

Preliminary communication

**UNSYMMETRISCH SUBSTITUIERTE *N,N*-BISPHOSPHINOMETHYL- UND
N-PHOSPHINOMETHYL-*N*-THIOMETHYL- α -AMINOSÄUREN**

K. KELLNER und W. HANKE

Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Weinbergweg, 4050 Halle(S.) (Deutsche Demokratische Republik)

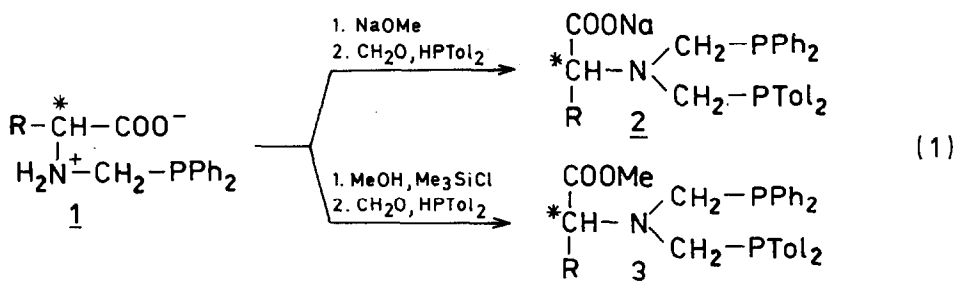
(Eingegangen den 23. Januar 1987)

Summary

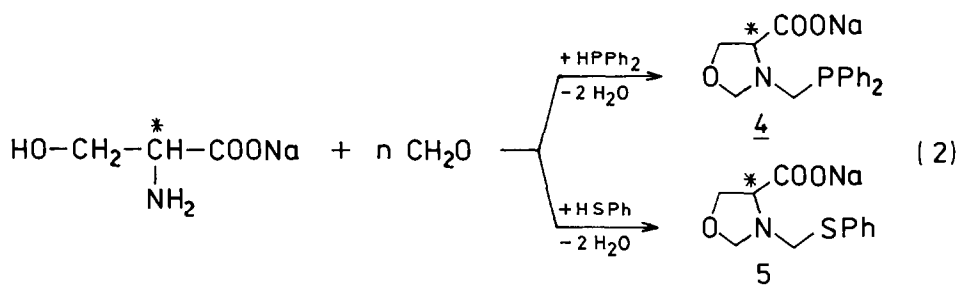
Unsymmetrically substituted chiral *N,N*-bis(phosphinomethyl)- α -amino acid derivatives are formed by interaction of *N*-phosphinomethylamino acids with secondary phosphines and formaldehyde. Nucleophilic cleavage of *N*-phosphinomethyloxazolidine carboxylic acids with secondary phosphines is another method to obtain unsymmetrically substituted chiral biphosphine derivatives.

Bei der Synthese chiraler Komplexliganden wird zur Vermeidung aufwendiger Racemattrennungen in besonderem Masse auf einfach zugängliche chirale Bausteine zurückgegriffen. Dabei können Aminosäuren in einfacher Weise unter Erhalt der optischen Reinheit in *N*-Phosphinomethyl- bzw. *N,N*-Bisphosphinomethylaminosäurederivate überführt werden [1,2]. Diese stellen geeignete Ligandensysteme für asymmetrische Hydrierungen dar [3]. Die bisher gefundenen Reaktionen gestatten jedoch nur die Synthese symmetrischer Biphosphine. In Fortführung unserer katalytischen Arbeiten waren auch unterschiedlich substituierte chirale Bisphosphine von Interesse.

Bei der Umsetzung von *L*-Aminosäuren mit sekundären Phosphinen und Formaldehyd gelingt es unter speziellen Reaktionsbedingungen *N*-Phosphinomethylaminosäuren **1** in guten Ausbeuten und hoher Reinheit zu isolieren [2]. Diese Verbindungen lassen sich durch weitere Reaktion mit Paraformaldehyd und sekundären Phosphinen in siedendem Ethanol in Abhängigkeit vom eingesetzten Phosphin zu symmetrischen bzw. unsymmetrischen *N,N*-Bisphosphinomethylaminosäuren umsetzen. Zur Synthese der unsymmetrischen Derivate ist die Überführung von **1** in die Natriumsalze bzw. Methylesterhydrochloride vorteilhaft. Die nachfolgende Umsetzung zu den Biphosphinen lässt sich dann schon unter milden Bedingungen entsprechend Gl. 1 mit Formalin/Methanol bei Raumtemperatur erzielen.



Die stufenweise Substitution an der NH_2 -Gruppe der Aminosäuren durch Phosphinomethylreste zur Synthese unsymmetrischer Biphosphine wird durch die Einbeziehung von Serin auf einem weiteren Weg ermöglicht. Bei der Reaktion von Serin mit sekundären Phosphinen bzw. mit Thiophenol und Formaldehyd unter alkalischen Bedingungen resultieren nach Gl. 2 chirale *N*-substituierte Oxazolidin-carboxylate.



Die Verbindungen 4 und 5 fallen als farblose, kristalline Feststoffe an, die aus Methanol/Ether umkristallisiert werden können. Ihre Struktur wird durch Elementaranalyse und spektroskopische Daten bestätigt (Tabelle 1).

Offensichtlich ist die intramolekulare Kondensation des primär gebildeten *N*-Hydroxymethylserins zum Oxazolidin gegenüber einer intermolekularen Reaktion mit der PH- bzw. SH-aciden Verbindung bevorzugt [4]. Mit der Bildung des Oxazolidins wird eine NH-Funktion der Aminogruppe gegenüber einer Phosphino- bzw. Thiomethylierung blockiert.

Weitergehende Untersuchungen zeigen, dass die Oxazolidine 4 und 5 durch sekundäre Phosphine nucleophil gespalten werden. So reagiert 4 mit sekundären Arylphosphinen in Methanol bei Raumtemperatur quantitativ zu chiralen 1,3-Biphosphinen 6–8, die bei Einsatz unterschiedlicher Phosphine in der ersten und zweiten Stufe unsymmetrische Struktur aufweisen (Gl. 3).

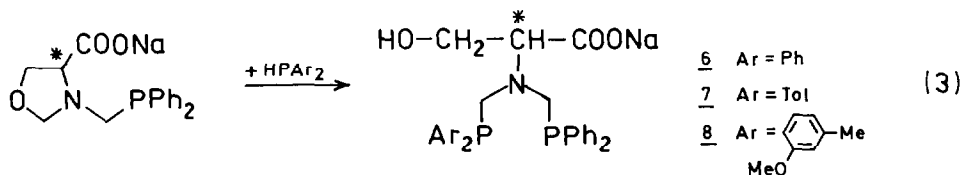
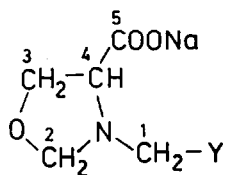


TABELLE 1
SPEKTROSKOPISCHE DATEN DER OXAZOLIDINE

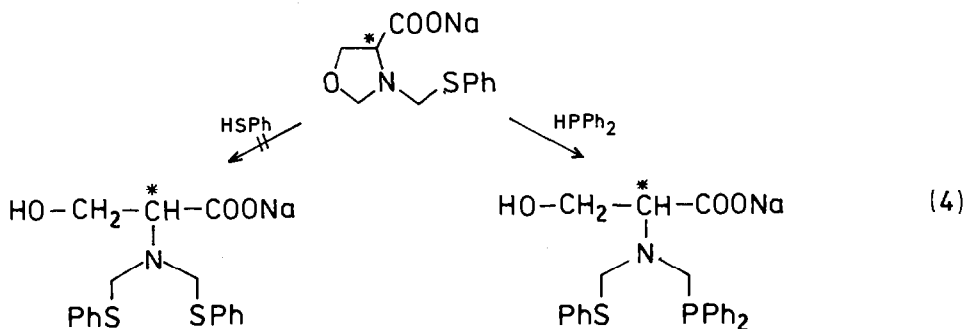


¹³ C-NMR	Y = PPh ₂ (4)			Y = SPH (5)	
	δ(ppm)	J(PC) (Hz)	Off resonanz	δ(ppm)	Off resonanz
C ¹	55.7	7 (d)	dt	60.8	t
C ²	87.9	10 (d)	dt	85.8	t
C ³	69.8	-	t	71.2	t
C ⁴	69.6	5 (d)	dd	65.4	d
C ⁵	178.8	-	s	178.5	s
IR	(cm ⁻¹)			(cm ⁻¹)	
ν(CO) _{sym}	1302			1425	
ν(CO) _{asym}	1592			1636	
ν(COC)	1180			1153	
[α] ₂₀ ^D	-70.8° (2.2 MeOH)			-76.8° (1.4 MeOH)	

Das *N*-Phenylthiomethyl-oxazolidincarboxylat **5** reagiert unter obigen Bedingungen ebenfalls mit sekundären Phosphinen unter Ringöffnung zu *N*-Phosphinomethyl-*N*-thiomethylserin **9**. Dagegen kann die Ringspaltung durch nucleophilen Angriff eines weiteren Moleküls Thiophenol zum *N,N*-Bis(thiomethyl)serin auch durch längeres Erhitzen der Komponenten auf 80 °C nicht erreicht werden (Gl. 4).

TABELLE 2

Verb.	R	R ¹	R ²	L-RC*HCOOR ¹	
				δ(³¹ P) δ(ppm)	[α] ₂₀ ^D (MeOH)
1	Me	H	H	-21.5	-57.5 (1.1)
2	Me	Na	<i>p</i> -Tol ₂ PCH ₂	{ -26.6 -28.2	-128.7 (2.0)
3	HOCH ₂	Me	<i>p</i> -Tol ₂ PCH ₂	{ -26.3 -28.2	-97.0 (2.0)
6	HOCH ₂	Na	Ph ₂ PCH ₂	-26.2	-79.7 (1.6)
7	HOCH ₂	Na	<i>p</i> -Tol ₂ PCH ₂	{ -26.6 -28.6	-115.0 (1.8)
8	HOCH ₂	Na	(2-MeO-4-MePh) ₂ PCH ₂	{ -26.6 -39.4	-101.2 (2.3)



Versuche zur enantioselektiven Wirkung in asymmetrischen Hydrierungen mit Biphosphinen **2**, **7** und **8** zeigen gegenüber symmetrischen den Biphosphinen [3] eine erheblich verbesserte Wirksamkeit. Über diese Ergebnisse wird getrennt berichtet.

Experimentelles

Darstellung von **3**. 10 mmol *N*-Diphenylphosphinomethylester-hydrochlorid [2] werden in 20 ml Methanol gelöst, mit 10 mmol Formalin und 10 mmol Di-*p*-Tolylphosphin versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird mit 20 ml Wasser aufgenommen, dreimal mit 10 ml Benzen extrahiert und die benzenische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Benzens im Vakuum wird das farblose Öl bei 50°C und 1 Pa von flüchtigen Bestandteilen befreit.

Darstellung von **4** und **5**. 10 mmol Serin-Natriumsalz werden mit 30 mmol Formalin und 10 mmol Diphenylphosphin bzw. Thiophenol 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Aceton aufgenommen und mit Ether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 4 Tagen bei 0°C wird die ausgeschiedene Verbindung abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute an **4**: 59% d.Th. ^{31}P : -22.3 ppm, Fp: $202\text{--}205^\circ\text{C}$. Ausbeute an **5**: 84% d.Th. Fp: $206\text{--}210^\circ\text{C}$.

Darstellung von **6**–**9**. 5 mmol der Verbindung **4** bzw. **5** werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 5 mmol sekundären Phosphins versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur, im Falle des Bis(2-methoxy-4-methylphenyl)phosphins nach 2 Stunden unter Rückfluss, wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ether verrieben. Die Verbindungen **6**–**9** resultieren in nahezu quantitative Ausbeuten.

Literatur

- 1 K. Kellner und A. Tzschach, *Z. Chem.*, 24 (1984) 365
- 2 K. Kellner, W. Hanke und A. Tzschach, *Z. Chem.*, 24 (1984) 193
- 3 K. Kellner, W. Hanke, A. Tzschach, Z. Nagy-Magos und L. Markó, *J. Organomet. Chem.*, 268 (1984) 175
- 4 S. Wolfe, Y. Militello, C. Ferrari, S.K. Hasan und S.I. Lee, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 3913