

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Juni 2018 (21.06.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/108797 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07C 215/30 (2006.01) C07F 9/30 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2017/082190

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Dezember 2017 (11.12.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
16204245.1 15. Dezember 2016 (15.12.2016) EP

(71) Anmelder: BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder: BRÜCHNER, Peter; Rembertstr 86, 47809 Krefeld (DE). FUNKE, Christian; Herscheid 7, 42799 Leichlingen (DE). LEHMANN, Sandra; Montanusstraße 20, 51373 Leverkusen (DE). SALMON, Jan; Bregenzerstr. 35, 40789 Monheim (DE).

(74) Anwalt: BIP PATENTS; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING L-GLUFOSINATE OR THE SALTS THEREOF USING EPHEDRINE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON L-GLUFOSINAT ODER DESSEN SALZEN UNTER VERWENDUNG VON EPHEDRIN

(57) Abstract: The invention relates primarily to a method for producing L-glufosinate or the salts thereof using ephedrine, in particular for producing L-glufosinate or the salts thereof by (dynamic kinetic) resolution of racemates. The invention also relates to specific salts of glufosinate and ephedrine and to the use of ephedrine for (dynamic kinetic) resolution of racemates of DL-glufosinate and salts thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft primär ein Verfahren zur Herstellung von L-Glufosinat oder dessen Salzen unter Verwendung von Ephedrin, insbesondere die Herstellung von L-Glufosinat oder dessen Salzen durch (dynamische kinetische) Racematspaltung. Ferner betrifft die Erfindung bestimmte Salze von Glufosinat und Ephedrin und die Verwendung von Ephedrin zur (dynamischen kinetischen) Racematspaltung von DL-Glufosinat oder dessen Salzen.



WO 2018/108797 A1

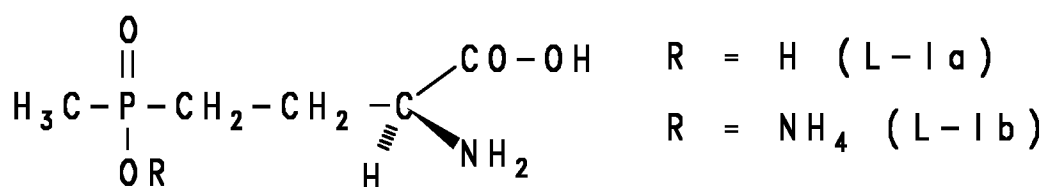
Verfahren zur Herstellung von L-Glufosinat oder dessen Salzen unter Verwendung von Ephedrin

Die Erfindung betrifft primär ein Verfahren zur Herstellung von L-Glufosinat oder dessen Salzen unter Verwendung von Ephedrin, insbesondere die Herstellung von L-Glufosinat oder dessen Salzen durch (dynamische kinetische) Racematspaltung. Ferner betrifft die Erfindung bestimmte Salze von Glufosinat und Ephedrin und die Verwendung von Ephedrin zur (dynamischen kinetischen) Racematspaltung von DL-Glufosinat oder dessen Salzen.

US 4,168,963 beschreibt diverse phosphorhaltige herbizid wirksame Verbindungen, von denen insbesondere Phosphinothricin (2-Amino-4-[hydroxy(methyl)phosphinoyl]-butansäure; 2-Amino-4-(hydroxy-methyl-phosphoryl)butansäure; [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (DL-Ia), Kurzbezeichnung („common name“): Glufosinate, nachfolgend Glufosinat) bzw. deren Salze, insbesondere das Ammoniumsalz (DL-Ib), kommerzielle Bedeutung im Bereich der Agrochemie (Agrarchemie) erlangt haben.

Methoden zur Herstellung von Zwischenprodukten zur Synthese solcher phosphorhaltiger herbizid wirksamer Verbindungen, insbesondere von Glufosinat, sind beispielsweise in US 4,521,348, US 4,599,207 und US 6,359,162B1 beschrieben.

Diese phosphorhaltigen herbizid wirksamen Aminosäurederivate wirken überwiegend in ihrer L-Form (L-Ia bzw. L-Ib), während die jeweilige enantiomere D-Form deutlich weniger herbizid wirksam ist (US 4,265,654).



Daher sind Verfahren zur Herstellung von [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (L-Ia) und deren Ammoniumsalz (L-Ib) entwickelt worden.

Die L-Form kann durch enzymatische Transaminierung erhalten werden, wie beispielsweise in DE3920570, DE3923650, EP0249188 oder WO2007/100101 beschrieben.

In CN103275896 wird ein Bacillus cereus Stamm genutzt, um die L-Form in hoher optischer Reinheit herzustellen.

Auch Verfahren zur Herstellung der L-Form mittels asymmetrischer Hydrierung sind bekannt, z.B. aus EP0238954, EP1864989 bzw. EP2060578.

Bull. Chim. Soc. Jap. 1983, 56, 3744-3747 beschreibt die Herstellung von [D]-Phenylglycin aus [DL]-Phenylglycin mit Hilfe von [d]-Campher-10-sulfonsäure als Salzbildner in Gegenwart von Essigsäure und Salicylaldehyd als Racemisierungsmittel.

US 4,647,692 beschreibt die Racematspaltung der Aminosäuren 4-Hydroxy-phenylglycin bzw. 3,4-Dihydroxyphenylglycin durch Fällung mit (+)-3-Brom-campher-10-sulfonsäure in Gegenwart von Ketonen und organischen Säuren, wie Essigsäure. In allgemeiner Form wird diese Methode auch zur Racemattrennung von (DL-Ia) empfohlen.

10 J. Org. Chem. 1983, 48, 843-846 beschreibt die Racemisierung von D-Aminosäuren in Essigsäure oder anderen organischen Carbonsäuren in Gegenwart katalytischer Mengen von aliphatischen oder aromatischen Aldehyden.

US 4,520,205 beschreibt Verfahren zur Trennung der Enantiomere von racemischem 2,3-Dihydroindol-2-carbonsäure mittels Ephedrin.

15 In US 5,767,309 bzw. US 5,869,668 (entsprechend WO 95/23805) ist ein im industriellen Maßstab durchführbares Racematspaltungsverfahren von [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (DL-Ia) bzw. deren Salzen beschrieben, wobei dort die chiralen Basen Chinin, Cinchonin, Cinchonidin bzw. Brucin als geeignet beschrieben werden, hingegen war der Einsatz von (+)-3-Brom-campher-8-sulfonsäure nicht geeignet.

20 Die vorstehend genannten Verfahren haben aus prozesstechnischer und/oder wirtschaftlicher Sicht ein oder mehrere Nachteile, wie z.B.

- schwere Zugänglichkeit der notwendigen (heterocyclischen) Zwischenprodukte und/oder der Einsatz metallorganischer Agenzien,
- Anzahl der Synthesestufen, wie z.B. bestimmte Enamide und nach erfolgter Hydrierung die notwendige Abspaltung der Acylgruppe,
- Verwendung bestimmter Amindonoren (z.B. bei den enzymatischen Verfahren), wobei diese und ihre Deaminierungsprodukte technisch sehr schwierig abzutrennen sind (z.B. durch Microfiltration), was mit erhöhten Kosten verbunden ist;
- Feststoffhandhabung wie Kristallisation oder Fällung bzw. Filtration - Filtration und der Umgang mit Feststoffen gehören zu den zeitintensivsten und damit teuren Schritten eines Verfahrens.

Es bestand daher primär die Aufgabe, ein auch im industriellen Maßstab durchführbares Verfahren zur Herstellung von L-Glufosinat oder dessen Salzen, insbesondere die Herstellung von L-Glufosinat oder

dessen Salzen durch Racematspaltung, zu finden, mit dem ein oder mehrere der oben beschriebenen Nachteile weitgehend vermieden werden können, und welches unter prozesstechnischen und/oder wirtschaftlichen Gesichtspunkten vorteilhaft ist.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von
5 [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (L-Säure) und/oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Schritte umfasst:

a) Bereitstellen von Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und/oder deren Salzen mit einem
Gehalt von 20 Gew.-% oder mehr an [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (D-Säure)
und/oder deren Salzen, jeweils bezogen und berechnet auf die eingesetzte Gesamtmenge an
10 Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure, und

b) Umsetzung der in Schritt a) bereitgestellten D-Säure und/oder deren Salzen mit Ephedrin in
Wasser oder in einem wässrig-organischen Lösungsmittelgemisch,

wobei gegebenenfalls zusätzlich einen, mehrere oder sämtliche der nachfolgenden Schritte c) bis e)
erfolgen

15 c) im Falle, dass die freie L-Säure hergestellt wird, Neutralisierung des nach Schritt b) erhaltenen
Salzes mit einer Säure, oder,

im Falle, dass ein anderes Salz als das nach Schritt b) erhaltene hergestellt wird, Umsalzung mit
einer Base,

d) Zugabe eines oder mehrerer organischer Lösungsmittel, und/oder

20 e) Abtrennung der Phase enthaltend [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (L-Säure)
und/oder deren Salze.

Das erfindungsgemäße Verfahren erfordert keine besonderen Techniken und Reinigungsoperationen,
wie etwa bei der enzymatischen Transaminierung notwendig, sondern kann in jeder konventionellen
industriellen Chemieanlage durchgeführt werden.

25 Die wesentlichen Unterschiede und prozesstechnischen bzw. wirtschaftlichen Vorteile des
erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem in WO 95/23805 beschriebenen Verfahren sind dabei
hauptsächlich, dass an keiner Stelle des erfindungsgemäßen Verfahrens eine Feststoffhandhabung oder
Filtration notwendig ist, da keine Kristallisation erfolgen muss, wodurch das erfindungsgemäße
Verfahren sich für eine kontinuierliche Prozessführung besonders eignet. Das in dem
30 erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Ephedrin kann nach beendeter Reaktion beispielsweise
mittels Extraktion abgetrennt und, vorzugsweise nach destillativer Reinigung, erneut in das

erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden, d.h. das Ephedrin ist recycelbar. Ferner ist Ephedrin im Vergleich zu z.B. Chinin deutlich preisgünstiger und in einer für einen großtechnischen Prozess notwendigen, d.h. in ausreichender Menge verfügbar.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise in der Weise durchgeführt, dass
5 Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und/oder deren Salze mit einem Gehalt von 30 Gew.-% oder mehr eingesetzt werden, vorzugsweise von 40 Gew.-% oder mehr, bevorzugt von 45 Gew.-% oder mehr an [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (D-Säure) und/oder deren Salzen, jeweils bezogen und berechnet auf die in Schritt a) eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung wird das erfindungsgemäße Verfahren in der Weise durchgeführt,
10 dass [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (D-Säure) und/oder deren Salze racemisiert wird.

In einer bevorzugten Ausgestaltung wird das erfindungsgemäße Verfahren in der Weise durchgeführt, dass die racemische Verbindung [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (DL-Säure) und/oder deren Salze in die Racematspaltung eingesetzt werden.

Daher ist ein bevorzugtes erfindungsgemäßes Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a)
15 [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (DL-Säure) und/oder deren Salze eingesetzt werden.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren können Glufosinat (d.h. die freie 2-Amino-4-[hydroxy(methyl)phosphinoyl]-butansäure) oder Glufosinat-Salze, dabei vorzugsweise das Natrium-, Dinatrium-, Ammonium- bzw. Diammonium-Salz, eingesetzt werden.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren wird Ephedrin, dabei vorzugsweise (-)-Ephedrin, für die
20 Herstellung von L-Glufosinat eingesetzt. Hingegen erwiesen sich andere, dem Ephedrin strukturell ähnliche Verbindungen, wie das diastereomere Pseudoephedrin [(+)-(1*S*,2*S*)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol; CAS-Nummer 90-82-4] oder andere chirale Basen wie etwa (*S*)-1-Phenylethylamin in eigenen Versuchen als ungeeignet für die Lösung der Aufgabe (siehe nachfolgende Vergleichsbeispiele).

25 Wenn im Rahmen der Beschreibung und der Beispiele Bezeichnungen "R" und "S" für die absolute Konfiguration an einem Chiralitätszentrum angegeben sind, folgt diese der RS-Nomenklatur nach der Cahn-Ingold- Prelog-Regel.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit (+)-Ephedrin [(1*S*,2*R*)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol; CAS-Nummer 321-98-2] durchgeführt werden, wobei auch dessen Salze oder Hydrate eingesetzt
30 werden können, z.B. das Hemihydrat (CAS-Nummer 144429-10-7), das Hydrochlorid (CAS-Nummer 24221-86-1) oder das Sulfat (CAS-Nummer 188661-03-2).

Zur Herstellung der [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure hat sich (-)-Ephedrin als besonders

geeignet erwiesen, daher wird das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt mit (-)-Ephedrin [(1R,2S)-2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol; CAS-Nummer 299-42-3] durchgeführt, wobei auch dessen Salze oder Hydrate eingesetzt werden können, z.B. das Hemihydrat (CAS-Nummer 50906-05-3), das Hydrochlorid (CAS-Nummer 50-98-6) oder das Sulfat (CAS-Nummer 134-72-5).

- 5 In einer bevorzugten Ausgestaltung ist das erfindungsgemäße Verfahren daher dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit (-)-Ephedrin erfolgt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise in der Weise ausgeführt, dass die Gesamtmenge an Ephedrin (vorzugsweise an (-)-Ephedrin) in der Umsetzung 0,5 bis 8 molare Äquivalente beträgt, vorzugsweise 0,8 bis 6 molare Äquivalente, bevorzugt 1 bis 4 molare Äquivalente, jeweils bezogen auf
10 die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise in der Weise ausgeführt, dass die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,01 bis 7 molare Äquivalente beträgt, vorzugsweise 0,05 bis 6 molare Äquivalente, bevorzugt 0,1 bis 5 molare Äquivalente, jeweils bezogen auf die eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

- 15 Weiter bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes Verfahren, in dem die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,25 bis 5 molare Äquivalente beträgt, noch weiter bevorzugt 0,5 bis 4 molare Äquivalente, und am meisten bevorzugt 1 bis 3 molare Äquivalente, jeweils bezogen auf die eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren wird vorzugsweise in der Weise durchgeführt, dass in der Umsetzung
20 kein organisches Lösungsmittel (d.h. nur Wasser) oder ein wässrig-organisches Lösungsmittelgemisch, d.h. ein Lösungsmittelgemisch aus Wasser und einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln eingesetzt wird, wobei diese organischen Lösungsmittel vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus aromatischen Kohlenwasserstoffen, aliphatischen Kohlenwasserstoffen, gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffen, aliphatischen Alkoholen, Amiden, Ethern, Estern, Ketonen und
25 aliphatischen Nitrilen, dabei wiederum bevorzugt sind C₆-C₉-aromatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische C₅-C₁₀-Kohlenwasserstoffe, gesättigte cyclische C₅-C₈-Kohlenwasserstoffe, aliphatische C₂-C₆-Alkohole und C₃-C₇-Ketone.

Bevorzugt wird erfindungsgemäß kein organisches Lösungsmittel (d.h. nur Wasser) oder ein Lösungsmittelgemisch aus Wasser und einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln (d.h. ein
30 wässrig-organisches Lösungsmittelgemisch) eingesetzt, wobei diese organischen Lösungsmittel ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Methyl-tert-butylether (MTBE), Xylol, Cyclohexan, Methylcyclohexan, n-Hexan, n-Heptan, THF (Tetrahydrofuran), 2-Methyltetrahydrofuran, DMF (Dimethylformamid), DMAc (Dimethylacetamid), Acetonitril, Butyronitril, Ethylacetat und aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, n-Butanol, i-Butanol, 2-Butanol,

tert.-Butanol und 4-Methyl-2-pentanol.

Weiter bevorzugt wird erfindungsgemäß kein organisches Lösungsmittel (d.h. nur Wasser) oder ein Lösungsmittelgemisch aus Wasser und einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln (d.h. ein wässrig-organisches Lösungsmittelgemisch) eingesetzt, wobei diese organischen Lösungsmittel
5 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Xylol, Cyclohexan, Methylcyclohexan, n-Hexan, n-Heptan, n-Butanol, n-Propanol, i-Propanol, Ethanol, 4-Methyl-2-pentanol, tert.-Butanol, i-Butanol und 2-Butanol.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise in der Weise durchgeführt, dass Stufe b) bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 150 °C, bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von 50 bis 120 °C,
10 und besonders bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 100 °C durchgeführt wird.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren wird vorzugsweise in der Weise durchgeführt, dass die Umsetzung in Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge eines Aldehyds erfolgt, wobei das erfindungsgemäße Verfahren dabei vorzugsweise ohne Zusatz einer organischen Säure durchgeführt wird.

Ein erfindungsgemäßes Verfahren wird bevorzugt in der Weise durchgeführt, dass die Umsetzung in
15 Gegenwart von 0,01 bis 10 mol.-%, bevorzugt 0,05 bis 5 mol.-%, und besonders bevorzugt 0,1 bis 2,5 mol.-%, eines katalytisch wirksamen Aldehyds erfolgt, jeweils bezogen auf eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

Geeignete katalytisch wirksame Aldehyde sind dabei aliphatische Aldehyde wie Heptanal, aromatische Aldehyde wie Benzaldehyd, heteroaromatische Aldehyde wie 2-Pyridylaldehyd oder Salicylaldehyd
20 wie z.B. Salicylaldehyd, 3,5-Dichlorsalicylaldehyd, 3,5-Dinitrosalicylaldehyd, 2-Hydroxypyridin-3-carbaldehyd, 4-Hydroxypyridin-3-carbaldehyd oder auch 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyd.

Weiter bevorzugt wird das Verfahren in Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge eines sechsgliedrigen (hetero)aromatischen Aldehyds durchgeführt, welcher vorzugsweise eine
25 Hydroxygruppe in 2-Position zur Aldehydgruppe und/oder elektronenziehende Reste in 3- und/oder 5-Position zur Aldehydgruppe aufweist, und gegebenenfalls weiter substituiert ist. Bevorzugt wird das Verfahren in Gegenwart von 3,5-Dichlorsalicylaldehyd und/oder 5-Nitrosalicylaldehyd durchgeführt.

Die in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzte molare Gesamtmenge an vorstehend definierten sechsgliedrigen (hetero)aromatischen Aldehyden liegt vorzugsweise im Bereich von 0,01 bis 10 mol.-%,
30 bevorzugt 0,05 bis 5 mol.-%, und besonders bevorzugt 0,1 bis 2,5 mol.-%, jeweils bezogen auf eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

Die vorstehend genannten bevorzugten, weiter bevorzugten bzw. besonders bevorzugten

Verfahrensbedingungen bzw. -parameter werden in einem erfindungsgemäßen Verfahren vorzugsweise jeweils miteinander kombiniert.

Dementsprechend sind die nachfolgend genannten Verfahrensbedingungen bzw. -parameter eines erfindungsgemäßen Verfahrens bevorzugt, weiter bevorzugt bzw. besonders bevorzugt, da diese die
5 Aufgabe in bevorzugter Weise lösen und unter prozesstechnischen bzw. wirtschaftlichen Gesichtspunkten besonders vorteilhaft sind.

In einer bevorzugten Ausgestaltung ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass

die Umsetzung mit 0,5 bis 8 molaren Äquivalenten an (-)-Ephedrin erfolgt,

die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,01 bis 7 molare Äquivalente beträgt,

10 die Umsetzung in Gegenwart von 0,01 bis 10 mol.-% eines katalytisch wirksamen Aldehyds erfolgt,

wobei die molaren Mengenangaben jeweils bezogen sind auf die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure,

und die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 150 °C erfolgt.

In einer weiter bevorzugten Ausgestaltung ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet,

15 dass

die Umsetzung mit 0,8 bis 6 molaren Äquivalenten an (-)-Ephedrin erfolgt,

die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,05 bis 6 molare Äquivalente beträgt,

die Umsetzung in Gegenwart von 0,05 bis 5 mol.-% eines katalytisch wirksamen Aldehyds erfolgt,

wobei die molaren Mengenangaben jeweils bezogen sind auf die Gesamtmenge an
20 Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure,

und die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 150 °C erfolgt.

In einer weiter bevorzugten Ausgestaltung ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass

die Umsetzung mit 0,8 bis 6 molaren Äquivalenten an (-)-Ephedrin erfolgt,

25 die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,05 bis 6 molare Äquivalente beträgt,

die Umsetzung in Gegenwart von 0,05 bis 5 mol.-% eines katalytisch wirksamen sechsgliedrigen (hetero)aromatischen Aldehyds erfolgt,

wobei die molaren Mengenangaben jeweils bezogen sind auf die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure,

und die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 50 bis 120 °C erfolgt.

In einer weiter bevorzugten Ausgestaltung ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet,
5 dass

die Umsetzung mit 0,8 bis 6 molaren Äquivalenten an (-)-Ephedrin erfolgt,

die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,05 bis 6 molare Äquivalente beträgt,

die Umsetzung in Gegenwart von 0,1 bis 2,5 mol.-% eines katalytisch wirksamen sechsgliedrigen (hetero)aromatischen Aldehyds erfolgt,

10 wobei die molaren Mengenangaben jeweils bezogen sind auf die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure,

und die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 50 bis 120 °C erfolgt.

In einer weiter bevorzugten Ausgestaltung ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass

15 die Umsetzung mit 0,8 bis 6 molaren Äquivalenten an (-)-Ephedrin erfolgt,

die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,1 bis 5 molare Äquivalente beträgt,

die Umsetzung in Gegenwart von 0,1 bis 2,5 mol.-% eines katalytisch wirksamen sechsgliedrigen (hetero)aromatischen Aldehyds erfolgt, welcher eine Hydroxygruppe in 2-Position zur Aldehydgruppe und/oder elektronenziehende Reste in 3- und/oder 5-Position zur Aldehydgruppe aufweist, und
20 gegebenenfalls weiter substituiert ist,

wobei die molaren Mengenangaben jeweils bezogen sind auf die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure,

und die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 100 °C erfolgt.

In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch
25 gekennzeichnet, dass

die Umsetzung mit 1 bis 4 molaren Äquivalenten an (-)-Ephedrin erfolgt,

die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,25 bis 5 molare Äquivalente beträgt,

die Umsetzung in Gegenwart von 0,1 bis 2,5 mol.-% eines katalytisch wirksamen sechsgliedrigen (hetero)aromatischen Aldehyds erfolgt, welcher eine Hydroxygruppe in 2-Position zur Aldehydgruppe und/oder elektronenziehende Reste in 3- und/oder 5-Position zur Aldehydgruppe aufweist, und gegebenenfalls weiter substituiert ist,

- 5 wobei die molaren Mengenangaben jeweils bezogen sind auf die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure,

und die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 100 °C erfolgt.

In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung ist das erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet, dass

- 10 die Umsetzung mit 1 bis 4 molaren Äquivalenten an (-)-Ephedrin erfolgt,

die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,5 bis 4 molare Äquivalente beträgt,

die Umsetzung in Gegenwart von 0,1 bis 2,5 mol.-% 3,5-Dichlorsalicylaldehyd und/oder 5-Nitrosalicylaldehyd erfolgt,

- 15 wobei die molaren Mengenangaben jeweils bezogen sind auf die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure,

und die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 100 °C erfolgt.

In einem erfindungsgemäßen Verfahren wird Schritt c) durchgeführt, wobei sofern eine Umsalzung mit einer Base erfolgt, wobei diese vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NH_3 , NaOH oder KOH bzw. den wässrigen Lösungen dieser Basen.

- 20 In Schritt d) kann zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung - je nach gewünschter Produktform - sofern noch nicht in der Reaktionsmischung enthalten, zusätzlich ein organisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch für die Ephedrinextraktion zugegeben werden.

- Bevorzugt werden in Schritt d) ein oder mehrere organische Lösungsmittel verwendet - zusätzlich zu dem gegebenenfalls in Schritt b) verwendeten Lösungsmittel(gemisch). Geeignete und bevorzugt in
- 25 Schritt d) verwendete organische Lösungsmittel sind dabei ausgewählt aus Toluol, Methyl-tert-butylether (MTBE), Xylol, Cyclohexan, Methylcyclohexan, n-Hexan, n-Heptan, THF (Tetrahydrofuran), 2-Methyltetrahydrofuran, DMF (Dimethylformamid), DMAc (Dimethylacetamid), Acetonitril, Butyronitril, Ethylacetat und aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, n-Butanol, i-Butanol, 2-Butanol, tert.-Butanol und/oder 4-Methyl-2-pentanol.

- 30 Das erfindungsgemäße Verfahren ist geeignet, im industriellen Maßstab, d.h. im technischen bzw.

größtechnischen Maßstab, durchgeführt zu werden. Vorzugsweise werden in einem erfindungsgemäßen Verfahren, das im Batch-Verfahren durchgeführt wird, 50 kg oder mehr an Glufosinat oder Glufosinat-Salz eingesetzt, bevorzugt 100 kg oder mehr, besonders bevorzugt 250 kg oder mehr.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist ferner auch geeignet, in kontinuierlicher Fahrweise durchgeführt zu werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird nachfolgend beispielhaft für (eine wässrige Lösung enthaltend) racemisches Ammonium-Glufosinat (DL-Ib) als Edukt beschrieben, und umfasst bevorzugt folgende Verfahrensschritte:

- Schritt 1: Mischen von racemischem Ammonium-Glufosinat (DL-Ib), Ephedrin und Wasser, sowie gegebenenfalls eines organischen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemischs,
- Schritt 2: Entfernen von Ammoniak (NH_3) und eines Großteils des Wassers,
- Schritt 3: Zugabe einer katalytisch wirksamen Menge eines Aldehyds, und Umsetzung zu (enantiomerenangereichertem) Glufosinat-Ephedrinsalz,
- Schritt 4: Zugabe von wässriger Ammoniaklösung oder Alkalilauge, sowie gegebenenfalls eines organischen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemischs,
- Schritt 5: Extraktion und Abtrennung der wässrigen Produktphase,
- Schritt 6: Wiedereinsetzen des (vorzugsweise redestillierten) Ephedrins in Schritt 1.

In Schritt 1 werden vorzugsweise 0,8 bis 6 molare Äquivalente an Ephedrin (vorzugsweise an (-)-Ephedrin) verwendet, bevorzugt 1 bis 4 molare Äquivalente, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

In Schritt 1 kann racemisches Ammonium-Glufosinat (DL-Ib) als wässrige Lösung eingesetzt werden.

Gegebenenfalls kann in Schritt 1 ein oder mehrere organische Lösungsmittel zusätzlich verwendet werden. Möglich sind nahezu beliebige gängige organische Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, Methyl-tert-butylether (MTBE), Xylol, Cyclohexan, Methylcyclohexan, n-Hexan, n-Heptan, THF (Tetrahydrofuran), 2-Methyltetrahydrofuran, DMF (Dimethylformamid), DMAc (Dimethylacetamid), Acetonitril, Butyronitril, Ethylacetat und aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, n-Butanol, i-Butanol, 2-Butanol, tert.-Butanol und/oder 4-Methyl-2-pentanol.

Es können dabei 0 (null) bis praktisch unbegrenzt viele molare Äquivalente des oder der organischen Lösungsmittels, bezogen auf Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure, eingesetzt werden, bevorzugt sind jedoch 0 (null) bis 4 molare Äquivalente.

In Schritt 2 kann durch Anlegen eines Unterdrucks und/oder Erhitzen der Mischung Ammoniak und der Großteil des Wassers entfernt werden. Es sollten dabei vorzugsweise weniger als 6 Äquivalente Wasser im Rückstand verbleiben, bezogen auf die eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

- 5 Wie vorstehend bereits ausgeführt, beträgt die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung bevorzugt höchstens 5 molare Äquivalente, weiter bevorzugt höchstens 4 molare Äquivalente, und am meisten bevorzugt 1 bis 3 molare Äquivalente, jeweils bezogen auf die eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

- Schritt 3 wird bevorzugt in der Weise durchgeführt, dass die Umsetzung in Gegenwart von 0,01 bis 10 mol.-%, bevorzugt 0,05 bis 5 mol.-%, und besonders bevorzugt 0,1 bis 2,5 mol.-%, eines katalytisch wirksamen Aldehyds erfolgt, jeweils bezogen auf eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure, wobei aliphatische Aldehyde wie Heptanal, aromatische Aldehyde wie Benzaldehyd, heteroaromatische Aldehyde wie 2-Pyridylaldehyd oder auch Salicylaldehyde wie z.B. Salicylaldehyd, 3,5-Dichlorsalicylaldehyd, 3,5-Dinitrosalicylaldehyd, 15 2-Hydroxypyridin-3-carbaldehyd, 4-Hydroxypyridin-3-carbaldehyd, oder auch 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyd geeignet sind.

- Bevorzugt wird Schritt 3 in Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge eines sechsgliedrigen (hetero)aromatischen Aldehyds durchgeführt, dabei bevorzugt sind Salicylaldehyde sowie heteroaromatische Hydroxycarbaldehyde, besonders bevorzugt sind 3,5-Dichlorsalicylaldehyd und/oder 20 5-Nitrosalicylaldehyd.

Die in das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzte molare Gesamtmenge an vorstehend definierten sechsgliedrigen (hetero)aromatischen Aldehyden liegt vorzugsweise im Bereich von 0,01 bis 10 mol.-%, bevorzugt 0,05 bis 5 mol.-%, und besonders bevorzugt 0,1 bis 2,5 mol.-%, jeweils bezogen auf eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

- 25 Wie vorstehend bereits ausgeführt, wird das Verfahren bevorzugt in der Weise durchgeführt, dass die Umsetzung bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 150 °C, weiter bevorzugt von 50 bis 120 °C, und besonders bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 100 °C durchgeführt wird.

- In Schritt 4 wird zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung - je nach gewünschter Produktform - wässrige Alkalilauge oder wässrige Ammoniaklösung addiert. Außerdem, sofern noch nicht in der Reaktionsmischung enthalten, kann zusätzlich organisches Lösungsmittel für die Ephedrinextraktion 30 zugegeben werden, wie z.B. Toluol, Ethylacetat oder MTBE.

Nach Phasentrennung kann das in der organischen Phase enthaltene Ephedrin nach Destillation (in derselben Reaktion) wiederverwendet werden, d.h. das Ephedrin ist recycelbar.

Alternativ kann statt eines Glufosinatsalzes wie Ammonium-Glufosinat auch Glufosinat als freie Säure in Schritt 1 eingesetzt werden. In diesem Fall kann Schritt 2 des vorstehend beschriebenen Verfahrens entfallen.

Die Reaktionsdauer des erfindungsgemäßen Verfahrens hängt unter anderem von einigen Parametern wie der Reaktionstemperatur und der Reaktorgröße ab. Der Fachmann wird die optimale Reaktionsdauer derart wählen, dass das gewünschte Ergebnis möglichst verfahrensökonomisch erreicht wird. Regelmäßig liegt die Reaktionsdauer im Bereich von 8 bis 72 h, häufig im Bereich von 12 bis 60 h, und zumeist im Bereich von 16 bis 48 h.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in der Weise ausgeführt werden und es vorteilhaft sein, dass zunächst eine Mischung, ein Salz bzw. ein Gemisch von Salzen von Ephedrin (dabei vorzugsweise von (-)-Ephedrin) und Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure hergestellt wird, bevor die Umsetzung der in Schritt a) bereitgestellten D-Säure und/oder deren Salz, vorzugsweise in Form der DL-Säure und/oder deren Salz, zur gewünschten L- Säure und/oder deren Salz erfolgt.

Ebenso sind die in dem erfindungsgemäßen Verfahren durch die Umsetzung entstehenden Mischungen, Salze bzw. Gemische von Salzen von Ephedrin (dabei vorzugsweise von (-)- Ephedrin) und L-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure vorteilhaft.

Daher betrifft die vorliegende Erfindung ferner eine Mischung, ein Salz bzw. ein Gemisch von Salzen von Ephedrin und Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure, wobei Mischungen, Salze oder Gemische von Salzen von (-)-Ephedrin und Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure bevorzugt sind.

Erfindungsgemäß bevorzugte Mischungen können beispielsweise dadurch erhalten werden, dass Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und Ephedrin, dabei vorzugsweise (-)-Ephedrin, miteinander gemischt werden. Die molare Menge an Ephedrin, dabei vorzugsweise an (-)-Ephedrin, liegt dabei vorzugsweise im Bereich von 0,5 bis 4, bevorzugt im Bereich von 0,75 zu 3, weiter bevorzugt im Bereich von 1 bis 2, jeweils bezogen auf die eingesetzte molare Menge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.

Erfindungsgemäße Salze oder Gemische von erfindungsgemäßen Salzen können beispielsweise dadurch erhalten werden, dass Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und Ephedrin, dabei vorzugsweise (-)-Ephedrin, in Wasser gelöst werden, vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 100 °C, bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 80 °C, und anschließend die dadurch erhaltene Lösung eingengt, d.h. das Wasser aus dieser Lösung entfernt wird. Die molare Menge an Ephedrin, dabei vorzugsweise an (-)-Ephedrin, liegt dabei vorzugsweise im Bereich von 0,5 bis 4, bevorzugt im Bereich von 0,75 zu 3, weiter bevorzugt im Bereich von 1 bis 2, jeweils bezogen auf die eingesetzte molare Menge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure. So entsteht beispielsweise durch Einsatz von einem molaren Äquivalent an [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und einem

molaren Äquivalent an (-)-Ephedrin das entsprechende (-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz), während bei Einsatz von einem molaren Äquivalent an [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und zwei molaren Äquivalenten an (-)-Ephedrin das entsprechende (-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz) erhalten werden kann.

Erfindungsgemäße bevorzugt ist ein Salz oder ein Gemisch von Salzen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

10 (-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),

(+)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

15 (+)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

(+)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

(+)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),

(+)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),

(+)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz).

20 Erfindungsgemäß bevorzugte Salze oder deren Gemisch sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz).

25 In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Ephedrin,

vorzugsweise von (-)-Ephedrin,

- in einer Reaktion zur Umwandlung von [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (D-Säure) und/oder deren Salzen in [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (L-Säure) und/oder deren Salzen, oder

- 5 - zur Racematspaltung, insbesondere zur dynamischen kinetischen Racematspaltung, von [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und/oder deren Salzen.

Beispiele:

In den nachfolgenden Beispielen beziehen sich Mengen- und Prozentangaben auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist.

- 10 Die Symbole ">" und "<" bedeuten "größer als" beziehungsweise "kleiner als".

Verwendete Abkürzungen:

rac-Glufosinat = racemisches Glufosinat, entsprechend [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (DL-Ia)

D- Glufosinat = [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (D-Ia)

- 15 L- Glufosinat = [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (L-Ia)

rpm = Umdrehungen pro Minute

eq = molare Äquivalente, bezogen auf Glufosinat

mol.-% = molare %, bezogen auf Glufosinat

quant. NMR = quantitative NMR-Spektroskopie

- 20 L:D = Mengenverhältnis von L-Glufosinat : D-Glufosinat

calcd for = berechnet für

Beispiel 1:

- 20 g D-Glufosinat (1 eq, freie Säure, L:D <1:99) wurden mit 73 g (-)-Ephedrin (4 eq) und 6 mL Wasser (3 eq) in einem Flexi-Lab Reaktor mit einem Ankerrührer bei 300 rpm gerührt und auf 95 °C Manteltemperatur erhitzt. Nach 1 h wurden 211 mg 3,5-Dichlorsalicylaldehyd (1 mol.-%) zugesetzt und über Nacht gerührt. Eine Probe wurde nach 20 h mit NaOH und Toluol versetzt (89:11 L:D) Der Ansatz
- 25

wurde nach 24 h auf 75 °C Innentemperatur abgekühlt und dann 53 mL 20%ige NaOH zugegeben. Die Phasen wurden bei 50 °C getrennt: wässrige Phase (80,65 g quant. NMR: 27,9% Dinatrium-Glufosinat; 94% Ausbeute; 89:11 L:D). Die organische Phase wurde eingeeengt (74,3 g quant. NMR: 96,1% Ephedrin; quantitative Wiedergewinnung).

5 Beispiel 2:

Zu 11,4 g (-)-Ephedrin (2,5 eq), 5 g Toluol und 0,16 g Wasser wurden in einem 100 mL-Mehralskolben mit einem KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 85 °C 5 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) zugegeben, danach 0,053 g an 3,5-Dichlorosalicylaldehyd, und die resultierende Mischung über 16 h bei 85 °C gerührt. Eine Probe der Suspension wurde dann in 20%iger wässriger NaOH gelöst, mit Dichlormethan gewaschen im Anschluss mit chiraler HPLC untersucht: 92:8 L:D.

Beispiel 3:

Zu 11,4 g (-)-Ephedrin (2,5 eq), 5 g Toluol und 0,66 g Wasser wurden in einem 100 mL-Mehralskolben mit einem KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 85 °C 5 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) zugegeben, danach 0,053 g an 3,5-Dichlorosalicylaldehyd, und die resultierende Mischung über 16 h bei 85 °C gerührt. Eine Probe der Suspension wurde dann in 20%iger wässriger NaOH gelöst, mit Dichlormethan gewaschen im Anschluss mit chiraler HPLC untersucht: 91:9 L:D.

Beispiel 4:

Zu 9,1 g (-)-Ephedrin (2 eq), 5,2 g 1-BuOH und 0,52 g Wasser wurden in einem 100 mL-Mehralskolben mit einem KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 75 °C 5 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) zugegeben, danach 0,053 g an 3,5-Dichlorosalicylaldehyd, und die resultierende Mischung über 16 h bei 75 °C gerührt. Eine Probe der Suspension wurde dann in 20%iger wässriger NaOH gelöst, mit Dichlormethan gewaschen im Anschluss mit chiraler HPLC untersucht: 77:23 L:D.

Beispiel 5:

40 g einer 50%igen wässrigen Lösung von rac-Ammonium-Glufosinat wurden mit 73 g (-)-Ephedrin versetzt und bei 60 °C und 20 mbar am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 100 mL Toluol aufgenommen und anschließend in einem Flexi-Lab Reaktor mit Ankerrührer auf 95 °C Manteltemperatur erhitzt und bei 300 rpm gerührt. Es wurden 211 mg 3,5-Dichlorosalicylaldehyd zugesetzt und über Nacht gerührt. Der Ansatz wurde nach 44 h auf 75 °C Innentemperatur abgekühlt, mit 53 mL 20%ige NaOH versetzt. Die Phasen wurden bei 50 °C getrennt: wässrige Phase (81,4 g HPLC: 85:15 L:D; quant. NMR: 24,7% Dinatrium-Glufosinat, 81% Ausbeute). Die organische Phase wurde eingeeengt (67,3 g quant. NMR: 97,1% Ephedrin; 92% Wiedergewinnung).

Beispiel 6:

Zu 9,1 g (-)- Ephedrin (2 eq), 4,3 g Ethanol und 0,47 g Wasser wurden bei 75 °C in einem 100 mL-Mehralskolben mit einem KPG-Rührer und Rückflusskühler 5 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) zugegeben, danach 0,053 g an 3,5-Dichlorosalicylaldehyd, und die resultierende Mischung über 16 h bei 75 °C gerührt. Eine Probe der Suspension wurde dann in 20%iger wässriger NaOH gelöst, mit
5 Dichlormethan gewaschen im Anschluss mit chiraler HPLC untersucht: 77:23 L:D.

Beispiel 7:

Zu 9,1 g (-)-Ephedrin (2 eq), 3,69 g 4-Methyl-2-pentanol und 0,41 g Wasser wurden in einem 100 mL-Mehralskolben mit einem KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 75 °C 5 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) zugegeben, danach 0,053 g an 3,5-Dichlorosalicylaldehyd, und die resultierende Mischung
10 über 16 h bei 75 °C gerührt. Eine Probe der Suspension wurde dann in 20%iger wässriger NaOH gelöst, mit Dichlormethan gewaschen im Anschluss mit chiraler HPLC untersucht: 68:31 L:D.

Beispiel 8:

Zu 9,1 g (-)-Ephedrin (2 eq), 3,69 g *tert*-BuOH und 0,41 g Wasser wurden in einem 100 mL-Mehralskolben mit einem KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 75 °C 5 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) zugegeben, danach 0,053 g an 3,5-Dichlorosalicylaldehyd, und die resultierende Mischung
15 über 16 h bei 75 °C gerührt. Eine Probe der Suspension wurde dann in 20%iger wässriger NaOH gelöst, mit Dichlormethan gewaschen im Anschluss mit chiraler HPLC untersucht: 84:16 L:D.

Beispiel 9:

Zu 9,1 g (-)-Ephedrin (2 eq), 2,9 g 2-BuOH (Isobutanol) und 0,3 g Wasser wurden in einem 100 mL-Mehralskolben mit einem KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 75 °C 5 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) zugegeben, danach 0,053 g an 3,5-Dichlorosalicylaldehyd, und die resultierende Mischung
20 über 16 h bei 75 °C gerührt. Eine Probe der Suspension wurde dann in 20%iger wässriger NaOH gelöst, mit Dichlormethan gewaschen im Anschluss mit chiraler HPLC untersucht: 87:13 L:D.

Beispiel 10:

25 20 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) wurden in einem Flexi-Lab Reaktor bei 95 °C Manteltemperatur zu 73 g (-)-Ephedrin (4 eq) und 2 mL Wasser gegeben und bei 300 rpm gerührt. Nach 1 h wurden 211 mg 3,5-Dichlorosalicylaldehyd (1 mol.-%) zugesetzt und über Nacht gerührt. Der Ansatz wurde nach 24 h auf 75 °C Innentemperatur abgekühlt, und 53 mL 20%ige NaOH zugeben. Die Phasen wurden bei 50 °C getrennt: wässrige Phase (78,5 g quant. NMR: 29,2% Dinatrium-Glufosinat; 92% Ausbeute; 86:14
30 L:D); die organische Phase wurde eingengt (74,95 g quant. NMR: 92,4% Ephedrin; >95% Wiedergewinnung).

Beispiel 11:

40 g einer 50%igen wässrigen Lösung von rac-Ammonium-Glufosinat wurden mit 61 g (-)-Ephedrin versetzt und bei 60 °C und 5 mbar unter Vakuum eingeeengt. Der bei 60 °C flüssige Rückstand mit 81 g Gesamtgewicht wurde anschließend in einem Flexi-Lab Reaktor mit Ankerrührer auf 95 °C Manteltemperatur erhitzt und bei 300 rpm gerührt. Es wurden 177 mg an 3,5-Dichlorsalicylaldehyd zugesetzt, und die resultierende Mischung über Nacht gerührt. Der Ansatz wurde nach 48 h auf 75 °C Innentemperatur abgekühlt, mit 21 mL 25%iger Ammoniaklösung und 100 mL Toluol versetzt. Nach Trennung der Phasen bei 50 °C wurde die wässrige Phase (33 g, 55,4% Gehalt an Glufosinat nach quant. NMR; 91% Ausbeute; 85:15 L:D) und die eingeeengte organische Phase (60,4 g, 88% Ephedringehalt nach quant. NMR) erhalten.

10 **Beispiel 12:**

3 g rac-Glufosinat (freie Säure) wurden mit 9,6 g (-)-Ephedrin und 0,3 mL Wasser in einem 100 mL-Mehralskolben mit KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 95 °C Badtemperatur vorgelegt, dann 5 mol.-% Benzaldehyd zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei 95 °C gerührt und nach 24 h eine Probe mit chiralem HPLC untersucht: 57:43 L:D.

15 **Beispiel 13:**

3 g rac-Glufosinat (freie Säure) wurden mit 9,6 g (-)-Ephedrin und 0,3 mL Wasser in einem 100 mL-Mehralskolben mit KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 95 °C Badtemperatur vorgelegt, dann 5 mol.-% n-Heptanal zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei 95 °C gerührt und nach 24 h eine Probe mit chiralem HPLC untersucht: 58:42 L:D.

20 **Beispiel 14:**

In einem Flexi-Lab Reaktor mit Ankerrührer wurden 20 g rac-Glufosinat (freie Säure) zu 73 g (-)-Ephedrin und 2 mL Wasser bei 95 °C Manteltemperatur gegeben. Nach 1 h wurden 134 mg Salicylaldehyd zugesetzt und die Mischung gerührt. Nach 24 h wurde eine Probe mit chiralem HPLC gemessen: 60:40 L:D. Nach 76 h wurde eine weitere Probe mit chiralem HPLC untersucht: 72:28 L:D.

25 **Beispiel 15:**

Zu 16 g (-)-Ephedrin und 0,5 g Wasser wurden in einem 100 mL-Mehralskolben mit KPG-Rührer und Rückflusskühler bei 90 °C 5 g rac-Glufosinat (freie Säure) zugegeben. Nach einer Stunde wurden 46 mg 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyd zugegeben und die Mischung anschließend über Nacht bei 90 °C gerührt. Nach 24 h wurde eine Probe entnommen, in 1-molarer Natronlauge und 3 mL Dichlormethan gelöst, und die wässrige Phase mit chiralem HPLC untersucht: 88:12 L:D.

Beispiel 16:

In einem Flexi-Lab Reaktor mit Ankerrührer wurden 20 g rac-Glufosinat (freie Säure) zu 73 g (-)-Ephedrin und 4 mL Wasser bei 95 °C Manteltemperatur gegeben. Nach 1 h wurden 234 mg 3,5-Dinitro-Salicylaldehyd zugesetzt und die Mischung bei 95 °C gerührt. Nach 24 h wurde eine Probe mit chiralem HPLC untersucht: 58:42 L:D.

5 Beispiel 17:

7,5 g D-Glufosinat (freie Säure) und 17,8 g L-Ammonium-Glufosinat wurden mit 84 g (-)-Ephedrin (redestilliert; 96,4% nach quant. NMR) vollständig in Wasser gelöst und anschließend eingeeengt (131,4 mmol Glufosinat insgesamt und 3,70 eq (-)-Ephedrin). Der bei 60 °C flüssige Rückstand wurde in einen Flexi-Lab Reaktor überführt. Von einer Probe dieser Mischung wurde der Wassergehalt auf 8,22% bestimmt. Eine chirale HPLC der Probe zeigte 70:30 L:D. Bei 85 °C Manteltemperatur wurden 263 mg 3,5-Dichlorsalicylaldehyd (1,05 mol.-%) zugesetzt und über Nacht gerührt. Der Ansatz wurde danach auf 70 °C Innentemperatur abgekühlt und anschließend 75 mL Toluol sowie 82 g Natronlauge (20%ig) dazugeben. Nach Phasentrennung wurden 105,6 g Dinatrium-Glufosinat (94:6 L:D; 24,8% Reinheit der wässrigen Lösung nach quant. NMR.; 89% Ausbeute) und 85,6 g (-)-Ephedrin aus der eingeeengten organischen Phase (quantitative Rückgewinnung) erhalten.

Beispiel 18:

25 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) und 23,2 g (-)-Ephedrin (1 eq) wurden in 200 mL Wasser bei 60 °C gelöst und anschließend eingeeengt. Das gebildete Salz aus (-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz) wurde in einen Flexi-Lab Reaktor mit Ankerrührer überführt und mit 44 mL Toluol und 527 mg 3,5-Dichlorsalicylaldehyd versetzt. Um die Rührbarkeit der Mischung zu erhöhen, wurde diese auf 95 °C erwärmt und bei dieser Temperatur weitere 23,2 g (-)-Ephedrin zugegeben, und die resultierende Mischung über Nacht bei 95 °C Manteltemperatur gerührt. Eine Probe wurde nach 16 h mit chiralem HPLC untersucht: 67:33 L:D.

Beispiel 19:

25 4,1 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) und 3,74 g D-(+)-Ephedrin (1 eq) wurden in 0,95 g Wasser (2,5 eq) und 8,6 g n-Propanol bei 20 °C vorgelegt. Es wurden 432 mg 3,5-Dichlorsalicylaldehyd (10 mol.-%) zugesetzt und die resultierende Mischung über Nacht gerührt. Die Suspension wurde filtriert und eine Probe mit chiraler HPLC gemessen (57:43 L:D).

Beispiel 20:

30 25 g rac-Glufosinat (1 eq, freie Säure) wurden mit 57,3 g (-)-Ephedrin (99,5%ig; 2,5 eq), 25,4 g Toluol (2 eq) und 5 g Wasser (2 eq) in einem Flexi-Lab Reaktor mit einem Ankerrührer bei 300 rpm gerührt und auf 85 °C Manteltemperatur erhitzt. Nach 1 h wurden 264 mg 3,5-Dichlorsalicylaldehyd (1 mol.-%)

zugesezt und über Nacht bei 85 °C gerührt. Der Ansatz wurde nach 16 h auf 55 °C Innentemperatur abgekühlt, mit 65 g Toluol versetzt und dann 70,5 g 10 %ige wässrige Ammoniaklösung zugegeben. Die Phasen wurden bei 55 °C getrennt: es wurden 94,5 g wässrige Phase erhalten (quant. NMR: 29,7% Ammonium-Glufosinat; 94% Ausbeute; 95:5 L:D). Die organische Phase wurde eingengt (59,3 g
5 quant. NMR: 95,2% Ephedrin; 99% Wiedergewinnung).

Vergleichsbeispiele:

Beispiel V1: Vergleichsbeispiel mit (+)-Pseudoephedrin

25 g rac-Glufosinat (freie Säure) wurden mit 57 g (+)-Pseudoephedrin (Feststoff) und 5 mL Wasser und 25,4 g Toluol in einem Flexi-Lab Reaktor zunächst bei 120 °C gerührt bis man eine homogene
10 Suspension erhält. Nach Absenkung der Temperatur auf 85 °C wurden 263 mg an 3,5-Dichlorsalicylaldehyd zugezett und über Nacht bei 85 °C gerührt. Der Ansatz wurde auf 70 °C Innentemperatur abgekühlt, 100 mL Toluol und 23 mL Natronlauge zugegeben. Die Phasen wurden bei 70 °C getrennt: Die wässrige Phase enthielt nach chiraler HPLC Natrium-Glufosinat (L:D 50:50).

Beispiel V2: Vergleichsbeispiel mit (S)-1-Phenylethylamin

15 20 g rac-Glufosinat (freie Säure) wurden in einem Flexi-Lab Reaktor bei 95 °C zu 53,5 g (S)-(-)-1-Phenylethylamin und 4 mL Wasser gegeben. Nach Addition von 0,21 g 3,5-Dichlorsalicylaldehyd wurde die Mischung bei 95 °C Manteltemperatur und 300 rpm über Nacht gerührt. Nach 24 h wurde eine Probe mit chiraler HPLC gemessen: 49:51 L:D.

Herstellung von Salzen von Ephedrin und Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure:

20 Standardprozedur 1 zur Herstellung der Ephedrinsalze (1:1-Salze):

In einem Rundkolben wurden 8,5 g Glufosinat mit 7,7 g Ephedrin in Wasser vollständig gelöst und die erhaltene Lösung anschließend vollständig eingengt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Ethanol bei 20 °C suspendiert und anschließend erneut vollständig eingengt. Auf diese Weise wurden die 1:1-Salze als farblose amorphe Feststoffe erhalten.

25 Standardprozedur 2 zur Herstellung der Ephedrinsalze (2:1-Salze):

In einem Rundkolben wurden 8,5 g Glufosinat mit 15,5 g Ephedrin in Wasser vollständig gelöst und die erhaltene Lösung anschließend vollständig eingengt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Ethanol bei 20 °C suspendiert und anschließend erneut vollständig eingengt. Auf diese Weise wurden die 2:1-Salze als farblose amorphe Feststoffe erhalten.

30 Die erhaltenen erfindungsgemäßen Salze wurden mittels Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) und Massenspektrometrie (MS) analysiert.

Beispiel S1:

Gemäß obiger Standardprozedur 1 wurde aus D-Glufosinat und (-)-Ephedrin das Salz von (-)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz) hergestellt.

¹H- NMR (601.6 MHz, D₂O) δ=1.16 (d, 3H), 1.19 (CH₃-EtOH, ~35 mol.-%), 1.26 (d, 3H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.55-3.58 (m, 1H), 3.64-3.68 (CH₂-EtOH, ~35 mol.-%), 3.78-3.80 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 5H).

¹³C-NMR (151.3 MHz, D₂O) δ= 12.6, 17.8 (q(d)), 19.65 (EtOH), 27.09 (d(d)), 29.92 (t(d)), 33.58, 58.1 (d(d)), 60.30 (EtOH), 62.78, 74.40, 128.98, 131.33, 131.68, 141.30, 177.09.

³¹P-NMR (243.5 MHz, D₂O) δ= 42.89.

10 MS, TOF ES+ 182.05 (MH⁺, calcd for C₅H₁₃NO₄P 182.06) (GlufosinatH⁺);

MS, TOF ES+ 166.11 (MH⁺, calcd for C₁₀H₁₆NO 166.12) (EphedrinH⁺).

Beispiel S2:

Gemäß obiger Standardprozedur 1 wurde aus L-Glufosinat und (-)-Ephedrin das Salz von (-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz) hergestellt.

15 ¹H- NMR (601.6 MHz, D₂O) δ=1.15 (d, 3H), 1.19 (CH₃-EtOH, ~35 mol.-%), 1.26 (d, 3H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.64-3.68 (CH₂-EtOH, ~35 mol.-%), 3.76-3.77 (m, 1H), 5.11-5.12 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 5H).

¹³C-NMR (151.3 MHz, D₂O) δ= 12.8, 17.79 (t(d)), 19.65 (EtOH), 27.27 (d(d)), 29.94 (t(d)), 33.63, 58.16 (d(d)), 60.29 (EtOH), 62.75, 74.58, 129.00, 131.3, 131.67, 141.42, 177.45.

20 ³¹P-NMR (243.5 MHz, D₂O) δ= 42.96.

MS, TOF ES+ 182.05 (MH⁺, calcd for C₅H₁₃NO₄P 182.06);

MS, TOF ES+ 166.12 (MH⁺, calcd for C₁₀H₁₆NO 166.12).

Beispiel S3:

25 Gemäß obiger Standardprozedur 1 wurde aus rac-Glufosinat und (-)-Ephedrin das Salz von (-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz) hergestellt.

^1H - NMR (601.6 MHz, D_2O) δ =1.16 (d, 3H), 1.19 ($\text{CH}_3\text{-EtOH}$, ~35 mol.-%), 1.26 (d, 3H), 1.58-1.68 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.64-3.68 ($\text{CH}_2\text{-EtOH}$, ~35 mol.-%), 3.78-3.80 (m, 1H), 5.14-5.15 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 5H).

^{13}C -NMR D_2O (151.3 MHz) δ = 12.6, 17.8 (q(d)), 19.65 (EtOH), 27.05 (d(d)), 29.91 (t(d)), 33.57, 58.09 (d(d)), 60.30 (EtOH), 62.79, 74.35, 128.97, 131.33, 131.68, 141.28, 177.01.

^{31}P -NMR D_2O (243.5 MHz) δ = 42.87.

MS, TOF ES+ 182.05 (MH+, calcd for $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{P}$ 182.06);

MS, TOF ES+ 166.11 (MH+, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$ 166.12).

Beispiel S4:

- 10 Gemäß obiger Standardprozedur 2 wurde aus D-Glufosinat und (-)-Ephedrin das Salz von (-)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz) hergestellt.

^1H - NMR (601.6 MHz, D_2O) δ =1.13 (d, 6H), 1.25 (d, 3H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.63 (s, 6H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.59-3.61 (m, 1H), 4.98-4.99 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 10H).

^{13}C -NMR (151.3 MHz, D_2O) δ = 13.81, 17.77 (q(d)), 28.51 (d(d)), 30.10 (t(d)), 33.97, 58.57 (d(d)), 62.53, 75.74, 129.17, 131.17, 131.62, 142.16, 179.98.

^{31}P -NMR (243.5 MHz, D_2O) δ = 43.49.

MS, TOF ES+ 182.04 (MH+, calcd for $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{P}$ 182.06);

MS, TOF ES+ 166.12 (MH+, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}$ 166.12).

Beispiel S5:

- 20 Gemäß obiger Standardprozedur 2 wurde aus L-Glufosinat und (-)-Ephedrin das Salz von (-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz) hergestellt.

^1H - NMR (601.6 MHz, D_2O) δ =1.13 (d, 6H), 1.25 (d, 3H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.59-3.61 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 10H).

^{13}C -NMR D_2O (151.3 MHz) δ = 13.92, 17.77 (q(d)), 28.56 (d(d)), 30.11 (t(d)), 34.01, 58.59 (d(d)), 62.52, 75.87, 129.19, 131.17, 131.62, 142.23, 180.07.

^{31}P -NMR D_2O (243.5 MHz) δ = 43.51.

MS, TOF ES+ 182.06 (MH+, calcd for C₅H₁₃NO₄P 182.06);

MS, TOF ES+ 166.12 (MH+, calcd for C₁₀H₁₆NO 166.12).

Beispiel S6:

5 Gemäß obiger Standardprozedur 2 wurde aus rac- Glufosinat und (-)-Ephedrin das Salz von (-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz) hergestellt.

¹H- NMR (601.6 MHz, D₂O) δ=1.13 (d, 6H), 1.25 (d, 3H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.63 (s, 6H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.60-3.62 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 10H).

¹³C-NMR (151.3 MHz, D₂O) δ= 13.82, 17.77 (q(d)), 28.49 (d(d)), 30.10 (t(d)), 33.98, 58.56 (d(d)), 62.53, 75.75, 129.17, 131.18, 131.62, 142.16, 179.93.

10 ³¹P-NMR (243.5 MHz, D₂O) δ= 43.48.

MS, TOF ES+ 182.05 (MH+, calcd for C₅H₁₃NO₄P 182.06);

MS, TOF ES+ 166.10 (MH+, calcd for C₁₀H₁₆NO 166.12).

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (L-Säure) und/oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Schritte umfasst:

- 5 a) Bereitstellen von Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und/oder deren Salzen mit einem Gehalt von 20 Gew.-% oder mehr an [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (D-Säure) und/oder deren Salzen, jeweils bezogen und berechnet auf die eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure, und
- 10 b) Umsetzung der in Schritt a) bereitgestellten D-Säure und/oder deren Salzen mit Ephedrin in Wasser oder in einem wässrig-organischen Lösungsmittelgemisch, wobei gegebenenfalls zusätzlich einen, mehrere oder sämtliche der nachfolgenden Schritte c) bis e) erfolgen
- c) im Falle, dass die freie L-Säure hergestellt wird, Neutralisierung des nach Schritt b) erhaltenen Salzes mit einer Säure, oder,
- 15 im Falle, dass ein anderes Salz als das nach Schritt b) erhaltene hergestellt wird, Umsalzung mit einer Base,
- d) Zugabe eines oder mehrerer organischer Lösungsmittel, und/oder
- e) Abtrennung der Phase enthaltend [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (L-Säure) und/oder deren Salze.

20

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und/oder deren Salze mit einem Gehalt von 30 Gew.-% oder mehr an [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (D-Säure) und/oder deren Salzen, eingesetzt werden, jeweils bezogen und berechnet auf die in Schritt a) eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.
- 25

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (DL-Säure) und/oder deren Salze eingesetzt werden.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit (-)-Ephedrin erfolgt.
- 5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtmenge an Ephedrin in der Umsetzung 0,5 bis 8 molare Äquivalente beträgt, vorzugsweise 0,8 bis 6 molare Äquivalente, bevorzugt 1 bis 4 molare Äquivalente, jeweils bezogen auf die Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.
- 10 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtmenge an Wasser in der Umsetzung 0,01 bis 7 molare Äquivalente beträgt, vorzugsweise 0,05 bis 6 molare Äquivalente, bevorzugt 0,1 bis 5 molare Äquivalente, jeweils bezogen auf die eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.
- 15 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt c) durchgeführt wird, wobei eine Umsalzung mit einer Base erfolgt, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NH_3 , NaOH oder KOH bzw. den wässrigen Lösungen dieser Basen.
- 20 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass in der Umsetzung kein organisches Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch aus Wasser und einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln eingesetzt wird, wobei diese organischen Lösungsmittel vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus aromatischen Kohlenwasserstoffen, aliphatischen Kohlenwasserstoffen, gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffen, aliphatischen Alkoholen, Amiden, Ethern, Estern, Ketonen und
25 aliphatischen Nitrilen.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Stufe b) bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 150 °C, bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von 50 bis 120 °C, und besonders bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 100 °C durchgeführt
30 wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge eines Aldehyds erfolgt.
- 5 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von 0,01 bis 10 mol.-%, bevorzugt 0,05 bis 5 mol.-%, und besonders bevorzugt 0,1 bis 2,5 mol.-%, eines katalytisch wirksamen Aldehyds erfolgt, jeweils bezogen auf eingesetzte Gesamtmenge an Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.
- 10 12. Mischung, Salz oder Gemisch von Salzen von Ephedrin und Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure.
13. Salz oder Gemisch von Salzen nach Anspruch 12, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- (-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),
- 15 (-)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),
- (-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),
- (-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),
- (-)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),
- (-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),
- 20 (+)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),
- (+)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),
- (+)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),
- (+)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),
- (+)-Ephedrin und [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),
- 25 (+)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz).

14. Salz oder Gemisch von Salzen nach Anspruch 12 oder 13, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

- 5 (-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (1:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz),

(-)-Ephedrin und [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (2:1-Salz).

15. Verwendung von Ephedrin, vorzugsweise von (-)-Ephedrin

10

- in einer Reaktion zur Umwandlung von [D]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (D-Säure) und/oder deren Salzen in [L]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure (L-Säure) und/oder deren Salzen,

oder

- 15 - zur Racematspaltung von [DL]-Homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinsäure und/oder deren Salzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/082190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C215/30 C07F9/30
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 767 309 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH [DE]) 16 June 1998 (1998-06-16) cited in the application claim 1; example 7 -----	1-15
Y	US 4 520 205 A (BUZBY JR GEORGE C [US]) 28 May 1985 (1985-05-28) cited in the application claim 1 -----	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 March 2018

Date of mailing of the international search report

11/04/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/082190

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5767309	A	16-06-1998	AT 176475 T 15-02-1999
		AU 704175 B2 15-04-1999	
		BR 9506986 A 16-09-1997	
		CA 2184718 A1 08-09-1995	
		CN 1143369 A 19-02-1997	
		CZ 9602601 A3 12-02-1997	
		DE 4407197 A1 07-09-1995	
		EP 0748325 A1 18-12-1996	
		ES 2128717 T3 16-05-1999	
		FI 963422 A 02-09-1996	
		HU 215583 B 28-01-1999	
		IL 112851 A 13-08-2000	
		JP 4303785 B2 29-07-2009	
		JP H09509924 A 07-10-1997	
		TR 28265 A 09-04-1996	
		TW 293012 B 11-12-1996	
		US 5767309 A 16-06-1998	
		US 5869668 A 09-02-1999	
		WO 9523805 A1 08-09-1995	
		ZA 9501779 B 09-11-1995	

US 4520205	A	28-05-1985	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07C215/30 C07F9/30
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07C C07F

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 767 309 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH [DE]) 16. Juni 1998 (1998-06-16) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 7 -----	1-15
Y	US 4 520 205 A (BUZBY JR GEORGE C [US]) 28. Mai 1985 (1985-05-28) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. März 2018

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/04/2018

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/082190

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5767309	A	16-06-1998	AT 176475 T 15-02-1999
		AU 704175 B2 15-04-1999	
		BR 9506986 A 16-09-1997	
		CA 2184718 A1 08-09-1995	
		CN 1143369 A 19-02-1997	
		CZ 9602601 A3 12-02-1997	
		DE 4407197 A1 07-09-1995	
		EP 0748325 A1 18-12-1996	
		ES 2128717 T3 16-05-1999	
		FI 963422 A 02-09-1996	
		HU 215583 B 28-01-1999	
		IL 112851 A 13-08-2000	
		JP 4303785 B2 29-07-2009	
		JP H09509924 A 07-10-1997	
		TR 28265 A 09-04-1996	
		TW 293012 B 11-12-1996	
		US 5767309 A 16-06-1998	
		US 5869668 A 09-02-1999	
		WO 9523805 A1 08-09-1995	
		ZA 9501779 B 09-11-1995	

US 4520205	A	28-05-1985	KEINE
