

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07F 9/30
C07B 57/00

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95191936.9

[45]授权公告日 2000 年 6 月 21 日

[11]授权公告号 CN 1053669C

[22]申请日 1995.2.24 [24]颁证日 2000.4.7

[21]申请号 95191936.9

[30]优先权

[32]1994.3.4 [33]DE [31]P4407197.3

[86]国际申请 PCT/EP95/00682 1995.2.24

[87]国际公布 WO95/23805 德 1995.9.8

[85]进入国家阶段日期 1996.9.3

[73]专利权人 赫彻斯特-舍林农业发展有限公司

地址 联邦德国柏林

[72]发明人 H·科诺 G·斯克莱格尔 H·斯塔克

[56]参考文献

EP499376 1992. 8.19

EP57092 1982. 8. 4

BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF
JAPAN 1978, VOL. 51, NO. 8, P 1978. 1. 1 M.
ANDO, S. EMOTO, ' CATALYTIC ACTIVITIES
OF SALICYLALDEHYDE DETIWATINES VIII.
KINETIC STUD IES IF THE CATA

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 樊卫民

审查员 曾武宗

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 由外消旋物拆分制备[L]-或[D]-高丙
氨酸-4-基-(甲基)膦酸和其盐的方法

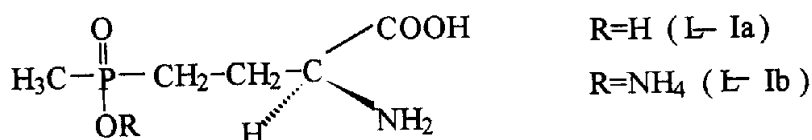
[57]摘要

通过用手性碱如奎宁和辛可宁沉淀非对映异构体盐中的一种,由 D,L-高丙 氨酸-4-基(甲基)膦酸的外消旋拆分获得标题化合物。所需对映异构体的 收率能够通过转变的外消旋拆分提高,当不需要的对映异构体在(杂)芳族醛 存在下被外消旋化时非对映异构体盐沉淀下来。外消旋方法也适合于具有其它 结构的光学活性氨基酸。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1、一种从外消旋[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸或其盐开始, 通过外消旋化合物拆分来制备[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和其盐



或[D]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和其盐的方法, 该方法包括:

a) 让 DL 酸或其盐与手性碱反应,

b) 让 L 酸或 D 酸和手性碱的盐从 D 酸、L 酸和手性碱的非对映异构体盐的混合物在含水或含水-有机溶剂中的溶液中结晶出来, 在该溶剂中 D 酸或 L 酸的盐分别比 L 酸或 D 酸的盐有更高的溶解性, 和

c) 在制备游离的 L 酸或 D 酸的情况下, 用酸中和所得到的盐, 或者在制备不同于根据 b) 获得的盐的情况下, 进行置换反应。

2、根据权利要求 1 所要求的方法, 其中制备 L 酸或其盐。

3、根据权利要求 2 所要求的方法, 其中奎宁用作手性碱。

4、根据权利要求 2 或 3 所要求的方法, 其中由水和选自醇类和酮类的有机溶剂组成的溶剂混合物用作溶剂。

5、根据权利要求 4 所要求的方法, 其中使用水和异丙醇或叔丁醇的溶剂混合物。

6、根据权利要求 2 - 3 中任何一项所要求的方法, 其中阶段 b) 是在 0 - 100 °C 的温度下进行。

7、根据权利要求 2 - 3 中任何一项所要求的方法, 其中权利要求 1 中所使用外消旋[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸或其盐是通过 D 异构体或其盐被外消旋化而获得的。

8、根据权利要求 7 所要求的方法, 其中 D 异构体在没有添加有机酸的情况下, 在六元(杂)芳族醛存在下, 在含水或含水-有机介质中反应, 该醛在相对于醛基的 2 位具有羟基和在相对于醛基的 3 位或 5 位具有吸电子

基团和任选地被进一步取代。

9、根据权利要求8所要求的方法，其中使用5-硝基水杨醛或3,5-二硝基水杨醛。

10、根据权利要求7的方法，其中外消旋化是在0 - 120 °C下进行。

11、根据权利要求8的方法，在0 - 85 °C的温度下和在醛存在下，让溶于含水或含水-有机溶剂中的D酸和L酸和手性碱的非对映异构体盐混合物进行反应，其中D酸的盐比L酸的盐具有更高的溶解性，该温度被设定足够的低，同时以便L酸和手性碱的盐能够结晶出来。

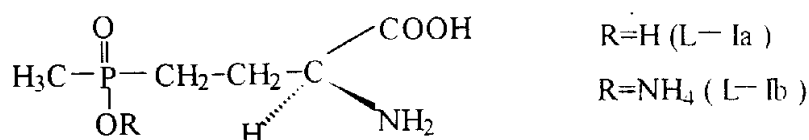
12、[L]-或[D]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和手性生物碱的盐。

13、[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和奎宁的盐。

说明书

由外消旋物拆分制备[L]-或[D]-高丙氨酸-4-基-(甲基)膦酸 和其盐的方法

[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸(DL-Ia)和其铵盐(DL-Ib)是具有除草活性的氨基酸衍生物(DE-A-27 17 440)。该氨基酸衍生物的 L 形式(L-Ia 或 L-Ib)是活性的, 而相应的对映异构体 D 形式实际上是非活性的(DE-A-2856260)。



为了能够使用纯活性物质, 已经开发了特殊的方法制备[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和其铵盐。

根据 DE-A-3 920 570 和 DE-A-3 923 650, L 形式能够通过酶催氨基转移获得。然而, 氨基转移溶液的后处理在技术上是繁杂的; 还有, 产生大量的盐。

根据 EP-A-224 880, 纯 L 形式同样从[D]-缬氨酸开始几个阶段后获得的, 其中[R]-3-异丙基-2,5-二烷氧基-3,6-二氢吡嗪的对映选择性烷基化作为关键反应; 然而, 以工业规模实施的缺点是获得杂环中间体的困难和使用有机金属试剂的必要性。

还有, L 形式是由 N-取代的 2-氨基-4-[(甲基)(羟基)-膦基]丁烯酸的不对称氢化获得的(EP-A-238954)。

同样有可能从 L-乙烯基甘氨酸或(取代的) L-4-乙烯基-1,3-恶唑烷-5-酮和甲烷亚膦酸单酯开始制备(L-Ia) (EP-A-546 566 和 EP-A-346 658); 然而, 手性前体不易获得。

此外, 使用甲烷亚膦酸二酯的方法是已知的(EP-A-508 298 和 EP-A-530 506); 然而, 所需要的磷组分无法大量获得, 它妨碍这一方法以工业规模实施。

迄今还没有公开利用非对映异构体盐的溶解度差异，由“传统的”沉淀方法将外消旋混合物[DL-Ia]实际可行地分离为纯的对映异构体。对于结构上不同的氨基酸曾经已描述了一些方法，其中外消旋化合物能够借助于手性化合物由非对映异构体盐分离出来。在这方面特别有意思的是所需要对映异构体的非对映异构体盐的沉淀与不需要对映异构体的外消旋化相结合的方法。

例如，Bull. Chim. Jap. 56(1983)3744-3747 描述了借助于作为成盐剂的[d]-樟脑-10-磺酸，在乙酸和作为外消旋化试剂的水杨醛存在下，以 68% 收率和 95.9% 光学纯度从[DL]-苯基甘氨酸制备[D]-苯基甘氨酸的方法。

Shiraiwa 等人在 Chem. Lett. 1990,233 et seq. 中描述了在没有添加醛和酮的情况下，使用在丁酸中的[1]-樟脑磺酸，从 N-甲基-[DL]-2-苯基甘氨酸制备 N-甲基-[D]-2-苯基甘氨酸的方法。在这种情况下，D-氨基酸的盐沉淀下来，而 L-氨基酸外消旋化。三乙基胺随后用来从非对映异构体盐释放 D-氨基酸，收率为 71-77%。

US-A-4 647 692 描述了通过在酮和有机酸如乙酸存在下使用(+)-3-溴樟脑-10-磺酸进行沉淀，将氨基酸 4-羟基苯基甘氨酸和 3,4-二羟基苯基甘氨酸外消旋拆分的方法。这一方法也以一般形式推荐用于 DL-Ia 的外消旋物拆分。

与结合了外消旋化合物拆分和不需要的对映异构体的外消旋化的上述沉淀方法无关，仅描述外消旋方法的公开物是已知的。

J. Org. Chem. 48(1983) 843-846 涉及在催化量的脂族或芳族醛存在下在乙酸或其它有机羧酸中使 D-氨基酸外消旋化的方法。

US-A-3213106 公开了在没有添加强碱或酸的情况下，在 150 - 250 °C 的温度下，在水中使光学活性氨基酸外消旋化的方法；此外，根据 JP-42-13445，氨基酸能够在水中和在脂族醛存在下用金属离子催化外消旋化。后一外消旋化方法具有缺点：在所述温度下氨基酸部分地分解或转化率太低。

上述沉淀方法在通过使用 d-或 l-樟脑磺酸或其衍生物分离[DL]-高丙氨酸-4-基-(甲基)磷酸的应用中已证明不可行。例如，不可能分离出[L]-高丙

氨酸-4-基(甲基)膦酸和[d]-3-溴-樟脑-10-磺酸的非对映异构体盐,这可从对比实施例 A)和 B)明显看出(参见“对比实施例”部分)。

因此,本发明的目的是寻找能够以工业规模实施的外消旋化合物拆分方法,而且基本上避免了上述缺点。

本发明涉及从外消旋[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸(DL 酸)或其盐制备[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸(L 酸)和其盐或[D]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸(D 酸)和其盐的方法,该方法包括:

a)让 DL 酸或其盐与手性碱反应,

b)让 L 酸或 D 酸和手性碱的盐从 D 酸、L 酸和手性碱的非对映异构体盐的混合物在含水或含水-有机溶剂中的溶液中结晶出来,其中 D 酸或 L 酸的盐分别比 L 酸或 D 酸的盐有更高的溶解性(外消旋化合物拆分),和

c)在制备游离的 L 酸或 D 酸的情况下,用酸中和所得到的盐,或者在制备不同于根据 b)获得的盐的情况下,进行置换反应。

根据本发明的制备[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和其盐的方法是使用手性碱进行的,优选使用生物碱如奎宁、辛可尼定和番木鳖碱。奎宁的使用是尤其理想的。

所述手性碱例如奎尼定和辛可宁的对映异构体适合于制备[D]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸。

由于 L 酸有较大的经济方面的重要性,下面描述工艺途径,作为 L 酸的制备方法的例子。该方法能够类似地通过使用对映异构手性碱制备 D 酸。

为了减少[L]形式的非对映异构体盐的溶解性(与在纯含水溶液中的溶解性相比而言),有可能使用,例如,由水和以所用的特定混合比可与水混溶的有机溶剂组成的溶剂混合物。用于含水-有机溶剂混合物的合适的混合配剂(partners)例如是选自醇类和酮类的有机溶剂以及所述溶剂的混合物,醇类如甲醇,乙醇,正丙醇,异丙醇,正丁醇,异丁醇,仲丁醇和叔丁醇,酮类如丙酮,丁酮,甲基异丁基酮和 N-甲基吡咯烷酮。还有可能在使用较少量的溶剂,即使用高度浓缩的溶液的情况下,将水用作单独的溶

剂。

异丙醇或叔丁醇与水的一起使用已证明特别理想。

结晶的最佳温度取决于手性碱，溶剂，盐的浓度，手性碱的量和结晶速度。一般来说，十分理想的是在 $0 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，优选 $0 - 85\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，尤其 $15 - 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行结晶。合适的和优选的溶剂混合物是由水和醇类组成，例如按比例 $20:80 - 90:10$ ，优选 $50:50 - 85:15$ ，尤其 $70:30 - 85:15$ 的叔丁醇:水，或者按比例 $20:80 - 90:10$ ，优选 $50:50 - 90:10$ ，尤其 $70:30 - 85:15$ 的异丙醇:水。后一比例的量优选用来在 $0 - 85\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，尤其 $15 - 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行结晶。

酸(L - Ia)从晶体的非对映异构盐的释放能够按类似于常规方法的方法进行，例如通过用有机酸或无机酸中和，如果合适的话在合适的溶剂中进行。置换反应成另一种盐能够通过含有所需阳离子的过量无机碱反应来进行，或者(当需要制备(L - Ia)的任选地取代的铵盐时)与有机碱(例如胺碱)或氨反应来进行。对能够满意地用作除草剂的铵盐(L - Ib)的制备，用氨进行置换反应是优选的。与氨的反应能够例如按以下方式进行：通过将晶体溶于合适的溶剂如甲醇中和在通入氨，或者过量添加氨在溶剂(例如再次是甲醇)中的溶液，和然后沉淀铵盐(L - Ib)。含有手性碱的母液然后能够返回下一批次的操作。

在本发明的方法的优选操作程序中，不需要的 D 异构体(D - Ia)或其盐，例如(D-Ia)与手性碱的盐被外消旋化，和所得到的外消旋化合物(DL-Ia)或其盐用于根据本发明的外消旋化合物的拆分。

将(D-Ia)外消旋化的常用合适方法是可用来将其它氨基酸外消旋化的那些方法。例如，上面早已提到的参考物， Bull . Chim . Soc. Jap. 56(1983)3744-3747， Chem . Lett . 1990， 233 . 和 J . Org . Chem . 48(1983) 843 - 846 公开了由有机酸中的醛催化光学活性氨基酸的外消旋化。

外消旋化可单独地进行或与外消旋化合物拆分一起进行：

a)适合于在 L 异构体的结晶盐被分离出来之后进行 D 异构体的外消旋化是上述方法(参见在下面的“对比实施例”部分中的实施例 C)。然而除了

在单独的外消旋化的情况下的几个附加的方法阶段以外，已知的方法还具有进一步的缺点：例如外消旋化必须在酸存在下进行。有机酸的添加具有显著的技术缺点，当已知的方法用于在母液的结晶阶段产生的 D 异构体和手性碱的盐的外消旋化时。酸的添加意味着，例如，溶剂的变化，为此外消旋化溶液不能直接返回下一批次的结晶操作，而无需改变结晶条件。

b) 如果，此外，D 异构体的外消旋化是与本发明的 L 异构体和手性碱的盐的结晶的同时在同一反应混合物中进行，已知的外消旋化方法不再适用或者工业上不可行，这可从下面的对比实施例 D 看出。虽然(D-Ia)和手性碱(在这种情况下是奎宁)的非对映异构盐能够在水杨醛存在下在乙酸中顺利地外消旋化(对比实施例 C)，但不可能在乙酸介质中结晶出(L-Ia)的非对映异构体盐。

鉴于上述理由，在已知的外消旋化方法中添加的有机酸必须在本发明优选的结合的结晶方法中避免。在已知的醛存在下的外消旋化一般在没有添加酸的情况下无法进行，即如果原意是在中性或弱碱性或甚至弱酸性含水介质中用醛进行外消旋化的话。

令人惊奇地，我们的实验已显示，当使用某些醛时甚至在这类介质中能进行外消旋化。

因而，本发明还涉及光学活性氨基酸，优选结构式(D-Ia)的氨基酸和其衍生物的外消旋的新型方法，该方法包括在含水或含水-有机介质中让光学活性氨基酸在六元(杂)芳族醛存在下反应，该芳族醛在相对于醛基的 2 位具有羟基和在相对于醛基的 3 位或 5 位具有吸电子基团如 NO_2 ， CN ， CF_3 和 SO_3H (尤其 NO_2)和任选地被进一步取代。

根据本发明的方法中的外消旋化在没有添加无机或有机酸存在下的成功地进行。在中性或弱碱性或弱酸性的介质中，例如在 $\text{pH} 4 - 9$ ，尤其 $\text{pH} 5 - 8$ 下的外消旋化是优选的。

外消旋化一般在 $0 - 120^\circ\text{C}$ ，优选 $30 - 85^\circ\text{C}$ ，尤其 $35 - 75^\circ\text{C}$ 下进行，这取决于醛的活性。

外消旋化反应用的优选的醛是在苯环上 3 位或 5 位被吸电子基团如硝基活化的和如果合适的话被进一步取代的水杨醛，例如 5-硝基水杨醛或

3,5-二硝基水杨醛。

还有可能,例如,使用类似的杂芳族醛替代芳族醛。在这方面值得一提的是吡啶醛类例如吡哆醛,它也可根据取代形式被固定在无机或有机载体上。

合适的氨基酸是常规的光学活性氨基酸和其盐,例如 D-或 L-丙氨酸,取代的 D-或 L-丙氨酸,取代甘氨酸如苯基甘氨酸或羟基苯基甘氨酸,和 D-或 L-亮氨酸等以及氨基酸衍生物如(D-或 L-Ia)。

醛的用量能够在大范围内变化和能够在初步实验中被最优化。醛优选以低于一种基于氨基酸或其盐的化学计量的量使用,尤其以催化量使用。一般,各醛的量为 $0.01\text{mol} - 0.1\text{mol/mol}$ 氨基酸或其盐。如果使用极少量的醛,转化太慢,以致于实际上不可行。过量醛的使用会妨碍混合物的进一步的处理,并且从经济方面来考虑没有任何意义。

根据本发明的外消旋化作用的优点是它能够在比预计的温度低得多的温度下进行。不仅在 $80 - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下在强酸性介质中发生转化,而且能够在低于 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 优选 $35 - 75\text{ }^{\circ}\text{C}$, 尤其 $40 - 70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。与上述普通方法相反,用手性碱将(DL-Ia)外消旋物拆分时所使用的这些低温会使得有可能于一种混合物中在(D-Ia)的盐进行外消旋化的同时也进行(L-Ia)和手性碱的盐的结晶。

下面将要解释进行根据本发明的外消旋化合物拆分和根据本发明的酸(D-Ia)或其盐的外消旋化的各种可能性。

一种可能性包括,在本发明方法的 b)阶段中的结晶之后,在所述醛的一种存在下,加热母液,在 $0 - 120\text{ }^{\circ}\text{C}$, 优选 $30 - 85\text{ }^{\circ}\text{C}$, 尤其 $35 - 75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行外消旋化,其中该母液主要含有(D-Ia)的非对映异构体盐和(L-Ia)的非对映异构体盐的残留物。外消旋化的氨基酸和手性碱的盐然后能够直接(即无须处理和改变溶剂)返回下一批次的结晶操作。

作为从铵盐(DL-Ib)开始制备铵盐(L-Ib)的间歇方法或连续方法的一种结合的操作程序(变化形式 1)包括,例如,

(1)让[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵盐与手性碱在由水和增溶[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵盐的有机溶剂组成的溶剂混合物中进行反应,和

17
除去所释放出来的氨，然后

(2)在 0 - 85 °C 的温度下让[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和手性碱的非对映异构体盐从水和有机溶剂的溶剂混合物中结晶出来，并且，例如，通过抽吸过滤方法分离它，和然后

(3)在(杂)芳族醛存在下、在 20 - 120 °C 的温度下加热来自晶体的母液，母液主要含有其它的[D]-氨基酸的非对映异构体盐和[L]-氨基酸的非对映异构体盐的残留物，并且在外消旋化之后，将所得到的溶液通向下一批次的结晶操作(2)中，和

(4)让来自阶段(2)的[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和手性碱的非对映异构体盐在水和有机溶剂的混合物中或在有机溶剂本身中与氨反应，据此沉淀[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵(L-Ib)，分离所沉淀的铵盐(L-Ib)，例如通过抽吸过滤，然后将主要含有手性碱的母液返回下一批次的阶段(1)。

重要的是为各工艺步骤选用合适温度使结合的方法最优化。在阶段(1)中 20 - 100 °C 之间的温度是有利的，而根据阶段(2)的步骤在 0 - 85 °C，优选 15 - 75 °C 下是有益的。在阶段(3)中的温度应适合于醛的反应活性。根据阶段(4)的过程优选在 0 - 60 °C 的温度下进行。

在另一可能性中，特别优选的是，外消旋化作用是在(L-Ia)的非对映异构体盐的结晶的同步进行。就溶剂和温度而言的结晶条件不可避免地要与外消旋化的那些条件一致；这限制了外消旋化方法的选择，和在用醛进行上述外消旋化的情况下，限制了可用的醛的选择。正如早已指出的，这一结合的方法在酸和醛存在下使用普通方法是不可行的，但无须添加酸，使用特定的醛，使用本发明的外消旋化方法则能够进行。

该结合方法的本发明的变化形式包括在 0 - 85 °C、优选 30 - 85 °C 的温度下和在醛存在下，让溶于含水或含水-有机溶剂中 D 酸和 L 酸和手性碱的非对映异构体盐的混合物进行反应，其中 D 酸的盐比 L 酸的盐具有更高的溶解性，该温度被设定足够的低，以便 L 酸和手性碱的盐同时能够结晶出来。

一般有可能用优选的结合方法(外消旋化合物拆分和外消旋化)将(DL-Ia)100%转化成(L-Ia)。对于优选的方法所合适的是上述手性碱和六元(杂)

芳族醛，它在相对于醛基的 2 位上具有羟基和在相对于醛基的 3 位或 5 位上有吸电子基团，尤其优选的是提及的碱和醛。

作为从铵盐(DL-Ib)开始制备铵盐(L-Ib)的间歇方法或连续方法的一种优选的结合的操作程序(变化形式 2)包括，例如，

(1') 让[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵盐与手性碱在由水和增溶[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵盐的有机溶剂组成的溶剂混合物中进行反应，和除去氨，然后

(2') 与芳族醛在 0 - 85 °C、优选 30 - 85 °C 的温度下，在水和有机溶剂的溶剂混合物存在下进行反应，并同时让[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和手性碱的非对映异构体盐结晶出来，并且，分离晶体，例如，通过抽吸过滤，和将母液加入到下一批次的阶段(2')中，和

(3') 让来自阶段(2')的[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和手性碱的非对映异构体盐在水和有机溶剂的混合物中或在有机溶剂本身中与氨反应，进一步抽吸过滤所沉淀的[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵，然后将主要含有手性碱的母液返回下一批次的阶段(1')。

要使该方法成功，重要的是为各工艺步骤选用合适温度。工艺步骤(1')和(3')基本上对应于上面早已提到的结合方法(变化形式 1)的工艺步骤(1)和(4)。根据阶段(1')的工艺步骤在 20 - 100 °C 的温度下进行是理想的，而根据阶段(2')的工艺步骤在某一温度下进行是有益的，在该温度下(L-Ia)的非对映异构体盐结晶出来，但不需要的(D-Ia)的外消旋化仍相当快速地进行。

阶段(3')在 0 - 60 °C 的温度下进行是有益的。

变化形式 1 和 2 的示意图形式的对比表明，采用(L-Ib)的外消旋化合物拆分的实例，变化形式 2 可节省工艺阶段(参见表 1)。

表 1

No.	变化形式 1	变化形式 2
(1)	(DL-Ib)+手性碱	(DL-Ib)+手性碱
(2)	除去 NH_3 , 如果合适, 改变溶剂	除去 NH_3 , 如果合适, 改变溶剂
(3)	结晶(外消旋化合物拆分)	结晶(外消旋化合物拆分)和与醛反应
(4)	过滤	过滤, 母液返回(3)
(5)	溶解晶体和与 NH_3 反应	溶解晶体和与 NH_3 反应
(6)	过滤出产物(L-Ib), 母液返回(1)	过滤出产物(L-Ib), 母液返回(1)
(7)	加热来自(4)的母液和醛, 并返回(3)	

附注 表 1: (No.)=工艺操作的号码。

有可能以间歇或连续方式进行各种工艺步骤。使用过程中得到的母液优选被返回至总的工艺方法, 为的是保持产率的损失小一些。

对于上述工艺阶段合适的溶剂是早已提到的结晶阶段的溶剂。理想的操作程序包括在所有的工艺步骤中使用同样的溶剂。然而, 有时候也通过简单地向来自前一阶段的溶剂添加另一溶剂来改变溶剂体系的性质。

实施例

在下面的实施例中, 除非另有说明, 量和百分数数据是基于重量。名称“L 盐”“D 盐”和“D,L 盐”是指(L-Ia)、(D-Ia)和(D,L-Ia)分别和手性碱的盐。

实施例 1

1.1 39.6g 的 99.8%的[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵盐(0.2 mol)和 65.5g 的(-)奎宁(99%纯度)(0.2mol)在 210.8g 水中加热回流。通过施加 100 毫巴的低压除去 22.6g 的氨水。在 70 °C 下, 添加 766.4g 的叔丁醇和然后 3.38g 的 5-硝基水杨醛(0.02mol), 该透明溶液在 50 °C 下用[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐接种。非对映异构 L 盐在 48 °C 和 48 °C 以下缓慢地沉

淀出。混合物经 6 小时达到室温，抽吸过滤出固体，用少量叔丁醇/水(80:20)洗涤，在 60 ℃下真空干燥。得到 41.0g 的[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐，L 盐：D 盐的纯度为 98.7:1.3。

1.2 来自实施例 1.1 的母液被回流 9 小时(样品测量结果 L:D = 50.6 : 49.4)，并按类似于实施例 1.1 的方法在 70 ℃下加入到另一 0.2mol 批料中(使用量为约 0.319mol 的[DL]盐)。进行结晶，获得 97.3g 的[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐，L 盐:D 盐的纯度为 99.5:0.5(对应于理论值的 60%)。接着将母液加入到另一批料中。晶体溶解在 97.3g 的甲醇中，添加 27.8g 氨的甲醇溶液(17.7%)(0.29mol)；然后过滤所形成的晶体。获得 36.2g 的[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵盐，光学纯度 L:D=99.5:0.5。基于 0.319mol DL 盐这对应于理论值的 57.0%分离产率。来自这些晶体的、主要含有(-)奎宁的母液被加入到另一批料中。

实施例 2

39.6g 的 99.8%的 [DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵(0.2mol)和 65.5g 的(-)奎宁(99%纯度)(0.2mol)在 210.8g 的水中加热处理；随后通过施加 100 毫巴的低压除去 24.0g 的氨水。在 70 ℃下，添加 766.4g 的叔丁醇和然后 4.3g 的 3,5-二硝基水杨醛(0.02mol)，混合物被冷却至 50 ℃，所得透明溶液用[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐接种。混合物被搅拌 9 - 10 小时，在此过程中 L 盐缓慢沉淀下来。混合物经 6 小时达到室温，抽吸过滤出固体物，用叔丁醇/水(80:20)洗涤并在 60 ℃下真空干燥。得到 86.5g 的[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐，L 盐:D 盐的纯度为 99.5:0.5。这对应于理论值的 85.1%的收率。母液在 70 ℃下加入到另一批料中。晶体溶于 86.5g 甲醇，添加 24.7g 的氨的甲醇溶液(17.7%)(0.258mol)，过滤所形成的晶体。获得 32.2g 的[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵，光学纯度 L:D=99.0:1.0。这对应于理论值的 80.5%分离产率。主要含有(-)奎宁的母液被加入到另一批料中。

实施例 3

将 3.5g 的[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵(0.019mol)和 6.2g 的(-)奎宁(0.019mol)溶于 50 ℃ 的 18.2g 水, 和添加 27.4g 的热丙酮。在 50 ℃ 下获得透明溶液。缓慢冷却, 同时用[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐对该透明溶液接种, 进行结晶。在 20 ℃ 下抽吸过滤固体, 用少量丙酮洗涤, 滤饼在 60 ℃ 下真空干燥。获得 4.0g [L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐, 它含有 L-氨基酸组分和 D-氨基酸组分, 对映异构体比 99.8:0.2。这对应于(基于所使用的 L 形式)理论值的 83.3% 产率, 和(基于所使用的 D,L 混合物)理论值的 41.7%。

实施例 4

将 3.5g [DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵(0.019mol)和 6.2g 的(-)奎宁(0.019mol)溶于 50 ℃ 的 18.2g 水, 和添加 103.1g 的热异丙醇。在 50 ℃ 下获得透明溶液。缓慢冷却, 同时用[L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐对该透明溶液接种, 进行结晶。在 20 ℃ 下抽吸过滤固体, 用少量丙酮洗涤, 滤饼在 60 ℃ 下真空干燥。获得 4.2g [L]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐, 它含有 L-氨基酸组分和 D-氨基酸组分, 对映异构体比 99.8:0.2。这对应于(基于所使用的 L 形式)理论值的 86.3% 产率, 和(基于所使用的 D,L 混合物)理论值的 43.2%。

实施例 5

将 1.1g 的[D]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸(D:L=99.5:0.5) (0.006mol), 2.0g 奎宁(0.006mol)和 0.13g 的 3,5-二硝基水杨醛(0.0006mol)溶于 5.2g 水和 23.0g 叔丁醇, 在 40 ℃ 下搅拌 23 小时。获得[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐, 它含有 D-氨基酸组分和 L-氨基酸组分, 对映异构体比 50.2:49.8。

实施例 6

将 0.8g [L]-叔-亮氨酸(99%纯度, 0.006mol), 2.0g 奎宁(0.006mol)和 0.13g 的 3,5-二硝基水杨醛(0.0006mol)溶于 5.2g 水和 23.0g 叔丁醇, 并在 50 ℃ 下搅拌 24 小时。获得[DL]-叔-亮氨酸, 它含有 D-氨基酸组分和 L-氨基酸

组分，对映异构体比 50.9 : 49.1。

实施例 7

将 3.44g [DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和 5.6g 辛可宁(0.019mol)溶于 50 ℃ 的 27ml 水，趁热加入 243g 叔丁醇。该溶液用[D]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸接种，和缓慢地冷却至室温。获得 4.5g [D]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/辛可宁盐，对映异构体纯度 D:L = 96.7 : 3.3。这对应于理论值的 96.2% 分离产率。

对比实施例

A) 将 90g 叔丁醇添加到 2.7g[DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸(0.015mol)、5.0g (+)-3-溴樟脑-8-磺酸铵盐(0.015mol)在 75 ℃ 的 10g 软化水中的溶液中，添加方式应使得温度保持在 75 ℃。混合物加热回流 1 小时，然后缓慢冷却至室温。抽吸过滤所沉淀的晶体，洗涤和在 50 ℃ 下真空干燥。获得 4.8g 的高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/(+)-3-溴樟脑-8-磺酸盐，非对映异构体含量 L : D = 50:50。

B) 3.0g [DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸铵(0.015mol)，5.0g (+)-3-溴樟脑-8-磺酸铵盐(0.015mol)被溶于 75 ℃ 的 10g 软化水中，在这一温度下，添加 135g 叔丁醇。添加 1.53g H₂SO₄(96%)(0.015mol)，混合物被缓慢冷却。获得 3.5g 的高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/(+)-3-溴樟脑-8-磺酸盐，非对映异构体含量 L : D = 50.1:49.9。

C) 2.9g 的 [D]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸/奎宁盐(D 盐:L 盐为 99.8:0.2)(0.0057mol)，0.07g 水杨醛，6.2g 乙酸和 0.02g 水一起在 50 ℃ 下搅拌 8 小时。以这种方式获得溶液含有外消旋盐，非对映异构体比 L 盐:D 盐 = 49.8:50.2。

D) 6.2g 奎宁，在 20ml 乙酸中的 3.44g [DL]-高丙氨酸-4-基(甲基)膦酸和 80ml 甲基异丁基酮一起被加热，然后缓慢冷却至室温。在此过程中，有 3.1g 的[DL]盐结晶出来，其中非对映异构体比 L : D = 49.6 : 50.4。