

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.³: C 07 C 103/30
C 07 C 121/00
C 07 C 125/063
B 01 J 27/14



Erfolgspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978*

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

625 204

⑯1 Gesuchsnummer: 10741/76

⑯3 Inhaber:
Monsanto Company, St. Louis/MO (US)

⑯2 Anmeldungsdatum: 24.08.1976

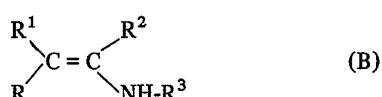
⑯2 Erfinder:
Gerald Lee Bachman, Kirkwood/MO (US)
Billy Dale Vineyard, St. Louis/MO (US)

⑯4 Patent erteilt: 15.09.1981

⑯4 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

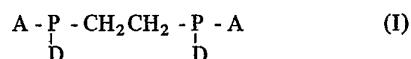
⑯5 Verfahren zur Herstellung von Enantiomorphen von alpha-Aminosäurederivaten.

⑯6 Das geometrische Z-Isomere einer Verbindung der Formel:

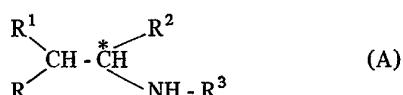


Formel A ist auch das Kohlenstoffatom, an das R und R¹ gebunden sind, asymmetrisch, wenn R und R¹ verschieden sind.

wird unter homogener Katalyse asymmetrisch hydriert. Als Katalysator wird ein Koordinationskomplex von Rhodium, Iridium und/oder Ruthenium verwendet. Der Komplex enthält einen optisch aktiven Liganden der Formel:



Dadurch werden Enantiomorphe von entsprechenden Verbindungen der Formel:

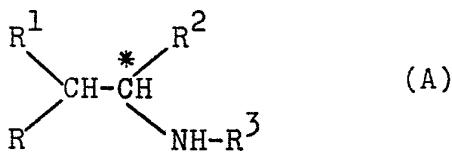


erhalten.

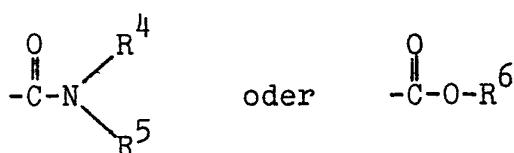
In den Formeln haben C*, A, D, R, R¹, R² und R³ die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen. In

PATENTANSPRÜCHE

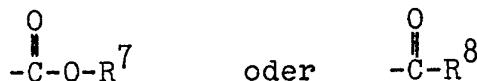
1. Verfahren zur Herstellung von Enantiomorphen von Verbindungen der Formel:



worin C* ein asymmetrisches Kohlenstoffatom bedeutet und auch das Kohlenstoffatom, an das R und R¹ gebunden sind, asymmetrisch ist, wenn R und R¹ verschieden sind, R und R¹, die gleich oder verschieden sind, jeweils Alkyl oder Aryl bedeuten, R² Cyano oder eine Gruppe der Formel:



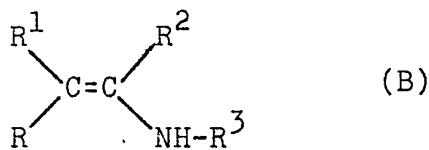
bedeutet, wobei R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten und R⁶ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Aryl oder ein Alkalimetall bedeutet, und R³ eine Gruppe der Formel:



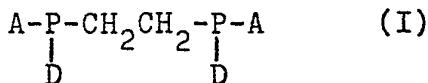
bedeutet, wobei R⁷ und R⁸ jeweils Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten, wobei R² Cyano ist, wenn R³ eine Gruppe der Formel:



darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man das geometrische Z-Isomere einer entsprechenden Verbindung der Formel:

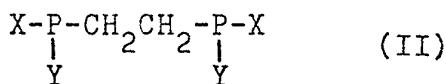


unter homogener Katalyse asymmetrisch hydriert in Gegenwart eines Koordinationskomplexes von Rhodium, Iridium und/oder Ruthenium, der einen optisch aktiven Bis-phosphin-Liganden der Formel:



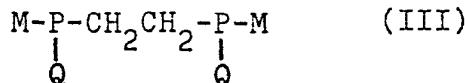
enthält, als Katalysator, wobei A und D, die verschieden sind, jeweils eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeuten, wobei die Substituenten keine wesentliche Störung der sterischen Bedingungen um die Phosphoratome verursachen dürfen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Bis-phosphin-Liganden der Formel:

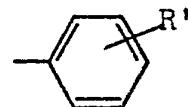


verwendet, worin X eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet und Y eine gegebenenfalls weiterversubstituierte 2-Alkoxyphenylgruppe bedeutet, deren Alkoxygruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Substituenten keine wesentliche Störung der sterischen Bedingungen um die Phosphoratome verursachen dürfen und X und Y verschieden sind.

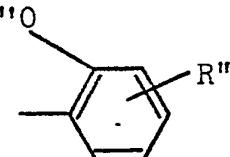
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Bis-phosphin-Liganden der Formel:



verwendet, worin M eine Gruppe der Formel:



bedeutet und Q eine Gruppe der Formel:



bedeutet, wobei R' und R'', die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein Halogenatomin, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten und R'' eine n-Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, so dass M und Q verschieden sind.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Bis-phosphin-Liganden 1,2-Bis-(o-anisylphenylphosphino)-äthan verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Metall in dem Katalysatorkomplex Rhodium verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Hydrierung des Z-Isomeren von 2-(N-Äthoxycarbonylamino)-3-phenyl-2-propensäureäthylester.

7. Verfahren nach Anspruch 2 zur Hydrierung des Z-Isomeren von 2-Benzamido-3-phenyl-2-propennitril.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Enantiomorphen von α -Aminosäurederivaten durch homogen katalysierte asymmetrische Hydrierung der geometrischen Z-Isomeren von entsprechenden Oleinderivaten.

Die homogene Katalyse, d.h. diejenigen katalysierten Reaktionen, bei deren Durchführung sowohl die Reaktionspartner als auch die Katalysatoren in der Reaktionsmasse löslich sind, ist bekanntlich besonders wertvoll bei Verfahren, bei denen man ein asymmetrisches Ergebnis erhält. Es wurde beispielweise festgestellt, dass man bei der homogenen katalytischen Hydrierung eines Olefins, das ein racemisches Gemisch zu bilden vermag, in Gegenwart eines optisch aktiven Katalysators eines der beiden möglichen optisch aktiven Enantiomeren in einer größeren Menge und das andere optisch aktive Enantiomorphe in einer geringeren Menge erhält. Ferner wurde festgestellt, dass bestimmte derartige olefinische Sub-

strate, beispielsweise die Vorprodukte von α -Aminosäuren, die α -Acylamido- sowie gegebenenfalls als Salze, Ester oder Amide vorliegende Carboxylsubstituenten enthalten, für die Hydrierung unter homogener Katalyse mit optisch aktiven Katalysatoren besonders geeignet sind. Derartige asymmetrische katalytische Hydrierungen ermöglichen die Herstellung von grossen Mengen des gewünschten optischen Enantiomeren. Es wurde neuerdings auch festgestellt, dass bestimmte optisch aktive Katalysatoren, die optisch aktive Bis-phosphin-Liganden enthalten, bei der homogen katalysierten asymmetrischen Hydrierung derartiger α -Aminosäurevorprodukte hervorragende optische Reinheitsgrade, die 80% und mehr betragen, ergeben.

Andere olefinische Substrate, die bei der Hydrierung Enantiomorphe, die in α -Aminosäuren überführbar sind, mit derartig hervorragenden optischen Reinheitsgraden ergeben, wären besonders erwünscht. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die asymmetrische Hydrierung derartiger olefinischer Substrate. Dabei können die gewünschten Enantiomorphe in grossen Mengen erhalten werden.

Die BE-PS Nr. 822 848 beschreibt die erfundungsgemäss verwendeten optisch aktiven Katalysatoren, doch wird nur die Hydrierung von sauren olefinischen Substraten erwähnt. Somit werden die erfundungsgemäss hydrierten Olefine der Formel B weder erwähnt noch auch nur nahegelegt.

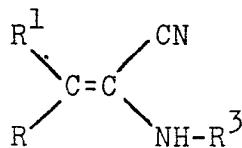
Das erfundungsgemäss Verfahren ist im Patentanspruch 1 definiert. Die Enantiomorphe können mit hervorragenden optischen Reinheitsgraden erhalten werden.

Es wurde festgestellt, dass die Konstitution (Geometrie) der Verbindung der Formel B, die hydriert wird, die erhaltenen Ergebnisse beeinflusst. Es ist erforderlich, das geometrische Z-Isomere zu hydrieren, um die gewünschten hervorragenden optischen Reinheitsgrade zu erzielen. Es wurde gefunden, dass zwar das geometrische E-Isomere und das geometrische Z-Isomere bei der Hydrierung unter Verwendung des gleichen Katalysators das gleich optisch aktive Enantiomorphe ergeben, dass aber die optische Reinheit verschieden ist. Das E/Z-System der Nomenklatur von geometrischen Isomeren (cis-trans-Nomenklatur) ist z.B. in «The Journal of Organic Chemistry», Bd. 35, Nr. 9, September 1970, Seiten 2849 bis 2867, beschrieben. Es wurde vom Chemical Abstracts Service eingeführt.

R, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ können beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl usw. und Phenyl bedeuten. Derartige Substituentengruppen sind bisweilen Vorläufer von Substituenten, die man eigentlich wünscht.

Die nach dem vorliegenden Verfahren herstellbaren optisch aktiven Enantiomorphe sind besonders erwünscht, da optische Aktivität eine vorteilhafte Eigenschaft von α -Aminosäuren ist, weil normalerweise nur eines der optisch aktiven Enantiomorphe in lebendem Organismus brauchbar ist. Beispielsweise sind diejenigen erfundungsgemäss erhältlichen optisch aktiven Enantiomorphe, bei denen R oder R¹ Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, in wertvolle L-Phenylalaninderivate überführbar.

Die Verbindungen der Formel:



liefern beim erfundungsgemässen Verfahren hervorragende Ergebnisse und eignen sich daher besonders für die Erfindung.

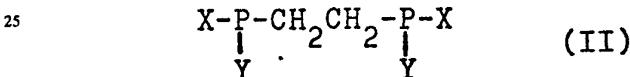
Besonders bevorzugte Ausführungsformen des erfundungsgemässen Verfahrens sind die katalytische asymmetrische Hydrierung der geometrischen Z-Isomeren von

2-(N-Äthoxycarbonylamino)-3-phenyl-2-propensäureäthylester und 2-Benzamido-3-phenyl-2-propennitril. Aus den dabei erhaltenen Hydrierungsprodukten kann man leicht das L-Enantiomorphe von Phenylalanin erhalten.

Die erfundungsgemässen Hydrierungsreaktionen werden gewöhnlich in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Äthan, 2-Propanol, Toluol, Cyclohexan oder Gemischen dieser Lösungsmittel, durchgeführt. Nahezu jedes aromatische Alkan oder Cycloalkanolösungsmittel, das unter den Bedingungen des erfundungsgemässen Verfahrens inert ist, kann verwendet werden. Die bevorzugten Lösungsmittel sind Alkohole, besonders Methanol, Äthan und 2-Propanol.

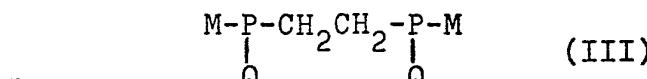
Die erfundungsgemäss verwendeten optisch aktiven Katalysatoren enthalten vorzugsweise wenigstens 0,5 Mol Bis-phosphin-Liganden pro Grammatom Metall. Diese Katalysatoren sind in der Reaktionsmasse löslich und werden daher als «homogene» Katalysatoren bezeichnet. Bevorzugte Bis-phosphin-Liganden der Formel I enthalten zwei verschiedene Arylgruppen an jedem Phosphoratom, wobei diejenigen, bei denen eine derartige Arylgruppe einen Alkoxyrest in Orthostellung aufweist, besonders bevorzugt werden.

Weiter bevorzugte Bis-phosphin-Liganden entsprechen der Formel:

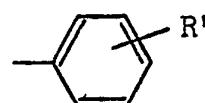


worin X eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet und Y eine gegebenenfalls weiterversubstituierte 2-Alkoxy-phenylgruppe ist, deren Alkoxyrest 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, wobei die Substituenten keine wesentliche Störung der sterischen Bedingungen um das Phosphoratom verursachen dürfen und X und Y verschieden sind.

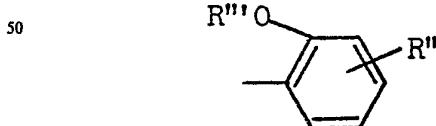
35 Besonder bevorzugte optisch aktive Bis-phosphin-Liganden entsprechen der Formel:



worin M eine Gruppe der Formel:



45 bedeutet und Q eine Gruppe der Formel:



55 bedeutet, wobei R' und R'', die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten und R''' eine n-Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, so dass M und Q verschieden sind.

Ein besonders bevorzugter optisch aktiver Bis-phosphin-Ligand ist 1,2-Bis-(o-anisylphenylphosphino)-äthan.

Weitere Beispiele geeigneter optisch aktiver Bis-phosphin-Liganden sind:

- 65 1,2-Bis-(o-anisyl-4-methylphenylphosphino)-äthan
- 1,2-Bis-(o-anisyl-4-chlorphenylphosphino)-äthan
- 1,2-Bis-(o-anisyl-3-chlorphenylphosphino)-äthan
- 1,2-Bis-(o-anisyl-4-bromphenylphosphino)-äthan

1,2-Bis-[(2-methoxy-5-chlorphenyl)-phenylphosphino]-äthan
 1,2-Bis-[(2-methoxy-5-bromphenyl)-phenylphosphino]-äthan
 1,2-Bis-(2-äthoxyphenylphenylphosphino)-äthan
 1,2-Bis-[o-anisyl-(p-phenylphenyl)-phosphino]-äthan
 1,2-Bis-[(2-methoxy-4-methylphenyl)-phenylphosphino]-äthan
 1,2-Bis-(2-äthoxyphenyl-4-chlorphenylphosphino)-äthan
 1,2-Bis-(o-anisyl-2-methylphenylphosphino)-äthan
 1,2-Bis-(o-anisyl-4-äthylphenylphosphino)-äthan
 1,2-Bis-(o-anisyl-3-äthylphenylphosphino)-äthan
 1,2-Bis-(o-anisyl-3-phenylphenylphosphino)-äthan.

Diese Bis-phosphin-Liganden müssen, wie im Patentanspruch 1 angegeben, optisch aktiv sein und dürfen somit nicht in der Mesoform vorliegen.

Die optische Aktivität der erfundungsgemäß verwendeten Katalysatoren röhrt von dem Bis-phosphin-Liganden her und ergibt sich daraus, dass die Äthanbrücke sowie je zwei verschiedene Gruppen (A und D) an die Phosphoratome gebunden sind.

Beispiele von geeigneten Koordinationskomplexen können durch die Formel MeTL dargestellt werden, worin Me mindestens eines der Übergangsmetalle Rhodium, Iridium und Ruthenium bedeutet, T Wasserstoff, Fluor, Brom, Chlor oder Jod bedeutet und L der oben definierte optisch aktive Bis-phosphin-Ligand ist.

Es wurde festgestellt, dass hervorragende optische Reinheitsgrade der gewünschten optischen Enantiomeren erzielt werden können, und zwar nicht nur mit den oben beschriebenen Katalysatoren der Formel MeTL, sondern auch bei Durchführung der Hydrierung in Gegenwart eines *in situ* aus einer Lösung mindestens eines der Übergangsmetalle Rhodium, Iridium und Ruthenium und mindestens 0,5 Mol des optisch aktiven Bis-phosphin-Liganden pro Grammatom Metall gebildeten Katalysators. Beispielsweise können derartige Katalysatoren dadurch erhalten werden, dass man eine lösliche Verbindung des entsprechenden Metalls zusammen mit einem optisch aktiven Bis-phosphin-Liganden der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel löst, wobei mindestens 0,5 Mol Ligand pro Grammatom Metall, vorzugsweise 1 Mol Ligand pro Grammatom Metall, verwendet werden. Es wurde festgestellt, dass der Katalysator *in situ* gebildet werden kann, indem man eine lösliche Metallverbindung zusammen mit einer geeigneten Menge des optisch aktiven Bis-phosphin-Liganden entweder vor oder während der Hydrierung zu der Reaktionsmasse zugibt.

Der Katalysator ist vorzugsweise ein Koordinationskomplex des Rhodiums. Zur Herstellung solcher Komplexe verwendbare lösliche Rhodiumverbindungen sind u.a. Rhodiumtrichloridhydrat, Rhodiumtribromidhydrat, Rhodiumsulfat sowie organische Rhodiumkomplexe mit Äthylen, Propylen usw. und Dienen, wie 1,5-Cyclooctadien, 1,5-Hexadien, Bicyclo-2,2,1-hepta-2,5-dien und anderen Dienen, die zweizähnige Liganden bilden können, oder aktive Formen von metallischem Rhodium, die leicht löslich gemacht werden können.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung beträgt das Verhältnis von optisch aktivem Bis-phosphin-Liganden zu Metall etwa 0,5 bis etwa 2,0 Mol, vorzugsweise 1,0 Mol, pro Grammatom. In der Praxis wird es bevorzugt, dass der optisch aktive Katalysator im Hinblick auf seine Handhabung und Aufbewahrung in fester Form vorliegt. Es wurde festgestellt, dass mit festen, kationischen Koordinationskomplexen hervorragende Ergebnisse erhalten werden können.

Kationische Koordinationskomplexe, die ein Mol des optisch aktiven Bis-phosphin-Liganden pro Grammatom Metall sowie ein chelatbildendes Dien enthalten, werden als Katalysa-

toren bevorzugt. Beispielsweise können unter Verwendung organischer Rhodiumkomplexe des oben beschriebenen Typs derartige kationische Koordinationskomplexe des Rhodiums hergestellt werden, indem man den organischen Rhodiumkomplex in einem Alkohol, wie Äthanol, aufschlämmt, ein Mol des optisch aktiven Bis-phosphin-Liganden pro Grammatom Rhodium zugibt, so dass eine Lösung gebildet wird, und danach ein geeignetes Anion, beispielsweise das Tetrafluoroborat-, Tetraphenylborat- oder ein beliebiges anderes Anion zugibt, so dass ein fester, kationischer Koordinationskomplex entweder direkt aus dem Lösungsmittel ausfällt oder auskristallisiert oder nach Behandlung in einem geeigneten Lösungsmittel ausfällt oder auskristallisiert.

Beispiele geeigneter kationischer Koordinationskomplexe sind

Cyclooctadien-1,5-[1,2-bis-(o-anisylphenyl-phosphino)-äthan]-rhodiumtetrafluoroborat,
 Cyclooctadien-1,5-[1,2-bis-(o-anisylphenylphosphino)-äthan]-rhodiumtetraphenylborat und
 Bicyclo-2,2,1-hepta-2,5-dien-[1,2-bis-(o-anisylphenyl-phosphino)-äthan]-rhodiumtetrafluoroborat.

Ohne die vorliegende Erfindung zu präjudizieren, wird angenommen, dass der Katalysator in Wirklichkeit als Katalysatorvorprodukt vorliegt und dass er beim Kontakt mit Wasserstoff in eine aktive Form übergeführt wird. Diese Umwandlung kann natürlich entweder während der eigentlichen Hydrierung erfolgen oder dadurch bewirkt werden, dass man den Katalysator (oder das Vorprodukt) vor der Zugabe zu der zu hydrierenden Reaktionsmasse mit Wasserstoff in Kontakt bringt.

Wie vorstehend erwähnt, kann der Katalysator dem Lösungsmittel entweder als solcher oder in Form seiner Komponenten, die dann *in situ* den Katalysator bilden, zugegeben werden. Wenn der Katalysator in Form seiner Komponenten zugegeben wird, kann er vor oder nach der Zugabe des olefinischen Substrats zugegeben werden. Die Komponenten für die Herstellung des Katalysators *in situ* sind die lösliche Metallverbindung und der optisch aktive Bis-phosphin-Ligand. Der Katalysator kann in jeder beliebigen katalytisch wirksamen Menge zugegeben werden; er wird im allgemeinen in einer Menge im Bereich von 0,001 bis 5 Gew.-% darin enthaltenes Metall, bezogen auf das zu hydrierende olefinische Substrat, verwendet.

Soweit praktisch möglich, sollte vermieden werden, dass der Katalysator oder die Reaktionsmasse mit oxidierenden Materialien in Kontakt kommt. Insbesondere sollte möglichst dafür gesorgt werden, dass jeder Kontakt mit Sauerstoff vermieden wird. Vorzugsweise sollten die Herstellung der Reaktionsmasse und die eigentliche Reaktion in von Wasserstoff verschiedenen Gasen, die in bezug auf die beiden Reaktionspartner und den Katalysator inert sind, wie beispielsweise Stickstoff oder Argon, durchgeführt werden.

Vorzugsweise geht man folgendermassen vor: Nach der Zugabe der Reaktionspartner und des Katalysators zu dem Lösungsmittel wird Wasserstoff zu dem Gemisch zugegeben, bis etwa 0,5 bis 5 Mol Wasserstoff pro Mol des olefinischen Substrats vorhanden sind. Der Druck in dem System hängt von der Art der Reaktionspartner, der Art des Katalysators, der Grösse der Hydriervorrichtung, der Menge der Reaktionspartner und des Katalysators und der Menge des Lösungsmittels ab. Niedrige Drücke, einschliesslich Atmosphärendruck und Unterdruck, sowie auch höhere Drücke können angewandt werden.

Die Reaktionstemperaturen können im Bereich von etwa -20 bis etwa 110 °C liegen. Höhere Temperaturen können zwar angewandt werden, sind aber normalerweise nicht erforderlich und können zur Zunahme von Nebenreaktionen führen.

Nach dem Ende der Reaktion, das mittels herkömmlicher Verfahren festgestellt werden kann, kann das Produkt mittels herkömmlicher Verfahren gewonnen werden.

Viele natürlich vorkommende Substanzen und Medikamente existieren in optisch aktiven Formen. In diesen Fällen ist gewöhnlich nur die L- oder nur die D-Form wirksam. Bei der synthetischen Herstellung dieser Verbindungen war es bisher erforderlich, in einer zusätzlichen Stufe die Aufspaltung der Produkte in ihre Enantiomeren durchzuführen. Diese Aufspaltung ist teuer und zeitraubend. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die direkte Bildung der gewünschten optischen Enantiomeren mit hervorragender optischer Reinheit, wodurch die sehr zeitraubende und teure Trennung der optischen Enantiomeren sich weitgehend erübrigert. Weiterhin liefert das erfindungsgemäße Verfahren das gewünschte optisch aktive Enantiomorphe in höherer Ausbeute, während gleichzeitig die Ausbeute an dem unerwünschten optisch aktiven Enantiomeren verringt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist besonders vorteilhaft, weil es nicht nur eine ungewöhnlich hohe optische Reinheit des gewünschten optisch aktiven Enantiomeren liefert, sondern auch eine hohe Hydrierungsgeschwindigkeit bei niedrigen Katalysatorkonzentrationen ergibt.

In den Beispielen wird die prozentuale optische Reinheit (% OR) nach der folgenden Gleichung bestimmt (wobei die optischen Aktivitäten, ausgedrückt als spezifische Drehung, selbstverständlich alle in dem gleichen Lösungsmittel bestimmt werden):

$$\% \text{ OR} = \frac{\text{OA des Isomerengemisches}}{\text{OA des reinen Isomeren}} \times 100$$

wobei OA die beobachtete optische Aktivität bedeutet.

Beispiel 1

A. Herstellung der Z-Isomeren von 2-(N-Äthoxy-carbonylamino)-3-phenyl-2-propensäureäthylester

Zu einer Lösung von 21,0 g (0,12 Mol) N-Äthoxycarbonyl-glycinäthylester, 10,08 g (0,095 Mol) Benzaldehyd und 200 ml Äthyläther, die auf 5 °C gehalten wurde, wurden 3,0 g (0,13 Mol) metallisches Natrium zugesetzt. Das Gemisch wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und filtriert, um den festen Niederschlag zu entfernen. Das ätherische Filtrat wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Äther wurde ausgetrieben und der feste Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Die Ausbeut betrug 4,9 g von Schmelzpunkt 102 bis 107 °C. Das Produkt wurde durch NMR-, Gasflüssig-chromatographie- und UV-Analyse als das Z-Isomere von 2-(N-Äthoxycarbonylamino)-3-phenyl-2-propensäureäthylester identifiziert.

B Herstellung von 2-(N-Äthoxycarbonylamino)-3-phenyl-propensäureäthylester

Eine Lösung von 2,29 g des Z-Isomeren von 2-(N-Äthoxycarbonylamino)-3-phenyl-2-propensäureäthylester und 0,0105 g Cyclooctadien-1,5-[1,2-bis-(o-anisylphenyl-phosphino)-äthan]-rhodiumtetrafluoroborat in 30 ml Äthanol wurde bei 3 Atm. und 50 °C hydriert. Nach 2,5 Stunden wurde das Lösungsmittel aus der Lösung auf einem Rotationsverdampfer ausgetrieben. Durch NMR-Analyse stellte man fest, dass die Hydrierung beendet war.

Das Hydrierungsprodukt, nämlich 2-(N-Äthoxy-carbonylamino)-3-phenylpropensäureäthylester, kann in der folgenden Weise zu Phenylalanin, das zum grössten Teil aus dem L-

Enantiomeren besteht, hydrolysiert werden: Durch eine Lösung des nach dem Austreiben des Äthansols erhaltenen Rückstandes in 30 ml Essigsäure von 75 °C liess man 1 Stunde lang langsam Bromwasserstoffgas perlen. Nachdem man die Lösung mehrere Stunden lang aufbewahrt hatte, wurde die Essigsäure auf einem Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde zu 25 ml Wasser, die 2 ml 48%igen wässrigen Bromwasserstoff enthielten, gegeben. Das Gemisch wurde 3,5 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt, auf 25 °C abgekühlt und mit Chloroform extrahiert, um die nicht hydrolysierten organischen Substanzen zu entfernen. Die wässrige Lösung, die Phenylalanin-Hydrobromid und 1 ml der zugegebenen Essigsäure enthielt, wurde mit einer 50%igen NaOH-Lösung auf pH 3 gebracht. Die optische Drehung der erhaltenen Phenylalaninlösung (100 ml) wurde mittels eines Polarimeters bestimmt: $[\alpha]_D^{20} = -27,95^\circ$ (C = 1 in Wasser), optische Reinheit = 88,7%.

Beispiel 2

A. Herstellung von N-Benzamidoacetonitril

0,108 Mol Natriumcarbonat wurden zu einer Lösung von 20 g (0,216 Mol) Aminoacetonitril-Hydrochlorid in 150 ml Wasser gegeben. Die Lösung wurde auf 5 °C abgekühlt und mit 18,1 g (0,216 Mol) Natriumbicarbonat versetzt. 30,4 g (0,216 Mol) Benzoylchlorid wurden im Verlauf von etwa 1,5 Stunden zu der kalten wässrigen Lösung zugetropft, wobei sich ein Feststoff bildete. Man liess die erhaltene Masse sich auf 20 °C erwärmen; dann wurde der Feststoff isoliert und gründlich mit Wasser gewaschen. Das Trockengewicht der gewonnenen Substanz, die rohes N-Benzamidoacetonitril war, betrug 33 g (96% Ausbeute) vom Schmelzpunkt 137 bis 139 °C. Diese Substanz wurde aus 100 ml Methanol umkristallisiert, wobei 29 g des Produktes erhalten wurden.

B. Herstellung des Z-Isomeren von 2-Benzamido-3-phenyl-2-propennitril

Man liess Chlorwasserstoffgas in eine Lösung von 4 g (0,037 Mol) Benzaldehyd und 6 g (0,037 Mol) N-Benzamidoacetonitril in 100 ml Diäthyläther perlen, wobei die Lösung auf 0 bis 5 °C gehalten wurde. Nach etwa 1,5ständigem Aufbewahren fiel ein Feststoff aus. 10,4 g dieses Feststoffs wurden durch Filtration isoliert.

Die oben erhaltenen 10,4 g des Feststoffs wurden zu einer Lösung von 4 g Natriumcarbonat in 100 ml kaltem (0 bis 5 °C) Wasser zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 5 °C gerührt und dann mit 10 ml Aceton versetzt; man liess die erhaltene Masse sich auf 20 °C erwärmen. Das Produkt, das gemäß den NMR-Daten das rohe Z-Isomere von 2-Benzamido-3-phenyl-2-propennitril war, wurde isoliert und mit Wasser gewaschen. Das Trockengewicht der isolierten Substanz betrug 8,5 g (92% Ausbeute). Diese 8,5 g wurden aus 85 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 6,8 g vom Schmelzpunkt 164 bis 165 °C.

C. Herstellung von 2-Benzamido-3-phenyl-propannitrit

1. Eine Lösung von 0,9956 g des Z-Isomeren von 2-Benzamido-3-phenyl-2-propennitrit, 0,0046 g Cyclooctadien-1,5-[1,2-bis-(o-anisylphenylphosphino)-äthan]-rhodiumtetrafluoroborat und 0,5 ml Essigsäure in 30 ml Methanol wurde in einer Hoke-Bombe bei 27 Atmosphären und 50 °C hydriert. Die Hydrierung war nach 3 Stunden beendet. Die Lösung wurde mit Methanol auf 200 ml verdünnt; es wurde eine Drehung von $-0,359^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -72,1^\circ$, beobachtet. Das reine Enantiomorphe von 2-Benzamido-3-phenylpropannitrit hat in einer Lösung von vergleichbarer Zusammensetzung eine Drehung $[\alpha]_D^{20} = -84,3^\circ$. Die optische Reinheit betrug daher 85,5%.

2. Eine Lösung von 0,9924 g des Z-Isomeren von 2-Benzamido-3-phenyl-2-propennitril, 0,0153 g Cyclooctadien-1,5-[1,2-bis-(o-anisylophenylphosphino)-äthan]-rhodiumtetrafluoroborat und 2 Tropfen Essigsäure in 30 ml Methanol wurde bei 50 °C

einem Wasserstoffdruck von 3 Atmosphären ausgesetzt. Nach etwa 24 Stunden wurde die Lösung mit Methanol auf 200 ml verdünnt. Die beobachtete Drehung war $-0,372^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$. Die optische Reinheit betrug daher 89%.