es werden

10 ca. 86 % Ausbeute an Diastereomeren erhalten, die nach Spaltung des kristallisierten Salzes (-)-Mandelsäure liefern (A. W. Ingersoll et al., J. Amer. Chem. Soc. 55 (1933) 411).

15 Die hohe Ausbeute lässt sich nur durch eine umfangreiche Aufarbeitung der insgesamt eingesetzten grossen Lösungsmittelmenge erreichen.

Das Verfahren zur Spaltung von DL-Mandelsäure mit (-)-Ephedrin unter Verwendung äquimolarer Mengen in Äthanol als
20 Lösungsmittel lieferte eine Ausbeute von höchstens 85 % der Diastereomeren. Nach Spaltung des kristallisierten Salzes erhält man (-)-Mandelsäure. Zur Erhöhung der optischen Reinheit der Mandelsäure sind mehrere Umkristallisationen der Diastereomeren erforderlich. Spätere Nacharbeiten können die Ausbeuteangaben nicht bestätigen. Es
25 werden nur 70 % Ausbeute erhalten (R. Roger, J. Chem. Soc. 1935, 1544).

30 Die Spaltungen mit Morphin, Strychnin und Cinchonidin sind nur unvollständig beschrieben. Strychnin ist ausserdem sehr giftig, so dass eine praktische Verwendung nicht in Betracht kommt.

35 In den neueren Veröffentlichungen über Racematspaltungen von DL-Mandelsäure tritt neben L-Phenylalanin immer stärker die Spaltung an optisch aktiven Polymeren durch Chro-

BEZEICHNUNG GEÄNDERT
siehe Titelseite

RIEDEL-DE HAEN AKTIENGESELLSCHAFT HOE 77/D 014

Dr.Ko/hka

Verfahren zur chemischen Spaltung racemischer Mandelsäure

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur chemischen Spaltung racemischer Mandelsäure und Herstellung insbesondere von D(-)-Mandelsäure.

- 5 Neben der allgemeinen Verwendbarkeit von optisch aktiven Mandelsäurederivaten zur Racematspaltung von Aminen stellt die D(-)-Mandelsäure ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung halbsynthetischer Cephalosporine dar.
- 10 Verfahren zur Spaltung von DL-Mandelsäure in die optischen Antipoden sind bekannt. Sie verlaufen über die Bildung diastereomerer Salze mit optisch aktiven Verbindungen, insbesondere mit optisch aktiven Aminen. In den "Tables of Resolving Agents and Optical Resolution", S. H. Wilen,
- 15 1972, Notre Dame, Indiana, werden Conchonin, Cinchonidin, Phenyläthylamin, Ephedrin, Strychnin und Morphin als Spaltungsreagenzien für DL-Mandelsäure aufgeführt.

- 20 Bei der Spaltung von DL-Mandelsäure mit Cinchonin unter Verwendung äquimolarer Mengen in Wasser als Lösungsmittel muss die Kristallisation des diastereomeren Salzes durch Animpfen bei einer bestimmten höheren Temperatur eingeleitet werden. Zur Erhöhung der optischen Reinheit sind

matographie oder Ionenaustauscheffekte in den Vordergrund
(G. Blaschke, Chem. Ber. 107, (1974) 237). Das jeweilige
Trägermaterial ist dabei mit optisch aktiven Aminen be-
handelt worden. Die Spaltungen verlaufen jedoch meist un-
vollständig und haben bislang noch keine technische Ver-
wertung gefunden.

Die in den praktisch nutzbaren Mandelsäure-Racematspaltun-
gen eingesetzten optisch aktiven Amine sind sehr teuer und
haben ausserdem relativ hohe Molekulargewichte, so dass
der Einsatz grösserer Mengen notwendig wird.

Es bestand daher die Aufgabe, für die Racematspaltung von
DL-Mandelsäure ein billiges Spaltungsmittel mit möglichst
niedrigem Molgewicht und hohem Wirkungsgrad bereitzu-
stellen.

Das Prinzip der Racematspaltung durch fraktionierte Kri-
stallisation diastereomerer Salze ist dem Fachmann bereits
bekannt. Die fraktioniert kristallisierten Salze sind
leicht hydrolysierbar und das gewünschte Enantiomere wird
unter Ausnutzung der Säure-Basen-Eigenschaften der Part-
ner von der optisch aktiven Hilfsverbindung getrennt.
Eine Voraussage darüber, welche Verbindungen besonders
gute Trennungsergebnisse liefern, ist nicht möglich
(G. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen,
Weinheim 1966, S. 60 ff).

Es wurde nun überraschend gefunden, dass die genannte Auf-
gabe dadurch gelöst werden kann, dass man DL-Mandelsäure
in einem oder einer Mischung mehrerer Lösungsmittel aus der
Gruppe Wasser, niedere aliphatische Alkohole und Ketone
mit D(-)-2-Aminobutanol-(1) umsetzt, das auskristallisie-
rende diastereomere Salz von der Mutterlauge abtrennt und
anschliessend die in Kristallisat und Mutterlauge enthal-
tenen diastereomeren Salze mit Säuren oder Basen nach an-
sich bekannten Methoden jeweils in die optisch aktiven

Säuren und D(-)-2-Aminobutanol auftrennt.

- D(-)-2-Aminobutanol-(1) lässt sich leicht aus dem racemischen 2-Aminobutanol-(1) durch Racematspaltung mit
- 5 L(+)-Weinsäure gewinnen (DE-PS 1 243 206). Es zeigt eine hohe Racemisierungsbeständigkeit und kann ohne grossen Aufwand durch Destillation gereinigt werden. 2-Aminobutanol-(1) hat ein vergleichsweise niedriges Molekulargewicht und zeigt ausgezeichnete Lösungseigenschaften in
- 10 den zur Racematspaltung verwendeten Solventien. Nach erfolgreicher Spaltung kann das eingesetzte Amin nach den üblichen Methoden zurückgewonnen und dem Prozess erneut zugeführt werden.
- 15 Die optisch aktiven Formen von 2-Aminobutanol-(1) sind bereits als Racematspaltungsreagenzien in Gebrauch. Man musste jedoch auf Grund des Standes der Technik (z.B. Tables of Resolving Agents and Optical Resolution) erwarten, dass nur Basen, die ein grosses Molekül, bevorzugt
- 20 ein sekundäres oder tertiäres Stickstoffatom, enthalten, für die Racemattrennung der Mandelsäure geeignet sind.

- Im vorliegenden Fall ist es überraschend, dass nach der erfindungsgemässen Umsetzung eine Gesamtausbeute von ca.
- 25 90 % an reinem optisch aktivem Mandelat erhalten werden kann, und zwar weitgehend unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel.

- Bei Wahl der geeigneten Konzentration ist es möglich, ein
- 30 diastereomeres Salzpaa zur Ausfällung zu bringen, das bereits ohne Umkristallisation eine hohe, für die Weiterverarbeitung geeignete optische Reinheit aufweist.

- Bei Einsatz von D(-)-2-Aminobutanol-(1) kristallisiert
- 35 aus Wasser, niederen Alkanolen und Ketonen wie z.B. Aceton, das (-).(-)-Salzpaa. Bedingungen für ausreichende Reinheit und Ausbeuten über 90 % können durch Variation der

Konzentration ermittelt werden. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt - das Gemisch erwärmt sich durch den exothermen Verlauf der Reaktion - und wird durch häufiges Rühren zur besseren Durchmischung unterzogen. Reagenzien mit entsprechenden Kristallen ist nicht erforderlich, kann aber zur Beschleunigung der Ausfällung empfohlen werden.

Eine Reihe von Versuchen mit verschiedenen Lösungsmitteln und nach Zusammensetzung und Konzentration unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen ergab, dass unterschiedliche Konzentrationen Veränderungen in Ausbeute und optischer Reinheit des diastereomeren Salzpaares bewirken. Eine für das jeweilige Lösungsmittel günstigste Konzentration lässt sich durch Experimente eingrenzen. Wasser als Verdünnungsmittel der Alkanole senkt allgemein die Ausbeuten, nimmt aber wenig Einfluss auf die Diastereomerenreinheit der Salze.

Zur Racematspaltung der DL-Mandelsäure kann das optisch aktive Aminobutanol in Anteilen zwischen 0,5 und 1,0 Äquivalenten eingesetzt werden. Bevorzugt werden äquimolare Mengen von Mandelsäure und Aminobutanol verwendet, da auf diese Weise die höchsten Ausbeuten erzielt werden.

Die bei den oben erwähnten Versuchen erhaltenen Produkte wurden zur Reinigung des kristallisierten Salzes mit 5 - 20 ml Äthanol gewaschen. Durch mehrfache Umkristallisationen wurde $[\alpha]_D^{20} = -80,3^\circ$ als höchste optische Drehung des kristallinen diastereomeren Salzes gemessen. Salze mit spezifischen Drehungen von mindestens $-79,0^\circ$ ergaben nach der sauren Spaltung eine optisch aktive D(-)-Mandelsäure von mindestens 96,5 % optischer Reinheit ($[\alpha]_D^{20} = -152,3^\circ$).

Zur Berechnung der optischen Reinheit der Mandelsäure wurden die in der Literatur gefundenen höchsten spezifi-



schen Drehwerte zum Vergleich herangezogen:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20,4} = -157,5^{\circ}$ (Wasser, $C = 3,2$) (R. Roger, J. Chem. Soc. 1935, 1544).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -157,3^{\circ}$ (Wasser, $C = 1,4$) (Schwab et al., Z. physiol. Chem. 215, (1933) 121).

10 Für das noch nicht literaturbekannte Salz der D(-)-Mandelsäure mit D(-)-2-Aminobutanol-(1) wurden folgende Kennwerte ermittelt:

Fp = $130^{\circ} - 131^{\circ}$ C (Äthanol)

15 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80,3^{\circ}$ ($C = 2$, H_2O)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ (Na-TMS) 0,90 (t, 3); 1,55 (m, 2);
2,9 - 3,9 (m, 3); 4,83 (s, 5); 4,98 (s, 1);
745 (m, 5).

20 Elementaranalyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$
ber.: C 59,7 %; H 7,9 %; N 5,8 %;
gef.: C 59,8 %; H 7,7 %; N 5,8 %.

Die Erfindung soll durch folgende Beispiele ohne Einschränkung der Allgemeingültigkeit erläutert werden:
25

Beispiel 1:

In einem 300 ml Erlenmeyer-Kolben werden
30 60,8 g DL-Mandelsäure (0,4 Mol) in
140 ml Äthanol (95%ig) unter Rühren gelöst. Man fügt
35,6 g D(-)-2-Aminobutanol-(1) (0,4 Mol) hinzu und
impft nach guter Durchmischung der Lösung mit
wenig D(-)-2-Aminobutanol.D(-)-Mandelat an.
35 Nach erfolgter Kristallisation lässt man über
Nacht stehen. Der Niederschlag wird scharf abgesaugt, mit

- 45 ml Äthanol (95%ig) aufgenommen, kurzfristig zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen erneut filtriert.
Man wäscht mit
- 5 15 ml Äthanol (95%ig) und trocknet bei 50° C im Trockenschrank. Nach dem Trocknen erhält man
- 43,8 g farblores D(-)-2-Aminobutanol.D(-)-Mandelat mit Fp. 130-1° C und einer spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -79,3^\circ$. Die Ausbeute, bezogen auf eingesetzte DL-Mandelsäure beträgt 90,8 %. Zur Freisetzung der
- 10 Mandelsäure werden
- 43,0 g des D(-)-2-Aminobutanol.D(-)-Mandelats in
- 150 ml Wasser gelöst und mit
- 16 ml Salzsäure (37 %) auf pH 0,8 eingestellt. Es wird
- 15 mit
- 360 ml Diäthyläther (1 x 120 ml, 4 x 60 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach dem Trocknen erhält man
- 20 25,8 g D(-)-Mandelsäure mit Fp. 133° C und einer spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -155,2^\circ$ (= 98,6 % optische Reinheit). Die Ausbeute beträgt 95,0 %. Bezogen auf eingesetzte DL-Mandelsäure ergibt sich eine Gesamtausbeute von 84,9 %.
- 25
- Aus dem Filtrat der Racematspaltung mit Aminobutanol wird ohne weitere Isolierung des (-).(+) -Salzes die L(+)-Mandelsäure nach dem gleichen Verfahren mit Salzsäure freigesetzt und
- 30 mit Diäthyläther extrahiert.
- Nach dem Trocknen erhält man
- 26,5 g L(+)-Mandelsäure mit einer spezifischen Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -130,4^\circ$ (= 82,3 % optische Reinheit). Die Ausbeute beträgt 87,2 %, bezogen auf eingesetzte DL-Mandelsäure, wobei die optische Reinheit der L(+)-Mandelsäure zu Lasten der Ausbeute durch fraktionierte Kristallisation aus wenig
- 35

Diäthyläther noch gesteigert werden kann.
Das (-)-2-Aminobutanol-(1) kann nach den üblichen bekannten Methoden, z.B. über Anionenaustauscher, freigesetzt, durch Vakuum-Destillation gereinigt und erneut verwendet werden.

5

In ähnlicher Weise wurden die folgenden Beispiele ausgeführt, bei denen das Molverhältnis Mandelsäure / Aminobutanol, bzw. die Menge und die Zusammensetzung des Lösungsmittels variiert wurden. Die Ansatzgrösse betrug jeweils 0,1 Mol. Die Fehlerbreite der spez. Drehungen ist mit $\pm 0,5^\circ$ anzusetzen.

15 Tabelle

Racematspaltung von DL-Mandelsäure mit (-)-2-Aminobutanol-(1)

Nr.	Molverhältnis <u>Mandelsäure</u> <u>Aminobutanol</u>	Lösungsmittel und -Volumen	Ausbeute %	$[\alpha]_D^{20}$ krist. Salz	
20					
	2	1	20 ml Wasser	58,1	-79,3°
	3	1	40 ml Methanol	69,7	-79,0°
	4	1	30 ml Methanol	78,1	-79,3°
	5	1	25 ml Methanol	92,3	-62,3°
25	6	1	30 ml Methanol / Wasser (90 : 10)	70,8	-78,2°
	7	1	15 ml Methanol / Wasser (50 : 50)	72,7	-77,4°
	8	1	40 ml Äthanol, abs.	90,45	-78,2°
30	9	1,32	30 ml "	86,3	-78,7°
	10	2	30 ml "	61,4	-79,4°
	11	2	40 ml " 95%ig	56,4	-78,5°
	12	1	35 ml Äthanol / Wasser (95 : 5)	95,4	-76,1°
35	13	1	40 ml Äthanol / Wasser (95 : 5)	91,9	-77,6°

Nr.	Molverhältnis <u>Mandelsäure</u> Aminobutanol	Lösungsmittel und -Volumen	Ausbeute %	[α] _D ²⁰	
				krist. Salz	
5	1	35 ml Äthanol /			
		Wasser (80 : 20)	67,2	-77,8°	
	1	25 ml Äthanol /			
		Wasser (50 : 50)	53,6	-78,3°	
	1	120 ml Isopropanol	97,4	-74,2°	
		120 ml Isopropanol /			
10	1	Wasser (90 : 10)	61,1	-78,6°	
		70 ml n-Butanol	95,9	-75,7°	
	1	55 ml n-Butanol /			
		Wasser (80 : 20)	77,6	-79,8°	
20	1	150 ml Aceton	97,1	-75,6°	

Patentansprüche:

HOE 77/D 014

1. Verfahren zur chemischen Spaltung racemischer Mandel-
säure und Herstellung insbesondere von D(-)-Mandel-
säure, dadurch gekennzeichnet, dass man DL-Mandelsäure
in einem oder einer Mischung mehrerer Lösungsmittel
5 aus der Gruppe Wasser, niedere aliphatische Alkohole
und Ketone mit D(-)-2-Aminobutanol-(1) umsetzt, das
auskristallisierende diastereomere Salz von der Mutter-
lauge abtrennt und anschliessend die in Kristallisat
und Mutterlauge enthaltenen diastereomeren Salze mit
10 Säuren oder Basen nach an sich bekannten Methoden je-
weils in die optisch aktiven Säuren und D(-)-2-Amino-
butanol-(1) auftrennt.
2. Salz der D(-)-Mandelsäure mit D(-)-2-Aminobutanol-(1).

15



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	HELV.CHIM.ACTA, 26, 929-943 (1943) * Seite 933, Abschnitt 2; Seite 935, Tabelle II; Seite 939, Abschnitt 2A und Seite 940, Abschnitt 1 *	1	C 07 B 19/00
X	SAMUEL H.WILEN "Tables of resolving agents and optical resolutions", 1972, University of Notre Dame Press, Notre Dame, Indiana, USA * Seite 18, Tabelle 2, Zeile 2 *	1	C 07 B 19/00
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			C 07 B 19/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	10-10-1978	STOOS	