Octrooiraad

(10)A **Terinzagelegging** (11) **7905458**

Nederland (19) **NL**

(54) **Werkwijze voor het bereiden van zouten van (-)-cis-1,2-epoxy propylfosfonzuur met aminozuren.**

(51) Int.Cl³.: C07F9/38.

(71) Aanvrager: Italchemie S.r.L. te Milaan, Italië.

(74) Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

(21) Aanvrage Nr. 7905458.

(22) Ingediend 12 juli 1979.

(32) Voorrang vanaf 31 juli 1978.

(33) Land van voorrang: Italië (IT).

(31) Nummer van de voorrangsaanvrage: 2630478 .

(23) - -

(61) - -

(62) - -

(43) Ter inzage gelegd 4 februari 1980.

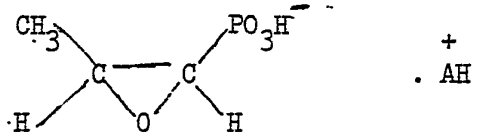
De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

VO 8101

Italchemi S.R.L.
Milaan
Italië

Werkwijze voor het bereiden van zouten van (-)-cis-1,2-epoxy propylfosfonzuur met aminozuren.

De uitvinding betreft een nieuwe werkwijze voor het bereiden van zouten van (-)-cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur met aminozuren met de formule 1

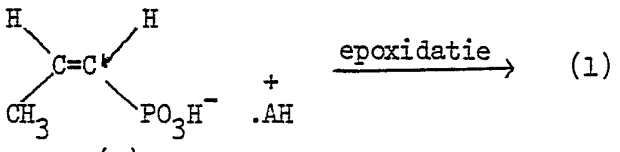


(1)

waarin A een aminozuur en liefst een natuurlijk aminozuur als lysine, arginine, ornithine, cysteïne e.d. voorstelt.

In de oudere Nederlandse octrooiaanvrage 7900608 is een werkwijze beschreven voor het bereiden van de verbindingen met formule 1 door een reactie van nagenoeg equimolaire hoeveelheden (-)-cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur en het aminozuur in een zure waterige of water/alcoholoplossing.

Er werd nu gevonden, dat de zouten met de formule 1 in betere opbrengsten, berekend op het (-)-cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur, en met een gunstige zuiverheid kunnen worden verkregen door de overeenkomstige zouten van cis-propenylfosfonzuur met de formule 2 met dezelfde aminozuren, te epoxyderen en wel volgens het volgende schema



(2)

waarin A de boven weergegeven betekenis bezit.

In het bijzonder indien A een optisch actief aminozuur is, leidt de epoxidatie tot een mengsel van diastereoïsomere zouten die door een fractionele kristallisatie kunnen worden gescheiden.

De epoxidatie kan volgens op zichzelf bekende methoden worden uitgevoerd, b.v. met peroxyzuren (liefst met peroxybenzoë-, m-chloorperbenzoë-, monoperftaalzuur), of met H_2O_2, liefst bij aanwezigheid van alkalimetaalwolframaten.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

Voorbeeld I:

L-arginine (-)-cis-epoxypropylfosfonaat

13,3 g (0,1 mol) cis-propenylfosfonzuur (bromometrisch getitreerd: 91%) werd opgelost in 80 cm^3 isopropanol en 11 g (0,06 mol) L-arginine toegevoegd; hierna werd dit mengsel 60 min geroerd.

Met triëthylamine werd dit mengsel op pH 5,6-5,7 gebracht waarna 0,5 g $Na_2WO_4.2H_2O$ en 0,1 g EDTA.Na_2, opgelost in 1,5 cm^3 water werden toegevoegd. Na verwarmen op 48-50°C werd 16,3 cm^3 30%'s waterstofperoxide druppelsgewijze toegevoegd waarbij de temperatuur op 50-55°C werd gehouden.

Het mengsel werd vervolgens nog 60 min geroerd, daarna afgekoeld en het gevormde vaste residu (15 g) driemaal herkristalliseerd uit ethanol-water (1:1). Het smeltpunt bedroeg 212-217°C onder ontleding.

Analyse: voor $C_9H_{21}O_6N_4P$ MG = 312

	%C	%H	%N	%P
theoretisch	34,61	6,73	17,95	9,93
gev.	34,33	7,00	17,71	9,73

$(\alpha)_{365} = +13.3^\circ$ (C= 5% in H_2O)

NMR-spectrum (in D_2O) δ: 1,47 (CH_3); 1,6-2 (CH_2CH_2); 2,85 (CH-P); 3-3,3 (CH, CH_2NH); 3,7 ($CH-NH_2$).

Voorbeeld II:

L-lysine (-)-cis-epoxypropylfosfonaat

13,3 g (0, 1 mol cis-propenylfosfonzuur (bromometrisch getitreerd: 91%) werd opgelost in 80 cm^3 isopropanol waarna 0,1 mol (29 g, 50% in H_2O) L-lysine werd toegevoegd. Het mengsel werd 60 min geroerd en daarna 0,5 g $Na_2WO_4.2H_2O$ en 0,1 g EDTA.Na_2 in 1,5 cm^3 H_2O toegevoegd.

Aan dit op 48-50°C gebrachte mengsel werd druppelsgewijze 16,3 cm^3

30%'s waterstofperoxide toegevoegd waarbij de temperatuur met een waterbad op 50-55°C werd gehouden. Na 60 min roeren, koelen en toevoegen van 150 cm^3 abs. ethanol werd een rubberachtig produkt verkregen, dat door decanteren werd geïsoleerd en met absolute ethanol werd aangewreven. Aldus werd 17 g van een vaste stof met smpt. 170-72°C onder ontleding verkregen. Dit produkt werd driemaal uit methanol herkristalliseerd.

Smpt. = 165°C (ontl.).

Analyse: voor $C_9H_{21}N_2O_6P$ MG=284

	%C	%H	%N	%P
theoretisch :	38,03	7,39	9,86	10,91
gev.:	38,18	7,43	9,81	10,96

$(\alpha)_{365}$ = +9,32° (C=4% in H_2O)

NMR-spectrum (in D_2O) δ:1,4-2,1 (CH_3, $(CH_2)_3$); 2,8. (CH-P); 3,3 (CH); 3,7 ($CHNH_2$); 2,9-3,2 (CH_2NH_2).

Voorbeeld III:

L-ornithine (-)-cis-epoxypropylfosfonaat

6,7 g (0,05 mol) cis-propenylfosfonzuur (bromometrische getitreerd: 91%) werd toegevoegd aan een mengsel van 8,5 g (0,05 mol) L-ornithinehydrochloride, 40 cm^3 ethanol (80%) en 2 g (0,05 mol NaOH.

Een oplossing van 0,25 g $Na_2WO_4.2H_2O$ en 0,05 g EDTA.Na_2 in 1,5 cm^3 water werd toegevoegd. Dit mengsel werd nu op 48°C gebracht en 8,2 cm^3 H_2O_2 (30%'s) toegevoegd waarbij de temperatuur met een waterbad op 50-55°C werd gehouden.

Na nog 3 uur roeren werd 150 cm^3 abs. ethanol toegevoegd en een rubberachtig residu door decanteren afgescheiden. Na driemaal herkristalliseren uit ethanol/water (2:1) werd een produkt verkregen dat onder ontleding bij 191-193°C smolt.

Analyse voor $C_8H_{19}N_2O_6P$ MG = 270

theoretisch C 35,56% H 7,04% N 10,37% P 11,48%

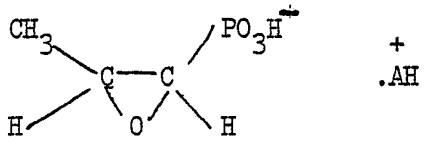
gev. 35,64 7,01 10,24 11,56.

$(\alpha)_{365}$ = +10,2° (C=5% in H_2O)

NMR-spectrum (in D_2O) δ:1,48 (CH_3); 1,7-2 (CH_2-CH_2); 2,8-3,3 (CH-P, CH_2NH_2); 3,45 (CH); 3,85 ($CHNH_2$).

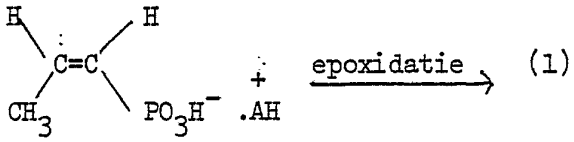
CONCLUSIES:

1. Werkwijze voor het bereiden van zouten van (-)-cis-1,2-epoxypropylfosfonzuur met aminozuren met de formule 1



(1)

waarin A een aminozuur voorstelt door overeenkomstige zouten van cis-propenylfosfonzuur met dezelfde aminozuren te epoxyderen volgens het schema



(2)

waarin A de boven weergegeven betekenis bezit.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het aminozuur een natuurlijk aminozuur is.

3. Werkwijze volgens conclusie 2, waarbij het aminozuur L-arginine is.

4. Werkwijze volgens conclusie 2, waarbij het aminozuur L-lysine is.

5. Werkwijze volgens conclusie 2, waarbij het aminozuur L-ornithine is.

6. Werkwijze volgens conclusies 1-5, waarbij de epoxidatie wordt uitgevoerd met waterstofperoxide bij aanwezigheid van alkalimetaalwolframaten.

7. Werkwijze volgens conclusie 6, waarbij als wolframaat $Na_2WO_4.2H_2O$ wordt gebruikt.

8. Werkwijze volgens conclusie 2-7, waarbij de diastereoïsomere zouten worden gescheiden door een fractionele kristallisatie.

9. Zouten van (-)-cis-epoxypropylfosfonzuur met aminozuren, verkregen conclusies 1-8.