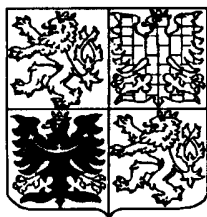


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 26.02.86
(32) 27.02.85
(31) 85/706039
(33) US
(40) 16.11.94

(21) 1322-86.D

(13) A3

5(51)

C 07 B 55/00
C 07 C 53/122
C 07 C 53/15
C 07 C 53/19

- (71) CHEMIE LINZ AG., Linz, AT;
Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MC,
US;
- (72) Klibanov Alexander, Boston, MA, US;
Kirchner Gerald, Boschwitz, AT;
- (54) Způsob enzymatické výroby optických isomerů
2-halogenpropionových kyselin
- (57) Řešení se týká způsobu enzymatické výroby optických isomerů 2-halogenpropionových kyselin, přičemž se a) vytvoří reakční směs racemické 2-halogenpropionové kyseliny, primárního alkoholu, například methanolu, ethanolu, n-propanolu nebo n-butanolu a stereospecifické lipázy, například z kvasinky *Candida cylindracea*, ze slinivky vepře, z pšeničných klíčků, z *Rhizopus arrhizus*, *Geotrichum candidum*, *Rhizopus delamar*, *Vromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, čeledi *Mucor* a *Pseudomonas* v organickém prostředí, například v hexanu, benzenu, chloroformu, dichlormethanu, petroletheru nebo toluenu za podmínek, při nichž lipáza přednostně katalyzuje esterifikaci pouze jednoho z optických isomerů 2-halogenpropionové kyseliny za vzniku esteru uvedeného isomeru a b) esterifikovaný isomer se oddělí od neesterifikovaného isomeru 2-halogenpropionové kyseliny za získání jednoho optického isomeru 2-halogenpropionové kyseliny a esteru druhého optického isomeru a popřípadě se c) hydrolyzuje esterifikovaný isomer za vzniku odpovídajícího optického isomeru 2-halogenpropionové kyseliny.

1322-86

PŘÍL.	PROJ. VĚHU VLAD. CIVT	14. 11. 93	7/5K 105
-------	--------------------------	------------	-------------

Způsob enzymatické výroby optických isomerů 2-halogenpropionových kyselin

Oblast vynálezu

Vynález se týká způsobu enzymatické výroby optických isomerů 2-halogenpropionových kyselin

Dosavadní stav techniky

2-fenoxypionové kyseliny a jejich estery jsou široce používány jako herbicidy. Pouze R-optické isomery těchto sloučenin jsou biologicky účinné. Aby bylo možno zvýšit biologickou účinnost herbicidů a snížit jejich dávky a vedlejší účinky je žádoucí užívat samotný R-isomer a nikoliv racemickou směs.

2-fenoxypionové kyseliny se obvykle syntetizují z 2-halogenpropionové kyseliny (2-chlorpropionové nebo 2-brompropionové) a z fenolů- V případě, že se jako výchozí látky užijí opticky čisté 2-halogenpropionové kyseliny, získá se opticky čistá kyselina 2-fenoxypionová.

Protože však téměř všechny způsoby výroby 2-halogenpropionových kyselin poskytují racemické směsi, je nutno optické isomery od sebe oddělit až po získání výsledných látek.

Racemické směsi 2-halogenpropionových kyselin je od sebe možno oddělit chemicky nebo enzymaticky. Chemické způsoby dělení, například frakční krystalizace jsou obvykle velmi pracné, neefektivní a náročné na čas. Až dosud známým enzymatickým způsobem je asymetrická hydrolýza esterů uvedených kyselin ve vodě, katalyzovaná lipázou.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby opticky čistých kyselin (+)-R-2-fenoxypionových, přičemž se

- a) vytvoří reakční směs z racemické kyseliny 2-halogenpropionové, primárního alkoholu, například methanolu, ethanolu, n-propanolu nebo n-butanolu a stereospecifické lipázy, například z kvasinky *Candida cylindracea*, ze slinivky vepře, z pšeničných klíčků, z *Rhizopus arrhizus*, *Geotrichum candidum*, *Rhizopus dalamar*, *Chromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, čeledi *Mucor* a *Pseudomonas* v organickém prostředí, například v hexanu, benzenu, chloroformu, dichlormethanu, petroletheru nebo toluenu za podmínek, v nichž lipáza přednostně katalyzuje esterifikaci kyseliny (+)-R-2-halogenpropionové,
- b) neesterifikovaná kyselina (-)-S-halogenpropionová se oddělí od esteru kyseliny (+)-R-halogenpropionové,
- c) kyselina (-)-S-2-halogenpropionová se uvede do reakce

s fenolem za bazických podmínek za vzniku (+)-R-2-fenoxypropionové kyseliny a

- d) k získání opticky čistého esteru (+)-R-2-fenoxypropionové kyseliny se kyselina (+)-R-2-fenoxypropionová esterifikuje.

Vzhledem k účinnosti enzymu v takových systémech je možno užít lipázou katalyzovanou asymetrickou esterifikaci k dělení racemických 2-halogenpropionových kyselin v organickém prostředí.

Při dělení racemických 2-halogenpropionových kyselin lipázou katalyzovanou asymetrickou esterifikací se v organickém rozpouštědle vytvoří směs racemické kyseliny 2-halogenpropionové, alkoholu a stereospecifické lipázy. Je možno užít kyselinu 2-chlorpropionovou nebo kyselinu 2-brompropionovou. Jako alkoholu je možno užít jakéhokoliv alkoholu, který reaguje s kyselinou 2-halogenpropionovou za vzniku esteru. Výhodnými alkoholy jsou primární alifatické alkoholy, například methanol, ethanol, n-propanol a n-butanol.

Organické rozpouštědlo je možno zvolit z řady organických rozpouštědel. Vhodnými rozpouštědly jsou hexan, benzen, chloroform, dichlormethyn, petroléter a toluen. Rozpouštědlo může být v podstatě bezvodé.

Stereospecifickou lipázou může být jakákoliv lipáza (EC.3.1.1.3). Výhodnou lipázou pro selektivní esterifikace R-isomeru 2-halogenpropionových kyselin je lipáza z kvasinky *Candida cylindracea*. Je možno užít také

lipázu z pankreatu vepře,, avšak účinnost a selektivita tohoto enzymu není tak vysoká jako v případě lipázy z *C. cylindracea* v organickém prostředí. Dalšími vhodnými lipázami jsou lipáza z pšeničných klíčků a lipázy z *Rhizopus arrhacus*, *Geotrichum candidum*, *Rhizopus delamar*, *Chromobacterium viscosum* (všechny Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri), *Aspergillus niger*, *Mucor* a species *Pseudomonas* (Amano International Enzyme Company, Troy, Virginia).

Komerční prostředky s obsahem lipázy obvykle obsahují určité množství vody spolu s enzymem. Zdá se, že enzym musí být alespoň do určité míry hydratován, protože zcela dehydratované prostředky nejsou v prostředí organického rozpouštědla účinné. Enzym se tedy k tomuto rozpouštědlu přidává v hydratovaném stavu.

Esterifikační reakce se nechá probíhat tak dlouho, že se požadované množství optického isomeru kyseliny 2-halogenpropionové převede na ester. Žádoucí je dosáhnout co nejvyššího chemického a optického výtěžku. V případě, že požadovaným produktem je esterifikovaný optický isomer, měla by být reakce zastavena před dosažením 50% přeměny. V případě, že požadovaným produktem je kyselina, mělo by dojít k přeměně vyšší než 50%. Stupeň pře-

měny na ester je možno sledovat běžnými způsoby, například plynovou chromatografií.

Nezreagovaný isomer 2-halogenpropionové kyseliny a esterifikovaný isomer je možno od sebe oddělit jakýmkoliv vhodným způsobem pro oddělení esteru od kyseliny, například chromatografií nebo extrakcí vodou. Tímto způsobem se získá jeden z optických isomerů kyseliny. Oddělený ester je pak možno hydrolyzovat za vzniku odpovídajícího optického isomeru 2-halogenpropionové kyseliny.

V případě, že požadovaným produktem je nezreagovaný isomer, je možno esterifikovaný isomer hydrolyzovat a racemizovat za vzniku racemické směsi kyselin 2-halogenpropionových, kterou pak lze opět dělit. Postup je možno opakovat do přeměny prakticky veškerého množství směsi na požadovaný isomer. Běžný způsob hydrolyzy, vhodný pro hydrolyzu a racemizaci je dále popsán v souvislosti s popisem výroby kyselin 2-fenoxypionových.

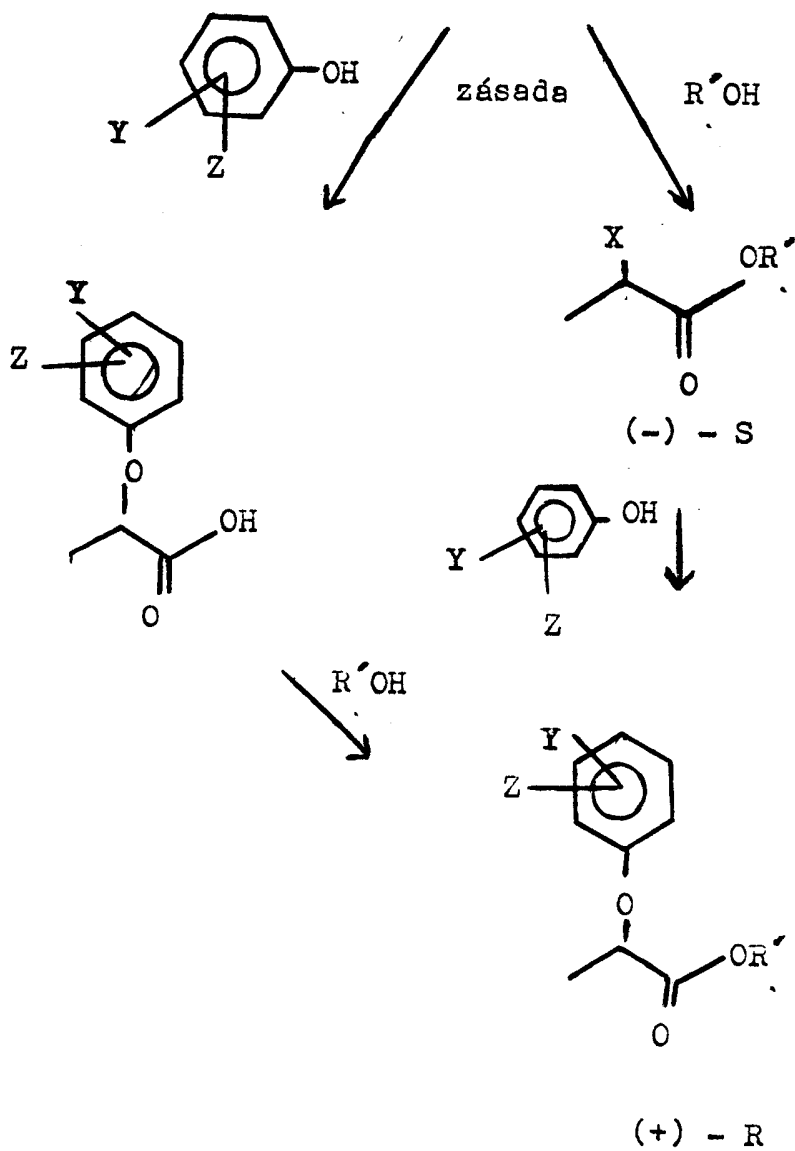
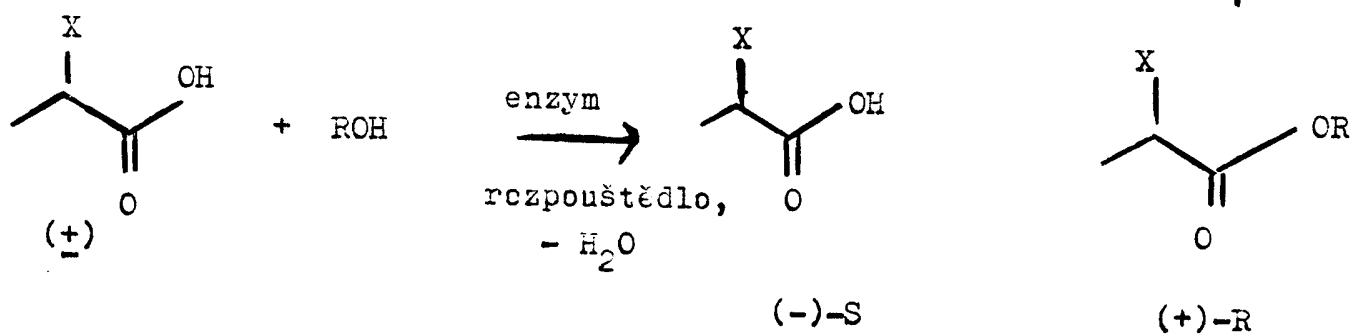
Dělení racemických 2-halogenpropionových kyselin asymetrickou esterifikací v organickém prostředí, katalyzovanou lipázou má podstatné výhody ve srovnání s asymetrickou hydrolyzou. Především není nutné převést kyselinu 2-halogenpropionovou předem na ester. Při vhodném

výběru lipázy je možno získat požadovaný optický isomer při nižším počtu stupňů. Protože jsou lipázy v organickém prostředí nerozpustné, je možno je snadno izolovat a pak znovu použít. Limoto jsou tyto enzymy stálejší v organickém prostředí než ve vodě.

2-halogenpropionové kyseliny jsou meziprodukty pro výrobu 2-fenoxypionových kyselin, které jsou cennými herbicidy. Způsobem podle vynálezu lze získat opticky čistý S-isomer 2-halogenpropionové kyseliny, který lze užít k syntéze čisté kyseliny (+)-R-2- fenoxypionové, což je biologicky účinný isomer této sloučeniny. V následujícím schematu je zřejmá syntéza této isomerní formy herbicidu.

Substituentem je pro X buď Cl nebo Br. ROH je alkohol k esterifikaci kyseliny. R znamená s výhodou nižší ~~laský~~ alkyl jako methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl. Substituenty Y a Z fenylového kruhu jsou určeny k označení řady substituovaných fenolů, vhodných pro použití k výrobě odpovídajících 2-fenoxypionových kyselin. Jde například o atomy halogenu, alkylové zbytky jako methyl, ethyl apod., hydroxyskupiny a nitroskupiny. Příkladem substituovaných fenolů mohou být 2,4-dichlorfenol, 4-chlorfenol, 2-methyl-4-chlorfenol a 2,4,5-trichlorfenol.

racemizace a hydrolýza



Při syntéze R enantiomeru 2-fenoxypionových kyselin je zapotřebí užít S-enantiomeru 2-halogenpropionových kyselin jako meziproduktů. Jak je naznačeno ve schématu, je stereospecifická lipáza enzymem, který katalyzuje přednostně esterifikaci pouze jednoho isomeru kyseliny 2-halogenpropionové. Jak již bylo svrchu uvedeno, má požadovanou specifickou lipáza z *Candida cylindracea*. Organické prostředí, použité k provádění reakce může obsahovat kterékoliv ze svrchu uvedených rozpouštědel.

Po přeměně R-isomeru na ester se pak ester oddělí od nezreagovaného S-isomeru. S-isomer se pak uvede do reakce s fenolem za přítomnosti zásady za vzniku kyseliny 2-fenoxypionové. Při reakci S-isomeru kyseliny 2-halogenpropionové a fenolu dochází k inverzi na chirálním uhlíkovém atomu v poloze 2 za vzniku R-isomeru 2-fenoxypionové kyseliny. V případě potřeby je možno esterifikovat výsledný R-isomer kyseliny 2-fenoxypionové. Dalším možným způsobem pro získání esteru R-isomeru 2-fenoxypionové kyseliny je esterifikace S-isomeru 2-halogenpropionové kyseliny s následnou reakcí esterifikované kyseliny s fenolem.

Jak je znázorněno na schématu, esterifikovaný R-enantiomer 2-halogenpropionové kyseliny je možno přivádět zpět do reakčního postupu. Esterifikovaný R-isomer je možno hydrolyzovat a racemizovat a výslednou racemickou

směs je možno opět dělit k získání většího množství S-isomeru. Tento postup je možno opakovat tak dlouho, až je v podstatě veškeré množství původní racemické 2-halogenpropionové kyseliny převedeno na S-isomer.

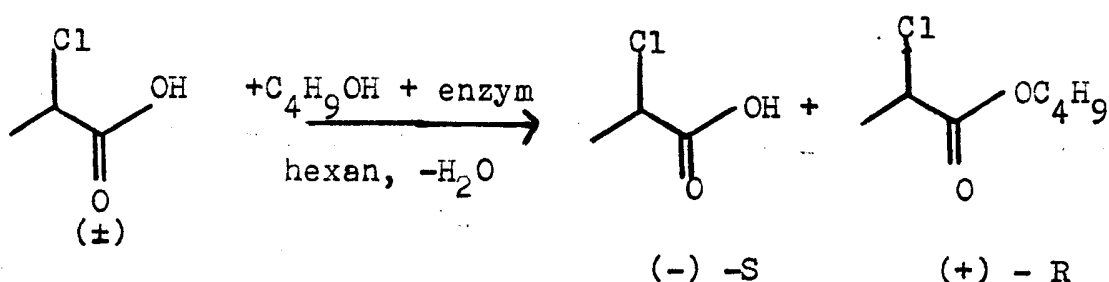
Vhodným jednostupňovým postupem pro současnou hydrolyzu a racemizaci esterifikovaného isomeru je postup, při němž se podrobí isomer působení koncentrované kyseliny vzorce HX, kde X znamená tentýž atom halogenu, jaký se nachází v kyselině 2-halogenpropionové. Ester se přidá ke koncentrovanému vodnému roztoku halogenovodíku a pak se roztok zahřeje na teplotu 50 až 100°C a tato teplota se udržuje až do ukončení hydrolyzy. Postupem je možno získat hydrolyzovanou racemickou směs 2-halogenpropionových kyselin.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

Dělení kyseliny 2-chlorpropionové

Dělení kyseliny 2-chlorpropionové probíhá podle následující rovnice:



4,34 g (0,04 molu) 2-chlorpropionové kyseliny a 11,0 ml 1-butenolu (0,12 molu) se rozpustí ve 400 ml hexanu a přidá se 2, 0 g (5 mg/ml) lipázy z *Candida cylindracea*. Reakční směs se energicky míchá při teplotě 30°C. Stupeň přeměny je možno sledovat plynovou chromatografií (g.c.).

K izolaci esteru se reakce zastaví, jakmile se vytvoří 42 % teoretického množství esteru (po 6 hodinách. Roztok se zfiltruje a filtrát se čtyřikrát promyje 0,5 M NaHCO₃ a pak třikrát vodou.

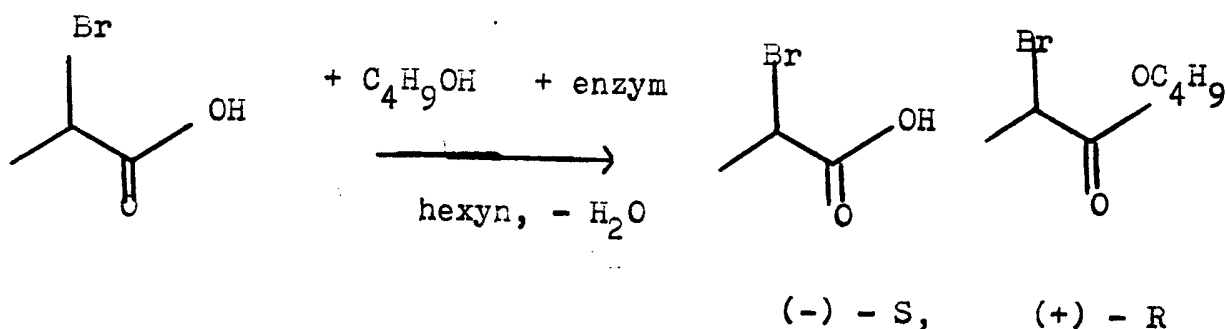
Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na rotačním odpařovači. Pak se odparek destiluje při tlaku 1,3 kPa. Tímto způsobem se při teplotě 71 - 73°C získá 2,4 g butyl (+)-R-2-chlorpropionátu ve výtěžku 86,8 % teoretického množství. Čistota esteru byla 98,7 % při sledování plynovou chromatografií, specifická otáčivost $[\alpha]^{23} = + 7,48$ ($c=1$, CHCl_3).

K izolaci kyseliny s reakce provádí při použití stejného množství výchozích látek, avšak zastaví se, jakmile se vytvoří 68 % esteru (po době 14,6 hodin). Po filtraci se filtrát promyje čtyřikrát vždy 0,5 M roztokem NaHCO_3 . Vodná fáze se promyje dichlormethanem γ a pak se okyselí 6 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,5 a pak se znovu extrahuje čtyřikrát dichlormethanem. Organické frakce se slíjí, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří a surová kyselina se destiluje (teplota varu 81 až 83°C při tlaku 1,4 kPa). Tímto způsobem se ve výtěžku 95,7 % získá 1,33 g kyseliny (-)-S-2-chlorpropionové o čistotě 98,2 % (plynová chromatografie), specifická otáčivost je $[\alpha]^{23} = - 15,1^\circ$ ($c=1$, CHCl_3). Podle literárních údajů (W. Gaffield a W.G.Galetta, Tetrahedron 27, 915 (1971)) odpovídá tato hodnota 95% přebytku enantiomeru.

Příklad 2

Dělení kyseliny 2-brompropionové

Dělení kyseliny 2-brompropionové je možno znázornit následujícím vztenem:



Při použití téhož postupu jako v případě kyseliny 2-chlorpropionové v příkladu 1 byly získány pro kyselinu 2-brompropionovou následující výsledky:

Při použití 6,1 g (0,04 molu) kyseliny 2-brompropionové, 11 ml (0,12 molu) 1-butanolu a 400 ml hexanu s 2,0 g lipázy z *Candida cylindracea* byl po 6 hodinách stupeň přeměny 45 %. V tomto okamžiku byla reakce zastavena a ester byl izolován způsobem podle příkladu 1.

Butyl (+)-R-2-brompropionát: teplota varu 84 až 86° C při tlaku 1,4 kPa, výtěžek 3,31 g (88,2 %), čistota 97,4 (g.c.)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +18,4^\circ \text{c} = 1, \text{CHCl}_3$

Při použití téhož množství výchozích látek byl proveden obecný postup, reakce byla zastavena po tvorbě 78 % esteru ze 14,5 hodin (jak bylo popsáno pro izolaci kyseliny 2-chlorpropionové).

(-)-3-2-brompropionová kyselina: teplota varu 97 až 98° C
při tlaku 14 kPa, výtěžek
1,29 g (96,1 %), čistota
98,7 % (g.c.) $[\alpha]^{23} = -26,4^\circ$
($c=1, \text{CHCl}_3$), $ee = 99,8 \% ^1$

V dalších případech bylo dělení s úspěchem prováděno v toluenu, petroléteru, methylenchloridu, chlorformu a éteru.

P ř í k l a d 3

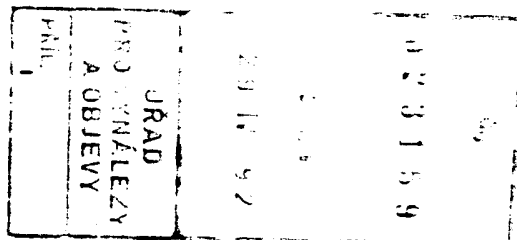
Racemizační postup

Abyste bylo možno přivádět zpět do reakční směsi butyl(+)-3-2-brompropionát, nežádoucí enantiomer pro syntézu kyseliny 2-fenoxypionové, byl ester současně hydrolýzován a racemizován následujícím způsobem:

1,0 g (4,78 mmolů) butyl(+)-R-2-brom-propionátu se přidá k 5 ml HBr (48%) a roztok se míchá 14 hodin při teplotě 90°C. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek je možno identifikovat jako kyselinu 2-brompropionovou (čistota 96,5% při plynové chromatografii), produkt nemá optickou rotaci. Svrchu uvedeným způsobem je tedy možno hydrolyzovat R-butylester a současně dosáhnout racemizace vytvářené kyseliny. Výtěžek racemické kyseliny byl 0,68 g (93 %).

Lipázou katalyzovaná asymetrická esterifikace v organickém prostředí je prostředkem pro získání optických isomerů 2-halogenpropionových kyselin, které je možno užít k syntetizování opticky čistých (+)-R-2-fenoxypionových kyselin, které jsou cennými herbicidy.

Je zřejmé, že je možno při rutinních postupech uskutečnit běžné odchylky od svrchu popsaného postupu, aniž by se tím způsob odchýlil od smyslu vynálezu. Je naopak zcela zřejmé, že i tyto modifikace do oboru vynálezu spácejí.



Příklad 4

Dělení kyseliny 2-brompropionové lipázou ze slinivky vepře

3,06 g, 0,02 molu kyseliny 2-brompropionové a 3,7 ml 0,4 molu 1-butanolu se rozpustí ve 200 ml hexanu a přidají se 2 g lipázy ze slinivky vepře.

Reakční směs se energicky míchá při teplotě 30 °C, stupeň přeměny se sleduje pomocí plynové chromatografie (G.C.). Po 50 hodinách, kdy se vytvoří 55 % esteru se reakce zastaví k izolaci kyseliny.

Po filtraci se filtrát čtyřikrát extrahuje nasyceným roztokem uhličitanu sodného. Vodná fáze se okyselí zředěnou kyselinou sírovou a čtyřikrát se extrahuje etherem.

Organické frakce se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří a získaná surová kyselina se destiluje (teplota varu 115 °C při tlaku 5 kPa).

Tímto způsobem se získá 1,13 g kyseliny (-)-S-2-brompropionové se specifickým otáčením $[\alpha]_D^{20} = -21,3^\circ$ (c = 1, chloroform). Výtěžek je 81,1 %.

Příklad 5

43,8 g, 0,307 molu 4-chlor-2-methylfenolu se rozpustí při teplotě místnosti za míchání ve 20 ml vody s obsahem 12,3 g, 0,308 molu hydroxidu sodného. K roztoku se při teplotě 90 °C přidá roztok 33,3 g, 0,307 molu kyseliny (-)-S-chlorpropionové s optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{20} = -16,1^\circ$ (c = 1, chloroform) a 12,3 g, 0,308 molu hydroxidu sodného v 15 ml vody v průběhu 1 hodiny a po kapkách, načež se roztok přestane zahřívát.

Po zchlazení na teplotu místnosti se směs upraví kyselinou sírovou na pH 7 a pak se roztok extrahuje 4 x 30 ml xylenu.

Pak se opět pH upraví zředěnou kyselinou sírovou na hodnotu 2 až 3 a kyselina, která se částečně vyloučí jako olej se extrahuje 4 x 80 ml xylenu. Organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Jako odparek se získá požadovaná kyselina.

Ve výtěžku 85,4 % teoretického množství se získá 56,3 g kyseliny R-(+)-2-(4-chlor-2-methylfenoxy)propionové.

$[\alpha]_D^{20} = +12,0^\circ$ (c = 1, chloroform), čistota 96 % (G.C.).

Příklad 6

43,8 g, 0,307 molu 4-chlor-2-methylfenolu se za míchání při teplotě místnosti rozpustí ve 20 ml vody, obsahující 12,3 g 0,308 molu hydroxidu sodného. K tomuto roztoku se při teplotě 90 °C přidá roztok 47,0 g, 0,307 molu kyseliny S-(-)-brompropionové s optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{20} = -27,8^\circ$ (c = 1, chloroform) a 12,3 g, 0,308 molu hydroxidu sodného v 15 ml vody v průběhu 1 hodiny po kapkách, pak se roztok přestane zahřívat.

Reakční směs se zpracovává způsobem, který byl popsán v příkladu 4.

Ve výtěžku 90,4 % teoretického množství se tímto způsobem získá 59,6 g kyseliny R-(+)-2-(4-chlor-2-methylfenoxy)propionové.

$[\alpha]_D^{20} = +12,7^\circ$ (c = 1, chloroform), čistota 97,2 % (G.C.).

Příklad 7

27,5 g, 0,128 molu kyseliny 5-(+)-2-(4-chlor-2-methyl-fenoxy)propionové s optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{20} = +12,0^\circ$ (c = 1, chloroform) a 5,0 ml koncentrované kyseliny sírové ve 150 ml methanolu (118,7 g, 3,7 molu) a směs se 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Pak se methanol oddestiluje a odparek se rozpustí v 80 ml etheru. Etherová fáze se postupně promyje vždy 100 ml následujících roztoků:

- 1) nasycený roztok chloridu sodného
- 2) nasycený roztok hydrogenuhlčitanu sodného
- 3) nasycený roztok chloridu sodného
- 4) 1M roztok hydroxidu sodného
- 5) nasycený roztok chloridu sodného.

Po vysušení organické fáze síranem sodným a oddestilování rozpouštědla se získá požadovaný výsledný produkt ve formě hnědavého sirupu.

Tímto způsobem se ve výtěžku 82,0 % teoretického množství získá 24,0 g methylesteru kyseliny R-(+)-2-(4-chlor-2-methylfenoxy)propionové.

$[\alpha]_D^{23} = +29,7^\circ$ (c = 1, chloroform), čistota 96,5 % (G.C.).

Zastupuje:


JUDr. Zdeňka Kofíř
advokátka

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob enzymatické výroby optických isomerů 2-halogenpropionových kyselin, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

- a) vytvoří reakční směs racemické 2-halogenpropionové kyseliny, primárního alkoholu, například methanolu, ethanolu, n-propanolu nebo n-butanolu a stereospecifické lipázy, například z kvasinky *Candida cylindracea*, ze slinivky vepře, z pšeničných klíčků, z *Rhizopus arrhizus*, *Geotrichum candidum*, *Rhizopus delamar*, *Chromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, čeledi *Mucor* a *Pseudomonas* v organickém prostředí, například v hexanu, benzenu, chloroformu, dichlor-methanu, petroletheru nebo toluenu za podmínek, při nichž lipáza přednostně katalyzuje esterifikaci pouze jednoho z optických isomerů 2-halogenpropionové kyseliny za vzniku esteru uvedeného isomeru a
- b) esterifikovaný isomer se oddělí od neesterifikovaného isomeru 2-halogenpropionové kyseliny za získání jednoho optického isomeru 2-halogenpropionové kyseliny a esteru druhého optického isomeru a popřípadě se
- c) hydrolyzuje esterifikovaný isomer za vzniku odpovídajícího optického isomeru 2-halogenpropionové kyseliny.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako výchozí 2-halogenpropionové kyseliny použije kyseliny 2-brompropionové nebo kyseliny 2-chlorpropionové.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako stereospecifické lipázy použije lipázy z *Candida cylindracea*.

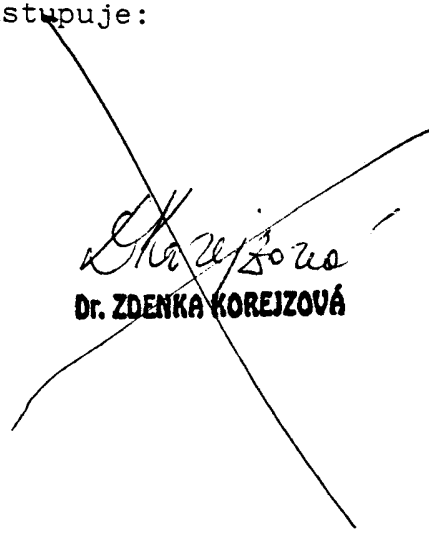
4. ~~Enzymatický~~ Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í -
c í s e t í m, že se

c) hydrolyzuje esterifikovaný isomer a tento isomer se pak
racemizuje za vzniku racemické 2-halogenpropionové kyseliny, načež se

d) opakují stupně a) až c) tak dlouho, až se veškerá původní racemická kyselina 2-halogenpropionová přemění na požadovaný optický isomer.

5. ~~Enzymatický~~ Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í -
c í s e t í m, že se esterifikovaný isomer hydrolyzuje a racemizuje rozpuštěním ve vodném, koncentrovaném roztoku kyseliny HX, v níž X znamená tentýž atom halogenu, jaký se nachází v kyselině 2-halogenpropionové a výsledná směs se zahřívá na teplotu v rozmezí 50 až 100 °C.

Zastupuje:


Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ