

Asymmetrische Katalysen, 31¹⁾

Enantioselektive katalytische Reduktion von Dehydroaminosäuren mit Ameisensäure

Henri Brunner* und Manfred Kunz

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

Eingegangen am 21. April 1986

Es wird erstmals die Verwendung von 80proz. wäßriger Ameisensäure zur enantioselektiven Transfer-Hydrierung beschrieben. (Z)- α -(Acetylamino)zimtsäure (**1**) ergibt dabei *N*-Acetylphenylalanin, während (Z)- α - und (E)- α -(Benzoylamino)crotonsäure-methylester (**2**, **3**) unter gleichzeitiger Hydrolyse der Estergruppe in 2-(Benzoylamino)butansäure übergehen. Als Katalysatoren werden Rh-Komplexe der Liganden (+)- und (-)-Norphos (**4**), (+)- und (-)-BPPFA (**6**), (+)-Prophos (**5**) und (-)-Diop (**7**) eingesetzt. Ein Zusatz von Natriumformiat erhöht die optischen Induktionen, die in einigen Fällen über den bei der Hydrierung mit gasförmigem Wasserstoff erreichbaren ee-Werten liegen.

Asymmetric Catalyses, 31¹⁾

Enantioselective Catalytic Reduction of Dehydro Amino Acids with Formic Acid

The use of 80% aqueous formic acid for enantioselective transfer hydrogenation is described for the first time. (Z)- α -(Acetylamino)cinnamic acid (**1**) gives *N*-acetylphenylalanine, whereas methyl (Z)- α - and (E)- α -(benzoylamino)-2-butenate (**2**, **3**) with concomitant hydrolysis of the ester group are transferred to 2-(benzoylamino)butanoic acid. As catalysts were used the Rh complexes of the ligands (+)- and (-)-Norphos (**4**), (+)- and (-)-BPPFA (**6**), (+)-Prophos (**5**), and (-)-Diop (**7**). Addition of sodium formate increases the optical inductions which in some cases exceed the ee-values obtainable in the hydrogenation with gaseous hydrogen.

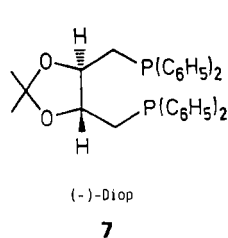
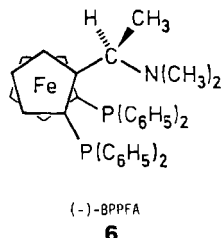
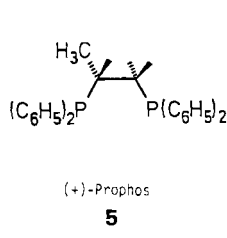
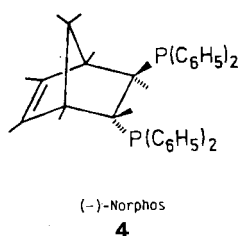
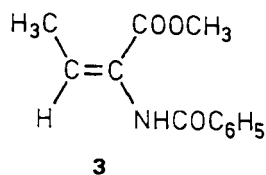
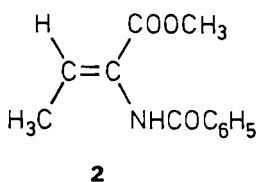
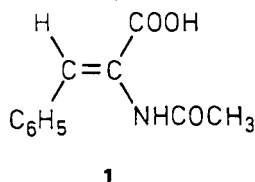
Neben der Hydrierung mit gasförmigem Wasserstoff ist die Transfer-Hydrierung eine etablierte Methode zur Reduktion von C=C-, C=N- und C=O-Bindungen, für die eine Reihe von homogenen und heterogenen Katalysatoren zur Verfügung steht²⁾. Bei den Wasserstoffdonatoren spielte 2-Propanol, das bei der Wasserstoffübertragung in Aceton übergeht, bisher die größte Rolle. Ameisensäure wurde 1967 erstmals als Wasserstoffquelle bei einer homogen katalysierten Transfer-Hydrierung der Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung eingesetzt. Dabei wurde mit Hilfe des Katalysators $\text{IrH}_3(\text{PPh}_3)_3$ *n*-Butyraldehyd quantitativ zu *n*-Butanol reduziert; Ameisensäure wird zu CO_2 oxidiert³⁾. Die erste katalytische Reduktion einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung mit Ameisensäure, die Überführung von 1-Octen in *n*-Octan, wurde 1971 beschrieben⁴⁾. In weiteren Arbeiten

wurde versucht, bessere Katalysatoren zu finden und die Ausbeuten zu steigern⁵⁻¹⁰.

Die im folgenden beschriebenen Ergebnisse zeigen zum ersten Mal, daß die katalytische Transfer-Hydrierung mit Ameisensäure auch enantioselektiv geführt werden kann. Bei der Reduktion von Aminosäurevorläufern erhielten wir dabei überraschenderweise für einige Systeme bessere optische Induktionen als bei der Hydrierung mit Wasserstoffgas.

Ergebnisse und Diskussion

Wir wählten folgende Dehydroaminosäuren als Substrate: (*Z*)- α -(Acetylamino)zimtsäure (**1**), das Standardsubstrat, wenn es um die Überprüfung der Effizienz neuer Katalysatoren geht¹¹⁻¹⁴, sowie (*Z*)- bzw. (*E*)- α -(Benzoylamino)crotonsäuremethylester (**2** und **3**), Substrate, mit deren enantioselektiver Hydrierung wir uns kürzlich eingehend beschäftigt hatten¹. Als Katalysatoren wurden eingesetzt: der isolierbare Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})(+)\text{-Norphos}]\text{BF}_4$, cod = 1,5-Cyclooctadien¹⁵, und die In-situ-Systeme bestehend aus $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und den Liganden (-)-Norphos (**4**)^{15,16}, (+)-Prophos (**5**)¹⁷, (+)- und (-)-BPPFA (**6**)¹⁸ und (-)-Diop (**7**)¹⁹.



Die Substrat/Katalysator-Mischungen wurden in 80proz. wäßriger Ameisensäure bei Rückflußtemperatur umgesetzt. Innerhalb von 6–25 Stunden wurden dabei die olefinischen Doppelbindungen in **1–3** vollständig hydriert. Bei den Substraten **2** und **3** erfolgte gleichzeitig Hydrolyse der Estergruppen, so daß nur die entsprechenden gesättigten Carbonsäuren isoliert wurden. Da sich bei der Transfer-Hydrierung von **1** mit Ameisensäure gezeigt hatte, daß ein Zusatz von Natriumformiat in allen untersuchten Fällen eine deutliche Verbesserung der optischen Induktion ergab²⁰⁻²⁴, wurde bei der Transfer-Hydrierung von **2** und **3** als Wasserstoffdonator nur das System Ameisensäure/Natriumformiat eingesetzt. Die Tabellen 1–3 enthalten die Reaktionsbedingungen und die erreichten optischen

Tab. 1. Transfer-Hydrierung von (Z)- α -(Acetylamino)zimtsäure (1) (0.40 g, 1.7 mmol) zu N-Acetylphenylalanin mit 80proz. wäßriger Ameisensäure (10 ml) in Gegenwart von 0.20 g Natriumformiat bei 120°C

Nr.	Katalysator	Rh/Ligand	Rh/Substrat	Reakt.-zeit (h)	Anzahl Katal.	opt. Ausb. (% ee)	Konfiguration	max. Abweich. (\pm % ee)
1	[Rh(cod)(+)-Norphos]BF ₄	1/1	1/22-39	16-24	5	30.4	(-)-(R)	4.2
2	[Rh(cod)(+)-Norphos]BF ₄ *	1/1	1/37-41	15-17.5	2	19.1	(-)-(R)	1.8
3	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-Norphos	1/1.02-1.12	1/33-41	6-16	9	67.0	(+)-(S)	5.3
4	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-BPPFA	1/0.97-1.12	1/16-91	6-24	7	30.0	(-)-(R)	1.7
5	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-BPPFA*	1/1.07-1.12	1/46-51	6	3	10.3**	(-)-(R)	1.7
6	[Rh(cod)Cl] ₂ /(+)-Prophos	1/0.96-1.11	1/30-68	16-21.5	8	52.2	(+)-(S)	10.0
7	[Rh(cod)Cl] ₂ /(+)-Prophos*	1/1.05-1.18	1/30-45	16.5-20	5	25.2	(+)-(S)	8.5
8	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-Diop	1/1.01-1.08	1/29-48	16.5-17.5	5	2.5	(+)-(S)	1.6
9	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-Diop*	1/1.02-1.06	1/23-34	17-17.5	2	0.6	(+)-(S)	0

* Ohne Natriumformiat. — ** Hydriergrad 72–41%.

Tab. 2. Transfer-Hydrierung von (Z)- α -(Benzoylamino)crotonsäure-methylester (2) (0.40 g, 1.8 mmol) und Hydrolyse zu 2-(Benzoylamino)butansäure mit 80proz. wäßriger Ameisensäure (10 ml) in Gegenwart von 0.20 g Natriumformiat bei 120°C

Nr.	Katalysator	Rh/Ligand	Rh/Substrat	Reakt.-zeit (h)	Anzahl Katal.	opt. Ausb. (% ee)	Konfiguration	max. Abweich. (\pm % ee)
1	[Rh(cod)(+)-Norphos]BF ₄	1/1	1/40-66	19.5-25	4	11.7	(-)-(R)	1.8
2	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-Norphos	1/1.09-1.17	1/36-45	14.5-25	6	47.1	(+)-(S)	8.7
3	[Rh(cod)Cl] ₂ /(+)-BPPFA	1/1.02-1.11	1/42-49	16	6	22.1	(+)-(S)	3.0
4	[Rh(cod)Cl] ₂ /(+)-Prophos	1/1.17-1.24	1/41-49	15.5	3	53.7	(+)-(S)	3.6
5	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-Diop	1/1.07-1.14	1/43-50	8-16	6	25.7	(+)-(S)	7.2

Tab. 3. Transfer-Hydrierung von (E)- α -(Benzoylamino)crotonsäure-methylester* (3) (0.40 g, 1.8 mmol) und Hydrolyse zu 2-(Benzoylamino)butansäure mit 80proz. wäßriger Ameisensäure (10 ml) in Gegenwart von 0.20 g Natriumformiat bei 120°C

Nr.	Katalysator	Rh/Ligand	Rh/Substrat	Reakt.-zeit (h)	Anzahl Katal.	opt. Ausb. (% ee)	Konfiguration	max. Abweich. (\pm % ee)
1	[Rh(cod)(+)-Norphos]BF ₄	1/1	1/38-77	21-23.5	4	11.9	(-)-(R)	2.7
2	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-Norphos	1/1.02-1.14	1/41-42	16.5	3	18.7	(+)-(S)	1.8
3	[Rh(cod)Cl] ₂ /(+)-BPPFA**	1/1.01-1.09	1/39-45	15.5	3	8.4	(+)-(S)	1.2
4	[Rh(cod)Cl] ₂ /(+)-Prophos	1/1.18-1.29	1/33-44	16	3	39.4	(+)-(S)	1.2
5	[Rh(cod)Cl] ₂ /(-)-Diop	1/1.04-1.12	1/36-50	17.5	3	1.4	(+)-(S)	0.3

* E:Z-Verhältnis laut ¹H-NMR 95:5^[21]. — ** E:Z-Verhältnis 76:34.

Induktionen. Gleichzeitig sind die Anzahl der mit jedem System durchgeführten Katalysen und die maximale Schwankungsbreite der Ergebnisse angegeben.

Bei der Transfer-Hydrierung von (*Z*)- α -(Acetylamino)zimtsäure (**1**) mit dem isolierten Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})(+)\text{-Norphos}]\text{BF}_4$ entsteht *N*-Acetylphenylalanin mit 30.4% ee bei Gegenwart und mit 19.1% ee bei Abwesenheit von Natriumformiat. Wird der Katalysator in situ aus $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und ($-$)-Norphos gebildet, so erhöht sich die optische Induktion bei kürzeren Hydrierzeiten auf 67.0% ee (Tab. 1, Nr. 1–3). Eine ähnliche Abstufung der optischen Induktion bei Ansätzen mit und ohne Natriumformiat findet man bei den Katalysen mit den Liganden ($-$)-BPPFA und ($+$)-Propfos (Nr. 4–7), wobei vor allem bei den Propfos-Ansätzen große Schwankungen auftreten. Wie an der unvollständigen Wasserstoffübertragung in Abwesenheit von Natriumformiat zu erkennen ist, führt die Gegenwart von Natriumformiat auch zu einer Beschleunigung der Reaktion (Nr. 4, 5). Während die Liganden ($+$)- und ($-$)-Norphos, ($-$)-BPPFA und ($+$)-Propfos bei der Transfer-Hydrierung mit Ameisensäure und bei der Hydrierung mit gasförmigem Wasserstoff die gleiche Produktkonfiguration induzieren, ergeben sich mit ($-$)-Diop entgegengesetzte Konfigurationen. Daß die Induktionen mit bis zu 2.5% ee bei der Transfer-Hydrierung sehr gering ausfallen (Nr. 8, 9), dürfte auf die Spaltung des Ketalrings in ($-$)-Diop durch die 80proz. wäßrige Ameisensäure zurückzuführen sein. Die Bedeutung des das Diop-Molekül versteifenden Ketalrings für hohe optische Induktionen ist in der Literatur dokumentiert¹⁹.

Bei der katalytischen Transfer-Hydrierung von (*Z*)- α - und (*E*)- α -(Benzoylamino)crotonsäure-methylester (**2** und **3**) mit 80proz. wäßriger Ameisensäure/Natriumformiat bei 120°C wird als Produkt 2-(Benzoylamino)butansäure isoliert (Tab. 2 und 3). Wie bei Substrat **1** steigt die optische Induktion bei den Norphos-haltigen Katalysatoren stark an, wenn man vom isolierten Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})(+)\text{-Norphos}]\text{BF}_4$ zu den In-situ-Systemen übergeht (Tab. 2, 3, Nr. 1, 2). Für beide Substrate **2** und **3** erhält man mit ($+$)-Propfos-haltigen In-situ-Katalysatoren die höchsten Induktionen von 53.7 und 39.4% ee (Tab. 2, 3, Nr. 4). ($-$)-Diop erbringt bei Substrat **2** 25.7% ee, bei **3** dagegen nur 1.4% ee (Tab. 2, 3, Nr. 5), wiederum unter Konfigurationsumkehrung relativ zur asymmetrischen Hydrierung.

Bei der Hydrierung von **1** mit gasförmigem Wasserstoff werden mit Rh-Katalysatoren der Liganden Norphos, Propfos und BPPFA optische Induktionen von über 90% ee^{15–18}) und mit Diop von über 80% ee¹⁹) erhalten. An diese Werte kommt bei der Transfer-Hydrierung mit Ameisensäure mit 67% nur das In-situ-System mit Norphos heran (Tab. 1, Nr. 3).

Die größten bisher mit dem Substrat **2** erhaltenen ee-Werte liegen für die Liganden Norphos und Propfos zwischen 60 und 70%¹⁾, Werte, die mit dem Propfos-Katalysator (Tab. 2, Nr. 4) fast erreicht werden. Der ee-Wert bei der Transfer-Hydrierung mit dem ($-$)-Diop-Katalysator von 25.7% (Tab. 2, Nr. 5) dagegen liegt deutlich über dem Hydrierergebnis mit gasförmigem Wasserstoff von 18.2% ee¹⁾.

Noch geringere optische Induktionen ergeben sich bei Hydrierung und Transfer-Hydrierung von Substrat **3**. Auch hier sind bei der Transfer-Hydrierung mit ($+$)-Propfos mit 39.4% ee (Tab. 3, Nr. 4) etwas höhere Werte zu erreichen als bei der

Hydrierung mit Wasserstoffgas (38.3%)¹⁾, während die besten Werte für Norphos-Katalysatoren bei beiden Methoden mit 19% ee gleich sind (Tab. 3, Nr. 2)¹⁾.

Mit 80proz. wäßriger Ameisensäure/Natriumformiat steht damit ein neues einfach und gefahrlos zu handhabendes System für Transfer-Hydrierungen zur Verfügung, das sich auch für enantioselektive Synthesen einsetzen läßt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *BASF Aktiengesellschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Katalysen wurden unter Luftausschluß unter Stickstoff-Schutz durchgeführt.

In einem typischen Ansatz legt man 10 mg $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, den Liganden in äquivalenter Menge, 400 mg Substrat 1–3 und 200 mg Natriumformiat vor. Es werden 10 ml 80proz. wäßrige Ameisensäure zupipettiert. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei 120°C Ölbadtemp. unter Rückfluß gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der flüchtige Anteil im Ölpumpenvak. entfernt und der Rückstand getrocknet. Man nimmt in 4 ml 1 N NaOH auf, filtriert und wäscht mit 30 ml Wasser nach. Es wird mit 4.5 ml 1 N HCl neutralisiert und 4mal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und 2 h Trocknen im Ölpumpenvak. wird das weiße, kristallisierte Produkt ¹H-NMR-spektroskopisch auf Hydriergrad und polarimetrisch auf Drehwert gemessen.

Arbeitet man die Transfer-Hydrierung von 2 und 3 nach den in den Tabellen 2 und 3 angegebenen Reaktionszeiten wie beschrieben auf, so läßt sich neben 2-(Benzoylamino)butansäure in Mengen unter 5% ¹H-NMR-spektroskopisch 2-(Benzoylamino)butansäure-methylester nachweisen. Der Ester kann in obiger Aufarbeitung durch Ausethern der mit NaOH alkalisch gemachten Lösung von der Säure abgetrennt werden. Obwohl die Hydrierung der Doppelbindung in den Substraten 2 und 3 bereits nach einigen Stunden abgeschlossen ist, sollten Reaktionszeiten von 15 h nicht unterschritten werden, um eine möglichst vollständige Hydrolyse der Estergruppe zu gewährleisten.

Die Phosphate (–)-Diop (7)^{19,25)}, (–)-Norphos (4)^{15,16)}, der Komplex $[\text{Rh}(\text{cod})(+)-\text{Norphos}]\text{BF}_4$ ¹⁵⁾ und die Substrate 2 und 3²⁶⁾ wurden nach Literaturverfahren hergestellt. (+)-Prophos (5), (+)- und (–)-BPPFA (6) und 1 waren Produkte von Strem Chemicals, Ventron GmbH und Fluka AG.

Die Angaben zur optischen Reinheit der Reaktionsprodukte beziehen sich auf folgende Literaturwerte: (S)-(+)-*N*-Acetylphenylalanin: $[\alpha]_D^{25} = +46.8$ ($c = 1$, EtOH)²⁷⁾ und (R)-(–)-2-(Benzoylamino)butansäure: $[\alpha]_D^{20} = -31.6$ ($c = 2$, 0.1 N NaOH)²⁸⁾.

CAS-Registry-Nummern

1: 55065-02-6 / 2: 60027-58-9 / 3: 26927-54-8 / 4: 71042-55-2 / 5: 67884-32-6 / 6: 69257-18-7 / 7: 32305-98-9 / (+)-BPPFA: 55650-59-4 / $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$: 12092-47-6 / $[\text{Rh}(\text{cod})(+)-\text{Norphos}]\text{BF}_4$: 78355-59-6 / Ameisensäure: 64-18-6 / (–)-(R)-*N*-Acetylphenylalanin: 10172-89-1 / (±)-(S)-*N*-Acetylphenylalanin: 2018-61-3 / (–)-(R)-2-Benzoylaminobutansäure: 67942-91-0 / (+)-(S)-2-Benzoylaminobutansäure: 87068-75-5

¹⁾ 30. Mitteilung: H. Brunner, A. Knott, M. Kunz und E. Thalhammer, J. Organomet. Chem. **308**, 55 (1986).

²⁾ R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby und I. D. Entwistle, Chem. Rev. **1985**, 129.

³⁾ R. S. Coffey, Chem. Commun. **1967**, 923.

⁴⁾ M. E. Volpin, V. P. Kukolev, V. O. Chernyshev und I. S. Kolomnikov, Tetrahedron Lett. **1971**, 4437.

- ⁵⁾ I. S. Kolomnikov, V. P. Kukolev, V. O. Chernyshev und M. E. Vol'pin, *Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Khim.* **1972**, 693.
- ⁶⁾ I. S. Kolomnikov, Yu. D. Koreshkov, V. P. Kukolev, V. A. Mosin und M. E. Vol'pin, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1973**, 175.
- ⁷⁾ I. S. Kolomnikov, V. P. Kukolev und M. E. Vol'pin, *Russ. Chem. Rev.* **43**, 399 (1974).
- ⁸⁾ K. Nanja, K. Suzuki und M. Sekiya, *Chem. Lett.* **1976**, 1169.
- ⁹⁾ V. P. Kukolev, N. A. Balyushina und G. A. Chuhkhadzhyan, *Arm. Khim. Zh.* **35**, 688 (1982).
- ¹⁰⁾ V. P. Kukolev, N. A. Balyushina und G. A. Chuhkhadzhyan, *Arm. Khim. Zh.* **37**, 115 (1984).
- ¹¹⁾ L. Markó und J. Bakos in *Aspects of Homogeneous Catalysis (R. Ugo, Hrsg.)*, S. 145, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht 1981.
- ¹²⁾ H. B. Kagan in *Comprehensive Organometallic Chemistry (G. Wilkinson, F. G. A. Stone und E. W. Abel, Hrsg.)*, S. 463, Pergamon Press, Oxford 1982.
- ¹³⁾ W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **16**, 106 (1983).
- ¹⁴⁾ H. Brunner, *J. Organomet. Chem.* **300**, 39 (1986).
- ¹⁵⁾ H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal und J. Korp, *Chem. Ber.* **114**, 1137 (1981).
- ¹⁶⁾ H. Brunner und W. Pieronczyk, *Angew. Chem.* **91**, 655 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 620 (1979).
- ¹⁷⁾ M. D. Fryzuk und B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 5491 (1978).
- ¹⁸⁾ T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, T. Mise, M. Kagotani, M. Tajika und M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 180 (1982).
- ¹⁹⁾ H. B. Kagan und T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6429 (1972).
- ²⁰⁾ T. Nishiguchi, H. Imai, Y. Hirose und K. Fukuzumi, *J. Catal.* **41**, 249 (1976).
- ²¹⁾ N. A. Cortese und R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **43**, 3985 (1978).
- ²²⁾ R. Bar und Y. Sasson, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1709.
- ²³⁾ A. Zoran, Y. Sasson und J. Blum, *J. Mol. Catal.* **26**, 321 (1984).
- ²⁴⁾ M. A. Aramendia, V. Borau, C. Jimenez und J. M. Marinas, *Gazz. Chim. Ital.* **114**, 451 (1984).
- ²⁵⁾ B. A. Murrer, J. H. Brown, P. A. Chaloner, P. N. Nicholson und D. Parker, *Synthesis* **1979**, 350.
- ²⁶⁾ A. Srinivasan, R. W. Stephenson und R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **42**, 2256 (1977).
- ²⁷⁾ G. Gelbard, H. B. Kagan und R. Stern, *Tetrahedron* **32**, 233 (1976).
- ²⁸⁾ M. Eckstein und M. Cegla, *Polish J. Chem.* **55**, 2205 (1981).

[82/86]