

## Ein neuer chiraler Rhodium(I)-Komplex von (2*R*,3*R*)-2,3-Bis-(diphenylphosphino)butan für asymmetrische Hydrierungen

Johann Köttner\* und Gerd Greber

Institut für Chemische Technologie Organischer Stoffe, Technische Universität Wien, Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Österreich

Eingegangen am 29. Dezember 1979

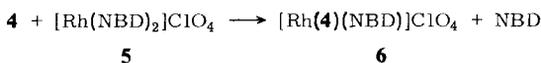
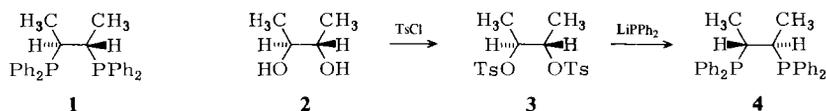
### A New Chiral Rhodium(I) Complex of (2*R*,3*R*)-2,3-Bis(diphenylphosphino)butane for Asymmetric Hydrogenations

Rhodium(I) complexes of the new chiral ligand (2*R*,3*R*)-2,3-bis(diphenylphosphino)butane (**4**) – which is easily prepared from natural tartaric acid – hydrogenate  $\alpha$ -(acylamino)acrylic acids to natural (*S*)-acylamino acids in high chemical (95–100%) and optical (80–100%) yields.

Durch chirale Phosphane modifizierte Katalysatoren vom Wilkinson-Typ wurden in den letzten Jahren erfolgreich bei asymmetrischen Hydrierungen von Kohlenstoffdoppelbindungen eingesetzt<sup>1</sup>). Speziell Bis(phosphane), die mit dem Metall starre Chelatringe bilden, brachten bei asymmetrischen Synthesen von Aminosäuren aus ungesättigten Vorstufen sehr gute optische Ausbeuten<sup>2–6</sup>). Dabei wurden optisch aktive Liganden mit Chiralität am Phosphor oder am Kohlenstoff verwendet. Phosphor-chirale Bis(phosphane) sind aufwendig in der Herstellung, da eine Racemattrennung vorgenommen werden muß<sup>3</sup>). Dagegen sind geeignete asymmetrische Kohlenstoffverbindungen über optisch aktive Naturstoffe einfach zugänglich, wobei die bisher verwendeten Liganden<sup>4–7</sup>) allerdings Katalysatoren ergaben, die häufig zu den unnatürlichen *R*-Aminosäuren führten. Von diesen Phosphanen brachte das von Fryzuk und Bosnich<sup>5</sup>) aus natürlichem (2*R*,3*R*)-2,3-Butandiol hergestellte (2*S*,3*S*)-2,3-Bis(diphenylphosphino)butan (**1**) besonders hohe optische Ausbeuten an *R*-Aminosäuren.

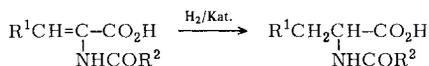
Im Gegensatz zu Ligand **1** müßte Ligand **4** mit der inversen (2*R*,3*R*)-Konfiguration zu den natürlichen *S*-Aminosäuren führen.

**4** erhielten wir über das aus natürlicher Weinsäure leicht zugängliche Diol **2**<sup>8</sup>). Durch Ligandenaustausch mit **5**<sup>5</sup>) entsteht der kristalline aktive Katalysator **6**.



NBD = Norbornadien

Der Komplex **6** hydriert die in Tab. 1 angeführten  $\alpha$ -(Acylamino)acrylsäuren in chemischen Ausbeuten von 95–100% zu den natürlichen *S*-Aminosäuren, wobei optische Ausbeuten von 80–100% erreicht werden.

Tab. 1. Optische Ausbeuten (%) acylierter Aminosäuren<sup>a)</sup>

R <sup>1</sup>	Substrat	R <sup>2</sup>	korresp. Aminosäure	Lösungsmittel	
				THF	EtOH
H		Me	Alanin	88	91
Ph		Ph	Phenylalanin	99	94
Ph		Me	Phenylalanin		88
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH		Me	Leucin	100	93
4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		Me	Tyrosin	81	88
3-MeO-4-HOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		Ph	Dopa		98
3-MeO-4-AcOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		Me	Dopa	80	83

<sup>a)</sup> Wasserstoffdruck: 1–4 bar, Katalysator/Substrat-Verhältnis 1/100, Hydrierdauer 1–8 Stunden.

Mit dem chiralen Katalysator **6** wurde bei L-Dopa mit 98% optischer Reinheit das bisher beste Ergebnis erzielt.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Heitzschmikroskop nach Kofler. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: JNM-PMX 60 der Firma Jeoul, Tetramethylsilan innerer Standard. – Drehwerte: Polarimeter 141 der Firma Perkin-Elmer.

*Acylierte Aminosäuren:* Die optische Reinheit der Produkte aus der Hydrierung wurde polarimetrisch bestimmt, die Drehwerte der optisch reinen Verbindungen wurden der Literatur entnommen<sup>5,9)</sup>.

Substrate: Die α-(Acylamino)acrylsäuren wurden nach der Erlenmeyer-Synthese hergestellt<sup>10)</sup>.

Ausgangsmaterialien: (+)-4,5-Bis(methoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan<sup>11)</sup>, (+)-4,5-Bis(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan<sup>12)</sup> und (2S,3S)-2,3-Butandiol (**2**)<sup>8)</sup> wurden nach Literaturangaben erhalten.

(2S,3S)-2,3-Bis(4-tolylsulfonyloxy)butan (**3**): Zu 4.4 g (48.9 mmol) **2**, gelöst in 20 ml trockenem Pyridin, werden unter Rühren bei 0 °C 20 g (104 mmol) Tosylchlorid auf einmal zugefügt. Nach weiteren 30 min bei 0 °C wird 15 h bei Raumtemp. stehengelassen, in 100 ml Ether aufgenommen, mehrmals mit 1 N HCl ausgeschüttelt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das farblose Öl kristallisiert nach kurzer Zeit. Ausb. 18.5 g (94%), Schmp. 63–64 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.8^\circ$  ( $c = 2.1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.2 (d,  $J = 6$  Hz; 6H, CH<sub>3</sub>), 2.5 (s; 6H, CH<sub>3</sub>), 4.7 (q,  $J = 7$ ; 2H, CH), 7.7 (m; 8H, Aromaten-H).

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (398.5) Ber. C 54.25 H 5.56 Gef. C 54.2 H 5.4

(2R,3R)-2,3-Bis(diphenylphosphino)butan (**4**): Zu einer Lösung von 48.5 mmol Lithiumdiphenylphosphid in 30 ml THF – hergestellt aus 12.7 g (48.5 mmol) Triphenylphosphan und 0.673 g (97 mmol) Lithium<sup>13)</sup> – wird unter N<sub>2</sub> bei –4 °C in 20 min die Lösung von 5.5 g (13.8 mmol) **3** in 10 ml wasserfreiem THF getropft. Dann wird noch 20 min bei –4 °C und 30 min bei Raumtemp. gerührt, die dunkle Lösung auf 0 °C gekühlt und mit 30 ml Wasser versetzt. Das THF wird im Rotationsverdampfer abgezogen, der wäßrige Rückstand zweimal mit 30 ml Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. **4** wird nun über einen unlöslichen Nickel(II)-Komplex nach einer modifizierten Methode von Fryzuk und

*Bosnich*<sup>5)</sup> isoliert: Die Etherlösung wird unter N<sub>2</sub> und Rühren in eine Lösung von 3.8 g (10.4 mmol) Nickelperchlorat-hexahydrat in 15 ml Ethanol filtriert. Das gelbbraune Gemisch wird mit 3.8 g (46.9 mmol) Natriumthiocyanat in 13 ml heißem Ethanol versetzt und 10 h gerührt. Der gelbe Niederschlag von Bis[(2*R*,3*R*)-2,3-bis(diphenylphosphino)butan]thiocyanatonickel(II)-thiocyanat wird abgesaugt und mit Ethanol und Ether gewaschen (4.0 g, 56%).

C<sub>58</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>NiP<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (1027.8) Ber. C 67.78 H 5.49 P 12.05 Gef. C 67.9 H 5.3 P 11.8

Zur Freisetzung von **4** wird der Komplex (4.0 g, 3.89 mmol) unter N<sub>2</sub> in 30 ml Ethanol suspendiert. Es wird mit 2.1 g (0.0429 mol) Natriumcyanid in 20 ml Wasser versetzt, 20 min gerührt, der beige Niederschlag des freien Phosphans **4** abgesaugt, mit Wasser und schließlich mit kaltem Ethanol gewaschen. Das Produkt wird zweimal aus je 25 ml Ethanol unter N<sub>2</sub> umkristallisiert und ist dann optisch rein. Ausb. 1.9 g (32%), Schmp. 106–107 °C, [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = +197° (c = 1.5, CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.1 (d, J = 7 Hz; 3H, CH<sub>3</sub>), 1.4 (d, J = 7; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.6 (q, J = 7; 2H, CH), 7.5 (s; 20H, Aromaten-H).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>P<sub>2</sub> (426.5) Ber. C 78.89 H 6.62 P 14.52 Gef. C 78.8 H 6.5 P 14.4

[(2*R*,3*R*)-2,3-Bis(diphenylphosphino)butan](π-norbornadien)rhodium(I)-perchlorat (**6**): Zur orangefarbenen Lösung von 0.290 g (0.75 mmol) **5**<sup>5)</sup> und 0.308 g (0.723 mmol) **4** in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 5 ml wasserfreiem THF werden unter N<sub>2</sub> im Verlauf von 4 h 5 ml n-Hexan getropft, wobei langsam orangefarbene Kristalle des Komplexes **6** ausfallen. Diese werden nach weiteren 10 h abgesaugt und mit kaltem THF gewaschen. Ausb. 0.40 g (77%).

C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClO<sub>4</sub>P<sub>2</sub>Rh (721.0) Ber. C 58.31 H 5.03 P 8.59 Gef. C 58.5 H 5.4 P 8.4

*Asymmetrische Hydrierungen der α-(Acylamino)acrylsäuren*: In einem typischen Beispiel werden 800 mg (2.56 mmol) 2-(Benzoylamino)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylsäure in 20 ml sauerstofffreiem THF mit 18.4 mg (0.0256 mmol) **6** 8 h in einer Mitteldruckhydrieranlage nach *Parr* bei 4 bar hydriert. Die gelbe Lösung wird eingedampft, der Rückstand in 15 ml Ethanol aufgenommen und zur Entfernung des kationischen Katalysators **6** mit 2 g Dowex 50W-X2-Kationentauscher 30 min gerührt. Nach Filtrieren wird das Produkt durch Eindampfen zur Trockene isoliert. 7.8 g (98%), vgl. auch Tab. 1. Werden die Produkte nach der Methode von *Kagan et al.*<sup>7)</sup> isoliert, so stimmen die spezifischen Drehungen mit den wie oben isolierten Säuren innerhalb 1% überein.

## Literatur

- 1) P. N. Nylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, S. 48, 49, Academic Press, New York 1979.
- 2) T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto und M. K. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1133.
- 3) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann und D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5946 (1977).
- 4) K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 8265 (1976).
- 5) M. D. Fryzuk und B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6262 (1977).
- 6) M. D. Fryzuk und B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 5491 (1978).
- 7) H. B. Kagan und T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6429 (1972).
- 8) L. J. Rubin, H. A. Lardy und H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 425 (1952).
- 9) Hoffmann La Roche AG. (Erf. A. Kaiser, M. Scheer, W. Haeussermann und L. Marti), D.O.S. 1964420 (16. Juli 1970) [*Chem. Abstr.* **74**, P 3864 y (1971)].
- 10) Y. S. Rao und R. Filler, *Synthesis* **1975**, 749.
- 11) H. Carmack und C. J. Kelley, *J. Org. Chem.* **33**, 2171 (1968).
- 12) P. W. Feit, *J. Med. Chem.* **7**, 14 (1964).
- 13) A. M. Aguiar, J. Breisler und A. Mills, *J. Org. Chem.* **27**, 1001 (1962).