

ASYMMETRISCHE KATALYSEN

XXX *. ENANTIOSELEKTIVE HYDRIERUNG VON CROTONSÄUREDERIVATEN MIT RHODIUM-PHOSPHIN-KATALYSATOREN **

HENRI BRUNNER*, ALFONS KNOTT, MANFRED KUNZ und ELISABETH THALHAMMER

Institut für Anorganische Chemie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, D-8400 Regensburg (B.R.D.)

(Eingegangen den 23. Dezember 1986)

Summary

The *Z*- and *E*-isomers of the α -*N*-benzoylamino-2-butenic acid methyl ester, the *E/Z* mixtures of α -*N*-benzoylamino-2-butenic acid, and the *Z*-form of α -*N*-acetylamino-2-butenic acid were hydrogenated enantioselectively. The hydrogenation products are derivatives of α -aminobutyric acid, which can be reduced to aminobutanol, the optically active component of the antituberculosis drug (+)-ethambutol. In situ catalysts consisting of $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ and the optically active phosphine ligands (+)- and (-)-Norphos, (+)-Prophos, (-)-Chiraphos, (-)-BP-PFA, (-)-Diop, and (+)- and (-)- $\text{CpMn}(\text{CO})_2\text{diop}$ were used. The best results were obtained with the substrate (*Z*)- α -acetylamino-2-butenic acid and the catalyst $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/(-)\text{-Norphos}$ with 91.4% e.e.

Zusammenfassung

Die *Z*- und *E*-Isomeren des α -*N*-Benzoylaminocrotonsäuremethylesters, *E/Z*-Gemische der α -*N*-Benzoylaminocrotonsäure und die *Z*-Form der α -*N*-Acetylamino-crotonsäure wurden enantioselectiv hydriert. Die Hydrierungsprodukte sind Derivate der α -Aminobuttersäure, deren Reduktionsprodukt Aminobutanol die optisch aktive Komponente des Antituberkulosemittels (+)-Ethambutol ist. Es wurden In-situ-Katalysatoren aus $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und den optisch aktiven Phosphinliganden (+)- und (-)-Norphos, (+)-Prophos, (-)-Chiraphos, (-)-BPPFA, (-)-Diop und (+)- und (-)- $\text{CpMn}(\text{CO})_2\text{diop}$ eingesetzt. Die besten Ergebnisse wurden mit dem Substrat (*Z*)- α -Acetylamino-crotonsäure und dem Katalysator $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/(-)\text{-Norphos}$ mit 91.4% e.e. erreicht.

* Mitteilung XXIX, siehe Lit. 1.

** Professor Dr. Erwin Weiss, Hamburg, zum 60. Geburtstag am 9. 7. 1986 gewidmet.

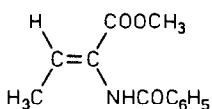
Einleitung

Bei der enantioselektiven Hydrierung von α -Aminoacrylsäurederivaten mit Rhodium-Komplexen optisch aktiver Phosphine entstehen mit zum Teil hervorragenden optischen Induktionen Derivate der Aminosäure Alanin [2–6]. Abkömmlinge der Acrylsäure mit einem Phenylsubstituenten in der β -Position ergeben bei dieser Reaktion Phenylalaninderivate [2–6]. Vor allem das *Z*-Isomere der α -Acetaminocrotonsäure wird vielfach als Standardsubstrat eingesetzt, um die Effizienz neuer Katalysatoren bei der enantioselektiven Hydrierung zu testen. In β -Position alkylierte Acrylsäurederivate sind dagegen bisher zur Darstellung von Aminosäuren nur selten eingesetzt worden [7–12].

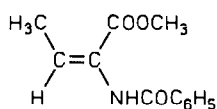
Crotonsäurederivate mit α -Acetamino- oder α -Benzaminosubstituenten eröffnen bei der enantioselektiven Hydrierung den Zugang zu Abkömmlingen der optisch aktiven α -Aminobuttersäure, einer nicht proteinbildenden α -Aminosäure. Setzt man die zum Aminoalkohol reduzierte α -Aminobuttersäure mit 1,2-Dichlorethan um, so erhält man Ethambutol, ein Medikament, das zur Tuberkulosebekämpfung eingesetzt wird. Die Wirksamkeit des (+)-drehenden Isomeren ist um ein Vielfaches höher als die des *meso*- und insbesondere des (–)-Isomeren [13,14]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob die enantioselektive Hydrierung von α -Acetamino- und α -Benzaminocrotonsäurederivaten mit optisch aktiven Chelatphosphin-Rhodium-Katalysatoren so hohe optische Induktionen liefert, dass die Reaktion, gefolgt von der Reduktion der α -Aminobuttersäure zum Aminoalkohol, zu einer neuen Methode für die Herstellung von (+)-Aminobutanol ausgebaut werden kann [15–17].

Hydrierung der Substrate I–V

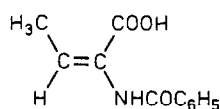
Die Crotonsäurederivate I–V wurden für die enantioselektive Hydrierung ausgewählt, da sie leicht herstellbar sind [15,17–19], die Drehwerte ihrer Hydrierprodukte bekannt sind und sowohl die Abspaltung der Benzoylgruppe als auch die Reduktion der Estergruppe in der Literatur dokumentiert ist [20,21]. Die *E*- und *Z*-Isomeren aller untersuchten Isomerenpaare sowie ihre Hydrierprodukte unterscheiden sich in ihren $^1\text{H-NMR}$ -Spektren insbesondere im Bereich der Vinylprotonen und der β -Methylgruppen [15,17–19,22,23].



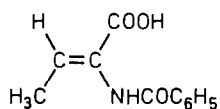
(I)



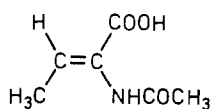
(II)



(III)



(IV)



(V)

Die optisch aktiven Katalysatoren wurden in-situ aus $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und dem entsprechenden optisch aktiven Phosphin in Methanol erzeugt. Dazu wurde das ebenfalls in Methanol gelöste Substrat gegeben. Die Hydrierung erfolgte bei Raum-

temperatur und ca. 1.1 bar H_2 -Druck. Als Prokatalysatoren wurden folgende Phosphine eingesetzt: (-)-Diop [9], (+)- und (-)-Norphos [24], (+)-Prophos [7], (-)-Chiraphos [8], (-)-BPPFA [25] und (+)- und (-)- $CpMn(CO)_2diop$ [26]. Die Tabellen 1–4 enthalten die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse der Untersuchungen.

Da die optische Induktion bei unvollständiger Hydrierung nicht so genau zu bestimmen ist wie bei vollständiger Hydrierung, wurde durch relativ niedrige Rh/Substrat-Verhältnisse von 1/15 bis 1/75 sicherzustellen versucht, dass alle Ansätze vollständig durchhydriert wurden. In die Tabellen 1–4 wurden nur vollständig hydrierte Ansätze aufgenommen. Ausnahmen sind die Hydrierungen von II mit Chiraphos in Tabelle 2 und die Hydrierungen von III/IV mit (-)-Norphos und (+)-Prophos in Tabelle 3. Daneben neigen die Ansätze von II mit Norphos zu unvollständiger Hydrierung [15].

Alle Katalysen wurden mit Rh/Ligand-Verhältnissen zwischen 1/1.0 und 1/1.2 durchgeführt [27]. Da es sich bei den verwendeten optisch aktiven Phosphinen mit Ausnahme von $CpMn(CO)_2diop$ um Chelatliganden handelt, entspricht dies einem Rh/P-Verhältnis von 1/2.0 bis 1/2.4. Nur bei Verwendung des einzähnigen Liganden $CpMn(CO)_2diop$ wurden Verhältnisse $Rh/P = 1/1$ gewählt, die sich bereits bei der Hydrierung von (*Z*)- α -*N*-Acetaminosäure im Vergleich zu 1/2-Verhältnissen bewährt hatten [26]. Ähnliche Ergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei der Hydrierung von I erhalten (Tabelle 1).

Bei der Hydrierung von I mit $[Rh(cod)Cl]_2/(+)$ -Prophos wurde geprüft, ob neben Methanol auch andere Lösungsmittel in Frage kommen. Es zeigte sich, dass die Verwendung von Benzol/Methanol-Gemischen zu einem Abfall der Induktion führte [15]. In THF trat keine Hydrierung ein.

Mit keinem der verwendeten Katalysatoren gelang es, den (*Z*)- α -*N*-Tosylaminocrotonsäuremethylester zu hydrieren [15].

Diskussion der Ergebnisse

Mit den Substraten I–V wurden insgesamt 160 Rhodium-katalysierte Hydrierungen durchgeführt, deren Ergebnisse in den Tabellen 1–4 zusammengefasst sind.

Der *Z*-Ester I ergibt mit Norphos, Prophos, Chiraphos und BPPFA Induktionen von 50–70%, nur mit Diop und seinem $CpMn(CO)_2$ -Derivat erhält man mit 18% wesentlich geringere optische Ausbeuten (Tabelle 1). Beim *E*-Ester II, der durch etwa 5% des *Z*-Esters I verunreinigt ist, sind die e.e.-Werte für alle Liganden deutlich niedriger als beim entsprechenden *Z*-Isomeren I, bis auf Diop, das beide Substrate mit der gleichen Induktion hydriert. $CpMn(CO)_2diop$ ist nicht in der Lage, II zu hydrieren (Tabelle 2). Die Hydrierung der *Z*- und *E*-Ester I und II führt mit allen verwendeten Katalysatorsystemen zu (*R*)-(+)- α -*N*-Benzoylaminobuttersäuremethylester im Überschuss, mit Ausnahme der Systeme mit (+)-Prophos und (-)-Norphos, die das (*S*)-(-)-Enantiomere bevorzugt bilden.

Vergleicht man die Ergebnisse für die *Z*- und *E*-Ester I und II mit denen für die (*Z*)- und (*E*)-2-Acetamino-3-alkylacrylsäuremethylester (alkyl = *n*- und *i*-propyl) [11], so ergeben sich eine Reihe von Übereinstimmungen: Alle eingesetzten Katalysatoren überführen das *Z*- und *E*-Isomere jedes Substrats in das gleiche Produkt-Enantiomer. Die Liganden Prophos, Chiraphos, Norphos und BPPFA ergeben immer

(Fortsetzung s.S. 60)

TABELLE 1
HYDRIERUNG VON (Z)- α -N-BENZOYLAMINOCROTONSÄUREMETHYLESTER (I)

Ligand	Rh/Ligand	Rh/Substrat	Hydrier- dauer (h)	Hydrier- grad (%)	Anzahl Katal.	Produkt- konfig.	e.e. (%)	max. Abweich. (\pm %e.e.)
(+)-Norphos	1/1.00-1.01	1/29-34	23-88	100	6	R	69.5	1.4
(-)-Norphos	1/1.00-1.36	1/15-65	15-19	100	12	S	70.9	2.1
(+)-Prophos	1/1.01-1.28	1/27-75	20-65	100	10	S	64.4	1.2
(-)-Chiraphos	1/1.00-1.02	1/26-30	23-49	100	7	R	55.1	6.7
(-)-BPPFA	1/1.00-1.05	1/28-41	18-27	100	8	R	50.8	3.0
(-)-Diop	1/1.00-1.25	1/25-59	16-63	100	20	R	18.7	2.8
(-)-CpMn(CO) ₂ diop	1/1.00	1/26-28	91	100	2	R	18.0	0.8
(-)-CpMn(CO) ₂ diop	1/1.97-2.04	1/25-33	17-67	100	6	R	6.6	3.2

TABELLE 2
HYDRIERUNG VON (E)- α -N-BENZOYLAMINOCROTONSÄUREMETHYLESTER (II) (enthält etwa 5% des Z-Isomeren I)

Ligand	Rh/Ligand	Rh/Substrat	Hydrier- dauer (h)	Hydrier- grad (%)	Anzahl Katal.	Produkt- konfig.	e.e. (%)	max. Abweich. (\pm %e.e.)
(+)-Norphos	1/1.00-1.17	1/18-26	63-68	100	4	R	19.2	2.2
(+)-Prophos	1/1.02-1.22	1/21-32	65-69	100	4	S	39.0	3.5
(-)-Chiraphos	1/1.00-1.11	1/19-35	37-88	38-93	10	R	32.3	7.5
(-)-BPPFA	1/1.00-1.01	1/24-30	23-70	100	4	R	17.2	0.9
(-)-Diop	1/0.98-1.13	1/28-33	18-69	100	8	R	17.9	2.4
(+)-CpMn(CO) ₂ diop	1/1.20-2.10	1/38-50	17	0	2	-	-	-

TABELLE 3

HYDRIERUNG VON (E)-/(Z)- α -N-BENZOYLAMINOCROTONSÄURE (III/IV)

Ligand	Rh/Ligand	Rb/Substrat	Isomeren- verh. E/Z	Hydrier- dauer (h)	Hydrier- grad (%)	Anzahl Katal.	Produkt- konfig.	e.e. (%)	max. Abweich. (\pm % e.e.)
(-)-Norphos	1/1.06-1.14	1/29-31	3.7/1	19-89	43-92	5	S	27.6	6.6
(+)-Prophos	1/1.02-1.08	1/15-31	3.1/1	17-114	54-100	5	S	54.8	4.6
(-)-Diop	1/1.02-1.03	1/16-21	100/0	19	100	2	R	42.3	4.6
(-)-Diop	1/1.03	1/20	8/1	66	100	1	R	32.3	-
(-)-Diop	1/1.02-1.07	1/21-23	2.1/1	19-41	100	11	R	25.7	4.1
(-)-CpMn(CO) ₂ diop	1/1.00-1.05	1/26-34	1/2.2	64-70	100	5	S	4.0	2.1

TABELLE 4

HYDRIERUNG VON (Z)- α -N-ACETYLAMINOCROTONSÄURE (V)

Ligand	Rh/Ligand	Rh/ Substrat	Hydrier- dauer (h)	Hydrier- grad (%)	Anzahl Katal.	Produkt- konfig.	e.e. (%)	max. Abweich. (\pm % e.e.)
(-)-Norphos	1/1.03-1.13	1/31-53	14-18	100	6	S	91.4	\pm 5.8
(+)-Prophos	1/1.00-1.10	1/19-44	15-21	100	6	S	85.9	3.3
(-)-Diop	1/1.00-1.10	1/31-53	18-51	100	8	R	68.8	5.4
(-)-CpMn(CO) ₂ diop	1/1.00-1.15	1/27-41	40-46	100	8	S	53.2	5.8

für das *Z*-Isomere die höhere Induktion, nur Diop hydriert das *E*-Isomere stets besser als das *Z*-Isomere.

Der zuletzt angesprochene Trend zeigt sich auch in Tabelle 3 bei den Hydrierergebnissen der *E*- und *Z*-Isomeren der α -*N*-Benzoylaminocrotonsäure, III und IV, mit dem Katalysator $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/(-)$ -Diop. Die optische Induktion fällt von 42.3 über 32.3 auf 25.7% e.e. ab, wenn man vom reinen *E*-Isomeren III zu *E/Z*-Isomeregemischen III/IV von 8/1 und 2.1/1 übergeht.

E/Z-Isomeregemische III/IV von 3.7/1 und 3.1/1 werden von verschiedenen Katalysatoren mit optischen Induktionen zwischen 25 und 55% e.e. hydriert, wobei sich Prophos als bester Ligand erweist. Mit $\text{CpMn}(\text{CO})_2\text{diop}$ werden nur 4% e.e. erzielt (Tabelle 3).

Da Acetyl-derivate häufig mit höherer Stereoselektivität hydriert werden als die entsprechenden Benzoyl-derivate [28], wurde auch (*Z*)- α -*N*-Acetylaminocrotonsäure (V), isomerenrein in der *Z*-Form zugänglich [19], in die Untersuchungen einbezogen. Tatsächlich ergab V die mit Abstand besten optischen Induktionen aller in dieser Arbeit getesteten Substrate. Mit Diop- und $\text{CpMn}(\text{CO})_2\text{diop}$ -haltigen Katalysatoren wurden 68.8 und 53.2% e.e. erreicht. Für die Liganden Prophos und Norphos stiegen die Induktionen sogar auf 85.9 und 91.4% (Tabelle 4). Während für die Liganden Norphos und Prophos bei der Hydrierung von V 15–20 h zur vollständigen Hydrierung ausreichten, benötigten Diop und $\text{CpMn}(\text{CO})_2\text{diop}$ über 50 h zur quantitativen Hydrierung.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Scott et al. [11] lässt sich mit Hilfe von Deuterierungsexperimenten nachweisen, dass die Isomerisierung des *Z*-Esters I zum *E*-Ester II während der Hydrierung weniger als 5% beträgt [15]. Im Gegensatz dazu findet bei der Hydrierung des *E*-Esters II eine teilweise Isomerisierung zur *Z*-Form I statt [15]. Das bedeutet, dass bei der Hydrierung von II auch das sich bildende I ins Hydrierprodukt überführt wird. Dabei ist zu beachten, dass das *Z*-Isomere I mit den meisten Katalysatorsystemen schneller reagiert als das *E*-Isomere II.

Experimenteller Teil

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden absolutiert und mit Wasserstoff gesättigt. Der Prokatalysator $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ [28] sowie die Phosphine Diop [9], Norphos [24] und $\text{CpMn}(\text{CO})_2\text{diop}$ [26] wurden nach Literaturverfahren hergestellt. (+)-Prophos, (-)-Chiraphos und (-)-BPPFA waren kommerzielle Produkte. Die Substrate I–V wurden aus Threonin bzw. α -Ketobuttersäure nach Literaturmethoden [18] bzw. [19] erhalten.

Hydrierung der Säuren III–V

Aus 10 mg $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und der entsprechenden Menge Ligand (Tabellen 1–4) wird der Katalysator in 10 ml Methanol vorgebildet, bevor das Substrat (etwa 300 mg) in 10 ml Methanol zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur unter ca. 1.1 bar H_2 -Druck die in den Tabellen 1–4 angegebenen Zeiten gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 2.5 ml 1 *N* NaOH gelöst. Es wird filtriert. Das Filtrat wird mit 2.6 ml 1 *N* HCl angesäuert und dreimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Abziehen des Lösungsmittels ergibt ein

weisses Produkt, das $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch auf Vollständigkeit der Hydrierung und polarimetrisch auf optische Induktion vermessen wird.

Hydrierung der Ester I und II

Die Hydrierung wird wie bei den Säuren III–V beschrieben durchgeführt. Bei der Aufarbeitung wird der nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand in 1 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und an einer mit Petrolether gefüllten SiO_2 -Säule (d 2.5 cm, l 8 cm) chromatographiert. Die Elution erfolgt mit Ether, nur bei den $\text{CpMn}(\text{CO})_2$ -diop-Ansätzen wird Petrolether/Ether (1/1) verwendet. Die ersten 250 ml Eluat enthalten das Hydrierprodukt, das wie oben beschrieben auf Vollständigkeit der Hydrierung und optische Induktion untersucht wird.

Die angegebenen optischen Induktionen wurden durch Vergleich der spezifischen Drehwerte der Hydrierprodukte mit folgenden Literaturdrehwerten ermittelt: (*S*)-(-)-*N*-Benzoylaminobuttersäuremethylester: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 25.96^\circ$ (c 2.03; MeOH) [29]; (*S*)-(-)-*N*-Acetylaminobuttersäure: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} - 40.2^\circ$ (c 1.5; H_2O) [30]; (*R*)-(-)-*N*-Benzoylaminobuttersäure: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 31.6^\circ$ (c 2; 0.1 *N* NaOH) [20].

Dank

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

Literatur

- 1 H. Brunner, R. Becker und S. Gauder, *Organometallics*, im Druck.
- 2 L. Markó und J. Bakos, in R. Ugo (Hrsg.), *Aspects of Homogeneous Catalysis*, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, 1981, S. 145.
- 3 V. Caplar, G. Comisso und V. Sunjic, *Synthesis*, (1981) 85.
- 4 R.E. Merrill, *Chem. Technol.*, (1981) 118.
- 5 H.B. Kagan, in G. Wilkinson, F.G.A. Stone und E.W. Abel (Hrsg.), *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1982, S. 463.
- 6 J.D. Morrison (Hrsg.), *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Orlando, Florida, 1985, Vol. 5.
- 7 M.D. Fryzuk und B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978) 5491.
- 8 M.D. Fryzuk und B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 6262.
- 9 H.B. Kagan und T.P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 6429.
- 10 E.D. Vineyard, W.S. Knowles, M.J. Sabacky, G.L. Bachmann und D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 5946.
- 11 J.W. Scott, D.D. Keith, G. Nix Jr., D.R. Parrish, S. Remington, G.P. Roth, J.M. Townsend, D. Valentine Jr. und R. Yang, *J. Org. Chem.*, 46 (1981) 5086.
- 12 B. Singh, Deutsches Patent, Offenlegungsschrift 2800461, 1978.
- 13 A. Kleemann und J. Engel, *Pharmazeutische Wirkstoffe*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1982.
- 14 R.G. Wilkinson, R.G. Shephard, J.P. Thomas und G. Baughn, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 2212.
- 15 A. Knott, Dissertation, Universität Regensburg 1985.
- 16 E. Thalhammer, Zulassungsarbeit, Universität Regensburg 1985.
- 17 M. Kunz, Dissertation, Universität Regensburg 1986.
- 18 A. Srinivasan, R.W. Stephenson und R.K. Olsen, *J. Org. Chem.*, 42 (1977) 2256.
- 19 M.P. Paradisi und G.P. Zecchini, *Tetrahedron*, 33 (1977) 1729.
- 20 M. Eckstein und M. Cegla, *Pol. J. Chem.*, 55 (1981) 2205.
- 21 G. Erhardt und H. Ruschig, *Arzneimittel*, Verlag Chemie, Weinheim, 1972, Bd. 4.
- 22 A. Srinivasan, K.D. Richards und R. Olsen, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 891.
- 23 L. Somekh und A. Shauzer, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 907.

- 24 H. Brunner und W. Pieronczyk, *Angew. Chem.*, 91 (1979) 655; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 18 (1979) 620.
- 25 T. Hayashi, T. Mise, S. Mitachi, K. Yamamoto und M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 1133.
- 26 H. Brunner und A. Knott, *Z. Naturforsch. B*, 40 (1985) 1243.
- 27 H. Brunner, B. Schönhammer, B. Schönhammer und C. Steinberger, *Chem. Ber.*, 116 (1983) 3529.
- 28 G. Giordano und R.H. Crabtree, *Inorg. Synth.*, 19 (1979) 218.
- 29 Y. Urabe, M. Miyoshi und K. Matsumoto, *Agr. Biol. Chem.*, 39 (1975) 1085.
- 30 W. Kirmse, A. Engelmann und J. Heese, *Chem. Ber.*, 106 (1973) 3073.