



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 228 243 A5

4(51) C 07 C 101/08
 C 07 C 101/18
 C 07 C 103/46
 C 07 C 103/84

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

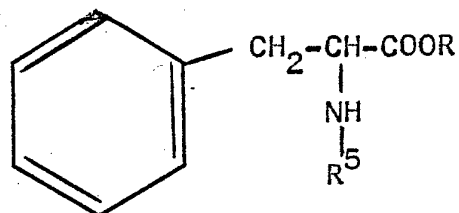
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 271 293 1	(22)	20.12.84	(44)	09.10.85
(31)	4195/83	(32)	22.12.83	(33)	HU

(71) siehe (73)
 (72) Csorvássy, István; Kóródi, Ferenc; Salamon, Zoltán; Sándor, József, HU
 (73) Alkaloida Vegyészeti Gyár, 4440 Tiszavasvári, Pf. 1, HU

(54) Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl-alanin-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Großverfahren zur Herstellung von 3-Phenylalaninderivaten der allgemeinen Formel



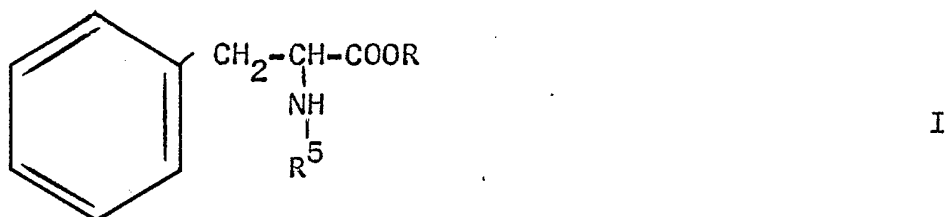
I

worin R für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht R² für Wasserstoff oder CO-R⁴ steht – worin R⁴ für C₁₋₄-Alkyl, Aralkyl oder Aryl steht R⁵ für Wasserstoff oder –CO-R⁴ steht – worin R⁴ die oben erläuterte Bedeutung hat.

Verfahren zur Herstellung von 3-Phenyl-alanin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Großverfahren zur Herstellung von 3-Phenyl-alanin-Derivaten der allgemeinen Formel:



In der hier angeführten allgemeinen Formel haben die Symbole die folgende Bedeutung:

R steht für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl

R² steht für Wasserstoff oder CO-R⁴ worin

R⁴ für C₁₋₄-Alkyl, Aralkyl oder Aryl steht

R⁵ steht für Wasserstoff oder -CO-R⁴, worin R⁴ die obige Bedeutung hat.

Charakteristik der bekannten technischen Lösung:

Phenylalanin ist eine bekannte essentielle Aminosäure. Neuerdings hat seine Bedeutung zugenommen, weil es der aktive Bestandteil des als Süßstoff bekannten "Aspartam" (Methyl-L-aspartyl-L-phenylalaninat) ist. L-Phenylalanin wird in der Industrie durch Fermentation hergestellt. Dieses Verfahren ist ziemlich teuer, weil das Produkt nach Beendigung der Fermentation von einer großen Wassermenge isoliert werden muß, die eine große Menge anorganischer Ionen enthält, und die Reinigung des Wassers ist ziemlich kompliziert (EU-Patentanmeldung 85 959).

Für die Herstellung von Phenylalanin sind verschiedene klassische Aminosäure-Syntheseverfahren bekannt: Wie die Strecker-Synthese, bei der das teure Phenylacetaldehyd eingesetzt wird (Bull. Chem. Soc. Jap. 46, (1978) 1865-66) oder die in verschiedenen Schritten erfolgende Erlenmeyer-Azlacton-Synthese von N-Acylglycin mit einer durchschnittlichen Gesamtausbeute usw. (J. Org. Chem. 37, Nr.18 (1972) 2616).

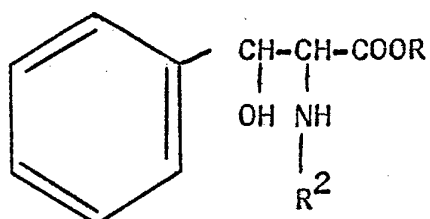
21.FEB.1985*233963

Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung sollen die Mängel des Standes der Technik beseitigt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung betrifft die Herstellung von Phenylalaninderivaten der allgemeinen Formel I durch Umsetzung eines Phenylserinderivats der allgemeinen Formel



II

oder eines mit anorganischer oder organischer Säure gebildeten Salzes davon mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators und wahlweise N-Acylierung des Produktes.

Wenn gasförmiger Wasserstoff eingesetzt wird, kann metallisches Palladium als Katalysator verwendet werden, vorzugsweise in Form von 10 %igem Palladium auf Holzkohle in einer Menge von 10 bis 50 Masse% in bezug auf die Menge des Ausgangsmaterials.

Die Umsetzung wird in einem protischen Lösungsmittel in Gegenwart von C₁₋₄-Alkohol, Wasser oder einer geradkettigen C₁₋₄-Carbonsäure vorgenommen. Es kann auch ein Gemisch der Lösungsmittel eingesetzt werden. Als bevorzugtes Ausführungsbeispiel kann Eisessig als ein Lösungsmittel verwendet werden.

Eines der möglichen Ausführungsbeispiele des erfindungsgemäßen Verfahrens kann so ausgeführt werden, daß Wasserstoffgas in Gegenwart von 1 bis 5 Mol einer Mineralsäure, berechnet hinsichtlich des Phenylserinderivats, eingeleitet wird.

Die Hydrierung kann bei einem Druck von 1 bis 10 atm, vorzugsweise bei 3 bis 5 atm, erfolgen. Der bevorzugte Bereich der Reaktionstemperatur liegt zwischen 20 und 120 °C, vor-

zugsweise zwischen 40 und 70 °C.

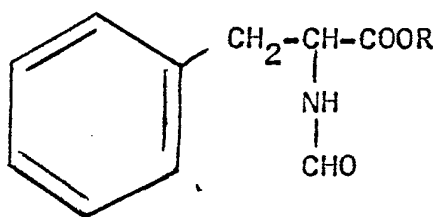
Als Mineralsäuren kann vorzugsweise Schwefelsäure oder Salzsäure verwendet werden.

Bei einem anderen bevorzugten Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der erforderliche Wasserstoff in situ von einer Substanz gebildet, die Wasserstoff unter den Reaktionsbedingungen auf der Oberfläche des Katalysators in dem Reaktionsgemisch freisetzt. Als derartige Substanzen werden Hydrazin, Ameisensäure, Cyclohexen oder Cyclohexadien bevorzugt.

Als protische Lösungsmittel können vor allem Carbonsäuren verwendet werden. Wenn die Carboxyl- oder Aminogruppe in dem Endprodukt einen anderen Substituenten als Wasserstoff enthält, kann dann als Ausgangsmaterial die entsprechende N-substituierte Verbindung der allgemeinen Formel II verwendet werden. Vor allem wird Phenylserin bei der Herstellung von Estern als Ausgangsmaterial verwendet, das nach der Hydrierung zu Phenylalaninester führt. Wenn N-Acylderivate hergestellt werden sollen, kann die Acylierung sowohl vor als auch nach der Hydrierung erfolgen. Die Acylierung kann nach an sich bekannten Verfahren vorgenommen werden, z. B. mit Carbonsäureanhydrid (J. Biol. Chem. 98 (1932) Seite 295).

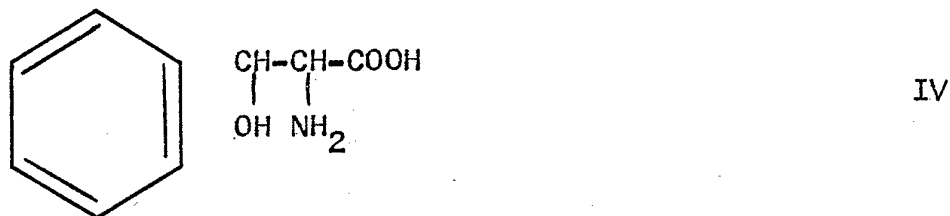
Wenn die Formylderivate hergestellt werden, kann die Reaktion vorzugsweise unter Einsatz von Ameisensäure als Hydrierungsmittel und gleichzeitig als Acylierungsmittel erfolgen.

Zur Herstellung von N-Formylphenylalanin der Formel



III

das in dem Bereich der Verbindungen der allgemeinen Formel I liegt, wird Ameisensäure besonders als Wasserstoff-Freisetzungsmittel bevorzugt. Phenylserin der Formel



wird dann als Ausgangsmaterial verwendet, und durch seine Umsetzung mit Ameisensäure können die Hydrierung und die Formylierung der Aminogruppe in einem Schritt erfolgen. Für diese Reaktion können 1 bis 40 %, vorzugsweise 10 bis 20 Masse%, 10%-Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator, berechnet hinsichtlich der Masse des Ausgangsmaterials, eingesetzt werden. Die Umsetzung kann mit 2 bis 20 Mol Ameisensäure, berechnet in bezug auf Phenylserin, vorzugsweise in Gegenwart von Eisessig vorgenommen werden. Als Lösungsmittel kann Ameisensäure in Gegenwart von Wasser oder ohne dieses verwendet werden.

Phenylalanin und Derivate davon können unter großtechnischen Bedingungen wirtschaftlich und in guter Qualität mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellt werden. Die Industriesynthese kann mit billig verfügbarem, durch großtechnische Synthese gewonnenem Glycin durchgeführt werden. Phenylserinderivate der allgemeinen Formel II, die als Ausgangsstoffe für die erfindungsgemäße Hydrierung dienen, sind bekannt und können aus Glycin hergestellt werden.

Nach einem bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsbeispiel werden Glycin und Benzaldehyd unter alkalischen Bedingungen in einem Zwei-Schichten-Lösungsmittelsystem umgesetzt. Eine der beiden Schichten besteht aus einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel. Die andere Schicht besteht aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und/oder Wasser. Die Reaktion läuft in Gegenwart eines Phasenübertragungskatalysators ab.

Als Phasenübertragungskatalysator können 0,01 bis 1,0 Mol-äquivalent quaternäres Ammoniumsalz, berechnet in bezug auf Glycin, verwendet werden. Die Reaktion erfolgt bei 15 bis 100 °C, vorzugsweise bei 25 bis 60 °C. Das auf diese Weise hergestellte Phenylserin-Alkalisalz kann bei einer anderen Reaktion (z. B. der Dehydroxylierung) ohne Isolierung verwendet werden. Als nicht mit Wasser mischbare Lösungsmittel können aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzen oder Toluol eingesetzt werden. Als mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel kommen C₁₋₄-Alkohol oder Aceton in Frage.

Erfindungsgemäß hergestelltes Phenylalanin kann in optisch aktiver Form oder in racemischer Form vorliegen. Als Ausgangsmaterial kann Erythro- oder Threo-D-, L- oder DL-Phenylserin eingesetzt werden. Wird die DL-Form verwendet, wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren racemisches Phenylalanin gebildet. Das Produkt wird dann nach an sich bekannten Verfahren wieder gelöst (J. Prakt. Chem., 9, (1959) 104).

Weitere Einzelheiten der Erfindung gehen aus den folgenden Beispielen hervor, die nur als Erläuterung dienen und nicht zur Einschränkung.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Zu einem Gemisch von 2000 ml Eisessig, 135 ml 96 %iger Schwefelsäure und 20 ml Wasser werden 50 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator gegeben, und das Gemisch wird bei atmosphärischem Druck kräftig unter Wasserstoff gerührt. Zu dem auf diese Weise vorhydrierten Gemisch werden 100 g (0,552 Mol) DL-Threo-3-phenylserinmonohydrat gegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei 20 °C weiterhin gerührt. Wenn die theoretische Wasserstoffmenge (13,0 l) verbraucht ist, wird der Katalysator durch Filtration entfernt und mit 2 x 100 ml heißem Eisessig gewaschen, worauf 308,3 g wasser-

freies Natriumacetat zu den zusammengekommenen Filtraten gegeben werden, das ausgefällte Salz filtriert, mit 2 x 100 ml heißem Eisessig gewaschen und die Eisessigschicht bei 30 bis 40 °C unter Vakuum eingedampft wird. Der gewonnene kristalline Rückstand wird in 800 ml Methanol gelöst, und der pH-Wert wird durch die Zugabe konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung auf pH = 4,5 eingestellt, das Gemisch wird gekühlt und das ausgefällte Produkt filtriert. Ausbeute: 68,6 g DL-3-Phenylalanin (75,2 %).

Beispiel 2

Zu einem Gemisch von 200 ml Eisessig, 80 ml 96 %iger Schwefelsäure und 200 ml Wasser werden 10 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle gegeben, und das Gemisch wird 20 Minuten lang unter einer Wasserstoffatmosphäre kräftig bei 5 bis 60 °C gerührt. Anschließend werden 100 g DL-Phenylserin zugesetzt, und das Gemisch wird unter ähnlichen Bedingungen 12 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wird filtriert und zweimal mit 50 ml heißem Eisessig gewaschen, und das Gemisch wird danach gekocht. Zu der heißen Lösung werden dann 180,0 g wasserfreies Calciumchlorid in kleinen Portionen gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung heiß filtriert und nach Beispiel 1 weiter behandelt. 75,5 g DL-Phenylalanin werden gewonnen. Ausbeute: 82,7 %.

Beispiel 3

2,20 g DL-Phenylserinmonohydrat werden in 20 ml Eisessig gelöst, worauf 1,0 g Palladium-auf-Holzkohle zugesetzt wird. Tropfenweise werden 12,0 ml Ameisensäure zugegeben, deren Reinheit 98 % beträgt. Das Gemisch wird 4 Stunden lang auf 95 °C gehalten, filtriert, und das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus Aceton rekristallisiert. Ausbeute: 2,07 g DL-N-Formylalanin. Ausbeute: 86,7 %. Reinheit: 98 %, Schmelzpunkt 168 bis 170 °C.

Beispiel 4

2,1 g L-Phenylserinethylester werden in 15 ml Eisessig gelöst, 0,80 g Palladium-auf-Holzkohle werden zugegeben und

20 ml Hydrazin werden tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wird 6 Stunden lang auf 100 °C gehalten, filtriert und unter Vakuum eingedampft. Das Produkt wird mit Hilfe der Säulenchromatographie gereinigt. 1,3 g L-Phenylalanin-ethylester werden gewonnen. Ausbeute: 65,4 %, Reinheit 95 %. Cyclohexen oder Cyclohexadien können gleichfalls anstelle von Hydrazinhydrat verwendet werden.

Beispiel 5

5,0 g N-Acetylphenylserin werden in 60 ml Eisessig gelöst und 2,0 g Palladium-auf-Holzkohle und 30 ml Ameisensäure mit einer Reinheit von 98 % werden zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang auf 80 °C gehalten. Das Gemisch wird filtriert, das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Ethanol und Wasser rekristallisiert. 4,44 g DL-N-Acetylphenylalanin werden gewonnen. Ausbeute: 92,0 %. Reinheit: 96,0 %, Schmelzpunkt: 142 bis 143 °C.

Beispiel 6

6,0 g L-N-Formylphenylserin werden in 80 ml Eisessig gelöst, 1,5 g Palladium-auf-Holzkohle sowie 35 ml Ameisensäure mit einer Reinheit von 98 % werden zugesetzt. Das Gemisch wird 4,5 Stunden lang auf 100 °C gehalten und wie in Beispiel 5 weiter behandelt. Es wird aus Ameisensäure auskristallisiert. 5,59 g L-N-Formylphenylalanin werden gewonnen. Ausbeute: 96 %. Reinheit: 95 %. Schmelzpunkt: 169 bis 170 °C. $[\alpha]_D^{20} = + 73^\circ$ (c = 1, Ethanol).

Beispiel 7

30 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator werden mit 100 ml Wasser vermischt, worauf 200,0 g Phenylserinmonohydrat in 1400 ml 85 %iger Ameisensäure unter Stickstoffatmosphäre zugegeben werden. Das Gemisch wird 4 Stunden lang gekocht, noch heiß filtriert, und der Katalysator wird mit heißer Ameisensäure gewaschen, und das Filtrat wird eingedampft. Zu der gewonnenen weißen kristallinen Substanz werden 300 ml 20 %ige Salzsäure gegeben, und das Gemisch wird

1 Stunde lang unter Rückfluß gekocht, gekühlt und 2 Stunden lang bei 0 bis 5 °C gerührt, und die ausgefällte kristalline Substanz wird filtriert, mit etwas 20 %iger Salzsäure gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 92,9 %.

187,4 g DL-3-Phenylalaninhydrochlorid werden gewonnen.
Schmelzpunkt: 239 bis 240 °C.

Beispiel 8

30 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator werden in einem Gemisch von 540 ml Eisessig und 90 ml 85 %iger Ameisensäure 20 Minuten lang erhitzt, worauf eine Lösung von 200 g Phenylserinmonohydrat in 540 ml 85 %iger Ameisensäure und 360 ml Eisessig tropfenweise bei 106 bis 107 °C im Laufe von 2 Stunden zugegeben wird. Das Gemisch wird anschließend nochmals 2,5 Stunden gekocht und wie oben beschrieben weiter behandelt. Ausbeute: 95,4 %. 192,3 g DL-3-Phenylalaninhydrochlorid.

Beispiel 9

40 ml Eisessig und 6 ml Ameisensäure werden vermischt, und in dem Gemisch werden 2,3 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator suspendiert, und das Gemisch wird unter Rühren auf Rückflußtemperatur (105 bis 110 °C) erhitzt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 22,6 g Ammoniumsalz von N-Formylphenylserin in 100 ml Eisessig und 16 ml Ameisensäure im Laufe einer Stunde tropfenweise zugesetzt, und das Gemisch wird 1 Stunde lang bis zum Sieden erhitzt. Der Katalysator wird noch heiß filtriert, das Gemisch wird mit etwas heißem Eisessig gewaschen und das Filtrat aus einem Wasserbad unter Vakuum auf 30 bis 32 g eingedampft. Zu dem gewonnenen Sirup werden 30 ml 20 %ige Salzsäure gegeben, die Lösung wird 1 Stunde lang gekocht und unter Vakuum aus einem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand (28 bis 32 g) wird in 200 ml 90 %igem Methanol aufgenommen, und der pH-Wert wird mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak auf 6 bis 7 eingestellt. Die Lösung wird über Nacht in einem Kühlschrank aufbewahrt,

das ausgefällte Produkt wird filtriert, mit Methanol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 15,5 g (84,6 %) DL-3-Phenylalanin. Reinheit: 90 %.

Der filtrierte Katalysator kann ohne weitere Behandlung gemäß allen Beispielen für die nächste Reaktion verwendet werden.

Beispiel 10

1,5 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator werden in 5 ml Wasser suspendiert, und eine Lösung von 9,80 g L-Phenylserinmethylester und 3,5 g Ammoniumformiat in 75 ml 85 %iger Ameisensäure wird zugesetzt. Die Lösung wird 3 Stunden lang gekocht und filtriert und das Filtrat unter Vakuum eingedampft. 17,4 g des sirupartigen Rückstandes bleiben 48 Stunden lang in 200 ml Methanol in Salzsäure bei Raumtemperatur stehen. Das Gemisch wird eingedampft, und der Rückstand wird mit Ether trituriert, die gewonnene kristalline Substanz filtriert und getrocknet. 8,62 g (80,1 %) L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid werden gewonnen. Schmelzpunkt 158 bis 160 °C. $[\alpha]_D^{25} = + 32,2^\circ$ (c = 2, Ethanol).

Beispiel 11

In 1500 ml Wasser werden 80,0 g (2,0 Mol) Natriumhydroxid und 75,0 g (1,0 Mol) Glycin bei 15 °C gelöst. 212,0 g (2,0 Mol) Benzaldehyd und 10,0 g Triethylbenzylammoniumhydroxid werden in 200 ml Benzen zugesetzt, das Gemisch wird 2 Stunden lang bei 50 °C gerührt, gekühlt, worauf 150 ml Eisessig zugegeben und die beiden Schichten getrennt werden. Aus der Benzenschicht werden 105,0 g Benzaldehyd gewonnen. Die wäßrige Schicht wird unter Vakuum auf 590,0 g eingedampft. Zu dem Rückstand werden 1000,0 ml 100 %ige Ameisensäure gegeben, und die gewonnene homogene Lösung wird zu 20,0 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle, in 1000 ml Eisessig suspendiert, gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden lang gekocht, der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingedampft, zu dem Rückstand werden 300 ml konzentrierte Salzsäure gegeben, das

Gemisch wird 1 Stunde lang gekocht, anschließend gekühlt und 2 Stunden lang bei 0 bis 5 °C gerührt. Das ausgefällte DL-3-Phenylalaninhydrochlorid wird filtriert, mit etwas 1:1 Salzsäure gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 244,8 g mit einem Gehalt von 160,6 g Hydrochlorid von Phenylalanin (79,7 %) und 84,2 g Natriumchlorid. Das gewonnene Produkt wird bei Raumtemperatur (25 °C) in 1000 ml absolutem Methanol gerührt, und das nicht gelöste Natriumchlorid wird durch Filtration entfernt, der pH-Wert des Filtrats wird mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak auf 6,5 eingestellt, und das Gemisch wird über Nacht bei 0 bis 5 °C stehen gelassen. Die ausgefällten Kristalle werden filtriert, mit etwa 80 %igem Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 122,1 g (74 %) DL-3-Phenylalanin.

Beispiel 12

1,5 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator werden mit 5 ml Wasser bedeckt, und eine Lösung von 10,4 g N-Acetylthreo-L-3-phenylserin und 3,5 g Ammoniumformiat in 70 ml Ameisensäure wird zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden lang gekocht, der Katalysator wird filtriert und mit 5 ml konzentrierter Salzsäure gewaschen und gekühlt. Das ausgefällte N-Acetyl-3-phenyl-L-alanin wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute: 8,1 g (78 %), Schmelzpunkt: 169 bis 171 °C $[\alpha]_D = + 44,8$ (c = 2, Ethanol).

14,3 g N-Benzoyl-threo-L-phenylserin $[\alpha]_D = -60,8^\circ$ (c = 2, Ethanol), 3,5 g Ammoniumformiat, 35 ml Eisessig und 32 ml 85 %ige Ameisensäurelösung werden zu einer Lösung von 3 g 10 %-Palladium-auf-Holzkohle in 10 ml Eisessig gegeben, und das Gemisch wird 5 Stunden lang gekocht. Der Katalysator wird abfiltriert, das Gemisch eingedampft, noch heiß in einem Gemisch von 200 ml Methanol und 800 ml Wasser gelöst, ein Gemisch von 10 ml Methanol und 10 ml konzentrierter Salzsäure wird zugegeben, und das ausgefällte N-Benzoyl-L-phenylalanin wird filtriert. Ausbeute: 5,5 g (41 %), Schmelzpunkt 134 bis 136 °C

$[\alpha]_D = -15,8^\circ$ (c = 2, Ethanol)

$[\alpha]_D = 17,5^\circ$ (c = 4, 0,25 m Kaliumhydroxidlösung).

Herstellung der Ausgangsstoffe

Beispiel 1

Herstellung von DL-Threo-3-phenylserin

12,0 g (0,30 Mol) Natriumhydroxid werden in 50 ml Wasser gelöst und 10,0 g (0,13 Mol) Glycin werden zugegeben. Dem Reaktionsgemisch werden 25 ml Benzen und 1,2 g (0,005 Mol) Triethylbenzylammoniumchlorid zugesetzt, und das Gemisch wird auf 50 °C erhitzt. 28,35 g (0,26 Mol) Benzaldehyd werden zugegeben, und das Gemisch wird 2 Stunden lang auf 50 °C gehalten, worauf es gekühlt, angesäuert, filtriert und mit wäßrigem Ethanol gewaschen wird. Nach dem Trocknen unter Vakuum bei 100 °C werden 21,60 g DL-Threo-3-phenylserin gewonnen. Nach der Lufttrocknung des Produktes bei 80 °C werden 23,8 g DL-Threo-3-phenylserin gewonnen.

Beispiel 2

Acetylierung von DL-Threo-3-phenylserin

10,8 g Phenylserin werden in 11,2 g Hydroxid und 80 ml Wasser gelöst. Bei 0 °C werden 16,8 ml (0,18 Mol) Eisessigsäureanhydrid zugegeben. Nach der Zugabe wird das Gemisch 1 Stunde lang bei 0 °C, dann 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, worauf 22,8 ml 36 %iger Salzsäure bei 0 °C zugesetzt werden. Das ausgefällte Produkt wird filtriert und mit etwas Wasser gewaschen. 11,2 g DL-Threo-N-acetyl-3-phenylserin werden gewonnen. Schmelzpunkt: 150 bis 152 °C.

Beispiel 3

Formylierung von DL-Threo-3-phenylserin

9,0 g (0,05 Mol) DL-Threo-3-phenylserin und 8 ml Formamid werden 2 Stunden lang bei 100 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, und das Produkt wird mit 22 ml Aceton ausgefällt, filtriert und mit Aceton gewaschen. 9,5 g (83,7 %)

des Ammoniumsalzes von DL-Threo-2-formylamindo-3-phenylserin werden gewonnen. Schmelzpunkt: 169 bis 170 °C.

Analytisches Verfahren zur Analyse von Phenylserin, Phenylalanin und Derivaten

Ausrüstung: Hochdruck-Flüssigkeitschromatograph, Modell

Hawlett-Packard 10843

Säule: Hawlett-Packard RP-8 (5 u, 200 x 4,6 mm)

Eluierungsmittel: A: 0,004 M H_3PO_4 : 0,016 M KH_2PO_4 , 20 % CH_3OH
B: CH_3OH

Strömungsgeschwindigkeit: 1 ml/min

Eingespritztes Volumen: 10,0 μl

Nachweis: UV Detektor, 215 nm

Quantitative Bestimmung: 1 mg/ml (Methanol-Wasser), externer Standard

Retentionszeit: min.

1. Eluierungsmittel: % B 0,0

Phenylserin: 3,70

Phenylalanin: 5,0

2. Eluierungsmittel: % B 20,0

N-Formylphenylserin 4,0

N-Formylphenylalanin 6,0

N-Acetylphenylserin 4,40

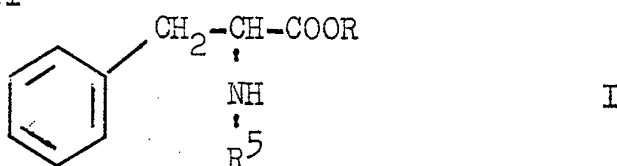
N-Acetylphenylalanin 7,60

Phenylserinmethylester 3,70

Phenylalaninmethylester 4,80

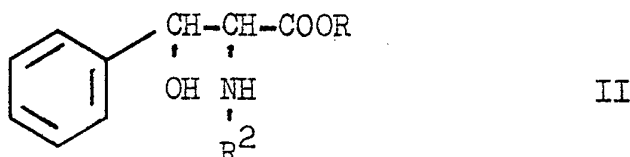
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Phenylalaninderivaten der allgemeinen Formel



worin

- R für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,
 R⁵ für Wasserstoff oder -CO-R⁴ steht, worin
 R⁴ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,
 sowie gegebenenfalls deren Salze, gekennzeichnet dadurch,
 daß ein Phenylserinderivat der allgemeinen Formel



oder ein mit einer anorganischen oder organischen Säure gebildetes Salz davon - worin

- R die oben erläuterte Bedeutung hat,
 R² für Wasserstoff oder -CO-R⁴ steht - worin
 R⁴ die oben erläuterte Bedeutung hat -

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt und das Produkt ^{vorzugsweise N-acyliert wird} gegebenenfalls mit einer organischen oder einer Mineralsäure zu einem Salz umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß 3-Phenylserin mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators und eines protischen Lösungsmittels und 1 bis 5 Mol Mineralsäure, berechnet in bezug auf 3-Phenylserin, umgesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß metallisches Palladium als Katalysator, vorzugsweise in der Form von 10 bis 50 Masse% 10 %-Palladium-auf-Holzkohle in

bezug auf die Masse des Ausgangsmaterials verwendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion durch die Einleitung von Wasserstoffgas mit 1 bis 10 atm und 20 bis 120.^oC in Gegenwart von 1 bis 5 Mol Mineralsäure und protischem Lösungsmittel erfolgt.

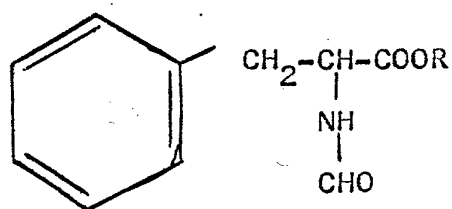
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels, wie C₁₋₄-Alkohol, geradkettiger C₁₋₄-Carbonsäure, Wasser oder eines Gemisches davon, vorzugsweise in Eisessig, vorgenommen wird.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß der erforderliche Wasserstoff in situ von einer Wasserstoff im Reaktionsgemisch auf der Oberfläche des Katalysators freisetzenden Substanz gebildet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß Hydrazin, Cyclohexen oder Cyclohexadien als Wasserstoff freisetzendes Mittel verwendet wird.

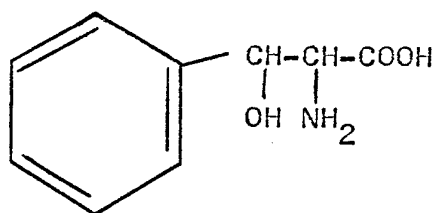
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2 sowie 5, gekennzeichnet dadurch, daß Ameisensäure als Wasserstoff freisetzende Substanz verwendet wird.

9. Verfahren nach den Ansprüchen 1, 2, 5 und 7, zur Herstellung von N-Formylphenylalanin der allgemeinen Formel



III

gekennzeichnet dadurch, daß Phenylserin der Formel



IV

mit 2 bis 20 Mol Ameisensäure, in bezug auf Phenylserin, in Gegenwart von 40 Masse% 10 %-Palladium-auf-Holzkohle, in bezug auf die Masse des Phenylserins, umgesetzt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß Phenylserin oder ein Salz davon mit mindestens 3 Mol Ameisensäure, in bezug auf Phenylserin, in Gegenwart eines Palladium-auf-Holzkohle-Katalysators umgesetzt wird, und das gebildete N-Formylphenylalanin nach der Entfernung des Katalysators mit Wasser und Mineralsäure nach einem an sich bekannten Verfahren zur Erzeugung eines mit Mineralsäure gebildeten Salzes von Phenylalanin umgesetzt wird.

11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, gekennzeichnet dadurch, daß als Ausgangsmaterial - vorzugsweise ohne Isolierung - ein 3-Phenylserin verwendet wird, das aus Glycin und Benzaldehyd unter alkalischen Bedingungen in Gegenwart eines Phasenübertragungskatalysators und eines organischen Zwei-Schichten-Lösungsmittels, von denen eine aus einem mit Wasser unvermischbaren organischen Lösungsmittel und die andere aus einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und/oder Wasser besteht, hergestellt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 9, gekennzeichnet dadurch, daß als ein Zwei-Schichten-System Wasser oder ein Gemisch von Wasser und C₁₋₄-Alkanol als die eine Schicht und aromatischer Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Benzen oder Toluol, als die andere Schicht verwendet wird.

13. Verfahren nach den Ansprüchen 8 und 9, gekennzeichnet dadurch, daß 0,01 bis 1,0 Moläquivalent quaternäres Ammoniumsalz, in bezug auf Glycin, als Phasenübertragungskatalysator bei 15 bis 100 °C, vorzugsweise 25 bis 40 °C, verwendet wird.