

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3403194 A1

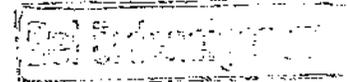
51 Int. Cl. 4:
C07 F 9/65
C 07 C 103/46
C 07 D 317/60
C 07 C 102/00
C 07 D 207/10

21 Aktenzeichen: P 34 03 194.4
22 Anmeldetag: 31. 1. 84
43 Offenlegungstag: 1. 8. 85

DE 3403194 A1

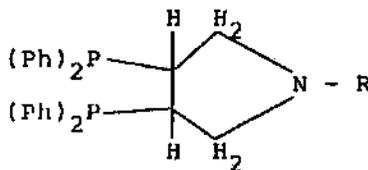
71 Anmelder:
Degussa AG, 6000 Frankfurt, DE

72 Erfinder:
Beck, Wolfgang, Prof. Dr., 8000 München, DE;
Nagel, Ulrich, Dr., 8061 Weichs, DE



54 Optisch aktive 3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidine, diese als chirale Liganden enthaltende Rhodiumkomplexe und deren Verwendung

Optisch aktive 3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidine, diese als chirale Liganden enthaltende Rhodiumkomplexe und deren Verwendung.
Beschrieben werden neue optisch aktive 3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidine der Formel



in der Ph einen Phenylrest und R Wasserstoff, einen Alkylrest, einen Arylalkylrest oder einen Acylrest bedeuten, diese als chirale Liganden enthaltende Rhodiumkomplexe und deren Verwendung als Katalysatoren für die homogene asymmetrische Hydrierung unsubstituierter oder β -substituierter α -Acylamino-acrylsäuren.

DE 3403194 A1

12. Rhodiumkomplexe der Formel



5 in der $(\text{en})_2$ zwei Moleküle eines Monoolefins oder ein Molekül eines Diolefins, A ein optisch aktives 3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin der Formel (I) gemäß Anspruch 1 und X^- ein Tetrafluoroborat-, Hexafluorophosphat- oder Perchloratanion bedeuten.

10

3. Verwendung der Rhodiumkomplexe der Formel (II) gemäß Anspruch 2 als Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung unsubstituierter oder β -substituierter α -Acylaminoacrylsäuren.

15

20

25

30

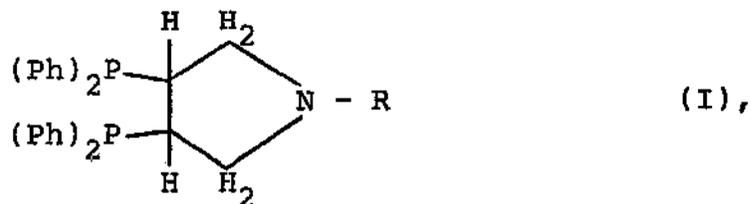
35

1 bekannt, in der Ar einen Phenylrest oder einen 4-Methoxy-
 phenylrest und R einen Alkylrest oder einen ω -Dimethylami-
 noalkylrest bedeuten. Diese Pyrrolidin-Derivate können als
 5 chirale Liganden in Rhodiumkomplexen dienen, welche als Ka-
 talysatoren für die asymmetrische Hydrierung von Dehydrodi-
 peptiden empfohlen werden. Bei der asymmetrischen Hydrierung
 von α -Acetamidozimtsäure ist jedoch die Stereoselektivität
 dieser bekannten Rhodiumkomplexe nur gering und es werden
 infolgedessen auch nur niedrige optische Ausbeuten erzielt.

10

Ein erster Gegenstand der Erfindung sind nun optisch aktive
 3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidine der allgemeinen
 Formel

15



20

in der Ph einen Phenylrest und R Wasserstoff, einen Alkyl-
 rest, einen Arylalkylrest oder einen Acylrest bedeuten.

Die Grundsubstanz, nämlich das 3,4-Bis-(diphenylphosphino)-
 25 pyrrolidin selbst, kann in der Weise, hergestellt werden,
 daß man optisch aktive Weinsäure mit Benzylamin zum 1-Ben-
 zyl-2,5-dioxo-3,4-dihydroxypyrrolidin kondensiert, dieses
 mittels Lithiumaluminiumhydrid zum 1-Benzyl-3,4-dihydroxy-
 pyrrolidin reduziert, aus diesem durch katalytische Hydrie-
 30 rung den Benzylrest abspaltet, das erhaltene 3,4-Dihydroxy-
 pyrrolidin mittels Di-tert.butyldicarbonat zum 1-tert. Butyl-
 oxycarbonyl-3,4-dihydroxypyrrolidin acyliert, dieses mittels
 Methylsulfonsäureanhydrid zum 1-tert. Butyloxycarbonyl-3,4-
 dimethylsulfonylpyrrolidin umsetzt, dieses mit Bromwasser-
 35 stoff in Eisessiglösung in das 3,4-Dimethylsulfonylpyrroli-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

ldin-hydrobromid umwandelt und schließlich dieses mit einem Alkalimetalldiphenylphosphid zum 3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin umsetzt, welches als Hydrochlorid isoliert wird. Geht man bei dieser mehrstufigen Synthese von (+)-5-Weinsäure aus, erhält man das Hydrochlorid des (R,R)-3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidins, geht man von (-)-Weinsäure aus, entsteht in entsprechender Weise das Hydrochlorid des (S,S)-3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidins. Im Bedarfsfall kann dann aus dem Hydrochlorid durch Behandeln mit einem Alkalimetallhydroxid, -hydrogencarbonat oder -carbonat die entsprechende freie Base gewonnen werden.

Die freie Base kann anschließend mit Hilfe eines geeigneten Acylierungsmittels, insbesondere eines Carbonsäurechlorids oder -anhydrids, in an sich bekannter Weise am Stickstoffatom acyliert werden. Unter den Acylderivaten werden diejenigen besonders bevorzugt, für die in der Formel (I) R einen Benzoylrest, einen tert. Butyloxycarbonylrest oder einen Rest der Formel $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n\text{-CH}_2\text{-CO-}$, in der n für eine ganze Zahl von 0 bis 3 steht, bedeutet. Beispiele für weitere geeignete Acylreste sind Reste der Formel $\text{R}_1\text{-CO-}$, in der R_1 Wasserstoff, einen Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, sekundären Butyl- oder tertiären Butylrest oder einen α - oder β -Naphthylrest bedeutet. Dies sind bevorzugte Acylreste, doch sind die geeigneten Acylreste nicht allein auf diese beschränkt.

Die Acylreste können leicht in an sich bekannter Weise, z. B. durch Hydrierung der Carbonylgruppe mittels Lithiumaluminiumhydrid, in die entsprechenden Alkyl- bzw. Arylalkylreste überführt werden. Besonders bevorzugte Alkyl- bzw. Arylalkyl-derivate sind diejenigen, für die in der Formel (I) R einen Methyl-, Ethyl- oder Benzylrest bedeutet. Beispiele für andere geeignete Alkyl- bzw. Arylalkylsubstituenten am Pyrrolidin-Stickstoffatom sind n-Propyl-, i-Propyl-, n-Bu-

* 6

1 tyl-, i-Butyl-, n-Pentyl-, 2- und 3-Methylbutyl-, 2,2-Dimethyl-
propyl oder Naphthomethylreste. Aber auch andere Alkyl- bzw.
Arylalkylreste sind geeignet.

5 Die so erhältlichen optisch aktiven Verbindungen der Formel
(I) können als chirale Liganden in Metallkomplexen dienen,
die als Zentralatom Rhodium enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Rhodium-
10 komplexe der Formel

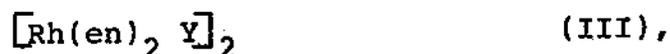


in der $(\text{en})_2$ zwei Moleküle eines Monoolefins oder ein Mole-
15 küle eines Diolefins, A ein optisch aktives 3,4-Bis-(diphe-
nylphosphino)-pyrrolidin der Formel (I) und X^- ein Tetra-
fluoroborat-, Hexafluorophosphat- oder Perchloratanion be-
deuten.

20 Für die Rhodiumkomplexe der Formel (II) geeignete Monoolefi-
ne sind beispielsweise Ethylen oder Cycloocten. Geeignete
Diolefine sind beispielsweise 1,3-Butadien, 1,5-Cycloocta-
dien oder Norbornadien. Besonders bevorzugt sind Rhodium-
komplexe der Formel (II), die ein Molekül 1,5-Cyclooctadien
25 enthalten.

Die Rhodiumkomplexe können hergestellt werden durch Umset-
zung einer Verbindung der Formel (I) mit einem Rhodiumkom-
plex der Formel

30



in der $(\text{en})_2$ die bereits angegebene Bedeutung hat und Y
Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und einem Alkalimetall- oder
35 Silbersalz der Tetrafluoroborsäure, Hexafluorophosphorsäure
oder Perchlorsäure.

8 7

1 Die Rhodiumkomplexe der Formel (II), in denen $(en)_2$ ein Mo-
lekül 1,5-Cyclooctadien und X^- ein Tetrafluoroboratanion
bedeuten, können auf besonders einfache Weise auch dadurch
hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel (I)
5 mit einem Rhodiumkomplex der Formel



in der COD für 1,5-Cyclooctadien steht, umsetzt.

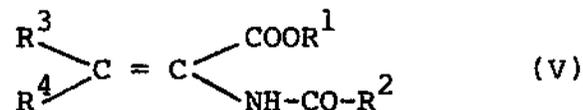
10

Ein letzter Gegenstand der Erfindung ist schließlich die
Verwendung der Rhodiumkomplexe der Formel (II) als Kataly-
satoren für die asymmetrische Hydrierung unsubstituierter
oder β -substituierter α -Acylamino-acrylsäuren.

15

Als Substrate für die asymmetrische Hydrierung können bei-
spielsweise α -Acylamino-acrylsäuren und deren Derivate der
allgemeinen Formel

20



dienen. In dieser Formel bedeuten R^1 Wasserstoff, ein Alka-
limetall oder einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4, vorzugs-
25 weise 1 bis 2, Kohlenstoffatomen und R^2 einen niederen Al-
kylrest mit 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2, Kohlenstoffatomen
oder einen Phenylrest. R_3 und R_4 können gleich oder ver-
schieden sein und Wasserstoff, einen geradkettigen oder ver-
30 zweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen un-
substituierten oder in 3- und/oder 4-Stellung durch Hydro-
xyl-, Alkoxy- oder Acyloxygruppen substituierten Phenylrest
oder einen unsubstituierten oder in 6-Stellung durch eine
Methylgruppe oder durch Chlor substituierten Indolylrest be-
35 deuten.

1 Durch die asymmetrische Hydrierung werden die genannten pro-
chiralen Substrate in die entsprechenden optisch aktiven α -
Acylaminocarbonsäuren umgewandelt, die sich in an sich be-
kannter Weise zu den entsprechenden α -Aminocarbonsäuren ver-
5 seifen lassen. Wurde das im verwendeten Rhodiumkomplex ent-
haltene erfindungsgemäße optisch aktive 3,4-Bis-(diphenyl-
phosphino)-pyrrolidin der Formel (I) ursprünglich aus (+)-
Weinsäure hergestellt, so entsteht in großem Überschuß das
L-Enantiomere der optisch aktiven α -Acylaminocarbonsäure,
10 wurde dagegen von (-)-Weinsäure ausgegangen, so entsteht in
großem Überschuß das D-Enantiomere. In beiden Fällen können
die gewünschten Enantiomeren optisch nahezu vollständig rein
erhalten werden.

15 Die Hydrierung erfolgt in den für Hydrierungen üblichen Lö-
sungsmitteln, wie Alkoholen und Äthern oder deren Mischungen
mit aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen oder
mit Wasser. Die Substratkonzentration kann von einer 0,001-
molaren bis zu einer an Substrat übersättigten Lösung rei-
20 chen. Der Wasserstoffdruck kann zwischen Normaldruck und et-
wa 80 bar liegen, die Reaktionstemperatur zwischen -20 und
+50 °C. Vorzugsweise wird die Hydrierung bei Raumtemperatur
vorgenommen. Die eine Verbindung der Formel (I) als chiralen
Liganden enthaltenden Rhodiumkomplexe werden zweckmäßig in
25 solcher Menge eingesetzt, daß das Molverhältnis von Substrat
zu Katalysator im Bereich zwischen 1 : 1 und 50 000 : 1,
vorzugsweise zwischen 500 : 1 bis 15 000 : 1, liegt.

30 Wegen der Empfindlichkeit der erfindungsgemäßen optisch ak-
tiven 3,4-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidine und der sie
als chirale Liganden enthaltenden Rhodiumkomplexe gegenüber
Sauerstoff ist es zweckmäßig, alle Reaktionen in Schutzgas-
atmosphäre, z.B. unter Stickstoff oder Argon, durchzuführen
und auch die jeweiligen Reaktionsprodukte unter Schutzgas
35 aufzubewahren. Außerdem ist es empfehlenswert, auch die Hy-
drierungen unter anaeroben Bedingungen vorzunehmen.

1 Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher
erläutert, ohne daß dadurch der Umfang der Erfindung be-
schränkt werden soll.

5 Beispiel 1:

a) Herstellung von 1-Benzyl-2,5-dioxo-3,4-(R,R)-dihydroxy-
pyrrolidin:

10 90 g (0,6 Mol) L-Weinsäure wurden mit 64,2 g (0,6 Mol) Ben-
zylamin versetzt und unter Rühren auf 170 °C erhitzt. Das
Reaktionswasser wurde dabei abgedampft. Nach ca. 30 Minuten
wurde die braune Flüssigkeit fest und es wurde noch ca. 20
15 noch warme Kristallbrei mit Ethanol digeriert und über Nacht
stehen gelassen. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Ethanol
nachgewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute:
126 g, entsprechend 95 % der Theorie. Schmelzpunkt: 196 bis
198 °C (Literatur: 196 °C).

20

b) Herstellung von 1-Benzyl-3,4-(S,S)-dihydroxy-pyrrolidin:

12 g (0,32 Mol) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 500 ml über
KOH getrocknetem Diethylether unter Stickstoff gelöst. Zu
25 der Lösung wurden bei Raumtemperatur auf einmal 15 g (0,068
Mol) des nach a) hergestellten 1-Benzyl-2,5-dioxo-3,4-(R,R)-
dihydroxy-pyrrolidins zugegeben. Nach zweitägigem Rühren
bei 35 °C wurde auf -18 °C abgekühlt und es wurden langsam
12 ml Wasser zugetropft, wobei sich stürmisch Wasserstoff
30 entwickelte. Anschließend wurden bei -10 °C 12 ml 3,75 M-
Natronlauge und schließlich bei 0 °C 25 ml Wasser zugetropft.
Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren auf Raumtemperatur
kommen gelassen, das Aluminiumhydroxid abfiltriert und in
einem Soxhlet-Apparat 4 Tage lang mit dem Filtrat extrahiert.

35

10 Dann wurde der Ether im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in 50 ml Essigester aufgenommen. Die nach Abkühlen auf -18°C ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Essigester/Ligroin (1 : 1) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 9,3 g (71 % der Theorie). Schmelzpunkt: 100°C .

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +32,4^{\circ} \quad (c = 4,31, \text{CH}_3\text{OH})$$

10 Elementaranalyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193,25)

	% C	% H	% N
Berechnet:	68,36	7,82	7,25
Gefunden:	68,84	7,87	7,14

15

c) Herstellung von 3,4-(S,S)-Dihydroxy-pyrrolidin:

3,86 g (20 mMol) des nach b) hergestellten 1-Benzyl-3,4-(S,S)-dihydroxy-pyrrolidins wurden in 70 ml Ethanol gelöst, mit 0,5 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) versetzt und unter 1 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum sublimiert (Badtemperatur 100°C , Druck $1,3 \cdot 10^{-4}$ mbar). Ausbeute: 1,93 g (94 % der Theorie). Schmelzpunkt: 101 bis 103°C .

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +24,9^{\circ} \quad (c = 2,13, \text{Ethanol})$$

30 Elementaranalyse: $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2$ (103,12)

	% C	% H	% N
Berechnet:	46,59	8,80	13,58
Gefunden:	46,84	9,11	13,58

35

1 d) Herstellung von 1-tert. Butyloxycarbonyl-3,4-(S,S)-di-
hydroxy-pyrrolidin:

4,30 g (41,7 mMol) des nach c) hergestellten 3,4-(S,S)-Di-
5 hydroxy-pyrrolidins wurden in 80 ml Ethanol gelöst und auf
0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurden 10,34 g (47,4 mMol) Di-
tert.butyl-dicarbonat zugegeben und es wurde über Nacht ge-
führt. Dann wurde 1 Stunde auf 50 °C erwärmt und anschlie-
ßend das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand
10 wurde in 71 ml Essigester und 173 ml Toluol zum Sieden er-
hitzt und dann erkalten gelassen. Nach 12 Stunden Stehen
bei -20 °C wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt,
zweimal mit Toluol nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute:
7,30 g (86 % der Theorie). Schmelzpunkt: 163 bis 165 °C.

15

$$[\alpha]_D^{RT} = -21,9^{\circ} \quad (c = 3,065, \text{CH}_3\text{OH})$$

Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (203,24)

20

	% C	% H	% N
Berechnet:	53,19	8,43	6,89
Gefunden:	53,49	8,31	6,85

25

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 4,03, m, 2 H (2 x CH-OH)
3,20 - 3,62, m, 4 H (2 x CH_2)
1,46, s, 9 H (3 x CH_3)

30

e) Herstellung von 1-tert. Butyloxycarbonyl-3,4-(S,S)-di-
methansulfonyl-pyrrolidin:

12,18 g (59,9 mMol) des nach d) hergestellten 1-tert. Butyl-
oxycarbonyl-3,4-(S,S)-dihydroxy-pyrrolidins wurden in 150 ml
absolutem Chloroform gelöst. Die Lösung wurde mit 10,6 ml
(131 mMol) absolutem Pyridin versetzt und auf -50 °C gekühlt.

35

10
12

1 Dann wurden 25 g (143,5 mMol) Methansulfonsäureanhydrid auf einmal zugegeben und es wurde sofort auf -60°C heruntergekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur kommen gelassen und 24 Stunden lang nachgerührt. Die ent-
5 standene bräunliche Suspension wurde mit 300 ml Methylenchlorid versetzt und dreimal mit einem eiskalten Gemisch von je 50 ml H_2O und 5 ml 2N-Salzsäure ausgeschüttelt. Danach wurde zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und
10 der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 22,23 g (100 % der Theorie) rohes Produkt, das noch Spuren von Chloroform und Methylenchlorid enthielt und ohne weitere Reinigung für die nächste Verfahrensstufe eingesetzt wurde.

15 f) Herstellung von 3,4-(S,S)-Dimethansulfonyl-pyrrolidinhydrobromid:

22,23 g (59,9 mMol) des nach e) erhaltenen rohen 1-tert-Butyloxycarbonyl-3,4-(S,S)-dimethansulfonyl-pyrrolidins wurden
20 unter leichtem Erwärmen in 250 ml Essigester gelöst. Die geringen ungelösten Anteile wurden abfiltriert und mit 50 ml Essigester nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden auf -10°C gekühlt und mit 18 ml einer HBr-Lösung in Eisessig (40 % HBr) versetzt. Nach 30 Sekunden begann ein wei-
25 ßer Niederschlag auszufallen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 24 Stunden lang nachgerührt. Dann wurde der Niederschlag abgesaugt, unter Stickstoff dreimal mit absolutem Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 19,11 g (94 % der Theorie).

30

Elementaranalyse: $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{BrNO}_6\text{S}_2$ (340,22)

	% C	% H	% N	% S
Berechnet:	21,18	4,15	4,12	18,85
35 Gefunden:	21,80	4,11	4,27	18,52

1g) Herstellung von 3,4-(R,R)-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin-hydrochlorid:

10,56 g (27,5 mmol) Natriumdiphenylphosphid . 2 Dioxan wurden in 60 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde auf -35°C gekühlt und auf einmal mit 2,6 g (7,6 mmol) des nach f) hergestellten 3,4-(S,S)-Dimethansulfonyl-pyrrolidin-hydrobromids versetzt. Dann wurde die Badtemperatur auf -12°C erhöht und es wurde 15 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und das Lösungsmittel wurde bei einer Badtemperatur von 20°C im Hochvakuum abgezogen. Der rote Rückstand wurde mit 50 ml entgastem Wasser versetzt und die wässrige Lösung einmal mit 35 ml und zweimal mit 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 40 ml 0,8M-Salzsäure versetzt und 15 Stunden lang kräftig gerührt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt, mit Wasser und Ether nachgewaschen und bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 3,12 g (80 % der Theorie). Schmelzpunkt: 184 bis 186°C .

20

$$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +170^{\circ} \quad (c = 2,8, \text{ Ethanol } 99 \%)$$

Elementaranalyse: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClNP}_2$ (475,94)

25

	% C	% H	% N
Berechnet:	70,66	5,93	2,94
Gefunden:	70,55	6,09	2,83

30

^{31}P -NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CH}_3\text{OH}$) δ' (ppm): -15,28, s

^1H -NMR (CD_3OD) δ' (ppm): 7,6 - 7,1, m, 20 H
4,1 - 3,6, m, 2 H
3,1, m, 4 H

35

1h) Herstellung von 3,4-(R,R)-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin:

0,708 g (1,49 mMol) des nach g) hergestellten 3,4-(R,R)-Bis-5 (diphenylphosphino)-pyrrolidin-hydrochlorids wurden unter Stickstoff in 20 ml Wasser, das 230 mg (4,1 mMol) KOH enthielt, 1 Stunde gerührt. Dann wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Hochvakuum vom Ether befreit. Ausbeute: 0,644 g (98,3 % der Theorie).

Elementaranalyse: $C_{28}H_{27}NP_2$ (439,48)

	% C	% H	% N
15 Berechnet:	76,52	6,19	3,19
Gefunden:	76,67	6,13	3,21

1H -NMR (CD_2Cl_2) δ (ppm): 7,08 - 7,56, m, 20 H (Phenyl)
3,12 - 3,50, m, 2 H (P-C-H)
20 1,83 (breit), 1 H (N-H)
2,73 - 3,00, m, 4 H (C-CH₂-N)

$[\alpha]_D^{RT} = +153^\circ$ (c = 2,35, Ethanol 99 %)

Beispiel 2:

25

Herstellung von [(3,4-(R,R)-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin)(COD)Rh]BF₄:

574 mg (1,45 mMol) [Rh(COD)₂]BF₄ wurden in 5 ml absolutem
30 Methylenechlorid gelöst. Die Lösung wurde auf -30 °C abgekühlt und mit einer Lösung von 638 mg (1,45 mMol) des nach Beispiel 1h) hergestellten 3,4-(R,R)-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidins in 20 ml absolutem Methylenechlorid versetzt. Nach 5 Minuten Rühren bei -30 °C wurde das Kühlbad entfernt
35

1 und nach Erreichen von Raumtemperatur wurde im Hochvakuum auf ca. 5 ml eingengt. Durch Zugabe von 25 ml absolutem Ether fiel der Rhodiumkomplex als gelbes Pulver aus. Ausbeute: 1,048 g (98,03 % der Theorie).

5

Elementaranalyse: $C_{36}H_{39}NP_2RhBF_4$ (737,37)

	% C	% H	% N
Berechnet:	58,64	5,33	1,89
10 Gefunden:	58,67	5,51	1,86

^{31}P -NMR (CD_2Cl_2/CH_2Cl_2) δ (ppm): 28,17, d

$$^1J_{Rh-P} = 148 \text{ Hz}$$

15

Beispiel 3:

Hydrierungen mit dem gemäß dem Beispiel 2 hergestellten Rhodiumkomplex:

20

a) In einen 0,5 l-Stahlautoklaven, ausgerüstet mit einem Magnethubrührer, wurden 51,3 g α -Acetamidozimtsäure eingewogen. Der Autoklav wurde verschlossen und evakuiert. Dann wurden 23 mg des Rhodiumkomplexes als Lösung in 250 ml ab-

25 solutem Methanol in den Autoklaven eingesaugt. Nach Durchspülen mit H_2 wurde H_2 bis zu einem Druck von 60 bar aufgepreßt, der Autoklav auf 50 °C erwärmt und der Rührer in Gang gesetzt. Nach 20 Stunden war die H_2 -Aufnahme beendet und der Druck auf 40 bar abgefallen. Der Autoklav wurde entleert und

30 das Methanol wurde abgezogen. Zur Entfernung des Katalysators wurde der Rückstand mit Chloroform ausgewaschen und anschließend getrocknet. Umsatz: 100 %

Ausbeute an N-Acetyl-L-phenylalanin: 51,2 g (98,8 % der Theorie).

35

Schmelzpunkt: 169 °C

1 $[\alpha]_D^{RT} = +45,5^\circ$ ($c = 1$, Ethanol 95 %), entsprechend einer optischen Ausbeute von 95,8 % bei einem Bezugswert $[\alpha]_D^{RT} = +47,5^\circ$.

5 b) Analog zu a) wurden in einem 0,1 l-Stahlautoklaven 1,04 g α -Acetamidozimtsäure in Gegenwart von 6,3 mg des Rhodiumkomplexes hydriert.

Lösungsmittel: 30 ml Methanol

H₂-Anfangsdruck: 50 bar

10 Hydriertemperatur: Raumtemperatur

Hydrierzeit: 15 Stunden

Umsatz: 100 %

Optische Ausbeute: 97,5 %

15 Beispiel 4:

Herstellung von 1-Benzoyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin:

20 559 mg (1,1 mMol) des nach Beispiel 1g) hergestellten 3,4-(R,R)-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin-hydrochlorids wurden unter Stickstoff in 15 ml Wasser suspendiert und mit einer Lösung von 1,5 g (27 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt. Die freie Base wurde zweimal mit je 25 ml Toluol

25 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden 1 ml (7 mMol) Triethylamin und anschließend 0,27 ml (2,3 mMol) Benzoylchlorid zugegeben. Nach einer Stunde Rühren wurden 50 ml Wasser zu-

30 gesetzt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit 0,5M-Natronlauge, Wasser, einer 10 %igen wässrigen Lösung von NaH₂PO₄ und schließlich wieder mit Wasser gewaschen. Die Toluollösung wurde über MgSO₄ getrocknet, auf 10 ml eingeeengt und durch Zugabe von n-Hexan wurde das 1-Benzoyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin ausge-

35

1 fällt. Dieses wurde abgesaugt, mit n-Hexan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute 527 mg (89 % der Theorie). Schmelzpunkt: 180 bis 182 °C (im Hochvakuum eingeschmolzen).

5 Elementaranalyse: $C_{35}H_{31}NOP_2$ (543,59)

	% C	% H	% N
Berechnet:	77,34	5,75	2,58
Gefunden:	77,73	5,29	2,63

10

$$[\alpha]_D^{RT} = +153^\circ \quad (c = 2,84, \text{Toluol})$$

Beispiel 5:

15 Herstellung von $[(1\text{-Benzoyl-3,4-(R,R)\text{-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin)(COD)Rh}]BF_4$:

0,20 g (0,5 mmol) $[Rh(COD)_2]BF_4$ und 0,272 g des nach Beispiel 4 hergestellten 1-Benzoyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidins wurden in 25 ml Methylenchlorid 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde im Vakuum auf 2 ml eingeeengt, auf -30 °C gekühlt und ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und Diethylether (Volumenverhältnis 1 : 2) zugesetzt. Der gelbe Niederschlag wurde bei Raumtemperatur abgesaugt und mit 25 Ether gewaschen. Anschließend wurde der Rhodiumkomplex aus Methanol mit Ether umgefällt. Ausbeute: 0,383 g (91 % der Theorie).

30 Elementaranalyse: $C_{43}H_{43}NOP_2RhBF_4$ (841,48)

	% C	% H	% N
Berechnet:	61,38	5,15	1,66
Gefunden:	61,94	5,06	1,56

35

1 Beispiel 6:

Hydrierungen mit dem gemäß Beispiel 5 hergestellten Rhodiumkomplex:

5

Die Hydrierungen wurden analog Beispiel 3 durchgeführt.

- a) Reaktionsgefäß: 0,5 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 20,5 g α -Acetamidozimtsäure
10 Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 46 mg
Lösungsmittel: 200 ml Methanol
 H_2 -Anfangsdruck: 20 bar
Hydriertemperatur: 25 bis 28 °C
Hydrierzeit: 2 Stunden
15 Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 97,5 %
- b) Reaktionsgefäß: 0,5 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 102,5 g α -Acetamidozimtsäure
20 Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 50 mg
Lösungsmittel: 260 ml Methanol
 H_2 -Anfangsdruck: 55 bar
Hydriertemperatur: 22 °C
Hydrierzeit: 14 Stunden
25 H_2 -Enddruck: 45 bar
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 98,9 %
- c) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Erlenmeyerkolben mit Magnetrührer
30 und Gaseinleitungsvorrichtung
Eingesetztes Substrat: 1,15 g α -Acetamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 29 mg
Lösungsmittel: 10 ml Methanol
 H_2 -Druck: 1 bar (aus Gasometer)
35

- 1 Hydriertemperatur: 50 °C
Hydrierzeit: 4 Stunden
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 95,0 %
- 5
- d) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 2,05 g α -Acetamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 1 mg
Lösungsmittel: 30 ml Methanol
- 10 H₂-Anfangsdruck: 47 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 19 Stunden
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 99,0 %
- 15
- e) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 3,25 g α -Acetamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 1,3 mg
Lösungsmittel: 25 ml Methanol
- 20 H₂-Anfangsdruck: 60 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 20 Stunden
Umsatz: 98 %
Optische Ausbeute: 96,0 %
- 25
- f) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 2,1 g α -Acetamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 9,9 mg
Lösungsmittel: 25 ml luftgesättigtes Methanol
- 30 H₂-Anfangsdruck: 47 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 0,5 Stunden
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 98,0 %
- 35

- 1 g) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Erlenmeyerkolben mit Magnetrührer
und Gaseinleitungsvorrichtung
Eingesetztes Substrat: 1,28 g α -Benzamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 17,8 mg
5 Lösungsmittel: 15 ml Tetrahydrofuran
 H_2 -Druck: 1 bar (aus Gasometer)
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 40 Stunden
Produkt: N-Benzoyl-L-phenylalanin
10 Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 94,4 %
- h) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 1,1 g α -Acetamido- β -(4-hydroxyphenyl)-acrylsäure
15 Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 5,0 mg
Lösungsmittel: 50 ml Methanol
 H_2 -Anfangsdruck: 65 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
20 Hydrierzeit: 24 Stunden
Produkt: N-Acetyl-L-tyrosin
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 97,0 %
- 25 i) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 1,25 g α -Acetamido- β -(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-acrylsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 5,0 mg
Lösungsmittel: 50 ml Methanol
30 H_2 -Anfangsdruck: 65 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 24 Stunden
Produkt: N-Acetyl-L-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-alanin
Umsatz: 100 %
35 Optische Ausbeute: 100 %

- 1 j) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 1,1 g α -Acetamido- β -(4-methoxyphenyl)-acrylsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 5,0 mg
- 5 Lösungsmittel: 50 ml Methanol
 H_2 -Anfangsdruck: 65 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 15 Stunden
Produkt: N-Acetyl-L-(4-methoxyphenyl)-alanin
- 10 Umsatz: 80 %
Optische Ausbeute: 100 % (auf den Umsatz korrigiert)
- k) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 1,0 mg α -Acetamido- β -(3,4-methylen-
15 dioxypyphenyl)-acrylsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 5,0 mg
Lösungsmittel: 50 ml Methanol
 H_2 -Anfangsdruck: 55 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
- 20 Hydrierzeit: 15 Stunden
Produkt: N-Acetyl-L-(3,4-methylen-dioxypyphenyl)-alanin
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 93,0 %

25 Beispiel 7:

Herstellung von 1-tert. Butyloxycarbonyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin:

- 30 0,78 g (1,64 mMol) des nach Beispiel 1g) hergestellten 3,4-(R,R)-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin-hydrochlorids wurden in 20 ml Chloroform gelöst. Dann wurde unter Stickstoff eine Lösung von 0,23 g (2,73 mMol) Natriumhydrogencarbonat und 0,41 g (7,01 mMol) Kochsalz in 20 ml Wasser zugegeben.

1 Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde eine Lösung von 0,40 g (1,83 mMol) Di-tert.butyldicarbonat in 10 ml Chloroform zugesetzt und 1,5 Stunden lang bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde weitere 12 Stunden lang 5 gerührt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt und das Chloroform abgezogen. Der Rückstand wurde in 10 ml Diethylether aufgenommen und das 1-tert. Butyloxycarbonyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin durch Zugabe eines Gemisches aus 10 ml Methanol und 5 ml Wasser als gelartiger 10 weißer Niederschlag ausgefällt. Das Produkt wurde abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Elementaranalyse: $C_{33}H_{35}NO_2P_2$ (539,58)

15	% C	% H	% N
Berechnet:	73,45	6,53	2,59
Gefunden:	73,22	6,81	2,57

^{31}P -NMR (CD_2Cl_2/CH_2Cl_2) δ (ppm): -11,63, s

^{20}H -NMR (d_6 -Aceton) δ (ppm): 7,24 - 7,55, m, 20 H
 2,93 - 4,04, mehrere m,
 6 H, alle Protonen des Rings
 1,38, s, 9 H, $-CH_3$

$^{25}IR: \nu$ (C = O): 1692 cm^{-1}
 $[\alpha]_D^{RT} = +125^\circ$ (c = 3,6, Toluol)

Beispiel 8:

30 Herstellung von $[(1\text{-tert. Butyloxycarbonyl-3,4-(R,R)\text{-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin})(COD)Rh]BF_4$:

Zu einer Lösung von 249 mg (0,61 mMol) $[Rh(COD)_2]BF_4$ in 10 35 ml absolutem Methylenchlorid wurden bei -20 °C 338 mg (0,63 mMol) des nach Beispiel 7 hergestellten 1-tert. Butyloxycar-

1 bonyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidins zugege-
ben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über
Nacht gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das
Produkt in 5 ml Methanol aufgenommen und der Rhodiumkomplex
5 durch Zugabe von 10 ml Diethylether ausgefällt. Ausbeute:
456 mg (89,4 % der Theorie).

Elementaranalyse: $C_{41}H_{47}NO_2P_2RhBF_4$ (837,49)

10	% C	% H	% N
Berechnet:	58,79	5,65	1,67
Gefunden:	58,55	5,67	1,53

^{31}P -NMR (CD_2Cl_2/CH_2Cl_2) δ^0 (ppm): 33,23
15 $^1J_{Rh-P} = 149,9$ Hz

Beispiel 9:

Hydrierungen mit dem gemäß Beispiel 8 hergestellten Rhodium-
20 komplex:

Die Hydrierungen wurden analog Beispiel 3 durchgeführt.

25 a) Reaktionsgefäß: 0,5 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 51,3 g α -Acetamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 26,2 mg
Lösungsmittel: 250 ml Methanol
H₂-Anfangsdruck: 60 bar
30 Hydriertemperatur: 17 °C
Hydrierzeit: 17 Stunden
H₂-Enddruck: 40 bar
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 97,7 %

35

- 1 b) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 1,03 g α -Acetamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 4,0 mg
Lösungsmittel: 25 ml Methanol
- 5 H₂-Anfangsdruck: 50 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 20 Stunden
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 99,6 %
- 10
- c) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 1,44 g α -Benzamido- β -(3-indolyl)-
acrylsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 3,5 mg
- 15 Lösungsmittel: 25 ml Methanol (Substrat liegt in Suspension vor)
H₂-Anfangsdruck: 50 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 20 Stunden
- 20 Produkt: N-Benzoyl-L-tryptophan
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 81,0 %
- d) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
- 25 Eingesetztes Substrat: 1,73 g α -Acetamido- β -(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-acrylsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 5,8 mg
Lösungsmittel: 25 ml Methanol
H₂-Anfangsdruck: 50 bar
- 30 Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 20 Stunden
Produkt: N-Acetyl-L-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-alanin
Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: über 97 %
- 35

1 Beispiel 10:

Herstellung von 1-(β -Methoxyethoxyacetyl)-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin:

5

Zu einer Lösung von 0,65 g (1,36 mMol) des nach Beispiel 1g) hergestellten 3,4-(R,R)-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidinhydrochlorids in 20 ml absolutem Methylenchlorid wurden 0,23 ml (2,8 mMol) Pyridin zugegeben. Nach Abkühlen auf 10-40 °C wurden 0,52 g (3,4 mMol) (β -Methoxyethoxy)-essigsäurechlorid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und über das Wochenende gerührt. Durch Zugabe von Diethylether wurde das 1-(β -Methoxyethoxyacetyl)-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin als Öl 15 ausgefällt, das bei viertägigem Rühren in Diethylether in ein weißes Pulver übergang.

Das Rohprodukt wurde in Methylenchlorid gelöst und mit 2N-HCl extrahiert. Das Methylenchlorid wurde abgezogen, der Rückstand in Ethanol aufgenommen und mit Wasser ausgefällt. 20 Die sehr hygroskopische Substanz wurde tagelang im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 75 % der Theorie.

Elementaranalyse: $C_{33}H_{35}NO_3P_2 \cdot 0,5 H_2O$ (564,61)

25	% C	% H	% N
Berechnet:	70,20	6,43	2,48
Gefunden:	70,08	6,43	2,41

^{31}P -NMR (CD_2Cl_2) δ (ppm): - 10,17, s

30

1H -NMR (CD_2Cl_2) δ (ppm): 7,13 - 7,60, m, 20 H, Phenyle
 3,98, s, 2 H, $>N-COCH_2-O-$
 3,31, s, 3 H, $-OCH_3$
 3,0 - 4,1, mehrere m, 15 H,
 35 alle Protonen außer Phenyl

$[\alpha]_D^{RT} = +111 \pm 10^0$ (c = 2,9, Toluol)

1 Beispiel 11:

Herstellung von [(1-(β -Methoxyethoxyacetyl)-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin)(COD)Rh] BF₄

5

Zu einer Lösung von 398 mg (0,98 mMol) [Rh(COD)₂] BF₄ in 10 ml absolutem Methylenchlorid wurden bei -30 °C 561 mg (1,00 mMol) des nach Beispiel 10 hergestellten 1-(β -Methoxyethoxyacetyl)-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidins als
 10 Lösung in 10 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde das Methylenchlorid im Hochvakuum abgezogen, der Rückstand in 10 ml Methanol aufgenommen und der Rhodiumkomplex durch Zugabe von Diethylether ausgefällt. Nach Abzentrifugieren wurde der Komplex mit Di-
 15 ethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Der Komplex wurde durch ³¹P-NMR und ¹H-NMR charakterisiert:

³¹P-NMR (CD₂Cl₂) δ (ppm): 35,23, d, J_{Rh-P} = 149,1 Hz
 35,44, d, J_{Rh-P} = 149,6 Hz

20

¹H-NMR (CD₂Cl₂) δ (ppm): 7,60 - 8,04, m, Phenyle
 5,2 und 4,6, breit, olefinische Protonen von COD
 3,85, s, > N-CO-CH₂-O-
 25 3,41, m, -O-CH₂-CH₂-O-
 3,17, s, -O-CH₃
 2,15 - 3,85, mehrere m, alle Ringprotonen und nichtolefinischen COD-Protonen

30

35

1 Beispiel 12:

Hydrierungen mit dem gemäß Beispiel 11 hergestellten Rhodiumkomplex:

5

Die Hydrierungen wurden analog Beispiel 3 durchgeführt

a) Reaktionsgefäß: 0,5 l-Stahlautoklav

Eingesetztes Substrat: 51,3 g α -Acetamidozimtsäure

10

Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 26,7 mg

Lösungsmittel: 250 ml Methanol

H₂-Anfangsdruck: 60 bar

Hydriertemperatur: 17 °C

Hydrierzeit: 17 Stunden

15

H₂-Enddruck: 40 bar

Umsatz: 100 %

Optische Ausbeute: 96,8 %

b) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav

20

Eingesetztes Substrat: 1,0 g α -Acetamidozimtsäure

Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 4,2 mg

Lösungsmittel: 25 ml Methanol

H₂-Anfangsdruck: 50 bar

Hydriertemperatur: Raumtemperatur

25

Hydrierzeit: 20 Stunden

Umsatz: 100 %

Optische Ausbeute: 98,7 %

Beispiel 13:

30

Herstellung von 1-(β -Methoxyethoxyethoxyethoxyacetyl)-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin:

35

1 Zu einer Lösung von 1,04 g (2,18 mMol) des nach Beispiel 1g) hergestellten 3,4-(R,R)-Bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidinhydrochlorids in 20 ml absolutem Methylenchlorid wurden 0,35 ml (4,36 mMol) Pyridin zugegeben. Die Lösung wurde auf 5 -35 °C abgekühlt und es wurden 0,55 g (2,22 mMol) (β-Methoxyethoxyethoxyethoxy)-essigsäurechlorid zugesetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und Rühren über Nacht wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 10 ml Ethanol aufgenommen und das 1-(β-Methoxyethoxyethoxyethoxyacetyl)-3,4-

10 (R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin mit n-Pentan als Öl abgeschieden. Dieses Öl wurde abgetrennt, erneut mit n-Pentan versetzt, bei -40 °C gerührt und schließlich eine Woche bei -25 °C stehen gelassen. Da keine Kristallisation des zähen Öls erfolgte, wurde das n-Pentan abgegossen und

15 der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

Das Rohprodukt wurde in Methylenchlorid gelöst und mit 2 N HCl extrahiert. Das Methylenchlorid wurde abgezogen, der Rückstand in Ethanol aufgenommen und mit Wasser ausgefällt. Die sehr hygroskopische Substanz wurde tagelang im Hoch-

20 kuum getrocknet. Ausbeute: 96 % der Theorie. Das Produkt wurde durch ^{31}P -NMR und ^1H -NMR charakterisiert:

^{31}P -NMR (CH_2Cl_2) δ (ppm): -10,17

^1H -NMR (CD_2Cl_2) δ (ppm): 7,10 - 7,52, m, 20 H, Phenyle

25 3,99, s, 2 H, >N-CO- $\underline{\text{CH}}_2$ -

3,59, schmal, 12 H, -O- $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}_2$ -O-

3,35, s, 3 H, -O- $\underline{\text{CH}}_3$

2,99 - 4,19, m, alle Protonen außer Phenyl

30

Beispiel 14:

Herstellung von [(1-(β-Methoxyethoxyethoxyethoxyacetyl)-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin)(COD)Rh] BF₄:

35

1 Zu einer Lösung von 362 mg (0,89 mMol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ in
 10 ml Methylenchlorid wurde bei -30°C eine Lösung von 542
 mg (0,84 mMol) des nach Beispiel 13 hergestellten 1-(β -Me-
 thoxyethoxyethoxyethoxyacetyl)-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphos-
 5 phino)-pyrrolidins in 5 ml Methylenchlorid und 5 ml Ethanol
 zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur
 über Nacht gerührt. Dabei entstanden geringe Mengen eines
 weißen Niederschlags, die abfiltriert wurden. Aus dem Fil-
 trat wurde der Rhodiumkomplex durch Zugabe von Diethylether
 10 ausgefällt. Ausbeute: 79 % der Theorie. Der Komplex wurde
 durch ^{31}P -NMR und ^1H -NMR charakterisiert:

^{31}P -NMR (CD_2Cl_2) δ (ppm): 33,59, d, $J_{\text{Rh-P}} = 149,6$ Hz
 33,27, d, $J_{\text{Rh-P}} = 149,0$ Hz

15

^1H -NMR (CD_2Cl_2) δ (ppm): 7,43 - 7,95, m, Phenyle
 5,1 und 4,5, breit, olefinische
 Protonen von COD
 3,77, s, $-\text{CO}-\underline{\text{CH}}_2$
 20 3,39, m, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-$
 3,20, s, $-\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$
 1,68 - 3,77, mehrere m, alle
 Ringprotonen und nichtolefinischen
 COD-Protonen

25

Beispiel 15:

Hydrierungen mit dem gemäß Beispiel 14 hergestellten Rhodi-
 umkomplex:

30

Die Hydrierungen wurden analog Beispiel 3 durchgeführt.

35

- 1 a) Reaktionsgefäß: 0,5 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 51,3 g α -Acetamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 29,4 mg
Lösungsmittel: 250 ml Methanol
- 5 H₂-Anfangsdruck: 60 bar
Hydriertemperatur: 50 °C
Hydrierzeit: 18 Stunden
H₂-Enddruck: 40 bar
Umsatz: 100 %
- 10 Optische Ausbeute: 96,4 %
- b) Reaktionsgefäß: 0,5 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 51,3 g α -Acetamidozimtsäure
Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 14,7 mg
- 15 Lösungsmittel: 250 ml Methanol
H₂-Anfangsdruck: 60 bar
Hydriertemperatur: 50 °C
Hydrierzeit: 24 Stunden
H₂-Enddruck: 40 bar
- 20 Umsatz: 89 %
Optische Ausbeute: 98,4 % (auf den Umsatz korrigiert)
- c) Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav
Eingesetztes Substrat: 1,0 g α -Acetamidozimtsäure
- 25 Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 3,4 mg
Lösungsmittel: 25 ml Methanol
H₂-Anfangsdruck: 50 bar
Hydriertemperatur: Raumtemperatur
Hydrierzeit: 20 Stunden
- 30 Umsatz: 100 %
Optische Ausbeute: 97,7 %

1 Beispiel 16:

Herstellung von 1-Benzyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin:

5

Eine Lösung von 544 mg (1 mMol) des nach Beispiel 4 hergestellten 1-Benzoyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidins in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde zu einer Lösung von 1 g (0,025 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 25 ml
10 absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Dann wurden 1 ml Wasser, 1 ml 3,75 M-Natronlauge und schließlich weitere 3 ml Wasser zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

15 Der Rückstand wurde in Toluol aufgenommen und das N-Benzyl-derivat durch Zugabe von n-Pentan ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 0,43 g (81 % der Theorie).

Elementaranalyse: $C_{35}H_{33}NP_2$ (529,60)

20

	% C	% H	% N
Berechnet:	79,38	6,28	2,64
Gefunden:	79,61	6,35	2,59

25

Beispiel 17:

Herstellung von $[(1\text{-Benzyl-3,4-(R,R)\text{-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidin)}(\text{COD})\text{Rh}]\text{BF}_4$:

30

Eine Lösung von 0,20 g (0,5 mMol) $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ und 0,265 g (0,5 mMol) des nach Beispiel 16 hergestellten 1-Benzyl-3,4-(R,R)-bis-(diphenylphosphino)-pyrrolidins in 25 ml Methylen-
35 chlorid wurde 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde im Vakuum

lauf 2 ml eingeengt und der Rhodiumkomplex wurde durch Zugabe von Diethylether ausgefällt, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 0,376 g (91 % der Theorie).

5 Elementaranalyse: $C_{43}H_{45}NP_2RhBF_4$ (827,5)

	% C	% H	% N
Berechnet:	62,41	5,48	1,69
Gefunden:	62,38	5,55	1,68

10

Beispiel 18:

Mit dem gemäß Beispiel 17 hergestellten Rhodiumkomplex wurde analog Beispiel 3 α -Acetamidozimtsäure hydriert.

15

Reaktionsgefäß: 0,1 l-Stahlautoklav

Einsatzmenge an Substrat: 2,05 g

Einsatzmenge an Rhodiumkomplex: 4,1 mg

Lösungsmittel: 30 ml Methanol

20 H_2 -Anfangsdruck: 47 bar

Hydriertemperatur: Raumtemperatur

Hydrierzeit: 16 Stunden

Umsatz: 100 %

Optische Ausbeute: 96,0 %

25

30

35