PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets[4] :		(11) Numéro de publication internationale:
C07C 99/00, 103/46, 101/28	A1	WO 86/ 04578
		(43) Date de publication internationale: 14 août 1986 (14.08.86)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR86/00025

(22) Date de dépôt international: 29 janvier 1986 (29.01.86)

(31) Numéro de la demande prioritaire: 85/01276

(32) Date de priorité: 30 janvier 1985 (30.01.85)

(33) Pays de priorité: FR

(71) Déposant: SOCIETE CHIMIQUE DES CHARBONNAGES S.A. [FR/FR]; Tour Aurore, Place des Reflets, F-92080 Paris la Défense - Cédex 5 (FR).

(72) Inventeur: PETIT, Françis ; 27, allée de la Clairière, F-59650 Villeneuve d'Ascq (FR).

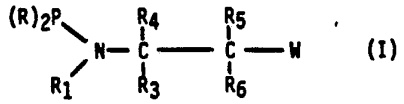
(74) Mandataire: DUBOST, Thierry; Service Propriété Industrielle, Société Chimique des Charbonnages S.A., B.P. No. 57, F-62670 Mazingarbe (FR).

(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING L-PHENYLALANINE

(54) Titre: PROCEDE DE FABRICATION DE LA L-PHENYLALANINE



(I)

(57) Abstract

Method for producing L-phenylalanine by hydrogenation of acetamidocinnamic acid in the presence of a complex of a metal M of the group VIII of the periodic classification and by hydrolysis of the resultant product of the hydrogenation reaction. The hydrogenation reaction is carried out in the presence of a solvent under pressure conditions higher or equal to atmospheric pressure conditions, at a temperature comprised between -50°C and +10°C, during a time interval shorter than or equal to 300 minutes, the molar ratio between acetamidocinnamic acid and said metal being higherthan or equal to 100, the complex of metal M being selected amongst on one hand those of the formula $MZ_{q-r}L_r$ and on the other hand those of the formula $(MZ_{q-r}L_r)^+A^-$, wherein r is equal to 1 or 2, q is the co-ordination degree of the metal M, Z is an atom or a molecule capable of complexing the metal M, A^- is a hardly co-ordinating and sterically hindered anions and L is a chiral phosphorated ligand selected among those of the formula (I) wherein W is a dihydrocarbylphosphinoxy radical having the formula $W = OP(R)_2$ wherein R is a hydrocarbonic radical selected amongst alkyl, aryl and cycloalkyl radicals, R_1 is selected amongst the hydrogen atom and hydrocarbonic radicals, R_3 and R_4, necessarily different from each other, are selected amongst the hydrogen atom and hydrocarbonic radicals optionally carrying at least a function selected amongst the alcohol, thiol, thioether, amine, imine, acid, ester, amide et ether functions, and R_5 and R_6 are selected amongst the hydrogen atom and the optionally functionalized hydrocarbonic radicals. Application to the obtention of L-phenylalanine in a chemically and optically pure form.

(57) Abrégé Procédé de fabrication de la L-phénylalanine par hydrogénation de l'acide acétamidocinnamique en présence d'un complexe d'un métal M du groupe VIII de la Classification Périodique puis hydrolyse du produit résultant de la réaction d'hydrogénation. La réaction d'hydrogénation est effectuée en présence d'un solvant, sous pression supérieure ou égale à la pression atmosphérique, à une température de -50°C à +10°C, pendant une durée inférieure ou égale à 300 minutes, le rapport molaire de l'acide acétamidocinnamique audit métal étant supérieur ou égal à 100, le complexe de métal M étant choisi parmi d'une part ceux de formule $MZ_{q-r}L_r$ et d'autre part ceux de formule $(MZ_{q-r}L_r)+A^-$, dans lesquelles r est égal à 1 ou 2, q est le degré de coordination du métal M, Z est un atome ou une molécule capable de complexer le métal M, A^- est un anion peu coordinant et stériquement encombré et L est un ligand phosphoré chiral choisi parmi ceux de formule (I) dans laquelle: W est un radical dihydrocarbylphosphinoxy de formule $W = OP(R)_2$ dans laquelle R est un radical hydrocarboné choisi parmi les radicaux alkyles, aryles et cycloalkyles, R_1 est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés, R_3 et R_4, nécessairement différents l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés éventuellement porteurs d'au moins une fonction choisie parmi les fonctions alcool, thiol, thioéther, amine, imine, acide, ester, amide et éther, et R_5 et R_6 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés éventuellement fonctionnalisés. Application à l'obtention de la L-phénylalanine sous forme chimiquement et optiquement pure.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	**GA**	Gabon	**MR**	Mauritanie
AU	Australie	**GB**	Royaume-Uni	**MW**	Malawi
BB	Barbade	**HU**	Hongrie	**NL**	Pays-Bas
BE	Belgique	**IT**	Italie	**NO**	Norvège
BG	Bulgarie	**JP**	Japon	**RO**	Roumanie
BR	Brésil	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CF	République Centrafricaine			**SE**	Suède
CG	Congo	**KR**	République de Corée	**SN**	Sénégal
CH	Suisse	**LI**	Liechtenstein	**SU**	Union soviétique
CM	Cameroun	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DK	Danemark	**MC**	Monaco	**US**	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	**MG**	Madagascar		
FR	France	**ML**	Mali		

PROCEDE DE FABRICATION DE LA L-PHENYLALANINE.

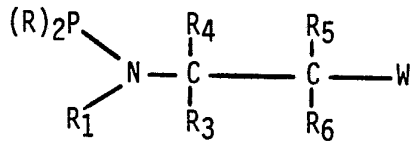
La présente invention concerne un procédé de fabrication de la L-phénylalanine permettant de façon simple d'obtenir ce produit sous une forme chimiquement et optiquement pure.

Il est connu de produire la L-phénylalanine, un intermédiaire important dans la synthèse de l'aspartame, par voie enzymatique ou bien à partir d'hydantoïne.

D'autre part E. CESAROTTI, A. CHIESA et al. ont décrit dans Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 251 (1983), pp. 79-91, l'hydrogénation assymétrique, à 20°C et sous pression atmosphérique, de l'acide α-N-acétaminocinnamique en présence d'un complexe cationique de formule $Rh(COD)L\ ClO_4$ dans laquelle COD désigne le cyclooctadiène et L désigne le ligand N-(diphénylphosphino)-2-diphénylphosphinoxyméthylpyrrolidine. Toutefois le rendement optique en N-acétyl-(S)-phénylalanine atteint dans ces conditions est limité à 78 % et l'on se trouve alors à nouveau confronté au difficile problème de séparation de diastéréoisomères.

Le but de la présente invention consiste par conséquent à obtenir de façon simple la L-phénylalanine sous une forme chimiquement et optiquement pure.

Le procédé objet de la présente invention consiste à hydrogéner l'acide acétamidocinnamique en présence d'un complexe d'un métal M du groupe VIII de la Classification Périodique puis à hydrolyser le produit résultant de la réaction d'hydrogénation et il est caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation est effectuée en présence d'un solvant, sous pression supérieure ou égale à la pression atmosphérique, à une température de -50°C à +10°C, pendant une durée inférieure ou égale à 300 minutes, le rapport molaire de l'acide acétamidocinnamique audit métal étant supérieur ou égal à 100, le complexe de métal M étant choisi parmi d'une part ceux de formule $MZ_{q-r}L_r$ et d'autre part ceux de formule $(MZ_{q-r}L_r)^+A^-$, dans lesquelles r est égal à 1 ou 2, q est le degré de coordination du métal M, Z est un atome ou une molécule capable de complexer le métal M, A^- est un anion peu coordinant et stériquement encombré et L est un ligand phosphoré chiral choisi parmi ceux de formule :



(I)

dans laquelle :

- W est un radical dihydrocarbylphosphinoxy de formule W = $OP(R)_2$ dans laquelle R est un radical hydrocarboné choisi parmi les radicaux alkyles, aryles et cycloalkyles,
- R_1 est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés,
- R_3 et R_4, nécessairement différents l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés éventuellement porteurs d'au moins une fonction choisie parmi les fonctions alcool, thiol, thioéther, amine, imine, acide, ester, amide et éther, et
- R_5 et R_6 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés éventuellement fonctionnalisés.

Ces complexes se forment par réaction entre un complexe de formule MZq d'une part et un ligand L d'autre part, le cas échéant en présence d'au moins un acide ou sel possédant un anion A^-.Ils peuvent être identifiés notamment à l'aide de leur spectre de résonance magnétique nucléaire du phosphore 31. Le tableau I ci-après résume les données d'identification de certains complexes de formule

Rh (Norbornadiène) $(L)^+ ClO_4^-$

selon la nature du ligand L.

TABLEAU I

Ligand n°	1	2	3	5	6
δ^{31}_{P}	120,9 90,8	122,4 95,3	110,4 96,8	122,8 71,5	110,7 85,5

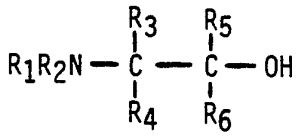
Ligand n°	7	8	9	10
δ^{31}_{P}	119,5 87,3	119,5 88,8	118,8 87,8	116,7 88,5

Dans le cadre du procédé selon l'invention le rapport molaire de l'acide acétamidocinnamique au métal M est de préférence compris entre 100 et 300.

Les ligands L utilisés dans le cadre de la présente invention constituent la famille des aminophosphine-phosphinites. Des exemples de radical R sont notamment les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tertiobutyle, cyclohexyle et phényle. L'exemple le plus fréquent de radical hydrocarboné R_1 est le radical méthyle.

Par anion A^- coordinant et stériquement encombré on entend notamment les anions perchlorate, tétrafluoro- et tétraphénylborate, hexafluorophosphate. Parmi les métaux M couramment utilisables on peut citer le fer, le nickel, le cobalt, le rhodium, le ruthénium, l'iridium, le palladium, le platine. Parmi les atomes ou molécules Z couramment utilisables on peut citer le monoxyde de carbone, les halogènes, l'éthylène, le norbornadiène, le cyclooctadiène, l'acétylacétone. Enfin le degré de coordination q peut être couramment compris entre 2 et 6 inclusivement selon le métal et/ou les ligands utilisés.

Les ligands L peuvent être fabriqués par un procédé consistant à faire réagir dans un solvant hydrocarboné, à une température comprise entre -50°C et 80°C et sous atmosphère de gaz inerte un aminoalcool optiquement actif de formule générale



(II)

avec au moins un composé de formule $P(R)_2$ Y dans laquelle Y est choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux amines, ledit composé étant dans un rapport molaire, relativement à l'aminoalcool, supérieur ou égal à 2. Des solvants hydrocarbonés préférés sont le benzène ou le toluène. Pour la synthèse des ligands L on préfère utiliser un composé dans lequel Y est un atome d'halogène. Pour faciliter l'élimination de l'hydrure d'halogène formé par la réaction, on peut alors avantageusement conduire celle-ci en présence d'un excès d'amine tertiaire, telle que par exemple la triéthylamine, qui précipitera sous forme d'halogènohydrate. Le ligand phosphoré chiral est isolé successivement par filtration du précipité suivie d'évaporation du solvant hydrocarboné sous vide. Il se présente généralement sous forme d'une huile visqueuse. Les aminoalcools chiraux de formule (II) sont le plus souvent des produits soit commerciaux soit facilement accessibles par réduction d'aminoacides naturels (ou de leurs esters méthyliques formylés). Lorsque le radical R_3 ou R_4 de l'aminoalcool de formule (II) est porteur d'une fonction, celle-ci peut être introduite par une réaction de fonctionnalisation bien connue, par exemple la fonction ester sera introduite par estérification de la fonction acide correspondante (cas des carbalcoxy hydroxyprolines). A titre d'exemples on peut citer le prolinol, l'hydroxyproline, les éphédrines et les aminoacools N-méthylés dérivés des aminoacides naturels suivants : phénylglycine, phénylalanine, leucine, valine, alanine.

Les ligands L peuvent être identifiés notamment à l'aide de leurs spectres de résonance magnétique nucléaire du proton, du carbone 13 et du phosphore 31, ainsi que de leur pouvoir rotatoire spécifique. Le tableau II ci-après résume les données d'identification de certains aminophosphine-phosphinites, dans lesquels R est le radical phényle, selon l'aminoalcool ou l'aminoacide dont ils sont issus. Dans ce tableau $(\alpha)_D^{25}$ désigne le pouvoir rotatoire spécifique à 25°C exprimé en degrés pour la raie D et δ désigne le déplacement chimique exprimé en ppm par rapport à l'acide phosphorique (cas du phosphore 31) ou au tétraméthylsilane (cas du proton et du carbone 13). Les notations (m), (dd), (d) et (s) désignent respectivement un multiplet, un double doublet, un doublet et un singulet.

Comme il est usuel pour une réaction d'hydrogénation de substrats organiques insaturés tels que l'acide acétamidocinnamique, l'hydrogène est utilisé en quantité stoechiométrique par rapport audit acide et la pression est généralement comprise entre 1 et 200 bars inclusivement.

La réaction d'hydrogénation selon l'invention permet d'obtenir, avec un excellent rendement chimique, la N-acétyl-(S)-phénylalanine avec un rendement optique généralement supérieur ou égal à 85 %. De plus une variante du procédé selon l'invention, consistant à soumettre, avant hydrolyse, le produit résultant de ladite réaction d'hydrogénation à au moins une recristallisation dans l'éthanol permet d'améliorer de façon spectaculaire le rendement optique en N-acétyl-(S)-phénylalanine. Selon cette variante un rendement optique au moins égal à 99 % peut être aisément atteint.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

EXEMPLE 1

On fait réagir dans le benzène sec, à une température de +5°C et sous atmosphère d'azote, 2 moles de chlorodiphénylphosphine avec 1 mole de S (+) prolinol (rendu anhydre par distillation azéotropique de l'eau par le benzène) en présence d'un excès de triéthylamine. On filtre le précipité de chlorhydrate de triéthylammonium qui se forme, puis on évapore le benzène sous vide. Une recristallisation effectuée dans le benzène permet d'éliminer un sous-produit identifié comme la méthylamino bis (diphénylphosphine) : l'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton révèle en effet des déplacement chimiques δ à 7,6 et 3,5 ppm par rapport au tétraméthylsilane. On obtient alors 0,8 mole du ligand n° 5 (voir tableau II), de pureté chimique évaluée à 95 %.

TABLEAU II

Ligand n°	Précurseur aminoalcool ou aminoacide	Nom du ligand	δ^{31}_{P}	δ^{13}_{C}	δ^{1}_{H}	$(\alpha)^{25}_{D}$
1	Ephédrine érythro(+)	(1R,2S) phényl-1-(oxydiphénylphosphino)-1-(N-méthyl-N diphénylphosphine amino)-2-méthyl-2-éthane	111,1 63,8	129-134(m) 86,9(dd) 65,8(dd) 31,8(d) 17,1(d)	7-8 4,8 4,0 2,2 1,3	-60,5
2	Ephédrine thréo (-)	(1R,2R) phényl-1-(oxydiphénylphosphino)-1-(N-méthyl-N diphénylphosphine amino)-2-méthyl-2-éthane	110,5 63,7	129-130(m) 86,8(dd) 66,2(dd) 31,0(d) 16,6(d)	7-8 4,95 4,0 2,3 1,15	-16,1
3	Carbéthoxyhydroxyproline	(2S,4R)-N-diphénylphosphino-carbethoxy-2-(oxydiphénylphosphino)-4-pyrrolidine	108,4 46,3			-96,2
4(a)	Prolinol	N-dicyclohexylphosphino-(oxyméthylène dicyclohexylphosphino)-2-pyrrolidine	146,5 53,9	74,9(m) 64,4(dd) 47,2(d) 23-30(m) 24,4(s)		-37,4

(a) dans ce ligand, R est le radical cyclohexyle

TABLEAU II (Suite)

Ligand n°	Précurseur aminoalcool ou aminoacide	Nom du ligand	δ^{31}_{P}	δ^{13}_{C}	δ^{1}_{H}	$(\alpha)^{25}_{D}$
5	Prolinol (+)	(S)N-diphénylphosphino-(oxyméthylène diphénylphosphino)-2-pyrrolidine	113,5 45,6	128-133(m) 73,1(dd) 63,8(dd) 47,2(d) 29,6(d) 25,4(s)	7,1-8 3,3-4 3,05 2,07 1,5-2,1	+22,((b)
6	Phénylglycine D (-)	(S)(oxydiphénylphosphino)-1-(N-méthyl-N-diphénylphosphine amino)-2-phényl-2-éthane	114,9 59,3	127-133(m) 69,5(dd) 68,7(dd) 33,4(d)	7,2 4,3 4,2 2,3	-3,7
7	Alanine	(S)(oxydiphénylphosphino)-1-(N-méthyl-N-diphénylphosphine amino)-2-methyl-2-éthane	113,2 58,1	125-136(m) 72,6(dd) 61,0(dd) 32,5(d) 16,8(d)		+23,7

(b) valeur mesurée pour la raie à 402 nm au lieu de la raie D.

TABLEAU II (Suite)

Ligand n°	Précurseur aminoalcool ou aminoacide	Nom du ligand	δ^{31}_{P}	δ^{13}_{C}	$(\alpha)^{25}_{D}$
8	Valine	(S)(oxydiphénylphosphino)-1-(N-méthyl-N-diphénylphosphine amino)-2-isopropyl-2-éthane	114,3 62,0	127-134(m) 73,1(dd) 71,1(dd) 33,5(d) 29,0 21,35 21,3	+4,4
9	Leucine	(S)(oxydiphénylphosphino)-1-(N-méthyl-N-diphénylphosphine amino)-2-isobutyl-2-éthane	113,8 59,5	126-142(m) 72,2(dd) 64,0(dd) 39,8(d) 32,2(d) 24,6 23,5 21,9	+15,4
10	Phénylalanine	(S)(oxydiphénylphosphino)-1-(N-méthyl-N diphénylphosphine amino)-2-benzyl-2 éthane	114,2 60,0	126-140(m) 71,7(dd) 66,8(dd) 37,5(d) 32,7(d)	+1,1

EXEMPLE 2 - Synthèse du complexe de rhodium

A 1 millimole de complexe Rh_2(Norbornadiène)$_2Cl_2$ dissous dans 50 cm^3 de méthanol contenant 1 millimole du ligand L obtenu à l'exemple 1 on ajoute, sous azote et à 20°C, 1,1 millimole de perchlorate d'argent. Après 15 minutes d'agitation, on filtre le précipité de chlorure d'argent. Le filtrat est évaporé, lavé au benzène sous azote, puis à l'éther éthylique puis séché sous vide. Les cristaux du complexe ionique $\left[Rh(Norbornadiène)L\right]^+ ClO_4^-$ sont ainsi récupérés avec un rendement supérieur à 80 %. Le spectre de résonance magnétique nucléaire du phosphore 31 de ce complexe figure au tableau I ci-avant.

EXEMPLES 3 à 5

0,5 millimole du complexe ionique de l'exemple 2, dissous dans 50 cm^3 d'éthanol à 95 %, est transféré sous hydrogène dans un réacteur préalablement purgé contenant 0,1 mole d'acide acétamidocinnamique dissous dans 400 cm^3 d'éthanol à 95%. On introduit de l'hydrogène dans le réacteur et la réaction est suivie par lecture du volume d'hydrogène absorbé. Pour chaque exemple la température T (exprimée en degrés Celsius) et la durée t (exprimée en minutes) de la réaction sont mentionnées au tableau III ci-après. A la fin de la réaction, l'éthanol est évaporé, le résidu est repris à l'eau chaude puis on filtre pour séparer le complexe insoluble. L'eau est évaporée et on récupère alors, avec un rendement chimique de 98 %, la N-acétyl-(S)-phénylalanine. La mesure de son pouvoir rotatoire spécifique $(\alpha)_D^{25}$ sur une solution aqueuse de concentration 20 g/l permet le calcul du rendement optique R.O. (exprimé en %) indiqué au tableau III ci-après en fonction des conditions réactionnelles.

TABLEAU III

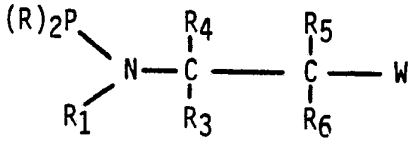
Exemple	T(°C)	t	R.O.
3	+10	35	86
4	0	40	95
5	-20	120	89

EXEMPLE 6

Le produit résultant de la réaction d'hydrogénation de l'exemple 3 est soumis à une opération de recristallisation dans l'éthanol, à l'issue de laquelle la pureté optique atteint 99,4 %.

REVENDICATIONS

1. Procédé de fabrication de la L-phénylalanine consistant à hydrogéner l'acide acétamidocinnamique en présence d'un complexe d'un métal M du groupe VIII de la Classification Périodique puis à hydrolyser le produit résultant de la réaction d'hydrogénation, caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénation est effectuée en présence d'un solvant, sous pression supérieure ou égale à la pression atmosphérique, à une température de -50°C à +10°C, pendant une durée inférieure ou égale à 300 minutes, le rapport molaire de l'acide acétamidocinnamique audit métal étant supérieur ou égal à 100, le complexe de métal M étant choisi parmi d'une part ceux de formule $MZ_{q-r}L_r$ et d'autre part ceux de formule $(MZ_{q-r}L_r)^+A^-$, dans lesquelles r est égal à 1 ou 2, q est le degré de coordination du métal M, Z est un atome ou une molécule capable de complexer le métal M, A^- est un anion peu coordinant et stériquement encombré et L est un ligand phosphoré chiral choisi parmi ceux de formule :



(I)

dans laquelle :

- W est un radical dihydrocarbylphosphinoxy de formule $W = OP(R)_2$ dans laquelle R est un radical hydrocarboné choisi parmi les radicaux alkyles, aryles et cycloalkyles,
- R_1 est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés,
- R_3 et R_4, nécessairement différents l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés éventuellement porteurs d'au moins une fonction choisie parmi les fonctions alcool, thiol, thioéther, amine, imine, acide, ester, amide et éther, et
- R_5 et R_6 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés éventuellement fonctionnalisés.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'anion A^- est choisi parmi les anions perchlorate, tétrafluoroborate, tétraphénylborate et hexafluorophosphate.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le métal M est choisi parmi le fer, le nickel, le cobalt, le rhodium, le ruthénium, l'iridium, le palladium et le platine.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'atome ou molécule Z est choisi parmi le monoxyde de carbone, les halogènes, l'éthylène, le norbornadiène, le cyclooctadiène, et l'acétylacétone.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le degré de coordination q est compris entre 2 et 6.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le ligand L est la (S)N-diphénylphosphino-(oxyméthylène diphénylphosphino)-2 pyrrolidine.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le rapport molaire de l'acide acétomidocinnamique audit métal est compris entre 100 et 300.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que, avant hydrolyse, le produit résultant de ladite réaction d'hydrogénation est soumis à au moins une recristallisation dans l'éthanol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 86/00025

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.[4]: C 07 C 99/00; C 07 C 103/46; C 07 C 101/28

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl.[4]:	C 07 C 99/00 C 07 C 101/00 C 07 C 103/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
X	Chemical Abstracts, volume 100, No. 23, 4 June 1984, Columbus,Ohio, (US) M. Petit et al.:"Preparation of chiral aminophosphine-phosphinites. Applications to asymmetric homogeneous catalysis", see page 512, abstract 191019d & Nouv. J. Chim. 1983, 7(10), 593-6	1-8
	-.-	
Y	Tetrahedron Letters, volume 23, No. 29,1982, Pergamon Press, Oxford, (GB) E. Cesarotti et al.:"Asymmetric hydrogenation by chiral aminophosphine-phosphinite rhodium complexes", pages 2995-2996, see the whole document	1
	-.-	
Y	Journal of Organometallic Chemistry, volume 251, 1983, Elsevier Sequoia S.A., Lausanne, (CH) E. Cesarotti et al.:"Asymmetric hydrogenation catalyzed by aminophosphine-	./.

* Special categories of cited documents: [10]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
4 April 1986 (04.04.86)	16 April 1986 (16.04.86)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
European Patent Office	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	phosphiniterhodium complexes derived from natural aminoalcohols and X-ray crystal structure of (1,5-cyclooctadiene)-(S)-N-(diphenylphosphino)-2-diphenylphosphino-xymethylpyrrolidinerhodium(I) perchlorate", pages 79-91, see pages 79,86,87 (cited in the application)	1
	-.-	
E	FR, A, 2550201 (SOCIETE CHIMIQUE DES CHARBONNAGES) 8 February 1985, see claims	1-8
	-.-.-.-	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/FR 86/00025 (SA 12010)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/04/86

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR-A- 2550201	08/02/85	EP-A-	0136210	03/04/85
		JP-A-	60089492	20/05/85

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 86/00025

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) [7]

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB[4]: C 07 C 99/00; C 07 C 103/46; C 07 C 101/28

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée [8]

Système de classification	Symboles de classification
CIB[4]	C 07 C 99/00 C 07 C 101/00 C 07 C 103/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté [9]

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS [10]

Catégorie *	Identification des documents cités,[11] avec indication, si nécessaire, des passages pertinents [12]	N° des revendications visées [13]
X	Chemical Abstracts, volume 100, no. 23, 4 juin 1984, Columbus, Ohio, (US) M. Petit et al.:"Preparation of chiral aminophosphine-phosphinites. Applications to asymmetric homogeneous catalysis", voir page 512, résumé 191019d & Nouv. J. Chim. 1983, 7(10), 593-6	1-8
Y	Tetrahedron Letters, volume 23, no. 29, 1982, Pergamon Press, Oxford, (GB) E. Cesarotti et al.:"Asymmetric hydrogenation by chiral aminophosphine-phosphinite rhodium complexes", pages 2995-2996, voir document en entier	1
Y	Journal of Organometallic Chemistry, volume 251, 1983, Elsevier Sequoia S.A., Lausanne, (CH) E. Cesarotti et al.:"Asymmetric hydrogenation catalyzed by aminophosphine-phosphiniterhodium complexes derived from natural aminoalcohols and X-ray crystal ./.	

* Catégories spéciales de documents cités: [11]

«A» document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

«E» document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

«L» document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

«O» document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

«P» document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

«T» document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

«X» document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

«Y» document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

«&» document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
4 avril 1986	16 AVR. 1986
Administration chargée de la recherche internationale	**Signature du fonctionnaire autorisé**
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	M. VAN MOL

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS [14] (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)

Catégorie *	Identification des documents cités, [16] avec indication, si nécessaire des passages pertinents [17]	N° des revendications visées [18]
	structure of (1,5-cyclooctadiene)-(S)-N-(diphenylphosphino)-2-diphenylphosphinoxymethylpyrrolidinerhodium(I) perchlorate", pages 79-91, voir pages 79,86,87 (cité dans la demande)	1
E	FR, A, 2550201 (SOCIETE CHIMIQUE DES CHARBONNAGES) 8 février 1985, voir revendications	1-8

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 86/00025 (SA 12010)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 09/04/86

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets		Date de publication
FR-A- 2550201	08/02/85	EP-A-	0136210	03/04/85
		JP-A-	60089492	20/05/85