



(19) Országkód

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 583 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 02411

(22) A bejelentés napja: 1995. 02. 24.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 44 07 197.3 1994. 03. 04. DE

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 95/00682

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/23805

(51) Int. Cl.⁶

C 07 F 9/30

C 07 D 453/04

C 07 C 227/36

C 07 B 57/00

(40) A közzététel napja: 1997. 03. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 01. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Knorr, Harald, Frankfurt/Main (DE)

dr. Schleger, Günter, Liederbach (DE)

dr. Stark, Herbert, Kelkheim/Taunus (DE)

(73) Szabadalmaz:

HOECHST Schering AgrEvo GmbH., Berlin (DE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Eljárás optikailag aktív aminosavak racemizálására, valamint [L]- vagy [D]-homoalanin-4-il-(metil)-foszfinsav és sói előállítására racemát szétválasztása útján, továbbá az eljárással kapott enantiomerek**

KIVONAT

A találmány szerinti eljárás (L-I) általános képletű vegyületek körébe tartozó [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (L-sav) és sóinak – amely képletben R jelentése hidrogénatom vagy NH₄ képletű csoport – vagy e vegyületek antipódjaiként a (D-I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (D)-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (D-sav) és sóinak – amely képletben R jelentése hidrogénatom vagy NH₄ képletű csoport – előállítására racém [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (DL-sav) vagy sói szétválasztása útján. Az eljárás során

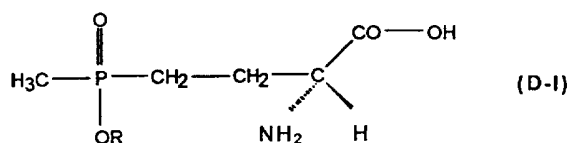
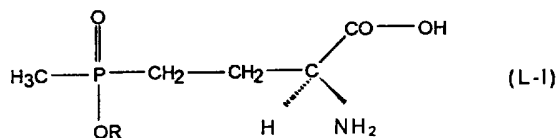
a) a DL-savat vagy sóját alkaloidbázisok közül választott királis bázissal reagáltatják,

b) a diasztereomer sók D-savból, L-savból és a királis bázisból kapott elegyének olyan vizes vagy vizes-szerves oldószerben lévő oldatából, amelyben a D-, illetve L-sav sójának oldhatósága meghaladja az L-, illetve D-sav sójának oldhatóságát, az L-, illetve a D-sav és a királis bázis sóját kikristályosítják, és

c) a szabad L-, illetve D-sav előállítása esetén a kapott sót savval semlegesítik, vagy

a) b) lépésben kapott sótól eltérő só előállítása esetén a kapott sót cserebomlásos reakcióban reagáltatják.

A találmány tárgyköréhez tartozik továbbá eljárás optikailag aktív szabad α-aminosavak és sóik racém eleggyé alakítására, valamint a fenti eljárással előállított enantiomerek.



HU 215 583 B

A [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (DL-Ia), illetve annak ammóniumsója (DL-Ib) herbicid hatású aminosavszármazékok (DE-A-2 717 440). Az aminosavszármazékok az L-alakban [az (L-I) általános képletű vegyületek körébe tartozó L-Ia vegyület, ahol R jelentése hidrogénatom, és L-Ib vegyület, ahol R jelentése NH₄ képletű csoport] hatásosak, míg a megfelelő D alakú enantiomerek majdnem hatástalanok (DE-A-2 856 620).

A tiszta hatóanyag alkalmazhatósága érdekében sajátos eljárásokat fejlesztettek ki [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav és ammóniumsójának előállítására.

A DE-A-3 920 570 és DE-A-3 923 650 dokumentumok szerint az L alakú vegyületek előállíthatók enzimatis transzaminálással. A transzaminálás során kapott oldat feldolgozása azonban műszakilag nagyon bonyolult, ezenkívül nagy mennyiségű só képződik az eljárásban.

Az EP-A-224 880 szerint szintén a tiszta L alakú vegyület keletkezik a [D]-valinból kiinduló többlépcsős eljárásban, amelynek kulcsreakciója az [R]-3-izopropil-2,5-dialkoxi-3,6-dihidropirazinok enantioszelektív alkilezése. Az eljárás ipari léptékű megvalósítása esetén hátrányos azonban a heterociklusos köztitermék nehéz hozzáférhetősége és fémorganikus reagensek alkalmazásának szükségessége.

L alakú vegyületeket elő lehet állítani ezenkívül N-helyettesített 2-amino-4-[(metil)-(hidroxil)foszfino]-buténsavak aszimmetrikus hidrogénezése útján is (EP-A 238 954).

(L-Ia) L-vinil-glicinből vagy (helyettesített) L-4-vinil-1,3-oxazolidin-5-onokból és metánfoszfonsavmonoészterből szintén előállítható (EP-A-546 566 és EP-A-346 658); a királis kiindulási anyagokat azonban nem lehet könnyen beszerezni.

Ismertettek olyan eljárások is, amelyekben metánfoszfonsav-diésztereket használnak (EP-A-508 298 és EP-A-530 506); a szükséges foszfortartalmú vegyületek azonban nem szerezhetők be nagyobb mennyiségben, ami megnehezíti ezen eljárások nagyobb léptékű megvalósítását.

Eddig nem ismeretes [DL-Ia] racém elegy gyakorlatban megvalósítható szétválasztása a tiszta enantiomerekre a „klasszikus” kicsapási módszer szerint, amelyben diasztereomer sók eltérő oldhatóságát használják ki. Más szerkezetű aminosavakra ismertettek néhány eljárást, amelyek szerint racémátok királis vegyületek segítségével diasztereomer sókon keresztül szétválaszthatók. Különösen érdekesek azok az eljárások, amelyekben a kívánt enantiomer diasztereomer sójának kicsapását a nemkívánatos enantiomer racém eleggyé alakításával kombinálják.

Szemléltetésül ismertették [D]-fenil-glicin előállítását [DL]-fenil-glicinből sóképzőként [D]-kámfor-10-szulfonsav segítségével ecetsav jelenlétében és racém elegyet képző szerként szalicilaldehidet használva, amelynek során 68%-os kitermelést és 95,9%-os optikai tisztaságot értek el [Bull. Chim. Soc. Jap. 56, 3744-3747 (1983)].

N-metil-[D]-2-fenil-glicin N-metil-[DL]-2-fenil-glicinből [L]-kámforszulfonsavval butánsavban aldehiddek vagy ketonok hozzáadása nélkül történő előállítására is közöltek eljárást [Shiraiwa és munkatársai: Chem. Lett. 1990, 233]. A leírt eljárásban a D-aminosav sója csapódik ki, míg az L-aminosav racém eleggyé alakul. Ezt követően a diasztereomer sóból 71-77%-os kitermeléssel szabadítják fel a D-aminosavat trietil-amin segítségével.

10 Az US-A-4 647 692 a 4-hidroxi-fenil-glicin, illetve 3,4-dihidroxi-fenil-glicin aminosavak racémátjai szétválasztását írja le ketonok és szerves savak, így ecetsav jelenlétében (+)-3-bróm-kámfor-10-szulfonsavval történő kicsapás útján. Ezt az eljárást általánosságban 15 (DL-Ia) racém elegy szétválasztására is javasolják.

A racémát szétválasztását és a nemkívánt enantiomer racém eleggyé alakítását kombináló fenti kicsapásos módszerektől függetlenül ismeretesek olyan közlemények, amelyek csak racém eleggyé alakítási eljárásokat írnak le.

Ismertették D-aminosavak racém eleggyé alakítását ecetsavban vagy más szerves karbonsavban katalitikus mennyiségű alifás vagy aromás aldehidek jelenlétében [J. Org. Chem. 48, 843-846 (1983)].

25 Az US-A-3 213 106 optikailag aktív aminosavak racém eleggyé alakítását ismerteti vízben erős bázisok vagy savak hozzáadása nélkül 150-250 °C hőmérsékleten. A JP-42-13445 szerint aminosavak racém eleggyé alakíthatók vízben és alifás aldehid jelenlétében fémionokkal lefolytatott katalízis útján. A racém eleggyé történő alakításra utolsóként említett eljárások hátránya, hogy a megadott hőmérsékleten az aminosavak részben bomlanak, vagy pedig a reakció sebessége túl csekély.

A fent említett, a [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav D- vagy L-kámforszulfonsavval vagy azok származékaival történő elválasztására lefolytatott kicsapásos eljárások a gyakorlat számára alkalmatlannak bizonyulnak. Amint az A) és B) összehasonlító példák kiderül (lásd az Összehasonlító példák című fejezetet), [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsavból és 30 [D]-3-bróm-kámfor-10-szulfonsavból nem választható le diasztereomer só.

A találmány feladata ezért ipari léptékben lefolytatható eljárás kidolgozása racémát elegy szétválasztására, amelyen a fenti hátrányok messzemenően elkerülhetők.

A fentiek alapján a találmány eljárás az (L-I) általános képletű vegyületek körébe tartozó [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (L-sav) és sóinak – amely képletben R jelentése hidrogénatom vagy NH₄ képletű csoport – vagy e vegyületek antipódjaiként a (D-I) általános képletű vegyületek körébe tartozó [D]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (D-sav) és sóinak – amely képletben R jelentése hidrogénatom vagy NH₄ képletű csoport – előállítására racém [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (DL-sav) vagy sói szétválasztása útján, 50 azzal jellemezve, hogy a

a) a DL-savat vagy sóját alkaloidbázisok közül választott királis bázissal reagáltatjuk,

b) a diasztereomer sók D-savból, L-savból és 60 királis bázisból kapott elegyének olyan vizes vagy vi-

zes-szerves oldószerben lévő oldatából, amelyben a D-sav vagy L-sav sójának oldhatósága meghaladja az L-sav vagy D-sav sójának oldhatóságát, az L-sav vagy a D-sav és a királis bázis sóját kikristályosítjuk (a racém elegyet szétválasztjuk), és

c) a szabad L-sav vagy D-sav előállítása esetén a kapott sót savval semlegesítjük, vagy

a b) lépésben kapott sótól eltérő só előállítása esetén a kapott sót cserebomlásos reakcióban reagáltatjuk.

[L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav és sóinak előállítására lefolytatott, találmány szerinti eljárás szempontjából alkaloidbázisokon kinint, cinkonint és brucint értünk. Különösen előnyös kinin alkalmazása.

A [D]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav előállítására alkalmasak a megnevezett királis bázisok, így a kinin és a cinkonin enantiomerjei. Az L-sav nagyobb gazdasági jelentőségénél fogva a következőkben az eljárás reakcióútját az L-sav előállításának példáján ismertetjük. Az enantiomer királis bázisok alkalmazásával analóg módon folytatható le az eljárás a D-sav előállítására.

Az L alakú diasztereomer sók oldhatóságát a tisztán vizes oldatokban mutatott oldhatósághoz viszonyítva csökkenthetjük többek között vízből és szerves oldószerekből álló oldószerelemek alkalmazásával, ahol a szerves oldószerek a mindenkori alkalmazott mennyiségi viszonyok között vízzel elegyednek. A vizes-szerves oldószerelemekhez alkalmas társoldószerek többek között az alkoholok csoportjából választott szerves oldószerek, így a metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, izobutanol, szek-butanol és terc-butanol, valamint a ketonok csoportjából választott oldószerek, így az acetone, metil-etil-keton, metil-izotubul-keton és N-metil-pirrolidon, továbbá a fenti oldószerek elegyei. Viszonylag csekély mennyiségű oldószerezrel, azaz nagy koncentrációjú oldatok alkalmazásával lehetővé válik egyedüli oldószerként víz használata.

Különösen előnyösnek bizonyult izopropanol vagy terc-butanol alkalmazása vízzel együtt.

A kristályosítás optimális hőmérséklete a királis bázistól, az oldószertől, a só koncentrációjától, a királis bázis mennyiségétől és a kristályosítás sebességétől függ. A kristályosítást általában célszerűen 0–100 °C, előnyösen 0–85 °C, különösen előnyösen 15–75 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Előnyösen alkalmazhatók vízből és alkoholokból álló oldószerelemek, így terc-butanol: víz 20:80 – 90:10, előnyösen 50:50 – 85:15, különösen előnyösen 70:30 – 85:15 arányban vagy izopropanol: víz 20:80 – 90:10, előnyösen 50:50 – 90:10, különösen előnyösen 70:30 – 85:15 arányban. Az utóbb megadott mennyiségi arányok előnyösen 0–85 °C, különösen előnyösen 15–75 °C hőmérsékleten lefolytatott kristályosításra érvényesek.

A kristályosított diasztereomer sóból az (L–Ia) savat szokásos módszerekkel szabadíthatjuk fel, alkalmas erre többek között szerves vagy szervetlen savval – adott esetben alkalmas oldószerben – lefolytatott semlegesítés. A terméket átalakíthatjuk egy másik sóvá szervetlen bázis feleslegével lefolytatott reakció útján, ahol a bázis a kívánt kationt tartalmazza, ha viszont (L–Ia) adott esetben helyettesített ammóniumsóinak előállításáról

van szó, a reakcióhoz szerves bázist (így aminbázist) vagy ammóniát használunk. A herbicidként jól használható (L–Ib) előnyös előállítási módja a só átalakítása ammóniával. Az ammóniával végzett reakciót többek között lefolytathatjuk úgy, hogy a kikristályosodott anyagot alkalmas oldószerben, így metanolban oldjuk, és a kapott oldatba ammóniát vezetünk be, vagy a kapott oldathoz feleslegben ammónia oldószerben, így metanolban lévő oldatát adjuk, és az (L–Ib) ammóniumsót kicsapatjuk. A királis bázist tartalmazó anyalúgot visszavezethetjük a következő gyártási adagba.

A találmány szerinti eljárás előnyös változatában a nemkívánatos D-izomert (D–Ia) vagy annak sóit, így (D–Ia) királis bázissal alkotott sóját racém eleggyé alakítjuk, és a kapott racém vegyületet (DL–Ia), illetve annak sóját felhasználjuk a racém elegy találmány szerinti szétválasztásához.

(D–Ia) racém eleggyé alakításához elvileg alkalmasak azok az eljárások, amelyekkel egyéb aminosavak is racém eleggyé alakíthatók. Az előzőekben már említett irodalmi forrásokból ismeretes optikailag aktív aminosavak racém eleggyé alakítása aldehidekkel katalitikus úton szerves savakká történő alakítás útján [Bull. Chim. Soc. Jap. 56, 3744–3747 (1983); Chem. Lett. 1990, 233; J. Org. Chem. 48, 843–846 (1983)].

A racém eleggyé alakítást lefolytathatjuk külön lépésként vagy a racém elegy szétválasztásával egyidejűleg.

a) Az L-izomer kikristályosodott sójának elválasztása után a D-izomer racém eleggyé alakítására kínálkoznak az előzőekben ismertetett eljárások [lásd az alábbiakban az Összehasonlító példák fejezetben a C) példát is]. A racém elegy külön lépésként lefolytatott szétválasztásánál a pótlólagos reakciólépéstől eltekintve az ismert eljárásoknak általában további hátrányai vannak, többek között az, hogy a racém eleggyé alakítást sav jelenlétében kell lefolytatni. Szerves savak hozzáadása az eljárás szempontjából jelentős műszaki hátrányokkal jár, ha az ismert eljárást a találmány értelmében a D-izomernek és a királis bázisnak a kristályosítási lépés anyalúgiában képződő sójára alkalmazzuk. Sav hozzáadása többek között az oldószer cseréjét jelenti, emiatt a racém eleggyé alakításhoz használt oldatot nem lehet közvetlenül a következő kristályosítási adaghoz visszavezetni a kristályosítási körülmények megváltoztatása nélkül.

b) Ezenkívül ha a D-izomert ugyanazon reakcióelegyben az L-izomer és a királis bázis sójának találmány szerinti kristályosításával egyidejűleg akarjuk racém eleggyé alakítani, az erre ismert eljárások nem alkalmazhatók vagy ipari léptékben nem megvalósíthatók, amint azt az alábbi D) összehasonlító példa mutatja. Bár (D–Ia) és a királis bázis – itt a kinin – diasztereomer sóját ecetsavban szalicilaldehid jelenlétében racém eleggyé alakíthatjuk [C) összehasonlító példa], (L–Ia) diasztereomer sójának kristályosítása ecetsavas közegben azonban nem sikerül [D) összehasonlító példa].

A racém eleggyé alakítás ismert eljárásai során hozzáadott szerves savakat a találmány szerinti előnyös,

kombinált kristályosítási eljárásoknál az előzőekben tárgyalt okok miatt el kell kerülni. A racém eleggyé alakítás az ismert aldehidek jelenlétében savak hozzáadása nélkül – azaz aldehidekkel semleges vagy gyengén bázikus vagy akár gyengén savanyú vizes közegben – nem folytatható le.

Kísérleteink meglepő módon azt mutatták, hogy még ilyen közegekben is sikerül a racém eleggyé alakítás, ha meghatározott aldehideket alkalmazunk.

A találmány ezért továbbá új eljárás optikailag aktív szabad α -aminosavak, előnyösen (D-Ia) aminosavak és sóik racém eleggyé alakítására. Az eljárás során az optikailag aktív aminosavakat 6 tagú (hetero)aromás aldehidek jelenlétében, amelyek az aldehidcsoporthoz képest 2-es helyzetben hidroxilcsoportot és az aldehidcsoporthoz képest 3-as vagy 5-ös helyzetben elektronszívó csoportot (NO_2 , CN, CF_3 és SO_3H képletű csoportot, különösen NO_2 képletű csoportot) és adott esetben további helyettesítő(ke)t tartalmaznak, vizes vagy vizes-szerves oldószerben fémionokkal történő katalizálás és szerves savak hozzáadása nélkül reagáltatjuk.

A racém eleggyé alakítás a találmány értelmében szervesetlen vagy szerves savak hozzáadása nélkül lefolytatható. Az eljárást előnyösen semleges vagy gyengén bázikus vagy gyengén savas közegben, így a 4–9, különösen előnyösen az 5–8 pH-tartományban folytatjuk le.

A racém eleggyé alakítást – az aldehid reakcióképességétől függően – általában 0–120 °C, előnyösen 30–85 °C, különösen előnyösen 35–75 °C hőmérsékleten folytatjuk le.

A racém eleggyé alakításhoz előnyös aldehidek a szalicil-aldehidek, amelyek a fenilgyűrűn 3-as vagy 5-ös helyzetű elektronszívó csoportokkal, így nitrocsoportokkal vannak aktiválva, és adott esetben további helyettesítőket tartalmaznak, így többek között lehetnek az 5-nitro-szalicil-aldehid vagy a 3,5-dinitro-szalicil-aldehid.

Az aromás aldehidek helyett többek között analóg heteroaromás aldehideket is használhatunk. E szempontból említésre méltók a piridinaldehidek (köztük a piridoxál), amelyek a helyettesítés jellegétől függően szervesetlen vagy szerves hordozón is rögzíthetők.

Aminosavakként a szokásos optikailag aktív aminosavak és azok sói jönnek tekintetbe, így a D- vagy L-alanin, helyettesített D- vagy L-alaninok, helyettesített glicinek, így fenil-glicin vagy hidroxifenil-glicin, valamint D- vagy L-leucin, valamint az aminosavszármazékok, így (D-Ia) vagy (L-Ia).

Az aldehidek alkalmazott mennyisége széles határok között változtatható és előkísérletekben könnyen optimalizálható. Az aminosavra vagy sójára vonatkoztatva az aldehideket előnyösen csekély mennyiségben, különösen előnyösen katalitikus mennyiségben használjuk. A mindenkori aldehid mennyisége a használt aminosav, illetve sója 1 mol mennyiségére vonatkoztatva általában a 0,01–0,1 mol tartományban van. Ha nagyon kevés aldehidet alkalmazunk, a gyakorlat számára a reakció sebessége túl csekély. Túl nagy mennyiségű aldehid alkalmazása a reakcióelegy további feldolgozását korlátozhatja, és gazdaságossági szempontból sem tűnik ésszerűnek.

Racém elegyek találmány szerinti előállításának különleges előnye, hogy az eljárás a várakozásokhoz képest lényegesen alacsonyabb hőmérsékleten lefolytatható. A reakció nem csak az erősen savas közegekben alkalmazott 80–150 °C hőmérsékleteken, hanem 80 °C-nál alacsonyabb, előnyösen 35–75 °C, különösen előnyösen 40–70 °C hőmérsékleten is lefolytatható. A tárgyalt szokásos eljárásokkal ellentétben ezek az alacsony hőmérsékletek lehetővé teszik a (DL-Ia) racemát királis bázisokkal történő szétválasztásánál az (L-Ia) és a királis bázis sójának kristályosításával egyidejűleg ugyanazon adagban a (D-Ia) sójának racém eleggyé alakítását.

Racémátok találmány szerinti szétválasztásának, valamint a (D-Ia) sav, illetve annak sója találmány szerinti racém eleggyé alakítása különböző lehetőségeit a következőkben tárgyaljuk.

Az egyik lehetőség abban áll, hogy a találmány szerinti eljárás b) lépésében lefolytatott kristályosítás után a lényegében a (D-Ia) diasztereomer sóját és az (L-Ia) diasztereomer sójának maradványát tartalmazó anyalúgot valamely megnevezett aldehid jelenlétében melegítjük, amelynek során 0–120 °C, előnyösen 30–85 °C, különösen előnyösen 35–75 °C hőmérsékleten lefolytatjuk a racém eleggyé alakítást. A racém eleggyé alakított aminosav és a királis bázis sóját közvetlenül – azaz feldolgozás nélkül és az oldószer cseréje nélkül – a következő kristályosítási elegyhez adagolhatjuk.

Szakaszos vagy akár folyamatos üzemű műveletként is lefolytatható kombinált eljárást (1. változat) megvalósíthatunk az (L-Ib) ammóniumsó előállítására (DL-Ib) ammóniumsóból kiindulva, amelynek során

(1) vízből és szerves oldószerből álló oldószerelegyben – amely a [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót oldja – a [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót királis bázissal reagáltatjuk, és a felszabadult ammóniát eltávolítjuk, majd

(2) vízből és szerves oldószerből álló oldószerelegyben 0–85 °C hőmérsékleten az [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav és a királis bázis diasztereomer sóját kikristályosítjuk és – többek között leszívatas útján – izoláljuk, majd

(3) a kristályosítás anyalúgiát – amely lényegében a [D]-aminosav másik diasztereomer sóját és az [L]-aminosav diasztereomer sójának maradványát tartalmazza – (hetero)aromás aldehid jelenlétében 20–120 °C hőmérsékletre melegítjük, és racém eleggyé alakítása után a kapott oldatot a következő kristályosítási művelet elegyéhez (2) adagoljuk, és

(4) az [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsavból és a (2) lépés szerinti királis bázisból származó diasztereomer sót víz és szerves oldószer elegyében vagy magában a szerves oldószerben ammóniával reagáltatjuk, ennek során az (L-Ib) [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót kicsapjuk, a kicsapódott (L-Ib) ammóniumsót – többek között leszívatas útján – izoláljuk, és a lényegében a királis bázist tartalmazó anyalúgot az eljárás megismétlése során az (1) lépés elegyébe vezetjük vissza.

A kombinált eljárás optimalizálása szempontjából lényeges, hogy a hőmérsékletet a mindenkori eljárási lépéshez megfelelően válasszuk meg. Az (1) lépésben 20–100 °C hőmérséklet előnyös, míg a (2) lépés szerinti műveletet kedvezően 0–85 °C, előnyösen 15–75 °C hőmérsékleten folytathatjuk le. A (3) lépésben a hőmérsékletet az aldehid reakcióképességétől függően kell megválasztani. A (4) lépés szerinti műveletet előnyösen 0–60 °C hőmérsékleten folytathatjuk le.

Különösen előnyös eljárásváltozatként a racém elegyet ugyanabban a lépésben alakítjuk ki, amelyben (L–Ia) diasztereomer sóját kikristályosítjuk. A kristályosítás körülményei az oldószer és a hőmérséklet tekintetében ilyenkor kényszerűen megegyeznek a racém eleggyé alakítás körülményeivel; ez korlátozza a racém eleggyé alakítás eljárásának megválasztását és – az említett, aldehidek útján történő racém eleggyé alakítás esetén – a lehetséges aldehidek megválasztását. Ez a kombinált eljárás a fentiek szerint nem folytatható le a szokásos eljárásokkal savak és aldehidek jelenlétében, hanem csak a racém eleggyé alakításra ismertetett találmány szerinti, speciális aldehidekkel savak hozzáadása nélkül történő eljárással.

A kombinált eljárás találmány szerinti változatát az jellemzi, hogy D-savból, illetve L-savból és a királis bázisból álló diasztereomer só vizes vagy vizes-szerves oldószerben oldott elegyét, amely oldószerben a D-sav sójának oldhatósága meghaladja az L-sav oldhatóságát, 0–85 °C, előnyösen 30–85 °C hőmérsékleten aldehid jelenlétében reagáltatjuk, amelynek során a hőmérsékletet olyan alacsony értéken tartjuk, hogy az L-sav és a királis bázis sója egyúttal kikristályosodik.

Ezen (racemát szétválasztást és a racém eleggyé alakítást egyesítő) előnyös kombinált eljárással elvileg lehetséges (DL–Ia) 100%-os mértékben (L–Ia)-vá alakítása. Az előnyös eljáráshoz a fent megnevezett királis bázisok és a 6 tagú (hetero)-aromás, az aldehid-csoporthoz képest 2-es helyzetben hidroxilcsoportot és az aldehidcsoporthoz képest 3-as vagy 5-ös helyzetben

elektronszívó csoportot tartalmazó aldehidek, különösen az előnyösként említett bázisok és aldehidek alkalmasak.

Az előnyös kombinált eljárást (2. változat) szakaszos vagy folyamatos üzemmódban lefolytathatjuk az (L–Ib) ammóniumsó előállítására a (DL–Ib) ammóniumsóból kiindulva. Ennek során

(1') vízből és szerves oldószerből álló oldószerlegyen – amely a [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót oldja – a [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót királis bázissal reagáltatjuk, majd az ammónia eltávolítása után

(2') vízből és szerves oldószerből álló oldószerlegyen 0–85 °C, előnyösen 30–85 °C hőmérsékleten aromás aldehiddel reagáltatjuk, és egyidejűleg az [L]-homoalanin-il-(metil)foszfinsav és a királis bázis diasztereomer sóját kikristályosítjuk és a kikristályosodott anyagot – többek között leszívatas útján – izoláljuk, és a (2') lépés anyalúgját a következő elegyhez adagoljuk, és

(3') az [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsavból és a (2') lépés szerinti királis bázisból származó diasztereomer só víz és szerves oldószer elegyében vagy magában a szerves oldószerben ammóniával reagáltatjuk, ennek során az [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót leszívátjuk, és a lényegében a királis bázist tartalmazó anyalúgot az eljárás megismétlése során az (1') lépés elegyébe vezetjük vissza.

Az eljárás optimalizálása szempontjából lényeges, hogy a hőmérsékletet a mindenkori eljárási lépéshez megfelelően válasszuk meg. Az (1') és (3') eljárási lépések messzemenően megfelelnek az előzőekben már említett kombinált eljárás (1. változat) (1) és (4) eljárási lépéseinek. Az (1') lépésben 20–100 °C hőmérséklet előnyös, míg a (2') lépés szerinti műveletet kedvezően olyan hőmérsékleten folytathatjuk le, amelyen (L–Ia) diasztereomer sója kikristályosodik, azonban a nemkívánatos (D–Ia) még kielégítő sebességgel racém eleggyé alakul.

A (3') lépés szerinti műveletet előnyösen 0–60 °C hőmérsékleten folytathatjuk le.

1. táblázat

művelet sorszáma	1. változat	2. változat
(1)	(DL-Ib) + királis bázis	(DL-Ib) + királis bázis
(2)	NH ₃ eltávolítása, adott esetben oldószercsere	NH ₃ eltávolítása, adott esetben oldószercsere
(3)	kristályosítás (racém elegy szétválasztása)	kristályosítás (racém elegy szétválasztása) és reagáltatás aldehiddel
(4)	szűrés	szűrés az anyalúg visszavezetése a (3) művelethez
(5)	a kikristályosodott anyag feloldása és reagáltatása NH ₃ -val	a kikristályosodott anyag feloldása és reagáltatása NH ₃ -val
(6)	az (L-Ib) termék szűrése, az anyalúg visszavezetése az (1) művelethez	az (L-Ib) termék szűrése, az anyalúg visszavezetése az (1) művelethez
(7)	a (4) műveletből származó anyalúg hevítése aldehiddel és visszavezetése a (3) művelethez	-

Az 1. és 2. változat sematikus összehasonlítása az (L-Ib) racemát szétválasztásának példáján bemutatja, hogy a 2. változat esetén egy eljárási műveletet megtagadunk (lásd az 1. táblázatot).

Az egyes eljárási lépéseket lefolytathatjuk szakaszos vagy folyamatos üzemmódban. Az eljárásban keletkező anyalúgokat a kitermelési veszteség csökkentése céljából előnyösen visszavezetjük a bruttó eljárásba.

A fentiekben ismertetett eljárási műveletekhez oldószerként alkalmasak a kristályosítási műveletre vonatkozóan már ismertetett oldószerek. Előnyösen eljárhatunk úgy, hogy valamennyi eljárási lépésben azonos oldószerszert használunk. Bizonyos esetekben azonban célszerű az oldószerszert tulajdonságainak változtatása egyszerűen oly módon, hogy az előző műveletből származó oldószerekhez hozzáadunk egy másik oldószert.

A következőkben a találmányt példákkal szemléltetjük. Egyéb utalás hiányában a megadott mennyiségek és %-os adatok tömegre vonatkoznak. Az „L-só”, „D-só” és „D,L-só” jelölések olyan sókat jelentenek, amelyeknek összetevői (L-Ia), (D-Ia), illetve (D,L-Ia) és a királis bázis.

1. példa

1.1 39,6 g (0,2 mol) 99,8%-os [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót és 65,5 g (0,2 mol) 99%-os kinint 210,8 g vízben visszacsépegő hűtő alatt forráspontig hevítünk. Ezt követően 100 mbar nagyságú vákuumban 22,6 g vizes ammóniát eltávolítunk. Az elegyhez 70 °C hőmérsékleten 766,4 g terc-butanolt, majd 3,38 g (0,02 mol) 5-nitro-szalicil-aldehidet adunk, és a tiszta oldatot 50 °C hőmérsékleten [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsóval beoltjuk.

48 °C-tól kezdve a diasztereomer L-só lassan kicsapódik. A reakcióelegyet 6 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, a kikristályosodott anyagot leszívjuk, kevés (80:20 térfogatarányú) terc-butanol/víz eleggyel mossuk, majd vákuumban 60 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ennek során 41,0 g [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsót kapunk, amelynek tisztaságát az L-só és D-só 98,7:1,3 tömegaránya jellemzi.

1.2. Az 1.1. példából származó anyalúgot 9 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk (a mintán végzett vizsgálatok szerint az L:D arány 50,6:49,4), és az 1.1. példában ismertetettel analóg módon egy további 0,2 mol tömegű adaghoz adjuk 70 °C hőmérsékleten (a bevitt anyag mennyisége mintegy 0,319 mol [DL]-só). A kristályosítást lefolytatva 97,3 g [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsót kapunk, amelynek tisztaságát az L-só és D-só 99,5:0,5 tömegaránya jellemzi (kitermelés: 60%). Az anyalúgot ismét hozzáadhatjuk egy további adag anyagához. A kikristályosodott anyagot 97,3 g metanolban felvesszük, és 27,8 g (0,29 mol) ammóniát adunk hozzá (17,7 tömeg%-os) metanolos elegy alakjában. Ezt követően a kapott kristályos anyagot szűrjük. 36,2 g [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót kapunk, amelynek optikai tisztasága L:D=99,5:0,5. A 0,319 mol DL-sóra vonatkoztatva ez 57,0%-os kitermelésnek felel meg. A kristályosítási művelet anyalúgját – amely lényegében a (–)-kinint tartalmazza – egy további művelet adagjához adjuk hozzá.

2. példa

39,6 g (0,2 mol) 99,8%-os [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót és 65,5 g (0,2 mol) 99%-os kinint 210,8 g vízben visszacsepegő hűtő alatt forráspontig hevítünk. Ezt követően 100 mbar nagyságú vákuumban 24,0 g vizes ammóniát eltávolítunk. Az elegyhez 70 °C hőmérsékleten 766,4 g terc-butanolt, majd 4,3 g (0,02 mol) 3,5-dinitro-szalicil-aldehidet adunk, és a tiszta oldatot 50 °C hőmérsékletre lehűtve [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsóval beoltjuk. 9–10 óra időtartamú keverés során a diasztereomer L-só lassan kicsapódik. A reakcióelegyet 6 órán keresztül hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, a kikristályosodott anyagot leszívjuk, (80:20 térfogatarányú) terc-butanol/víz eleggyel mossuk, majd vákuumban 60 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ennek során 86,5 g [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsót kapunk, amelynek tisztaságát az L-só és D-só 99,5:0,5 tömegaránya jellemzi (kitermelés: 85,1%). Az anyalúgot 70 °C hőmérsékleten egy további adaghoz adjuk. A kikristályosodott anyagot 86,5 g metanolban felvesszük és 24,7 g (0,258 mol) ammóniát adunk hozzá (17,7 tömeg%-os) metanolos elegy alakjában. Ezt követően a kapott kristályos anyagot szűrjük. 32,2 g [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót kapunk, amelynek optikai tisztasága L:D=99,0:1,0. Ez 80,5%-os kitermelésnek felel meg. Az anyalúgot – amely lényegében a (–)-kinint tartalmazza – egy további művelet adagjához adjuk hozzá.

3. példa

3,5 g (0,019 mol) [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót és 6,2 g (0,019 mol) (–)-kinint 18,2 g vízben 50 °C hőmérsékleten oldunk és 27,4 g forró acetont adunk hozzá. 50 °C hőmérsékleten tiszta oldatot kapunk. Az oldatot hagyjuk lassan lehűlni, közben a tiszta oldatot [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsóval beoltjuk és hagyjuk kikristályosodni. A kapott kristályokat 20 °C hőmérsékleten leszívjuk, kevés acetonnal mossuk, és a szűrőleplenyt 60 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. 4,0 g [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsót kapunk, amelyben az L-aminosav és a D-aminosav enantiomerek aránya 99,8:0,2. A kapott termék a felhasznált L alakú vegyületre vonatkoztatva 83,3%-os kihozatalnak, a felhasznált D,L-elegyre vonatkoztatva 41,7%-os kihozatalnak felel meg.

4. példa

3,5 g (0,019 mol) [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót és 6,2 g (0,019 mol) (–)-kinint 18,2 g vízben 50 °C hőmérsékleten oldunk és 103,1 g forró izopropanolt adunk hozzá. 50 °C hőmérsékleten tiszta oldatot kapunk. Az oldatot hagyjuk lassan lehűlni, közben a tiszta oldatot [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsóval beoltjuk és hagyjuk kikristályosodni. A kapott kristályokat 20 °C hőmérsékleten leszívjuk, kevés acetonnal mossuk, és a szűrőleplenyt 60 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. 4,2 g [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsót kapunk, amelyben az L-aminosav és a D-aminosav enantiomerek aránya 99,8:0,2. A kapott termék a felhasznált L alakú vegyületre vonatkoztatva 86,3%-os kihozatalnak, a felhasznált D,L-elegyre vonatkoztatva 43,2%-os kihozatalnak felel meg.

5. példa

1,1 g (0,006 mol) [D]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsavat (D:L=99,5:0,5), 2,0 g (0,006 mol) kinint és 0,13 g (0,0006 mol) 3,5-dinitro-szalicil-aldehidet 5,2 g vízben és 23,0 g terc-butanolban oldunk, majd 23 órán át 40 °C hőmérsékleten keverünk. [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsót kapunk, amelyben a D-aminosav és az L-aminosav enantiomerek aránya 50,2:49,8.

6. példa

0,8 g (0,006 mol 99%-os) [L]-terc-leucint, 2,0 g (0,006 mol) kinint és 0,13 g (0,0006 mol) 3,5-dinitro-szalicil-aldehidet 5,2 g vízben és 23,0 g terc-butanolban oldunk és 24 órán át 50 °C hőmérsékleten keverünk. [D,L]-terc-leucint kapunk, amelyben a D-aminosav és az L-aminosav enantiomerek aránya 50,9:49,1.

7. példa

3,44 g [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsavat és 5,6 g (0,019 mol) cinkonint 27 ml vízben 50 °C hőmérsékleten oldunk és 243 g forró terc-butanolt adunk hozzá. Az oldatot [D]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsavat

savval beoltjuk és lassan szobahőmérsékletre hűtjük. 4,5 g [D]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-cinkoninsót kapunk, ahol az enantiomer tisztasága a D:L=96,7:3,3 aránnyal jellemezhető. Az izolált termék kitermelése 96,2%.

Összehasonlító példák

A) 10 g ioncserélt vízben lévő 2,7 g (0,015 mol) [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsavhoz és 5,0 g (0,015 mol) (+)-3-bróm-kámfor-8-szulfonsav-ammóniumsóhoz 75 °C hőmérsékleten 90 g terc-butanolt adunk úgy, hogy közben a hőmérsékletet 75 °C értéken tartjuk. Az elegyet 1 órán át visszacsépegő hűtő alatt forraljuk, majd lassan hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A kivált kristályokat leszívjuk, mossuk és 50 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. 4,8 g homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav/(+)-3-bróm-kámfor-8-szulfonsav-sót kapunk, amelyben a diasztereomerek aránya L:D=50:50.

B) 3,0 g (0,015 mol) [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsót és 5,0 g (0,015 mol) (+)-3-bróm-kámfor-8-szulfonsav-ammóniumsót 10 g ioncserélt vízben oldunk 75 °C hőmérsékleten, és ezen a hőmérsékleten 135 g terc-butanolt adunk hozzá. Az elegyhez 1,53 g (0,015 mol 96 tömeg%-os) kénsavat adunk, majd lassan hagyjuk lehűlni. 3,5 g homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav/(+)-3-bróm-kámfor-8-szulfonsav-sót kapunk, amelyben a diasztereomerek aránya L:D=50,1:49,9.

C) 2,9 g (0,0057 mol D-só:L-só=99,8:0,2 tisztaságú) [D]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsót,

0,07 g szalicilaldehidet, 6,2 g ecetsavat és 0,02 g vizet 8 órán át 50 °C hőmérsékleten keverünk. Az így kapott oldat a racém sót tartalmazza, amelyben a diasztereomerek aránya (L-só:D-só=49,8:50,2).

5 D) 6,2 g kinint és 3,44 g [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsavat 20 ml ecetsavban és 80 ml metil-izobutil-ketonban hevítünk, majd lassan szobahőmérsékletre hűtünk. Ennek során 3,1 g [D,L]-só kristályosodik ki, amelyben a diasztereomerek aránya L:D=49,6:50,4.

10 Királis bázisokkal folytatott válogató kísérletek

Néhány királis bázist megvizsgálunk [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav racém elegyeinek L- és D-enantiomerekre történő szétválasztása során segédanyagként való alkalmazás szempontjából.

15 Az egyes kísérletekben racém [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)-foszfinsav és (a 2. táblázatban feltüntetett) egyes királis bázisok ekvimoláris elegyét a szintén a 2. táblázatban megadott, a forráspont hőmérsékletén lévő oldószer(elegy)ben oldjuk.

20 Ezt követően az elegyet keverés közben több órán át lassan hagyjuk lehűlni. A csapadékot leszívjuk, hideg oldószerrel (oldószer(eleggyel)) mossuk és csökkentett nyomáson szárítjuk. A kristályos csapadékban az enantiomerek arányát királis töltetű oszlopon lefolytatott szokásos HPLC-eljárással vagy az optikai forgatás szóródásának a tiszta enantiomerekhez képest meghatározott értéke alapján határozzuk meg. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze.

30

2. táblázat

Racém elegyek szétválasztása

sor-szám	királis bázis	oldószer(elegy)	DL-(I) ¹⁾ (mmol/kg)	kitermelés ²⁾ (%)	[L]:[D]-(I) ³⁾
1.	(R)-1-fenil- -etil-amin-(1)	aceton/H ₂ O 80:20	0,27	olaj	50,0:50,0
2.	(R)-1-fenil- -etil-amin-(1)	aceton/H ₂ O 85:15	0,27	olaj	50,0:50,0

2. táblázat (folytatás)

3.	(S)-1-fenil- -etil-amin-(1)	aceton/H ₂ O 80:20	0,27	olaj	50,0:50,0
4.	(R)-1-(4- -nitro-fenil)- -etil-amin-(1) x HCl	etanol/H ₂ O 90:10	0,41	73,6	49,9:50,1
5.	(R)-1-(4- -nitro-fenil)- -etil-amin-(1) x HCl	etanol/H ₂ O 90:10	0,41	54,7	49,7:50,3
6.	(R)-1-(4- -nitro-fenil)- -etil-amin-(1) x HCl	etanol/H ₂ O 90:10	0,34	58,5	50,2:49,8
7.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	aceton/H ₂ O 70:30	0,95	7,9	49,7:50,3
8.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	EtOH/H ₂ O 90:10	0,47	6,4	49,6:50,4
9.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	i-PrOH/H ₂ O 80:20	0,47	14,3	49,5:50,5
10.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	MeOH	0,8	18,5	49,6:50,4
11.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	EtOH	0,9	27,6	49,9:50,1

2. táblázat (folytatás)

12.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	t-BuOH	0,9	50,0	49,7:50,3
13.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	t-BuOH	0,18	~ 100	49,8:50,2
14.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	i-PrOH	0,18	90,0	49,7:50,3
15.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	i-PrOH	0,18	70,2	49,7:50,3
16.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	NMP	0,9	50,0	49,8:50,2
17.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	NMP	0,18	~ 100	50,0:50,0
18.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	aceton	0,9	50,0	49,7:50,3
19.	N,N-dimetil- -(R)-fenil- -etil-amin-(1)	aceton	0,18	~ 100	49,7:50,3
20.	N,N-dimetil- -(R)-1-(nitro- -fenil)-etil- -amin-(1)	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,27	40,8	49,8:50,2

2. táblázat (folytatás)

21.	N,N-dimetil- -(R)-1-(nitro- -fenil)-etil- -amin-(1)	NMP/H ₂ O 90:10	0,27	43,7	49,7:50,3
22.	N,N-dimetil- -(R)-1-(nitro- -fenil)-etil- -amin-(1)	EtOH	0,27	39,8	49,9:50,1
23.	N,N-dimetil- -(R)-1-(nitro- -fenil)-etil- -amin-(1)	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,27	41,7	49,9:50,1
24.	(R)-1- -ciklohexil-e- til-amin-(1)	aceton/H ₂ O 80:20	0,31	44,2	49,9:50,1
25.	(R)-1- -ciklohexil-e- til-amin-(1)	aceton/H ₂ O 90:10	0,39	95,3	50,1:49,9
26.	(R)-1- -ciklohexil-e- til-amin-(1)	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,39	25,6	50,1:49,9
27.	(R)-1- -ciklohexil-e- til-amin-(1)	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,39	68,6	50,6:49,4
28.	(R)-1- -ciklohexil-e- til-amin-(1)	DMSO/H ₂ O 80:20	0,39	89,5	50,4:49,6
29.	(R)-2-amino- -1-butanol	NMP/H ₂ O 90:10	0,27	73,3	50,2:49,8

2. táblázat (folytatás)

30.	(D)-N-metil- -glükamin	NMP/H ₂ O 90:10	0,27	43,3	51,5:48,5
31.	(L)-treo-1-fe- nil-2-amino- -1,3-propán- diol	NMP/H ₂ O 90:10	0,18	93,8	49,9:50,1
32.	(L)-treo-1- -(4-nitro-fe- nil)-2-amino- -1,3-propán- diol	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,18	98,2	50,2:49,8
33.	(L)-treo-1- -(4-nitro-fe- nil)-2-amino- -1,3-propán- diol	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,18	79,8	50,7:49,3
34.	(L)-treo-1- -(4-nitro-fe- nil)-2-amino- -1,3-propán- diol	NMP/H ₂ O 90:10	0,18	93,6	50,0:50,0
35.	(D)-treo-1- -(nitro-fenil)- -2-dimetil- -amino-1,3- -propándiol	EtOH	0,27	32,8	49,6:50,4
36.	(+)dehidroa- bietil-amin	EtOH/H ₂ O 80:20	0,17	52,8	49,6:50,4

2. táblázat (folytatás)

37.	(+)dehidroa- bietil-amin	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,086	32,6	49,1:50,9
38.	(+)dehidroa- bietil-amin	i-PrOH/H ₂ O 80:20	0,34	34,8	49,5:50,5
39.	(+)dehidroa- bietil-amin	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,09	61,7	48,9:51,1
40.	(+)dehidroa- bietil-amin	t-BuOH/H ₂ O 80:20	0,17	48,3	49,7:50,3
41.	(+)dehidroa- bietil-amin	NMP/H ₂ O 80:20	0,17	86,9	49,8:50,2
42.	(+)dehidroa- bietil-amin	DMF/H ₂ O 80:20	0,17	83,1	33,9:66,1
43.	(L)-borkősav	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,39	51,6	50,2:49,8
44.	(L)-borkősav	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,39	53,7	50,3:49,7
45.	(L)-borkősav	NMP/H ₂ O 90:10	0,39	53,9	50,4:49,6
46.	(L)-borkősav	acetone/H ₂ O 90:10	0,18	54,9	49,9:50,1
47.	(L)-borkősav	EtOH/H ₂ O 90:10	0,18	52,8	49,8:50,2
48.	(L)-borkősav	glikol/H ₂ O 90:10	0,18	29,7	50,5:49,5
49.	(L)-borkősav	THF/H ₂ O 90:10	0,18	52,7	50,4:49,6
50.	(L)-borkősav	MeCN/H ₂ O 90:10	0,18	52,7	49,8:50,2

2. táblázat (folytatás)

51.	(L)-borkősav	DMSO/H ₂ O 80:20	0,36	50,5	49,8:50,2
52.	(L)-borkősav	DMF/H ₂ O 80:20	0,36	52,7	49,8:50,2
53.	(L)-borkősav	Glyme*/H ₂ O 70:30	0,55	28,6	50,9:49,1
54.	(D)-kámfor- -10-szulfon- sav	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,18	17,5	49,9:50,1
55.	(D)-kámfor- -10-szulfon- sav	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,18	12,3	50,0:50,0
56.	(D)-kámfor- -10-szulfon- sav	acetone/H ₂ O 90:10	0,34	6,1	50,9:49,1
57.	(D)-kámfor- -10-szulfon- sav	EtOH/H ₂ O 95:5	0,17	5,3	51,4:58,6
58.	(D)-kámfor- -10-szulfon- sav	t-BuOH/H ₂ O 95:5	0,17	12,3	50,7:49,3
59.	ammónium- -(D)-3-bróm- -kámfor-8- -szulfonát	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,15	62,3	50,0:50,0
60.	ammónium- -(D)-3-bróm- -kámfor-8- -szulfonát	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,15	51,9	49,8:50,2

2. táblázat (folytatás)

61.	ammónium- -(D)-3-bróm- -kámfor-8- -szulfonát	NMP/H ₂ O 90:10	0,15	32,5	49,8:50,2
62.	(-)-kinin	aceton/H ₂ O 70:30	0,26	39,4	99,0:1,0
63.	(-)-kinin	aceton/H ₂ O 60:40	0,35	36,3	99,3:0,7
64.	(-)-kinin	aceton/H ₂ O 60:40	0,41	41,5	99,5:0,5
65.	(-)-kinin	NMP/H ₂ O 80:20	0,17	40,5	92,0:8,0
66.	(-)-kinin	t-BuOH/H ₂ O 80:20	0,18	41,5	99,5:0,5
67.	(-)-kinin	t-BuOH/H ₂ O 70:30	0,31	33,2	99,3:0,7
68.	(-)-kinin	n-BuOH/H ₂ O 70:30	0,09	30,1	99,5:0,5
69.	(-)-kinin	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,09	43,6	93,5:6,5
70.	(-)-kinin	i-PrOH/H ₂ O 85:15	0,15	43,5	99,5:0,5
71.	brucin	aceton/H ₂ O 70:30	0,26	49,4	5,10:94,9
72.	brucin	i-PrOH/H ₂ O 90:10	0,09	55,7	15,5:84,5
73.	(+)-cinkonin	aceton/H ₂ O 70:30	0,26	32,7	1,4:98,6

2. táblázat (folytatás)

74.	(+)-cinkonin	EtOH/H ₂ O 90:10	0,14	24,3	0,3:99,7
75.	(+)-cinkonin	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,14	43,4	13,7:86,3
76.	(+)-cinkonin	t-BuOH/H ₂ O 80:20	0,14	32,0	0,5:95,5
77.	(+)-cinkonin	NMP/H ₂ O 80:20	0,14	49,8	5,7:94,3
78.	(+)-cinkonin	n-BuOH/H ₂ O 90:10	0,07	24,3	1,0:99,0
79.	(+)-cinkonin	t-BuOH/H ₂ O 90:10	0,07	49,8	3,3:96,7

A táblázatban használt rövidítések jelentése az alábbi:

* Glyme=1,2-dimetoxi-etán

1) mmol [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav/g oldószer(elegy)

2) a csapadék kitermelése a kiindulási [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav tömegére vonatkoztatva

3) az enantiomerek tömegaránya

Me – metil Et – etil
i-Pr – izopropil n-Bu – n-butyl
t-Bu – terc-butyl DMF – dimetil-formamid
THF – tetrahydrofuran DMSO – dimetil-szulfoxid
NMP – N-metil-pyrrolidon

Az 1–61. és a 62–79. kísérletekben elért optikai tisztaság összehasonlítása azt mutatja, hogy a találmány értelmében alkalmazott alkaloidbázisok lényegesen alkalmasabbak a [D,L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav racemát szétválasztására.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (L-I) általános képletű vegyületek körébe tartozó [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (L-sav) és sóinak – amely képletben R jelentése hidrogénatom vagy NH₄ képletű csoport – vagy e vegyületek antipódjaiként a (D-I) általános képletű vegyületek körébe tartozó [D]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (D-sav) és sóinak – amely képletben R jelentése hidrogénatom vagy NH₄ képletű csoport – előállítására racém [DL]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (DL-sav) vagy sói szétválasztása útján, *azzal jellemezve*, hogy

a) a DL-savat vagy sóját alkaloidbázisok közül választott királis bázissal reagáltatjuk,

b) a diasztereomer sók D-savból, L-savból és a királis bázisból kapott elegyének olyan vizes vagy vizes-szerves oldószerben lévő oldatából, amelyben a D-sav vagy L-sav sójának oldhatósága meghaladja az L-sav vagy D-sav sójának oldhatóságát, az L-sav vagy a D-sav és a királis bázis sóját kikristályosítjuk (a racém elegyet szétválasztjuk), és

c) a szabad L-sav vagy D-sav előállítása esetén a kapott sót savval semlegesítjük, vagy

a b) lépésben kapott sótól eltérő só előállítása esetén a kapott sót cserebomlásos reakcióban reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás L-sav vagy annak sója előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő reagenseket használjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkaloidbázisok közül választott királis bázisként kinont használunk.

4. A 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oldószerként vízből, valamint alkoholok és ketonok csoportjába tartozó szerves oldószerekből álló oldószerelegyet használunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy vízből és izopropanolból vagy terc-butanolból álló oldószerelegyet használunk.

6. A 2–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a b) lépést 0–100 °C hőmérsékleten folytatjuk le.

7. A 2–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (D-I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (D-Ia) izomert – ahol R jelentése hidrogénatom – vagy sóit racém eleggyé alakítjuk, és a

kapott racém vegyületet használjuk a racém elegy szétválasztására.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (D-Ia) izomert 6 tagú (hetero)aromás aldehidekkel, amelyek az aldehidcsoporthoz képest 2-es helyzetben hidroxilcsoportot és az aldehidcsoporthoz képest 3-as vagy 5-ös helyzetben elektronszívó csoportot és adott esetben további helyettesítő(ke)t tartalmaznak, vizes vagy vizes-szerves oldószerben szerves savak hozzáadása nélkül reagáltatjuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5-nitro-szalicil-aldehiddel vagy 3,5-dinitro-szalicil-aldehiddel folytatjuk le.

10. A 7–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a racém elegyet 0–120 °C hőmérsékleten alakítjuk ki.

11. A 8–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a D-savból vagy L-savból és a királis bázisból álló diasztereomer sók olyan vizes vagy vizes-szerves oldószerben oldott elegyét, amelyben a D-sav sójának oldhatósága nagyobb, mint az L-sav sójának oldhatósága, 0–85 °C hőmérsékleten reagáltatjuk az aldehiddel, ahol a hőmérsékletet olyan alacsony értéken tartjuk, amelyen az L-sav és a királis bázis sója egyúttal kikristályosodik.

12. [L]- vagy [D]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav és királis alkaloidbázisok sói.

13. [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav (L-sav) és kinin sója.

14. Eljárás optikailag aktív szabad α -aminosavak és sóik racém eleggyé alakítására, *azzal jellemezve*, hogy az optikailag aktív aminosavakat 6-tagú (hetero)aromás aldehidekkel, amelyek az aldehidcsoporthoz képest 2-es helyzetben hidroxil-csoportot és az aldehidcsoporthoz képest 3-as vagy 5-ös helyzetben elektronszívó csoportot és adott esetben további helyettesítő(ke)t tartalmaznak, vizes vagy vizes-szerves oldószerben fémionokkal történő katalizálás és szerves savak hozzáadása nélkül reagáltatjuk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5-nitro-szalicil-aldehiddel vagy 3,5-dinitro-szalicil-aldehiddel folytatjuk le.

16. A 14. vagy 15. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a racém elegyet 4–9 pH-értéknél és 0–120 °C hőmérsékleten alakítjuk ki.

17. A 14–16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy [D]- vagy [L]-alanin, [D]- vagy [L]-fenil-glicin, [D]- vagy [L]-hidroxifenil-glicin, [D]- vagy [L]-leucin, [D]- vagy [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav, [D]- vagy [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-ammóniumsó és [D]- vagy [L]-homoalanin-4-il-(metil)foszfinsav-kininsó közül választott optikailag aktív aminosavakat használunk.

