

公告本

293012

申請日期	84. 3. 10
案 號	8410 2260
類 別	C07F 9/30

293012

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

(84102260)

發 明 專 利 說 明 書  
~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	一種藉由外消旋物離析法以製備[L]-或[D]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸及其鹽類的方法
	英 文	Process for preparing [L]- or [D]-homoalanin-4-yl-(methyl)phosphinic acid and salts thereof by racemate resolution
二、發明 人	姓 名	1. 柯哈德 (Harald KNORR) 2. 史康特 (Günter SCHLEGEL) 3. 施赫伯 (Herbert STARK)
	國 籍	1.~3. 皆德國
住、居所	1. 德國法蘭克福城倫特街5號 Rauenthaler Weg 5, D-60529 Frankfurt, Germany	
	2. 德國林德區費德格街18號 Feldbergstraße 18, D-65835 Liederbach, Germany	
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商赫斯脫-雷林有限公司 Hoechst-Schering AgrEvo GmbH
	國 籍	德國
住、居所 (事務所)	德國柏林D-13509 D-13509 Berlin, Federal Republic of Germany	
	代 表 人 姓 名	陶烏克(Dr. Ulrich Tergau) 陸約根(Jürgen Lutz)

裝 訂 線

至本局中區票區司員工肖費全作土印製

293012

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：  
 1994年3月4日 案號：P 44 07 197.3

· 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

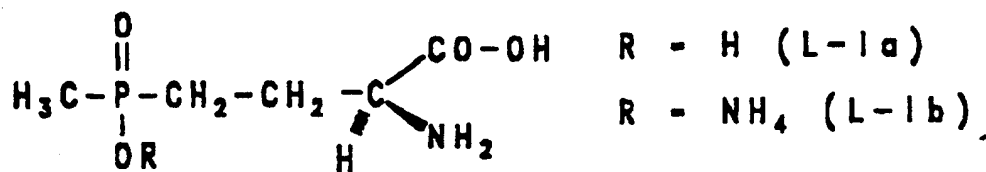
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

[DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸(DL-Ia)及其銨鹽(DL-Ib)為具殺草活性之胺基酸衍生物(DE-A-27 17 440)。此種胺基酸衍生物，呈L-型者(L-Ia或L-Ib)具有活性，而其呈D-型之鏡像物幾乎不具活性(DE-A-2856260)。



為了能使用純的活性物質，已發展出一種製備[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸及其銨鹽的特殊方法。

依DE-A-3 920 570與DE-A-3 923 650之說明，L-型者可利用酵素轉胺基作用製取。然而，處理轉胺基作用溶液相當費事；此外，會生成大量的鹽。

依EP-A-224 880，製取純態的L-型，可由[D]-纈胺酸開始，經許多步驟，令[R]-3-異丙基-2,5-二烷氧基-3,6-二氫吡嗪類行關鍵性的鏡像選擇性烷基化反應而製得；然而，應用在工業化生產之缺點為，雜環性中間物之取得不易且需用到有機金屬試劑。

此外，L-型物可製自，將N-經取代的2-胺基-4-[(甲基)(羥基)-次膦酸基]丁二酸類進行不對稱的氫化反應而得(EP-A-238954)。

同樣地有可能由L-乙烯甘胺酸或(經取代的)L-4-乙烯-1,3-噁唑啉-5-酮類開始與甲基亞磷酸單酯類製備(L-Ia)(EP-A-546566與EP-A-346658)；然而，其對掌性的前趨物

## 五、發明說明(2)

也不容易得到。

此外，使用甲基亞磷酸二酯類的方法也是已知者(EP-A-508298與EP-A-530506)；然而，所需的亞磷組份沒法大量獲得，以致於無法大量生產。

目前為止，尚無藉“傳統的”沈澱方法，利用非鏡像性鹽類的溶解度差異，實際將外消旋混合物[DL-Ia]解析成純態鏡像立體異構物的方法被發表過。其中的某些步驟可藉助於已被揭露的供分離結構相異的胺基酸類而用之對掌性化合物，經由非鏡像性鹽類而予分離。尤其有趣的是，製法中，所要的鏡像立體異構物的非鏡像性鹽之沈澱是與不想要的鏡像立體異構物的外消旋化作用混合著進行。

例如，Bull. Chim. Soc. Jap. 56 (1983) 3744-3747 裡揭露，藉[d]-樟腦-10-磺酸為形成鹽者，在醋酸存在下並以水楊醛為外消旋化試劑之助下，由[DL]-苯基甘胺酸可製得[D]-苯基甘胺酸，收率68%，光學純度為95.9%。

Shiraiwa 等人在 Chem. Lett. 1990, 223 et seq. 裡揭示一種製法，利用在丁酸中的[1]-樟腦磺酸，不需添加醛類或酮類下，由N-甲基-[DL]-2-苯基甘胺酸製備N-甲基-[D]-2-苯基甘胺酸。此情形下，D-胺基酸的鹽是在L-胺基酸進行外消旋化時發生沈澱。接著使用三乙基胺，從其非鏡像性鹽釋出D-胺基胺，產率為71-77%。

US-A-4 647 692 揭示，4-羥基苯基甘胺酸與3,4-二羥基苯基甘胺酸等胺基酸之外消旋物解析法，使用(+)-3-溴樟腦-10-磺酸，在酮類與如乙酸之有機酸存在下，進行沈

### 五、發明說明(3)

澱而得。此法也被推薦供為DL-Ia進行外消旋物解析之一般方法。

也有與上述混合了外消旋物解析法與非正確的鏡像立體異構物的外消旋化作用之沈澱法不相關的報告，則僅述及外消旋化之方法：

J. Org. Chem. 48 (1983) 843-846 提到在乙酸中或其他有機羧酸中，於催化劑量的脂族或芳族醛類存在下進行D-胺基酸類之外消旋化作用。

US-A-3213106揭示，在不添加強鹼或強酸的水中，於150-250℃的溫度下，將光學活性的胺基酸類進行外消旋化之方法；此外，依JP-42-13445之說明，胺基酸類可於水及脂族醛存在下以金屬離子催化被外消旋化。後者的外消旋化法之缺點為，在所述溫度下，胺基酸會部分被分解或其轉化速率相當慢。

應用上述的沈澱法，使用d-或l-樟腦磺酸或其衍生物以分離[DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸之方法是不實際的。例如，它無法分出[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸與[d]-3-溴樟腦-10-磺酸之非鏡像性鹽，由後面的對照實例部分的對照實例A)與B)可清楚看出。

本發明的目的因此為尋出一種可大規模進行外消旋物解析的方法，且其能實質避免上述的缺點。

本發明相關於一種從外消旋性[DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸(DL酸)或其鹽類，製備[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸(L酸)及其鹽類或[D]-高丙胺酸-4-基(甲基)次

修正 85. 2. 05  
本 年 月 日  
補充

## 五、發明說明 ( 4 )

膦酸 (D酸) 及其鹽類的方法，其包括

- a) 以對掌性的鹽基物作用DL酸或其鹽類，
- b) 令此L酸或D酸的鹽與對掌性鹽基物的鹽，從溶於水溶性之或水溶性-有機之溶劑的D酸、L酸與對掌性鹽基物之非對映立體異構性鹽類所成之混合物溶液中析出結晶，其中此D酸的鹽或L酸的鹽，個別要比其L酸的鹽或D酸的鹽有較高的溶解性 (外消旋物離析法) 及
- c) 如要製備游離態的L酸或D酸，可以酸中和所得的鹽，或者若是要製備不同於步驟b)所得的鹽時，可使之進行置換反應。

依本發明製備 [L]-高丙胺酸-4-基 (甲基) 次膦酸 (L酸) 及其鹽類是使用對掌性鹽基物進行，較好為生物鹼類，例如奎寧，辛可寧啉與番木鱉鹼。使用奎寧尤其有利。

所述對掌性鹽基物的鏡像物，例如喹啉啉與辛可寧，適於製備 [D]-高丙胺酸-4-基 (甲基) 次膦酸。

由於L酸有較高的經濟效益，下面所述方法均以製備L酸舉例。使用鏡像性對掌性鹽基物同樣地可依此法製備得D酸。

為減少 [L] 型非鏡像立體異構性鹽類在純水中的溶解度，可以使用由水與有機溶劑所成之混合溶劑，此有機溶劑在所用的混合比例下可與水互混。適當的此種水溶性-有機性溶劑混合物為，例如，選自以下的有機溶劑：醇類，例如，甲醇，乙醇，正丙醇，異丙醇，正丁醇，異丁醇，第二丁醇與特丁醇；酮類，例如，丙酮，甲基乙基酮，甲基異

## 五、發明說明(5)

丁基酮及N-甲基吡咯烷酮，及所述溶劑之混合物。也可使用少量的溶劑，即高濃縮的溶液，僅使用水為單一溶劑。

使用異丙醇或特丁醇配合水尤其有利。

最適當的結晶溫度要視對掌性鹽基物、溶劑、鹽之濃度、對掌性鹽基物與結晶速率而定。習慣上，結晶的溫度選在1-100℃，較好為0-85℃，特別是於15-75℃下。適當且較佳的溶劑由水及醇類組成，例如，比例為20:80至90:10的特丁醇:水，較好為50:50至85:15，尤其是70:30至85:15者，或是使用比例為20:80至90:10之異丙醇:水，較好為50:50至90:10，尤其是70:30至85:15者。後面的比例量較好在0-85℃的溫度下進行，特別是15-75℃。

從非鏡像性晶體釋出酸(L-Ia)的方法，可依習用方法進行，例如，於適當的溶劑中，以有機或無機酸進行中和。使置換成另種鹽類可藉與過量含所要陽離子之無機鹼作用而得，或若選擇欲製取經取代的(L-Ia)之銨鹽時，可使之與有機鹼(例如胺鹽基物)或氨作用。製備(L-Ib)之銨鹽，其為一種很好的殺草劑，使用氨進行交換反應較佳。與氨的反應，例如，可將晶體溶解在適當的溶劑(例如甲醇)裡，再過量通入氨氣或加入含氨的溶液至溶劑裡，例如甲醇，將銨鹽(L-Ib)沈澱出來。含對掌性鹽基物之母液可被加回下一批次。

於本發明的一種較佳製法裡，不想要的D異構物(D-Ia)或其鹽，例如(D-Ia)與對掌性鹽基物所成之鹽，被外消旋化，所得的外消旋化合物(DL-Ia)或其鹽，再被用來進行

## 五、發明說明 (6)

本發明的外消旋物解析。

原則上適於供(D-Ia)的外消旋化作用之方法為那些其胺基酸類也可被外消旋化者。例如，上面已提過的參考資料，Bull. Chim. Soc. Jap. 56 (1983) 3744-3747, Chem. Lett. 1990, 233 et seq. and J. Org. Chem. 48 (1983) 843-846 揭示藉在有機酸類中的醛將具光學活性的胺基酸類進行催化性外消旋化作用。

外消旋化反應可分開進行或與外消旋物解析一起進行：

- a) 於分出L異構物的鹽結晶後，進行D異構物的外消旋化作用的適當方法為上面所提之方法(也請參見後面對照實例中之實例C)。不談此種製法裡，需分開進行外消旋化之額外步驟，所知方法尚有其他缺點，例如，外消旋化反應需於酸存在下進行。在此種製法裡添加有機酸有相當不利的技術缺點，若使用已知方法使D異構物的鹽與對掌性鹽基物的鹽進行外消旋化反應時，會於母液中發生結晶階段。也因為添加酸，而使，例如溶劑有所改變，使得經外消旋化反應後的溶液不能在不改變結晶條件下，直接用於下一步的結晶批次裡。
- b) 此外，如果依本發明之方法，要使D異構物的外消旋化反應在相同反應混合物裡，於L異構物與對掌性鹽基物的鹽產生結晶的同時進行的話，已知的外消旋化反應法不再能被應用或無法進行工業化生產，由後面的對照實例D)可清楚看出。雖然(D-Ia)與對掌性鹽基物(本例中為奎寧)的非鏡像性鹽可順利地於乙酸中，水楊醛



## 五、發明說明(7)

存在下製取(對照實例C), 卻不可能於乙酸介質中結晶出(L-Ia)之非鏡像性鹽(對照實例D)。

於已知的外消旋化方法裡必需加入有機酸類之上述理由, 使用本發明的較佳的混合結晶法可予避免。在已知的醛存在下的外消旋化反應法, 通常在沒有添加酸類下不發生, 即, 以醛類在中性或弱鹼性或甚至弱酸性水溶液介質中進行外消旋化反應的話。

令人意外的是, 本發明的實驗證明, 當使用某類的醛類時, 甚至是於這類介質中也可發生外消旋化反應。

本發明因此也為一種新穎的方法, 可使具光學活性的胺基酸類, 較好為具式(D-Ia)之胺基酸類及其衍生物, 發生外消旋化反應, 其包括, 在水溶性之或水溶性-有機之介質中, 在六元的(雜)芳族醛類存在下反應, 其中此醛類在相對於醛基的第2位置上帶有羥基, 在相對於醛基的第3或5位置上帶有會吸引電子之基團, 例如,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$  與  $\text{SO}_3\text{H}$ , 特別是 $\text{NO}_2$ , 其他位置也可帶適當取代基。

依本發明的外消旋化反應, 不需添加無機或有機酸類以使其發生反應。於中性或弱鹼性或弱酸性介質中, 例如4至9之pH, 特別是5至8之pH, 即可發生外消旋化反應。

外消旋化反應通常於0-120°C, 較好於30-85°C, 尤其是35-75°C的溫度下進行, 視所用的醛類之反應性而定。

供進行外消旋化反應之較佳醛類為水楊醛類, 其苯環上於相對的第3或5位置上帶有吸引電子之基, 例如硝基, 且於其他位置可適當另帶其他取代基, 例如5-硝基水楊醛或

## 五、發明說明 ( 8 )

3,5-二硝基水楊醛。

也有可能，例如，使用同類的雜芳族醛類取代芳族醛類。例如使用吡啶醛類，例如，吡哆，視取代模式，也可固定化於無機的或有機的支撐物上。

適當的胺基酸類為習用的具光學活性的胺基酸類或其鹽類，例如D-或L-丙胺酸，經取代的D-或L-丙胺酸類，經取代的甘胺酸類，例如苯基甘胺酸或羥基苯基甘胺酸，與D-或L-白胺酸等，與胺基酸衍生物類，例如(D-或L-Ia)。

醛類的用量範圍很廣，其可進行預備實驗而被很快定出其最適量。醛類的用量較好少於胺基酸或其鹽之化學計量，最好使用催化劑量。習慣上，相對於每莫耳的胺基酸或其鹽，使用0.01至0.1莫耳之醛。如果用量過少，則轉化得相當慢，不符實際。用量過多，則會防礙混合物的下一步加工處理，從經濟效益上而言也沒必要。

本發明的外消旋化反應最大的優點為，其可於比預期上更低的溫度下進行。此轉化反應不僅可於強酸性介質中，在80-150°C下反應，也可於低於80°C，較好為35-75°C，特別是40-70°C的溫度下發生。相對於所提的傳統方法，如此低的溫度下，以對掌性鹽基物將(DL-Ia)進行外消旋物解析，有可能一方面使其發生(L-Ia)與對掌性鹽基物所成鹽析出結晶，同時在同一混合物中進行(D-Ia)鹽之外消旋化反應。

依本發明進行的外消旋物解析與依本發明的酸(D-Ia)或其鹽的外消旋化反應之各種可能性被說明如下。

## 五、發明說明（9）

一種可能性包括，於步驟b)進行結晶作用後，加熱母液，此時的母液主要含有(D-Ia)的非鏡像性鹽及殘存的(L-Ia)的非鏡像性鹽，在所述醛類之一存在下，於0-120℃，較好30-85℃，特別是35-75℃的溫度下進行外消旋化反應。外消旋化的胺基酸與對掌性的鹽基物的鹽，可再被直接加回，即，不需再處理也不需改變溶劑，即加回至下一批結晶批次裡。

以批次法或連續法，由(DL-Ib)的銨鹽開始，製備(L-Ib)的銨鹽，其混合的程序(變法1)包括，例如，

- (1) 在水與可溶解[DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸銨之有機溶劑的混合溶劑裡，令[DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸銨與對掌性鹽基物作用，除去產生的氨，再
- (2) 於0-85℃的溫度下，令[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸與對掌性鹽基物所成的非鏡像性鹽從水與有機溶劑的混合溶劑中析出結晶，將之分離出來，例如，以吸引過濾法進行，接著
- (3) 將分出結晶的母液加熱，母液中主要含有另種的[D]-胺基酸之非鏡像性鹽及殘存的[L]-胺基酸的非鏡像性鹽，在一種(雜)芳族的醛存在下，於20-120℃下使之反應，並於其經外消旋化反應後，將所得溶液加至下一批欲行結晶之批次(2)裡，並
- (4) 在水與有機溶劑的混合液或於有機溶劑本身中，令步驟(2)所得的[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸與

## 五、發明說明 (10)

對掌性鹽基物所成的非鏡像性鹽與氨反應，其間，可沈澱出[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸(L-Ib)，分離此種(L-Ib)之銨鹽，例如，利用吸引過濾法，將母液，其主要含有對掌性鹽基物，加回下一批次之步驟(1)。混合步驟裡，於各特定步驟調適最佳的溫度相當重要。步驟(1)的有利溫度為20-100°C，步驟(2)需於0-85°C，較好於15-75°C下進行較有利。步驟(3)的溫度，應使適於醛之反應性。步驟(4)的溫度較好為0-60°C。

於另種可能性，其為特佳的方法，外消旋化的反應是與進行(L-Ia)的非鏡像性鹽之結晶作用，在同一階段進行。結晶作用的溶劑與與溫度條件必然需與供進行外消旋化反應者相同；這限制了外消旋化法之選擇，且於所提與醛類進行外消旋化反應的情形，需選擇可能的醛類。如前面所提過者，此種混合方法不適用於使用傳統的有酸存在與醛類反應之方法，但可使用本發明的方法，使用不需添加酸類之特別的醛類進行。

此種有創意的變法包括，將溶解於水溶性之或水溶性-有機之溶劑的D酸與L酸之非鏡像性鹽類與對掌性鹽基物之鹽所成的混合物，其中的D酸之鹽要比L酸之鹽的溶解度較高，於0-85°C的溫度，較好為30-85°C的溫度，於某種醛存在下反應，溫度被設定至足夠低使L酸與對掌性鹽基物的鹽能同時自溶液中析出。

原則上利用此種較佳的混合方法(外消旋物解析及外消

85. 2. 05  
A7 正  
B7 補充  
本 年 月 日

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

### 五、發明說明 ( II. )

旋化作用)，有可能達到使(DL-Ia)100%轉化成(L-Ia)。適於此較佳方法者為上述的對掌性鹽基物與六元的(雜)芳族醛類，此醛類在相對於醛基的第2位置帶有羥基，在相對於醛基的第3或5位置帶有會吸引電子之基，特別是所述及之鹼類與醛類為較佳者。

以批次法或連續法，由(DL-Ib)的銨鹽開始，製備(L-Ib)的銨鹽，其較佳的混合程序(變法2)包括，例如，

- (1') 在水與可溶解[DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸銨之有機溶劑的混合溶劑裡，令[DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸銨與對掌性鹽基物作用，除去產生的氨，然後
- (2') 於0-85°C，較好為30-85°C的溫度下，在水與有機溶劑的溶劑混合物中，同時，令[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸與對掌性鹽基物所成的非鏡像性鹽析出結晶，分離出晶體，例如使用吸引過濾法，並將母液加回下一批次之步驟(2')，並且
- (3') 將步驟(2')溶解於水與有機溶劑或僅在有機溶劑裡的[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸與對掌性鹽基物所成的非鏡像性鹽與氨反應，再吸引過濾出經沈澱的[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸銨，將母液送回下一批次的步驟(1')中，母液中主要含有對掌性的鹽基物。

要使製法成功，調適各步驟於最適當的溫度相當重要。步驟(1')與(3')實質上相關於上述混合方法(變法1)之步

## 五、發明說明 (12)

驟(1)與(4)。步驟(1')較好於20-100℃的溫度下進行，步驟(2')選擇的溫度應使(L-Ia)的非鏡像性鹽能析出結晶，但不想要的(D-Ia)仍能足夠快速進行外消旋化反應者。步驟(3')較好於0-60℃下進行。

以圖示做變法1與變法2之比較，以(L-Ib)的外消旋物解析法為例，變法2可節省程序步驟(見表 1)：

表 1

編號	變法 1	變法 2
(1)	(DL-Ib) + 對掌性鹽基物	(DL-Ib) + 對掌性鹽基物
(2)	除去氨，適當改變溶劑	除去氨，適當改變溶劑
(3)	進行結晶(外消旋物解析)	進行結晶(外消旋物解析) 並與醛反應
(4)	過濾	過濾，母液送回(3)
(5)	溶解晶體並與NH <sub>3</sub> 反應	溶解晶體並與NH <sub>3</sub> 反應
(6)	濾出產品(L-Ib)，母液送回(1)	濾出產品(L-Ib)，母液送回(1)
(7)	將得自(4)之母液與醛加熱並送回(3)	

附註：編號 = 操作程序編號

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明 (13)

上述個別步驟有可能分批進行或連續進行。用過後的母液較好加回全部製法裡以免產率減少。

上述步驟裡適用的溶劑為那些已被提及用在結晶步驟者。較佳的方法包括在全部製法步驟中使用相同的溶劑系統。然而，有時候也可適當的加入另種溶劑以改變溶劑系統的特性。

### 實例

下述實例中，未特別說明下，其量及百分比均以重量計算。“L 鹽”、“D 鹽”及“D,L 鹽”意指分別具(L-Ia)、(D-Ia)與(D,L-Ia)之鹽，以及對掌性鹽基態物之鹽。

### 實例 1

1.1 39.6克的99.8%純度之[DL]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸銨(0.2莫耳)與65.5克的(-)奎寧(99%純度)(0.2莫耳)，在210.8克的水中一起受熱迴流。接著予以減壓成100毫巴使除去22.6克的水溶性氫。於70℃下，加入766.4克的特丁醇，再加入3.38克的5-硝基水楊醛(0.02莫耳)，在50℃下，對此澄清溶液播種入[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸/奎寧鹽。此種非鏡像立體異構性L鹽於48℃或較低溫度下慢慢沈澱。令混合物於六小時的過程使溫度達室溫，吸引濾下固體，以少量特丁醇/水(80:20)洗過後，置於60℃下的真空中烘乾。結果得41.0克的[L]-高丙胺

修正  
本 冊 第 18 頁  
補充

五、發明說明 ( ) (民國84年9月16日送呈)  
(Submitted on September 16, 1995)

酸-4-基(甲基)-次膦酸/奎寧鹽，純度為L鹽:D鹽為  
98.7:1.3。

1.2 將實例1.1所得之母液予以迴流9小時(樣品檢定L:D=50.6:49.4)，並依實例1.1的方法，於70℃下，加至另一0.2莫耳之批次(用量約為0.319莫耳的[DL]鹽)。令其發生結晶，可得97.3克的[L]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸/奎寧鹽，其純度為，L鹽:D鹽為99.5:0.5(相當於理論值之60%)。此母液可再被加至另一批次裡。將結晶置入97.3克的甲醇中，加入27.8克的甲醇性氫(17.7%濃度)(0.29莫耳)；其後將生成的結晶過濾掉。可得36.2克的[L]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸銨，光學純度為L:D = 99.5:0.5。以0.319莫耳的DL鹽而言，相當於理論值之57.0%產率。結晶後之母液主要含(-)奎寧，可被加在另外批次裡。

實例 2

將39.6克的99.8%純度之[DL]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸銨(0.2莫耳)與65.5克的(-)奎寧(99%純度)(0.2莫耳)一起在210.8克的水中加熱；接著予以減壓成100毫巴使除去24.0克的水溶性氫。於70℃下，加入766.4克的特丁醇，再加入4.3克的3,5-二硝基水楊醛(0.02莫耳)，將混合物冷卻至50℃後，對此澄清溶液播種入[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸/奎寧鹽。攪拌混合物9-10小時，其間慢慢沈澱出L鹽。經六小時的過程使溫度達室溫，吸引濾下固體，以特丁醇/水(80:20)洗過後，置於60℃下的真空中烘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



### 五、發明說明 ( )

乾。結果得86.5克的[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸/奎寧鹽，純度為L鹽:D鹽為99.5:0.5。相當於理論值之85.1%產率。母液可被加在70℃的另批次裡。將結晶置入86.5克的甲醇中，加入24.7克的甲醇性氫(17.7%濃度)(0.258莫耳)，一濾下生成的結晶。可得32.2克的[L]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸銨，光學純度為，L:D = 99.9:1.0。這相當於理論值之80.5%產率。結晶後之母液主要含(-)奎寧，被加回另外批次裡。

#### 實例 3

將3.5克的[DL]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸銨(0.019莫耳)與6.2克的(-)奎寧(0.019莫耳)一起溶解在18.2克，50℃的水中，再加入27.4克的熱丙酮。於50℃下可得澄清溶液。一面對此澄清溶液播種入[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸/奎寧鹽，一面令其慢慢冷卻，使析出結晶。在20℃下吸引濾下固體，以少量丙酮洗過後，將濾餅置於60℃下的真空中烘乾。可得4.0克的[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸/奎寧鹽，其含有呈鏡像對映的L-胺基酸部分與D-胺基酸部分比例為99.8:0.2。以使用L型而言，相當於理論值為83.3%之產率，相當於所用的D,L-混合物為理論值之41.7%。

#### 實例 4

將3.5克的[DL]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸銨(0.019莫耳)與6.2克的(-)奎寧(0.019莫耳)一起溶解在18.2克，50℃的水中，再加入103.1克的熱異丙醇。於50℃下可得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (16)

澄清溶液。一面對此澄清溶液播種入[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸/奎寧鹽，一面令其慢慢冷卻，使析出結晶。在20℃下吸引濾下固體，以少量丙酮洗過後，將濾餅置於60℃下的真空中烘乾。可得4.2克的[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸/奎寧鹽，其含有呈鏡像對映的L-胺基酸部分與D-胺基酸部分比例為99.8:0.2。以使用L型而言，相當於理論值為86.3%之產率，相當於所用的D,L-混合物為理論值之43.2%。

### 實例 5

將1.1克的[D]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸(D:L=99.5:0.5)(0.006莫耳)，2.0克的奎寧(0.006莫耳)與0.13克的3,5-二硝基水楊醛(0.0006莫耳)一起溶解在5.2克的水與23.0克的特丁醇中，於40℃下攪拌23小時。可得[DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸/奎寧鹽，其含有呈鏡像對映的D-胺基酸部分與L-胺基酸部分比例為50.2:49.8。

### 實例 6

將0.8克的[L]-特白胺酸(99%純度，0.006莫耳)，2.0克的奎寧(0.006莫耳)與0.13克的3,5-二硝基水楊醛(0.0006莫耳)一起溶解在5.2克的水與23.0克的特丁醇中，於50℃下攪拌24小時。可得其呈鏡像對映的L-胺基酸部分與D-胺基酸部分比例為50.9:49.1之[DL]-特-白胺酸。

### 實例 7

將3.44克的[DL]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸與5.6克的辛可寧(0.019莫耳)，於50℃下，溶解在27毫升的水中，

## 五、發明說明 (17)

趁熱加入243克的特丁醇。種入[D]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸並慢慢冷卻至室溫。可得4.4克的[D]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸/辛可寧鹽，其鏡像對映物純度為 D:L = 96.7:3.3，相當於理論值之96.2%產率。

### 對照實例

- A) 將90克的特丁醇，加在溫度保持於75℃，溶解於10克的去離子水中的2.7克之[DL]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸(0.015莫耳)及5.0克的(+)-3-溴樟腦-8-磺酸銨(0.015莫耳)混合液中，再加熱迴流一小時後，慢慢冷卻至室溫，經吸引濾下經沈澱出的結晶，洗過後，置於50℃下的真空中烘乾。可得4.8克的高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸/(+)-3-溴樟腦-8-磺酸鹽，其所含非鏡像立體異構物為，L:D = 50:50。
- B) 於75℃下，將3.0克的[DL]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸(0.015莫耳)，5.0克的(+)-3-溴樟腦-8-磺酸銨(0.015莫耳)一起溶解在10克的去離子水中，並於此溫度下加入135克的特丁醇。再加入1.53克的硫酸(96%濃度)(0.015莫耳)，讓混合物慢慢冷卻。可得3.5克的高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸/(+)-3-溴樟腦-8-磺酸鹽，其所含非鏡像立體異構物為，L:D = 50.1:49.9。
- C) 於50℃下，將2.9克的[D]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸/奎寧鹽，其D-鹽:L-鹽為99.8:0.2(0.0057莫耳)，0.07克的水楊醛，6.2克的醋酸與0.02克的水一起攪拌八小時，所得溶液含有的外消旋鹽含有49.8:50.2之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

頁

訂

## 五、發明說明 (18)

L-鹽:D-鹽之非鏡像立體異構物。

- D) 將6.2克的奎寧，3.44克的[DL]-高丙胺酸-4-基-(  
甲基)次膦酸溶解於20毫升的乙酸後，加入80毫升的甲  
基異丁基酮，加熱後，慢慢冷卻至室溫，其間，可析出  
3.1克，L型:D型之非鏡像立體異構物比例為49.6:50.4  
之[DL]鹽結晶。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

修正 85.2.05  
本 年 月 日  
補充

五、發明說明 ( )

專利申請案第84102260號  
ROC Patent Appln. No.84102260  
補充之實例中文本 - 附件一  
Supplemental Examples in Chinese - Encl. I  
(民國 85 年 2 月 2 日送呈)  
(Submitted on February 2, 1996)

以下實例係為一些類似實例 5 之將光學活性胺基酸  
外消旋化的製程：

實例 8

將3.0克(0.006莫耳)[D]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次  
膦酸和奎寧之鹽(D:L=99.5:0.5)與0.094克(0.006莫耳)5  
-氯-2-羥基苯甲醛一起溶解在含有23克的第三丁醇和5.7  
克水的混合液中，於73°C下攪拌8小時。在減壓下除去  
溶劑後，可得到3.0克[D,L]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦  
酸和奎寧之鹽，其含有呈鏡像對映的D-胺基酸部分與L-  
胺基酸部分之比例為49.8:50.2。

實例 9

將3.0克(0.006莫耳)[D]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次  
膦酸和奎寧之鹽(D:L=99.5:0.5)與0.1克5-溴-2-羥基苯  
甲醛一起溶解在含有23克的第三丁醇和5.7克水的混合液  
中，於73°C下攪拌9小時。在減壓下除去溶劑後，可得  
到3.0克[D,L]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸和奎寧之鹽  
，其含有呈鏡像對映的D-胺基酸部分與L-胺基酸部分之  
比例為55.8:44.2。

實例10

將3.0克(0.006莫耳)[D]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次

## 五、發明說明( )

磷酸和奎寧之鹽(D:L=99.5:0.5)與0.11克(0.006莫耳)3,5-二氯-2-羥基苯甲醛一起溶解在含有23克的第三丁醇和5.7克水的混合液中，於82°C下攪拌9小時。在減壓下除去溶劑後，可得到3.0克的[D,L]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次磷酸和奎寧之鹽，其含有呈鏡像對映的D-胺基酸部分與L-胺基酸部分之比例為52.8:47.7。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：一種藉由外消旋物離析法以製備[L]-  
或[D]-高丙胺酸-4-基-(甲基)次膦酸  
及其鹽類的方法

藉由外消旋化物離析法以製備[L]-或[D]-高丙胺酸-4-  
基-(甲基)次膦酸及其鹽類的方法

本發明的標的化合物可藉使用如奎寧或辛可寧之對掌性  
鹽基物，作用於D,L-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸，再沈  
澱出其中的一種非鏡像立體異構性鹽類之外消旋物離析法  
而得。當非鏡像立體異構性鹽類的沈澱作用與不想要的鏡  
像物之外消旋化作用一起在(雜)-芳族醛類存在下發生時，  
有可能藉變換的外消旋物離析法增加所要鏡像物之產率。  
此外消旋化法也適用於結構不同的光學活性胺基酸類。

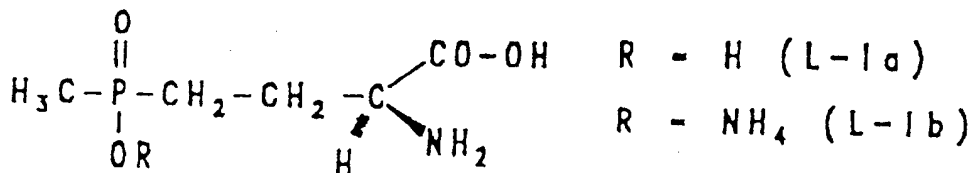
英文發明摘要(發明之名稱：Process for preparing [L]- or  
[D]-homocalanin-4-yl-(methyl)phosphinic acid  
and salts thereof by racemate resolution

The title compounds are obtained by racemate resolution  
of D,L-homocalanin-4-yl(methyl)phosphinic acid via precip-  
itation of one of the diastereomeric salts using chiral  
bases such as quinine or cinchonine. It is possible to  
increase the yield of desired enantiomer by transformed  
racemate resolution when the precipitation of the  
diastereomeric salt takes place with the racemization of  
the undesired enantiomer in the presence of (hetero)-  
aromatic aldehydes. The racemization method is also  
suitable for structurally different optically active  
amino acids.

六、申請專利範圍

專利申請案第84102260號  
ROC Patent Appln. No. 84102260  
修正之申請專利範圍中文本 - 附件二  
Amended Claims in Chinese - Encl. II  
(民國 85 年 2 月 2 日送呈)  
(Submitted on February 2, 1996)

1. 一種藉由外消旋物離析法將外消旋性 [DL]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸(DL酸)或其鹽類, 製備成 [L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸(L酸)及其鹽類,



或 [D]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸(D酸)及其鹽類的方法, 其包括

- a) 以選自奎寧和辛可寧之對掌性的鹽基物作用DL酸或其鹽類,
- b) 令此L酸或D酸的鹽與對掌性鹽基物的鹽, 從溶於水溶性之或水溶性-有機之溶劑的D酸、L酸與對掌性鹽基物之非對映立體異構性鹽類所成之混合物溶液中析出結晶, 其中此D酸的鹽或L酸的鹽, 個別要比其L酸的鹽或D酸的鹽有較高的溶解性(外消旋鹽離析法)及
- c) 如要製備游離態的L酸或D酸, 可以酸中和所得的鹽, 或者若是要製備不同於步驟b)所得的鹽時, 可使之進行置換反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項的方法，製備其中的L酸或其鹽類。
3. 根據申請專利範圍第2項的方法，其中奎寧係用作為對掌性鹽基物。
4. 根據申請專利範圍第3項的方法，其中使用含有水與選自醇類及酮類之有機溶劑的溶劑混合物作為溶劑。
5. 根據申請專利範圍第4項的方法，其中的溶劑混合物含有水與異丙醇或特丁醇。
6. 根據申請專利範圍第2項的方法，其中的步驟b)係於0-100°C的溫度下進行。
7. 根據申請專利範圍第5項的方法，其中的步驟b)係於0-100°C的溫度下進行。
8. 根據申請專利範圍第2-7項中任一項的方法，其中的D異構物(D-1a)或其鹽類係在水楊醛衍生物存在下，在不添加酸類之水溶性或水溶性-有機之介質中，進行外消旋化，而該水楊醛衍生物在相對於醛基的第3或5位置上帶有選自鹵素及硝基之會吸引電子的基團，且其他位置也可經適當取代。
9. 根據申請專利範圍第8項的方法，其中係使用5-硝基-水楊醛或3,5-二硝基水楊醛。
10. 根據申請專利範圍第9項的方法，其中外消旋化作用是於0-120°C的溫度下進行。

## 六、申請專利範圍

11. 根據申請專利範圍第 9 項的方法，其中溶解於水溶性之或水溶性-有機之溶劑中的D酸與L酸與對掌性鹽基物之非鏡像立體異構物鹽類之混合物，其中D酸的鹽比L酸的鹽具有較高的溶解度，係於0-85℃的溫度下，在醛存在下反應，同時將溫度設定足夠地低至使L酸的鹽與對掌性鹽基物的鹽析出結晶。
12. 一種由[D]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸與辛可寧所形成之鹽。
13. 一種由[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)-次膦酸(L酸)與奎寧所形成之鹽。
14. 一種將具光學活性的胺基酸類進行外消旋化的方法，該具光學活性的胺基酸類係選自包括：[D]-或[L]-丙胺酸，[D]-或[L]-苯基甘胺酸，[D]-或[L]-羥苯基甘胺酸，[D]-或[L]-白胺酸，[D]-或[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸，[D]-或[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸銨以及[D]-或[L]-高丙胺酸-4-基(甲基)次膦酸/奎寧鹽，其中該方法包括在不添加酸類之水溶性或水溶性-有機之介質中，在水楊醛衍生物存在下，令具光學活性的胺基酸進行外消旋化，該水楊醛衍生物在相對於醛基的第3或5位置上帶有選自鹵素及硝基之會吸引電子的基團，且其他位置也可經適當取代。
15. 根據申請專利範圍第14項的方法，其中係使用5-硝基-水楊醛或3,5-二硝基水楊醛。
16. 根據申請專利範圍第14項的方法，其中該胺基酸係為[D]-高丙胺酸-4-基-(甲基)-次膦酸。
17. 根據申請專利範圍第14項的方法，其中的外消旋化作用是於pH 4-9以及於0-120℃的溫度下進行。