



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 103/30
C 07 C 121/00
C 07 C 125/063
B 01 J 27/14



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

625 204

⑮ Gesuchsnummer: 10741/76

⑳ Anmeldungsdatum: 24.08.1976

③① Priorität(en): 25.08.1975 US 607304

②④ Patent erteilt: 15.09.1981

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.09.1981

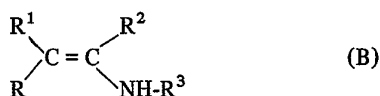
⑦③ Inhaber:
Monsanto Company, St. Louis/MO (US)

⑦② Erfinder:
Gerald Lee Bachman, Kirkwood/MO (US)
Billy Dale Vineyard, St. Louis/MO (US)

⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

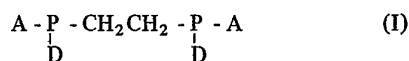
⑤④ Verfahren zur Herstellung von Enantiomorphen von alpha-Aminosäurederivaten.

⑤⑦ Das geometrische Z-Isomere einer Verbindung der Formel:

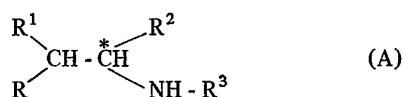


Formel A ist auch das Kohlenstoffatom, an das R und R¹ gebunden sind, asymmetrisch, wenn R und R¹ verschieden sind.

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:

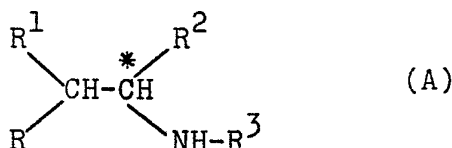


erhalten.

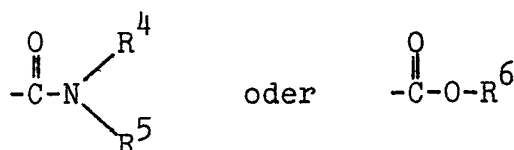
In den Formeln haben C*, A, D, R, R¹, R² und R³ die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen. In

PATENTANSPRÜCHE

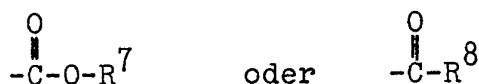
1. Verfahren zur Herstellung von Enantiomorphen von Verbindungen der Formel:



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:



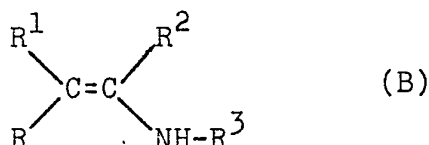
bedeutet, wobei R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten und R⁶ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Aryl oder ein Alkalimetall bedeutet, und R³ eine Gruppe der Formel:



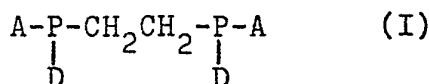
bedeutet, wobei R⁷ und R⁸ jeweils Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten, wobei R² Cyano ist, wenn R³ eine Gruppe der Formel:



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

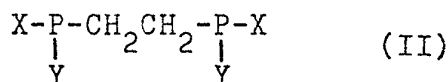


unter homogener Katalyse asymmetrisch hydriert in Gegenwart eines Koordinationskomplexes von Rhodium, Iridium und/oder Ruthenium, der einen optisch aktiven Bis-phosphin-Liganden der Formel:



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.

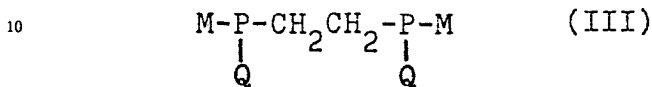
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Bis-phosphin-Liganden der Formel:



2

verwendet, worin X eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet und Y eine gegebenenfalls weitersubstituierte 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.

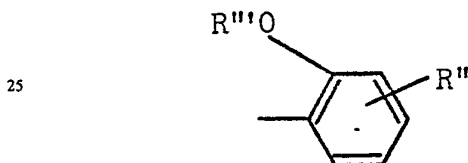
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Bis-phosphin-Liganden der Formel:



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 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.

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.

50

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 Olefinderivaten.

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 beispielsweise 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 Enantiomorphen in einer grösseren Menge und das andere optisch aktive Enantiomorph 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 Enantiomorphen. 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 erfindungsgemäss verwendeten optisch aktiven Katalysatoren, doch wird nur die Hydrierung von sauren olefinischen Substraten erwähnt. Somit werden die erfindungsgemäss hydrierten Olefine der Formel B weder erwähnt noch auch nur nahegelegt.

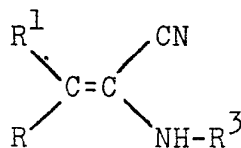
Das erfindungsgemässe Verfahren ist im Patentanspruch 1 definiert. Die Enantiomorphe können mit hervorragenden optischen Reinheitsgraden erhalten werden.

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 erfindungsgemäss 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 erfindungsgemässen Verfahren hervorragende Ergebnisse und eignen sich daher besonders für die Erfindung.

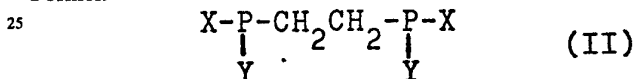
Besonders bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemässen Verfahrens sind die katalytische asymmetrische Hydrierung der geometrischen Z-Isomeren von

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

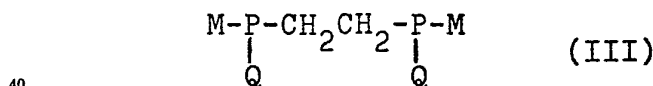
Die erfindungsgemäss verwendeten optisch aktiven Katalysatoren enthalten vorzugsweise wenigstens 0,5 Mol Bis-phosphin-Liganden pro Gramm Metall. Diese Katalysatoren sind in der Reaktionsmasse löslich und werden daher als «homogene» Katalysatoren bezeichnet. Bevorzugte Bis-phosphin-Liganden der Formel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

Weiter bevorzugte Bis-phosphin-Liganden entsprechen der Formel:

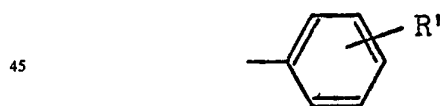


worin X eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet und Y eine gegebenenfalls weitersubstituierte 2-Alkoxy-phenylgruppe ist, deren Alkoxyrest 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, wobei die Substituenten keine wesentliche Störung der sterischen Bedingungen um das Phosphoratom verursachen dürfen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

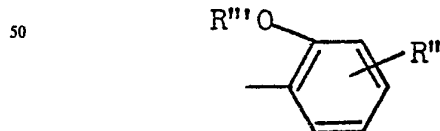
Besonder bevorzugte optisch aktive Bis-phosphin-Liganden entsprechen der Formel:



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 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:

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 Patentan-
 spruch 1 angegeben, optisch aktiv sein und dürfen somit nicht
 in der Mesoform vorliegen.

Die optische Aktivität der erfindungsgemäss verwendeten
 Katalysatoren rührt von dem Bis-phosphin-Liganden her und
 ergibt sich daraus, dass die Äthanbrücke sowie je zwei ver-
 schiedene Gruppen (A und D) an die Phosphoratome gebun-
 den sind.

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

Es wurde festgestellt, dass hervorragende optische Rein-
 heitsgrade der gewünschten optischen Enantiomorphen erzielt
 werden können, und zwar nicht nur mit den oben beschriebe-
 nen Katalysatoren der Formel MeTL, sondern auch bei Durch-
 führung der Hydrierung in Gegenwart eines in situ aus einer
 Lösung mindestens eines der Übergangsmetalle Rhodium, Iri-
 dium und Ruthenium und mindestens 0,5 Mol des optisch ak-
 tiven Bis-phosphin-Liganden pro Grammatom Metall gebilde-
 ten Katalysators. Beispielsweise können derartige Katalysato-
 ren dadurch erhalten werden, dass man eine lösliche Verbin-
 dung des entsprechenden Metalls zusammen mit einem optisch
 aktiven Bis-phosphin-Liganden der Formel I in einem geeigne-
 ten Lösungsmittel löst, wobei mindestens 0,5 Mol Ligand pro
 Grammatom Metall, vorzugsweise 1 Mol Ligand pro Gramma-
 tom Metall, verwendet werden. Es wurde festgestellt, dass der
 Katalysator in situ gebildet werden kann, indem man eine lös-
 liche 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 Koordinationskom-
 plex des Rhodiums. Zur Herstellung solcher Komplexe ver-
 wendbare lösliche Rhodiumverbindungen sind u. a. Rhodium-
 trichloridhydrat, Rhodiumtribromidhydrat, Rhodiumsulfat so-
 wie 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 zweizählige Li-
 ganden bilden können, oder aktive Formen von metallischem
 Rhodium, die leicht löslich gemacht werden können.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung be-
 trägt das Verhältnis von optisch aktivem Bis-phosphin-Ligan-
 den 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 Koordina-
 tionskomplexen hervorragende Ergebnisse erhalten werden
 können.

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

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

Beispiele geeigneter kationischer Koordinationskomplexe
 15 sind

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

Ohne die vorliegende Erfindung zu präjudizieren, wird an-
 genommen, dass der Katalysator in Wirklichkeit als Katalysa-
 torvorprodukt vorliegt und dass er beim Kontakt mit Wasser-
 stoff in eine aktive Form übergeführt wird. Diese Umwandlung
 kann natürlich entweder während der eigentlichen Hydrierung
 erfolgen oder dadurch bewirkt werden, dass man den Kataly-
 sator (oder das Vorprodukt) vor der Zugabe zu der zu hydrie-
 renden Reaktionsmasse mit Wasserstoff in Kontakt bringt.

Wie vorstehend erwähnt, kann der Katalysator dem Lö-
 sungsmittel entweder als solcher oder in Form seiner Kompo-
 nenten, 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 olefini-
 schen Substrats zugegeben werden. Die Komponenten für die
 Herstellung des Katalysators in situ sind die lösliche Metall-
 verbindung und der optisch aktive Bis-phosphin-Ligand. Der
 Katalysator kann in jeder beliebigen katalytisch wirksamen
 Menge zugegeben werden; er wird im allgemeinen in einer
 40 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
 45 Materialien in Kontakt kommt. Insbesondere sollte möglichst
 dafür gesorgt werden, dass jeder Kontakt mit Sauerstoff ver-
 mieden wird. Vorzugsweise sollten die Herstellung der Reak-
 tionsmasse und die eigentliche Reaktion in von Wasserstoff
 verschiedenen Gasen, die in bezug auf die beiden Reaktions-
 50 partner 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 Reaktionspart-
 ner und des Katalysators und der Menge des Lösungsmittels
 60 ab. Niedrige Drücke, einschliesslich Atmosphärendruck und
 Unterdruck, sowie auch höhere Drücke können angewandt
 werden.

Die Reaktionstemperaturen können im Bereich von etwa
 65 -20 bis etwa 110 °C liegen. Höhere Temperaturen können
 zwar angewandt werden, sind aber normalerweise nicht erfor-
 derlich und können zur Zunahme von Nebenreaktionen füh-
 ren.

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 Enantiomorphen durchzuführen. Diese Aufspaltung ist teuer und zeitraubend. Das erfindungsgemässe Verfahren ermöglicht die direkte Bildung der gewünschten optischen Enantiomorphen mit hervorragender optischer Reinheit, wodurch die sehr zeitraubende und teure Trennung der optischen Enantiomorphen sich weitgehend erübrigt. Weiterhin liefert das erfindungsgemässe Verfahren das gewünschte optisch aktive Enantiomorph in höherer Ausbeute, während gleichzeitig die Ausbeute an dem unerwünschten optisch aktiven Enantiomorph verringert wird.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist besonders vorteilhaft, weil es nicht nur eine ungewöhnlich hohe optische Reinheit des gewünschten optisch aktiven Enantiomorphen 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-Äthoxycarbonylamino)-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 Ausbeute betrug 4,9 g von Schmelzpunkt 102 bis 107 °C. Das Produkt wurde durch NMR-, Gasflüssigchromatographie- 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-

Enantiomorphen besteht, hydrolysiert werden: Durch eine Lösung des nach dem Austreiben des Äthanol 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 rohe 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 1,5stündigem 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-propannitril

1. Eine Lösung von 0,9956 g des Z-Isomeren von 2-Benzamido-3-phenyl-2-propennitril, 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 Enantiomorph von 2-Benzamido-3-phenylpropannitril 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-Benz-amido-3-phenyl-2-propennitril, 0,0153 g Cyclooctadien-1,5-[1,2-bis-(o-anisylphenylphosphino)-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%.

5