
Octroiraad



⑫A **Terinzagelegging** ⑪ **8800260**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Alpha-N-hydroxyaminozuren, amiden en andere derivaten daarvan.**
- ⑤1 Int.Cl⁴.: C07C 135/00, C07C 119/10, C07D 273/01.
- ⑦1 Aanvrager: Stamicarbon B.V. te Geleen.
- ⑦4 Gem.: Drs. W.C.R. Hoogstraten c.s.
Octrooibureau DSM
Postbus 9
6160 MA Geleen.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8800260.
- ②2 Ingediend 4 februari 1988.
- ③2 --
- ③3 --
- ③1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 september 1989.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

STAMICARBON B.V.

Uitvinders: Johan Kamphuis te Sittard

Wilhelmus H.J. Boesten te Sittard

alpha-N-HYDROXYAMINOZUREN, AMIDEN EN ANDERE DERIVATEN DAARVAN

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van alpha-N-hydroxyaminozuren resp. derivaten daarvan door een alpha-aminozuurderivaat met een aromatisch aldehyd te laten reageren tot een Schiffse base, de Schiffse base te oxyderen tot een oxaziridine en het oxaziridine om te zetten in het overeenkomstige alpha-N-hydroxyaminozuurderivaat en desgewenst dat derivaat om te zetten in het desbetreffende zuur resp. een ander derivaat.

Er is een toenemende belangstelling voor alpha-N-hydroxyaminozuren en derivaten daarvan, zoals esters, amidene e.d. alsmede peptiden die dergelijke verbindingen als bouwstenen bevatten. Dergelijke peptiden kunnen niet worden bereid door oxydatie van een N-H binding in een peptide dat uit één of meer alpha-aminozuren is opgebouwd. De bedoelde peptiden kunnen alleen worden bereid door koppeling van een alpha-N-hydroxyaminozuurderivaat met één of meer alphaaminozuren.

Alpha-N-hydroxyaminozuren en/of derivaten daarvan, alsmede peptiden daarvan bezitten in het algemeen biologische activiteit en veelal antibiotische en/of antitumoractiviteit. E. Buehler en G.B. Brown; J. Org. Chem. 32 (1967) 265 vermelden dat verscheidene N-hydroxyaminozuren componenten zijn van verschillende antibiotica die bij microbiologische fermentaties worden verkregen en deze auteurs noemen een aantal alpha-N-hydroxyaminozuren die zijn gewonnen uit in de natuur voorkomende peptiden.

Er is een groot aantal syntheses bekend voor alpha-N-hydroxyaminozuren en derivaten daarvan. Een overzicht is gegeven in de publicatie "N-hydroxy-alpha-amino acids in organic chemistry" van Harry C.J. Ottenheim en Jacobus D.M. Herscheid in Chem. Rev. 86 (1986) 697-707. Daaruit blijkt een grote belangstelling voor dit soort ver-

. 8800260

bindingen te bestaan. In een eerdere publicatie vermelden M.W. Tj-
huis, J.D.M. Herscheid en H.C.J. Ottenheym in Synthesis 1980 890, dat
de tot nu toe beschreven syntheses omslachtig zijn, geringe
opbrengsten geven en beperkt bruikbaar zijn.

5 Het alpha-koolstofatoom van alpha-aminozuren en daarvan afge-
leide verbindingen is vrijwel altijd een asymmetrisch koolstofatoom.
Alleen wanneer aan het alpha-koolstofatoom twee gelijke atomen of
resten zijn gebonden zoals bijvoorbeeld in glycine (amino-azijnzuur)
is dat koolstofatoom niet asymmetrisch. In alle andere gevallen
10 bestaan stereoisomeren van alpha-aminozuren, alpha-N-hydroxyamino-
zuren en de derivaten daarvan.

De hiervoor genoemde publicaties gaan niet of vrijwel niet in
op de bereiding van zuivere of vrijwel zuivere stereoisomeren van de
genoemde verbindingen, alhoewel dat van groot belang is, vooral als
15 men de verbindingen voor biologische toepassingen bijvoorbeeld als
antibiotica of als tumorgroei remmende middelen wenst te gebruiken.
Pas in het laatste decennium is het inzicht dat dit van groot belang
is tot ontwikkeling gekomen. "Receptoren" blijken hierbij een rol te
spelen.

20 Van de vele syntheses die zijn voorgesteld voor alpha-N-
hydroxyaminozuren resp. voor derivaten daarvan is er één die bestaat
uit de omzetting van een ester van een aminozuur met een aromatisch
aldehyd tot een Schiffse base; oxydatie van de Schiffse base tot een
oxaziridine en omzetting van het oxaziridine in een alpha-N-
25 hydroxyaminozuur of ester daarvan. Deze synthese is bekend uit de
publicatie "Oxidation of amino acid esters into N-hydroxyamino acid
derivatives" door T. Polonski en A. Chimiak; Tetrahedron Letters 1974
2453-2456. Hoe de verschillende reacties worden uitgevoerd is echter
niet of onvolledig beschreven. Sedert die reeds 14 jaar oude publica-
30 tie is daaraan blijkbaar geen aandacht besteed, ondanks de voor de N-
hydroxyaminozuren gebleken belangstelling. Volgens de genoemde publi-
catie wordt voor de omzetting van een ester van een aminozuur met een
aromatisch aldehyd uitgegaan van het hydrochloride van die ester. Voor
de omzetting met een aromatisch aldehyd tot een Schiffse base wordt de
35 NH₂.HCl groep in situ omgezet in de NH₂ groep en blijkens de reactie-

. 8800260

vergelijking geschiedt dat met triethylamine. Voor het overige ontbreken gegevens over de reactieomstandigheden. Vervolgens wordt de Schiffse base met perazijnzuur geoxydeerd tot een oxaziridine.

Oxaziridinen zijn voor het eerst vrijwel gelijktijdig
5 beschreven door W.D. Emmons in J. Am. Schem. Soc. 78 (1956) 6208 en 79 (1957) 5739 en door L. Horner en E. Jurgens in Chem. Ber. 90 (1957) 2184, en zijn in die publicaties oxaziranen genoemd.

Oxaziridinen zijn zeer reactieve verbindingen en Polonski en Chimiak (loc. cit.) vermelden dat door omzetting van esters van amino-
10 zuren met anijsaldehyd en oxydatie van de daarbij verkregen Schiffse basen oxaziridinen ontstaan, die zeer gevoelig zijn voor zuren. Door verwarming met zoutzuur worden uit de oxaziridinen N-hydroxyaminozuren verkregen. Uitgaande van de hydrochloriden van aminozuuresters worden opbrengsten verkregen die altijd minder dan 50 % zijn en in veel
15 gevallen rond de 30 % liggen. Om in plaats van de desbetreffende zuren de esters te kunnen bereiden moet de opening van de oxaziridinerig onder zeer milde omstandigheden plaatsvinden.

Een ander door aanvraagster vastgesteld nadeel van deze werk-
wijze is dat de omzetting van een aminozuurester met een aromatisch
20 aldehyd geheel in afwezigheid van water moet worden uitgevoerd, omdat anders de ester althans gedeeltelijk tot het overeenkomstige zuur hydrolyseert. Het zuur reageert niet of slechts in zeer geringe mate met het aromatisch aldehyd tot een Schiffse base. De omzetting moet daarom in een watervrij organisch oplosmiddel worden uitgevoerd.
25 Aangezien bij de reactie van aminozuurester met aromatisch aldehyd water ontstaat, moet dit voortdurend bijvoorbeeld door destillatie uit het reactiemengsel worden verwijderd.

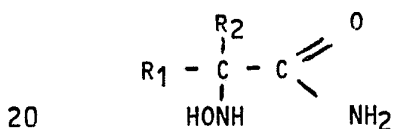
Hiervoor is al uiteengezet dat van biologisch actieve verbindingen waarvan stereoisomeren mogelijk zijn, het stereoisomeer met de
30 gewenste biologische activiteit zo goed mogelijk vrij van het (de) andere mogelijke stereoisome(e)r(en) moet kunnen worden bereid. In een aantal gevallen is gebleken dat één of meer andere stereoisomeren zeer schadelijk kunnen zijn en tot uiterst ongewenste bijwerkingen kunnen leiden. Op zijn best zijn andere stereoisomeren niet schadelijk en
35 zijn dan ongewenste ballast bij een biologisch actieve verbinding. Het

. 8800260

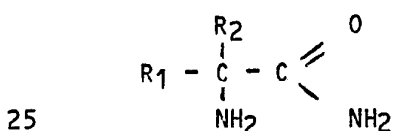
is daarom gewenst om alpha-N-hydroxyaminozuren en/of derivaten daarvan als zuivere of vrijwel zuivere stereoisomeren te kunnen verkrijgen. Zuivere stereoisomeren van alpha-aminozuuresters zijn niet gemakkelijk toegankelijk, tenzij men uitgaat van een zuiver stereoisomeer van een
 5 alpha-aminozuur.

Gevonden werd nu dat alpha-N-hydroxyaminozuuramiden gemakkelijk en met goede opbrengsten kunnen worden bereid door een alpha-aminozuuramide te doen reageren met een aromatisch aldehyd, zoals benzaldehyd, bij voorkeur een para-gesubstitueerd benzaldehyd, zoals
 10 anijsalhyd, tot de overeenkomstige Schiffse base, deze Schiffse base te oxyderen tot het overeenkomstige oxaziridine en het oxaziridine om te zetten tot alpha-N-hydroxyaminozuuramide. Het zo bereide alpha-N-hydroxyaminozuuramide kan desgewenst worden omgezet in het overeenkomstige zuur of een ander derivaat daarvan, waaronder ook peptides
 15 bijvoorbeeld mono-N-hydroxydipeptides dienen te worden begrepen.

Meer specifiek heeft de onderhavige uitvinding betrekking op verbindingen met de algemene formule



en de overeenkomstige zuren, esters en andere derivaten alsmede op de bereiding daarvan uit verbindingen met de algemene formule



waarin R₁ H, al dan niet gesubstitueerd, acyclisch of cyclisch alkyl of al dan niet gesubstitueerd aryl voorstelt, en R₂ H, al dan niet gesubstitueerd, acyclisch of cyclisch alkyl of al dan niet gesubstitueerd aryl voorstelt, met dien verstande dat substituenten in de door
 30 R₁ en/of R₂ voorgestelde groepen onder de procesomstandigheden niet geoxydeerd worden of tegen het reageren onder de procesomstandigheden beschermd kunnen worden door invoering van beschermende groepen.

Wanneer bijvoorbeeld door R₁ en/of R₂ voorgestelde alkyl- of aryl-groepen door één of meer thiolgroepen of primaire of secundaire

aminogroepen zijn gesubstitueerd dan dienen die groepen te worden beschermd. De bescherming van reactieve groepen is uit de stand van de techniek algemeen bekend en daarop wordt hier niet ingegaan.

Bij voorkeur stelt R₂ een waterstofatoom voor. Met meer voorkeur heeft de onderhavige uitvinding betrekking op alpha-N-
5 hydroxyaminozuuramiden en de overeenkomstige zuren, esters en andere derivaten die afgeleid zijn van de bekende in de natuur voorkomende aminozuren, met name: glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, methionine, fenylalanine, tryptofaan, serine, threonine, cysteïne,
10 tyrosine, asparagine, glutamine, asparaginezuur, glutaminezuur, lysine, arginine en histidine. Hiervan bezit alleen het glycine een symmetrisch alpha-koolstofatoom. De uitvinding omvat zowel de L-vorm als de D-vorm als mengsels van de L- en D-vorm van de alpha-N-hydroxy-aminozuren en derivaten daarvan die van de overige in de natuur
15 voorkomende alpha-aminozuren zijn afgeleid. Dit geldt uiteraard ook voor alpha-N-hydroxyaminozuren en derivaten daarvan die niet zijn afgeleid van de genoemde in de natuur voorkomende aminozuren.

De onderhavige alpha-N-hydroxyaminozuuramiden zijn nieuwe verbindingen. Pritzkow en Rösler, Liebigs Ann. Chem. 703 (1967) 66-67
20 hebben alpha-hydroxylamino-isoboterzuuramide, alpha-hydroxylamino-cyclohexaancarbonsuuramide en 4-methyl-1-hydroxylamino-cyclohexaancarbonsuuramide beschreven. Aanvraagster heeft vastgesteld dat de door Pritzkow en Rösler beschreven bereidingswijze slechts zeer beperkt toepasbaar is.

25 De eerste stap van de onderhavige werkwijze, de omzetting van een alpha-aminozuuramide met een aromatisch aldehyd tot een Schiffse base kan in waterig milieu worden uitgevoerd en verloopt met vrijwel kwantitatieve opbrengsten. Hierin onderscheidt de onderhavige werkwijze zich bijzonder gunstig van de hiervoor genoemde werkwijze
30 volgens Polonski en Chimiak (loc. cit.). Het gebruik van een alpha-aminozuuramide als reactiecomponent heeft ook het voordeel dat alpha-aminozuuramiden gemakkelijk in de vorm van een zuiver stereoisomeer kunnen worden verkregen. Mengsels van stereoisomeren van een amino-
35 zuuramide kan men scheiden door één van de isomeren met een aminopeptidase te hydrolyseren, waarna het resterende amideisomeer van gevormd

. 8800260

4
5
10
15
20
25
30
35

zuur kan worden gescheiden. Door het gehydrolyseerde isomeer weer om te zetten in het amide kan men beide stereoisomeren van het amide in zuivere vorm verkrijgen. Een dergelijke werkwijze is bijvoorbeeld beschreven in US-A-3.971.700 en NL-A-75.13551. De bereiding van zuivere stereoisomeren van alpha-aminozuuramiden verloopt op die manier veel gemakkelijker dan de bereiding van zuivere stereoisomeren van alpha-aminozuuresters, waarvoor men uit moet gaan van de zuivere stereoisomeren van de zuren.

Er zijn vele methoden bekend voor de bereiding van afzonderlijke stereoisomeren van alpha-aminozuren, bijvoorbeeld door omzetting van een mengsel van stereoisomeren van een dergelijk zuur met een stereoisomeer van een base, selectieve kristallisatie van het daarbij gevormde zout en omzetting van een stereoisomeer van het zout in het zuur. Wanneer het zuur veresterd moet worden treden daarbij weer verliezen op en ook treedt er veelal een zekere mate van racemisatie op. De bereiding van stereoisomeren van alpha-aminozuuresters is derhalve veel omslachtiger dan de bereiding van stereoisomeren van alpha-aminozuuramiden en bovendien zijn over de totale omzetting berekend de opbrengsten aan esters ook veel lager dan aan amiden. Alpha-aminozuuramiden kan men met zeer goede opbrengsten bereiden uit alpha-aminonitrillen en vervolgens kan men de alpha-aminozuuramiden op de hierboven vermelde wijze gemakkelijk en met goede opbrengsten scheiden in de afzonderlijke stereoisomeren. De omzetting volgens de onderhavige uitvinding van een stereoisomeer van een alpha-aminozuuramide tot het overeenkomstige alpha-N-hydroxyaminozuuramide blijkt niet alleen, zoals hiervoor reeds is vermeld, met zeer goede opbrengsten te verlopen, maar ook zonder dat er enige racemisatie plaatsvindt. Aanvraagster heeft dit vastgesteld door een stereoisomeer van een alpha-aminozuuramide volgens de onderhavige werkwijze om te zetten in een alpha-N-hydroxyaminozuuramide en dat dan met behulp van een Pd/C katalysator met waterstof weer te reduceren tot een alpha-aminozuuramide. De mogelijke stereoisomeren van de onderzochte alpha-aminozuuramiden resp. alpha-N-hydroxyaminozuuramiden zijn enantiomeren. De optische activiteit is een maat voor de zuiverheid.

Het bij de reductie verkregen alpha-aminozuuramide bleek nu

. 8800260

dezelfde specifieke draaiing te vertonen als het alpha-aminozuuramide waarvan was uitgegaan. Daaruit kan geconcludeerd worden dat er in het geheel geen racemisatie heeft plaatsgevonden. Dit is een groot voordeel, want het is bekend dat bij zeer vele omzettingen ook wanneer die niet aan het asymmetrische koolstofatoom zelf verlopen in meer of mindere mate racemisatie optreedt.

De Schiffse base die ontstaat uit de reactie van een alpha-aminozuuramide en een aromatisch aldehyd is zeer slecht in water oplosbaar. Bij uitvoering van deze omzetting in waterig milieu slaat de Schiffse base neer en kan gemakkelijk door affiltreren worden gewonnen. De opbrengsten aan Schiffse base zijn, zoals hiervoor reeds vermeld, vrijwel kwantitatief.

De Schiffse base wordt vervolgens geoxydeerd tot een oxaziridine. De oxydatie van de Schiffse base dient zodanig te worden uitgevoerd dat deze niet verder gaat dan het oxaziridine. Elke deskundige kan gemakkelijk vaststellen hoe de oxydatie moet worden uitgevoerd om deze niet verder te doen gaan dan de oxaziridinen. In het bijzonder zijn organische perzuren hiervoor geschikt gebleken, zoals perazijnzuur, perbenzoëzuur, chloorperbenzoëzuur, monoperftaalzuur enz. Zeer geschikt is m-chloorperbenzoëzuur. Deze oxydatie kan op geschikte wijze worden uitgevoerd door de Schiffse base op te lossen in een watervrij organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld in dichloormethaan, een ether, die ook cyclisch kan zijn zoals dioxaan, tetrahydrofuraan, enz.

Het gebruik van m-chloorperbenzoëzuur is gunstig omdat dit oplost in een oplosmiddel zoals dichloormethaan, waarin ook de Schiffse base oplosbaar is. Bij de oxydatie, die bij voorkeur bij kamertemperatuur wordt uitgevoerd, ontstaat het oxaziridine dat in het organisch oplosmiddel oplosbaar is, en m-chloorbenzoëzuur, dat onoplosbaar is in bijvoorbeeld dichloormethaan en derhalve neerslaat, waarna het kan worden afgefiltreerd.

Het oxaziridine kan dan, zonder uit de oplossing te worden geïsoleerd, door zure hydrolyse worden omgezet in het overeenkomstige alpha-N-hydroxyaminozuuramide. De hydrolyse moet voorzichtig worden uitgevoerd om de amidegroep niet te hydrolyseren. Het hydroxyaminozuur

. 8800260

dat bij een verdergaande hydrolyse ontstaat is nl. niet erg stabiel en in zuur milieu vindt gedeeltelijke decarboxylering plaats waardoor aanmerkelijke verliezen kunnen ontstaan. De zure hydrolyse moet in matig zuur milieu worden uitgevoerd. Bijvoorbeeld kan de hydrolyse op
5 geschikte wijze worden uitgevoerd met hydroxylaminehydrochloride ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$), een zwak zuur reagerende verbinding, waarvan de pH van een 0,1 m oplossing bij 25°C 3,4 bedraagt. Ook andere zure verbindingen met een soortgelijke zuurgraad kunnen worden gebruikt.

Het bij voorkeur te gebruiken hydroxylaminehydrochloride lost
10 slecht op in apolaire oplosmiddelen zoals dichloormethaan maar is goed oplosbaar in alcoholen in het bijzonder in methanol (bij 25°C , 17,5 g/100 g) en daarom wordt de hydrolyse bij voorkeur uitgevoerd in alcoholisch, met meer voorkeur in methanolisch milieu. Men kan de oplossing van het oxaziridine in dichloormethaan indampen en de
15 indamprest opnemen in bijvoorbeeld methanol, maar ook kan men bijvoorbeeld methanol aan de oplossing in dichloormethaan toevoegen. De hydrolyse verloopt sneller in alcoholisch milieu dan in een alcohol-dichloormethaan mengsel en daarom geniet indampen en opnemen in een alcohol de voorkeur.

20 De oplossing van het oxaziridine in een alcohol of een mengsel van een alcohol en een niet of weinig polair oplosmiddel, bijvoorbeeld dichloormethaan, waaraan bijvoorbeeld hydroxylaminehydrochloride is toegevoegd, wordt bij omgevingstemperatuur geroerd totdat het oxaziridine is gehydrolyseerd, hetgeen in het algemeen enkele uren
25 duurt. Vervolgens wordt een apolair oplosmiddel, bijvoorbeeld ether, toegevoegd om het α -N-hydroxyaminozuuramide als HCl-zout neer te slaan, dat dan door afscheiding daarvan, bijvoorbeeld door affiltreren, kan worden gewonnen.

De hiervoor beschreven uitvoeringsvormen van de bereiding van
30 α -N-hydroxyaminozuuramiden zijn slechts beschreven om de uitvinding beter te kunnen begrijpen. Het zal echter duidelijk zijn dat de uitvinding daartoe niet beperkt is en dat de uitvinding elke uitvoeringsvorm omvat volgens welke de stappen van de werkwijze volgens de uitvinding, dat zijn: (1) omzetting van α -aminozuuramide met aromatisch aldehyd tot Schiffse base, (2) oxydatie Schiffse
35

. 8800260

base tot oxaziridine, (3) omzetting van oxaziridine tot alpha-N-hydroxyaminozuuramide; kunnen worden uitgevoerd.

De alpha-N-hydroxyaminozuuramiden volgens de uitvinding kunnen worden omgezet in de overeenkomstige zuren, esters en andere derivaten.

De hydrolyse van de onderhavige amiden tot de overeenkomstige alpha-N-hydroxyaminozuren kan met bijzonder voordeel enzymatisch met een amidohydrolase worden uitgevoerd, bijvoorbeeld zoals beschreven in NL-A-84.03093. Bij de enzymatische hydrolyse worden als deze voltooid is de enzymresten bijvoorbeeld door centrifugeren afgescheiden, waarna het alpha-N-hydroxyaminozuur met voldoende zuiverheid kan worden gewonnen, bijvoorbeeld door indampen van de oplossing. In tegenstelling daarmee is de hydrolyse van de onderhavige amiden met zuren sterk milieu belastend. Een ander belangrijk voordeel van de enzymatische hydrolyse is dat deze uitgevoerd kan worden bij een pH tussen 6 en 10. Alpha-N-hydroxyaminozuren bezitten in zuur milieu een matige stabiliteit, die aanmerkelijk minder is dan de stabiliteit van de overeenkomstige alpha-aminozuren bij eenzelfde zuurgraad. In zuur milieu kan gemakkelijk decarboxylering plaats vinden van alpha-N-hydroxyaminozuren, die in het bijzonder bij de voor zure hydrolyse noodzakelijke verwarming aanzienlijk kan zijn.

De alpha-N-hydroxyaminozuren volgens de uitvinding kunnen op bekende wijze worden omgezet in esters of andere derivaten.

De alpha-N-hydroxyaminozuren of derivaten daarvan volgens de onderhavige uitvinding kunnen ook worden gebruikt voor de bereiding van N-hydroxypeptiden, een groep verbindingen die ook besproken wordt in de publicatie van Ottenheym en Herscheid (loc. cit.).

De uitvinding wordt verder verduidelijkt door de volgende voorbeelden.

In deze voorbeelden zijn bereidingen beschreven van stereoisomeren die niet of vrijwel niet zijn verontreinigd door één of meer andere stereoisomeren. Vanzelfsprekend is de uitvinding hiertoe geenszins beperkt maar omvat de uitvinding zowel andere stereoisomeren als mengsels van stereoisomeren. Evenmin wordt de uitvinding door de voorbeelden op enigerlei andere wijze beperkt.

. 8800260

Voorbeeld 1

a) 12,5 g (0,11 mol) D-valineamide wordt onder roeren en onder zacht verwarmen tot 40°C opgelost tot een 10 gew.% oplossing in water. Door toevoeging van 1 N KOH wordt de pH op een waarde van ten
5 minste 11 ingesteld. Vervolgens wordt onder roeren in ca. 15 minuten druppelsgewijs 16,5 g (0,12 mol) anijsaldehyd (4-methoxybenzaldehyd) toegevoegd. Men laat afkoelen tot kamertemperatuur en roert nog ongeveer 2 uren. Daarna wordt de neergeslagen Schiffse base van D-valineamide en anijsaldehyd gefiltreerd, met water gewassen om
10 resten anijsaldehyd te verwijderen en gedroogd. De opbrengst is vrijwel kwantitatief (98 %).

b) 23,4 g (0,1 mol) van de volgens 1a) bereide Schiffse base van D-valineamide en anijsaldehyd wordt onder roeren opgelost in 130 ml droog dichloormethaan. De oplossing wordt in een ijsbad gekoeld tot
15 5°C of lager. Bij de op 5°C of lager gekoelde oplossing wordt dan onder roeren 20,6 g (0,12 mol) meta-chloorperbenzoëzuur gevoegd. Men blijft roeren en laat de temperatuur oplopen tot kamertemperatuur waarna nog 4 uren wordt geroerd. Na ongeveer 0,5 uren roeren bij kamertemperatuur ontstaat een troebeling door het uitkristalliseren
20 van meta-chloorbenzoëzuur. Na afloop van de reactie waarbij al het gevormde meta-chloorbenzoëzuur is uitgekristalliseerd wordt het reactiemengsel gefiltreerd en wordt de gefiltreerde oplossing drooggedampt.

c) De volgens 1b) verkregen indamprest wordt opgelost in 150
25 ml methanol. Bij deze oplossing wordt onder roeren langzaam in kleine porties 7,0 g (0,10 mol) hydroxylaminohydrochloride gevoegd, waarna nog 3 uren bij kamertemperatuur wordt geroerd. Daarna wordt het zo verkregen reactiemengsel druppelsgewijs bij 1 l diethylether gevoegd. Er ontstaat een wit neerslag van D-N-hydroxyvalineamide.HCl dat afge-
30 filtreerd en gedroogd wordt. Opbrengst: 12,8 g (76 %).
 $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$. (c = 1, H₂O).

d) Van het D-N-hydroxyvalineamide.HCl werden 8,4 g opgelost

. 8800260

in 100 ml methanol. De oplossing werd met een 5 % Pd op kool katalysator (5 mol % Pd berekend op het hydroxyvalineamide) in een Parr apparaat gebracht en met waterstof gereduceerd. Na de hydrogenering werd de Pd/C katalysator afgefiltreerd en de oplossing in methanol werd ingedampt. De specifieke draaiing van het gehydrogeneerde produkt bleek met $-28,3^\circ$ gelijk te zijn aan die van D-valineamide.HCl. Hieruit blijkt dat bij de bereiding volgens b) van D-N-hydroxyvalineamide.HCl uit D-valineamide.HCl geen racemisatie optreedt.

Voorbeeld 2

10 a) Op overeenkomstige wijze als in voorbeeld 1 werd de Schiffse base van D-fenylglycineamide en anijsaldehyd bereid.

b) 26,8 g (0,1 mol) van de Schiffse base van D-fenylglycineamide en anijsaldehyd werden opgelost in 115 ml droog dichloormethaan. De oplossing werd in een ijsbad gekoeld tot 0°C en vervolgens werd onder roeren 24,3 g (0,12 mol) meta-chloorbenzoëzuur toegevoegd. Onder roeren liet men de temperatuur oplopen tot kamertemperatuur, waarna nog 4 uren werd geroerd. Na ongeveer 1/4 uur roeren bij kamertemperatuur ontstond een troebeling door het uitkristalliseren van m-chloorbenzoëzuur. Na afloop van de reactie waarbij al het gevormde m-chloorbenzoëzuur was uitgekristalliseerd, werd het reactiemengsel gefiltreerd, waarna de gefiltreerde oplossing werd drooggedampt.

c) De volgens 2b) verkregen indamprest werd opgelost in 150 ml methanol. Bij deze oplossing werd onder roeren langzaam in kleine porties 7,0 g (0,10 mol) hydroxylaminehydrochloride gevoegd, waarna nog 5 uren bij kamertemperatuur werd geroerd. Daarna werd het zo verkregen reactiemengsel onder roeren druppelsgewijs bij 2 l diethylether gevoegd. Er ontstond een wit neerslag van D-N-hydroxyfenylglycineamide.HCl, dat afgefiltreerd en gedroogd werd.

25 Opbrengst: 17,6 g (85 %).

30 $[\alpha]_D^{20} = -107,5^\circ$ (c = 1, MeOH)

. 8800260

d) 6,3 g D-N-hydroxyfenylglycineamide.HCl werden opgelost in 10 ml water, waarna onder roeren 2,12 g watervrij natriumcarbonaat bij de oplossing werden gevoegd. Er ontstond een neerslag dat werd afge-
 5 filtreerd, tweemaal met 5 ml water werd gewassen en vervolgens werd gedroogd.

Opbrengst: 4,5 g D-N-hydroxyfenylglycineamide.H₂O.

$[\alpha]_D^{20} = -57,6^\circ$ (c = 1, MeOH)

NMR (DMSO)

delta, dpm: 4,32 (H_{alpha}) 6,10 (N-H), 7,54 (OH), 7,14/7,42 (CONH₂),
 10 7,2-7,4 (fenyl), J (H_{alpha}, NH) = 8 Hz, J (NH, OH) = 2 Hz.

e) De in dit voorbeeld onder a), b) en c) beschreven bereidingen werden herhaald met dien verstande dat in plaats van D-fenylglycineamide uitgegaan werd van L-fenylglycineamide. Daarbij werd eenzelfde opbrengst aan L-N-hydroxyfenylglycineamide.HCl met
 15 $[\alpha]_D^{20} = +107,5^\circ$ (c = 1, MeOH) verkregen.

Voorbeeld 3

Op overeenkomstige wijze als in voorbeeld 2 werden in twee proeven de Schiffse basen van D-fenylalanineamide en anijsaldehyd respectievelijk van L-fenylalanineamide en anijsaldehyd bereid. Van
 20 elk van de basen werd een oplossing bereid van 21,0 g (0,074 mol) in 140 ml dichloormethaan. De oplossingen werden in een ijsbad gekoeld tot 0°C waarna onder roeren bij elke oplossing 16,1 g (0,09 mol) meta-chloorperbenzoëzuur werd gevoegd, waarna het koelen werd beëindigd zodat de temperatuur op kon lopen tot kamertemperatuur. De
 25 oplossingen, waarin reeds na 10 minuten een neerslag begon te ontstaan, werden 4,5 uur geroerd, waarna het neerslag werd afge-
 filtreerd. De oplossingen werden drooggedampt en de indampresten werden elk opgelost in 100 ml methanol, waarna bij elke oplossing 6,3 g hydroxylaminehydrochloride werden gevoegd. Na 7 uren roeren bij
 30 kamertemperatuur werd bij elke oplossing langzaam 2 l diethylether gevoegd. De neerslagen die daarbij ontstonden werden afgefiltreerd en gedroogd. Opbrengst 13,4 g (86 %) van het D-N-hydroxyfenylalanineamide.HCl respectievelijk 13,0 g (83 %) van het L-N-hydroxyfenyl-

. 8800260

alanineamide.HCl.

Door oplossing van 6,7 g van deze verbindingen in 10 ml water en toevoegen van 2,12 g waterdrij natriumcarbonaat werd 5,4 g D-N-hydroxyfenylalanineamide.H₂O respectievelijk de overeenkomstige L-verbinding bereid met een specifieke draaiing van - 4,1° (D) respectievelijk + 4,3° (L). (c = 1, MeOH).

NMR (DMSO)

delta, ppm: 2,62 (H_{beta}), 2,77 (H_{beta}), 3,45 (H_{alpha})
 5,5 α (N-H), 7,41 (OH), 7,01/7,15 (CONH₂)
 7,1-7,3 (fenyl)
 J (H_{beta}1, H_{beta}2) = 14 Hz
 J (H_{beta}1, H_{alpha}) = 8 Hz
 J (H_{beta}2, H_{alpha}) = 5,5 Hz
 J (H_{alpha}, NH) = 8,5 Hz
 J (NH, OH) = 3 Hz.

Voorbeelden 4-8

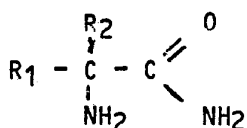
Op overeenkomstige wijze als in de voorafgaande voorbeelden werd uit L-leucineamide het L-N-hydroxyleucineamide.HCl (voorbeeld 4) met een opbrengst van 65 % bereid en werden uit racemische mengsels van fenylglycine-amide (voorbeeld 5), fenylalanineamide (voorbeeld 6) en valineamide (voorbeeld 7) de overeenkomstige N-hydroxyverbindingen bereid.

Op overeenkomstige wijze werd uit de Schiffse base van anijsaldehyd en alpha-methylvalineamide (racemisch mengsel) het D,L-alpha-methyl-alpha-N-hydroxyvalineamide.HCl (voorbeeld 8) bereid.

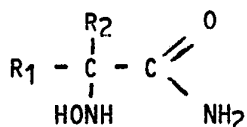
. 8800260

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van alpha-N-hydroxyaminozuren, resp. derivaten daarvan door een derivaat van een alpha-aminozuur met een aromatisch aldehyd te doen reageren tot een Schiffse base, de Schiffse base te oxyderen tot een oxaziridine en het oxaziridine om te zetten in het overeenkomstige alpha-N-hydroxyaminozuur-derivaat en desgewenst dat derivaat om te zetten in het zuur resp. een ander derivaat, met het kenmerk, dat men uitgaat van een alpha-aminozuuramide.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een verbinding met de algemene formule



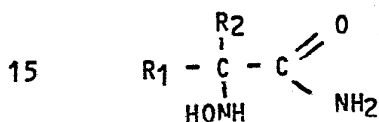
- waarin R₁ H, al dan niet gesubstitueerd acyclisch of cyclisch alkyl of al dan niet gesubstitueerd aryl voorstelt, en R₂ H, al dan niet gesubstitueerd acyclisch of cyclisch alkyl of al dan niet gesubstitueerd aryl voorstelt, met dien verstande dat substituenten in de door R₁ en/of R₂ voorgestelde alkyl- en/of arylgroepen onder de procesomstandigheden niet geoxydeerd worden of tegen het reageren onder de procesomstandigheden beschermd kunnen worden door invoering van beschermende groepen, omzet tot een verbinding met de formule



3. Werkwijze volgens conclusies 1-2, met het kenmerk, dat men de omzetting van alpha-aminozuuramide met aromatisch aldehyd uitvoert in waterig milieu.
4. Werkwijze volgens conclusies 1-3, met het kenmerk, dat men de oxydatie van de Schiffse base uitvoert met een organisch perzuur.
5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat men m-chloorperbenzoëzuur gebruikt.

. 8800260

6. Werkwijze volgens conclusies 1-5, met het kenmerk, dat men de omzetting van het oxaziridine tot het alpha-N-hydroxyaminozuuramide uitvoert in alcoholisch milieu met hydroxylaminehydrochloride.
- 5 7. Werkwijze volgens conclusies 1-6, met het kenmerk, dat men uitgaat van een uitsluitend of vrijwel uitsluitend uit één stereisomeer bestaand alpha-aminozuuramide en daaruit een zuiver of vrijwel zuiver isomeer van het overeenkomstige alpha-N-hydroxyaminozuuramide bereidt.
- 10 8. Werkwijze voor de bereiding van alpha-N-hydroxyaminozuren resp. derivaten daarvan zoals beschreven in de beschrijving en/of de voorbeelden.
9. Verbinding met de formule



- waarin R₁, H, al dan niet gesubstitueerd acyclisch of cyclisch alkyl of al dan niet gesubstitueerd aryl voorstelt en R₂ H, al dan niet gesubstitueerd acyclisch of cyclisch alkyl of al dan niet gesubstitueerd aryl voorstelt, met dien verstande dat R₁ en R₂ niet beide methyl voorstellen.
- 20
10. Verbindingen volgens conclusie 9 waarvan ten minste één van de symbolen R₁ en R₂ waterstof voorstelt.
11. Verbindingen volgens conclusie 10 die zijn afgeleid van de in de natuur voorkomende aminozuren, glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, methionine, fenylalanine, tryptofaan, serine, threonine, cysteïne, tyrosine, asparagine, glutamine, asparaginezuur, glutaminezuur, lysine, arginine, respectievelijk histidine.
- 25
12. Alpha-N-hydroxyaminozuuramiden zoals beschreven in de beschrijving en/of de voorbeelden.
- 30

.8800260

U I T T R E K S E L

De uitvinding betreft een werkwijze voor de bereiding van alpha-N-hydroxyaminozuren, resp. derivaten daarvan door een derivaat van een alpha-aminozuur met een aromatisch aldehyd te doen reageren tot een Schiffse base, de Schiffse base te oxyderen tot een oxaziridine en het oxaziridine om te zetten in het overeenkomstige alpha-N-
5 hydroxyaminozuurderivaat en desgewenst dat derivaat om te zetten in het zuur resp. een ander derivaat, waarbij men bij de bereiding uitgaat van een alpha-aminozuuramide.

. 8800260