

Journal of Organometallic Chemistry, 384 (1990) 223–241
 Elsevier Sequoia S.A., Lausanne – Printed in The Netherlands
 JOM 20455

Asymmetrische Katalysen

L*. Heterogene enantioselektive Hydrierungen mit immobilisierten Rhodium(I)-Komplexen

Henri Brunner *, Ernst Bielmeier

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

und Jürgen Wiehl

W.C. Heraeus GmbH, Unternehmensbereich Chemie, Heraeusstrasse 12-14, D-6450 Hanau 1 (B.R.D.)
 (Eingegangen den 14. September 1989)

Abstract

The supports BaSO₄, cellulose, silica gel, aluminum oxide, AgCl, and charcoal are impregnated with the complexes [Rh(COD)(–)-Diop]PF₆, [Rh(COD)(–)-Norphos]PF₆ and [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆, so that they are insoluble under the reaction conditions. These catalysts hydrogenate the substrate (*Z*)- α -*N*-acetamidocinnamic acid (AAZ), dissolved in aqueous NaOH, with up to 79% ee to *N*-acetylphenylalanine (AcPhe). On repeated use of the [Rh(COD)(–)-Diop]PF₆ systems optical induction decreases, whereas it increases with the [Rh(COD)(–)-Norphos]PF₆ and [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ systems in the first re-uses. The hydrogenation activity of all the catalysts declines on repeated use. The cations of the complexes [Rh(COD)(–)-Diop]PF₆, [Rh(COD)(–)-Norphos]PF₆, and [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ are bound to the strongly acidic ion exchangers DOWEX HCR-S and DOWEX MSC-1 and to the weakly acidic ion exchangers SERDOLIT CW-18 and SERVACEL CM-32. These catalysts hydrogenate the substrate (*Z*)- α -*N*-acetamidocinnamic acid in aqueous or alcoholic solutions in optical yields of up to 87% ee. The results regarding the repeated use of the catalysts fixed on the ion exchange resins are similar to those obtained with the catalysts fixed on the other supports. *N*-Acetamidoacrylic acid (AAA) and methyl (*Z*)- α -*N*-acetamidocinnamate (AAZM) are also hydrogenated enantioselectively by the heterogeneous catalysts.

* II. Mitteilung: siehe Ref. 1.

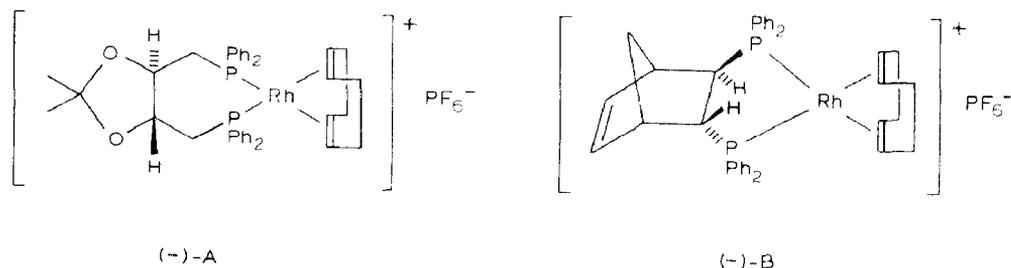
Zusammenfassung

Die Komplexe $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{PF}_6$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ werden durch Imprägnierung auf den Trägern BaSO_4 , Cellulose, Kieselgel, Aluminiumoxid, AgCl und Aktivkohle so fixiert, dass sie sich unter den Reaktionsbedingungen nicht lösen. Mit diesen Katalysatoren wird das Substrat (*Z*)- α -*N*-Acetaminozimtsäure (AAZ), gelöst in wässriger NaOH , mit bis zu 79% ee zu *N*-Acetylphenylalanin (AcPhe) hydriert. Bei mehrmaligem Einsatz der $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{PF}_6$ -Systeme fällt die optische Induktion ab, während sie mit den $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ - und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ -Systemen bei den ersten Wiederverwendungen ansteigt. Die Hydrieraktivität nimmt bei wiederholtem Einsatz aller Katalysatoren ab. Die Kationen der Komplexe $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{PF}_6$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ werden an die stark sauren Ionenaustauscher DOWEX HCR-S und DOWEX MSC-1 sowie an die schwach sauren Ionenaustauscher SERDOLIT CW-18 und SERVACEL CM-32 gebunden. Diese Katalysatoren hydrieren in wässriger oder alkoholischer Lösung AAZ mit bis zu 87% ee. Die Ergebnisse bezüglich der mehrfachen Verwendung der Katalysatoren, die an Ionenaustauscherharzen gebunden sind, sind vergleichbar mit denen der Katalysatoren, die auf den anderen Trägern fixiert sind. Auch *N*-Acetaminoacrylsäure (AAA) und (*Z*)- α -*N*-Acetaminozimtsäuremethylester (AAZM) werden mit den heterogenen Katalysatoren enantioselektiv hydriert.

Einleitung

Rhodiumkomplexe werden häufig in der homogenen enantioselektiven Katalyse eingesetzt [2–4]. Auch heterogene Katalysatoren gewinnen zunehmend an Bedeutung. Ihr Nachteil, dass sie aufgrund unterschiedlicher aktiver Zentren eine niedrigere Selektivität als homogene Katalysatoren aufweisen, wird durch die leichte und vollständige Abtrennbarkeit von den Produkten ausgeglichen.

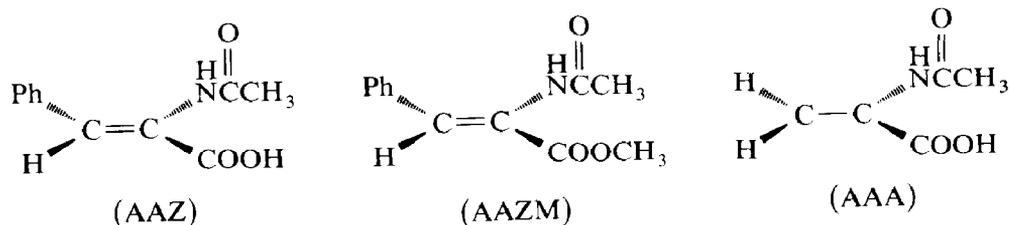
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit heterogenen enantioselektiven Hydrierungen mit Hilfe immobilisierter Rhodium(I)-Komplexe. Verwendet werden die Rhodiumkomplexe $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-DIOP}]\text{PF}_6 = (-)\text{-A}$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]\text{PF}_6 = (-)\text{-B}$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6 = (+)\text{-B}$.



Die Träger Bariumsulfat, Cellulose, Kieselgel, Aluminiumoxid, Silberchlorid und Aktivkohle werden mit den Rhodium(I)-Komplexen imprägniert. Ausserdem werden die Kationen der Rhodium(I)-Komplexe elektrostatisch an die stark sauren Sulfonsäureaustauscher DOWEX HCR-S und DOWEX MSC-1 und an die schwach sauren Carboxylataustauscher SERDOLIT CW-18 und SERVACEL CM-32 gebunden. In allen Fällen werden die Reaktionsbedingungen für die Katalysen so

gewählt, dass sich die Rhodium(I)-Komplexe im Reaktionsmedium nicht vom Träger ablösen.

Als Standardsubstrat wird (*Z*)- α -*N*-Acetaminozimtsäure (AAZ) verwendet. Für Hydrierungen mit den Ionenaustauschern wird auch (*Z*)- α -*N*-Acetaminozimtsäuremethylester (AAZM) eingesetzt. In einigen Fällen dient α -*N*-Acetaminocrylsäure (AAA) als Substrat. (*Z*)- α -*N*-Acetaminozimtsäure bzw. (*Z*)- α -*N*-Acetaminozimtsäuremethylester gehen bei der Hydrierung in *N*-Acetylphenylalanin (AcPhe) bzw. *N*-Acetylphenylalaninmethylester (AcPheM) über. α -*N*-Acetaminocrylsäure ergibt bei der Hydrierung *N*-Acetylalanin (AcAla). Standardansatz und Aufarbeitung sind im experimentellen Teil beschrieben.



Bei den Hydrierungen von AAZ mit den auf den Trägern fixierten Rhodium(I)-Komplexen in Methanol, dem für die homogene Hydrierung üblichen Lösungsmittel, lösen sich die Komplexe vom Träger ab. Dies gilt auch für Methanol/Wassergemische selbst bei geringen Methanolgehalten. Daher ist für AAZ ein Arbeiten im Lösungsmittel Wasser erforderlich. Da AAZ in Wasser sehr schwer löslich ist, wird sie in wässriger Natronlauge gelöst. Die eingesetzten Lösungen besitzen pH-Werte von 5.8–6.4. Nahezu alle aufgeführten Versuche wurden mit diesen Lösungen durchgeführt. Lediglich für die Ansätze mit dem Träger Aktivkohle, der bereits von Inoue verwendet worden ist [5], und den Ionenaustauschern, die bereits von Selke getestet worden sind [6,7], wird AAZ in Alkohol bzw. Alkohol/Wasser gelöst.

Die Ergebnisse mit den unterschiedlichen Trägersystemen sind in den Tabellen 1–8 aufgeführt. Die Numerierung ermöglicht eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Ansätzen und den Ansätzen mit mehrmals verwendeten Katalysatoren. Für den jeweils ersten Einsatz sind die Träger- und Komplexmengen sowie die Reaktionsbedingungen explizit angegeben. Die Substrate (440–1100 mg) werden in 10–20 ml des entsprechenden Lösungsmittels (für AAZ Wasser, wenn nicht anders angegeben) gelöst. Die in den Tabellen 1–8 aufgeführten Hydriergrade und optischen Induktionen stellen eine repräsentative Auswahl dar [8].

Bariumsulfat als Träger (Tab. 1)

Wie aus den 21 Versuchen in Tabelle 1, Nr. 1.1 ersichtlich ist, wird das Substrat *Z*- α -*N*-Acetaminozimtsäure im wässrigen System bei 50 °C und 25–37 bar Wasserstoffdruck vom Katalysatorsystem BaSO₄/[Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ quantitativ hydriert. Dabei entsteht (*R*)-*N*-Acetylphenylalanin mit 51–60% optischer Ausbeute. Im Verlauf mehrerer Einsätze verliert der Katalysator jedoch an Aktivität und Selektivität (Nr. 1.2–1.5). Dies äussert sich in längeren Reaktionszeiten bzw. in niedrigeren Hydriergraden. Die optische Ausbeute sinkt bei fünfmaligem Einsatz relativ rasch bis fast auf die Hälfte des Anfangswerts ab. Bei Erniedrigung der Reaktionstemperatur von 50 auf 40 °C steigt die optische Reinheit des Produkts um 5–6% ee an, jedoch ist mit dem Absenken der Reaktionstemperatur eine längere Reaktionszeit verbunden (Nr. 2.1).

Tabelle 1

Hydrierung von (*Z*)- α -*N*-Acetaminosäure mit [Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ = (-)-A, [Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ = (-)-B und [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ = (+)-B auf dem Träger *Bariumsulfat*

Nr.	Träger/ Komplex	[mg]/ [mg]	Rh/S von-bis	Reakt.-beding.			Hyd.-grad [%]	Opt.Ind. [% ee]	Zahl Vers.
				[h]	[°C]	[bar]			
1.1	BaSO ₄ / (-)-A	506–707 20–37	1/50– 1/185	19–52	50	20–37	97–100	51–60 R	21
1.2				48–72			97–100	39–53 R	7
1.3				42–49			84–100	43–50 R	4
1.4				43–72			80–100	38–45 R	4
1.5				66–72			75–93	36–39 R	2
2.1	BaSO ₄ / (-)-A	515–703 22–31	1/83– 1/116	42–48	40	30	100	60–64 R	3
3.1	BaSO ₄ / (-)-B	500–502 25	1/79– 1/122	19–48	55	30	97–98	66–67 S	2
3.2				37–41			70–73	68–69 S	2
3.3				26–48			63–68	64–65 S	2
3.4				67			79	58 S	1
3.5				67			68	60 S	1
4.1	BaSO ₄ / (-)-B	603–606 36	1/30	19–20	60	30	94–100	56–59 S	2
4.2				40–67			89–91	61–62 S	2
4.3				27–43			62–73	47–60 S	2
4.4				44–66			53–86	48–60 S	2
4.5				65			63	58 S	1
5.1	BaSO ₄ / (+)-B ^a	500–570 25–31	1/65– 1/79	23–40	60	30	85–100	63–67 R	4
5.2				38–91			73–95	66–69 R	4
5.3				27–72			38–82	61–64 R	4
5.4				67–90			79–84	60–62 R	2
5.5				65–71			72–76	59–61 R	2

^a Für einen Teil der Katalysatoren erfolge die Imprägnierung in Methanol/Benzol 1/1.

Bei der Verwendung des Katalysators BaSO₄/[Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ bzw. BaSO₄/[Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ ist auch beim ersten Einsatz vollständige Hydrierung schwieriger zu erreichen als mit dem Diop-haltigen Katalysator. Die optischen Induktionen liegen bei 55–60 °C zwischen 56 und 67% ee. Eine Erhöhung der Temperatur führt zu einem starken Abfall der optischen Ausbeute. Auffallend ist, dass die optische Reinheit des Produkts bei mehrmaliger Verwendung des Katalysators in aller Regel steigende Tendenz aufweist und nicht wie im System [Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ kontinuierlich abfällt (Nr. 2.1–5.5).

Auch die Haltbarkeit der Katalysatoren spielt eine entscheidende Rolle. Lässt man [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆-Katalysatoren 2 Monate bei Raumtemperatur liegen, so sinkt die optische Induktion von 60 auf 20% ee, ein Abfall, der durch Lagerung des Katalysators bei –20 °C unterbunden werden kann [8].

Cellulose als Träger (Tab. 2)

Die Hydrierung von AAZ mit Cellulose/[Rh(COD)(-)-Diop]Cl erfolgt bei Umsetzungsgraden von 85–95% mit optischen Induktionen bis zu 52% ee. Der

wiederholte Einsatz des Katalysators führt zu Hydriergraden von 81–85% und zu optischen Ausbeuten bis zu 30.5% ee [8]. Mit dem Katalysator Cellulose/[Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ werden ähnliche optische Induktionen erhalten, zusätzlich verläuft die Umsetzung beim ersten Einsatz des Katalysators quantitativ. Aus diesem Grunde werden für weitere Katalysen nur die PF₆-Komplexe verwendet. AAZ lässt sich mit dem Katalysator Cellulose/[Rh(COD)(-)-DIOP]PF₆ im

Tabelle 2

Hydrierung von (*Z*)- α -*N*-Acetaminosäure mit [Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ = (-)-A, [Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ = (-)-B und [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ = (+)-B auf dem Träger *Cellulose*

Nr.	Träger/ Komplex	[mg]/ [mg]	Rh/S von-bis	Reakt-beding.			Hyd.-grad [%]	Opt.Ind. [% ee]	Zahl Vers.
				[h]	[°C]	[bar]			
1.1	Cell./ (-)-A	500–602 26	1/83– 1/90	41–44	45	20	100	60–62 R	2
1.2				48–91			100	44–58 R	2
1.3				42–61			92–100	40–52 R	2
1.4				45–67			76–90	35–46 R	2
1.5				67–90			64–86	35–50 R	2
1.6				48			67	37 R	1
2.1	Cell./ (-)-A	500–602 26–34	1/54– 1/83	40–48	50	20–40	96–100	50–54 R	6
2.2				48–91			68–100	47–51 R	3
2.3				60–67			49–99	43–45 R	2
2.4				67–90			47–93	41–43 R	2
2.5				90			96	39 R	1
3.1	Cell./ (-)-A	602 34	1/54	40	60	30	100	54.7 R	1
4.1	Cell./ (-)-A ^a	505–532 19–20	1/98– 1/105	41–66	50	40	100	17–19 R	2
5.1	Cell./ (+)-B	405–608 16–29	1/49– 1/100	48–72	20	30–50	90–100	67–79 R	5
6.1	Cell./ (+)-B ^b	500–599 25–34	1/52– 1/80	26–41	60	20–30	86–100	57–66 R	6
6.2				24–91			58–83	66–68 R	4
6.3				48–70			40–70	69–74 R	3
6.4				67			42–63	68–73 R	3
6.5				90–91			62–64	65–73 R	3
7.1	Cell./ (+)-B	300 25	1/52	26	60	30	61	66 S	1
7.2				38			51	68 S	1
7.3				48			54	75 S	1
8.1	Cell./ (-)-B	598 34	1/52	48	60	20	98	52 S	1
8.2				42			60	54 S	1
8.3				66			48	45 S	1
8.4				66			52	47 S	1

^a Hydrierung von Acetaminoacrylsäure. ^b Für einen Teil der Katalysatoren erfolgte die Imprägnierung in Methanol/Benzol (1/1).

wässrigen Medium vollständig mit 50–62% ee zu (*R*)-AcPhe hydrieren. Wiederum ist nach mehrmaligem Einsatz des Katalysators eine geringe Abnahme der Aktivität und ein mässiger Abfall der Stereoselektivität des Katalysators zu verzeichnen (Tab. 2, Nr. 1.1–3.1).

Tabelle 3

Hydrierung von (*Z*)- α -*N*-Acetaminosäure mit [Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ = (-)-A, [Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ = (-)-B und [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ = (+)-B auf dem Träger *Kieselgel*

Nr.	Träger/ Komplex	[mg]/ [mg]	Rh/S von-bis	Reakt.-beding.			Hyd.-grad [%]	Opt.Ind. [% ee]	Zahl Vers.
				[h]	[°C]	[bar]			
1.1	SiO ₂ / (-)-A	474–504 25–26	1/85– 1/87	44	45	20–25	100	60–69 <i>R</i>	4
1.2				91–95			100	59–64 <i>R</i>	2
1.3				42–52			90–100	49 <i>R</i>	2
1.4				40–45			83–100	47–51 <i>R</i>	2
1.5				67–69			82–100	46–48 <i>R</i>	2
1.6				48–66			100	40 <i>R</i>	1
1.7				91			100	33 <i>R</i>	1
2.1	SiO ₂ / (-)-A	500–504 27–30	1/69– 1/115	21–38	50	20–40	100	60–66 <i>R</i>	5
2.2				24–44			88–100	46–57 <i>R</i>	5
2.3				67–74			100	43–52 <i>R</i>	5
2.4				27–89			72–100	39–52 <i>R</i>	4
2.5				41–68			69–100	32–40 <i>R</i>	4
2.6				68			100	26–34 <i>R</i>	4
3.1	SiO ₂ / (-)-B	501–507 21–27	1/85– 1/140	38	50	40	76–88	51–59 <i>S</i>	2
3.2				43–45			31–33	58–64 <i>S</i>	2
3.3				74			69–92	72 <i>S</i>	2
3.4				87–88			91–92	72–76 <i>S</i>	2
4.1	SiO ₂ / (-)-B ^a	718 27.5	1/73	25	50	30	100	68.2 <i>S</i>	1
4.2				43			88	63.3 <i>S</i>	1
4.3				67			91	60.1 <i>S</i>	1
4.4				50			61	63.9 <i>S</i>	1
4.5				159			96	64.1 <i>S</i>	1
5.1	SiO ₂ / (+)-B	500–503 28–30	1/66– 1/80	23–26	50	30	96–100	66 <i>R</i>	2
5.2				36–40			80–82	73–74 <i>R</i>	2
5.3				58–67			82–85	74–75 <i>R</i>	2
5.4				44–48			67–73	68–70 <i>R</i>	2
5.5				48			62–65	66–67 <i>R</i>	2
5.6				68–70			60–62	61–63 <i>R</i>	2
6.1	SiO ₂ / (+)-B	500 25–28	1/73– 1/80	23	60	30	96–100	59–62 <i>R</i>	2
6.2				39–40			88–92	61–67 <i>R</i>	2
6.3				67			93–95	66–70 <i>R</i>	2
6.4				48			81	63–64 <i>R</i>	2
6.5				68			74–77	59–62 <i>R</i>	2

^a Die Imprägnierung erfolgte in Methanol/Benzol (1/1).

Bei Hydrierung von α -*N*-Acetaminoacrylsäure mit dem Katalysatorsystem Cellulose/[Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ wird bei vollständigem Umsatz (*R*)-Acetylalanin mit einer optischen Reinheit von 17 bis 19% ee isoliert (Nr. 4.1).

Was bereits bei den Systemen BaSO₄/[Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ bzw. BaSO₄/[Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ zu beobachten ist, trifft in gleicher Weise auf die Katalysatoren Cellulose/[Rh-(COD)(-)-Norphos]PF₆ und Cellulose/[Rh-(COD)(+)-Norphos]PF₆ zu. Auch hier kann beim ersten Einsatz nur in einigen Fällen vollständiger Umsatz erreicht werden, die optischen Ausbeuten nehmen bei mehrmaliger Verwendung des Katalysators bis auf etwa 75% ee zu (Nr. 5.1–8.4).

Um zu prüfen, ob der chirale Träger Cellulose einen Einfluss auf die Enantioselectivität der Reaktion ausübt, werden Katalysatoren mit den Enantiomeren (-)-Norphos und (+)-Norphos unter gleichen Bedingungen eingesetzt. Die dabei gebildeten Diastereomeren Cellulose/[Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ und Cellulose/[Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ sollten die Hydrierung von AAZ mit unterschiedlichen optischen Ausbeuten katalysieren. Wie aus Tabelle 2, Nr. 5–8 erkennbar ist, lässt sich ein derartiger Effekt jedoch nicht nachweisen.

Kieselgel als Träger (Tab. 3)

Als Träger findet Kieselgel der Fa. Heraeus (Type Aa 10/6) Verwendung. Es wird bei 120 °C im Ölpumpenvakuum 24 h entgast und anschliessend unter Stickstoff aufbewahrt.

Auch bei mehrfacher Verwendung des Katalysators Kieselgel/[Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ ist eine vollständige Hydrierung des Substrats AAZ zu (*R*)-AcPhe zu erzielen. Die beim ersten Einsatz des Katalysators erreichte optische Reinheit von 60–69% ee fällt jedoch – analog zu den bereits vorgestellten Systemen Bariumsulfat und Cellulose – im Verlauf mehrerer Einsätze des Katalysators kontinuierlich ab (Tab. 3, Nr. 1.1–2.6).

Auch mit Kieselgel als Träger kann man mit den immobilisierten Komplexen [Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ und [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ nur in Ausnahmefällen vollständige Hydrierung erreichen. Wie bei allen bisherigen Systemen steigt die optische Induktion bis zum dritten bzw. vierten Einsatz des Katalysators um bis zu 20% ee an. Parallel dazu fällt jedoch die Hydrieraktivität des Katalysators ab (Nr. 3.1–6.5). Bereits nach einmaliger Verwendung ist eine Farbänderung des Katalysators von gelb nach schwach grün zu beobachten.

Aluminiumoxid als Träger (Tab. 4)

Aluminiumoxid der Fa. Heraeus (Type Ba 60/2) wird bei 120 °C im Ölpumpenvakuum 24 h entgast, mit Stickstoff beladen und als Träger für die Komplexe [Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ sowie [Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ bzw. [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ eingesetzt.

Das System Aluminiumoxid/[Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ verhält sich ähnlich dem System Kieselgel/[Rh(COD)(-)-Diop]PF₆. Auch hier ist eine vollständige Hydrierung bei mehrmaligem Einsatz des Katalysators zu erreichen. Die zu erzielenden optischen Ausbeuten liegen mit Werten von 55–65% ee etwas unter denen des entsprechenden Systems mit Kieselgel und fallen bei mehrmaliger Verwendung des Katalysators auch etwas schneller ab (Tab. 4, Nr. 1.1–2.5).

Mit den Systemen Aluminiumoxid/[Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ und Aluminiumoxid/[Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ können zwar relativ hohe Hydriergrade erzielt

Tabelle 4

Hydrierung von (*Z*)- α -*N*-Acetaminosäure mit [Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ = (-)-A, [Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ = (-)-B und [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ = (+)-B auf dem Träger *Aluminiumoxid*

Nr.	Träger/ Komplex	[mg]/ [mg]	Rh/S von-bis	Reakt.-beding.			Hyd.-grad [%]	Opt.Ind. [% ee]	Zahl Vers.
				[h]	[°C]	[bar]			
1.1	Al ₂ O ₃ / (-)-A	474-502 25-30	1/71- 1/89	22-44	45	20-30	97-100	59-65 <i>R</i>	4
1.2				46-69			97-100	52-54 <i>R</i>	3
1.3				42-52			100	35-49 <i>R</i>	3
1.4				40-48			89-100	27-36 <i>R</i>	3
1.5				52-69			100	19-25 <i>R</i>	3
1.6				66			93	28 <i>R</i>	1
2.1	Al ₂ O ₃ / (-)-A	500-616 34-36	1/52- 1/77	20-22	50	20-30	100	56-61 <i>R</i>	2
2.2				40-46			100	44-51 <i>R</i>	2
2.3				27-41			100	32-40 <i>R</i>	2
2.4				48-66			100	27-34 <i>R</i>	2
2.5				46-52			95-97	20-24 <i>R</i>	2
3.1	Al ₂ O ₃ / (-)-B ^a	511 22.2	1/139	40	45	30	91.5	37.8 <i>S</i>	1
3.2				46			78.4	49.2 <i>S</i>	1
3.3				69			76.5	46.8 <i>S</i>	1
4.1	Al ₂ O ₃ / (-)-B	500-610 22-37	1/51- 1/139	22-24	50	20-30	100	34-36 <i>S</i>	3
4.2				41			98-100	31-32 <i>S</i>	2
4.3				26-28			61-70	28-30 <i>S</i>	2
4.4				66			89-96	30-35 <i>S</i>	2
4.5				46			69-85	21-26 <i>S</i>	2
5.1	Al ₂ O ₃ / (+)-B	500-502 25	1/80	21	50	20	100	34-35 <i>R</i>	3
5.2				45			91-100	32-33 <i>R</i>	3
5.3				47			96-98	32-33 <i>R</i>	3
5.4				49			94-96	30-31 <i>R</i>	3
5.5				67			95-97	26-28 <i>R</i>	3

werden, die optischen Ausbeuten erreichen jedoch im Vergleich zu den bisher vorgestellten Systemen nur mässige Werte. So beobachtet man eine optische Induktion von etwa 35% ee, die bei mehrmaligem Einsatz des Katalysators nur wenig absinkt (Nr. 3.1-5.5).

Silberchlorid als Träger

Am Träger *Silberchlorid* sollte untersucht werden, ob zusätzliche kooperative Effekte durch das Silber auftreten. Das Silberchlorid wird nach Fällung mit verdünnter Salzsäure aus einer Silbernitratlösung mit Wasser und Methanol gewaschen, am Ölpumpenvakuum getrocknet und unter Lichtausschluss aufbewahrt, bevor es mit dem Katalysator imprägniert wird.

Charakteristisch für die Hydrierungen mit Silberchlorid als Träger ist die Abscheidung eines Metallspiegels im Autoklaveneinsatz und die Schwarzfärbung des eingesetzten Silberchlorids. Aus Vergleichsansätzen ohne Rhodiumkomplexe, bei

denen diese Effekte nicht auftreten, kann man schliessen, dass die Reduktion des Trägers durch die Rhodiumkomplexe katalysiert wird.

Mit dem System $\text{AgCl}/[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ wird bei der Hydrierung von AAZ im wässrigen Medium in einem Fall ein Hydriergrad von 13% erzielt. Die dabei beobachtete optische Ausbeute beträgt 34.2% ee. Ansonsten erweist sich dieses System bei der Hydrierung als inaktiv [8]. Mit dem Katalysator $\text{AgCl}/[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{PF}_6$ gelingt es, AAZ mit Hydriergraden bis zu 70% und einer optischen Reinheit bis zu 46% ee umzusetzen. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der Träger Silberchlorid für die enantioselektive Hydrierung weniger geeignet ist als die in den Tabellen 1–4 beschriebenen Träger.

Aktivkohle als Träger (Tab. 5)

In der Literatur ist Aktivkohle als Träger für enantioselektive Hydrierkatalysatoren bereits beschrieben [5]. Die optischen Induktionen können dabei durch Vorbehandlung des Trägers mit wässrigen Lösungen von Metallacetaten (z.B. Na -, Cu^{II} -, Cr^{III} -acetat) und Triethylamin beträchtlich beeinflusst werden. Re-

Tabelle 5

Hydrierung von (*Z*)- α -*N*-Acetaminosäure mit $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(-)\text{-Diop} = (-)\text{-A}$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6 = (+)\text{-B}$ auf dem Träger *Aktivkohle* (Vorbehandlung der Aktivkohle mit je 40 ml 0.3%iger NaAc- und 5%iger NEt_3 -Lösung)

Nr.	Träger/ Komplex	[mg]/ [mg]	Rh/S von–bis	Reakt.-beding.			Hyd.-grad [%]	Opt.Ind. [% ee]	Zahl Vers.
				[h]	[°C]	[bar]			
1.1	A-Kohle (-)-A ^b	400 ^a	1/217– 1/730	15–16	50	20	100	58–62 R	3
1.2				16–18			85–100	48–61 R	3
1.3				16			100	39 R	1
2.1	A-Kohle/ (-)-A ^{b,c}	400 ^a	1/154	18	20	30	100	46.4 R	1
2.2				19			100	46.2 R	1
3.1	A-Kohle/ (+)-B ^b	400 24	1/78	67	20	30	100	62 R	1
3.2				67			100	54.7 R	1
4.1	A-Kohle/ (+)-B ^b	400 18	1/110	67	60	25	100	63.2 R	1
4.2				67			100	58.8 R	1
5.1	A-Kohle/ (+)-B ^{b,d}	400 19.2	1/175	51	60	30	100	67 R	1
6.1	A-Kohle/ (+)-B ^b	400 18.5	1/193	24	80	30	100	62 R	1
7.1	A-Kohle/ (+)-B	400 15–17	1/80– 1/109	21–24	50	35	100	32–33 R	2
7.2				26–27			100	19–29 R	2

^a 0.01 mMol $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, 0.022 mMol $(-)\text{-Diop}$. ^b Lösungsmittel Ethanol/Wasser (1/1). ^c Statt Na-acetat wurde Cu^{II} -acetat verwendet. ^d Vorbehandlung der Aktivkohle mit $(-)\text{-Phenylethylamin}$ anstelle von NEt_3 .

aktionsmedium ist ein Gemisch Ethanol/Wasser (1/1). Die Hydrierungen mit dem "in situ"-Katalysator $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(-)\text{-Diop}$ auf Aktivkohle bestätigen die in der Literatur angegebenen optischen Induktionen. Bei jeweils vollständiger Umsetzung werden bei der Hydrierung von AAZ 58–62% ee erreicht. Auch bei mehrmaligem Einsatz des Katalysators fällt die optische Ausbeute bei weiterhin vollständiger Hydrierung nur in geringem Masse ab (Tab. 5, Nr. 1.1–2.2).

Mit dem $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ -Katalysator werden bei Vorbehandlung der Aktivkohle mit Natriumacetat und Triethylamin optische Induktionen bis 63% ee erzielt (Nr. 3.1–4.2). Bei Verwendung von optisch aktivem $(-)\text{-Phenylethylamin}$ anstatt Triethylamin steigt die optische Ausbeute um 4% ee an (Nr. 5.1).

Bei der Hydrierung von AAZ mit den Komplexen $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{Cl}$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{PF}_6$ in der rein wässrigen Phase wird zwar stets eine vollständige Umsetzung beobachtet, jedoch ist keine optische Induktion feststellbar [8]. Im

Tabelle 6

Hydrierung von $(Z)\text{-}\alpha\text{-N-Acetaminosäure}$ mit $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+ = (-)\text{-A}$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+ = (-)\text{-B}$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+ = (+)\text{-B}$ auf dem Träger *DOWEX HCR-S*

Nr.	Träger/ Komplex	[g]/ [mg]	Rh/S von-bis	Reakt.-beding.			Hyd.-grad [%]	Opt.Ind. [% ee]	Zahl Vers.
				[h]	[°C]	[bar]			
1.1	HCR-S/ $(-)\text{-A}$	1.5–2.6 25–28	1/75– 1/85	20–27	50	20	100	14–15 R	4
1.2				26–28			100	32–34 R	4
1.3				38–48			100	38–41 R	4
1.4				27–28			100	43–49 R	4
1.5				36–39			100	45–47 R	4
2.1	HCR-S/ $(-)\text{-A}^a$	1.5–2 30–32	1/65– 1/82	28–32	50	30	100	55–57 R	2
2.2				56–63			91–95	45–52 R	2
3.1	HCR-S/ $(-)\text{-A}^b$	2.3–2.7 26–28	1/112– 1/120	30–32	50	20	98–100	65 R	2
4.1	HCR-S/ $(-)\text{-A}^c$	1.5 24.5	1/84	21–23	50	20	44–52	12–13 R	2
5.1	HCR-S/ $(-)\text{-B}$	1.5 25	1/80– 1/81	41–42	50	20	100	66–68 S	4
5.2				46			92–95	63–65 S	4
5.3				58			86–90	65–68 S	4
5.4				48–49			69–82	54–66 S	4
5.5				48–52			57–67	57–61 S	4
6.1	HCR-S/ $(+)\text{-B}$	1 29.8	1/100	47	50	20	100	62.6 R	1
6.2				91			100	66.1 R	1
6.3				48			65	56.7 R	1
6.4				117			85	63.2 R	1
7.1	HCR-S/ $(+)\text{-B}^d$	2.1–2.5 28–30	1.90– 1/100	30–32	50	20	95–97	80–81 R	2

^a Ionenaustausch über die Na^+ -Form. ^b Ionenaustausch über die Na^+ -Form, Lösungsmittel MeOH/ H_2O (1/1). ^c Edukt AAZM, Lösungsmittel MeOH. ^d Lösungsmittel MeOH/ H_2O (1/1).

Gegensatz hierzu zeigt der Komplex $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ bei den Hydrierungen von AAZ im wässrigen Medium mässige Selektivität. AcPhe kann mit einer optischen Reinheit von 32-33% ee isoliert werden (Tab. 5, Nr. 7.1).

DOWEX HCR-S als Träger (Tab. 6)

Die stark sauren Sulfonsäureaustauscher DOWEX HCR-S und DOWEX MSC-1 werden von der Fa. Serva in der Na^+ -Form bezogen. Der Austausch der Komplexkationen mit den Gegenionen des Ionenaustauschers erfolgt in der Regel über die protonierte Form des Austauschers.

Bei der Hydrierung von AAZ im wässrigen Medium mit dem auf DOWEX HCR-S fixierten Komplexkation $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+$ wird das Produkt AcPhe beim ersten Einsatz mit einer optischen Reinheit von nur ca. 15% ee isoliert, wenn der Ionenaustausch über die protonierte Form erfolgt. Nach mehrmaligem Einsatz des Katalysators steigt die optische Ausbeute des Produkts bis auf 46% ee an, ohne dass dabei die Hydrieraktivität des Katalysators nachlässt (Tab. 6, Nr. 1.1–1.5). Bei Ionenaustausch über die Na^+ -Form beträgt die optische Reinheit des Produkts nach Hydrierung in wässriger Natronlauge 55–57% ee. Sie steigt bei Verwendung von Methanol/Wasser (1/1) als Reaktionsmedium auf 65% ee an (Nr. 2.1–3.1).

Die optische Ausbeute von AcPheM bei der Hydrierung von AAZM in Methanol liegt bei 12% ee (Nr. 4.1) und fällt im Verlauf mehrerer Einsätze des Katalysators wie der Hydriergrad ab [8].

Bei Verwendung der Systeme DOWEX HCR-S/ $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+$ bzw. DOWEX HCR-S/ $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+$ im wässrigen Medium konnten bei der Hydrierung von AAZ optische Ausbeuten von 63–68% ee erzielt werden. Die Hydrierungen laufen nur beim ersten Einsatz des Katalysators vollständig ab. Analog zu den bisher beschriebenen Systemen, die Norphos als Liganden enthalten, steigt auch hier die optische Reinheit des Produkts bei mehrmaligem Einsatz etwas an (Nr. 5.1–6.4). Bei der Hydrierung von AAZ im Lösungsmittelgemisch Methanol/Wasser (1/1) erhält man das Produkt AcPhe mit 80–81% optischer Ausbeute (Nr. 7.1).

DOWEX MSC-1 als Träger (Tab. 7)

Als zweiter stark saurer Ionenaustauscher wurde DOWEX MSC-1, ein makroporöser, hochvernetzter Austauscher der Fa. Serva verwendet, der auch für den Einsatz in nichtwässrigen Medien geeignet ist.

Mit dem Katalysator DOWEX MSC-1/ $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+$ lassen sich bei der Hydrierung von AAZ in Wasser optische Ausbeuten um 27% ee erzielen. Bemerkenswert ist der Anstieg der optischen Induktion bei gleichzeitig vollständiger Hydrierung bei wiederholter Verwendung des Katalysators (Tab. 7, Nr. 1.1–2.3).

Führt man den Ionenaustausch des Komplexkations mit dem Ionenaustauscher in der Na^+ -Form durch, so werden bei der Hydrierung von AAZ in Methanol durchschnittlich 75% ee erzielt (Nr. 3.1). Die Verwendung von Methanol als Lösungsmittel führt nicht zu einer Ablösung des Komplexes vom Träger.

Die Hydrierung von AAZM verläuft bei mehrfachem Katalysatoreinsatz mit 14.2–8.8% ee optischer Ausbeute, jedoch unter vollständigem Umsatz (Nr. 4.1–4.4).

Die Fixierung der komplexen Kationen $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+$ auf dem Ionenaustauscher DOWEX MSC-1 gelingt nur bei Verwendung des Austauschers in der protonierten Form zufriedenstellend.

Tabelle 7

Hydrierung von (Z)- α -N-Acetaminosäure mit $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+ = (-)\text{-A}$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+ = (-)\text{-B}$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+ = (+)\text{-B}$ auf dem Träger *DOWEX MSC-1*

Nr.	Träger Komplex	[g]/ [mg]	Rh/S von-bis	Reakt.-beding.			Hyd.-grad [%]	Opt.Ind. [% ee]	Zahl Vers.
				[h]	[°C]	[bar]			
1.1	MSC-1/ (-)-A	1.8-2.5 24-25	1/79- 1/85	21-27	50	20	97-100	26-28 R	4
1.2				40-42			100	26-28 R	3
1.3				47-48			100	40-43 R	3
1.4				45-50			100	51-56 R	3
1.5				48-49			100	55-60 R	3
2.1	MSC-1/ (-)-A	1.6 29.2	1/117	19	60	30	100	23.3 R	1
2.2				25			100	29.5 R	1
2.3				23			100	46.8 R	1
3.1	MSC-1/ (-)-A ^a	1-2.4 20-30	1/104- 1/154	23-23	50	20	100	75 R	2
4.1				MSC-1/ (-)-A ^d	1.8 24.5	1/88	21	50	20
4.2	40						100	11.1 R	1
4.3	69						100	9.4 R	1
4.4	47						100	8.8 R	1
5.1	MSC-1/ (-)-B	1.3-2 18-33	1/61- 1/124	21-40	50	20-25	87-100	67-69 S	4
5.2				40-43			91-98	67-79 S	4
5.3				49-70			96-100	67-76 S	4
5.4				45-65			85-100	59-70 S	3
5.5				48-67			82-95	56-61 S	3
6.1	MSC-1/ (-)-B ^b	1.5 25.7	1/78	19	50	20	100	79-81 S	2
6.2				36			100	79-82 S	2
6.3				32-36			100	75-76 S	2
7.1	MSC-1/ (-)-B ^c	2.1 21.2	1/94	20	50	20	100	87 S	2
7.2				25			100	80-83 S	2
7.3				48			100	76-79 S	2
7.4				42-49			98-100	76-78 S	2
8.1	MSC-1 (+)-B	2.4 32.3	1/74	47	50	20	100	53.7 R	1
8.2				92			100	59.8 R	1
8.3				48			42	54.1 R	1
8.4				118			66	60.1 R	1
9.1	MSC-1/ (+)-B ^d	1.5 25.3	1/77	21	50	20	100	72-74 R	2
9.2				23			100	66-68 R	2

^a Ionenaustausch über die Na⁺-Form, Lösungsmittel MeOH. ^b Lösungsmittel MeOH/H₂O (2/1).

^c Lösungsmittel MeOH, Produkt AcPheM. ^d Edukt AAZM, Lösungsmittel MeOH.

Während der Austausch mit der protonierten Form durch Verschwinden der gelben Komplexfarbe aus der Lösung optisch zu verfolgen ist, bleibt beim Austausch mit der Na^+ -Form die Intensität der gelben Lösung weitgehend erhalten, was für einen unvollständigen Austausch spricht. Bei der Hydrierung von AAZ mit über die Na^+ -Form dargestellten Katalysatoren ist praktisch kein Umsatz zu erzielen [8].

Die bei der Hydrierung von AAZ erhaltenen optischen Ausbeuten liegen wie auch bei DOWEX HCR-S bei 68% ee, allerdings ist der Anstieg um bis zu 10% ee im Verlauf mehrerer Einsätze des Katalysators etwas steiler (Nr. 5.1–5.5). Parallel dazu ist die Hydrieraktivität des DOWEX MSC-1-Systems über mehrere Einsätze hinweg höher als die des DOWEX HCR-S-Systems. Mit einem Lösungsmittelgemisch Methanol/Wasser (2/1) werden ca. 80% ee im Produkt AcPhe erreicht (Nr. 6.1–6.3).

Bei Verwendung von reinem Methanol als Lösungsmittel isoliert man nach der Hydrierung von AAZ nicht AcPhe, sondern AcPheM mit einer optischen Reinheit von 87% ee, wenn der Ionenaustauscher zum Austausch in die protonierte Form überführt wurde (Nr. 7.1–7.4).

Die Hydrierung von AAZM in Methanol liefert das Produkt bei vollständigem Umsatz mit 72–74% ee und bei wiederholter Verwendung des Katalysators mit 66–68% ee (Nr. 8.1–8.2). Diese Befunde lassen die Folgerung zu, dass die Hydrierung von AAZ in Methanol schneller abläuft als die Veresterung.

SERDOLIT CW-18 und SERVACEL CM-32 als Träger (Tab. 8)

Als schwach saurer Ionenaustauscher bindet SERDOLIT CW-18 Protonen sehr stark. Deshalb wird der Austausch der Komplexkationen $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+$ sowie $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+$ mit der Na^+ -Form des Austauschers vorgenommen. Im Gegensatz zu den stark sauren Ionenaustauschern, bei denen das Ende des Austauschvorgangs durch das Verschwinden der gelben Komplexfarbe aus der Lösung angezeigt wird, gelingt bei dem schwach sauren Austauscher SERDOLIT CW-18 der Austausch nicht quantitativ. Nach dem Ionenaustausch haben die Lösungen noch einen leicht gelben Farbton.

AAZ wird im wässrigen Medium vom Katalysator SERDOLIT CW-18/ $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+$ mit optischen Ausbeuten von 42–48% ee hydriert. Die Hydrierung läuft relativ langsam ab; es können lediglich Umsätze von 46 bis 87.5% erreicht werden. Bei mehrmaliger Verwendung des Katalysators fallen sowohl die optische Ausbeute, nach kurzem Anstieg um 10% ee, als auch der Hydriergrad (Tab. 8, Nr. 1.1–2.4). Führt man die Hydrierung von AAZ in Methanol durch, erhält man das Produkte AcPhe mit einer optischen Reinheit von 60–61% ee (Nr. 3.1).

Mit dem Katalysator SERDOLIT CW-18/ $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+$ verläuft die Hydrierung von AAZ in wässriger Natronlauge nicht vollständig. Die zu erzielenden optischen Ausbeuten sind mit 16–21% ee gering und steigen bei wiederholtem Einsatz des Katalysators bis auf höchstens 38% ee an (Nr. 4.1–5.3). Die Durchführung der Hydrierung in Ethanol liefert ein Produkt, das bei vollständiger Hydrierung eine optische Reinheit von 40–45% ee besitzt. Jedoch sinken bei nochmaliger Verwendung des Katalysators sowohl der Hydriergrad als auch die optische Ausbeute um je ca. 10% ab (Nr. 6.1–7.2).

Die Fixierung der Komplexkationen $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+$ auf SERVACEL CM-32 (Carboxymethylcellulose) erfolgt über die protonierte Form des Austauschers. Eine Überführung in die Na^+ -Form erweist sich als

Tabelle 8

Hydrierung von (*Z*)- α -*N*-Acetaminosäure mit $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+ = (-)\text{-A}$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+ = (-)\text{-B}$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+ = (+)\text{-B}$ auf den Trägern *SERDOLIT CW-18* und *SERVACEL CM-32*

Nr.	Träger Komplex	[g]/ [mg]	Rh/S von-bis	Reakt.-beding.			Hyd.-grad [%]	Opt.Ind. [% ee]	Zahl Vers.
				[h]	[°C]	[bar]			
1.1	CW-18/ (-)-A	1.2 30-33	1/84- 1/99	23-48	50	25	46-75	46-48 R	2
1.2				45-49			47-53	58-60 R	2
1.3				50-67			64-69	42-45 R	2
1.4				45-67			51-56	24-30 R	2
2.1	CW-18/ (-)-A	1.2 29.9	1/85	46	60	25	87.5	42.3 R	1
2.2				48			73.1	53.1 R	1
2.3				63			79.3	37.2 R	1
2.4				65			71.8	22.5 R	1
3.1	CW-18/ (-)-A ^a	1-1.2 29-30	1/105- 1/107	24-25	50	15	85-92	60-61 R	2
4.1	CW-18/ (-)-B	1 29.8	1/100	39	45	40	87-89	19-21 S	2
4.2				66-67			66-67	36-37 S	2
4.3				64			69-79	34-38 S	2
5.1	CW-18/ (-)-B	1 28.3	1/85- 1/86	36-38	60	30	92-97	16-17 S	2
5.2				65-67			85-86	30-32 S	2
5.3				62-63			81-82	31-32 S	2
6.1	CW-18/ (+)-B ^b	1.1 30.7	1/78	23	50	20	100	45.3 R	1
6.2				27			86.3	36.3 R	1
7.1	CW-18/ (+)-B ^b	1.2 32.3	1/74	21	70	20	100	40.1 R	1
7.2				26			82.4	31 R	1
8.1	CM-32/ (-)-A ^c	1-1.5 30-34	1/57- 1/75	46	50	20-30	94-96	60-62 R	2
9.1	CM-32/ (+)-B ^b	1-1.5 30-37	1/57- 1/78	23-25	50	15-30	43-53	74-76 R	2

^a Ionenaustausch und Hydrierung in Methanol. ^b Ionenaustausch in Ethanol/Wasser (3/1), Lösungsmittel Ethanol. ^c Ionenaustausch in Methanol/Wasser (3/1), Lösungsmittel Methanol.

ungeeignet, da der Austauscher infolge seines enormen Quellvermögens in wässrigen Lösungen praktisch nicht mehr filtrierbar ist. Der Ionenaustausch wird in Ethanol/Wasser (3/1) durchgeführt. Nach dem Austausch sind zum einen die Filtrate noch stark gelb gefärbt, zum anderen bleibt der Ionenaustauscher unverändert weiss. Dies deutet auf einen geringeren Austausch der Kationen als beim System *SERDOLIT CW-18* hin.

Das Substrat AAZ wird mit den Katalysatoren *SERVACEL CM-32*/[Rh(COD)(-)-Diop]⁺ bzw. *SERVACEL CM-32*/[Rh(COD)(+)-Norphos]⁺ mit 60-62 bzw. 74-76% optischer Reinheit hydriert (Nr. 8.1-9.1). Bei wiederholten Einsätzen der Katalysatoren fallen jedoch Hydriergrad und optische Reinheit stark ab [8].

Diskussion

Für die Hydrierungen von AAZ mit $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{PF}_6$ auf den Trägern Bariumsulfat, Cellulose und Aluminiumoxid im wässrigen System liegen die Werte der optischen Induktionen in etwa auf gleichem Niveau (53–60% ee). Lediglich auf Kieselgel kann man eine etwas höhere optische Reinheit des gebildeten AcPhe erzielen (69% ee). Unter gleichen Bedingungen liefert der Träger Silberchlorid das Hydrierprodukt mit einer optischen Ausbeute von etwa 45% ee. Mit Aktivkohle wird nur racemisches AcPhe gebildet. Zum Vergleich sei aufgeführt: Der Katalysator $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(-)\text{-Diop}$ hydriert unter den Bedingungen der homogenen Katalyse das Substrat AAZ mit 82% ee [9,10].

Bei mehrmaligem Einsatz des Diop-Katalysators ist für sämtliche Träger ein kontinuierliches Absinken der optischen Induktion um etwa 20 bis 30% ee zu beobachten, wobei der Träger Aluminiumoxid die ungünstigen Werte aufweist. Betrachtet man die Hydrieraktivität der Diop-Katalysatoren, so erkennt man zum einen, dass sie im Vergleich zur homogenen Katalyse erheblich niedriger liegt, und zum anderen, dass sie bei mehrmaliger Verwendung des Katalysators absinkt. Kieselgel ist in dieser Hinsicht das beste Trägermaterial, da man nur mit dieser Trägersubstanz auch nach mehrfachem Einsatz vollständigen Umsatz erzielt.

Bei den Norphos-Komplexen spielen die unterschiedlichen Trägermaterialien eine erheblich grössere Rolle als bei den Diop-Komplexen. Die Träger Bariumsulfat, Cellulose und Kieselgel ergeben beim ersten Einsatz mit den Komplexen $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ optische Ausbeuten von 56–68% ee. Diese steigen im Verlauf weiterer Einsätze bis auf 75% ee, um anschliessend wieder leicht abzufallen. Die optischen Ausbeuten liegen nach dem vierten oder fünften Einsatz auf etwa gleichem Niveau wie bei der ersten Verwendung.

Mit Aktivkohle können zwar in der Regel Umsätze von 100% erzielt werden, die optischen Ausbeuten sind aber mit 32–33% ee relativ niedrig. Ein Wechsel des Lösungsmittels von Wasser zu Ethanol/Wasser (1/1) bewirkt einen rapiden Anstieg der optischen Induktion bis auf 67% ee.

Ein Vergleich der an denselben Träger fixierten Komplexe $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{PF}_6$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ zeigt, dass die Systeme $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]\text{PF}_6$ eine erheblich niedrigere Hydrieraktivität besitzen als $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]\text{PF}_6$.

Bei den Hydrierungen von AAZ und AAZM mit den an Ionenaustauschern gebundenen Rhodiumkomplexen $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+$ gibt es Unterschiede. Während AAZ mit den Austauschern DOWEX HCR-S, DOWEX MSC-1 und SERDOLIT CW-18 im wässrigen Medium verwendet werden kann, ist der Austauscher SERVACEL CM-32 nur in alkoholischen Lösungen einsetzbar. Die Hydrierung von AAZ mit den auf den stark sauren DOWEX-Austauschern fixierten Komplekationen $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+$, $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Norphos}]^+$ und $[\text{Rh}(\text{COD})(+)\text{-Norphos}]^+$ verläuft im Gegensatz zu den schwach sauren Austauschern in fast allen Fällen vollständig.

Bei der Hydrierung von AAZ mit dem Komplekation $[\text{Rh}(\text{COD})(-)\text{-Diop}]^+$ wird das Produkt AcPhe mit einer optischen Reinheit von 14–15% ee (DOWEX HCR-S) bzw. 26–28% ee (DOWEX MSC-1) gebildet. Die optische Ausbeute nimmt bei mehrmaligem Einsatz des Katalysators bis auf 47% ee (DOWEX HCR-S) bzw.

60% ee (DOWEX MSC-1) zu. Die Hydrierung von AAZ in Methanol/Wasser führt im Vergleich zur Hydrierung im wässrigen Medium zu einem Anstieg der optischen Ausbeute auf 65% ee (DOWEX HCR-S). Verwendet man reines Methanol, erhält man ein Produkt, das sogar eine optische Reinheit von 75% ee (DOWEX MSC-1) besitzt. Bei wiederholtem Einsatz des Katalysators fällt die optische Induktion allerdings um 10 bis 30% ee ab.

AAZM wird in Methanol von beiden Systemen DOWEX HCR-S/[Rh(COD)(-)-Diop]⁺ und DOWEX MSC-1/[Rh(COD)(-)-Diop]⁺ mit optischen Ausbeuten von 12–14% ee hydriert.

Verwendet man [Rh(COD)(-)-Norphos]⁺ bzw. [Rh(COD)(+)-Norphos]⁺ als Komplexkation, so erfolgt die Hydrierung von AAZ im wässrigen Medium für die Austauscher DOWEX HCR-S und DOWEX MSC-1 mit einer optischen Ausbeute von 62–68% ee. Die Werte bleiben bei mehrmaligem Einsatz des Katalysators konstant, lediglich der Hydriergrad sinkt etwas ab. Methanol/Wasser als Reaktionsmedium führt bei den Systemen DOWEX HCR-S/[Rh(COD)(-)-Norphos]⁺, DOWEX HCR-S/[Rh(COD)(+)-Norphos]⁺, DOWEX MSC-1/[Rh(COD)(-)-Norphos]⁺ und DOWEX MSC-1/[Rh(COD)(+)-Norphos]⁺ zu einer Erhöhung der optischen Ausbeute. Die optischen Induktionen liegen für beide Austauscher zwischen 79 und 81% ee. In reinem Methanol liefert die Hydrierung der Säure AAZ mit dem Katalysator DOWEX MSC-1/[Rh(COD)(-)-Norphos]⁺ als Produkt den Ester AcPheM mit einer optischen Reinheit von 87% ee. Bei Hydrierung von AAZM in Methanol wird AcPheM mit einer etwas geringeren optischen Ausbeute von 72–74% ee isoliert. Damit scheint für die Hydrierung von AAZ mit den fixierten Komplexkationen der Ionenaustauscher DOWEX MSC-1 etwas besser geeignet zu sein als DOWEX HCR-S.

Die schwach sauren Ionenaustauscher SERDOLIT CW-18 und SERVACEL CM-32 ergeben nur in Ausnahmefällen vollständige Hydrierung. Mit SERDOLIT CW-18/[Rh(COD)(-)-Diop]⁺ kann man bei der Hydrierung von AAZ im wässrigen Medium eine optische Ausbeute von 42–48% ee erzielen. Der wiederholte Einsatz des Katalysators führt zum Absinken der optischen Induktion um 20% ee. Ersetzt man das Reaktionsmedium Wasser durch Methanol, findet man bei relativ gutem Umsatz optische Ausbeuten von 60–61% ee. Die im wässrigen System mit den Katalysatoren SERDOLIT CW-18/[Rh(COD)(-)-Norphos]⁺ bzw. SERDOLIT CW-18/[Rh(COD)(+)-Norphos]⁺ erreichten optischen Ausbeuten liegen mit Werten von 16–21% ee recht niedrig. Setzt man als Lösungsmittel Ethanol ein, so wird das Substrat schon beim ersten Einsatz vollständig hydriert und die optische Reinheit steigt auf 40–45% ee an. Die Hydrierung von AAZ mit den Systemen SERVACEL CM-32/[Rh(COD)(-)-Diop]⁺ bzw. SERVACEL CM-32/[Rh(COD)(+)-Norphos]⁺ verläuft nur beim ersten Einsatz mit guten optischen Ausbeuten von 60–62% ee bzw. 74–76% ee.

Experimenteller Teil

Die Liganden (-)-Diop, (-)-Norphos und (+)-Norphos werden mit [Rh(COD)Cl]₂ nach Literaturvorschriften [11,12] in die Rhodiumkomplexe [Rh(COD)(-)-Diop]PF₆ = (-)-A, [Rh(COD)(-)-Norphos]PF₆ = (-)-B und [Rh(COD)(+)-Norphos]PF₆ = (+)-B überführt. AAZ und AAA wurden bei der Fa. Fluka käuflich erworben. Die Darstellung von (*Z*)- α -*N*-Acetaminozimtsäuremethyl-

ester erfolgt nach Glaser et al. [13]. AAZ-Stammlösungen werden mit 1*n* Natronlauge pH-metrisch auf 5–6 eingestellt.

Imprägnierung der Träger mit Rhodium(I)-Komplexen

Man wiegt ca. 500 mg des Trägers (Bariumsulfat, Cellulose, Kieselgel, Aluminiumoxid, Silberchlorid) und die gewünschte Menge des entsprechenden Rhodiumkomplexes in einen Autoklaveneinsatz ein, sättigt mit Stickstoff und gibt 10 ml stickstoffgesättigtes, absolutes Methylenchlorid zu. Man rührt die gelbe Lösung 30 min. Von der homogenen Suspension zieht man unter kräftigem Rühren das Lösungsmittel langsam ab. Dabei wird der Träger mit dem Rhodiumkomplex imprägniert. Er besitzt dann eine homogene gelbe Farbe. Der Katalysator wird 1 h am Ölpumpenvakuum getrocknet und anschliessend in die Katalyse eingesetzt.

Der Träger Aktivkohle wird nach Vorbehandlung mit wässrigen Lösungen von Metallacetaten und Triethylamin mit einer Lösung des Rhodiumkomplexes in einem Gemisch Ethanol/Wasser (3/1) 1 h gerührt. Die dabei stattfindende Adsorption des Komplexes ist so stark, dass sich durch das nachfolgende Waschen des Trägers mit Ethanol der Komplex nicht wieder ablöst.

Immobilisierung von Rhodium(I)-Komplexen an Ionenaustauschern

Als Ionenaustauscher werden die stark sauren Sulfonsäureaustauscher (DOWEX MSC-1, DOWEX HCR-S) und die schwach sauren Carboxylataustauscher (Serdolit CW-18, Servacel CM-32) der Fa. Serva verwendet. Der Austausch erfolgt wahlweise in der Na⁺-Form oder in der H⁺-Form. Durch Vorbehandlung mit 2*n* HCl wird die Na⁺-Form der Austauscher DOWEX MSC-1 und DOWEX HCR-S in die H⁺-Form überführt. Servacel CM-32 wird nur in der H⁺-Form eingesetzt. Die Immobilisierung der Rhodiumkomplexe findet im Batch-Verfahren statt. Der entsprechend vorbehandelte Ionenaustauscher wird mit einer Lösung des Rhodiumkomplexes in 75%igem Methanol oder Ethanol 90 min gerührt. Anschliessend wird der Austauscher abfiltriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Man gibt 30 ml einer 1*n* Natriumchloridlösung zu und lässt 30 min unter gelegentlichem Umschwenken stehen. Die Lösung wird abfiltriert, der Ionenaustauscher mit Wasser neutral gewaschen, leicht getrocknet und in die Katalyse eingesetzt.

Durchführung der Katalysen

Die Hydrierungen der Substrate werden in 50 bzw. 100 ml-Laborautoklaven der Fa. Roth durchgeführt. Dazu wird der vorbereitete Katalysator im Glaseinsatz vorgelegt und das im Reaktionsmedium (Methanol, Wasser) gelöste Substrat zupipettiert. Nach Überführen des Einsatzes in den Autoklaven unter Stickstoffschutz spült man dreimal mit jeweils 10 bar Wasserstoff und presst dann den gewünschten Wasserstoffdruck auf. Mit Hilfe eines Ölbadesthermometers wird die erforderliche Temperatur eingestellt. Die Durchmischung erfolgt durch einen Magnetrührer mit 300 bis 400 Umdrehungen pro Minute.

Der Katalysator wird nach Erkalten des Autoklaven und Ablassen des Wasserstoffdrucks unter Stickstoffschutz über eine Fritte abfiltriert, mit ca. 20 ml des entsprechenden Lösungsmittels gewaschen und leicht getrocknet. Der am Anfang der Reaktion gelbe Katalysator nimmt nach mehrmaliger Verwendung einen sandfarbenen Ton an. Er kann direkt in einer weiteren Katalyse eingesetzt werden.

Bei Hydrierung von AAZ in wässriger Natronlauge wird das nach obiger Vorschrift erhaltene Filtrat mit 10%iger Salzsäure angesäuert und wie beschrieben mit Diethylether extrahiert [12,14]. Nach Abziehen des Ethers erhält man ein weisses Produkt in praktisch quantitativer Ausbeute, das $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch (Hydriergrad) und polarimetrisch (optische Ausbeute) vermessen wird.

Werden die Substrate in Methanol oder Ethanol hydriert, so wird nach dem Abfiltrieren des Katalysators lediglich das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt mehrere Stunden am Ölpumpenvakuum getrocknet. Dann erfolgen die spektroskopischen und polarimetrischen Untersuchungen.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. AAZ, AAA und ihre Hydrierprodukte werden in Trifluoressigsäure vermessen. AAZ besitzt zwei Konformationen der Acetylgruppe, die im Spektrum sichtbar sind (Peak A, B der Acetylgruppe). Dagegen zeigt das Produkt AcPhe nur ein Singulett (C) für die Acetylgruppe. Durch Vergleich der Peakhöhen H_A , H_B und H_C erhält man den Hydriergrad [8].

$$(\%) \text{ Hydriergrad} = H_C \times 100 / (H_A + H_B + H_C)$$

AAZM und das Hydrierprodukt AcPheM werden in Chloroform vermessen. Hierbei werden die Singuletts der Ester- CH_3 -Gruppe zur Bestimmung des Hydriergrades verwendet [8].

$$(\%) \text{ Hydriergrad} = H_{\text{Produkt-Me}} \times 100 / (H_{\text{Edukt-Me}} + H_{\text{Produkt-Me}})$$

AAA zeigt im Spektrum zwei Signale der beiden Vinylprotonen bei 6.44 und 6.72 ppm. Im Produkt taucht die daraus resultierende Methylgruppe bei 1.65 ppm auf. Daraus berechnet man den Hydriergrad wie folgt [8]:

$$(\%) \text{ Hydriergrad} = \frac{1/3 I(\text{Produkt-Me}) \times 100}{1/3 I(\text{Produkt-Me}) + 1/2 I(\text{Vinyl-H})}$$

Polarimetrie. Die Produkte werden in 95%igem Ethanol (AcPhe), in Chloroform (AcPheM) bzw. in Wasser (AcAla) gelöst, so dass die Konzentration c 1 (1 g/100 ml) für AcPhe, AcPheM bzw. c 2 (2 g/100 ml) für AcAla erreicht wird. Der Drehwert wird anschliessend in einer thermostatisierbaren Küvette bei der Na_{D} -Linie gemessen. Aus dem abgelesenen Drehwert $[\alpha]$ berechnet man den spezifischen Drehwert.

$$[\alpha]_{589}^T = [\alpha] \times 100 / (d \times c)$$

(d = Küvettenlänge in dm, c = Konzentration in g/100 ml)

Die optische Induktion (% ee) errechnet sich nach folgender Formel:

$$(\% \text{ ee}) = [\alpha]_{\text{Probe}} / [\alpha]_{\text{reines Enantiomer}} \times 100$$

Die angegebenen optischen Induktionen beziehen sich auf folgende Literaturdrehwerte: (+)-(*S*)-*N*-Acetylphenylalanin $[\alpha]_{589}^{25} = +46.8^\circ$ (c 1, 95% Ethanol) [14,15]; (+)-(*R*)-*N*-Acetylalanin $[\alpha]_{589}^{20} = +66.5^\circ$ (c 2, Wasser) [14,15]; (+)-(*S*)-*N*-Acetylphenylalaninmethylester $[\alpha]_{589}^{20} = +101.3^\circ$ (c 1, CHCl_3) [13,16].

Dank

Wir danken dem Bundesministerium für Forschung und Technologie, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Fa. Heraeus, Hanau, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 Teil II: H. Brunner und J. Goldbrunner, *Chem. Ber.*, 122 (1989) 2005.
- 3 H. Brunner, *Top. Stereochem.*, 18 (1988) 129.
- 4 H. Brunner, *Synthesis*, (1988) 645.
- 5 M. Inoue, K. Ohta, N. Ishizuka und S. Enomoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 31 (1983) 10.
- 6 R. Selke, *J. Mol. Catal.*, 37 (1986) 213.
- 7 R. Selke und H. Pracejus, *J. Mol. Catal.*, 37 (1986) 227.
- 8 E. Bielmeier, Dissertation, Universität Regensburg (1989).
- 9 H.B. Kagan, T. Yamagishi und J.C. Motte, *Isr. J. Chem.*, 17 (1978) 274.
- 10 R. Glaser, M. Twaik, S. Geresh und J. Blumenfeld, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 4635.
- 11 H.B. Kagan und T.P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 6429.
- 12 H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal und J. Korp, *Chem. Ber.*, 114 (1981) 1137.
- 13 R. Glaser und B. Vainas, *J. Organomet. Chem.*, 121 (1976) 249.
- 14 S.M. Birnbaum, L. Levintov, R.B. Kingsley und J.P. Greenstein, *J. Biol. Chem.*, 194 (1952) 455.
- 15 G. Gelbard, H.B. Kagan und R. Stern, *Tetrahedron*, 32 (1976) 233.
- 16 R. Glaser, J. Blumenfeld und M. Twaik, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 4639.