

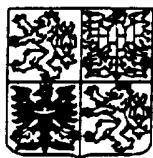
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 203

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **418-91**

(22) Přihlášeno: 18. 02. 91

(30) Právo přednosti:
16. 02. 90 NL 90/9000386

(40) Zveřejněno: 15. 09. 91

(47) Uděleno: 20. 05. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 07. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 C 231/18
C 07 C 231/20
C 07 C 237/20
C 07 C 249/02
C 07 B 57/00

(73) Majitel patentu:
STAMICARBON B.V., Geleen, NL;

(72) Původce vynálezu:
Boesten Wilhelmus Hubertus Joseph,
Sittard, NL;

(54) Název vynálezu:
Způsob přípravy opticky aktivních amidů
aminokyselin, meziproducty tohoto
postupu a použití

(57) Anotace:
Postup přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin, při kterém se buď směs amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin v přítomnosti aldehydu, nebo směs Schiffových bází odpovídajících amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin a 1 ekvivalentu vody, vztaženo na množství Schiffovy báze, v přítomnosti vhodného rozpouštědla převede zcela nebo zčásti za pomoci opticky aktivní karboxylové kyseliny s hodnotou pK_a v rozmezí od 3 do 5 na sůl amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny a část sestávající hlavně z jednoho z diastereomerů této soli se z takto získané reakční směsi oddělí. Podstata spočívá v tom, že se do reakční směsi přidává nadekvivalentní množství vody v případě, že se použije Schiffovy báze nebo 0,1 až 4 ekvivalenty vody, vztaženo na množství amidu aminokyseliny, v případě, že se použije tato výchozí látka. Do rozsahu také náleží meziproducty tohoto postupu a použití takto připravených opticky aktivních amidů aminokyselin k přípravě aminokyselin.

CZ 281 203 B6

Způsob přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin, meziprodukty tohoto postupu a použití

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin, při kterém se směs amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin nebo Schiffovýchází odpovídajících amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin převede v přítomnosti aldehydu a vhodného rozpouštědla částečně nebo zcela účinkem opticky aktivní karboxylové kyseliny na sůl amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny a část, kterou tvoří hlavně jeden z diastereoizomerů této soli, se oddělí z takto získané reakční směsi. Do rozsahu vynálezu náleží také meziprodukty tohoto postupu a použití amidů aminokyselin připravených tímto shora uvedeným postupem k přípravě aminokyselin.

Dosavadní stav techniky

Pokud se týče dosavadního stavu techniky, potom je možno uvést, že tento postup, který se označuje jako asymetrická transformace, a který je popsán například v publikaci "Enantiomers, Racemates and Resolutions, Jean Jacques, André Collet, Samuel H. Wilen; John Wiley & Sons, New York (1981), str. 239 ff., je dostatečně dobře znám a podrobně popsán například v patentu Spojených států amerických č. A-4072698, přičemž v tomto patentu se popisuje možnost přípravy opticky čistých nitrilů, amidů nebo Schiffovýchází nitrilů nebo amidů za použití opticky aktivních kyselin v přítomnosti ketonu nebo aldehydu. Postup popisovaný v tomto patentu je zejména zaměřen na přípravu optických čistých nitrilů, zejména 2-amino-2-(popřípadě p-substituovaných)-fenylacetonitrilů, za použití opticky čisté kyseliny vinné a ketonu.

Ovšem výtěžek soli nitrilu a kyseliny vinné v příkladu, který je uveden v popisné části tohoto patentu, je relativně malý, to znamená, že tento výtěžek není vyšší než 85 %. Pokud se týče amidů aminokyselin a Schiffovýchází neuvádí se v tomto patentu žádné experimentální výsledky, ani nejsou v tomto patentu nárokovány žádné postupy přípravy využívající tyto uvedené sloučeniny jako výchozí látky.

Podstata vynálezu

Cílem uvedeného vynálezu je vyvinout postup přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin, při kterém by bylo dosahováno vysokého výtěžku tohoto produktu.

Uvedený vynález se týká způsobu přípravy opticky aktivních amidů aminokyseliny, jako je například fenylglycinamid, hydroxy-fenylglycinamid, methioninamid a homofenylalaninamid, při kterém se

- směs amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin v přítomnosti aldehydu ze skupiny aromatických aldehydů a alifatických aldehydů,
- nebo směs Schiffovýchází odpovídajících amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin a 1 ekvivalentu vody, vztaženo na množství Schiffovy báze,

v přítomnosti vhodného rozpouštědla převede zcela nebo zčásti za pomoci opticky aktivní karboxylové kyseliny s hodnotou pKa v rozmezí od 3 do 5 na sůl amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny a část sestávající hlavně z jednoho z diastereomerů této soli se z takto získané reakční směsi oddělí, přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se do reakční směsi přidává nadekvivalentní množství vody, to znamená množství vyšší, než by odpovídalo stechiometrickému poměru, což platí pro případ, kdy se použije Schiffovy báze nebo 0,1 až 4 ekvivalenty vody, vztaženo na množství amidu aminokyseliny, v případě, že se použije jako výchozí látky tohoto amidu aminokyseliny.

Ve výhodném provedení podle vynálezu se voda přidává na počátku reakce.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je uvedeným amidem aminokyseliny fenylglycinamid, p-hydroxyfenylglycinamid a methioninamid.

Jako opticky aktivní karboxylové kyseliny se použije ve výhodném provedení podle vynálezu kyseliny L-mandlové nebo D-mandlové nebo kyseliny 2-pyrrolidin-5-karboxylové.

Uvedená karboxylová kyselina se výhodně použije v ekvimolárním množství vzhledem k množství amidu aminokyseliny nebo odpovídající Schiffovy báze.

Uvedená reakce se podle výhodného provedení postupu podle vynálezu provádí při teplotě v rozmezí od 75 do 100 °C.

Sůl amidu aminokyseliny a opticky aktivní karboxylové kyseliny se podle dalšího výhodného provedení postupu podle vynálezu zpracovává před oddělením z reakční směsi minerální kyselinou.

Do roztoku uvedeného vynálezu také náleží meziprodukty tohoto shora uvedeného postupu, přičemž konkrétními výhodnými meziprodukty tohoto postupu jsou LD-sůl nebo DL-sůl fenylglycinamidu a mandlové kyseliny, LD-sůl nebo DL-sůl p-hydroxyfenylglycinamidu a mandlové kyseliny, LL-sůl nebo DD-sůl methioninamidu a 2-pyrrolidinon-5-karboxylové kyseliny a LD-sůl nebo DL-sůl homofenylalaninamidu a L-Z-aspartové kyseliny.

Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží použití amidů aminokyselin připravených shora uvedeným postupem k přípravě aminokyselin.

Podle uvedeného vynálezu bylo zcela neočekávatelně zjištěno, že při tomto postupu, při kterém se vychází z amidů aminokyselin a z aldehydů, jestliže se nepoužije voda, respektive jestliže se do procesu nepřidává voda, potom se dosahuje velice špatné účinnosti (neboli výtěžku) reakce. I když postup podle vynálezu není možno omezovat na nějaká teoretická zdůvodnění, respektive teoretické zdůvodnění není pro prokázání účinku postupu podle vynálezu rozhodující, předpokládá se, že vzhledem k přítomnosti vody dochází k menšímu počtu vedlejších reakcí, takže jsou nižší ztráty. Například je možno uvést, že účinnost tohoto stejného postupu, při kterém se nepřidává do reakční směsi voda a při kterém se vychází z p-hydroxyfenylglycinamidu a benzaldehydu, je pouze

81,3 %, zatímco při stejném postupu, při kterém se používá pří-
davku jednoho ekvivalentu vody do reakční směsi, je účinnost
92,5 %. Jestliže se vychází z fenylglycinamidu a benzaldehydu,
potom je účinnost tohoto postupu 87,7 % (v postupu bez použití
vody) a 96,0 % (v procesu s přidavkem vody). Tato skutečnost tý-
kající se přidavku vody do uvedené reakční směsi je naprosto
překvapující, protože podle zkušeností z dosavadního stavu tech-
niky se předpokládalo, že přítomnost vody bude mít negativní úči-
nek na celkovou účinnost daného procesu, přičemž tato domněnka
vycházela z toho, že asymetrická transformace probíhá přes Schiff-
ovu bázi a tvorbu této Schiffovy báze je inhibována přítomností
vody. Kromě toho je třeba poznamenat, že se všeobecně předpoklá-
dalo podle dosavadního stavu techniky, že přítomnost vody má ne-
gativní účinek na ustavení rovnováhy při procesu tvorby Schiffovy
fáze.

Dále je nutno uvést, že vzhledem ke skutečnostem všeobecně
známým z dosavadního stavu techniky a týkajících se té skutečno-
sti, že voda zvyšuje rozpustnost diastereoisomerních solí, které
se získávají v pevné formě, se vyvozovalo, že v přítomnosti při-
dané vody je možno očekávat nižší výtěžky. Další negativní aspekt
týkající se přidávání vody se podle dosavadního stavu techniky
předpokládal z toho důvodu, že v mnoha případech se vytváří dvou-
fázový systém, který se těžko filtruje a promývá.

Přes tyto předsudky podle dosavadního stavu techniky bylo
podle vynálezu prokázáno, že přidávání vody má příznivý vliv na
provedení reakce.

Pro porovnání je možno například uvést, že z patentu Spojen-
ých států amerických č. 4 093 653 je znám postup přípravy opticky
aktivního fenylglycinamidu, při kterém se směs L-fenylglycin-
amidu a D-fenylglycinamidu zpracovává opticky aktivní kyselinou
v přítomnosti ketonu. Výtěžek tohoto postupu je ovšem nižší a po-
žadovaný reakční interval delší než je tomu při provádění postupu
podle uvedeného vynálezu.

V postupu podle uvedeného vynálezu se používají aldehydy,
přičemž těmito aldehydy jsou například aromatické aldehydy, jako
je například benzaldehyd, anisaldehyd, o-nitrobenzaldehyd,
p-nitrobenzaldehyd nebo m-nitrobenzaldehyd, dále o-chlorbenz-
aldehyd, p-chlorbenzaldehyd nebo m-chlorbenzaldehyd, nebo to mo-
hou být alifatické aldehydy, jako jsou například isobutyraldehyd
nebo isovaleraldehyd. Množství aldehydu, které se přidává do re-
akční směsi, se pohybuje v rozmezí od 0,5 do 4,0 ekvivalentů,
vztaženo na množství amidu aminokyseliny, přičemž ve výhodném
provedení se používá množství v rozmezí od 1 do 2 ekvivalentů.

Při provádění postupu podle uvedeného vynálezu je možno mí-
sto směsi amidů L-aminokyseliny a D-aminokyseliny a aldehydu po-
užít jako výchozí látky Schiffovy báze odvozené od amidů
L-aminokyseliny a D-aminokyseliny. V tomto případě není nezbytně
nutné přidávat aldehyd v nadbytku. Za účelem dosažení optimálního
výtěžku diastereoisomerní soli opticky aktivního amidu aminokyseliny
a opticky aktivní karboxylové kyseliny je výhodné použít přinej-
ménším ekvimolárního množství vody vzhledem k množství Schiffovy
báze. Použití menšího množství než je ekvimolární množství vody
se projeví v okamžitém proporciálním poklesu výtěžku. Například

je možno uvést, že při použití množství, které odpovídá 1,1 ekvivalentu vody při asymetrické transformaci Schiffovy báze tvořené fenyglycinamidem a benzaldehydem za použití opticky aktivní kyseliny mandlové se dosahuje výtěžku (neboli účinnosti procesu) asi 99,0 % přičemž v případě provedení stejného uvedeného postupu, ale bez použití vody, se dosáhne výtěžku (neboli účinnosti reakce) asi 45,7 %.

Vzhledem k tomu, že přídavek velkých množství vody vede v mnoha případech k velkému množství rozpuštěné diastereomerní soli, a tím k poklesu množství diastereomerní soli, která může být získána v pevné formě, není množství vody při praktickém provádění tohoto postupu podle uvedeného vynálezu veliké, například je možno uvést, že se používá při praktickém provedení tohoto postupu množství menší než 20 ekvivalentů vody vzhledem k množství amidu aminokyseliny nebo vzhledem k množství Schiffovy báze odvozené od tohoto amidu aminokyseliny. Optimální množství vody, které se používá v daném konkrétním provedení tohoto postupu podle vynálezu se může libovolně měnit, což závisí na vybraném amidu aminokyseliny, přičemž toto množství může každý odborník pracující v daném oboru lehce určit. V obvyklém provedení se množství použité vody pohybuje v rozmezí od 0,1 ekvivalentu do 4 ekvivalentů, vzhledem k množství amidu aminokyseliny nebo k množství Schiffovy báze odvozené od tohoto amidu aminokyseliny, přičemž ve výhodném provedení tohoto postupu podle vynálezu se používá množství v rozmezí od asi 0,5 ekvivalentu do 3 ekvivalentů vody.

Při provádění postupu podle vynálezu nehraje žádnou roli to, zda je voda přidávána k reakční směsi na počátku reakce nebo v průběhu procesu konverze. Tuto vodu je možno přidávat jakýmkoliv vhodným a přijatelným způsobem, například je možno tuto vodu přidávat jako ředidlo použitých reakčních složek nebo jako rozpouštědlo. Ve výhodném provedení tohoto postupu podle vynálezu se ale tato voda v dostatečném uvedeném množství přidává před provedením reakce.

Směsi amidů D-aminokyseliny a L-aminokyseliny je možno připravit všeobecně známým způsobem podle dosavadního stavu techniky, například reakcí odpovídající esteru s amoniakem.

Při provádění postupu podle uvedeného vynálezu se používají opticky aktivní karboxylové kyseliny. Obecně je možno uvést, že se používá takových kyselin, jejichž síla (čili hodnota pK_a) se pohybuje v rozmezí od 3 do 5. Množství opticky aktivní karboxylové kyseliny, která se použije v postupu podle uvedeného vynálezu, se pohybuje v širokém rozmezí, přičemž obecně je možno uvést, že toto množství leží v rozmezí od 0,9 do 1,2 ekvivalentů karboxylové kyseliny vztažené na množství amidu aminokyseliny. Ve výhodném provedení postupu podle vynálezu se používá ekvivalentního množství karboxylové kyseliny.

Výběr vhodné opticky aktivní karboxylové kyseliny se provede kromě jiného například podle specifického amidu aminokyseliny. Konkrétně je možno uvést, že teplota tání uvedené diastereoismerní soli by měla být dostatečně vysoká, což je požadováno z toho důvodu, aby bylo možno účinným způsobem provést krystalizaci. Kromě toho je nutno poznamenat, že by v rozpustnosti jednotlivých diastereoismerních solí v prakticky dostupných a používaných

rozpouštědlech měl být dostatečný rozdíl. Z technicko-ekonomického hlediska hraje pro výhodnost daného používaného roztoku také roli i krystalická forma oddělované pevné fáze, což souvisí se snadností provedení filtrace a vyčištění této pevné fáze promývací kapalinou. V případě fenylglycinamidu a p-hydroxyfenylglycinamidu je možno například dosáhnout dobrých výsledků za použití mandlové kyseliny a 2-pyrrolidon-5-karboxylové kyseliny. Kromě toho je třeba poznamenat, že tyto opticky aktivní karboxylové kyseliny je možno velice snadno a téměř kvantitativně získat postupem extrakce, přičemž se používá například methyl-t-butyletheru, methylisobutylketonu, ethylacetátu, butylacetátu a amylalkoholu, nebo za pomoci iontovýmenných látek. Při použití opticky aktivní mandlové kyseliny se dosáhne nejlepších výsledků pokud se tyto využití kyseliny a připravené krystalové formy.

Do rozsahu uvedeného vynálezu také náleží i nové meziprodukty tohoto procesu, jak již bylo shora uvedeno, to znamená diastereoismerní LD soli a DL soli L-mandlové kyseliny, respektive D-mandlové kyseliny, a D-fenylglycinamidu, respektive L-fenylglycinamidu, nebo p-hydroxyfenylglycinamidu, a DD-soli a LL-soli D-methioninamidu, respektive L-methioninamidu, a D-2-pyrrolidon-5-karboxylové kyseliny, respektive L-2-pyrrolidon-5-karboxylové kyseliny, a LD-soli a DL-soli L-homofenylalaminamidu, respektive D-homofenylalaninamidu a D-Z-aspartové kyseliny, respektive L-Z-aspartové kyseliny.

K provedení této shora uvedené asymetrické transformace se používají rozpouštědla, přičemž k tomuto účelu jsou vhodné například takové uhlovodíky, jako jsou cyklohexan, heptan a oktan, dále aromatické uhlovodíky, jako jsou například toluen, xylen a benzen, dále ethery, jako jsou například methyl-terc.-butylether, dioxan, tetrahydrofuran a anisol, dále estery, jako jsou například butylacetát a ethylacetát, dále ketony, jako jsou například aceton, butanon, methylisobutylketon, dále karboxylové kyseliny, aldehydy nebo směsi výše uvedených látek. Ze shora uvedeného je zřejmé, že pro provedení tohoto postupu podle vynálezu je třeba vybrat takové rozpouštědlo, které nevstupuje do irreversibilní chemické reakce s amidem aminokyseliny, s opticky aktivní karboxylovou kyselinou nebo s aldehydem.

Tlak, který se při provádění postupu podle uvedeného vynálezu používá, není důležitý, přičemž tato hodnota tlaku se pohybuje v rozmezí od 0,01 do 1 MPa. Ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu se tento postup provádí za atmosférického tlaku. Použitá teplota se pro tento postup podle vynálezu může pohybovat v širokých mezích, přičemž obvykle je vhodná teplota pohybující se v rozmezí od 70 do 120 °C. Reakční doba je v případě tohoto postupu podle vynálezu ve většině případů v rozmezí od 1 do 8 hodin, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu je tento interval v rozmezí od 1 do 4 hodin.

Koncentrace diastereoismerní soli se pohybuje v uvedené suspenzi v rozmezí od asi 5 do asi 30 % hmot. přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu je tato koncentrace v rozmezí od 10 do 20 % hmot.

Opticky aktivní amid aminokyseliny je možno získat z oddělené diastereoismerní soli rozpuštěním této soli ve směsi vody

a prakticky ekvimolárního množství minerální kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná nebo kyselina fosforečná, přičemž potom následuje extrakce opticky aktivní karboxylové kyseliny za použití extrakčního činidla. Tímto vhodným extrakčním činidlem jsou v daném případě například ethery, alkoholy, ketony nebo estery jako je například methyl-terc.-butylether, methylisobutylketon, ethylester kyseliny octové, butylester kyseliny octové nebo amylalkohol.

Takto získaný opticky aktivní amid aminokyseliny je možno převést na odpovídající aminokyselinu známým způsobem hydrolýzou za použití zředěné minerální kyseliny, která se použije v přebytku, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná nebo kyselina fosforečná. Tato hydrolýza se ve výhodném provedení podle vynálezu provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od 60 do 100 °C, zejména se provádí při teplotě pohybující se v rozmezí od 85 do 95 °C.

V obvyklém provedení postupu podle vynálezu se diastereo-isomerní sůl oddělí z reakční směsi před provedením hydrolýzy a dalším zpracováním. Ovšem velice dobrých výsledků se také dosáhne, jestliže se hydrolýza provádí před odfiltrováním diastereo-isomerní soli.

Příklady provedení vynálezu

Postup podle uvedeného vynálezu bude v dalším blíže objasněn pomocí následujících praktických příkladů provedení, které rozsah tohoto vynálezu nijak neomezuje. Každý z těchto postupů byl proveden pod atmosférou dusíku.

Pro analýzu získaných látek bylo použito metody chromatografie v tenké vrstvě (TLC) za použití: silikagelu jako nosičového materiálu, přičemž tímto silikagelem byl produkt Merck 60 F 254; jako detekční metody bylo použito metody UV (krátké vlny) a ninhydrin;

Tři eluáty získané při chromatografickém postupu v tenké vrstvě a objemové podíly, ve kterých byly použity, byly následující:

A CHCl_3 - CH_3OH - NH_4OH (25 % hmot.)

60 45 20

B sekundární butanol-kyselina mravenčí - voda

75 15 10

C n-butanol - kyselina octová - ethylacetát - voda

1 1 1 1

Selektivita, nebo enantiomerová čistota, byla definována následujícím způsobem:

$$\text{Selektivita} = 50 \% + \frac{50 \times [\alpha]_D^{20}}{\text{max. } [\alpha]_D^{20}} \quad \%$$

Hodnoty maximální specifické rotace u čtených amidů aminokyselin a/nebo jejich solí je možno nalézt v publikaci Greenstein a Winitz, Vol. 2, str. 1196 až 2000, a také tak v publikaci; Belstein, 14 III, str. 1189.

Hodnoty maximální specifické rotace u některých amidů aminokyselin a/nebo jejich solí je možno také nalézt v patentu spojených států amerických č. 4 847 412:

D-fenylglycinamid . HCl: $-100,8^\circ$ ($c=0,8$; voda),

D-homofenylalaninamid . $1/2 \text{ H}_2\text{SO}_4$: $-15,7^\circ$ ($c=1,0$; voda),

L-fenylalaninamid . $1/2 \text{ H}_2\text{SO}_4$: $+17,8^\circ$ ($c=1,0$; voda).

Z vlastních pozorování přihlašovatele uvedeného vynálezu byla zjištěna hodnota maximální specifické rotace u D-p-hydroxyfenylglycinamidu jako: $-121,5^\circ$ ($c=1,0$; 1,0 N kyselina octová).

Příklad 1

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla do reakční nádoby, která byla opatřena míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem, vložena směs obsahující 23,8 gramu (což odpovídá 0,10 molu) D-N-benzylidenfenylglycinamidu (selektivita : 99,5 %), dále 15,2 gramu (což odpovídá 0,10 molu) D,L-mandlové kyseliny, 200 mililitrů toluenu, 50 mililitrů ethylesteru kyseliny octové a 2,7 mililitru (což odpovídá 0,15 molu) vody, a tato směs byla potom promíchána po dobu 4 hodin při teplotě 85°C .

Po ochlazení této směsi na teplotu 25°C byl mandelát D,L-fenylglycinamidu zfiltrován a promyt na skleněném filtru 4×25 mililitru toluenu. Výtěžek chromatograficky čistého (chromatografická metoda v tenké vrstvě) mandlátu D,L-fenylglycinamidu odpovídal 29,9 gramu, což odpovídá účinnosti 99,1 %.

V dalším postupu byl potom 1,0 gram tohoto mandlátu D,L-fenylglycinamidu přidán do směsi 10 mililitrů vody a 10 mililitrů 12 N kyseliny chlorovodíkové. Takto vytvořený hydrochlorid D,L-fenylglycinamidu byl zfiltrován a promyt na skleněném filtru 4×5 mililitry acetonu. Výtěžek chromatograficky čistého (chromatografický postup v tenké vrstvě) hydrochloridu D,L-fenylglycinamidu byl podle tohoto provedení 0,57 gramu (což odpovídá účinnosti 92,3 %). Hodnota specifické rotace takto získaného hydrochloridu D,L-fenylglycinamidu byla následující:

$$[\alpha]_D^{20} = -0,6^\circ \quad (c = 0,8; \text{voda}).$$

Selektivita byla: 50, 3 % D-enantiomeru.

Porovnávací příklad A

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl opakován postup podle příkladu 1 s tím rozdílem, že nebyla přidána voda. Podle tohoto provedení byl získán mandlát D,L-fenylglycinamidu

v účinnosti 40,4 % (12,2 gramu). Hodnota specifické rotace takto získaného hydrochloridu D,L-fenylglycinamidu byla následující:

$$[\alpha]_D^{20} = -0,3^\circ \quad (c = 0,8; \text{voda}).$$

Selektivita byla : 50,1 % D-enantiomeru.

Příklady 2 - 8

Podle těchto provedení byl opakován postup podle příkladu 1 pro různé amidy nebo Schiffovy báze (SB). Jako rozpouštědla bylo použito směsi toluenu (t) a ethylesteru kyseliny octové (e), přičemž objemový poměr (t/e) těchto látek je uveden v následující tabulce č. 1. Jako aldehydu bylo použito benzaldehydu. Výchozí látky, přidávané látky a jejich množství, a také tak i dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce č. 1.

Tabulka č. 1

Příklad	Rozpouštědlo	Výchozí látka	Voda (ekviv.)	Aldehyd (ekviv.)	Suspenze (konc.) (%)	Teplota (°C)	Reakční doba (hodiny)	Účinnost (%)	Selektivita (%)
2	t/e = 4/1	SB, L-valinamid	1,5	0	10	85	3	96,6	96,1
3	t/e = 4/1	SB, D-leucinamid	1,5	0	11	85	3	95,4	85,8
4	t/e = 4/1	SB, D-homofenyl- alaninamid	1,5	0	13	85	3	88,2	72,9
5	t/e = 3/1	SB, D-methionin- amid	1,5	0	7	80	3	82,0	67,6
6	t/e = 4/1	SB, D-fenyl - glycinamid	1,5	0	12	85	3	98,7	51,2
7	t/e = 4/1	D-p-hydroxy- fenylglycin- amid	2,5	1	13	85	3	97,5	61,7
8	t/e = 4/1	SB, L-fenyl- alaninamid	1,5	0	13	85	3	92,4	59,3

Příklady 9 - 13

Porovnávací příklad B

Při provádění těchto postupů bylo postupováno stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž opticky aktivní fenylglycinamid nebo odpovídající báze odvozená od této sloučeniny (selektivita při t = 0 : 100 %) byla racemizována v různých směsích kyseliny

octové, benzaldehydu a vody jako rozpouštědla. Složení rozpouštědla a výsledky získané při dané reakční době (t , minuty) jsou uvedeny v následující tabulce č. 2.

Při vyšších teplotách a při přebytku karboxylové kyseliny se postup racemizace významně urychlí. V případě nepřítomnosti benzaldehydu racemizace neproběhne.

Tabulka č. 2

Příklad	Rozpouštědlo	Výchozí látka	Podíl PGA (%)	a.e. (ekv.)	Voda (ekv.)	BA (ekv.)	Teplota (°C)	$[\alpha]_{t=0}$	t (min.)	$[\alpha]_{t=t}$	Selektivita (%)
9	a/w = 99/1	D-SB-PGA	4,0	95	3,0	0	25	-2,661°	90	-0,166°	53,1
B	a/w = 99/1	D-PGA	2,5	95	3,0	0	25	-4,075°	30	-4,055°	99,8
10	BA	D-PGA	3,6	1	1,5	66,6	25	-0,555°	45	-0,548°	99,4
11	BA	D-PGA	3,6	1	1,5	66,6	80	-0,555°	20	-0,225°	70,3
12	BA	D-PGA	2,8	22	2,0	66,6	25	-0,375	90	-0,240°	82,0
									150	-0,175°	73,3

Použité zkratky:

a/w = kyselina octová/voda, objemový podíl ve směsi kyselina octová/voda

BA = benzaldehyd

a.e. = kyselina octová

SB-PGA = Schiffova báze odvozená od fenylglycinamidu a benzaldehydu

V uvedené tabulce č. 2 je prokázáno, že přítomnost aldehydu, jako takového nebo ve formě Schiffovy báze, je nutná k provedení racemizace. Dále je v této tabulce ukázán vliv teploty na rychlost racemizační reakce.

Příklady 13 - 19

Podle tohoto provedení byla Schiffova báze (SB) odvozená od různých amidů aminokyseliny (selektivita při $t = 0 : 100 \%$), jak je uvedeno v následující tabulce č. 3, racemizována ve formě roztoku o koncentraci 2 % hmot. při teplotě 25 °C stejným způsobem jako v příkladu 1. Jako rozpouštědlo byla použita směs kyseliny octové a vody v poměru 99/1.

V následující tabulce č. 3 jsou také uvedeny úhel rotace $[\alpha]_t$ a selektivita (sel.) po 30 minutách a po asi 1 200 minutách.

Také z těchto výsledků je patrné, že při nízké teplotě racemizace probíhá racemizace relativně velmi rychle.

Tabulka č. 3

Příklad	SB	$[\alpha]_{t=0}$	t	$[\alpha]_{t=t}$	sel.(%)
13	D-leucinamid	-0,525°	30	-0,492°	96,9
			1 210	-0,341°	82,5
14	L-alaninamid	+1,970°	30	+1,450°	86,9
			1 200	+0,066°	51,7
15	D-o-chlorfenyl- nylglycinamid	-0,730°	30	-0,500°	84,2
			1 150	-0,007°	50,5
16	D-homogenyl- alaninamid	-0,095°	30	-0,063°	83,2
			1 140	-0,050°	76,3
17	L-methionin- amid	-0,190°	30	-0,078°	70,5
			1 100	0,000	50,0
18	D-fenylalamin- amid	+2,160°	30	+1,790°	91,4
			1 080	+0,327°	57,6
19	D-fenylglycin- amid	-1,626°	30	-1,140°	85,1
			1 070	0,000	50,0

Příklad 20

Podle tohoto příkladu byla prováděna asymetrická transformace D,L-fenylglycinamidu kyselinou mandlovou (racemizace in situ).

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byla do reakční nádoby, která byla opatřena míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem, vložena směs obsahující 15,0 gramů (což odpovídá 0,10 molu) D,L-fenylglycinamidu, 15,2 gramu (což odpovídá 0,10 molu) kyseliny mandlové, 230 mililitrů rozpouštědla, přičemž tímto rozpouštědlem byla směs ethylesteru kyseliny octové a toluenu o objemovém podílu složek 1:3, dále 20,4 gramu anisaldehydu (což odpovídá 0,15 molu) a 1,8 gramu (což odpovídá 0,10 molu) vody, přičemž tato směs byla promíchávána po dobu 3,5 hodiny při teplotě 84 °C.

Po ochlazení takto získané reakční směsi na 20 °C (což bylo provedeno v intervalu 0,5 hodiny) byla získána diastereoisomerní sůl L-fenylglycinamidu a D-mandlové kyseliny (to znamená LD-sůl), která byla přefiltrována a promyta na skleněném filtru 4 x 25 mililitry toluenu. Výtěžek chromatograficky čisté (chromatografický postup v tenké vrstvě) LD-soli po osušení činil 29,2 gramu, což odpovídalo účinnosti reakce 96,7 %.

Hodnota specifické rotace opticky čisté LD-soli (po rekrytalizaci) je následující:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4,0^{\circ} \quad (c = 1,0, \text{ voda}).$$

Z takto získané diastereoisomerní LD-soli byl 1 gram suspendován v 10 mililitrech vody, přičemž potom bylo přidáno 10 mililitrů 12 N kyseliny chlorovodíkové za míchání. Tímto způsobem byl zís-

kán krystalický hydrochlorid L-fenylglycinamidu, přičemž tato krystalická hmota byla zfiltrována a promyta 4 x 10 mililitry acetonu na skleněném filtru. Hodnota specifické rotace takto získaného chromatograficky čistého (chromatografický postup v tenké vrstvě) hydrochloridu L-fenylglycinamidu byla následující:

$$[\alpha]^{20}_D = +102,1^\circ \quad (c=0,8; \text{voda})$$

výtěžek = 0,55 gramu; účinnost reakce = 88,7 %.
Selektivita, to znamená optická čistota hydrochloridové soli fenylglycinamidu byla 99,8 %.

Příklad 21

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupovalo stejným způsobem jako v příkladu 20, přičemž byly přidány 2 ekvivalenty isobutyraldehydu k reakční směsi podle tohoto provedení, a dále použitým rozpouštědlem byla směs ethylesteru kyseliny octové a toluenu v poměru 1/4. Míchání reakční směsi bylo prováděno po dobu 3 hodin při teplotě 80 °C. Účinnost reakce byla nyní 92,4 %; selektivita byla 99,8 %.

Příklad 22

Podle tohoto příkladu byla provedena asymetrická transformace D,L-p-hydroxyfenylglycinamidu za pomoci kyseliny L-mandlové (racemizace in situ).

Při provádění tohoto postupu byla do reakční nádoby opatřené míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem, vložena směs obsahující 8,3 gramu (což odpovídá 0,05 molu) D,L-p-hydroxyfenylglycinamidu, 7,6 gramu (což odpovídá 0,05 molu) L-mandlové kyseliny, 125 mililitrů toluenu, 25 mililitrů dioxanu, 14,1 gramu (což odpovídá 0,1 molu) o-chlorbenzaldehydu a 0,9 gramu (což odpovídá 0,05 molu) vody, přičemž tato směs byla promíchávána po dobu 2,5 hodiny při teplotě 86 °C.

Po ochlazení této směsi na 30 °C (což probíhalo po dobu 3/4 hodiny) byla získána diastereoisomerní sůl D-p-hydroxyfenylglycinamidu a L-mandlové kyseliny (neboli DL-sůl), která byla zfiltrována a promyta na skleněném filtru 5 x 20 mililitry ethylesteru kyseliny octové. Výtěžek chromatograficky čistého (chromatografický postup v tenké vrstvě) DL-soli odpovídal 14,4 gramu, což znamená účinnost postupu 90,3 %. Hodnota specifické rotace opticky čistého DL-soli (po rekrytalování) byla následující:

$$[\alpha]^{20}_D = -8,1^\circ \quad (c = 1,0; \text{voda}).$$

Potom bylo 1,6 gramu této DL-soli rozpuštěno ve 20 mililitrech vody při teplotě 50 °C, přičemž potom byl přidán 1 mililiter amoniaku o koncentraci 25 % hmot. na míchání. Potom byla směs ochlazená na 20 °C, přičemž byly získány krystaly výsledného D-p-hydroxyfenylglycinamidu, které byly odfiltrovány a promyty 3 x 10 mililitry vody a 3 x 10 mililitry methanolu. Hodnota specifické rotace tohoto chromatograficky čistého (chromatografický postup v tenké vrstvě) D-p-hydroxyfenylglycinamidu byla:

$[\alpha]^{20}_D = -121^\circ$ ($c = 1,0$; $0,1$ N kyselina octová);

výtěžek = $0,8$ gramu; účinnost = $95,8$ %.

Procentuální podíl D-enantiomeru byl $99,8$ %.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin, jako je například fenylglycinamid, hydroxyfenylglycinamid, methioninamid a homofenylalaninamid, při kterém se

- směs amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin v přítomnosti aldehydu ze skupiny aromatických aldehydů a alifatických aldehydů,
- nebo směs Schiffových bází odpovídajících amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin a 1 ekvivalentu vody, vztaženo na množství Schiffovy báze,

v přítomnosti vhodného rozpouštědla převede zcela nebo zčásti za pomoci opticky aktivní karboxylové kyseliny s hodnotou pK_a v rozmezí od 3 do 5 na sůl amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny a část sestávající hlavně z jednoho z diastereomerů této soli se z takto získané reakční směsi oddělí,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se do reakční směsi přidává nadekvivalentní množství vody v případě, že se použije Schiffovy báze nebo $0,1$ až 4 ekvivalenty vody, vztaženo na množství amidu aminokyseliny, v případě, že se použije tato výchozí látka.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se voda přidává na počátku reakce.

3. Způsob podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným amidem aminokyseliny je fenylglycinamid.

4. Způsob podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným amidem aminokyseliny je p-hydroxyfenylglycinamid

5. Způsob podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným amidem aminokyseliny je methioninamid.

6. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako opticky aktivní karboxylové kyseliny se použije kyseliny L-mandlové nebo D-mandlové.

7. Způsob podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako opticky aktivní karboxylové kyseliny se použije kyseliny 2-pyrrolidon-5-karboxylové.

8. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedená karboxylová kyselina použije

v ekvimolárním množství vzhledem k množství amidu aminokyseliny nebo odpovídající Schiffovy báze.

9. Způsob podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se uvedená reakce provádí při teplotě v rozmezí od 75 do 100 °C.
10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sůl amidu aminokyseliny a opticky aktivní karboxylové kyseliny zpracovává před oddělením z reakční směsi minerální kyselinou.
11. LD-sůl nebo DL-sůl fenylglycinamidu a mandlové kyseliny jako meziprodukt postupu přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin podle nároku 1.
12. LD-sůl nebo DL-sůl p-hydroxyfenylglycinamidu a mandlové kyseliny jako meziprodukt postupu přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin podle nároku 1.
13. LL-sůl nebo DD-sůl methioninamidu a 2-pyrrolidinon-5-karboxylové kyseliny jako meziprodukt postupu přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin podle nároku 1.
14. LD-sůl nebo DL-sůl homofenylalaninamidu a opticky aktivní Z-aspartové kyseliny jako meziprodukt postupu přípravy opticky aktivních amidů aminokyselin podle nároku 1.
15. Použití amidů aminokyselin připravených ze směsi amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin v přítomnosti aldehydu ze skupiny aromatických aldehydů a alifatických aldehydů, nebo ze směsi Schiffovýchází odpovídajících amidů L-aminokyselin a D-aminokyselin a 1 ekvivalentu vody, vztaženo na množství Schiffovy báze, které se převedou v přítomnosti vhodného rozpouštědla zcela nebo zčásti za pomoci opticky aktivní karboxylové kyseliny s hodnotou pKa v rozmezí od 3 do 5 na sůl amidu aminokyseliny a karboxylové kyseliny a část sestávající hlavně z jednoho z diastereomerů této soli se z takto získané reakční směsi oddělí, přičemž se do reakční směsi přidává nadekvivalentní množství vody v případě, že se použije Schiffovy báze nebo 0,1 až 4 ekvivalenty vody, vztaženo na množství amidu aminokyseliny, v případě, že se použije tato výchozí látka k přípravě aminokyselin.

Konec dokumentu
