



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 240 372 A1

4(51) C 07 C 103/48
C 07 C 103/84

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 C / 279 891 0	(22)	22.08.85	(44)	29.10.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) VEB Isis-Chemie Zwickau, 9541 Zwickau, DD

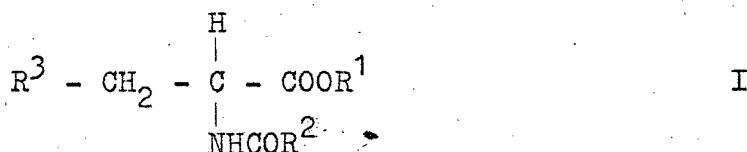
(72) Selke, Rüdiger, Dr. rer. nat.; Vocke, Wolfgang, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Aminosäurederivaten hoher Enantiomerenreinheit

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von weitgehend enantiomerenreinen 2-N-Acylaminosäurederivaten, insbesondere der Ester, durch katalytisch asymmetrische Hydrierung prochiraler ungesättigter Vorstufen in Gegenwart von chiralen heterogenen Metallkomplekxkatalysatoren. Erfindungsgemäß werden homogen stereoselektiv gut wirksame kationische Rhodium(I)chelate mit chiralen Bis(phosphinigsäureestern), Bis(phosphinigsäureesteramiden), Bis(phosphinen) oder Mischformen vorgenannter Chelatbildner als Liganden auf schwach, vorzugsweise mit 1 bis 3% Divinylbenzen vernetzte Polystyrensulfonsäure-Kationenaustauscher gebracht und so in einer filtrierbaren Form als heterogene Hydrierkatalysatoren zur asymmetrischen Hydrierung prochiraler 2-N-Acylaminoacrylsäurederivate zum Einsatz gebracht. Dabei wird die Enantioselektivität nicht nur erhalten, sondern teilweise noch gegenüber der homogenen Anwendung gesteigert. Die Zielprodukte finden direkt oder nach Umwandlung in Peptide oder in andere Derivate als Pharmazeutika oder Herbizide vielfach Anwendung.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Aminosäurederivaten hoher Enantiometereinheit der allgemeinen Formel I,



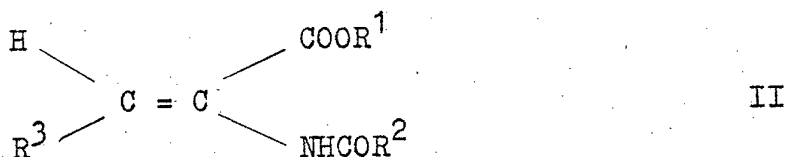
in der

R¹ Wasserstoff oder ein Alkylrest

R² Wasserstoff, ein Alkyl- oder Arylrest und

R³ Wasserstoff, ein Alkyl- oder Arylrest ist,

gekennzeichnet dadurch, daß ein 2-N-Acylaminoacrylsäurederivat der allgemeinen Formel II,



in der R¹, R² und R³ die obige Bedeutung haben, in Lösung und in Gegenwart von kationischen chiralen Rhodium(I)-komplekkatalysatoren, die auf einem organischen Kationenaustauscher fixiert sind, im Druckbereich von 0,05 bis 10 MPa, vorzugsweise bei Normaldruck, bei Temperaturen von 0 bis 60°C, vorzugsweise 25 bis 50°C, katalytisch asymmetrisch hydriert wird.

- Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als organischer Kationenaustauscher schwach, d. h. mit 0,5 bis 4% — vorzugsweise 2% — Divinylbenzen vernetzte Polystyrensulfonsäureharze verwendet werden.
- Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Kationenaustauscher in der sauren oder mit Alkaliionen beladenen Form zum Austausch mit den Hydrierkomplexen eingesetzt werden.
- Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die in situ oder in Substanz hergestellten kationischen chiralen Rhodium(I)-komplexe in der nach homogen katalytischer Anwendung gewonnenen vorhydrierten Form auf den Kationenaustauscher aufgezogen und dann zur heterogenen Hydrierung eingesetzt werden.
- Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß zum Aufziehen auf Kationenaustauscher in der sauren Form auch neutrale Rhodiumacetylacetonat-komplexe verwendet werden können.

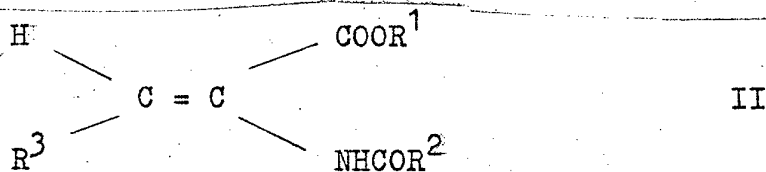
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von Aminosäurederivaten wie (S)-N-Acetylalaninmethylester oder (S)-N-Acetylphenylalaninmethylester bzw. der (R)-Enantiomeren. Die entstehenden, weitgehend enantiomerenreinen N-Acylaminosäureester stellen wertvolle Zwischenprodukte dar. Sie können in bekannter Weise zu (S)- bzw. (R)-Aminosäuren umgesetzt werden, die z. T. direkt oder nach Umwandlung in Peptide oder andere Derivate als Pharmazeutika oder Herbizide vielfach Anwendung finden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß (S)- bzw. (R)-N-Acylaminosäuren und ihre Ester aus prochiralen Vorstufen durch homogene katalytische asymmetrische Hydrierung mit löslichen Komplekkatalysatoren des einwertigen Rhodiums, die chirale Liganden mit dreiwertigem Phosphor tragen, mit hohen Enantioselektivitäten erhalten werden können. Eingesetzt werden beispielsweise Chelatbildner wie Mono- oder Bis-Phosphine (DE-AS 21 61 200, DE-OS 21 23 063, DE-AS 22 10 938, DE-OS 24 56 937, DE-OS 29 08 358 und DE-OS 30 00 445), Bis(aminophosphine) (DD-AP 132 487, DE-AS 27 59 683) sowie Bis(phosphinigsäureester) (DD-WP 140 036).

Als ungesättigte Substrate wurden für die Hydrierung Acrylsäurederivate der allgemeinen Formel II,



in der

R¹ Wasserstoff oder ein Alkylrest,

R² Wasserstoff, ein Alkyl- oder Arylrest und

R³ Wasserstoff, ein Alkyl- oder Arylrest ist,

angewendet.

Den genannten homogenen Komplekkatalysatoren haftet beim Einsatz in Hydrierreaktion in flüssiger Phase der Nachteil an, daß sie nach der Reaktion nicht einfach von den ebenfalls löslichen Hydrierprodukten abgetrennt werden können. Dabei ist besonders

nachteilig, daß die Katalysatoren nach Aufarbeitung der Hydrieransätze und Reinigung der Hydrierprodukte für einen nochmaligen direkten Einsatz ungeeignet sind, daß die Aktivität und Selektivität stark zurückgehen.

Zwar sind heterogen fixierte chirale Komplexkatalysatoren entwickelt worden, die für asymmetrische Hydrierungen mehrfach hintereinander einsetzbar waren, doch zeigen sie folgende Nachteile:

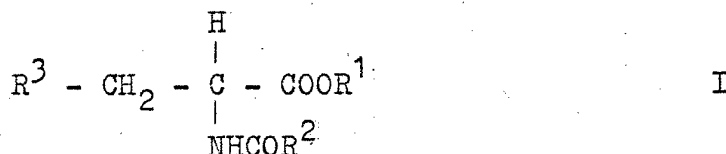
- Häufig bleibt die maximal erreichbare Enantioselektivität unter einer technisch akzeptablen Größe von 85 % (DD-WP 133 199, 133 230 und 139 251; React. Kinet. Catal. Lett. 7 1977, 199).
- Bei einigen von Stille (J. amer. chem. Soc. 100 /1987/, 264, 268; J. Org. Chem. 46 /1981/, 2954, 2960) sowie Achiha (JP-05 79 158 492, 79 158 494 und 80 129 277) durch Copolymerisation von chiralen mit hydrophilen Vinylmonomeren synthetisierten polymeren chiralen und quellfähigen Rhodiumkatalysatoren ist zwar die Enantioselektivität mit maximalen Werten von 91 % schon befriedigend, doch ist die relativ aufwendige Synthese als Mangel anzusehen, was auch für die von Nagel (Angewand. Chemie 96 /1984/, 425) angegebene Variante zutrifft.
- Fast allen genannten chiralen heterogenen Komplexkatalysatoren ist als Nachteil eine geringe Hydrieraktivität eigen, die häufig zur Anwendung langer Hydrierzeiten bzw. erhöhten Wasserstoffdrucks zwingt, um annehmbare Umsätze zu erreichen. Das gilt auch für auf Kieselgel (DD-WP 219 956) bzw. Kohle (Inoue, Chem. Pharm. Bull. 31 /1983/, 3371) fixierte chirale Komplexe, die maximal bis zu 87 % optischer Ausbeute an N-Acetylphenylalanin führen.
- Ein weiterer Mangel der genannten Systeme ist ein Nachlassen von Aktivität und/oder Stereoselektivität beim mehrfachen Einsatz der Hydrierkatalysatoren.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, oben genannte Nachteile zu vermeiden und ein Verfahren zu entwickeln, bei dem N-Acyl- α -aminosäureester aus prochiralen N-Acyl-dehydro- α -aminosäureestern mit einer akzeptablen Reaktionszeit und einer Enantioselektivität von über 90 %, insbesondere bei Normaldruck durch Anwendung asymmetrisch wirksamer, heterogener und nach Filtration erneut und mehrfach einsetzbarer Hydrierkatalysatoren hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel der Erfindung wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung von Aminosäurederivaten hoher Enantiomerenreinheit der allgemeinen Formel I



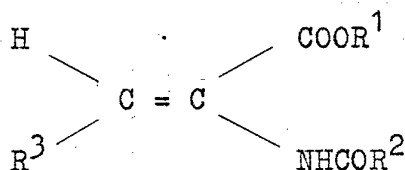
in der

R¹ Wasserstoff oder ein Alkylrest

R² Wasserstoff, ein Alkyl- oder Arylrest und

R³ Wasserstoff, ein Alkyl- oder Arylrest ist,

indem erfindungsgemäß ein 2-N-Acylaminoacrylsäurederivat der allgemeinen Formel II,



in der R¹, R² und R³ die obige Bedeutung haben, in Lösung und in Gegenwart von kationischen chiralen Rhodium(II)-komplexkatalysatoren, die auf einem organischen Kationenaustauscher fixiert sind, katalytisch hydriert wird.

Die Hydrierungen werden im Druckbereich von 0,05 bis 10 MPa, vorzugsweise bei Normaldruck an Wasserstoff, und bei Temperaturen von 0 bis 60°C, vorzugsweise 25 bis 50°C, durchgeführt. Als kationische chirale Rhodium(II)-komplexe verwendet man Rhodium(II)-chelate, die in Substanz oder in situ aus chiralen Bis(phosphinigsäureestern), Bis(phosphinigsäureesteramiden), Bis(phosphinen) oder Mischformen vorgenannter Chelatbildner mit dreiwertigen Phosphor als Ligandatom durch Umsatz mit Rhodium(II)-olefin-komplexen, z. B. Rhodium(II)-bis(cyclooctadien-1,5)-tetrafluorborat oder — wenn man in Gegenwart schwach koordinierender Säuren wie Tetrafluoroborsäure, Perchlorsäure oder Schwefelsäure arbeitet — durch Umsatz mit Rhodium(II)-cyclooctadien-1,5-acetylacetonat hergestellt werden.

Als vorteilhafte — weil preisgünstig und einfach darzustellende chirale Chelatliganden — erweisen sich die in dem DD-WP 140 036 beschriebenen Bis(diarylphosphinigsäureester) von Alkyl-, Aryl-, oder Aryl-, 0-alkylen- oder aralkylen- — glycopyranside, aus denen die kationischen Metall-olefin-bis(phosphinigsäureester)-komplexe nach einem gesonderten Verfahren vorteilhaft hergestellt werden können.

Als besonders vorteilhaft chirale Kohlenhydratausgangskomponente für die Bis(phosphinigsäureester)-Liganden dient Phenyl-4,6-O(R)-benzyliden- β -D-glucopyranosid.

Zur Gewinnung der heterogenen Katalysatoren ist es möglich, die chiralen kationischen Katalysatorkomponente direkt durch Ionenaustausch auf schwach vernetzte Kationenaustauscher aufzubringen. Dabei lassen sich vorteilhaft kommerziell Kationenaustauscher — vorzugsweise mit 1 bis 3% Divinylbenzen vernetzte Polystyrensulfonsäureharze vom Typ KPS einsetzen, wobei überraschende Effekte auftreten. Während kationische Rhodium(I)-diphosphin-chelate z. B. des diop [2,3-0-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan] mit Ionenaustauschern in der H^+ -Form nur zu unselektiven fast inaktiven Hydrierkatalysatoren führen (Halbwertszeit über 50 Stunden im Vergleich zu weniger als zwei Minuten bei der Homogenanwendung) sind durch den erfindungsgemäßen Austausch mit Ionenaustauschern in der mit Alkali — insbesondere Lithium — beladenen Form aktive, enantioselektive Heterogenkatalysatoren mit Halbwertszeiten von wenigen Minuten zu gewinnen. Andererseits sind erfindungsgemäß die Ionenaustauscher in der H^+ -Form überraschenderweise besonders vorteilhaft beim Aufbringen der kationischen Rhodium(I)-chelate mit Bis(phosphinigsäureestern), Bis(phosphinigsäureesteramiden) und deren Mischformen, ungeachtet der Solvolyselabilität dieser Ligandentypen in freier Form. So lassen sich N-Acyl-amino-säureester mit den vorbeschriebenen Heterogenkatalysatoren innerhalb von Minuten oder wenigen Stunden mit Enantioselektivitäten von über 90% vorteilhaft herstellen. Bei Verwendung von Rhodium(I)-diolefin- bzw. bis(olefin)-acetylacetonaten kann beim Umsatz mit dem chiralen Chelatbildner in Gegenwart eines Kationenaustauschers in der H^+ -Form auf den Zusatz von Säuren verzichtet werden. Bei einer vorteilhaften Variante zur Synthese von N-Acyl-aminosäureestern mit maximaler Enantioselektivität wird der Kationenaustauscher zu einer Lösung gegeben, in der die aus Präkatalysator und Hydrierprodukt nach vollzogener Homogenhydrierung entstandene katalytisch aktive Katalysatorspecies sowie das stabilisierend wirkende Hydrierprodukt enthalten sind. Nach vollzogenem Ionenaustausch und Abtrennung des so gewonnenen Hydrierkatalysators unter anaeroben Bedingungen ist er für eine erneute — nun heterogene — Hydrierung einsetzbar. Die Enantioselektivität übertrifft dann häufig den homogen erreichbaren Enantiomerenüberschuß.

Als Lösungsmittel werden Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol sowie deren Gemische untereinander und mit geringen Anteilen an Wasser eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat folgende Vorteile:

Die Anwendung von heterogenen Katalysatoren auf der Basis der Ionenaustauscher führt zu einer besonders hohen Enantioselektivität der gewonnenen N-Acylaminosäureester, die bisher mit den wesentlich aufwendiger zu synthetisierenden Heterogenkatalysatoren mit verankertem Liganden nur in einem Falle erreicht worden ist. Die Möglichkeit zum mehrfachen Einsatz nach einfachen Filtration ohne Verlust der Enantioselektivität erlaubt eine Wiederverwendung des kostbaren Edelmetalls ohne aufwendige Aufarbeitung. Die erzielten Hydriergeschwindigkeiten übertreffen die für heterogene asymmetrische Hydrierung von N-Acylaminosäureestern publizierten Werte.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Eine anaerob hergestellte Lösung von 1 mmol 2-N-Acetyl-amino-acrylsäuremethylester und 0,01 mmol Katalysatorchelät [Rhodium(I)-cis,cis-cyclooctadien-(1,5)-phenyl-4,6-0-benzyliden-2,3-0-bis(diphenylphosphin)- β -D-glucopyranosid]-tetrafluoroborat in 15 ml Methanol wird unter Wasserstoff bei Normaldruck und starkem Rühren bei 25°C innerhalb von 20 min durchhydriert und dann aus einem vorbereiteten Seitenarm 60 mg eines mittels 2% Divinylbenzen als Perlpolymerisat vernetzten Polystyren-sulfonsäureharzes in der H^+ -Form zugegeben (KPS, VEB Farbenfabrik Wolfen). Innerhalb von einer Stunde läßt man den Komplex unter Rühren aufziehen. Unter einem Inertgas dekantiert man die Lösung vom Katalysator und wäscht dreimal mit je 5 ml Methanol nach.

Zum Katalysator gibt man 13,5 ml Methanol und in den Seitenarm 1 mmol 2-N-Acetyl-amino-acrylsäuremethylester in 15 ml Methanol und bringt erneut unter Wasserstoff. Die heterogene Hydrierung wird durch Einkippen der Substratlösung gestartet und ist in einer Stunde beendet, wonach die Hydrierlösung dekantiert und das Hydriergefäß für eine erneute heterogene Hydrierung wie oben beschrieben vorbereitet wird.

Eine elfmalige Wiederholung der heterogen geführten Hydrierung führte zu folgendem Ergebnis, wobei die Enantioselektivität gaschromatographisch mit einer Genauigkeit von $\pm 0,5\%$ bestimmt wurde:

Einsatz	Halbwertszeit in min	% (S)-N-Acetylalanin- methylester
homogen	1	90,9
heterogen 1	15	94,0
2	17	94,3
3	16	94,1
4	17	94,3
5	17	94,2
6	16	94,7
7	12	94,8
8	11	94,6
9	14	94,0
10	15	94,0
11	22	94,1
12	36	92,5

Beispiel 2

Ansatzreihe mit je 1 mmol (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester analog Beispiel 1 mit nachfolgendem Ergebnis:

Einsatz		Halbwertszeit in min	% (S)-N-Acetyl phenylalanin methylester
homogen		5	90,3
heterogen	1	116	93,9
	2	135	94,2
	3	338	96,9

Beispiel 3

Ansatzreihe mit je 1 mmol (Z)-2-N-Benzoylamino-3,4-dimethoxyzimtsäuremethylester analog Beispiel 1 mit nachfolgendem Ergebnis, wobei die Enantioselektivitäten durch Bestimmung der optischen Drehung der Trockensubstanz aus den eingeeingten Hydrierlösungen ermittelt wurde.

Einsatz		Halbwertszeit in min	% optische Ausbeute N-Benzoyl- ϵ -(3,4-di- methoxyphenyl)-(S)- alaninmethylester
homogen		10	82
heterogen	1	130	85
	2	159	85
	3	250	84
	4	440	84
	5	400	84

Beispiel 4

Ansatzreihe analog Beispiel 2 aber zur Darstellung der (R)-Enantiomeren unter Verwendung von aus 0,01 mmol Rhodium(I)-bis [cis,cis-cyclooctadien-(1,5)]-tetrafluorborat und 0,01 mmol (R,R)-diop $\equiv$ (R,R)-2,3,0-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan bereitetem Katalysator und Anwendung des Kationenaustauschers in der mit Lithiumionen beladenen Form.

Einsatz		Halbwertszeit in min	% (R)-N-Acetyl phenylalanin methylester
homogen		1	68,6
heterogen	1	5	64,0
	2	7	63,1
	3	10	61,0
	4	24	59,3
	5	24	59,5

Beispiel 5

Eine anaerob hergestellte Lösung von 0,01 mmol Rhodium-cis,cis-cyclooctadien-(1,5)-acetylacetonat und 0,01 mmol Phenyl-4,6-0-benzyliden-2,3,0-bis(diphenylphosphino)- β -D-glucopyranosid sowie 1 mmol (Z)-2-N-Acetylaminozimtsäuremethylester wird in Gegenwart von 60 mg eines mittels 2% Divinylbenzen als Perlpolymerisat vernetzten Polystyrensulfonsäureharzes in der H^+ -Form 1 Stunde lang gerührt und dann — nach Sekurieren mit Wasserstoff — die Hydrierung des Substrates durch Rühren gestartet.

Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird anaerob filtriert und der Katalysator erneut zur Hydrierung verwendet.

Einsatz		Halbwertszeit in min	% (S)-N-Acetyl phenylalanin methylester
heterogen	1	81	91,1
	2	114	94,2
	3	163	94,5