

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 576 593

(21) N° d'enregistrement national : 85 01276  
(51) Int Cl<sup>4</sup> : C 07 C 101/08.

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 30 janvier 1985.

(71) Demandeur(s) : SOCIETE CHIMIQUE DES CHARBON-  
NAGES S.A. — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Francis Petit.

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 31 du 1<sup>er</sup> août 1986.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

(74) Mandataire(s) : Thierry Dubost.

(54) Procédé de fabrication de la L-phénylalanine.

(57) Procédé de fabrication de la L-phénylalanine par hydrogéné-  
nation de l'acide acétamidocinnamique en présence d'un com-  
plexe d'un métal M du groupe VIII de la Classification Pério-  
dique puis hydrolyse du produit résultant de la réaction d'hy-  
drogénéation.

La réaction d'hydrogénéation 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 MZq-rLr et d'autre part ceux de formule (MZq-rLr)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>, 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<sup>-</sup> est un anion peu coordinant et stériquement encombré et L est un ligand phosphoré chiral choisi parmi ceux de formule :

dans laquelle :

- W est un radical dihydrocarbylphosphinoxy de formule W = OP (R<sub>5</sub>) dans laquelle R est un radical hydrocarboné choisi parmi les radicaux alkyles, aryles et cycloalkyles,
- R<sub>1</sub> est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés,
- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, 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<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> 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.



FR 2 576 593 - A'

D

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.

Il est également connu, notamment par les brevets américains n° 4.005.127, 4.142.992 et 4.220.590 de préparer la (dihydroxy-3,4 phényl)-3 alanine (L-DOPA) par hydrogénéation de l'acide méthoxy-3 acétoxy-4 acétamido-cinnamique au moyen d'un catalyseur homogène à base de rhodium coordonné par un ligand phosphoré, suivie d'hydrolyse. Toutefois la synthèse de ce ligand nécessite une série de cinq étapes parmi lesquelles une séparation de diastéréoisomères qui augmente de manière conséquente le prix de revient global de l'opération (B.D. VINEYARD, W.S. KNOWLES et M.J. SABACKY, Journal of Molecular Catalysis, 19 (1983) p. 161).

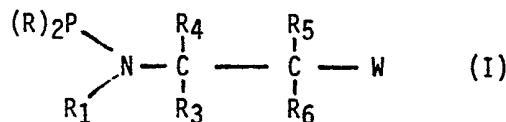
D'autre part E. CESAROTTI, A. CHIESA et al. ont décrit dans Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 251 (1983), pp. 79-91, l'hydrogénéation assymétrique, à 20°C et sous pression atmosphérique, de l'acide  $\alpha$ -N-acétaminocinnamique en présence d'un complexe cationique de formule Rh(COD)L ClO<sub>4</sub> 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 hydrogénier 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'hydrogénéation et il est caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénéation 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<sub>q-r</sub>L<sub>r</sub> et d'autre part ceux de formule (MZ<sub>q-r</sub>L<sub>r</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>, 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<sup>-</sup> est un anion peu coordinant

et stériquement encombré et L est un ligand phosphoré chiral choisi parmi ceux de formule :

5



dans laquelle :

- W est un radical dihydrocarbylphosphinoxy de formule  $\text{W} = \text{OP}(\text{R}_2)$  dans laquelle R est un radical hydrocarboné choisi parmi les radicaux alkyles, aryles et cycloalkyles,
- 10 -  $\text{R}_1$  est choisi parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés,
- $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$ , 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
- 15 -  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux hydrocarbonés éventuellement fonctionnalisés.

Ces complexes se forment par réaction entre un complexe de formule  $\text{MZq}$  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  $\text{A}^-$ . Ils peuvent être identifiés notamment à 20 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

25

TABLEAU I

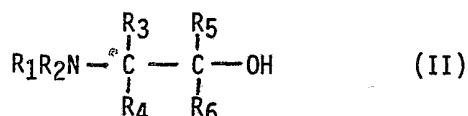
Ligand n°	1	2	3	5	6
$\delta_{\text{P}}^{31}$	120,9 90,8	122,4 95,3	110,4 96,8	122,8 71,5	110,7 85,5
Ligand n°	7	8	9	10	
$\delta_{\text{P}}^{31}$	119,5 87,3	119,5 88,8	118,8 87,8	116,7 88,5	

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<sub>1</sub> est le radical méthyle.

Par anion A<sup>-</sup> coordenant et stériquement encombré on entend notamment les anions perchlorate, tétrafluoro- et téraphénylborate, 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



avec au moins un composé de formule P(R)<sub>2</sub> Y dans laquelle Y est choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux amines, l'edit 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'aminoamine tertiaire, telle que par exemple la triéthylamine, qui précipitera sous forme d'halogénhydrate. 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<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> 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 carbalcoxyhydroxyprolines). A titre d'exemples on peut citer le prolinol, l'hydroxyproline, les éphédrines et les aminoalcools N-méthylés dérivés des amino-

acides 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'acide aminé dont ils sont issus. Dans ce tableau ( $\alpha$ )<sup>25</sup> désigne le pouvoir rotatoire spécifique à 25°C exprimé en degrés pour la raie D et  $\delta$  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 doublet, un doublet et un singulet.

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

La réaction d'hydrogénéation selon l'invention permet d'obtenir, avec un excellent rendement chimique, la N-acétyl-(S)-phénylalanine avec un rendement optique 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'hydrogénéation 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 déplacements chimiques  $\delta$  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 aminoacide	Nom du ligand	$\delta^{31}_{\text{P}}$	$\delta^{13}_{\text{C}}$	$\delta^1_{\text{H}}$	$^{25}\alpha_{\text{D}}$
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)	7-8 4,8 4,0	-60,5
2	Ephédrine threo (-)	(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)	7-8 4,95 4,0	-16,1
3	Carbéthoxyhydroxy-proline	(2S,4R)-N-diphénylphosphino-carbethoxy-2-(oxydiphényl-phosphino)-4-pyrrolidine	108,4 46,3	46,3 74,9(m)	1,15 2,3	-96,2
4(a)	Prolinol	N-dicyclohexylphosphino-(oxyméthylène dicyclohexylphosphino)-2-pyrrolidine	53,9	64,4(dd) 47,2(d)	23-30(m) 24,4(s)	-37,4

5

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

TABLEAU II (Suite)

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

6

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

TABLEAU II (Suite)

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

EXEMPLE 2 - Synthèse du complexe de rhodium

A 1 millimole de complexe  $\text{Rh}_2(\text{Norbornadiène})_2\text{Cl}_2$  dissous dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol contenant 1 millimole de ligand L on ajoute, sous azote et à 20°C, 1,1 millimole de perchlorate d'argent. Après 15 minutes 5 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  $[\text{Rh}(\text{Norbornadiène})\text{L}]^+ \text{ClO}_4^-$  sont ainsi récupérés avec un rendement supérieur à 80 %. Le spectre de résonance magnétique nucléaire du phosphore 31 de ce complexe figure au 10 tableau I ci-avant.

EXEMPLES 3 à 5

0,5 millimole du complexe ionique de l'exemple 2, dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95 %, est transféré sous hydrogène dans un réacteur préalablement purgé contenant 0,1 mole d'acide acétamidocinnamique dissous dans 15 400 cm<sup>3</sup> 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 20 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 ( $\alpha$ )<sup>25</sup> sur une solution aqueuse de concentration 20 g/l permet le calcul du rendement, D optique R.O. (exprimé en %) indiqué au tableau III ci-après en fonction des conditions 25 réactionnelles.

TABLEAU III

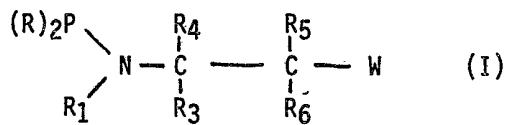
Exemple	T(°C)	t	R.O.
30	3	+10	35
	4	0	40
	5	-20	120

EXEMPLE 6

35 Le produit résultant de la réaction d'hydrogénéation 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 hydrogénier 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'hydrogénéation et il est caractérisé en ce que la réaction d'hydrogénéation 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 :



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, thio-éther, 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'acetylacétone.

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, avant hydrolyse, le produit résultant de ladite réaction d'hydrogénéation est soumis à au moins une recristallisation dans l'éthanol.