



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 23 941 T3 2007.10.18

(12) Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift

(97) EP 0 905 257 B2

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 23 941.5

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 202 972.0

(96) Europäischer Anmeldetag: 04.09.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 31.03.1999

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 19.05.2004

(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: 21.02.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 18.10.2007

(51) Int Cl.⁸: C12P 41/00 (2006.01)

C12P 13/04 (2006.01)

C07C 231/06 (2006.01)

C07C 253/00 (2006.01)

C07C 255/24 (2006.01)

C07C 237/04 (2006.01)

C07C 229/22 (2006.01)

C07D 317/28 (2006.01)

C07D 317/30 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

1007113 25.09.1997 NL

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IE, IT, LI, LU,
NL, SE

(73) Patentinhaber:

DSM IP Assets B.V., Heerlen, NL

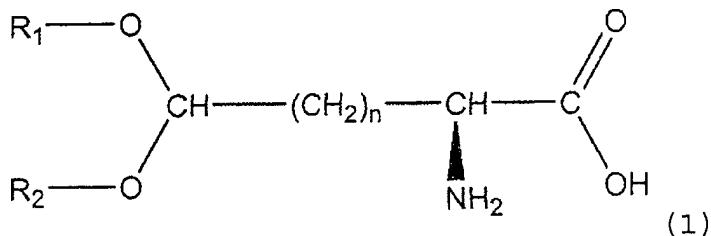
(72) Erfinder:

Boesten, Wilhelmus Hubertus Joseph, 6132 BJ
Sittard, NL; Broxterman, Quirinus Bernardus,
6151 GE Sittard, NL; Plaum, Marcus Joseph Maria,
6141 AC Sittard, NL

(54) Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von optisch-aktiven 2-omega-oxoalkansäurederivaten

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines optisch aktiven 2-Amino- ω -oxoalkansäurederivats der Formel 1,

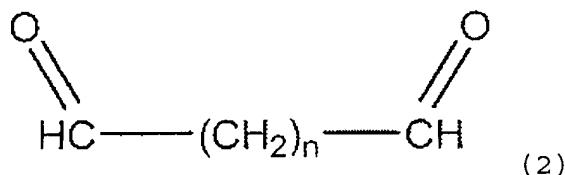


worin n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 und R₁ und R₂ jeweils unabhängig eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen darstellen oder einen Ring mit 3 oder 4 C-Atomen bilden, zusammen mit den O-Atomen, an welche sie gebunden sind, und dem C-Atom, an welches die O-Atome gebunden sind.

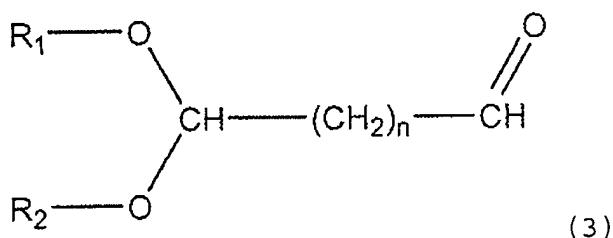
[0002] Die Herstellung eines racemischen Gemisches eines 2-Amino- ω -oxoalkansäurederivats der Formel 1 ist in Biorg. & Med. Chem. (1995), 1237-1240 beschrieben. Das darin beschriebene Herstellungsverfahren schreitet jedoch über ein 8-stufiges Verfahren fort, ausgehend von 3,4-Dihydro-2H-pyran, mit verschiedenen Schritten des Schützens und Entschützens und ist daher sehr arbeitsaufwändig.

[0003] Die Erfindung liefert ein neues einfaches Konzept zur Herstellung von 2-Amino- ω -oxoalkansäurederivaten.

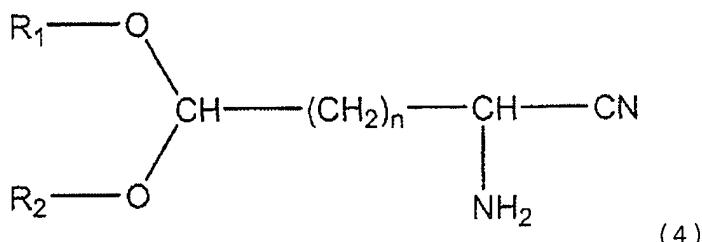
[0004] Dies wird gemäß der Erfindung durch ein Verfahren erreicht, worin der entsprechende Aldehyd der Formel 2



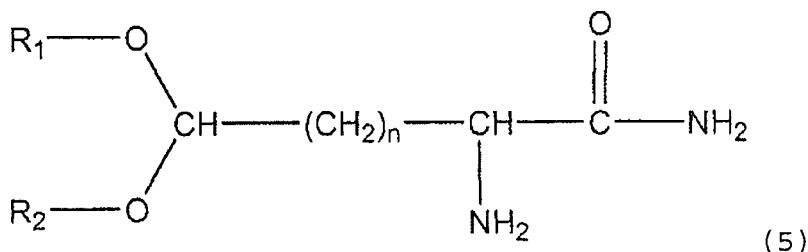
worin n wie oben beschrieben ist, umgewandelt wird in den entsprechenden Acetal-geschützten Aldehyd der Formel 3



worin n, R₁ und R₂ wie oben beschrieben sind, der Acetal-geschützte Aldehyd umgewandelt wird in das entsprechende Aminonitril der Formel 4



worin n, R₁ und R₂ wie oben beschrieben sind, das Aminonitril umgewandelt wird in das entsprechende Aminosäureamid der Formel 5



worin n, R₁ und R₂ wie oben beschrieben sind, das Aminosäureamid einer enzymatischen enantioselektiven Hydrolyse unterworfen wird, wobei das R-Enantiomer des Aminosäureamids verbleibt und das S-Enantiomer umgewandelt wird in die S-Aminosäure, und die S-Aminosäure isoliert wird.

[0005] Es wurde festgestellt, dass trotz der Tatsache, dass die Selektivität des ersten Schrittes des Verfahrens relativ gering ist, nichtsdestotrotz ein ökonomisch attraktives Verfahren erhalten werden kann.

[0006] Die optisch aktiven Verbindungen der Formel 1 sind neu und besonders zur Verwendung bei der Herstellung von beispielsweise Allysin, einem wichtigen Vernetzer in Proteinen, wie in Int. J. Pept. Protein Res. (1988), 307-20 beschrieben, und zur Herstellung von pharmazeutischen Erzeugnissen, wie beispielsweise in EP-A-629627 beschrieben, geeignet.

[0007] EP-A-0383403 und EP-A-0307023 betreffen beide die stereoselektive Herstellung von Aminosäuren. Die Aminosäuren werden aus den entsprechenden Aminosäureamiden hergestellt, welche durch eine Amidase zu Aminosäuren umgewandelt werden. Das andere Enantiomer kann entweder zu dessen Aminosäureform über eine Schiff-Base mit Benzaldehyd umgewandelt werden oder zu dessen anderem Enantiomer durch eine Racemase umgewandelt werden.

[0008] EP-A-0052201 beschreibt die Herstellung eines racemischen Gemisches von 1,3-Diox(ol)an-2-ylpropionsäure aus 1,3-Diox(ol)an-2-ylpropenal unter Verwendung von HCN, NH₄ und CO₂, gefolgt von der Hydrolyse mit OH⁻.

[0009] JP 48 039416 A beschreibt die Herstellung von 1,3-Dioxolan-2-ylbutanal aus Glutaraldehyd und Glykol.

[0010] GB-A-1124149 beschreibt die Herstellung von Aminosäuren, ausgehend von Aldehyden, durch die Umsetzung von HCN und NH₄, gefolgt von der Hydrolyse des so erhaltenen α -Aminonitrils. JP-A-57158743 beschreibt die Herstellung von α -Aminosäureamid durch Inkontaktbringen von α -Aminonitril mit NaOH und Aceton.

[0011] In dem Verfahren gemäß der Erfindung wird eine der zwei Aldehydfunktionen in dem Aldehyd der Formel 2 zunächst geschützt durch Umwandlung, in einer an sich bekannten Weise in ein Acetal. Dies kann beispielsweise mittels eines Alkohols erfolgen, beispielsweise mit einem Alkohol mit 1-5 C-Atomen, wenn R₁ und R₂ eine Alkylgruppe darstellen, oder mittels eines Diols, insbesondere mittels 1,2-Ethandiol oder 1,3-Propanediol, gegebenenfalls substituiert, mit beispielsweise einer Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen, beispielsweise 1,2-Ethandiol, 1,2-Propandiol, 1,3-Propandiol oder 2,3-Butandiol, wenn R₁ und R₂ Teil einer Ringstruktur bilden; oder über Re-Acetalisierung, beispielsweise mittels ortho-Formiatestern.

[0012] Die Acetalisierung kann beispielsweise durch Inkontaktbringen des Aldehyds der Formel 2 mit einem Alkohol oder einem Diol unter sauren Bedingungen, beispielsweise in der Gegenwart einer Sulfonsäure, insbesondere p-Toluolsulfonsäure, erfolgen. Die Acetalisierung wird gegebenenfalls in der Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Im Prinzip kann jedes Lösungsmittel, das die Umsetzung nicht beeinträchtigt, als ein Lösungsmittel verwendet werden, beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Benzol, Toluol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, Ester, vorzugsweise gehinderte Ester, insbesondere Isopropylacetat oder Isobutylacetat, und Ether, insbesondere Methyl-t-butylether (MTBE). Die Acetalisierung mit einem Alkohol oder Diol wird vorzugsweise bei einer erhöhten Temperatur durchgeführt, beispielsweise bei einer Temperatur von zwischen 50 und 150°C, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur.

[0013] Der erhaltene Acetal-geschützte Aldehyd wird nachfolgend in das entsprechende Aminonitril umgewandelt, beispielsweise über die an sich bekannte Strecker-Chemie. Dabei kann der Acetal-geschützte Aldehyd beispielsweise in das Aminonitril in Gegenwart von Ammoniak mittels einer Cyanidverbindung, beispiels-

weise HCN, NaCN oder KCN, umgewandelt werden.

[0014] Das Aminonitril wird nachfolgend in das entsprechende racemische Aminosäureamid umgewandelt, beispielsweise wie in GB-A-1548032 beschrieben durch Umwandeln des Aminonitrils bei einem pH-Wert von zwischen 11 und 14, vorzugsweise zwischen 12,5 und 13,5, in der Gegenwart einer Base und eines Ketons oder Aldehyds, gegebenenfalls gefolgt von der Hydrolyse der intermediär gebildeten Schiff-Base in der Gegenwart von Wasser. Vorzugsweise wird KOH oder NaOH oder eine entsprechende Base als die Base verwendet und ein aliphatisches Keton, beispielsweise Aceton, Methylethylketon oder Cyclohexanon, oder ein aromatischer Aldehyd, beispielsweise Benzaldehyd, als das Keton oder der Aldehyd.

[0015] Nach der Umwandlung des Aminonitrils in das Aminosäureamid wird das Reaktionsgemisch vorzugsweise zunächst einer Behandlung mit einem Aldehyd, beispielsweise einem Benzaldehyd, unterworfen, wobei die Schiff-Base des Aminosäureamids erhalten wird und jedwede gebildete racemische Aminosäure in Lösung verbleibt. Eine solche Behandlung zeigt den Vorteil, dass die gewünschte (S)-Aminosäure in einem höheren enantiomeren Überschuss erhalten werden kann.

[0016] Vorzugsweise wird ein Benzaldehyd zur Bildung der Schiff-Base des Aminosäureamids verwendet.

[0017] Ein Vorteil von Benzaldehyd besteht darin, dass es leicht ist, die Schiff-Base abzutrennen und den Benzaldehyd wiederzugewinnen. Ein anderer Vorteil von Benzaldehyd besteht darin, dass er mit Wasser nicht mischbar ist, weswegen er zur Verwendung als Extraktionsmittel auch viel bevorzugter ist als andere Extraktionsmittel, da die gebildete Schiff-Base des optisch aktiven Aminosäureamids sich in dem Benzaldehyd und den anderen Komponenten des Reaktionsgemisches in der Wasserphase löst. Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass die Hydrolyse der Schiff-Base des Aminosäureamids, die das Salz des Aminosäureamids ergibt, durchgeführt werden kann, ohne die Acetalfunktion signifikant zu verschlechtern.

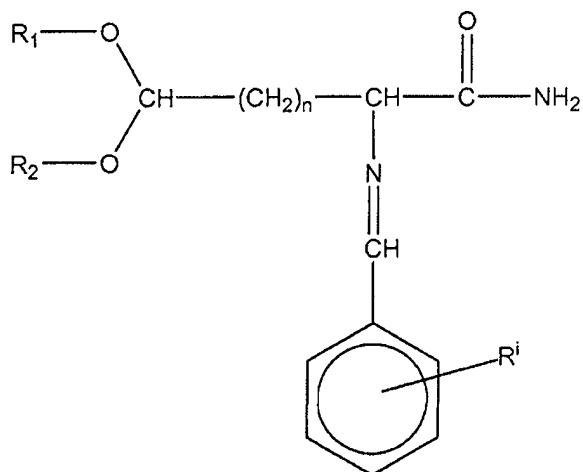
[0018] "Benzaldehyd" im Simme der vorliegenden Erfindung soll substituierte Benzaldehyde, wie niedere (1-4-C)-Alkylbenzaldehyde, Halogenbenzaldehyde, Nitrobenzaldehyde und niedere (1-C)-Alkoxybenzaldehyde, einschließen.

[0019] Die Reaktion mit Benzaldehyd, die zur Bildung einer Schiff-Base führt, kann beispielsweise bei einer Temperatur von zwischen 20 und 60°C, vorzugsweise zwischen 35 und 45°C, durchgeführt werden. Wenn äquimolare Mengen an Benzaldehyd, beispielsweise 0,9–2, insbesondere 0,95–1,1 Äquivalente, relativ zu dem Aminosäureamid, zur Bildung der Schiff-Base ohne ein unterschiedliches Lösungsmittel für die Schiff-Base des Amids verwendet werden, wird ein Präzipitat der Schiff-Base des Aminosäureamids erhalten. Die anderen Komponenten verbleiben in der Mutterlauge gelöst. Wenn ein Überschuss an Benzaldehyd verwendet wird, wirkt der Benzaldehyd nicht nur als ein Reaktionsmittel, sondern auch als ein Lösungsmittel, und es werden zwei Schichten erhalten. Es ist auch möglich, Gemische von Benzaldehyd und anderen Lösungsmitteln zu verwenden, beispielsweise Gemische mit aromatischen Kohlenwasserstoffen, beispielsweise Toluol, Ketonen, beispielsweise Methylisobutylketon, halogenierten Kohlenwasserstoffen, beispielsweise Chloroform oder Dichlormethan; Estern, beispielsweise Ethylacetat und Butylacetat. Die organische Phase kann nachfolgend als solche zur Hydrolyse der Schiff-Base des Aminosäureamids zu dem Aminosäureamid verwendet werden oder sie kann einer Konzentrierung unterworfen werden, wonach die Schiff-Base des Aminosäureamids als ein Feststoff ausfällt,

[0020] Das Aminosäureamid kann aus der entsprechenden Schiff-Base in einer einfachen Weise rückgewonnen werden, durch Ansäuerung mit einer starken Säure, beispielsweise Schwefelsäure, bis ein pH-Wert von zwischen 3 und 5, vorzugsweise zwischen 3,5 und 4,5, erhalten worden ist, wobei die Schiff-Base sich unter Bildung des Aldehyds und des entsprechenden Salzes des Aminosäureamids zersetzt.

[0021] Das freie Aminosäureamid kann nachfolgend aus dem Salz durch Behandlung mit einer Base, beispielsweise mit Triethylamin, erhalten werden. Vorzugsweise wird die Umwandlung des Salzes in das freie Aminosäureamid mittels eines (stark) basischen Ionenaustauschers, beispielsweise Amberlyst 26™ oder IRA 900™ durchgeführt.

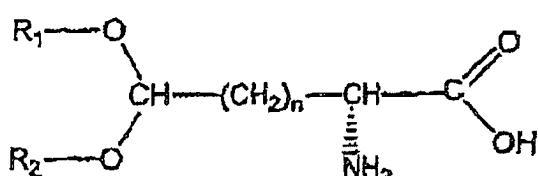
[0022] Die Aminosäureamide der Formel 5 und die Schiff-Basen davon der Formel 6



welche als Zwischenprodukte erhalten werden, sind neue Verbindungen per se. Die Erfindung betrifft somit auch diese Zwischenprodukte, sowohl in racemischer Form als auch in optisch aktiver Form, insbesondere die Aminosäureamide mit einem e.e. von größer als 80%, vorzugsweise größer als 90%, mehr bevorzugt größer als 95%, am meisten bevorzugt größer als 98%, insbesondere größer als 99%.

[0023] Das Aminosäureamid wird nachfolgend einer enantioselektiven, enzymatischen Hydrolyse unterworfen, worin das S-Enantiomer selektiv in die entsprechende Säure umgewandelt wird und das R-Enantiomer unbeeinflusst bleibt. Das (S)-2-Amino- ω -oxoalkansäurederivat kann anschließend mit einem e.e. von mehr als 90%, insbesondere mehr als 95%, bevorzugt mehr als 98%, insbesondere mehr als 99%, erhalten werden. Die enantioselektive enzymatische Hydrolyse wird vorzugsweise in einer wässrigen Umgebung durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, ein organisches Lösungsmittel zu verwenden. Die Temperatur ist nicht besonders kritisch und liegt beispielsweise zwischen 0 und 60°C, vorzugsweise zwischen 20 und 50°C. Der pH-Wert, bei welchem die enzymatische Hydrolyse durchgeführt wird, liegt vorzugsweise zwischen 5 und 10,5, insbesondere zwischen 8,0 und 9,5. Eine Amidase, beispielsweise eine Amidase, abgeleitet von der Gattung *Aspergillus*, *Mycobacterium*, *Aeromonas*, *Bacillus*, *Pseudomonas* oder *Ochrobactrum*, ist zur Verwendung als Enzym geeignet. Bevorzugt wird eine Amidase, abgeleitet von *Pseudomonas putida* oder von *Ochrobactrum anthropi*, verwendet.

[0024] Nach beispielsweise der Entfernung des (R)-Enantiomers des Aminosäureamids als die Schiff-Base oder Konzentration und Behandlung mit Alkohol, beispielsweise Isopropanol, kann das optisch aktive (S)-2-Amino- ω -oxoalkansäurederivat erhalten werden. Die Schiff-Base des (R)-Enantiomers des Aminosäureamids kann gegebenenfalls in das freie Aminosäureamid umgewandelt werden, welches dann gegebenenfalls unter milden Bedingungen hydrolysiert werden kann, beispielsweise über eine (nicht-stereoselektive) enzymatische Hydrolyse, wie in EP-A-179523 beschrieben, unter Verwendung von *Rhodococcus erythropolis* oder einem Extrakt davon, um das (R)-2-Amino- ω -alkansäurederivat zu erhalten. Die optisch aktiven (R)-2-Amino- ω -oxoalkansäurederivate sind neue Verbindungen mit verschiedenen sehr interessanten Anwendungen. Die Verbindungen der Formel 7



sind beispielsweise zur Verwendung bei der Herstellung von D-Pipecolinsäurederivaten sehr geeignet, wie beispielsweise in J. O. C. (1990), 5551–3, und in Bioorg. & Med. Chem. (1995), 1237–1240 beschrieben, welche ihrerseits an sich bei der Herstellung verschiedener Pharmazeutika verwendet werden, wie beispielsweise in EP-A-672665, DE-A-3702943 und US-A-5409946 beschrieben. Eine andere interessante Verwendung der Verbindungen der Formel 7 ist die Verwendung als Zwischenprodukt zur Herstellung von D-Prolin, welches beispielsweise zur Herstellung von Elitriptan verwendet wird, wie in 'Drugs of the Future' (1997), 221–223, beschrieben, hier durch Bezugnahme eingeschlossen. Die Erfindung betrifft auch diese neuen Verbindungen, insbesondere die optisch aktiven (R)-2-Amino- ω -oxoalkansäurederivate mit einem e.e. von größer als 80%, vorzugsweise größer als 90%, insbesondere größer als 95%.

[0025] Die Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die Beispiele, ohne darauf beschränkt zu sein, näher erläutert.

Beispiel I

Herstellung von 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-butanal über die Acetalisierung von Glutardialdehyd mit Ethylen glykol

[0026] Toluol (1 Liter), Ethylen glykol (155 Gramm, 2,5 mol) und p-Toluolsulfonsäure (1 Gramm) wurden nacheinander zu einer 50%igen Lösung von Glutardialdehyd in Wasser (500 Gramm, 2,5 mol) dosiert. Das Gemisch wurde auf Rückflusstemperatur erwärmt. Das Wasser wurde mittels einer Dean-Stark-Vorrichtung azeotrop entfernt. Sobald sämtliches Wasser mittels der Dean-Stark-Vorrichtung entfernt worden war (annähernd 6 Stunden), wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt.

[0027] Natriumbicarbonat (2,1 Gramm) und Wasser (250 ml) wurden zu der Lösung gegeben. Nach halbstündigem heftigem Rühren wurden die Schichten getrennt. Dieses Waschen der Toluolphase wurde zweimal wiederholt. Anschließend wurde die Toluolphase in einem Rotationsfilmverdampfer verdampft, wonach ein schwach gelbes Öl erhalten wurde. Der Gehalt an 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-butanal betrug 50% (GC.). Ausbeute = 35%.

Beispiel II

Herstellung der Schiff-Base des 2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäureamids über die Strecker-Reaktion von 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-butanal

[0028] Natriumcyanid (49 Gramm, 1 mol) und Ammoniumacetat (77 Gramm, 1 mol) wurden nacheinander zu einer 25%igen Lösung von Ammoniak in Wasser (500 ml) gegeben. Nach einer Stunde war das in Beispiel 2 erhaltene Öl (288 Gramm, 1 mol) tropfenweise zu dieser Lösung zugegeben. Nach 5-stündigem weiteren Rühren wurden Aceton (100 ml) und eine 45%ige Lösung von Kaliumhydroxid in Wasser (10 ml) nacheinander zu dieser Lösung dosiert. Nach 3 Stunden wurde Eisessig (7 ml) zugegeben. Die Lösung wurde auf etwa 400 Gramm mittels eines Rotationsfilmverdampfers konzentriert. Wasser (600 ml) und Toluol (150 ml) wurden zu dem Konzentrat gegeben. Nach halbstündigem Rühren wurden die Schichten getrennt. Benzaldehyd (74 Gramm) wurde langsam zu der Wasserphase unter heftigem Rühren dosiert. Der gebildete weiße Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen betrug die Ausbeute der Schiff-Base von 2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäureamid 195 Gramm (Ausbeute 70%). Reinheit > 98%. (¹H-NMR).

Beispiel III

Herstellung von (S)-2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäure über die enzymatische Spaltung von 2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäureamid

[0029] Die Schiff-Base von 2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäureamid (240 Gramm, 0,87 mol) wurde in Toluol (1000 ml) und Wasser (1500 ml) suspendiert. Konzentrierte Schwefelsäure (44,5 Gramm, 0,44 mol) wurde sehr langsam unter heftigem Rühren zudosiert, so dass der pH-Wert oberhalb 4,0 blieb. Nach der Zudosierung der Schwefelsäure wurden die Schichten getrennt. Die Wasserphase wurde nachfolgend über einen stark basischen Ionenaustauscher (Typ IRA 900) geleitet. Die sulfatfreie Wasserphase wurde nachfolgend auf einen pH-Wert von 9,0 mit Essigsäure gebracht. *Pseudomonas putida* (40 Gramm) wurde zu dieser Lösung gegeben. Nach 8-stündigem Rühren bei 37°C wurden Decalite (30 Gramm) und tropfenweise Benzaldehyd (51 Gramm, 0,48 mol) nacheinander zu der Suspension zudosiert. Der gebildete Niederschlag wurde mittels Filtration entfernt. Das erhaltene Filtrat wurde auf etwa 450 Gramm mittels eines Rotationsfilmverdampfers konzentriert. Nach Erwärmen auf 65°C wurde Isopropanol (900 Gramm) zu der Lösung gegeben. Nach langsamem Abkühlen auf -5°C wurden die gebildeten weißen Kristalle abgefiltert und nacheinander mit Eiswasser und Isopropanol gewaschen.

Ausbeute an (S)-2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäure: 42 Gramm (26%). Schmelzpunkt = 258°C
Reinheit > 99% (Titration)
e.e. > 99% (HPLC)

Beispiel IV

Herstellung von (S)-2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäure über die enzymatische Spaltung von 2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäureamid

[0030] Eisessig wurde zu der nach der Toluolextraktion (siehe Beispiel II) erhaltenen Wasserphase gegeben, so dass der pH-Wert 9,0 wurde. Bei 37°C

[0031] Pseudomonas putida wurde zu dieser Wasserphase gegeben. Nach 8-stündigem Rühren wurde die Wasserphase behandelt, wie in Beispiel III beschrieben.

Ausbeute an (S)-2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäure ≈ 11%.

Reinheit = 95% (HPLC), e.e. > 99% (HPLC).

Beispiel V

Herstellung von (S)-2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäure über die enzymatische Spaltung von 2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäureamid

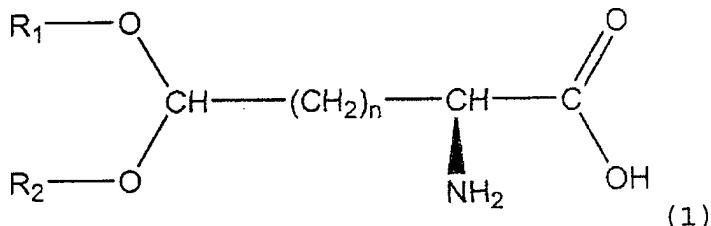
[0032] Die nach der Hydrolyse der Schiff-Base mit Schwefelsäure (siehe Beispiel III) erhaltene Wasserphase wurde auf einen pH-Wert von 9,0 mittels Triethylamin gebracht. Bei 37°C wurde Pseudomonas utida nachfolgend zu dieser Lösung dosiert und nach 8-stündigem Rühren wurde diese weiterverarbeitet, wie in Beispiel III beschrieben.

Ausbeute an (S)-2-Amino-5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentansäure = 24%.

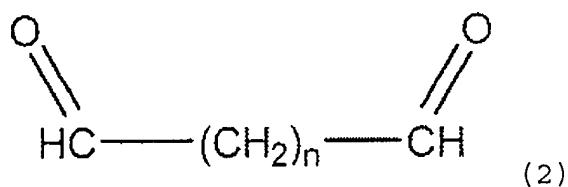
Reinheit = 16% (HPLC), e.e. > 99% (HPLC).

Patentansprüche

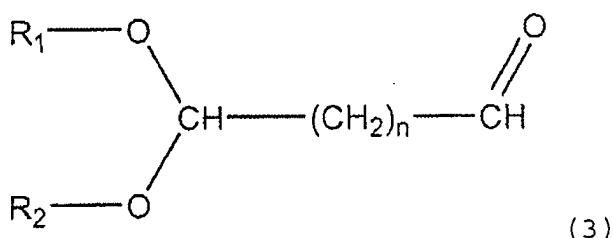
1. Verfahren zum Herstellen eines (S)-2-Amino- ω -oxoalkansäurederivats der Formel 1,



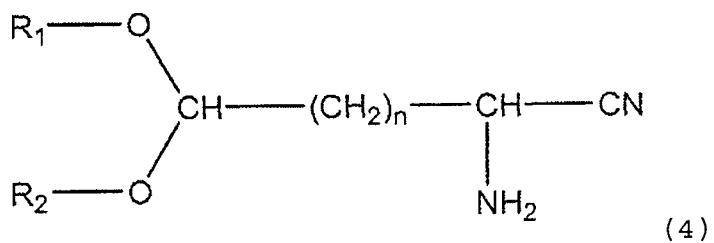
worin n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 und R₁ und R₂ jeweils unabhängig eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen darstellen oder einen Ring mit 3 oder 4 C-Atomen bilden, zusammen mit den O-Atomen, an welche sie gebunden sind, und dem C-Atom, an welches die O-Atome gebunden sind, **dadurch gekennzeichnet**, dass der entsprechende Aldehyd der Formel 2



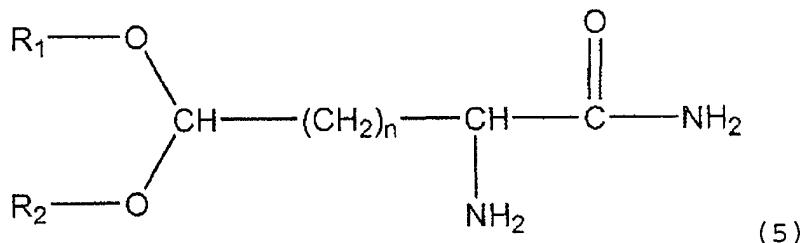
worin n wie oben beschrieben ist, umgewandelt wird in den entsprechenden Acetal-geschützten Aldehyd der Formel 3



worin n, R₁ und R₂ wie oben beschrieben sind, der Acetal-geschützte Aldehyd umgewandelt wird in das entsprechende Aminonitril der Formel 4



worin n , R_1 und R_2 wie oben beschrieben sind, das Aminonitril umgewandelt wird in das entsprechende Aminosäureamid der Formel 5



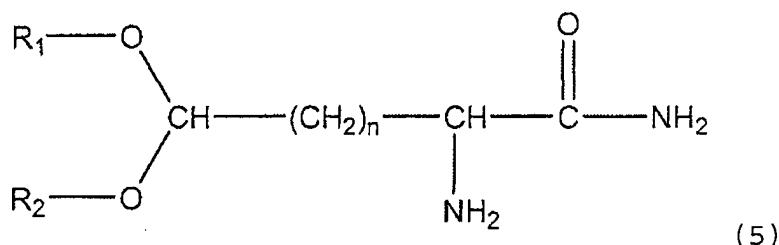
worin n , R_1 und R_2 wie oben beschrieben sind, das Aminosäureamid einer enzymatischen enantioselektiven Hydrolyse unterworfen wird, wobei das R-Enantiomer des Aminosäureamids verbleibt und das S-Enantiomer umgewandelt wird in die S-Aminosäure, und die S-Aminosäure isoliert wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das nach der Umwandlung des Aminonitrils in das Aminosäureamid erhaltene Umsetzungsgemisch einer Behandlung mit einem Benzaldehyd unterworfen wird, woraufhin die Schiff-Base des Aminosäureamids gebildet wird, die Schiff-Base abgetrennt wird und in das freie Aminosäureamid umgewandelt wird.

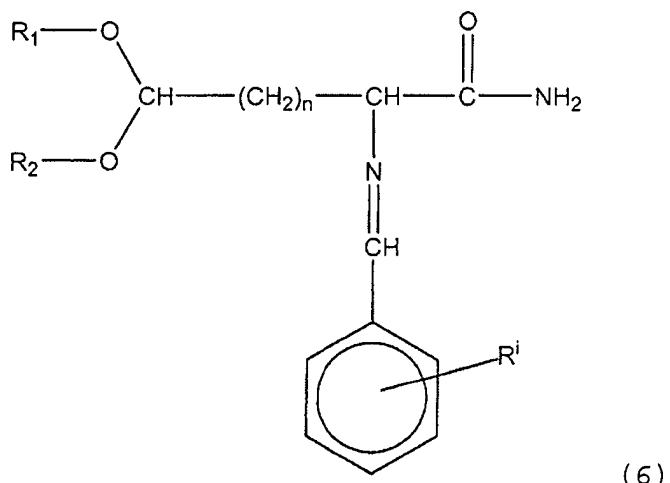
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das (R)-Aminosäureamid hydrolysiert wird, um die (R)-Aminosäure zu bilden und die (R)-Aminosäure gewonnen wird.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1–3, wobei R_1 und R_2 einen Ring mit 3 oder 4 C-Atomen bilden, zusammen mit den O-Atomen, an welche sie gebunden sind, und dem C-Atom, an welches die Sauerstoffatome gebunden sind.

5. 2-Aminosäureamid der Formel 5



oder Formel 6



worin n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 und R_1 und R_2 jeweils unabhängig eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen darstellen oder einen Ring mit 3 oder 4 C-Atomen bilden, zusammen mit den O-Atomen, an welche sie gebunden sind, und dem C-Atom, an welches die O-Atome gebunden sind, und R^1 1-4 Gruppen darstellt, jede unabhängig ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, Nitro, eine Alkylgruppe oder Alkoxygruppe mit 1-4 C-Atomen.

6. Optisch aktive Verbindung gemäß Anspruch 5 mit einem e.e. von > 95%.
7. Optisch aktive Verbindung gemäß Anspruch 6 mit einem e.e. von > 98%.
8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 5-7, worin n gleich 2 oder 3.
9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 5-8, worin R_1 und R_2 einen Ring mit 3 oder 4 C-Atomen bilden, zusammen mit den O-Atomen, an welche sie gebunden sind, und dem C-Atom, an welches die O-Atome gebunden sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen