

CHEMISCHE BERICHTE

FORTSETZUNG DER
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

116. JAHRGANG · HEFT 11 · SEITE 3529 – 3766

Dieses Heft wurde am 4. November 1983 ausgegeben.

Asymmetrische Katalysen, 11¹⁾

Vorausberechnung von Enantioselektivitäten bei der Rh-katalysierten Hydrierung von Aminosäure-Vorläufern mit dem *Ruch/Ugi*-Modell

*Henri Brunner**, *Beate Schönhammer*, *Bernhard Schönhammer* und
Christine Steinberger

Institut für Anorganische Chemie der Universität Regensburg,
Universitätsstr. 31, D-8400 Regensburg

Eingegangen am 21. Februar 1983

Sechs Zimtsäure- und Acrylsäure-Derivate, die sich nur in einem Substituenten unterscheiden, werden enantioselektiv zu den entsprechenden Phenylalanin- und Alanin-Derivaten hydriert. Als Katalysatoren dienen Mischungen aus [(1,5-COD)RhCl]₂ und den optisch aktiven Phosphanen (–)-Norphos, (+)-Prophos, (+)-Diop und (–)-BPPFA. Die Auswertung der Ergebnisse mit der *Ruch/Ugi*-Theorie zeigt, daß man auch bei Kenntnis der λ -Parameter der Substratsubstituenten und der ρ -Parameter der Katalysatoren die gefundenen Enantioselektivitäten nicht berechnen kann.

Asymmetric Catalyses, 11¹⁾

Calculation of Enantioselectivities in the Rh-catalyzed Hydrogenation of Amino Acid Precursors with the *Ruch/Ugi* Model

Six cinnamic acid and acrylic acid derivatives, differing only in one substituent, were enantioselectively hydrogenated to give the corresponding phenylalanine and alanine derivatives. As catalysts mixtures of [(1,5-COD)RhCl]₂ with the optically active phosphanes (–)-Norphos, (+)-Prophos, (+)-Diop, and (–)-BPPFA were used. The analysis of the results with the *Ruch/Ugi* theory shows that, even knowing the λ -parameters of the substrate substituents and the ρ -parameters of the catalysts, the enantioselectivities found cannot be calculated.

Chem. Ber. **116**, 3529 – 3538 (1983)

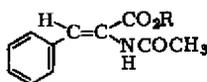
© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1983

0009 – 2940/83/1111 – 3529 \$ 02.50/0

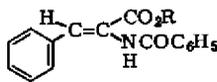
Fortschritte auf dem Gebiet der enantioselektiven Katalyse mit Übergangsmetall-Komplexen waren in den letzten Jahren mit der Darstellung neuer optisch aktiver Phosphanliganden²⁾ und der Aufklärung der Reaktionsmechanismen verbunden³⁾. Im Vordergrund steht dabei heute noch das Ausprobieren und nicht das Vorausberechnen. Auch auf dem besonders intensiv bearbeiteten Gebiet der Rh-katalysierten asymmetrischen Homogenhydrierung prochiraler Olefine zu optisch aktiven Aminosäuren²⁻⁶⁾ beschränken sich die bisher entwickelten Modelle auf die Vorhersage, welche der beiden möglichen Produktkonfigurationen bevorzugt gebildet wird^{3,7)}. Die Entscheidung darüber, ob eine asymmetrische katalytische Hydrierung mit hoher oder geringer Enantioselektivität abläuft, ist ausschließlich dem Experiment vorbehalten. In der vorliegenden Arbeit sollte daher geprüft werden, wieweit sich diese Enantioselektivitäten mit Hilfe des stereochemischen Strukturmodells von *Ruch/Ugi*⁸⁻¹⁰⁾ vorausberechnen lassen.

Rhodium-katalysierte asymmetrische Hydrierung der prochiralen Olefine 1–6

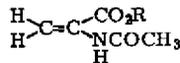
Für die Anwendung des „stereochemischen Strukturmodells“ benötigt man einen Satz von Olefinen, wobei sich jeweils zwei Olefine nur in einem Substituenten unterscheiden sollten, eine Bedingung, die von den Verbindungen 1–6 erfüllt wird.



1: R = H
2: R = CH₃



3: R = H
4: R = CH₃



5: R = H
6: R = CH₃

Die katalytischen Hydrierungen wurden mit den neutralen Katalysatoren (–)-A, (+)-B, (+)-C und (–)-D durchgeführt, erhalten durch Vereinigung der stabilen Komponenten [Rh(1,5-COD)Cl]₂ und (–)-Norphos^{11,12)}, (+)-Prophos¹³⁾, (+)-Diop¹⁴⁾ und (–)-BPPFA¹⁵⁾ im in Tab. 1 angegebenen Molverhältnis.

Im stereochemischen Strukturmodell sind die Reaktionsbedingungen Bestandteil der Reaktionskonstanten. Sämtliche Hydrierungen mußten daher möglichst unter gleichen Bedingungen durchgeführt werden. Als geeignet erwies sich die Hydrierung in Methanol bei Raumtemperatur und 1.1 bar H₂-Druck mit einem Rh: P-Verhältnis von 1:2.3 bis 1:2.4 und einem Substrat: Rh-Verhältnis von ca. 50:1 bei einer Hydrierdauer von 18–20 Stunden¹⁶⁾. Unter diesen Bedingungen werden die Substrate 1–6 mit allen eingesetzten Katalysatoren quantitativ hydriert. Die Hydrierung mit den Katalysatoren (–)-A, (+)-B und (+)-C ergibt bei den Substraten 1–6 überwiegend (*S*)-konfigurierte Hydrierprodukte: (*S*)-(+)-*N*-Acetylphenylalanin (aus 1), (*S*)-(+)-*N*-Acetylphenylalanin-methylester (aus 2), (*S*)-(–)-*N*-Benzoylphenylalanin (aus 3), (*S*)-(–)-*N*-Benzoylphenylalanin-methylester (aus 4), (*S*)-(–)-*N*-Acetylalanin (aus 5) und (*S*)-(–)-*N*-Acetylalanin-methylester (aus 6). Der Katalysator (–)-D liefert dagegen bei allen sechs Substraten überwiegend die entsprechenden (*R*)-Produkte. Die erzielten optischen Ausbeuten sind in Tab. 1 zusammengestellt, wobei die aufgeführten Werte Mittelwerte aus einer größeren Anzahl von Versuchen mit einer Reproduzierbarkeit von etwa ±1% sind¹⁶⁾.

An den Ergebnissen fällt auf, daß die optischen Ausbeuten der beiden Katalysatoren (-)-A und (+)-B, in denen fünfgliedrige Chelatringe vorliegen, mit 94.6 bis 76.4% ee und 94.7 bis 70.6% ee innerhalb eines relativ engen Bereiches liegen. Dagegen reichen die optischen Induktionen beim Katalysator (+)-C – Diop bildet mit Rhodium einen siebengliedrigen Chelatring – von 83.5 bis 16.0% ee. Beim Katalysator (-)-D, in dem das Ferrocenyl-Derivat BPPFA mit dem Rhodium einen sechsgliedrigen Chelatring bildet, beobachtet man eine Bandbreite von 83.0 bis 55.5% ee. Der (-)-D-Katalysator ergibt jeweils bei den Estern höhere optische Ausbeuten als bei den entsprechenden Säuren, während dies bei den drei anderen Katalysatoren genau umgekehrt ist (Tab. 1).

Tab. 1. Experimentelle Enantioselektivität bei der katalytischen Hydrierung von 1–6

Substrat S	Katalysator ^{a)}	Molverhältnis S:Rh:P	opt. Ausb. [% ee]
1	(-)-A = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-Norphos	50:1:2.3	94.6 (S)
	(+)-B = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Propfos	50:1:2.3	94.4 (S)
	(+)-C = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Diop	50:1:2.3	83.5 (S)
	(-)-D = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-BPPFA	50:1:2.3	67.4 (R)
2	(-)-A = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-Norphos	50:1:2.4	88.4 (S)
	(+)-B = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Propfos	50:1:2.3	94.7 (S)
	(+)-C = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Diop	50:1:2.4	71.3 (S)
	(-)-D = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-BPPFA	50:1:2.4	80.3 (R)
3	(-)-A = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-Norphos	50:1:2.3	88.9 (S)
	(+)-B = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Propfos	50:1:2.3	88.5 (S)
	(+)-C = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Diop	50:1:2.4	52.0 (S)
	(-)-D = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-BPPFA	50:1:2.4	55.5 (R)
4	(-)-A = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-Norphos	50:1:2.4	84.6 (S)
	(+)-B = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Propfos	50:1:2.4	70.6 (S)
	(+)-C = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Diop	50:1:2.4	16.0 (S)
	(-)-D = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-BPPFA	50:1:2.4	72.6 (R)
5	(-)-A = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-Norphos	50:1:2.4	78.8 (S)
	(+)-B = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Propfos	50:1:2.3	85.0 (S)
	(+)-C = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Diop	50:1:2.4	74.5 (S)
	(-)-D = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-BPPFA	50:1:2.4	56.8 (R)
6	(-)-A = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-Norphos	50:1:2.4	76.4 (S)
	(+)-B = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Propfos	50:1:2.4	76.5 (S)
	(+)-C = [(COD)RhCl] ₂ /(+)-Diop	50:1:2.4	59.2 (S)
	(-)-D = [(COD)RhCl] ₂ /(-)-BPPFA	50:1:2.4	68.6 (R)

^{a)} (-)-Norphos = (R,R)-(-)-*trans*-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-diybis(diphenylphosphan);
 (+)-Propfos = (R)-(+)-1,2-Bis(diphenylphosphino)propan;
 (+)-Diop = (S,S)-(+)-1,4-Bis(diphenylphosphino)-2,3-(isopropylidendioxy)butan;
 (-)-BPPFA = (R)-{1-[(S)-2,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyl}dimethylamin.

Das „stereochemische Strukturmodell“ von *Ruch/Ugi*

Betrachtet man die enantioselektive Bildung der Hydrierprodukte aus den prochiralen Vorläufern 1–6 ohne Berücksichtigung des komplexen Reaktionsablaufs als eine

korrespondierende Reaktion im Sinn des stereochemischen Strukturmodells⁸⁻¹⁰), dann sollten sich die erhaltenen optischen Induktionen mit Hilfe folgenden Ansatzes (1) erfassen lassen:

$$\delta \cdot \ln(S/R) = \rho \cdot (\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_2 - \lambda_3)(\lambda_3 - \lambda_1) \quad (1)$$

Dabei bedeuten $\delta = +1$ oder -1 , je nach der Konfiguration des induzierenden Zentrums, und S/R das Enantiomerenverhältnis. ρ ist eine Reaktionskonstante, die für die verschiedenen Katalysatoren A – D verschiedene Werte haben sollte. Die λ -Werte sind spezifische Parameter der Nicht-Wasserstoff-Substituenten am chiralen C-Atom der Hydrierprodukte von 1 – 6. Bei der Koordination eines prochiralen Olefins an das Rh-Atom wird das prochirale C-Atom, gleichbedeutend mit dem späteren Asymmetriezentrum des Hydrierprodukts, zu einem Chiralitätszentrum¹⁷). Dieses Chiralitätszentrum bleibt in seiner relativen Konfiguration in allen während der Katalyse auftretenden Zwischenstufen erhalten, bis es bei der reduktiven Eliminierung mit *cis*-Stereospezifität in die CH-Bindung des Hydrierprodukts übergeführt wird³). Die sechs in den Substraten 1 – 6 an das prochirale C-Atom bzw. in den Hydrierprodukten an das chirale C-Atom gebundenen Substituenten Bzl, Me, CO₂H, CO₂Me, NHAc, NHBz können damit durch sechs λ -Parameter beschrieben werden. Die Bindung an das Rhodium-Atom, das den optisch aktiven Phosphan-Liganden trägt, wird durch die betreffende Reaktionskonstante ρ abgedeckt.

Wie erwähnt, ergeben (–)-Norphos, (+)-Propfos und (+)-Diop überwiegend (*S*)-Konfiguration in den Hydrierprodukten (Tab. 1). (–)-BPPFA liefert überwiegend (*R*)-Produkte, während (+)-BPPFA zu (*S*)-Produkten führen würde. Um in Gleichung (1) $\delta = +1$ setzen zu können, werden die BPPFA-Ergebnisse daher auf den Katalysator (+)-D = [(COD)RhCl]₂/(+)-BPPFA bezogen.

Im System der Substrate 1 – 6 und der Katalysatoren A – D sind folgende Größen Unbekannte: Die fünf λ -Parameter der fünf verschiedenen Substituenten Bzl, CO₂H, CO₂Me, NHAc, NHBz an den Asymmetriezentren der Hydrierprodukte von 1 – 4, der λ -Parameter des Substituenten Me in den Hydrierprodukten von 5 und 6 sowie die vier verschiedenen Reaktionskonstanten ρ der vier verschiedenen Katalysatoren. Zwei der Unbekannten dürfen frei gewählt werden⁸⁻¹⁰), zweckmäßigerweise:

$$\lambda_{\text{Bzl}} = 0.00 \text{ und } \lambda_{\text{NHAc}} = 1.00$$

Es bleiben acht Unbekannte, denen 24 Meßwerte (Tab. 1) gegenüberstehen. Aus einem Teil der Meßwerte kann man daher die Unbekannten ermitteln und mit dem Rest die Gültigkeit des Ansatzes (1) auf das vorliegende Problem überprüfen.

Mathematische Auswertung

Mit Gleichung (1) ergeben sich für die Substrate 1 – 4 die Gleichungen (2) – (5) mit je nach dem Katalysatorsystem wechselndem ρ :

$$\delta \cdot \ln \left(\frac{S}{R} \right) = a = \rho (\lambda_{\text{CO}_2\text{H}}^2 - \lambda_{\text{CO}_2\text{H}}) \quad (2)$$

$$\delta \cdot \ln \left(\frac{S}{R} \right) = b = \rho (\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}^2 - \lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}) \quad (3)$$

$$\delta \cdot \ln \left(\frac{S}{R} \right) = c = \rho (\lambda_{\text{NHBz}} \cdot \lambda_{\text{CO}_2\text{H}}^2 - \lambda_{\text{NHBz}}^2 \cdot \lambda_{\text{CO}_2\text{H}}) \quad (4)$$

$$\delta \cdot \ln \left(\frac{S}{R} \right) = d = \rho (\lambda_{\text{NHBz}} \cdot \lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}^2 - \lambda_{\text{NHBz}}^2 \cdot \lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}) \quad (5)$$

Nach der Polynom-Methode teilt man Gleichung (4) durch (2) sowie Gleichung (5) durch (3) und löst nach $\lambda_{\text{CO}_2\text{H}}$ bzw. $\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}$ auf:

$$\lambda_{\text{CO}_2\text{H}} = \frac{c - (a \cdot \lambda_{\text{NHBz}}^2)}{c - (a \cdot \lambda_{\text{NHBz}})} \quad (6)$$

$$\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}} = \frac{d - (b \cdot \lambda_{\text{NHBz}}^2)}{d - (b \cdot \lambda_{\text{NHBz}})} \quad (7)$$

Bei Division der Gleichung (2) durch (3) erhält man Gleichung (8), die den Zusammenhang zwischen den voneinander unabhängigen Gleichungen (4)/(2) und (5)/(3) herstellt. Durch Einsetzen von (6) und (7) in (8) ergibt sich Gleichung (9), die nur noch λ_{NHBz} enthält:

$$\frac{a}{b} = \frac{\lambda_{\text{CO}_2\text{H}}(\lambda_{\text{CO}_2\text{H}} - 1)}{\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}(\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}} - 1)} \quad (8)$$

$$k_1 \cdot \lambda_{\text{NHBz}}^4 + k_2 \cdot \lambda_{\text{NHBz}}^3 + k_3 \cdot \lambda_{\text{NHBz}}^2 + k_4 \cdot \lambda_{\text{NHBz}} + k_5 = 0 \quad (9)$$

Dabei errechnen sich die Konstanten $k_1 - k_5$ folgendermaßen aus den experimentellen Größen a bis d :

$$k_1 = (ab^2 - a^2b)$$

$$k_2 = (2abc - 2abd)$$

$$k_3 = (a^2d + ad^2 - bc^2 - b^2c)$$

$$k_4 = (2bcd - 2acd)$$

$$k_5 = (c^2d - cd^2)$$

Die Lösungen für λ_{NHBz} sind die Nullstellen der Funktion (10):

$$y = y(\lambda_{\text{NHBz}}) = k_1 \cdot \lambda_{\text{NHBz}}^4 + k_2 \cdot \lambda_{\text{NHBz}}^3 + k_3 \cdot \lambda_{\text{NHBz}}^2 + k_4 \cdot \lambda_{\text{NHBz}} + k_5 \quad (10)$$

Mit numerischen Iterationsverfahren erhält man für jedes Katalysatorsystem vier λ -Parameter für NHBz. Die vier Lösungen für λ_{NHBz} können paarweise komplex sein, so daß vier (Katalysatoren A, B, C), zwei (Katalysator D) oder null reelle Lösungen möglich sind. Beim Einsetzen der erhaltenen λ_{NHBz} in Gleichung (6) bzw. (7) folgt für jedes λ_{NHBz} ein $\lambda_{\text{CO}_2\text{H}}$ - bzw. $\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}$ -Parameter. Für jeden dieser Sätze von λ -Parametern errechnet sich aus den Gleichungen (2) bis (5) das zugehörige ρ .

Für die experimentell ermittelten Enantiomerenverhältnisse (Tab. 1) ergeben sich so die in Abb. 1 dargestellten Funktionen $y = y(\lambda_{\text{NHBz}})$ und daraus die in Tab. 2 aufgeführten Kombinationen von λ -Parametern und Reaktionskonstanten ρ .

In allen Fällen wurde sichergestellt, daß bei den Quotienten, die zur Berechnung von Gleichung (10) benutzt wurden, keiner der Nenner Null wird. Für einige der Parameter-

Tab. 2. Aus den Enantiomerenverhältnissen S/R berechnete Parameter λ und Reaktionskonstanten ρ mit $\lambda_{Bz} = 0$ und $\lambda_{NHAc} = 1$

1) System (-)-Norphos	2) System (+)-Propios	3) System (+)-Diop	4) System (+)-BPPEFA
a) $\lambda_{NHBz} = -1.22193$	a) $\lambda_{NHBz} = -37.84022$	a) $\lambda_{NHBz} = -0.26782$	a) $\lambda_{NHBz} = -0.86252$
$\lambda_{CO_2H} = -0.34900$	$\lambda_{CO_2H} = -37.04745$	$\lambda_{CO_2H} = +0.54505$	$\lambda_{CO_2H} = +0.01278$
$\lambda_{CO_2Me} = -0.28494$	$\lambda_{CO_2Me} = -37.34579$	$\lambda_{CO_2Me} = +0.24291$	$\lambda_{CO_2Me} = +0.01868$
$\rho = +7.61365$	$\rho = -0.00252$	$\rho = -9.7143$	$\rho = -129.6667$
b) $\lambda_{NHBz} = +0.32167$	b) $\lambda_{NHBz} = -0.34799$	b) $\lambda_{NHBz} = +0.28945$	b) $\lambda_{NHBz} = +0.7700$
$\lambda_{CO_2H} = +1.46523$	$\lambda_{CO_2H} = +0.58723$	$\lambda_{CO_2H} = +2.08776$	$\lambda_{CO_2H} = -32.61231$
$\lambda_{CO_2Me} = +1.38323$	$\lambda_{CO_2Me} = +0.43883$	$\lambda_{CO_2Me} = -0.89078$	$\lambda_{CO_2Me} = +40.31689$
$\rho = +5.2585$	$\rho = -14.63404$	$\rho = +1.06071$	$\rho = +0.0015$
c) $\lambda_{NHBz} = +0.82938$	c) $\lambda_{NHBz} = +0.59472$	c) $\lambda_{NHBz} = +0.81053$	
$\lambda_{CO_2H} = -2.65814$	$\lambda_{CO_2H} = +2.24412$	$\lambda_{CO_2H} = +0.53745$	
$\lambda_{CO_2Me} = +3.29496$	$\lambda_{CO_2Me} = -1.25684$	$\lambda_{CO_2Me} = +0.75618$	
$\rho = +0.36864$	$\rho = +1.2705$	$\rho = -9.6898$	
d) $\lambda_{NHBz} = +0.95031$	d) $\lambda_{NHBz} = +0.90123$	d) $\lambda_{NHBz} = +1.83492$	
$\lambda_{CO_2H} = +0.70417$	$\lambda_{CO_2H} = +0.21074$	$\lambda_{CO_2H} = +2.12946$	
$\lambda_{CO_2Me} = +0.20335$	$\lambda_{CO_2Me} = +0.78464$	$\lambda_{CO_2Me} = +1.92610$	
$\rho = -17.2074$	$\rho = -21.326$	$\rho = +1.00154$	

Kombinationen in Tab. 2 liegen Nenner von Quotienten in Gleichung (6) und/oder (7) nahe bei Null. Dies bedeutet, daß eine kleine Änderung in den experimentell ermittelten Werten eine drastische Veränderung des aus dieser Gleichung berechneten λ -Parameters nach sich zieht und über diesen auch die anderen Parameter der Kombination stark beeinflusst werden.

In dieser Hinsicht „empfindlich“ sind die Kombinationen c und d von Norphos, c und d von Propfos, b von Diop und b von BPPFA. Die Kombinationen a und c von Diop sind etwas weniger „empfindlich“, während alle anderen als nahezu „unempfindlich“ gegenüber kleinen Variationen in den experimentell ermittelten Enantiomerenverhältnissen bezeichnet werden können¹⁶⁾.

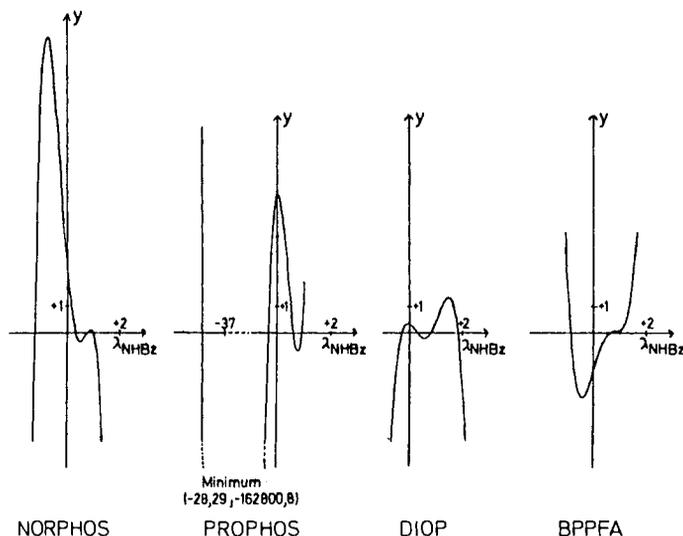


Abb. 1. $y = y(\lambda_{\text{NHBz}})$ nach Gleichung (10), berechnet aus den mit den Katalysatoren (-)-A, (+)-B, (+)-C und (+)-D erhaltenen Enantiomerenverhältnissen S/R

Vorausberechnung der Enantioselektivität bei der Hydrierung neuer Substrate bei konstantem Katalysatorsystem

Dazu wurden die Acrylsäurederivate **5** und **6** der Hydrierung mit jeweils allen vier Katalysator-Systemen A–D unterworfen (Tab. 1). Setzt man für diese Substrate die entsprechenden λ_i in Gleichung (1) ein, so ergeben sich mit $\lambda_{\text{NHAc}} = 1$ die Gleichungen (11) und (12):

$$\delta \cdot \ln \left(\frac{S}{R} \right) = e = \rho (\lambda_{\text{CO}_2\text{H}} \cdot \lambda_{\text{CH}_3}^2 - \lambda_{\text{CO}_2\text{H}}^2 \cdot \lambda_{\text{CH}_3} + \lambda_{\text{CO}_2\text{H}}^2 - \lambda_{\text{CH}_3}^2 - \lambda_{\text{CO}_2\text{H}} + \lambda_{\text{CH}_3}) \quad (11)$$

$$\delta \cdot \ln \left(\frac{S}{R} \right) = f = \rho (\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}} \cdot \lambda_{\text{CH}_3}^2 - \lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}^2 \cdot \lambda_{\text{CH}_3} + \lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}^2 - \lambda_{\text{CH}_3}^2 - \lambda_{\text{CO}_2\text{Me}} + \lambda_{\text{CH}_3}) \quad (12)$$

Aus Gleichung (11) erhält man zwei Werte $\lambda_{\text{CH}_3(1)}$ und $\lambda_{\text{CH}_3(2)}$ für jedes Paar $\lambda_{\text{CO}_2\text{H}}$ und ρ aus Tab. 2, das auf seine Tauglichkeit zur Vorhersage getestet werden soll, wobei

e der natürliche Logarithmus des experimentell ermittelten Enantiomerenverhältnisses aus der Hydrierung von **5** ist (Tab. 1).

Setzt man $\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}$, ρ , $\lambda_{\text{CH}_3(1)}$ bzw. $\lambda_{\text{CO}_2\text{Me}}$, ρ , $\lambda_{\text{CH}_3(2)}$ in Gleichung (12) ein, so läßt sich das Verhältnis $S/R_{\text{theor.}}$ für die Hydrierung von **6** vorausberechnen. Diese berechneten Werte $S/R_{\text{theor.}}$ sind in Tab. 3 den gemessenen Werten $S/R_{\text{exp.}}$ gegenübergestellt.

Tab. 3. Berechnete λ_{CH_3} -Parameter und vorausberechnete Enantiomerenverhältnisse $S/R_{\text{theor.}}$ für die Hydrierung von 2-(Acetylamino)acrylsäure-methylester (**6**)

Phosphan	Komb.	$\lambda_{\text{CH}_3(1)}$	$S/R_{\text{theor.}(1)}$	$\lambda_{\text{CH}_3(2)}$	$S/R_{\text{theor.}(2)}$	$S/R_{\text{exp.}}$
(–)-Norphos	<i>a</i>	+ 0.82258	87.2/12.8	– 0.17158	78.6/21.4	88.2/11.8
	<i>b</i>	+ 2.19531	87.6/12.4	+ 0.26992	83.7/16.3	
	<i>c</i>	+ 0.49847	76.6/23.4	– 2.15661	100/0	
	<i>d</i>	+ 1.51637	100/0	+ 0.18780	54.3/45.7	
(+)–Prophos	<i>a</i>	+ 0.29838	92.8/7.2	– 36.34583	97.4/2.6	88.3/11.7
	<i>b</i>	+ 1.47075	98.2/1.8	+ 0.11648	91.2/8.8	
	<i>c</i>	+ 3.02789	0/100	+ 0.21623	96.5/3.5	
	<i>d</i>	+ 1.15763	56.7/43.3	+ 0.05311	96.0/4.0	
(+)–Diop	<i>a</i>	+ 1.47032	98.6/1.4	+ 0.07473	75.9/24.1	79.6/20.4
	<i>b</i>	+ 2.94484	0/100	+ 0.14292	85.5/14.5	
	<i>c</i>	+ 1.46341	68.5/31.5	+ 0.07404	81.6/18.4	
	<i>d</i>	+ 2.98568	87.6/12.4	+ 0.14378	80.5/19.5	
(+)–BPPFA	<i>a</i>	+ 1.0101	78.1/21.9	+ 0.00268	88.4/11.6	84.3/15.7
	<i>b</i>	+ 0.22079	86.3/13.7	– 31.8331	100/0	

Bei den Norphos- und Propfos-Katalysatoren liefern jeweils die Kombinationen *a* und *b* aus Tab. 2 eine gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und theoretischen Enantiomerenverhältnissen. Dagegen ergeben die Kombinationen *c* und *d*, für die eine hohe „Empfindlichkeit“ gegenüber kleinen Veränderungen in den experimentellen Ergebnissen festgestellt wurde, schlechte Übereinstimmung zwischen theoretischen und experimentellen Werten. Auch beim Diop-Katalysator führt die „unempfindliche“ Kombination *d* zu besserer Übereinstimmung zwischen Experiment und Theorie als die „empfindlichen“ Kombinationen *a*, *b* und *c*. Für den BPPFA-Katalysator liegt der experimentelle Wert zwischen den berechneten Werten (Tab. 3).

Erfassung der verschiedenen Katalysator-Systeme A – D mit einem Satz von λ -Parametern

Weiterhin soll geprüft werden, ob es möglich ist, einen gemeinsamen Satz von λ -Parametern zu finden, der nur durch Variation der Reaktionskonstanten ρ alle untersuchten Systeme beschreibt.

Aus Tab. 1 folgt, daß für das Norphos-System A die Enantioselektivitäten S/R in der Reihe **1** > **3** > **2** > **4** > **5** > **6** langsam abfallen. Für das Propfos- und Diop-System sind die Reihenfolgen anders: **1** > **5** > **2** > **6** > **3** > **4** für Diop und **2** > **1** > **3** > **5** > **6** > **4** für Propfos mit großen quantitativen Unterschieden vor allem in Bezug auf **4**. Das BPPFA-System ergibt mit **2** > **4** > **6** > **1** > **5** > **3** wiederum eine andere Reihenfolge.

Diese verschiedenen Reihenfolgen in den *S/R*-Verhältnissen der einzelnen Katalysator-Systeme haben die unterschiedlichen Sätze von λ -Parametern in Tab. 2 unmittelbar zur Folge. Der Versuch, einen gemeinsamen Satz von λ -Parametern zu ermitteln, würde daher der Erstellung von Ausgleichskurven der einzelnen Kurven in Abb. 1 und Punkte in Tab. 1 entsprechen. Gemeinsame Parametersätze und Ausgleichskurven dieser Art wären sehr unspezifische Gebilde mit verschwindender Aussagekraft. Verschiedene Katalysator-Systeme sind also miteinander nicht kompatibel.

Experimenteller Teil

Die olefinischen Substrate 1–6

2-(Acetylamino)acrylsäure (**5**) und (*Z*)- α -(Acetylamino)zimtsäure (**1**) sind Produkte der Firma Fluka. (*Z*)- α -(Benzoylamino)zimtsäure (**3**) wird aus Benzaldehyd, *N*-Benzoylglycin, Natriumacetat und Acetanhydrid über das Azlacton, anschließende Hydrolyse mit NaOH und Ausfällen mit HCl dargestellt^{16,18}. Die (*Z*)- α -(Acylamino)zimtsäure-methylester **2** und **4** erhält man durch Methanolyse¹⁹ des entsprechenden Azlactons, während der 2-(Acetylamino)acrylsäure-methylester (**6**) durch Veresterung der 2-(Acetylamino)acrylsäure (**5**) mit Dimethylsulfat synthetisiert wird²⁰. **6** wird durch Hochvak.-Sublimation bei Raumtemp. gereinigt und unter Stickstoff bei -30°C aufbewahrt.

Durchführung und Aufarbeitung der Hydrierungen

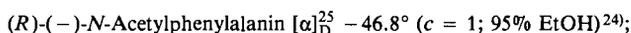
Alle Hydrieransätze wurden mit 300–500 mg der prochiralen Substrate 1–6 durchgeführt mit Substrat : Katalysator-Verhältnissen entsprechend Tab. 1. (–)-Norphos wurde wie beschrieben dargestellt^{11,21}. (+)-Propos, (+)-Diop und (–)-BPPFA sind Produkte der Firma Strem Chemicals. Sowohl der Katalysator, bestehend aus den stabilen Verbindungen [(1,5-COD)RhCl]₂ und dem entsprechenden Phosphan, als auch die Substrate 1–4 und 6 wurden in H₂-Atmosphäre in jeweils 10 ml Methanol gelöst. Lediglich bei Substrat **5** wurden, bedingt durch die schlechtere Löslichkeit, 50 ml Methanol verwendet. Die Lösungen von Katalysator und Substrat wurden nach 30 min vereinigt.

Die Hydrierprodukte der Substrate **1**, **3** und **5** werden wie beschrieben¹²) isoliert. Die Hydrierprodukte der Ester **2**, **4** und **6** werden chromatographisch von Katalysatorrückständen abgetrennt. Dazu wird eine Säule (l = 2–3 cm, d = 0.5 cm) mit bei 100 °C ausgeheiztem SiO₂ (0.063–0.200 mm) und Petrolether (40–60 °C) (für **6** und **2**) bzw. Petrolether/Benzol (1 : 1) (für **4**) gefüllt. Beim Hydrierprodukt von **2** verhindert eine zusätzliche 2-mm-Schicht Aktivkohle, daß das Eluat durch Katalysatorreste noch gelb gefärbt ist.

Der i. Vak. zur Trockne eingeeugte Hydrieransatz wird in 2 ml CH₂Cl₂ (für **4**) bzw. CH₂Cl₂/Petrolether (1 : 1) (für **2**) bzw. Benzol (für **6**) aufgenommen und auf die Säule aufgetragen. Als Elutionsmittel dient Ether (für **4** und **6**) bzw. Essigester/Petrolether (1 : 1) (für **2**). Mit 80 ml Eluat pro 100 mg eingesetztem Olefin wird das gesamte Produkt von der Säule eluiert.

Die isolierten chemischen Ausbeuten aller Ansätze liegen zwischen 90 und 100%. Jeder Ansatz wurde im Lösungsmittel CF₃CO₂H, in dem sich Ausgangsmaterial und Hydrierprodukt in allen Fällen in den chemischen Verschiebungen geeigneter ¹H-NMR-Signale unterscheiden, auf 100proz. Hydrierung überprüft.

Die optische Reinheit der Hydrierprodukte ergibt sich aus dem Vergleich mit folgenden Literaturdrehwerten für die optisch reinen Enantiomeren:



- (S)-(-)-*N*-Benzoylphenylalanin $[\alpha]_{\text{D}}^{27} - 40.3^{\circ}$ ($c = 1$; MeOH)²⁶;
 (S)-(-)-*N*-Benzoylphenylalanin-methylester $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 45.3^{\circ}$ ($c = 1.3$; EtOH)²³;
 (R)-(+)-*N*-Acetylalanin $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 66.5^{\circ}$ ($c = 2$; H₂O)²²;
 (S)-(-)-*N*-Acetylalanin-methylester $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 91.7^{\circ}$ ($c = 2$; H₂O)²³.

- ¹) 10. Mittel.: H. Brunner, G. Riepl und H. Weitzer, *Angew. Chem.* **95**, 326 (1983); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **22**, 331 (1983); *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 445.
²) L. Markó und J. Bakos, *Aspects of Homogeneous Catalysis*, Vol. 4, S. 145, R. Ugo (Hrsg.), D. Reidel, Dordrecht, Holland, Boston 1982.
³) H. B. Kagan, in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, S. 463, G. Wilkinson, F. G. A. Stone und E. W. Abel (Hrsg.), Pergamon Press, Oxford 1983.
⁴) H. B. Kagan und J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **10**, 175 (1978).
⁵) D. Valentine und J. W. Scott, *Synthesis* **1978**, 329.
⁶) V. Caplar, G. Comisso und V. Sunjic, *Synthesis* **1981**, 85.
⁷) W. S. Knowles, B. D. Vineyard, M. J. Sabacky und B. R. Stults, *Fundamental Research in Homogeneous Catalysis*, Bd. 3, S. 537, Plenum Press, New York, London 1979.
⁸) E. Ruch und I. Ugi, *Theor. Chim. Acta Berlin* **4**, 287 (1966).
⁹) E. Ruch und I. Ugi, *Top. Stereochem.* **4**, 99 (1969).
¹⁰) H. Brunner und R. Lukas, *Chem. Ber.* **112**, 2528 (1979), und dort zit. Lit.
¹¹) H. Brunner und W. Pieronczyk, *Angew. Chem.* **91**, 655 (1979); *Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **18**, 620 (1979).
¹²) H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal und J. Korp, *Chem. Ber.* **114**, 1137 (1981).
¹³) M. D. Fryzuk und B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 5491 (1978).
¹⁴) H. B. Kagan und T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6429 (1972).
¹⁵) T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto und M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1133.
¹⁶) B. Schönhammer, Dissertation, Univ. Regensburg 1982.
¹⁷) H. Brunner, *Chem. Unserer Zeit* **11**, 157 (1977).
¹⁸) In Lit.¹²) zit. Lit.
¹⁹) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman und D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5946 (1977).
²⁰) E. Rothstein, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1968.
²¹) H. Brunner und W. Pieronczyk, *J. Chem. Res. (S)* **1980**, 76; *J. Chem. Res. (M)* **1980**, 1275.
²²) S. M. Birnbaum, L. Levintow, R. B. Kingsley und J. P. Greenstein, *J. Biol. Chem.* **194**, 455 (1952).
²³) D. Sinou und H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **114**, 325 (1976).
²⁴) G. Gelbard, H. B. Kagan und R. Stern, *Tetrahedron* **32**, 233 (1976).
²⁵) R. Glaser, J. Blumenfeld und M. Twaik, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4639.
²⁶) M. D. Fryzuk und B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6262 (1977).

[50/83]