

Chem. Ber. 119,1731-1733 (1986)

Enantioselektive katalytische Hydrierung von α -(Acetylamino)-zimtsäure mit einem Rhodium-Phosphankomplex in wässriger Lösung

Ulrich Nagel* und Elke Kinzel

Institut für Anorganische Chemie der Universität München,
Meiserstr. 1, D-8000 München 2

Eingegangen am 4. Dezember 1985

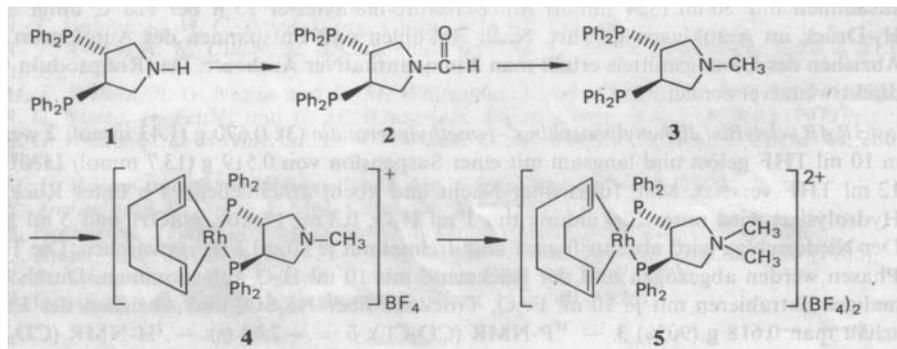
Enantioselective Catalytic Hydrogenation of α -(Acetylamino)cinnamic Acid with a Rhodium Phosphane Complex in Aqueous Solution

The synthesis of [(3R,4R)-3,4-bis(diphenylphosphino)-1,1-dimethylpyrrolidinium-P,P'][(1,5-cyclooctadiene)rhodium bis(tetrafluoroborate) (**5**) is described. With this water-soluble catalyst the sodium salt **6c** of α -(Acetylamino)cinnamic acid (**6a**) is hydrogenated in aqueous solution to give (S)-N-acetylphenylalanine with 90% ee.

Wachsendes Interesse richtet sich auf die Synthese wasserlöslicher Übergangsmetallkomplex-Katalysatoren. Bisher wurden die katalytischen Eigenschaften von Komplexen sulfonierter Triphenylphosphane¹⁻³, des [2-(Diphenylphosphino)ethyl]trimethylammonium Kations (AMPHOS)^{4,6} und von Derivaten des Bis[2-(diphenylphosphino)ethyl]amins⁷⁻⁹ in Wasser bzw. in Zweiphasensystemen untersucht.

Zwei chirale Bis(phosphane), Polyglycoether-Derivate des 4,5-Bis[(diphenylphosphino)methyl]-1,3-dioxolans (DIOP), und 2-[(Diphenylphosphino)methyl]-4-(diphenylphosphino)pyrrolidin-(PPM)-Derivate, wurden bis heute zur Hydrierung prochiraler Olefine in Wasser eingesetzt¹⁰⁻¹². Die höchste optische Ausbeute wurde bei der Hydrierung von (Z)- α -(Acetylamino)zimtsäure (**6a**) mit 60% ee erzielt, allerdings in sehr langsamer Reaktion.

Mit (3R,4R)-3,4-Bis(diphenylphosphino)pyrrolidin (**1**) erhielten wir kürzlich einen Liganden¹³, dessen Derivate in Rhodiumkomplexen bei der Hydrierung von α -(Acetylamino)zimtsäure sehr gute optische Ausbeuten liefern. Wir berichten nun über die Darstellung des wasserlöslichen [(3R,4R)-3,4-Bis(diphenylphosphino)-1,1-dimethylpyrrolidinium-P,P'][(1,5-cyclooctadien)rhodium-bis(tetrafluoroborat) (**5**) und dessen Verwendung zur Hydrierung von **6** in Wasser.

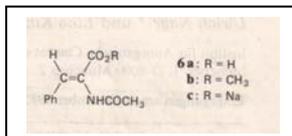


© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986
0009 - 2940/86/0505 -1731 \$ 02.50/0

Die Acylierung von (3*R*,4*R*)-3,4-Bis(diphenylphosphino)pyrrolidin (**1**) mit Ameisensäuremethylester und Reduktion mit LiAlH_4 liefert das Bis(phosphan) **3**. Daraus wird mit Bis-(cyclooctadien)rhodium-tetrafluoroborat der Komplex **4** erhalten, der mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat gibt.

Tab. 1. Asymmetrische Hydrierung mit **5** als Katalysator¹⁾

Substrat	Lösungsmittel	opt. Ausb. (%)
6a	MeOH	88
6b	MeOH	96
6a	H ₂ O b)	87
6c	H ₂ O	90



^{a)} [Substrat] = 6.0 mmol/50 ml; [Substrat]/[Rh] = 1000; Temperatur 22°C; P(H₂) 50 at; Reaktionszeit 1 h; Ausb. quantitativ, (S)-N-Acetylphenylalanin bzw. -methyl-ester im Überschuss. - ^{b)} Teilweise in Suspension.

Die Resultate einiger Hydrierversuche mit α -(Acetylamino)zimtsäure (**6a**) sowie deren Ester und Natriumsalz **6 b, c** als Substrat sind in Tab. 1 aufgeführt. Der Katalysator erreicht in Wasser und in Methanol gleich gute Ergebnisse. Die optische Ausbeute ist mit 90% die höchste bisher in wäßriger Lösung erreichte Enantioselektivität. Zugleich ist die Reaktion in beiden Lösungsmitteln etwa gleich schnell (17 Turnover pro Minute), während die PPMDerivate¹²⁾ in Wasser um den Faktor 100 weniger aktiv sind. Letztere besitzen Carboxylat-, Amid- und Sulfonat-Gruppen, die mit dem Substrat um das Rhodium-Atom konkurrieren und dessen Aktivität dadurch vermindern können. Die quartäre Ammonium-Gruppe in **5** hat dagegen keine Ligandeneigenschaften.

Prof. W. Beck danken wir für seine stete Förderung der Arbeit, der Degussa AG, Hanau, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Alle Umsetzungen wurden unter Argon durchgeführt. **1** wurde nach Lit.¹³⁾ dargestellt.

(3*R*,4*R*)-3,4-Bis(diphenylphosphino)-1-formylpyrrolidin (**2**): 0.801 g (1.82 mmol) **1** werden zusammen mit 20 ml (324 mmol) Ameisensäuremethylester 25 h bei 120°C unter 20 at H₂-Druck im Autoklaven gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Autoklaven und Abziehen des Lösungsmittels erhält man **2** in quantitativer Ausbeute. Das Rohprodukt wird direkt weiterverwendet.

(3*R*,4*R*)-3,4-Bis(diphenylphosphino)-1-methylpyrrolidin (**3**): 0.670 g (1.43 mmol) **2** werden in 10 ml THF gelöst und langsam mit einer Suspension von 0.519 g (13.7 mmol) LiAlH_4 in 12 ml THF versetzt. Man rührt über Nacht und kocht anschließend 1 h unter Rückfluß. Hydrolysiert wird unter Eiskühlung mit 1 ml H₂O, 0.3 ml 15proz. NaOH und 5 ml H₂O. Der Niederschlag wird abzentrifugiert und dreimal mit je 10 ml THF gewaschen. Die THF-Phasen werden abgezogen und der Rückstand mit 10 ml H₂O aufgenommen. Durch dreimaliges Extrahieren mit je 10 ml Et₂O, Trocknen über Na₂SO₄ und Abziehen des Ethers erhält man 0.618 g (90%) **3**. - ³¹P-NMR (CD₂Cl₂): $\sigma = -2.42$ (s). - ¹H-NMR (CD₂Cl₂):

$\sigma = 2.29$ - 3.5 (m, alle H des Pyrrolidinringes), 2.29 (s; 3H, NCH₃), 7.26 - 7.52 (m; 20H, Aromaten-H).

C₂₉H₂₉NP₂ · 1.5 H₂O (480.5) Ber. C 72.43 H 6.71 N 2.91 Gef. C 72.51 H 6.79 N 2.90

[(3*R*,4*R*)-1-Methyl-3,4-pyrrolidindiy]bis(diphenylphosphan)](1,5-cyclooctadien)rhodium-tetrafluoroborat (**4**): 550 mg (1.35 mmol) Bis(1,5-cyclooctadien)rhodium-tetrafluoroborat⁷⁴⁾ werden zu 649 mg (1.35 mmol) **3**, gelöst in 10 ml absol. Methylenchlorid, gegeben und über Nacht gerührt. Mit Ether wird das Produkt als gelbes Pulver gefällt. Nach Zentrifugieren, Waschen mit Ether und Trocknen im Hochvak. erhält man 986 mg (95%) **4**. Laut ¹H-NMR-Spektrum enthält die Verbindung nur 0.75 mol COD, dafür aber 0.5 mol Et₂O. - ³¹P-NMR (CD₂Cl₂): $\delta = 33.17$ (d, $^2J_{\text{Rh,P}} = 148.2$ Hz). - ¹H-NMR (CD₂Cl₂): $\sigma = 2.08$ (s, 3 H, NCH₃).

C₃₇H₄₃BF₄NO_{0.5}P₂Rh (761.4) Ber. C 58.37 H 5.69 N 1.84 Gef. C 57.91 H 5.52 N 1.79

[(3*R*,4*R*)-3,4-Bis(diphenylphosphino)-1,1-dimethylpyrrolidinium-PP'] (1,5-cyclooctadien)rhodium-bis(tetrafluoroborat) (**5**): Zu 96 mg (0.73 mmol) Trimethyloxonium-tetrafluoroborat, suspendiert in 10 ml Methylenchlorid, werden 546 mg (0.73 mmol) **4** gegeben. Es wird über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Et₂O fällt das Produkt aus, und man erhält nach Abzentrifugieren, Waschen mit Et₂O und Trocknen im Hochvak. 571 mg (96%) **5**. Laut ¹H-NMR-Spektrum enthält die Verbindung nur 0.75 mol COD, dafür aber 0.5 mol Et₂O. - ³¹P-NMR (CD₂Cl₂): $\delta = 35.55$ (d, $^2J_{\text{Rh,P}} = 150.4$ Hz). - ¹H-NMR (CD₂Cl₂): $\sigma = 2.82$ (s, 6H, N(CH₃)₂).

C₃₈H₄₆B₂F₈NO_{0.5}P₂Rh (863.3) Ber. C 52.87 H 5.37 N 1.62 Gef. C 52.53 H 5.26 N 1.61

Die *Hydrierversuche* wurden in einem 80-ml-Stahlautoklaven bei Raumtemp. durchgeführt. Zur Aufarbeitung wurde die hydrierte Lösung von **6b** in Methanol durch eine Säule mit dem stark sauren Kationenaustauscher Amberlyst A15 vom Katalysator befreit und i. Vak. zur Trockene abgezogen. Der Referenzdrehwert für (*S*)-*N*-Acetylphenylalanin-methylester wurde Lit¹⁵⁾ entnommen. In allen anderen Fällen wurde wie in Lit¹³⁾ beschrieben aufgearbeitet.

CAS-Registry-Nummern

1: 99135-90-7 / 2: 100350-83-2 / 3: 100350-84-3 / 4: 100366-06-1 / 5: 100366-08-3 / 6a: 55065-02-6 / 6b: 60676-51-9 / 6c: 100350-85-4 / [(COD)₂Rh]BF₄: 35138-22-8 / Ac-Phe-OH: 2018-61-3 / Ac-Phe-OMe: 3618-96-0

¹⁾ Y. Dror und J. Manassen, *J. Mol. Catal.* 2, 219 (1977).

²⁾ F. Joo, Z. Toth und M. T. Beck, *Inorg. Chim. Acta* 25, L61 (1977).

³⁾ A. F. Borowski, D. J. Cole-Hamilton und G. Wilkinson, *Nouv. J. Chim.* 2, 137 (1978). ⁴⁾ R. T. Smith und M. C. Baird, *Trans. Met. Chem.* 6, 197 (1981). ⁵⁾ R. T. Smith und M. C. Baird, *Inorg. Chim. Acta* 62, 135 (1982).

⁶⁾ R. T. Smith, R. K. Ungar, L. S. Sanderson und M. C. Baird, *Organometallics* 2, 1138 (1983).

⁷⁾ M. E. Wilson, R. G. Nuzzo und G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 2269 (1978). ⁸⁾ R. G. Nuzzo, D. Feitler und G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 3683 (1979).

⁹⁾ R. G. Nuzzo, S. L. Haynie, M. E. Wilson und G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* 46, 2861 (1981).

¹⁰⁾ M. E. Wilson und G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 306 (1978). - Y. Amrani und D. Sinou, *J. Mol. Catal.* 24, 231 (1984).

¹¹⁾ R. Benhamza, Y. Amrani und D. Sinou, *J. Organomet. Chem.* 228, C37 (1985).

¹²⁾ U. Nagel, *Angew. Chem.* 96, 425 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 23, 435 (1985). ⁴⁾ R. Schrock und J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3089 (1971). ⁵⁾ R. Glaser und B. Vainas, *J. Organomet. Chem.* 121, 249 (1976).

[279/85]