



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225 518

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 02 08 82
(21) PV 5751 - 82

(51) Int. Cl.³ C 07 C 101/08,
C 07 C 103/52,
A 23 L 1/236

(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 01 12 84

(75)

Autor vynálezu

ŠABATA STANISLAV ing., LOUNY,
VILÍM JINDŘICH ing. CSc.,
HETFLEJŠ JIŘÍ ing. DrSc., PRAHA

(54)

Způsob izolace opticky čistých enantiomerů N-acylfenylalaninu
po asymetrické hydrogenaci N-acylaminoskořicové kyseliny

Vynález se týká způsobu izolace opticky čistých enanciomerů N-acylfenylalaninu po asymetrické hydrogenaci N-acylamino-skořicové kyseliny.

Získaný N-acylderivát L-nebo D-fenylalaninu je výchozí látkou pro výrobu opticky aktivní kyseliny, přičemž např. L-fenylalanin je v současné době využíván jako složka nového typu umělých sladidel, peptidických antibiotik apod.

Je známo, že vedle klasické chemické syntézy (přehled viz monografii "Synthetic production and utilization of amino acids, Eds. T. Kaneko, Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh - J. Wiley, New York 1974) je jednou z cest k získání L- nebo D-fenylalaninu hydrogenace N-acylamino-skořicové kyseliny v přítomnosti chirálních rhodných katalyzátorů (přehled viz Synthesis 1981 (2), 85). Zatímco v případě chemické syntézy je produktem příslušný derivát D,L-fenylalaninu, který je dále štěpen k získání žádaného opticky aktivního izomeru, umožňuje výše uvedená hydrogenace N-acylamino-skořicové kyseliny, popřípadě jejich esterů, získat jako produkt směs obsahující jeden ze vznikajících enantiomerů v přebytku. Konfigurace převládajícího enantiomeru a optický výtěžek hydrogenace přitom závisí na typu chirálního katalyzátoru a podmínkách reakce (Synthesis 1981 (2), 85). Dosud známé katalytické systémy umožňují provést asymetrickou hydrogenaci N-acylamino-skořicové kyseliny a jejich esterů s enantiomerním přebytkem v rozmezí 60 až 95 %. Reakce se obecně provádí v homogenní fázi tak, že se hydrogenovaný substrát rozpustí ve vhodném rozpouštědle a nechá reagovat v přítomnosti chirálního katalyzátoru s vodíkem. Dosud známé postupy vydělení produktu z reakční směsi spočívají v tom, že se směs enantiomerů vzniklých hydrogenací izoluje odpařením rozpouštědla, převedením produktů do vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu a oddě-

lením vysráženého katalyzátoru filtrací; N-acylaminokyselina vyloučená z filtrátu jeho okyslením je pak vytřepána do organického rozpouštědla, obvykle eteru (J. Amer. Chem. Soc. 94, 6429 (1972)) nebo oddělena filtrací z roztoku a krystalována z alkoholu, výhodně metanolu (Homogeneous catalysis, díl II, str. 275-282). Obecnou nevýhodou tohoto postupu je nezbytný několikastupňový způsob izolace a zpracování reakční směsi, spojený se ztrátami na výtěžku, který ani v případě vysoce účinných chirálních katalyzátorů obvykle nezaručuje získání žádaného enantiomeru v optické čistotě dostatečné pro jeho přímé použití.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob podle vynálezu, umožňující přímou izolaci enantiomeru vznikajícího v přebytku z reakčního roztoku ve vysoké optické čistotě.

Podstatou vynálezu je způsob izolace opticky čistých enantiomerů N-acylphenylalaninu po asymetrické hydrogenaci N-acylaminoskořicové kyseliny obecného vzorce $C_6H_5CH=C(NHCO R)COOH$, kde R značí metyl nebo fenylskupinu s využitím krystalizace enantiomeru vznikajícího v přebytku, přičemž se enantiomer vzniklý asymetrickou hydrogenací v přebytku izoluje přímo z reakční směsi, obsahující rozpouštědla použitá při hydrogenaci, řízenou krystalizací, vedenou nejvýše do dosažení meze rozpustnosti rovnovážné směsi enantiomerů v rozpouštědle použitém při hydrogenaci. Izolace enantiomeru vzniklého v přebytku se provádí z reakční směsi získané asymetrickou hydrogenací nasyceného roztoku uvedené N-acylaminoskořicové kyseliny, případně s uvedenou N-acylaminoskořicovou kyselinou nejvýše v množství odpovídajícím tvorbě nasyceného roztoku produktu hydrogenace v použitém rozpouštědle.

Vydělení převládajícího enantiomeru v pevném stavu lze jednoduše docílit zmenšením objemu reakční směsi odpařením části rozpouštědla, a to jak za sníženého tlaku, tak i za teploty varu rozpouštědla. Nezbytnou podmínkou k dosažení vysoké optické čistoty vyděleného enantiomeru je, aby výsledný objem rozpouštědla byl vyšší nebo roven objemu potřebnému k rozpuštění rovnovážné směsi enantiomerů vznikajících při reakci. Řízená krystalizace převládajícího enantiomeru je tedy ve smyslu vynálezu prováděna tak, aby nebyla překročena mez rozpustnosti rovnovážné směsi enantiomerů (racemátu) v rozpouštědle použitém při hydrogenaci jako reakční prostředí. Podíl rovnovážné směsi enan-

ciomerů v produktu hydrogenace závisí na asymetrické účinnosti použitého chirálního katalyzátoru a podmínkách reakce a lze ho vypočíst z optického výtěžku reakce definovaného známým způsobem.

Bylo nalezeno, že způsobem podle vynálezu lze izolovat příslušný enantiomer ze všech rozpouštědlových systémů používaných při asymetrické hydrogenaci kyseliny N-acylaminoskořicové, tj. metanolu, etanolu, 2-propanolu, jejich směsí s vodou nebo aromatickými uhlovodíky, výhodně benzenem. Jeho využití není omezeno způsobem provedení hydrogenace uvedené kyseliny (typem katalyzátoru, koncentrací substrátu, tlakem vodíku a reakční teplotou). Vzhledem ke zvýšené rozpustnosti produktu hydrogenace v uvedených systémech rozpouštědel ve srovnání s výchozí nenasyčenou kyselinou a urychlení izolace příslušného enantiomeru je výhodné provádět hydrogenaci s nasyceným roztokem kyseliny, přednostně s N-acylaminoskořicovou kyselinou v přebytku (tj. za podmínek, kdy v počáteční fázi reakce je část kyseliny přítomna ve formě suspenze). V posléze uvedeném případě je možné použít nejvýše takového množství N-acylaminoskořicové kyseliny, které odpovídá tvorbě nasyceného roztoku produktu hydrogenace v daném rozpouštědlovém systému.

Přestože z hlediska maximálního využití hydrogenovaného substrátu je v tomto případě výhodné vést jeho přeměnu do vysokých stupňů konverze (vyšších než 95 %), není dosažení těchto konverzí nezbytnou podmínkou pro postup podle vynálezu. K dosažení vysoké optické čistoty vyděleného produktu je postačující dosáhnout takových konverzí, které zamezují vytvoření nasyceného roztoku výchozí kyseliny v reakční směsi použité k izolaci.

Dále uvedené příklady dokreslují způsob podle vynálezu, aniž by ho vymezovaly nebo omezovaly.

Příklad 1

Reakční směs o celkovém objemu 100 ml získaná asymetrickou hydrogenací 14 g Z- α -acetamidokořicové kyseliny v benzen η -etanolu (objemově 1:2) v přítomnosti rhodného katalyzátoru připraveného in situ z di- μ -chlor-bis(di- η -etylén)rhodného komplexu a (2R,3R)-2,3-O-izopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)butanu (dále značeného (-)-DIOP) v mol. poměru 1:1 (kon-

verze 99 %, optický výtěžek reakce 83 %) byla přenesena na vakuovou odparku a její objem byl za teploty 30 °C a tlaku 20 kPa snížen na hodnotu uvedenou v tabulce. Přitom docházelo k vylučování krystalického produktu, který byl odfiltrován, promyt 5 ml dietyleteru, vysušen a jeho optická čistota a konfigurace byla určena známým postupem (J. Amer. Chem. Soc. 94, 6429 (1972)). Tímto způsobem byl získán (R)-N-acetylphenylalanin v optické čistotě a chemických výtěžcích uvedených v tabulce.

Tabulka

Výsledný objem v ml	(R)-N-acetylphenylalanin	
	chem.výtěžek, %	optická čistota, %
50	42	99,5
40	54	99,0
30	65,5	99,0
25	71,4	98,5

Příklad 2

Příklad 1 byl zopakován s tím rozdílem, že místo (-)-DIOP byl použit 2S,3S-izomer (dále (+)-DIOP). Produktem reakce byl (S)-N-acetylphenylalanin, který byl postupem uvedeným v příkladu 1 izolován v optické čistotě vyšší než 98 % a chemických výtěžcích 41,5 % (pro objem 50 ml), 54,4 % (40 ml), 66,0 % (30 ml) a 70,5 % (25 ml).

Příklad 3

Reakční směs získaná asymetrickou hydrogenací 10 g Z- α -acetamidokořicové kyseliny rozpuštěné ve 100 ml metanolu katalyzovanou /Rh(1,5-cyklooktadien)((+)-DIOP)/ $^{+}ClO_4^{-}$ (reakce zastavena po dosažení 80% konverze výchozí kyseliny na produkt, optický výtěžek 81 % - korigován na neoreagovanou výchozí kyselinu) byla zbavena katalyzátoru pomocí silně kyselého iontoměníče Dowex 50W-X2 známým postupem (Synthesis 1981 (2), 102) a poté byl její objem snížen odpařením za atmosférického tlaku a teploty varu rozpouštědla na 25 ml. Byly získány 4 g (50 %) (S)-N-acetylphenylalaninu o optické čistotě 99 % ($[\alpha]_D^{26} = +15,8^{\circ}$ (c=1, etanol)).

Příklad 4

225 518

Příklad 3 byl zopakován s tím rozdílem, že místo kyseliny Z- α -acetamidokořicové byla použita kyselina Z- α -benzamido-
skořicová (4 g) a reakce byla provedena v 50% vodném etanolu
do 98% konverze (optický výtěžek 68 %). Odpařením rozpouštěd-
la na 17 ml byl získán (S)-N-benzoylphenylalanin ve výtěžku 27%
a optické čistotě 97,5 % ($[\alpha]_D^{26} = -43,8^\circ$ (c = 1,3, 95% etanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

225 518

1. Způsob izolace opticky čistých enantiomerů N-acylphenylalaninu po asymetrické hydrogenaci N-acylaminoskořicové kyseliny obecného vzorce $C_6H_5CH=C(NHCOR)COOH$, kde R značí metyl nebo fenylskupinu s využitím krystalizace enantiomeru vznikajícího v přebytku, vyznačený tím, že se enantiomer vzniklý asymetrickou hydrogenací v přebytku izoluje přímo z reakční směsi, obsahující rozpouštědla použitá při hydrogenaci, řízenou krystalizací, vedenou nejvýše do dosažení meze rozpustnosti rovnovážné směsi enantiomerů v rozpouštědle použitém při hydrogenaci.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se izolace enantiomeru vzniklého v přebytku provádí z reakční směsi získané asymetrickou hydrogenací nasyceného roztoku uvedené N-acylaminoskořicové kyseliny, případně s uvedenou N-acylaminoskořicovou kyselinou nejvýše v množství odpovídajícím tvorbě nasyceného roztoku produktu hydrogenace v použitém rozpouštědle.