

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
11 **DE 3446303 A1**

51 Int. Cl. 4:
C07F 9/65
C 07 D 207/10

21 Aktenzeichen: P 34 46 303.8
22 Anmeldetag: 19. 12. 84
43 Offenlegungstag: 19. 6. 86

Behördenzettel

71 Anmelder:
Degussa AG, 6000 Frankfurt, DE

72 Erfinder:
Andrade, Juan, Dipl.-Chem. Dr., 8752 Kleinostheim,
DE; Prescher, Günter, Dipl.-Chem. Dr., 6450 Hanau,
DE; Nagel, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr., 8061 Weichs, DE

54 Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem 1-Benzyl-3,4-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin

Optisch aktives 1-Benzyl-3,4-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin wird in einem dreistufigen Verfahren aus optisch aktivem 1-Benzyl-2,5-dioxo-3,4-dihydroxy-pyrrolidin hergestellt. Es findet Verwendung als chiraler Ligand in Rhodium-komplexen, die als Katalysatoren für die homogene asymmetrische Hydrierung von prochiralen Substraten dienen.

DE 3446303 A1

1

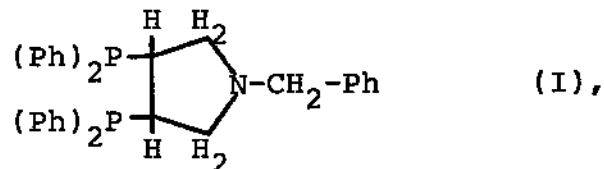
5 Diegussa Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt

10 Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem 1-Benzyl-
3,4-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin

Patentansprüche:

15 1) Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem 1-Benzyl-
3,4-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin der Formel

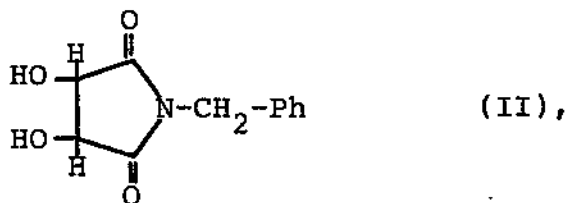
20



25

in der Ph jeweils einen Phenylrest bedeutet, dadurch
gekennzeichnet, daß man
a) optisch aktives 1-Benzyl-2,5-dioxo-3,4-dihydroxy-
pyrrolidin der Formel

30

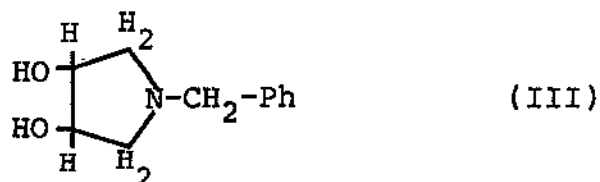


35

bei einer Temperatur zwischen -50 und $+170$ °C in
einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart der
0,1- bis 20-fachen molaren Menge an Bortrifluorid

1 mit der 1- bis 20-fachen molaren Menge an Natrium-
boranat zu 1-Benzyl-3,4-dihydroxy-pyrrolidin der
Formel

5



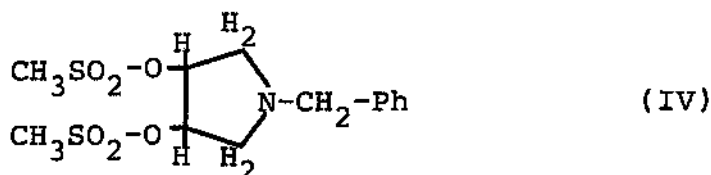
10

reduziert,

15

b) dieses bei einer Temperatur zwischen -40 und $+100$ °C
in Gegenwart der 2- bis 20-fachen molaren Menge an
einem tertiären Amin mit 2 bis 10 Äquivalenten Me-
thansulfonsäureanhydrid oder -chlorid in das 1-Ben-
zyl-3,4-dimethansulfonyl-pyrrolidin der Formel

20



umwandelt und

25

c) dieses bei einer Temperatur zwischen -20 und $+40$ °C
in einem inerten Lösungsmittel und unter Sauerstoff-
ausschluß mit der 2-bis 6-fachen molaren Menge eines
Alkalimetalldiphenylphosphids umgesetzt.

30

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
man die Verfahrensstufe a) bei einer Temperatur zwischen
 0 und 100 °C durchführt.

35

- 1 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Verfahrensstufe a) das Bortrifluorid in der 1-bis 6-fachen molaren Menge einsetzt.
- 5 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Verfahrensstufe a) das Natriumborant in der 1- bis 4-fachen molaren Menge einsetzt.
- 10 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verfahrensstufe b) bei einer Temperatur zwischen -20 und $+20$ °C durchführt.
- 15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Verfahrensstufe b) das tertiäre Amin in der 2- bis 4-fachen molaren Menge einsetzt.
- 20 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Verfahrensstufe b) das Methansulfonsäureanhydrid oder -chlorid in einer Menge von 2 bis 4 Äquivalenten einsetzt.
- 25 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionsstufe c) bei einer Temperatur zwischen -10 und $+10$ °C durchführt.
- 30 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Verfahrensstufe c) das Alkalimetalldiphenylphosphid in der 2- bis 3-fachen molaren Menge einsetzt.

1

5 D e g u s s a Aktiengesellschaft
 Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt

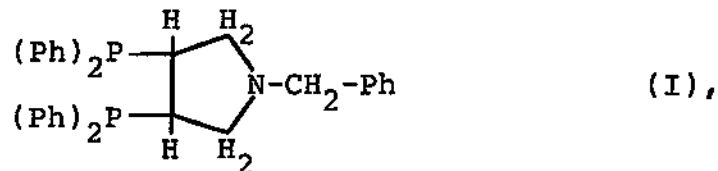
10 Verfahren zur Herstellung von optisch aktivem 1-Benzyl-
 3,4-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin

Beschreibung:

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
optisch aktivem 1-Benzyl-3,4-bis-(diphenylphosphino)-pyr-
rolidin der Formel

20



25 in der Ph jeweils einen Phenylrest bedeutet.

Dieses Pyrrolidin-Derivat, es als chiralen Liganden enthal-
tende Rhodiumkomplexe und deren Verwendung als Katalysato-
ren für die homogene asymmetrische Hydrierung unsubstitu-
30 ierter oder β -substituierter α -Acylamino-acrylsäuren sind
in der älteren, aber nicht vorveröffentlichten Anmeldung
P 34 03 194.4 beschrieben. Das dort ebenfalls beschriebene
Herstellungsverfahren für das Pyrrolidin-Derivat ist außer-
ordentlich vielstufig und infolgedessen recht umständlich
35 und langwierig.

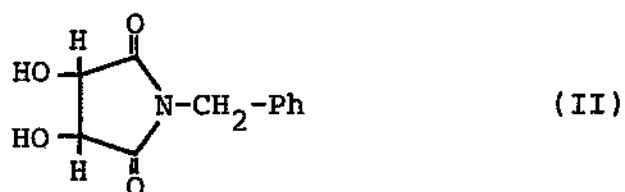
1 Es wurde nun ein neues Herstellungsverfahren gefunden,
 durch das optisch aktives 1-Benzyl-3,4-bis-(diphenylphos-
 phino)-pyrrolidin in nur noch drei Verfahrensstufen auf
 relativ einfache Weise hergestellt werden kann.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet,
 daß man

a) optisch aktives 1-Benzyl-2,5-dioxo-3,4-dihydroxy-pyrro-
 lidin der Formel

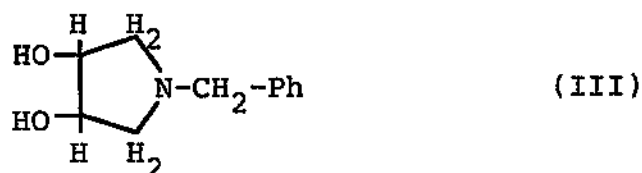
10



15

bei einer Temperatur zwischen -50 und $+170$ °C in einem
 inerten Lösungsmittel und in Gegenwart der 0,1- bis 20-
 fachen molaren Menge an Bortrifluorid mit der 1- bis
 20-fachen molaren Menge an Natriumborant zu 1-Benzyl-
 3,4-dihydroxy-pyrrolidin der Formel

20



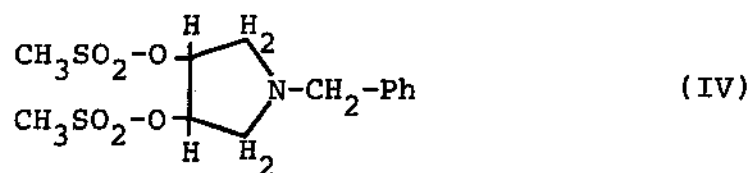
25

reduziert,

30 b) dieses bei einer Temperatur zwischen -40 und $+100$ °C in
 Gegenwart der 2- bis 20-fachen molaren Menge an einem
 tertiären Amin mit 2 bis 10 Äquivalenten Methansulfon-
 säureanhydrid oder -chlorid in das 1-Benzyl-3,4-dime-
 thansulfonyl-pyrrolidin der Formel

35

1



5

umwandelt und

c) dieses bei einer Temperatur zwischen -20 und $+40$ °C in einem inerten Lösungsmittel und unter Sauerstoffausschluß mit der 2- bis 6-fachen molaren Menge eines Alkalimetalldiphenylphosphids umgesetzt.

Das in der Verfahrensstufe a) als Ausgangsmaterial dienende optisch aktive 1-Benzyl-2,5-dioxo-3,4-dihydroxy-pyrrolidin der Formel (II) kann einfach in an sich bekannter Weise dadurch hergestellt werden, daß man optisch aktive Weinsäure mit Benzylamin kondensiert. Setzt man dabei L-Weinsäure ein, ist das Endprodukt des erfindungsgemäßen Verfahrens das 1-Benzyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin, geht man von D-Weinsäure aus, entsteht in entsprechender Weise das 1-Benzyl-3,4-(S,S)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin.

Die Verfahrensstufe a) wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 0 und 100 °C durchgeführt. Geeignete inerte Lösungsmittel sind solche, in denen Bortrifluorid (BF_3) und Natriumboratan (NaBH_4) löslich sind, wie Diethylether, Diisopropylether, 1,4-Dimethoxybutan, Tetrahydrofuran oder Diglykoldimethylether. Das Bortrifluorid kann als Gas oder als Etherat-Komplex eingesetzt werden. Es wird vorzugsweise in der 1- bis 6-fachen molaren Menge angewandt. Das Natriumboratan wird zweckmäßigerweise unter Eiskühlung in kleinen Portionen langsam zugegeben. Es wird vorzugsweise in der 1- bis 4-fachen molaren Menge angewandt.

35

1 Die Aufarbeitung des rohen Reaktionsgemisches der Verfah-
rensstufe a) kann beispielsweise so vorgenommen werden, daß
man überschüssige Salzsäure langsam zutropft bis die Gas-
entwicklung beendet ist und dann noch einmal für kurze Zeit
5 auf höhere Temperatur, z.B. 70 °C, erwärmt. Besonders vor-
teilhaft ist es, wenn man dann einen Komplexbildner für die
im Reaktionsgemisch enthaltenen Borverbindungen zusetzt und
noch einmal einige Zeit auf höhere Temperatur, z.B. 100 °C,
erhitzt. Solche Komplexbildner sind beispielsweise Polyhy-
10 droxylverbindungen mit benachbarten Hydroxylgruppen, wie
Glycerin, Zuckeralkohole oder Zucker, insbesondere Mono-
saccharide, und/oder Alkalimetallfluoride, insbesondere Na-
triumfluorid. Diese Stoffe werden zweckmäßigerweise in
einem molaren Überschuß über die insgesamt eingesetzten
15 Borverbindungen angewandt. Nach dem Abkühlen wird dann mit
Natronlauge neutralisiert. Die wäßrige Phase wird abge-
trennt und verworfen, die organische Phase unter verminder-
tem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufge-
nommen und mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugswei-
20 se mit Essigsäureethylester, erschöpfend extrahiert. Die
vereinigten Extrakte werden unter vermindertem Druck auf
ein möglichst kleines Volumen eingeeengt und auf eine nied-
rige Temperatur, z.B. 5 °C, abgekühlt. Beim Stehenlassen
kristallisiert dann das 1-Benzyl-3,4-dihydroxy-pyrrolidin
25 der Formel (III) aus.

Die Verfahrensstufe b) wird vorzugsweise bei einer Tempe-
ratur zwischen -20 und +20 °C durchgeführt. Das tertiäre
Amin wird zweckmäßigerweise in der gleichen molaren Menge
30 eingesetzt wie das Mesylierungsmittel. Geeignete tertiäre
Amine sind beispielsweise Triethylamin, Tris-n-butylamin
oder Pyridin. Als Mesylierungsmittel wird das Methansul-
fonsäurechlorid bevorzugt angewandt. Gegebenenfalls kann
die Umsetzung auch in einem inerten Lösungsmittel vorge-
35 nommen werden. Geeignete Lösungsmittel sind insbesondere

1 aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie n-Pentan oder n-Hexan;
Methylenchlorid oder Tetrachlorkohlenstoff. Das Mesylierungs-
mittel wird zweckmäßigerweise zu dem vorgelegten 1-Benzyl-
3,4-dihydroxy-pyrrolidin der Formel (III) und dem tertiären
5 Amin, gegebenenfalls als Lösung in einem inerten Lösungs-
mittel, unter Kühlung langsam zugetropft. Das Mesylierungs-
mittel wird vorzugsweise ebenso wie das tertiäre Amin in
der 2- bis 4-fachen molaren Menge angewandt. Nach beende-
ter Zugabe des Mesylierungsmittels empfiehlt es sich, das
10 Reaktionsgemisch noch etwa 30 Minuten lang bei Raumtempe-
ratur oder erhöhter Temperatur zu rühren.

Die Aufarbeitung des rohen Reaktionsgemisches der Verfah-
rensstufe b) kann beispielsweise so vorgenommen werden,
15 daß man es zunächst mit Wasser auswäscht und nach dem Ab-
trennen des Waschwassers unter kräftigem Rühren mit über-
schüssiger verdünnter Salzsäure versetzt. Dann wird die
Methylenchloridphase abdekantiert und verworfen. Die salz-
saure Wasserphase wird bei etwa Raumtemperatur mit Natron-
20 lauge neutralisiert und der sich dabei abscheidende ölige
Niederschlag wird mit Methylenchlorid extrahiert. Das Lö-
sungsmittel wird unter vermindertem Druck eingedampft und
der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

25 Die Verfahrensstufe c) wird vorzugsweise bei einer Tempe-
ratur zwischen -10 und $+10$ °C durchgeführt. Geeignete iner-
te Lösungsmittel sind beispielsweise Ether, wie Diethyl-
ether, Di-n-butylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Der
Luftsauerstoff wird durch Anwendung einer Inertgasatmosphä-
30 re von beispielsweise Stickstoff oder Argon streng ausge-
schlossen. Als Alkalimetalldiphenylphosphide werden bevor-
zugt die des Lithiums, Natriums oder Kaliums angewandt. Sie
werden vorzugsweise in der 2- bis 3-fachen molaren Menge
eingesetzt. Zweckmäßigerweise werden sie frisch in situ aus
35 dem Alkalimetall und aus Chlordiphenylphosphin hergestellt.

- 1 Das 1-Benzyl-3,4-dimethansulfonyl-pyrrolidin wird zu der vorgelegten Lösung des Alkalimetalldiphenylphosphids zugegeben.
- 5 Die Aufarbeitung des rohen Reaktionsgemisches der Verfahrensstufe c) kann beispielsweise so vorgenommen werden, daß man es mit einer geringen Menge Wasser versetzt und es dann unter vermindertem Druck eindampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und die Etherlösung wird
- 10 mit Wasser ausgewaschen, das dann verworfen wird. Anschließend wird das in der Lösung enthaltene 1-Benzyl-3,4-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin der Formel (I) als Hydrochlorid isoliert. Dazu wird die Etherlösung mit verdünnter Salzsäure versetzt, wodurch ein wachsartiger Niederschlag
- 15 entsteht. Die flüssige Phase wird abdekantiert und der Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert.

Das Hydrochlorid ist in trockenem Zustand gut haltbar. Im Bedarfsfalle kann daraus durch Behandeln mit einem Alkalimetallhydroxid, -hydrogencarbonat oder -carbonat oder

20 mit einem tertiären Amin die freie Base gewonnen werden.

Die Erfindung wird durch das nachfolgende Beispiel für den Fall der Herstellung von 1-Benzyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin-Hydrochlorid aus 1-Benzyl-2,5-dioxo-3,4-(R,R)-dihydroxy-pyrrolidin näher erläutert. Alle Prozentangaben bedeuten, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente.

30

35

1 Beispiel:Verfahrensstufe a)

- 5 200 g (2,94 Mol) gasförmiges Bortrifluorid wurden bei 0 °C in 1500 ml Diglykoldimethylether eingeleitet. Die Lösung wurde mit 165 g (0,76 Mol) 1-Benzyl-2,5-dioxo-3,4-(R,R)-dihydroxy-pyrrolidin versetzt und es wurden unter Eiskühlung 75 g (2,0 Mol) NaBH₄ in kleinen Portionen langsam zu-
- 10 gegeben, wodurch eine exotherme Reaktion unter Gasentwicklung einsetzte. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch noch zwei Stunden unter Rühren auf 70 °C gehalten und dann auf Raumtemperatur abgekühlt.
- 15 Anschließend wurden 900 ml 20-%ige Salzsäure unter Gasentwicklung langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde noch einmal 15 Minuten unter Rühren auf 70 °C erwärmt. Dann wurden unter Rühren 400 g Natriumfluorid auf einmal zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 30 Minu-
- 20 ten auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20 °C wurde das Reaktionsgemisch mit 950 ml 20-%iger Natronlauge neutralisiert. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und verworfen, die organische Phase unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 600 ml Wasser aufgenommen
- 25 und die Lösung wurde dreimal mit je 600 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden unter vermindertem Druck auf ein Volumen von 500 ml eingeengt, auf 5 °C gekühlt und bei dieser Temperatur über Nacht stehen gelassen. Es bildeten sich 125,4 g (87 % der Theorie)
- 30 an nahezu farblosen Kristallen von 1-Benzyl-3,4-(S,S)-dihydroxy-pyrrolidin mit einem Schmelzpunkt von 100 °C.

$[\alpha]_D^{20}$: +32,3° (c = 1,5; Methanol)

1 Verfahrensstufe b)

77 g (0,4 Mol) 1-Benzyl-3,4-(S,S)-dihydroxy-pyrrolidin und
90 g (0,88 Mol) Triethylamin wurden in 500 ml Methylenchlo-
5 rid gelöst. Zu der Lösung wurden bei 5 bis 10 °C 100,8 g
(0,88 Mol) Methansulfonylchlorid langsam zugetropft, das
Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen
und noch 30 Minuten gerührt.

10 Dann wurde das Reaktionsgemisch zweimal mit je 150 ml Was-
ser gewaschen und das Waschwasser verworfen. Die Methylen-
chloridlösung wurde mit 2 l 1N HCl kräftig gerührt, an-
schließend wurde das Methylenchlorid abdekantiert und ver-
worfen. Die Wasserphase wurde bei Raumtemperatur mit 20
15 %iger Natronlauge neutralisiert. Der gebildete ölige Nie-
derschlag wurde zweimal mit je 300 ml Dichlormethan extra-
hiert. Aus den vereinigten Extrakten wurde unter verminder-
tem Druck das Methylenchlorid abgedampft und der Rückstand
wurde aus 200 ml Ethanol umkristallisiert. Es ergaben sich
20 119 g (85 % der Theorie) an 1-Benzyl-3,4-(S,S)-dimethansul-
fonyl-pyrrolidin mit einem Schmelzpunkt von 56,5 °C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20}: +36,4^{\circ} \text{ (c = 1; Methanol)}$$

25 Verfahrensstufe c)

Bis zur späteren Wasserzugabe wurde die gesamte Umsetzung
unter Argon vorgenommen.

30 25 g Natrium wurden bei 20 °C in kleinen Stückchen in 320
ml absolutem Dioxan suspendiert und die Suspension wurde
auf Rückflußtemperatur erhitzt. Innerhalb von etwa 45 Minu-
ten wurden 66 g Chlordiphenylphosphin langsam zugetropft
und das Reaktionsgemisch wurde noch 2 Stunden auf Rückfluß-
35 temperatur gehalten. Dann wurde auf 80 °C abgekühlt und mit

1 450 ml absolutem Tetrahydrofuran verdünnt. Um den Natrium-
überschuß zu entfernen, wurde das Reaktionsgemisch über
eine mit Glaswolle gefüllte Säule filtriert und das Fil-
trat wurde auf 0 °C abgekühlt.

5

Dann wurden unter Rühren 41,9 g 1-Benzyl-3,4-(S,S)-dime-
thansulfonyl-pyrrolidin auf einmal zugegeben. Nach einer
Stunde wurde das nunmehr gelartige und nur noch schwer
rührbare Reaktionsgemisch mit weiteren 300 ml absolutem
10 Tetrahydrofuran verdünnt und über Nacht stehen gelassen,
um auf Raumtemperatur zu kommen.

Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde dann bei einer Badtem-
peratur von 25 °C unter vermindertem Druck eingedampft.

15 Der Rückstand wurde in 350 ml Diethylether aufgenommen,
zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, welches dann ver-
worfen wurde, und mit 60 ml 2N HCl versetzt, wodurch sich
ein wachsartiger Niederschlag bildete. Die flüssige Phase
wurde abdekantiert und der Rückstand wurde aus 170 ml Iso-
20 propylalkohol umkristallisiert. Es ergaben sich 30,8 g
(45,3 % der Theorie) an 1-Benzyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenyl-
phosphino)-pyrrolidin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt
von 102 bis 108 °C.

25 $[\alpha]_D^{20}$: +86,9° (c = 0,88; Methanol)

30

35