



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

195772
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³.
C 07 C 101/08

(22) Přihlášeno 12 07 78
(21) (PV 4655-78)

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 05 82

(75)
Autor vynálezu

ČERVINKA OTAKAR doc. dr. ing. DrSc., TOUŠEŇ,
FÁBRYOVÁ ANNA ing. CSc., NOVÁK PAVEL ing. CSc.,
LUKÁČ JURAJ ing. a ŠIMON JAN ing., PRAHA

(54) Způsob výroby L-antipodu-N-acetylphenylalaninu

1

Vynález se týká výroby L-antipodu-N-acetylphenylalaninu, jedné ze základních přírodních aminokyselin. V současné době je význam L-antipodu-N-acetylphenylalaninu umocněn tím, že je součástí perspektivního sladidla na bázi dipeptidu.

Je známa řada způsobů získávání opticky aktivního L-antipodu-N-acetylphenylalaninu. Většinou se používá klasického způsobu štěpení racemické aminokyseliny na antipody převedením vhodného derivátu (acetylderivátu, esteru apod.) na krystalickou sůl s pomocnou opticky aktivní složkou a krystalizací diastereoisomerních solí. Nevýhoda těchto způsobů spočívá jednak v tom, že je třeba použít stechiometrického množství opticky aktivního činidla, jednak v tom, že v optimálním případě je možno získat pouze 50 % žádaného enantiomeru. Tento výťažek bývá v praxi nižší, protože operace vyžaduje často několikanásobné krystalizace. Proto se jeví výhodnější výroba opticky aktivního L-antipodu-N-acetylphenylalaninu asymetrickou syntézou, za předpokladu, že tato probíhá vysoce enantioselektivně, a poskytuje dostatečně vysoký hmotnostní výtěžek.

Dále je známa výroba L-antipodu-N-acetylphenylalaninu asymetrickou homogenní hydrogenací 2-acetylamino-3-fenyl-2-prope-

2

nové kyseliny za přítomnosti chirálního katalyzátoru, připraveného in situ z komplexu rhodia s olefinem (ethylenem nebo cyklooktanem) a (+)-DIOPu [(+)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(difenyloxy)butanu]. Tato hydrogenace poskytuje dobré optické a hmotnostní výtěžky. Produkt se obvykle izoluje tím způsobem, že se katalyzátor po alkalizaci reakční směsi zfiltruje a acetylaminokyselina se po opětovném okyselení extrahuje do etheru. Odpařením etherového roztoku do sucha se získává N-acetylphenylalanin v optickém výtěžku 72 %.

Ke zvýšení enantiomerní čistoty a zjednodušení izolačního procesu byl vypracován postup, při kterém se hydrogenace provádí s takovým množstvím rozpouštědla, aby produkt během hydrogenace vykristaloval z reakční směsi. Touto úpravou byl získán produkt s 99 % optické čistoty. Toto provedení však klade větší nároky na míchání během hydrogenace, což může působit komplikace, zejména při provedení operace ve větším měřítku.

Tyto známé metody zdokonaluje způsob výroby L-antipodu-N-acetylphenylalaninu podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se hydrogenace provádí v homogenní fázi a získaný roztok se odpaří na 10 až 50 %

původního objemu. Dále se do odpařeného roztoku s výhodou přidává 0,001 až 0,01 hmot. dílů čistého L-antipodu-N-acetylphenylalaninu, vztaženo na odpařený roztok.

Postupem podle vynálezu byl získán L-antipod-N-acetylphenylalanin opticky čistý s hmotnostním výtěžkem nad 80 %.

Vynález je dále blíže vysvětlen na popisu příkladu jeho provedení.

Příklad provedení

Příprava katalyzátoru: v nádobě pod dusíkovou atmosférou bylo za magnetického míchání rozpuštěno 48,5 mg $[\text{Rh}(\text{C}_6\text{H}_{14})_2\text{Cl}]_2$ v 15 ml suchého benzenu, k roztoku bylo přidáno 67,4 mg (+)-DIOPu a směs byla míchána 1/4 hodiny.

Do hydrogenační baňky bylo umístěno 3,73 g kyseliny 2-acetyl-amino-3-fenyl-2-propenové, aparatura byla po evakuaci napuštěna vodíkem, potom bylo přidáno 30 ml suchého ethanolu a roztok katalyzátoru a bylo hydrogenováno za přetlaku 12 kPa a magnetického míchání. Hydrogenace byla ukončena při spotřebě vodíku 97 %. Roztok byl zahuštěn na objem 10 ml a naočkován L-acetylphenylalaninem. Vyloučené krystaly byly odsáty, promyty malým množstvím studeného ethanolu a vysušeny. Bylo získáno 1,9 g (51 %) L-acetylphenylalaninu, tajícího při teplotě 173 až 174 °C, $[\alpha]_{546} = 55,9^\circ$ (C = 0,95 ethanol). Po zahuštění matečných louhů bylo získáno 1,0 g (27 %) produktu stejné kvality.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby L-antipodu-N-acetylphenylalaninu hydrogenací kyseliny 2-acetyl-amino-3-fenyl-2-propenové za tlaku od 12 kPa do 3 MPa a teploty od 15 do 30 °C za přítomnosti katalyzátoru typu $[\text{Rh}(\text{olefin})_2\text{Cl}]_2$ -(+)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)butanu, vyznačující se tím, že se hydrogenace provádí

v homogenní fázi a získaný roztok se odpaří na 10 až 50 % původního objemu.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se do odpařeného roztoku přidá 0,001 až 0,01 hmot. dílů čistého L-antipodu N-acetylphenylalaninu, vztaženo na odpařený roztok.