



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 51/36
C 07 C 53/126
C 07 C 57/03

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

619 443

⑳ Gesuchsnummer: 13436/75

㉔ Anmeldungsdatum: 16.10.1975

③① Priorität(en): 31.10.1974 US 519442

㉔ Patent erteilt: 30.09.1980

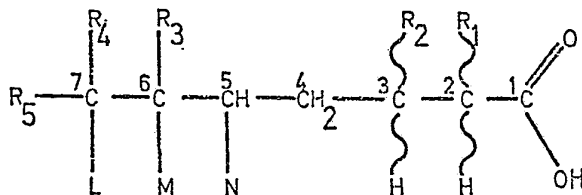
④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1980

⑦③ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑦② Erfinder:
Donald Herman Valentine Jr., Westfield/NJ (US)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkan- und Alken-monocarbonsäuren.

⑤⑦ Es werden optisch aktive Alkan- und Alken-monocarbonsäuren mit asymmetrischem Kohlenstoffatom in 2- oder 3-Stellung, der allgemeinen Formel

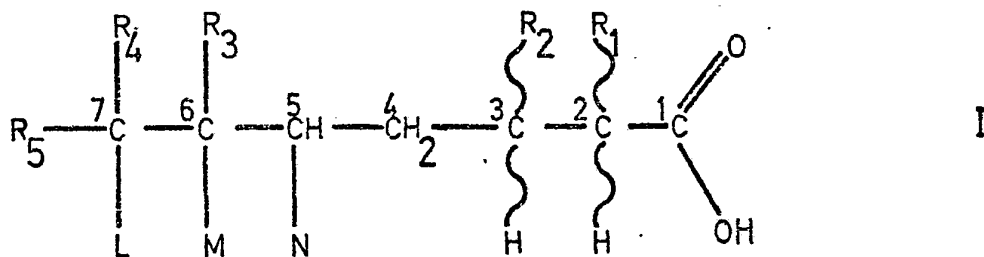


hergestellt, worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , L, M und N die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und worin entweder das R- oder S- Enantiomere überwiegt.

Eine entsprechende aliphatische Acrylsäure wird enantioselektiv asymmetrisch hydriert, und zwar in Anwesenheit (a) eines Hydrierungskatalysators in Form eines löslichen Koordinationskomplexes einer einwertigen Rhodiumverbindung und eines chiralen tertiären Phosphins, worin das molare Verhältnis von Phosphin zur Rhodiumverbindung mindestens 2:1 ist, (b) eines Lösungsmittels und (c) einer Base. Das Verfahren bietet leichten Zugang zur chiralen Dihydrogeraniumsäure und anderen Zwischenprodukten für die Herstellung von chiralem Vitamin E, Citronellal und Menthol.

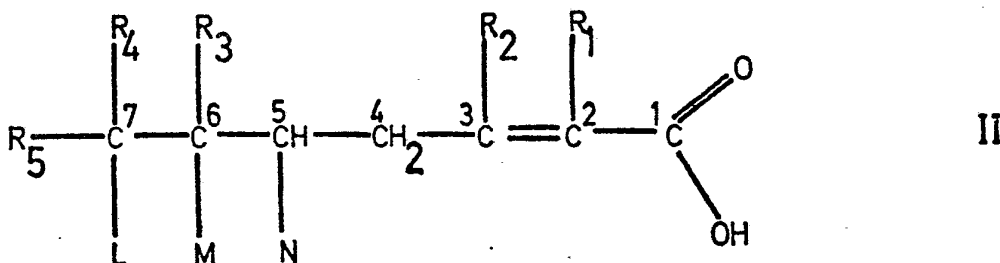
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkan- und Alken-monocarbonsäuren mit asymmetrischem Kohlenstoffatom in 2- oder 3-Stellung, der allgemeinen Formel



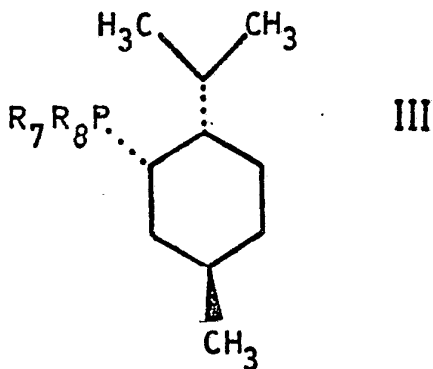
worin mindestens ein Rest R_1 und R_2 nieder-Alkyl und der andere Wasserstoff darstellt, R_3 und R_4 Wasserstoff oder nieder-Alkyl bedeuten, R_5 nieder-Alkyl oder nieder-Alkenyl ist, und L, M und N Wasserstoff oder zwei dieser Valenzen zusammen eine C-C-Bindung darstellen, wobei, falls L zusammen mit M diese C-C-Bindung darstellt, N Wasserstoff oder

nieder-Alkyl ist und falls M zusammen mit N diese C-C-Bindung darstellt, L Wasserstoff oder nieder-Alkyl ist, und worin entweder das R- oder das S-Enantiomere überwiegt, durch enantioselektive asymmetrische Hydrierung einer aliphatischen Acrylsäure der Formel

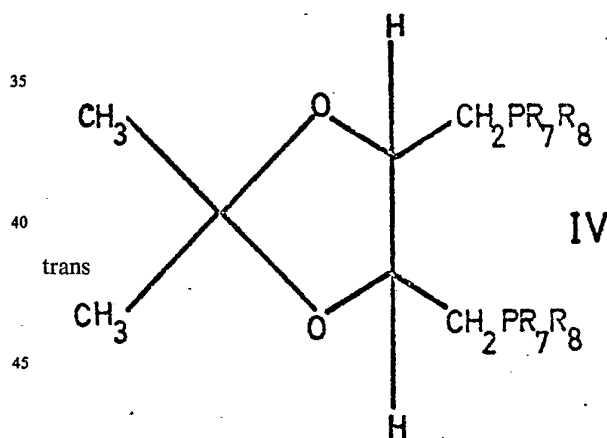


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , L, M und N obige Bedeutung besitzen und die Doppelbindung in der 2-Stellung zum grösseren Teil cis- oder trans-Konfiguration aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung der Acrylsäure der Formel II in Anwesenheit (a) eines Hydrierungskatalysators in Form eines löslichen Koordinationskomplexes einer einwertigen Rhodiumverbindung und eines chiralen tertiären Phosphins, worin das molare Verhältnis von Phosphin zur Rhodiumverbindung mindestens 2:1 ist, (b) eines Lösungsmittels und (c) einer Base durchführt.

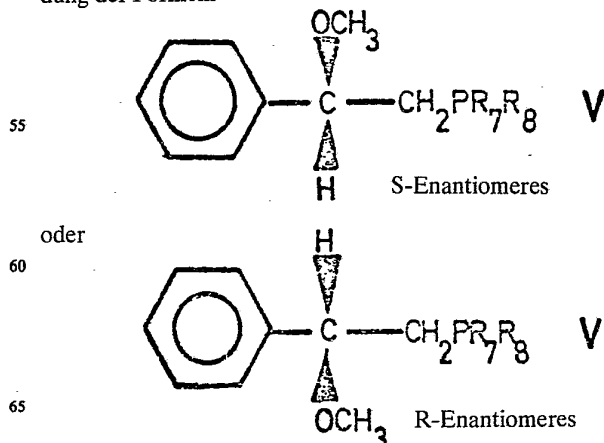
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Rhodiumverbindung μ, μ' -Dichlor-bis-[1,5-cyclooctadien-rhodium(I)], Rhodiumtrichloridhydrat, Rhodiumtribromidhydrat, dimeres Chlor-(1,5-hexadien)rhodium, dimeres Chlor-(bicyclo-[2.2.1]hepta-2,5-dien)rhodium oder μ, μ' -Dichlor-bis-[bis-(olefin)rhodium(I)] und als chirales tertiäres Phosphin entweder eine Verbindung der Formel



worin R_7 Aryl oder substituiertes Aryl ist und R_8 Aryl oder nieder-Alkyl darstellt, oder eine Verbindung der Formel



worin R_7 und R_8 obige Bedeutung besitzen, oder eine Verbindung der Formeln



worin R_7 und R_8 obige Bedeutung besitzen, verwendet.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis von Phosphin zu Rhodiumverbindung 2:1 bis 10:1 beträgt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Acrylsäure zu Katalysator 1:1 bis 2000:1 beträgt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Acrylsäure zu Katalysator 1:1 bis 15:1 beträgt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Acrylsäure zu Base 1:1 bis 10:1 beträgt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wasserstoffdruck 2 psi (1 psi = 0,068 Atm) bis 500 psi beträgt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Wasserstoffdruck 40 psi bis 100 psi beträgt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure der Formel I 9 bis 15 Kohlenstoffatome enthält.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base ein Alkalimetallhydroxyd, ein primäres nieder-Alkylamin, ein sekundäres nieder-Alkylamin, ein tertiäres nieder-Alkylamin oder ein Alkalimetallalkoxyd verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Base Natriummethoxyd verwendet.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel ein niederes Alkanol oder ein niederes Alkanol im Gemisch mit einem aromatischen Kohlenwasserstoff verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man Methanol als Lösungsmittel verwendet.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man Natriumperchlorat als Stabilisator für den Katalysator benützt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass man μ, μ' -Dichlor-bis-[1,5-cyclooctadienrhodium(I)] als Rhodiumverbindung verwendet.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man als tertiäres Phosphin Neomenthyl-diphenylphosphin verwendet.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man als tertiäres Phosphin chirales 2-Phenyl-2-methoxy-äthyl-diarylphosphin verwendet.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man als tertiäres Phosphin trans-4,5-bis-(Diarylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan verwendet.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man trans-4,5-bis-(Diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan als tertiäres Phosphin verwendet.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass in der erhaltenen Alkan- oder Alken-monocarbonsäure entweder das R- oder das S-Enantiomere in einem Überschuss von mindestens 50% vorliegt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,7-Dimethyl-octa-2,6-diensäure als Ausgangsmaterial verwendet.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass man E-3,7-Dimethyl-octa-2,6-diensäure als Ausgangsmaterial verwendet.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass man Z-3,7-Dimethyl-octa-2,6-diensäure als Ausgangsmaterial verwendet.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,7,11-Trimethyl-dodeca-2,6,10-triensäure als Ausgangsmaterial verwendet.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,6,10-Trimethyl-undeca-2,9-diensäure als Ausgangsmaterial verwendet.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,7,11-Trimethyldodec-2-ensäure als Ausgangsmaterial verwendet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren, genauer gesagt eine Methode zur homogenen katalytischen enantioselektiven Hydrierung von alkyl- und alkenylsubstituierten Acrylsäuren, wobei diese Säuren an der Doppelbindung in α -Stellung zur Säurefunktion selektiv hydriert werden. Die Hydrierungen werden durch Rhodiumkomplexe von chiralen tertiären Phosphinen katalysiert. Das Verfahren bietet leichten Zugang zu chiraler Dihydrogeraniumsäure und anderen Zwischenprodukten für die Herstellung von chiraalem Vitamin E, Citronellal und Menthol.

Es wurden bereits Phosphinkomplexe von Übergangsmetallen als lösliche Katalysatoren für Hydrierungen von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen verwendet. Bearbeitet wurden die Phosphinkomplexe von Rhodium(I), wie beispielsweise $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, siehe z. B. Wilkinson und Mitarbeiter, wie Osborne et al. J. Chem. Soc. Sect. A, 1711 (1966), ferner Harmon et al., Chem. Reviews 73, 21 (1973) und B. R. James, Homogeneous Hydrogenation.

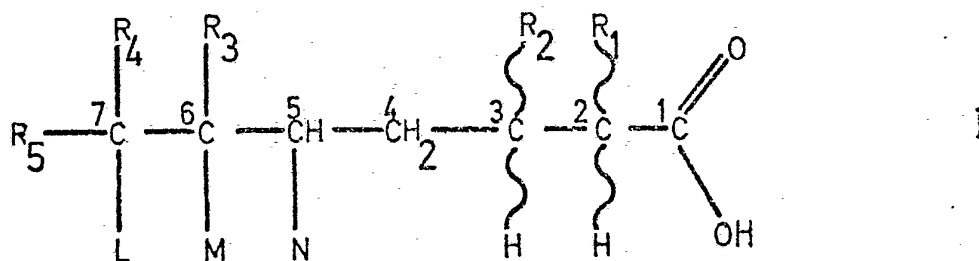
Wenn der (PPh_3) -Teil des oben genannten Übergangsmetallkomplexes durch ein chirales tertiäres Phosphin ersetzt wird, führt die Hydrierung eines prochiralen Olefins zu einem Überschuss an einem Enantiomeren des gesättigten Hydrierungsproduktes. Die enantioselektive Hydrierung von α - und β -Phenylacrylsäuren und α -Acylamido- β -phenyl-acrylsäuren unter Verwendung von chiralen tertiären Phosphinen ist beschrieben, beispielsweise von Knowles et al., Chem. Tech. 590 (1972) und in den dort aufgeführten Zitaten, Morrison et al., J. Amer. Chem. Soc. 93, 1301 (1971), Kagan et al., J. Amer. Chem. Soc. 94, 6429 (1972) und in den dort aufgeführten Referenzen.

Ein typisches Beispiel eines solchen Katalysators ist der Rhodium(I)-Komplex von Neomenthyl-diphenylphosphin (1S,2S,5R-1-Diphenylphosphino-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexan), wie er von Morrison et al., siehe oben, beschrieben ist. Im weiteren siehe auch Scott und Valentine, Science 184, 943 (1974). Zwei weitere Prozesse zur enantioselektiven Hydrierung von α -Acylamido- β -phenyl-acrylsäuren werden in den deutschen Offenlegungsschriften 2 123 063 (2. Dezember 1971) und 2 161 200 (22. Juni 1972) beschrieben.

Die homogene enantioselektive Hydrierung von Acrylsäuren, welche nur Alkyl- oder Alkenyl-Substituenten tragen, ist jedoch bis anhin nie geschrieben worden.

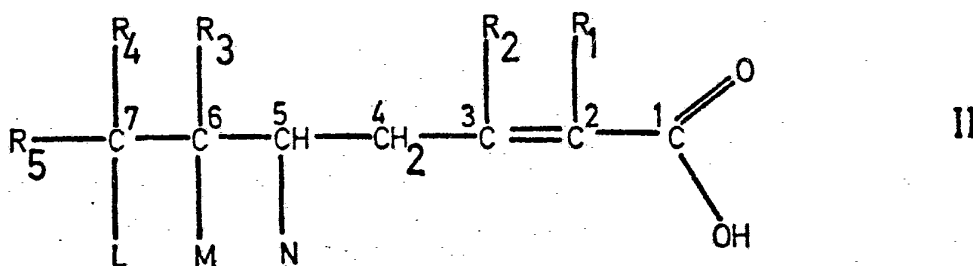
Die vorliegende Erfindung betrifft nun die asymmetrische Hydrierung von alkyl- und alkenyl-substituierten Acrylsäuren. Genauer gesagt betrifft die Erfindung homogene Hydrierungen, die durch Rhodium(I)-Komplexe von chiralen tertiären Phosphinen katalysiert sind, wobei die Hydrierungen enantioselektiv erfolgen und optisch aktive aliphatische Carbonsäuren resultieren.

Gemäss dem neuen Verfahren werden optisch aktive Alkan- und Alken-monocarbonsäuren, mit vorzugsweise 9–15 Kohlenstoffatomen, der allgemeinen Formel



worin mindestens ein Substituent R_1 und R_2 nieder-Alkyl und der andere Wasserstoff darstellt, R_3 und R_4 Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellen, R_5 nieder-Alkyl oder nieder Alkenyl ist, L, M und N Wasserstoff oder zusammen eine C-C-Bindung darstellen, wobei, falls L zusammen mit M dies C-C-

Bindung darstellt N Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt, und falls M zusammen mit N diese Bindung darstellt, L Wasserstoff oder nieder-Alkyl darstellt, erhalten durch die enantioselektive asymmetrische Hydrierung von aliphatischen Acrylsäuren der Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , L M und N obige Bedeutung besitzen und die C-C-Doppelbindung in der 2-Stellung zum überwiegenden Teil cis oder trans ist.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung der Säure II in Anwesenheit eines löslichen Rhodium(I)-Komplexes eines chiralen tertiären Phosphins unter basischen Bedingungen in einem Lösungsmittel durchführt. Die Reaktionsprodukte der Formel I werden als Gemische von Enantiomeren erhalten, wobei ein Überschuss der R- oder der S-Form vorliegt.

Welches Enantiomere im Überschuss vorliegt, ist durch die Natur des chiralen Phosphins und der isomeren Form des Substrats, d. h. E- oder Z-Form bedingt. Die Monocarbonsäuren der Formel I weisen einen hohen Grad an optischer Aktivität auf.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung erfüllt ein schon lange bestehendes Bedürfnis zur Herstellung z. B. von Dihydrogeraniumsäure und demzufolge Vitamin E-Prekursoren durch enantioselektive Hydrierung von alkyl- und alkenyl-substituierten Acrylsäuren, als auch zur Herstellung von solchen Säuren, die durch einen hohen Grad an optischer Reinheit gekennzeichnet sind.

Der Begriff «chirales tertiäres Phosphin» bezeichnet entweder ein Phosphin, dessen Phosphoratom drei verschiedene Kohlenwasserstoffreste trägt oder ein Phosphin, welches drei Kohlenwasserstoffreste trägt, von denen mindestens einer chiral ist.

Mit dem Begriff «prochiral» wird ein C-Atom angesprochen, das zwei gleiche Substituenten trägt, beispielsweise die Gruppe CZ_2XY , so dass bei einem Wechsel eines der untereinander gleichen Substituenten ein chirales C entsteht, beispielsweise die Gruppe $CWXYZ$.

Der Begriff «nieder-Alkyl» bezieht sich auf gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffreste, die geradkettig oder verzweigt sein können und 1–6 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise solcher Kohlenwasserstoffreste sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, 3-Methyl-butyl, etc.

Der Begriff «nieder-Alkenyl» bezieht sich auf ungesättigte, aliphatische, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 2–6 Kohlenstoffatomen. Beispiele solcher Reste sind Vinyl, Propenyl, Butenyl, Hexenyl, 3-Methyl-but-2-enyl, usw.

Der Begriff «nieder-Alkanol» bezieht sich auf gesättigte, geradkettige oder verzweigte aliphatische Alkohole mit 1–7 Kohlenstoffatomen, Beispiele solcher Alkohole sind Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, usw.

Der Begriff «enantioselektive Hydrierung» bedeutet, dass die Hydrierung einer prochiralen C-C-Doppelbindung zu einem Produkt führt, in welchem ein Enantiomeres überwiegt.

Der Begriff «optische Reinheit» bezieht sich auf die optische Drehung eines Enantiomeren-Gemisches, das gemäss dem Verfahren der vorliegenden Erfindung erhalten wird, dividiert durch die optische Drehung eines reinen Enantiomeren, welches als Standard benützt wird, ausgedrückt in Prozenten.

Der Begriff «enantiomerer Überschuss» ist ein numerischer Wert (in Prozent) und bezeichnet den Überschuss am einen Enantiomeren.

Die Begriffe «R- und S-Enantiomeres» bezeichnen die Konfiguration der Substituenten am asymmetrischen C-Atom von optisch aktiven Verbindungen gemäss IUPAC-Nomenklatur.

Die Begriffe «entgegen» (E) und «zusammen» (Z) bezeichnen die Konfiguration der Substituenten an der C-C-Doppelbindung gemäss IUPAC-Nomenklatur.

Das Zeichen ($\blacktriangle$) in den chemischen Strukturformeln bedeutet, dass sich der entsprechende Substituent über der Ebene des Moleküls, die punktierten Linien bedeuten, dass sich der daran befindliche Substituent unterhalb der Ebene des Moleküls befindet, und die gewellten Linien besagen, dass sich die Substituenten oberhalb oder unterhalb der Ebene des Moleküls befinden können.

Gemäss der vorliegenden Erfindung werden als Ausgangsmaterialien Acrylsäurederivate eingesetzt, die nur Alkyl- oder Alkenyl-Substituenten tragen. Typische Beispiele für Verbindungen der Formel II sind E-3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure (Geraniumsäure), Z-3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure, 2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure, 3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-triensäure und 3,7,11-Trimethyldodec-2-en-säure.

Als Ausgangsmaterialien können die E- oder Z-Isomeren Verwendung finden. Um Produkte mit einem grossen enantiomeren Überschuss zu erhalten, werden jedoch vorzugsweise die reinen Isomeren, insbesondere das E-Isomere, oder Gemische, in denen eines der Isomeren überwiegt, verwendet.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung erlaubt z. B. die Herstellung von chiraler Dihydrogeraniumsäure, welche nach an sich bekannten Methoden in Menthol, Citronellal, Citronellol und Vitamin E-Prekursoren mit derselben Chiralität wie sie die natürlich vorkommenden Produkte aufweisen, übergeführt werden kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird unter basischen Bedingungen durchgeführt. Dadurch wird die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht und die nötige Selektivität ist gewährleistet. Blosser Verwendung von Rhodium(I)-Komplexen von chiralen tertiären Phosphinen in Abwesenheit von Basen hat langsame, unselektive Hydrierungen und Bildung von racemischen Produkten zur Folge. Als Basen kommen z. B. Alkalimetall-nieder-alkoxide, worin das Alkalimetall vorzugsweise Lithium, Natrium oder Kalium ist, und Amine wie nieder-Alkylamine und zwar primäre, sekundäre und tertiäre, in Frage. Bevorzugte nieder-Alkylamine sind Triäthylamin, Diisopropylamin, Trimethylamin und Tributylamin. Aber auch cyclische Amine, wie Piperidin können verwendet werden. Ferner können anorganische Basen, wie Alkalimetallhydroxyde, z. B. Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd, für das vorliegende Verfahren Verwendung finden.

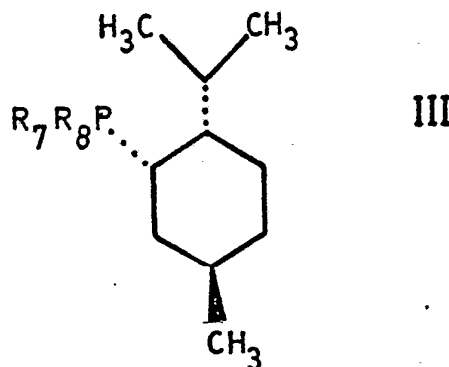
Das molare Verhältnis von Base zu Acrylsäuren der Formel II kann ungefähr 1:1 bis ungefähr 1:10, vorzugsweise ungefähr 1:2 bis ungefähr 1:5 betragen. Als Ausgangsmaterialien können auch im voraus hergestellte Alkalimetallsalze der Verbindungen der Formel II oder Gemische der oben genannten Alkalimetallbasen mit Säuren der Formel II dienen. Falls Alkalimetallsalze eingesetzt werden, erübrigt sich die Zugabe einer Base bei der Durchführung des Verfahrens. Wie oben gesagt, handelt es sich bei dem verwendeten Katalysator um

einen löslichen Koordinationskomplex eines chiralen tertiären Phosphins und einer Rhodium(I)-verbindung.

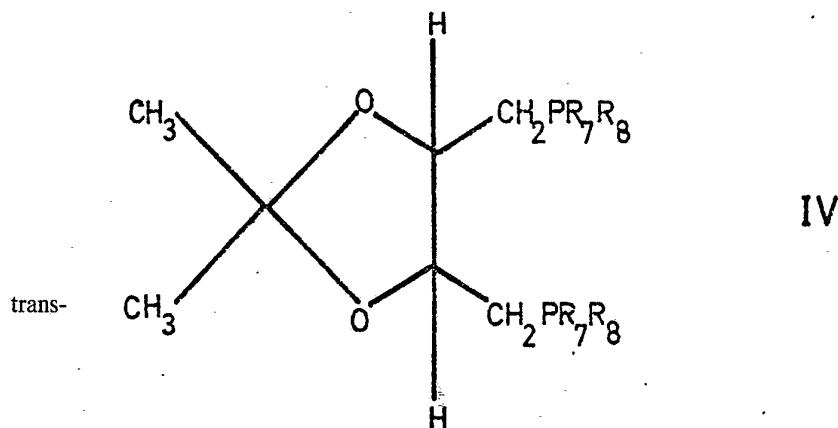
Die Natur der Rhodiumverbindung ist nicht kritisch, d. h. es kann irgendeine Rhodiumverbindung eingesetzt werden.

Typische Verbindungen sind μ, μ' -Dichlor-bis-[1,5-cyclooctadien-rhodium(I)], Rhodiumtrichloridhydrat, Rhodiumtribromidhydrat, μ, μ' -Dichlor-bis-[bis-(olefin)rhodium(I)], wobei «Olefin» Äthylen, Propylen, Cycloocten, usw. darstellen kann, [Rhodium-(1,5-hexadien)-Cl]₂, [Rhodium(bicyclo-2,2,1-hepta-2,5-dien)-Cl]₂.

Als tertiäre chirale Phosphine können beispielsweise Verbindungen der Formel

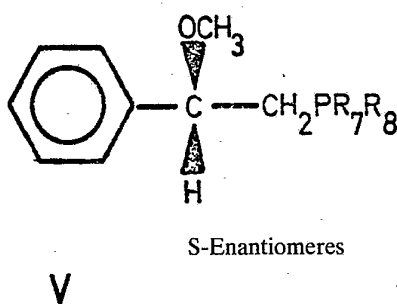


worin R₇ Aryl oder substituiertes Aryl, z. B. Phenyl, Toly, Xylyl, Mesityl, Benzyl, Äthylphenyl, Cyclohexylphenyl, und R₈ Aryl oder nieder-Alkyl darstellen, verwendet werden. Es kommen aber auch Verbindungen der Formel

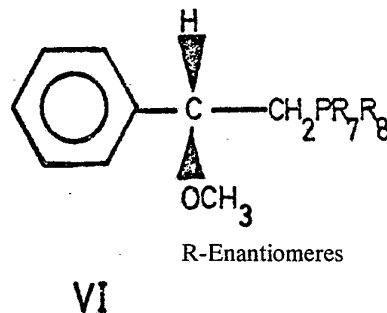


worin R₇ und R₈ obige Bedeutung besitzen, in Frage. Falls R₇ und R₈ Phenyl sind, handelt es sich um chirales trans-4,5-bis-

(Diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (DIOP). Ferner können Verbindungen der Formeln



worin R₇ und R₈ obige Bedeutung besitzen, also chirale 2-Phenyl-2-methoxyäthyl-diarylphosphine zum Einsatz gelangen.



Die Phosphine der Formel V und VI können durch Reaktion von Lösungen von chiralem 2-Phenyl-2-methoxyäthylto-

sylat in Tetrahydrofuran mit Lithium(diaryl- oder arylalkyl)phosphiden hergestellt werden. Die letzteren sind durch an sich bekannten Methoden zugänglich.

Das molare Verhältnis von tertiärem chiralem Phosphin zur Rhodiumverbindung beträgt mindestens 2:1. Ein bevorzugtes Verhältnis von P zu Rh ist dasjenige von ungefähr 2:1 bis ungefähr 10:1, insbesondere dasjenige von 2:1 bis 4:1. Aber auch höhere Verhältnisse P/Rh kommen in Frage. Es werden jedoch durch solche höheren Verhältnisse keine zusätzlichen Vorteile erzielt.

Das molare Verhältnis von Acrylsäure/Katalysator kann ungefähr 1:1 bis ungefähr 2000:1, beispielsweise ungefähr 1:1 bis ungefähr 15:1 und insbesondere ungefähr 15:1 bis ungefähr 2000:1 betragen. Ein bevorzugter Bereich ist derjenige von ungefähr 100 bis 1000:1. Es kommen aber auch höhere Verhältnisse als 2000:1 in Frage.

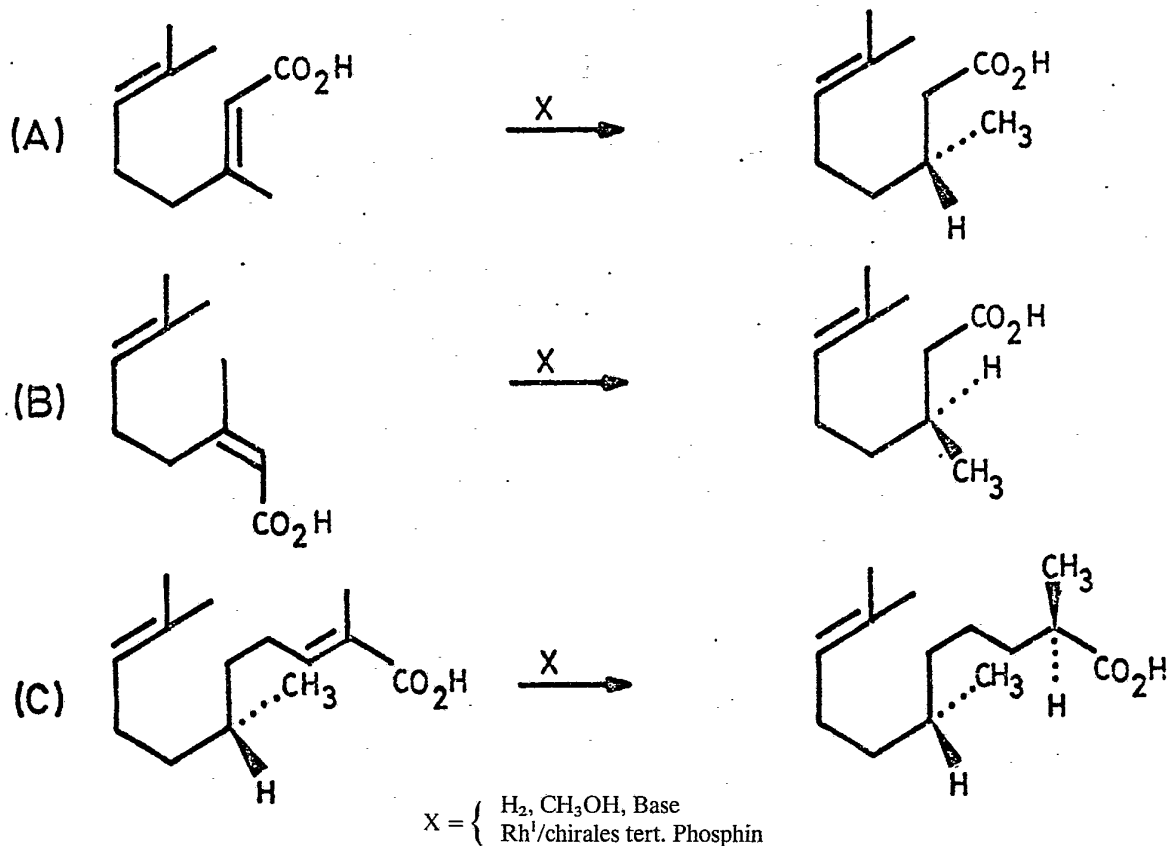
Es wurde ferner gefunden, dass Natriumperchlorat eine stabilisierende Wirkung auf den Katalysator ausübt. Die Ver-

wendung dieser Substanz ist jedoch nicht zwingend. Falls verwendet, wird dieses Salz in Mengen von ungefähr 0,01 bis 0,1 Mol, insbesondere ungefähr 0,05 Mol pro Mol Substrat eingesetzt.

- Die bevorzugten Lösungsmittel für das erfindungsgemäße Verfahren sind niedere Alkanole, oder niedere Alkanole im Gemisch mit aromatischen Kohlenwasserstoffen, wobei unter niederen Alkanolen die oben definierten zu verstehen sind. Als aromatische Kohlenwasserstoffe kommen beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, usw. in Frage.

Temperatur und Druck sind beim vorliegenden Verfahren nicht kritisch. Die Temperatur kann beispielsweise zwischen ungefähr -70°C bis ungefähr 150°C , vorzugsweise zwischen ungefähr -30°C und ungefähr 50°C liegen. Der Druck kann ungefähr 2 psi bis ungefähr 500 psi, insbesondere ungefähr 2–100 psi oder 40–100 psi (1 psi = 0,068 Atm.) betragen.

Typische Aspekte des vorliegenden Verfahrens können formelmässig wie folgt dargestellt werden:



Es ist leicht ersichtlich, dass durch Verwendung von chiralen tertiären Phosphinen als Katalysatorkomponenten Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen entstehen. Es ist ferner offensichtlich, dass durch Verwendung einer Acrylsäure der Formel II mit einem hohen Gehalt am E-Isomeren Verbindungen mit einem hohen enantiomeren Überschuss des R-Enantiomeren (mindestens 50%) entstehen. Vergleichbare Mengen an S-Enantiomeren werden erhalten, wenn die als Ausgangsmaterial verwendete Acrylsäure einen hohen Gehalt am Z-Isomeren aufweist.

Durch die obigen Reaktionen A, B und C wird die Selektivität des Verfahrens veranschaulicht. Es wird wie gesagt, in allen Fällen die Doppelbindung, die sich in α,β -Stellung zur Carboxylgruppe befindet, hydriert.

In den folgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben. Die Verhältnisse sind, wenn nicht anders angegeben, molare Verhältnisse.

Die optische Reinheit wird gemäss folgender Gleichung berechnet:

$$\text{optische Reinheit} = \frac{[\alpha]_D^{25} \text{ der Probe in } 5,0\% \text{ CHCl}_3}{[\alpha]_D^{25} \text{ des Standards in } 5,0\% \text{ CHCl}_3}$$

worin α_D^{25} die spezifische Drehung der 589 nm (Na_D)-Strahlung von Probe oder Standard bedeutet. Als Standard wurde das reine Enantiomere oder, falls nicht zugänglich, einer Verbindung mit bekannter optischer Reinheit verwendet.

Der enantiomere Überschuss wird gemäss folgender Gleichung berechnet:

$$\text{enantiomerer Überschuss des R-Enantiomeren in \%} = 100 \left(1 - \frac{2}{1 + \frac{R}{S}} \right)$$

Das Verhältnis R/S kann direkt mittels NMR-Techniken unter Verwendung geeigneter chiraler Shift-Reagenzien, bei-

spielsweise «EuOptishift II» (tris-(perfluorisopropylcamphora)-europium(III), (Willowbrook Laboratories) gemessen werden.

Die Beispiele 1–5 illustrieren die Herstellung typischer substituierter Acrylsäuren, die als Substrate für das vorliegende Verfahren Verwendung finden können.

Beispiel 1

E-2,6-Dimethylhept-2-ensäure

18 g 4-Methylpentanal werden tropfenweise und unter Rühren zu einer Lösung von 29,1 g Carbäthoxymethylmethyltriphenylphosphoran in 100 ml Methylenchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt und alsdann mittels Rotationsverdampfer konzentriert. 50 ml Petroläther werden nun zugegeben, um das Triphenyl-phosphinoxid zu fällen, welches hierauf durch Filtration entfernt wird. Man wäscht mit 25 ml Pentan nach. Filtrat und Waschwasser werden kombiniert und unter vermindertem Druck konzentriert. Die öligen Rückstände werden an einer gepackten Kolonne destilliert, wobei 13,3 g (Ausbeute: 84% basierend auf dem Phosphoran) von Äthyl-E-2,6-dimethylhept-2-enoat vom Siedepunkt 144–145°/75 mmHg resultieren. 0,85 g des Esters werden 3 Stunden mit 2,5 ml Methanol und 25 ml 1,0N Natriumhydroxydlösung bei Rückflusstemperatur gerührt. Man lässt das Reaktionsgemisch abkühlen, extrahiert mit Benzol, säuert mittels verdünnter Salzsäure an und reextrahiert mit Benzol. Die Benzolschichten werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach Kugelrohrdestillation resultieren 0,65 g (90%) 2,6-Dimethylhept-2-ensäure vom Siedepunkt 102°/0,2 mmHg. Gemäss NMR-Analyse liegt die 2,6-Dimethylhept-2-ensäure zu 96% in der E-Form vor.

Beispiel 2

E-3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Zu einer gerührten Lösung von 82 g (0,482 Mol) Silbernitrat in 125 ml Wasser wird innert 1–2 Minuten eine Lösung von 38,5 g Natriumhydroxyd (0,96 Mol) in 60 ml Wasser und 100 ml Methanol zugegeben. Nachdem der entstandene Niederschlag granular geworden ist und das Gemisch eine Temperatur von 35–40° angenommen hat, werden 23,3 g Geranial in dem Masse zugegeben, dass die Temperatur konstant 55° beträgt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei 55–56° gerührt, hierauf abgekühlt und über Celit filtriert. Niederschlag und Reaktionsgefäss werden mit 450 ml 2:1 (V/V) Methanol/Wasser gewaschen. Die kombinierten Waschwässer und das Filtrat werden mittels 30%iger wässriger Schwefelsäure angesäuert und das Gemisch wird hierauf dreimal mit Äther extrahiert. Die kombinierten ätherischen Extrakte werden unter vermindertem Druck konzentriert. Die rohe Säure wird in 1N Natriumhydroxydlösung gelöst und zweimal mit Äther extrahiert. Die wässrige Lösung wird mittels 10%iger Salzsäure angesäuert und dreimal mit Äther extrahiert. Die ätherischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Zwei Kugelrohrdestillationen des rohen Öls ergeben 21,4 g (83%) 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure vom Siedepunkt 80°/0,05 mmHg. Das E/Z-Verhältnis der Säure beträgt 13:1 (Bestimmung mittels NMR-Technik).

Beispiel 3

6R(-)-E-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure

Eine Lösung von 13,7 g 2RS,6R(-)-2,6,10-Trimethyl-1,2-epoxy-undeca-3,9-dien in 60 ml Äther wird zu einer Aufschlämmung von Magnesiumbromid (ex 800 mg Magnesium) in 80 ml Äther bei -20° gegeben. Man rührt das Reaktionsgemisch 5 Minuten bei -20° und wäscht es hierauf mit Wasser. Das Produkt wird in Äther extrahiert und diese Lösung 90

Minuten bei 25° mit wässrigem methanolischem Kaliumhydroxyd (1,4 g in 50 ml 1:1 (V/V) H₂O:CH₃OH) umgesetzt, das Gemisch mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Das erhaltene rohe 6R(-)-E-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-dienal wird am Vakuum destilliert, wobei ein Produkt von Siedepunkt 84–86°/0,5 mmHg und $[\alpha]_D^{25}$ -1,58° anfällt.

Das 6R(-)-E-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-dienal wird gemäss Methode des Beispiels 2 in 6R(-)-E-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure vom Siedepunkt 115–120°/0,05 mmHg, $[\alpha]_D^{25}$ -3,41° (c. 2,0, Hexan) übergeführt. Gemäss NMR-Analyse handelt es sich um ein einheitliches Isomeres.

Beispiel 4

3,7,11-Trimethyldodeca-1,6,10-triensäure

Zu 12 g Natrium in 192 ml Äthanol werden tropfenweise 60,5 g Geranylaceton und 102,4 g Triäthylphosphonoacetat in 240 ml Benzol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt und hierauf auf 180 g Eis und 180 ml Wasser gegeben. Das resultierende Gemisch wird zweimal mit 70 ml Benzol extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach einer Vakuumdestillation resultieren 66,6 g (81%) Äthyl-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienoat mit E/Z $\approx$ 4,25 (C₂C₃) und E/Z $\approx$ 1,5 (C₆C₇) vom Siedepunkt 160–165°/0,25 mmHg. Der Ester wird nach dem Verfahren des Beispiels 1 zur 3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-triensäure hydrolysiert, E/Z $\approx$ 3,5 (C₂C₃) und E/Z $\approx$ 1,5 (C₆C₇), Sdp. 175°/1 mmHg. Ausbeute 46,2 g (86% basierend auf dem Ester).

Beispiel 5

7RS-3,7,11-Trimethyldodec-2-ensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 4 wird Äthyl-6RS-3,7,11-trimethyldodec-2-enoat (E/Z = 6,7) in einer Ausbeute von 74,4% ausgehend von 6RS-6,10-Dimethylundecan-2-on und Triäthylphosphonoacetat hergestellt. Der Ester wird hydrolysiert wie im Beispiel 4 beschrieben, worauf 7RS-3,7,11-Trimethyldodec-2-ensäure vom Siedepunkt 132°/0,057 mmHg resultieren, Ausbeute 91%, E/Z = 4,6. Das Produkt enthält ca. 20% 7RS-3-Methylen-7,11-dimethyldodecansäure.

Beispiel 6

Dieses Beispiel illustriert, dass 1) 2,6-Dimethylheptansäure aus natürlichem Citronellal ohne Verlust der Chiralität gewonnen werden kann und, dass 2) eine Verbindung von bekannter optischer Reinheit als Standard benützt werden kann, wenn die optisch reine Verbindung nicht zur Verfügung steht.

Aus 40 g natürlichem Citronellal mit $[\alpha]_D^{25}$ +14,92° (c. 5,0, CHCl₃) wird 3R(+)-3,7-Dimethyloctan-1-ol erhalten.

Letztere Verbindung wird mit Stearoylchlorid behandelt und der resultierende Ester pyrolysiert (siehe Smith und Rouault, J. Amer. Chem. Soc. 65, 745 [1943]). Das rohe Destillat (30 ml) wird mit 20 ml Benzol verdünnt, mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck konzentriert und am Vakuum destilliert; es resultieren 27,5 g Destillat. Gemäss NMR- und GC-Analyse enthält das Destillat ca. 7 Teile des gewünschten 3R(-)-3,7-Dimethyl-1-octens und ca. 3 Teile 3,7-Dimethyl-2-octen (E/Z $\approx$ 1,5). Das Kohlenwasserstoffgemisch wird gemäss Smith und Rouault oxydiert, wobei 10,3 g eines Gemisches von 2R(-)-2,6-Dimethylheptansäure (ungefähr 7 Teile) und 6-Methylheptan-2-on (3 Teile) resultieren. Dieses Gemisch wird in 1N wässrige Natronlauge gegeben, das Gemisch mit Äther extrahiert, um Methylheptanon zu entfernen, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und wiederum mit Äther extrahiert. Die ätherischen Schichten werden getrocknet und hierauf unter vermindertem Druck konzentriert. Nach einer Vakuumdestillation des rohen Produktes resultieren 11,8 g 2R(-)-2,6-

Dimethylheptansäure als farbloses Öl, $[\alpha]_D^{25} -13,4^\circ$ (c. 5,094, CHCl_3) und $[\alpha]_D^{25} -13,6^\circ$ (c. 5,029, CHCl_3) (zwei Fraktionen).

Die kombinierten Fraktionen werden mittels Diazomethan quantitativ verestert, wobei 2R(-)-Methyl-2,6-dimethylheptanoat anfällt: $[\alpha]_D^{25} -16,61^\circ$ (c. 1,0895, CHCl_3) und $[\alpha]_D^{25} -16,5^\circ$ (c. 1,0245, CHCl_3) (zwei Fraktionen).

Gemäss NMR-Analyse ist das Verhältnis von R/S ca. 7:1, d. h. ein 75%iger enantiomerer Überschuss bestätigt, dass die Chiralität erhalten blieb.

Da nun Citronellal ex Java-Citronellöl die 3R-Konfiguration aufweist, weist die obige 2,6-Dimethylheptansäure aus dem Öl ebenfalls R-Konfiguration auf. NMR-Analyse und optische Drehung bestätigen, dass die enantiomere reine 2R(-)-2,6-Dimethylheptansäure eine Drehung von -18° und der Methylester eine Drehung von -22° (c. 5,0, CHCl_3) aufweisen.

Beispiel 7

Durch Hydrierung von natürlichem Citronellal wird 3R(+)-3,7-Dimethyloctanal erhalten, welches zu 3,7-Dimethyloctansäure $[\alpha]_D^{25} +5,45^\circ$ (c. 2,38, CHCl_3) oxydiert wird. Man verestert über das Säurechlorid. Der erhaltene Methylester, $[\alpha]_D^{25} +4,19^\circ$ (c. 4,20, CHCl_3) besteht gemäss NMR-Analyse aus 85–90% der R-Enantiomeren (ca. 75%iger enantiomerer Überschuss). Dadurch ist der enantiomere Überschuss des natürlichen Citronellals bestimmt.

Die folgenden Beispiele illustrieren die enantioselektive Hydrierung von alkyl- und alkenyl-substituierten Acrylsäurederivaten gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren.

Beispiel 8

Enantioselektive Hydrierung von 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Ein 6 Unzen (1 Unze = 0,0296 l)-Druckgefäss wird mit einem magnetischen Rührer versehen, mit Argon durchgespült und hierauf mit 20 ml Methanol, 1,5 g 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure ($E/Z \approx 9$), 0,50 g NaClO_4 , 54 mg NaOCH_3 , 98 mg Neomenthyldiphenylphosphin und 24,5 mg μ, μ' -Dichlor-bis-[1,5-cyclooctadien-rhodium(I)] beschickt. Das System wird bei 0° bei einem Wasserstoffdruck von 17 psig gehalten, bis die Reaktion beendet ist; es resultiert eine gelbe homogene Lösung, die mittels Rotationsverdampfer konzentriert und einer Vakuumdestillation unterworfen wird. Es resultieren 1,42 g (95% Ausbeute) 3R(+)-3,7-Dimethyloct-6-ensäure, $[\alpha]_D^{25} +6,62^\circ$ (c. 5,11, CHCl_3).

Das obige Produkt wird mit einer Probe von 3R(+)-3,7-Dimethyloct-6-ensäure aus optisch reinem Pulegon (1-Methyl-4-isopropyliden-3-cyclohexanon) verglichen, welche Probe ein $[\alpha]_D^{25}$ von $+10,19^\circ$ (c. 5,0 CHCl_3) aufwies. Die optische Reinheit des durch asymmetrische Hydrierung erhaltenen Produktes ist demgemäss $6,62/10,19 \times 100 + 65\%$.

Unter Verwendung von Diazomethan wird die 3R(+)-3,7-Dimethyloct-6-ensäure in den Methylester übergeführt, $[\alpha]_D^{25} +4,88^\circ$ (c. 5,13, CHCl_3). Gemäss NMR-Analyse handelt es sich um ein Gemisch der R- und S-Enantiomeren im Verhältnis 7:1 (ca. 75%iger enantiomerer Überschuss).

Beispiel 9

Enantioselektive Hydrierung von 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 8 hydriert man 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure ($E/Z \approx 13$) bei 25° , einem 3:1 molaren P/Rh-Verhältnis und bei 40 psig H_2 , wobei 1,23 g (82%) 3R(+)-3,7-Dimethyloct-6-ensäure, $[\alpha]_D^{25} +6,12^\circ$ (c. 5,11, CHCl_3) resultieren, welche zum Methylester umgesetzt werden, $[\alpha]_D^{25} +4,66^\circ$ (c. 5,70, CHCl_3).

Gemäss NMR-Analyse (Ester) handelt es sich um ein Gemisch der 3R(+) und 3S(-)-Enantiomeren im Verhältnis von

ungefähr 6:1. Die optische Reinheit gemäss Drehung der Säure ist 60% und der enantiomere Überschuss gemäss NMR ist 71%.

Beispiel 10

Enantioselektive Hydrierung von 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 8, aber unter Verwendung eines Substrat/Katalysator-Verhältnisses von 15, wird 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure ($E/Z \approx 7$) bei -23° und 130 psig Wasserstoffdruck hydriert. Nach einer Woche wird die Reaktion abgebrochen und festgestellt, dass 1,41 g (94% Ausbeute) eines Gemisches von 65% 3,7-Dimethyloct-6-ensäure und 35% 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure gebildet worden sind. Die Drehung des Gemisches ist: $[\alpha]_D^{25} +4,59^\circ$ (c. 5,04, CHCl_3) und diejenige des Methylesters ist $[\alpha]_D^{25} +3,05^\circ$ (c. 5,08, CHCl_3). Gemäss NMR (Ester) ist das Verhältnis R : S-Enantiomeres = 6:1 (Säure). Die optische Reinheit, die aufgrund der Drehung der Säure berechnet werden kann, beträgt 69%, der enantiomere Überschuss (NMR des Esters) ist 71%.

Beispiel 11

Enantioselektive Hydrierung von 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 8 wird 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure ($E/Z \approx 13$) unter Verwendung eines anfänglichen Wasserstoffdruckes von 42 psig bei 25° hydriert. Es werden 50 mg NaOCH_3 in 20 ml Methanol/Benzol = 1:1 verwendet. Man erhält auf diese Weise 1,35 g (90%) 3R(+)-3,7-Dimethyloct-6-ensäure, $[\alpha]_D^{25} +6,25^\circ$ (c. 5,31, CHCl_3). Man stellt aus dieser Säure den Ester her, $[\alpha]_D^{25} +4,87^\circ$ (c. 5,40, CHCl_3). Das Verhältnis des R- zum S-Enantiomeren ist 5:1. Die optische Reinheit, berechnet aus der Drehung der Säure ist 61% und der enantiomere Überschuss (Ester) ist 67%.

Beispiel 12

Enantioselektive Hydrierung von 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 11 hydriert man 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure ($E/Z = 13$) unter Verwendung von 150 mg NaOCH_3 . Man gewinnt 1,25 g (83%) 3R(+)-3,7-Dimethyloct-6-ensäure, $[\alpha]_D^{25} +6,18^\circ$ (c. 5,21, CHCl_3). Man stellt aus der Säure den Methylester her, $[\alpha]_D^{25} +4,76^\circ$ (c. 5,59, CHCl_3). Das Verhältnis des R- zum S-Enantiomeren beträgt 7:1. Die optische Reinheit ist 61% (Drehung der Säure), enantiomerer Überschuss (Ester) 75%.

Beispiel 13

Enantioselektive Hydrierung von 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 11 hydriert man 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure, wobei 250 mg NaOCH_3 verwendet werden. Es resultieren 1,33 g (89%) 3R(+)-3,7-Dimethyloct-6-ensäure, $[\alpha]_D^{25} +6,19^\circ$ (c. 5,14, CHCl_3). Aus der Säure gewinnt man den Ester, $[\alpha]_D^{25} +4,67^\circ$ (c. 5,03, CHCl_3). Das Verhältnis des R- zum S-Enantiomeren ist 6:1. Die optische Reinheit der Säure ist 61%, der enantiomere Überschuss ist 71%.

Beispiel 14

Enantioselektive Hydrierung von 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Man hydriert gemäss Beispiel 8 3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure ($E/Z \approx 9$), wobei aber 100 ml Piperidin anstelle von NaOCH_3 verwendet werden. Man gewinnt 1,48 g (99%) eines Gemisches von 80% 3R(+)-3,7-Dimethyloct-6-ensäure und 20% 3R(+)-3,7-Dimethyloctansäure: $[\alpha]_D^{25} +6,56^\circ$ (c. 4,96, CHCl_3).

Da eine Probe von 3R(+)-3,7-Dimethyloctansäure aus Pulegon (< 99% rein) ein $[\alpha]_D^{25}$ von $+7,02^\circ$ (c. 5,03, CHCl_3)

ergab, beträgt, die berechnete Drehung des obigen Säuregemisches $+9,55^\circ$. Das Säuregemisch wird nun in den Methylester übergeführt, $[\alpha]_D^{25} +4,88^\circ$ (c. 5,29, CHCl_3). Das Verhältnis des R- zum S-Enantiomeren beträgt 5:1. Die optische Reinheit aus der Drehung der Säure ist 69%, der enantiomere Überschuss, aufgrund des NMR des Esters, 67%.

Beispiel 15

Enantioselective Hydrierung von Z-3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Man hydriert gemäss Verfahren des Beispiels 8 0,75 g Z-3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure, wobei folgende Bedingungen eingehalten werden: 250 mg NaClO_4 , 27 mg NaOCH_3 , 49 mg Neomenthyldiphenylphosphin, 12,2 mg μ,μ' -Dichlor-bis-[1,5-cyclooctadien-rhodium(I)], 10 ml Methanol/Toluol = 1/1 (V/V), 0° , anfänglicher Wasserstoffdruck 17 psig. Man gewinnt auf diese Weise 0,8 g (100%) eines Gemisches von 50% Ausgangsmaterial und 50% 3,7-Dimethyloct-6-ensäure, $[\alpha]_D^{25} -3,2^\circ$ (c. 5,38, CHCl_3). Die Drehung entspricht einer optischen Reinheit von 63%. Nun stellt man den Methylester her, $[\alpha]_D^{25} -2,62^\circ$ (c. 5,80, CHCl_3). Das Verhältnis R/S ist 1:8, enantiomerer Überschuss 77%.

Beispiel 16

Enantioselective Hydrierung von Z-3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 15 werden 0,5 g Z-3,7-Dimethylocta-2,6-diensäure hydriert und zwar unter Einhalten folgender Bedingungen: 125 mg NaClO_4 , 50 mg NaOCH_3 , 28,9 mg Neomenthyldiphenylphosphin, 7,3 mg μ,μ' -Dichlor-bis-[1,5-cyclooctadien-rhodium(I)], 5 ml Methanol/Toluol = 1:1 (V/V), 24° , anfänglicher Wasserstoffdruck 40 psig. Es resultieren 0,41 g (82%) eines Gemisches von 70% 3,7-Dimethyloct-6-ensäure und 30% 3,7-Dimethyloctansäure, $[\alpha]_D^{25} -3,57^\circ$ (c. 4,99, CHCl_3). Diese Drehung zeigt eine optische Reinheit von etwa 39% an.

Beispiel 17

Enantioselective Hydrierung von 6R(-)-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 8 wird E-6R(-)-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure hydriert und zwar unter folgenden Bedingungen: 20 ml Methanol/Benzol (1:1), 22 mg μ,μ' -Dichlor-bis-[1,5-hexadien-rhodium(I)], 94 mg Neomenthyldiphenylphosphin, 50 mg NaOCH_3 , anfänglicher Wasserstoffdruck 40 psig. Man erhält 2R,6R(-)-2,6,10-Trimethylundec-9-ensäure, $[\alpha]_D^{25} -3,77^\circ$ (c. 3,74, CHCl_3). Man stellt nun den Methylester her, $[\alpha]_D^{25} -4,86^\circ$ (c. 3,38, CHCl_3). Das Verhältnis R/S ist 2:1 (NMR, Ester), enantiomerer Überschuss 33%.

Beispiel 18

Enantioselective Hydrierung von 6R(-)-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 8 hydriert man 1 g E-6R(-)-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure, wobei folgende Bedingungen eingehalten werden: 25 ml Methanol, 22 mg μ,μ' -Dichlor-bis-[1,5-cyclohexadien-rhodium(I)], 169 mg 4R,5R-trans-4,5-bis-(di-m-Tolylphosphino)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan, 50 mg NaOCH_3 , anfänglicher Wasserstoffdruck 40 psig, 25° . Man erhält 0,7 g 2S,6R(+)-2,6,10-Trimethylundec-9-ensäure, $[\alpha]_D^{25} +1,26^\circ$ (c. 5,02, CHCl_3). Man stellt den Methylester her, $[\alpha]_D^{25} +2,31^\circ$ (c. 5,07, CHCl_3). Gemäss NMR (Ester) beträgt das Verhältnis der Enantiomeren R/S = 58:42, enantiomerer Überschuss 16%.

Beispiel 19

Enantioselective Hydrierung von 6R(-)-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 18 wird 1,0 ml E-6R(-)-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure hydriert, wobei 98 mg (+)-(2-Phenyl-2-methoxyäthyl)diphenylphosphin Verwendung finden. Es fällt ein Gemisch von 0,6 g 2S,6R(+)-2,6,10-Trimethylundec-9-ensäure und 6R(-)-2,6,10-Trimethylundeca-2,9-diensäure im Verhältnis von 60:40 an, $[\alpha]_D^{25} +0,44^\circ$ (c. 3,88, CHCl_3). Man stellt aus dem Säuregemisch den Ester her, $[\alpha]_D^{25} +1,27^\circ$ (c. 5,13, CHCl_3). Das Enantiomerenverhältnis R/S ist 60:40 in der 2S,6R(+)-2,6,10-Trimethylundec-9-en-Komponente. Der enantiomere Überschuss beträgt 20%.

Beispiel 20

Enantioselective Hydrierung von 3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-triensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 8 werden 1,5 g 3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-triensäure (E/Z = 3,5, C_2C_3 ; E/Z $\approx$ 1,5 C_6C_7) bei 22° hydriert. Man erhält 1,35 g (90%) eines Gemisches von 3R(+)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-diensäure und der gesättigteren Trimethyldodecansäuren. NMR des Hydrierungsproduktes zeigt 33%ige Hydrierung an der C_6C_7 -Bindung und 33%ige Hydrierung an der $\text{C}_{10}\text{C}_{11}$ -Bindung an. Das Gemisch weist $[\alpha]_D^{25} +3,61^\circ$ (c. 5,21, CHCl_3) auf. Man stellt daraus den Methylester her, $[\alpha] +1,99^\circ$ (c. 5,13, CHCl_3).

Beispiel 21

Enantioselective Hydrierung von 3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-triensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 20 hydriert man 1,5 g 3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-triensäure (E/Z = 3,5, C_2C_3 ; E/Z $\approx$ 1,5, C_6C_7); allerdings werden 97 mg (+)-(2-Phenyl-2-methoxyäthyl)diphenylphosphin verwendet. Man erhält 1,27 g (85%) eines 40:60-Gemisches von Ausgangsmaterial und 3S(-)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-diensäure: $[\alpha]_D^{25} -1,91^\circ$ (c. 5,02, CHCl_3). Man stellt daraus den Methylester her, $[\alpha]_D^{25} -1,57^\circ$ (c. 5,10, CHCl_3).

Beispiel 22

Enantioselective Hydrierung von 7RS-3,7,11-Trimethyldodec-2-ensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 20 hydriert man 1,5 g 7RS-3,7,11-Trimethyldodec-2-ensäure (E/Z = 4,5). Man erhält 1,48 g (99%) 3R(+),7RS-3,7,11-Trimethyldodecansäure, $[\alpha]_D^{25} +4,13^\circ$ (c. 5,04, CHCl_3). Man stellt nun den Methylester her, $[\alpha]_D^{25} +1,40^\circ$ (c. 4,14, CHCl_3). Gemäss NMR des Esters beträgt das Verhältnis R-/S-Enantiomeres = 3:1. Der enantiomere Überschuss ist 50%.

Beispiel 23

Enantioselective Hydrierung von 7RS-3,7,11-Trimethyldodec-2-ensäure

Gemäss Verfahren des Beispiels 21 werden 1,5 g 7RS-3,7,11-Trimethyldodec-2-ensäure (E/Z = 4,5) hydriert. Man erhält 0,88 g (58%) 3S(-)-3,7,11-Trimethyldodecansäure, $[\alpha]_D^{25} -2,80^\circ$ (c. 5,00, CHCl_3). Man stellt daraus den Methylester her, $[\alpha]_D^{25} -2,24^\circ$ (c. 5,27, CHCl_3). Das Verhältnis R/S-Enantiomeres ist 1:2, enantiomerer Überschuss 33%.

Beispiel 24

(+)-(2-Phenyl-2-methoxyäthyl)diphenylphosphin

7,6 g (0,0244 Mol) (+)-(2-Phenyl-2-methoxyäthyl)tosylat in 25 ml Tetrahydrofuran werden tropfenweise unter Argonatmosphäre bei 0° zu einer intensiv gerührten Lösung von Lithiumdiphenylphosphid (0,0248 Mol) in 20 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach Beendigung der Zugabe resultiert eine

Lösung, die hellorange gefärbt ist; sie wird 10 Minuten weitergerührt. Hierauf gibt man 25 ml Sole (deoxygeniert) zu, extrahiert das resultierende Gemisch mit Äther und trocknet über Na_2CO_3 , konzentriert unter vermindertem Druck und destilliert in einem Kugelrohr, wobei (+)-(2-Phenyl-2-methoxy-

äthyl)diphenylphosphin als farbloses viskoses Öl vom Siedepunkt $140^\circ/0,02 \text{ mmHg}$ anfallen, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +44,36^\circ$ (c. 5,35, CHCl_3). Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{PO}$
berechnet: C 78,73 H 6,61 P 9,67
s gefunden: C 78,65 H 6,58 P 9,44.