

Methoden der asymmetrischen Synthese – enantioselektive katalytische Hydrierung

Von Yoshiharu Izumi^[*]

Es wird vorgeschlagen, das Gebiet der asymmetrischen Synthese in enantioselektive und diastereoselektive Synthesen einzuteilen. Die in diesem Fortschrittsbericht behandelten enantioselektiven Hydrierungen wurden mit Raney-Nickel als Katalysator durchgeführt, das mit Lösungen optisch aktiver Verbindungen vorbehandelt wurde. Zwischen der Enantioselektivität des Katalysators und der Struktur der zur Modifizierung dienenden chiralen Verbindungen bestehen Zusammenhänge.

1. Einleitung

Die „asymmetrische Synthese“ ist eines der Forschungsgebiete der Organischen Chemie, das noch weitgehend unerschlossen ist, obwohl Naturstoffe größtenteils asymmetrische Verbindungen sind und oft nur die Enantiomeren, die in der Natur vorkommen, als Arzneimittel, Nahrungsmittel oder Geschmackstoffe wirken. Die Entwicklung der asymmetrischen Synthese interessiert besonders die Industriezweige, die synthetische Naturstoffe produzieren, z. B. Aminosäuren.

Studien über asymmetrische Synthesen haben nicht nur große wissenschaftliche, sondern auch präparative Bedeutung. Sie können u. a. dazu beitragen, die Wirkungsweise von Enzymen aufzuklären. Bessere Kenntnisse der asymmetrischen Synthese sollten es auch gestatten, Einblick in ungelöste Probleme bei der Entstehung des Lebens zu gewinnen und z. B. die Frage zu beantworten, warum alle lebenswichtigen Proteine ausschließlich aus L-Aminosäuren bestehen.

Wir haben uns in den letzten Jahren mit Katalysatoren für asymmetrische Hydrierungen beschäftigt. Über die Ergebnisse soll im folgenden zusammenfassend berichtet werden. Zunächst sei jedoch auf den Begriff „asymmetrische Synthese“ kurz eingegangen.

2. Definitionen

Der Ausdruck „asymmetrisch“ wird in zwei Bedeutungen verwendet. Zum einen versteht man unter einer „asymmetrischen Synthese“ eine Reaktion, bei der die Enantiomere eines chiralen Moleküls in ungleichen Anteilen entstehen. Zum anderen wird ein Molekül „asymmetrisch“ genannt, wenn ihm zumindest Symmetrieelemente 2. Art fehlen.

Nakazaki^[1] hat auf die Notwendigkeit einer neuen Definition der „asymmetrischen Reaktion“ unter Zugrundelegung des Begriffes der Chiralität^[2] hingewiesen. Zusammen mit Nakazaki wird daher hier vorgeschlagen, bei der „asymmetrischen Synthese“ zwischen *enantioselektiver Synthese* und *diastereoselektiver Synthese* zu unterscheiden.

Gemäß dieser neuen Einteilung gehören die meisten der „induktiven asymmetrischen Synthesen“ zu den diastereoselektiven Synthesen, während die „asymmetrischen katalytischen Synthesen“, die „absoluten asymmetrischen Synthesen“ und die meisten der enzymatischen Synthesen zu den enantioselektiven Synthesen gezählt werden sollten.

2.1. Diastereoselektive Synthese

Enthält ein Molekül ein Chiralitätszentrum und ein Prochiralitätszentrum, so kann man durch das Molekül eine Ebene legen, deren Vorder- und Rückseite im diastereotopen Verhältnis zueinander stehen. Bei der Reaktion, die das Prochiralitätszentrum in ein neues Chiralitätszentrum umwandelt, kann das Reagens an der Vorder- oder der Rückseite dieser Ebene angreifen; auf diese Weise resultieren die Diastereoisomeren^[3]. Diese Diastereoisomeren können im Verlauf einer Reaktion deshalb in ungleichen Anteilen entstehen, weil z. B. ein Katalysator an der Vorder- und an der Rückseite der „diastereotop reagierenden“ Ebene des Substrates verschieden stark adsorbiert wird und zudem ein Reaktant auf beiden Seiten der Ebene des Substrates verschiedenen schnell angreift.

Solche Reaktionen nennen wir diastereoselektive Synthesen. Zum Beispiel wird ein Katalysator bei der Hydrierung von 3-Äthyl-6-benzyliden-3-methyl-2,5-dioxopiperazin (1)^[4] an der Seite des Dioxopiperazinringes (O), aus der die Äthylgruppe hervorragt (Rückseite in Abb. 1), weniger stark als an der anderen Seite adsorbiert. Durch Hydrierung entsteht demgemäß vorwiegend das Produkt, bei dem Äthyl- und Benzylgruppe auf derselben Seite des Piperazinringes (1) liegen (*cis*-Konfiguration).

Auch bei der Reaktion zwischen dem Phenylglyoxylester (2), der in Abbildung 2 in der bevorzugten Konformation gezeigt wird, mit Methylmagnesiumjodid^[5] können wir eine „diastereotope Reaktionsebene“ (P) zeichnen. Im Laufe der Reaktion wird das Grignard-Reagens den Phenylglyoxylester bevorzugt von der Seite angreifen, die dem größten Substituenten L entgegengesetzt ist, und es wird bevorzugt das Produkt entstehen, in dem L und die Methylgruppe auf entgegengesetzten Seiten der Ebene (P) liegen (*trans*-Konformation).

Bei diesem Reaktionstyp ist der ungleiche Anteil der *cis*- und *trans*-Verbindungen im Produkt proportional der

[*] Prof. Dr. Y. Izumi
Institut für Proteinforschung, Universität Osaka
Kita-ku, Osaka (Japan)

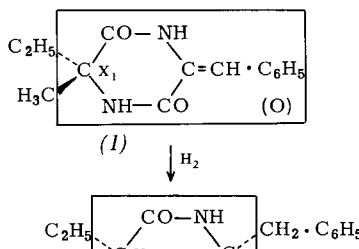


Abb. 1. Zur diastereoselektiven Hydrierung an der durch die Konfiguration bevorzugten Seite der diastereotopen Ebene (O). x₁ = vorhandenes, y₁ = induziertes Chiralitätszentrum.

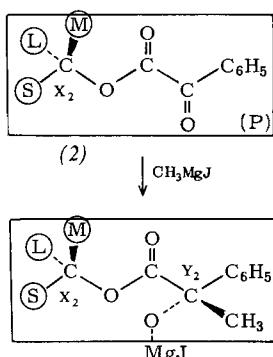


Abb. 2. Zur diastereoselektiven Synthese an der durch die Konformation bevorzugten Seite der diastereotopen Ebene (P). ①, ④ und ⑤ bedeuten den größten, mittleren bzw. kleinsten Substituenten. x₂ = vorhandenes, y₂ = induziertes Chiralitätszentrum.

Diastereoselektivität des Katalysators oder des Reagens. Bei racemischen Ausgangsprodukten vermag weder ein Katalysator noch ein Reaktionspartner die bevorzugte Bildung einer enantiomeren Form des neugebildeten Chiralitätszentrums zu induzieren. Dies gelingt jedoch, wenn man von optisch aktiven Substraten ausgeht. In welchem Maße die vorhandenen Chiralitätszentren x₁ und x₂ die Stereochemie der neuen Chiralitätszentren y₁ bzw. y₂ beeinflussen, hängt bei gleichen Liganden an x₁ und x₂ nur von der Diastereoselektivität des Katalysators oder des Reagens ab^[6]. Die „induktive asymmetrische Synthese“ erweist sich demnach als Spezialfall der diastereoselektiven Synthese.

2.2. Enantioselektive Synthese

Achirale Moleküle mit einem Prochiralitätszentrum lassen sich durch eine Ebene teilen, deren Vorder- und Rückseite im enantiotopen Verhältnis zueinander stehen. Der Angriff eines Reaktionspartners von der einen Seite führt zum S-Enantiomeren und von der anderen Seite zum R-Enantiomeren des neugebildeten chiralen Moleküls^[3]. Ein achirales Reagens oder ein achiraler Katalysator nähern sich beiden Seiten der „enantiotopen Ebene“ mit gleicher Geschwindigkeit und erzeugen das Racemat. Ein enantioselektives Reagens oder ein enantioselektiver Katalysator jedoch können Vorder- und Rückseite der „enantiotopen Ebene“ unterscheiden; sie greifen Vorder- und Rückseite verschieden schnell an und lassen ungleiche Anteile der R- und S-Verbindungen entstehen. Wie stark sich die Anteile der entstandenen Enantiomeren unterscheiden, hängt von

der Enantioselektivität des Reagens oder des Katalysators ab. Wir nennen eine Synthese, die mit einem enantioselektiven Reagens oder Katalysator vor sich geht, eine „enantioselektive Synthese“.

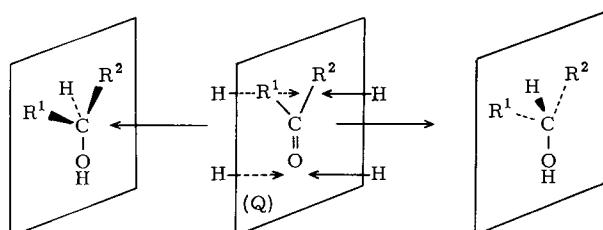


Abb. 3. Zur enantioselektiven Hydrierung an der enantiotopen Ebene (Q).

Bei der enantioselektiven Synthese wird durch die enantioselektive Wirkung des Katalysators oder des Reagens das neue Chiralitätszentrum vorwiegend in der R- oder der S-Form gebildet. Als Beispiele können die enantioselektive Hydrierung, die in diesem Fortschrittsbericht beschrieben wird, und die Reaktion mit chiralem Grignard-Reagens^[7] betrachtet werden.

Der enantioselektive, modifizierte Raney-Nickel-Katalysator zum Beispiel (siehe Abschnitt 4 und folgende) hat zwei Fähigkeiten: Erstens kann er wie gewöhnliches Raney-Nickel Hydrierungen katalysieren, zweitens unterscheidet er Vorder- und Rückseite der enantiotopen Ebene des Substrates. Zur Hydrierung dient dabei das Metall des Katalysators und zur Unterscheidung der beiden Seiten die am Katalysator adsorbierte chirale Verbindung.

3. Überblick

Die erste enantioselektive Synthese mit einem heterogenen Katalysator gelang uns 1956 mit einem Seiden-Palladium-Katalysator^[8–10]. Dieser Katalysator hydrierte enantioselektiv Derivate von Oximen und Oxazolonen (Tabelle 1, 1. Teil).

Während unserer Arbeiten über den Seiden-Palladium-Katalysator und den modifizierten Raney-Nickel-Katalysator berichteten Isoda et al.^[11, 12] über enantioselektive Hydrierungen mit Raney-Nickel. So studierten sie die Hydrierung von Oxazolon- und α -Oxoglutarsäure-Derivaten mit Raney-Nickel, das mit Aminosäuren behandelt worden war (Tabelle 1, 2. Teil).

Nach der Untersuchung von Seiden-Edelmetall-Katalysatoren^[13–18] beschäftigten wir uns 1963 mit der enantioselektiven Hydrierung von Acetessigsäure-methylester mit modifiziertem Raney-Nickel. Seitdem haben wir unsere systematischen Studien dieses Katalysators fortgesetzt^[19–40].

1964 berichteten Padgett et al.^[41] über die Enantioselektivität eines Palladium-Katalysators auf einem speziell präparierten Silicagel-Träger (Tabelle 2). Das Silicagel war mit Chlorwasserstoff aus Natriumsilicat in Gegenwart optisch aktiver Alkaloiden ausgefällt worden. Beamer et al.^[42–44] untersuchten die ähnliche enantioselektive Hy-

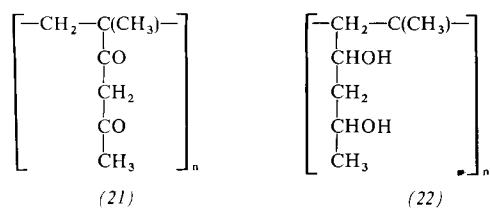
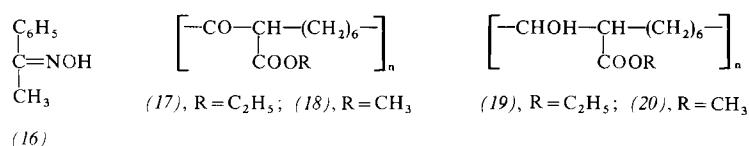
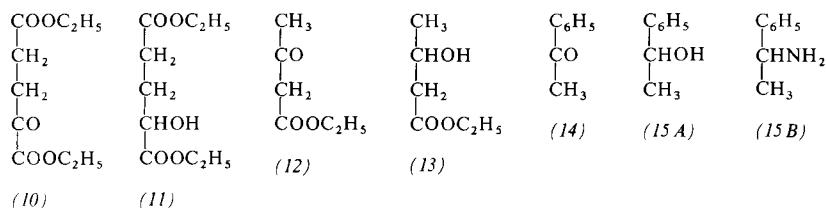
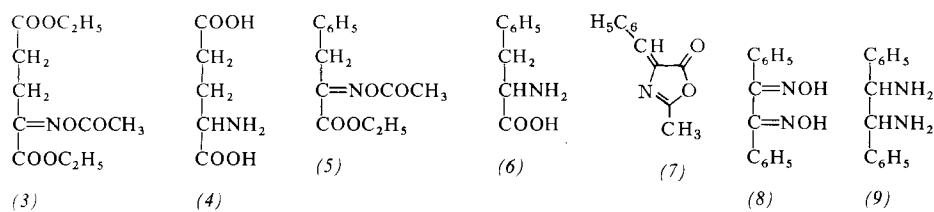


Tabelle 1. Beispiele für enantioselektive Hydrierungen. Die eingeklammerten kursiven Zahlen in den Spalten „Substrat“ und „Produkt“ beziehen sich auf die nebenstehend wiedergegebenen Verbindungen. (R-Ni bedeutet Raney-Nickel.)

Katalysator	Modifizierung Reagens	pH	T (°C)	Hydrie- rung (°C)	Sub- strat	Pro- dukt	$[\alpha]_D$ (°)	opt. Ausb. (%) [a]	Lit.
Seide/Pd					(3) (5) (7) (8)	(4) (6) (6) (9)	+2.25 [b] +9.25 [c] +12.5 [c] +8.75 [d]	6.1 26.3 35.6 —	[8] [8] [8] [8]
R-Ni	(S)-Tyrosin				(7) (10)	(6) (11)	-12 -0.3	36 7	[12] [12]
	(S)-Glutaminsäure				(3)	(4)	-0.1	3	[12]
	(S)-Leucin				(10)	(11)	-0.25	6	[12]
	(S)-Phenylalanin				(10)	(11)	-0.1	2.5	[12]
R-Ni	(S)-Mandelsäure (-)-Ephedrin L-(+)- <i>threo</i> -1- <i>p</i> -Nitrophenyl- 2-aminopropan-1,3-diol (2R, 3R)-Weinsäure	5.0 —	20 20	70 70	(12) (12)	(13) (13)	-0.13 +0.11	0.5 0.4	[45] [45]
		9.5	20	70	(12)	(13)	-0.10	0.4	[45]
		5.0 5.1 5.1	0 20 20	70 60 42	(12) (14) (16)	(13) (15 A) (15 B)	-2.02 -0.024 -0.82	8.1 0.96 2.6	[45] [45] [45]
	(S)-Glutaminsäure				(17)	(19)	+3.12 [e]		[46]
	(2R, 3R)-Weinsäure				(18)	(20)	+3.75		[46]
	(S)-Glutaminsäure				(18) (21) (12)	(20) (22) (13)	+1.42 +6.30 -0.465		[46] [46] [46]

[a] Die optische Ausbeute wird definiert als $([\alpha]_{D(\text{gef.})}/[\alpha]_{D(\text{Lit.})}) \times 100 [\%]$.

[b] In 2N HCl.

[c] In Wasser.

[d] In Äther.

[e] $[\alpha]_D$ -Werte in dieser Spalte bei 20°C gemessen.

dierung von α -Methylzimtsäure und α -Acetaminozimtsäure unter Verwendung von Palladium-Katalysatoren auf Polyaminosäure-Trägern.

Der Verlauf der enantioselektiven Hydrierung, wie er von Beamer et al. vorgeschlagen wurde, basiert auf dem Gedanken, daß der Katalysator zwei verschiedene Adsorptionsplätze besitzt. Diese unterscheiden sich durch ihre Affinität zu den beiden Seiten der enantiotopen Ebene des Substrates. Die chirale Struktur der als Träger verwendeten Polyaminosäure bewirkt, daß die beiden Typen von Adsorptionsplätzen auf der Katalysator-Oberfläche in ungleichen Mengen entstehen. Nach den Vorstellungen von Beamer ist die Oberflächenstruktur des Silicagels, die für die Enantioselektivität des Katalysators verantwortlich ist, durch die Fällung in Gegenwart der optisch aktiven Alkaloide so verändert worden, daß das Silicagel jetzt wie die Polyaminosäuren als optisch aktiver Träger des Metalls dienen kann. Bei der Adsorption des Substrates am Katalysator sollen Ionenaffinität, Dipolwechselwirkung, Wasserstoffbindungen und van-der-Waalsschen Kräfte eine besondere Rolle spielen (Abb. 4).

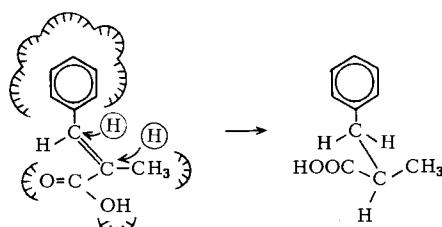


Abb. 4. Verlauf der enantioselektiven Hydrierung von α -Methylzimtsäure mit Palladium auf Poly-(S)-leucin als Katalysator (nach einem Vorschlag von Beamer et al.) [42–44].

Petrov et al. studierten ebenfalls modifizierte Raney-Nickel-Katalysatoren (Tabelle 1, 3. Teil)^[45]. Kürzlich berichteten Plate et al.^[46] über die Enantioselektivität von modifiziertem Raney-Nickel bei der Hydrierung von Poly- β -oxoestern und Poly- β -diketonen (Tabelle 1, 4. Teil).

Sowjetische Chemiker erklärten den sterischen Effekt eines Reagens, das die asymmetrische Hydrierung des Substrates

ermöglicht, indem sie von der Balandinschen Darstellung der Multiplettheorie des Katalysators ausgingen^[47]. Sie nehmen weiterhin an, daß das modifizierende Reagens und das Substrat chelatartig miteinander verbunden sind.

Klabnovskii und Petrov schlugen vor, daß die enantioselektive Hydrierung an modifiziertem Raney-Nickel wie in

Tabelle 2. Enantioselektivität eines Palladium-Katalysators auf einem optisch aktiven Träger. α -Methylzimtsäure wird zu α -Methyl-phenylpropionsäure, α -Acetylaminozimtsäure zu Phenylalanin reduziert.

Substrat Katalysator	α -Methylzimtsäure [α] _D (°)	opt. Ausb. (%) [a]	α -Acetylaminozimtsäure [α] _D (°)	opt. Ausb. (%) [a]	Lit.
Pd-QN 0.5 SG [b]	+0.87	3.21			[41]
Pd-QDN 0.5 SG [b]	+0.45	1.66			[41]
Pd-CN 0.5 SG [b]	+0.47	1.74			[41]
Pd-CDN 0.5 SG [b]	+0.88	3.25			[41]
Pd-Poly-(S)-leucin [c]	-0.536	1.94	-2.6	5.4	[42]
	-3.20	1.18	-2.5	5.16	[44]
Pd-Poly- γ -benzyl-(S)-glutaminsäure [c]	-1.124	4.15	-2.9	6.0	[43]
Pd-Poly- β -benzyl-(S)-asparaginsäure [c]	+0.388	1.43	+0.46	0.95	[43]
Pd-Poly-(S)-valin [c]	+0.245	0.90	+2.06	4.25	[44]

[a] Siehe Fußnote [a] in Tabelle 1.

[b] Palladium wurde auf Silicagel niedergeschlagen, das in Gegenwart eines Sulfats einer organischen Base ausgefällt worden war. QN = Chinidin, QDN = Chininsulfat, CN = Cinchoninsulfat, CDN = Cinchonidinsulfat.

[c] Palladium wurde auf der angegebenen Polyaminosäure niedergeschlagen.

Abbildung 5^[48] gezeigt verläuft. Sie nehmen an, daß die Adsorption der Substrate durch die Stabilität der Katalysator-Substrat-Bindung bestimmt wird; diese Bindung soll durch die chirale Struktur des modifizierenden Reagens

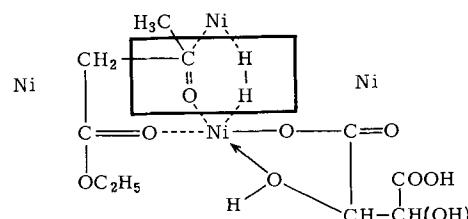


Abb. 5. Enantioselektive Hydrierung von Acetessigsäure-äthylester mit modifiziertem Raney-Nickel als Katalysator (nach einem Vorschlag von Klabnovskii) [48].

beeinflußt werden. Nach Plate et al.^[46] liegen der enantioselektiven Hydrierung von Poly- β -oxoestern oder Poly- β -diketonen die gleichen Vorgänge zugrunde.

4. Entwicklung des modifizierten Raney-Nickel-Katalysators

Bei unseren Studien über enantioselektive Katalysatoren gingen wir von Überlegungen zum Ablauf enzymatischer Reaktionen aus. Zuerst nahmen wir einfach an, daß die Enantioselektivität enzymatischer Reaktionen auf der chiralen Umgebung des Proteinkomplexes beruht und daß das chirale Produkt in einer „chiralen Form“ entsteht wie eine Waffel im Waffeleisen.

Seidenfibrin hat ein starres Gerüst, enthält keine schwefelhaltigen Aminosäurereste und kann Metall-Ionen koordinieren. Kocht man Seidenfibrin mit wäßriger Palladiumchlorid-Lösung und hydriert den Seiden-Palladium-Komplex, so erhält man einen Palladium-Katalysator, bei dem das Metall in eine chirale Umgebung eingebettet ist. Mit diesem Katalysator gelang uns die erste enantioselektive Hydrierung (siehe Abschnitt 3, Tabelle 1).

Unglücklicherweise stellte sich nach einigen Monaten heraus, daß die Enantioselektivität des Seiden-Palladium-Katalysators sehr von der Art der Seide abhängt und daß dementsprechend die Ergebnisse nicht reproduzierbar waren.

Während wir die Reproduzierbarkeit der Enantioselektivität des Seiden-Palladium-Katalysators prüften, fanden wir, daß die Hydrierungsaktivität des Seiden-Palladium-, -Platin- und -Rhodium-Katalysators gegenüber der C=O-Doppelbindung beträchtlich schwächer ist als gegenüber anderen Doppelbindungen. Um festzustellen, ob dieses Verhalten dem Seidenprotein zuzuschreiben ist, wurde Raney-Nickel mit wäßriger Gelatinelösung behandelt und die Aktivität dieses Katalysators gegenüber der Carbonylgruppe geprüft^[49]. Wie in Tabelle 3 gezeigt wird, nahm die Hydrierungsaktivität des Katalysators gegenüber der Carbonylgruppe durch diese Behandlung erwartungsgemäß stark ab.

Tabelle 3. Hydrierungsaktivität von modifiziertem Raney-Nickel [49].

Modifizierendes Reagens	Hydrierungsaktivität [a] gegenüber				
	2-Butanon bei 10°C	2-Butanon bei 60°C	Allylalkohol bei 10°C	Nitrobenzol bei 10°C	Nitrobenzol bei 40°C
—	2.0	55	34	9	16
Gelatine [b]	0.5	1.5	38		
(S)-Glutaminsäure	0	1.5	36		
Glycin	0	3	35		
Glycylglycin	0	2	45		
Natriumhydrogen-(S)-glutamat				2	8
Dinatriumhydrogen-äthylendiamintetraacetat	0.5	4	37		
Bernsteinsäure	0	3-3.5	25		
Natriumacetat	2	6	—		
Diacetylidioxim	0.5	5.5	50	32	45
Äthylendiaminhydrochlorid	0	3	52		

[a] Unter „Hydrierungsaktivität“ ist angegeben, wieviel Prozent der berechneten H₂-Menge nach einer bestimmten Zeit aufgenommen werden sind (bei C=O, C=C- und NO₂-Gruppen nach 30, 5 bzw. 10 min).

[b] Es wurde nur etwa die Hälfte der berechneten H₂-Menge aufgenommen.

Damals nahmen wir an, daß die aktiven Plätze des Hydrierungskatalysators sich gegenüber C=O, NO₂, C=C etc. verschieden verhalten. Um das Phänomen (siehe Tabelle 3) zu verstehen, wurde das Konzept der kompetitiven Hemmung auf diese Reaktionen übertragen. Wir vermuteten, daß die gegenüber der Carbonylgruppe aktiven Stellen des Katalysators ihre Aktivität verlieren, wenn sie durch die Carbonylgruppe des modifizierenden Reagens besetzt werden, die offensichtlich eine stärkere Affinität zu diesen aktiven Stellen zeigen als die Carbonylgruppe des Substrates.

Wir untersuchten außerdem die Hydrierungsaktivität von Raney-Nickel-Katalysatoren, die mit Aminosäuren und mit chelatbildenden Reagentien abgeändert wurden, gegen-

Tabelle 4. Hydrierungsaktivität eines mit Glutaminsäure modifizierten Raney-Nickels [49]. (R-Ni bedeutet Raney-Nickel.)

Substrat	Hydrierungsaktivität [a]			
	bei 10°C R-Ni	bei 10°C R-Ni + Glu	bei 60°C R-Ni	bei 60°C R-Ni + Glu
Aceton	5.7	0	55	8
2-Butanon	2	0	20	2
Acetophenon	8	0	120	22
Cyclohexanon	1.8	0	24.3 [b]	7
Allylalkohol	34	34		
Zimtsäure	16	16		
Maleinsäure	41	63		
Acrylsäure-äthylester	100	100 [c]		
Maleinsäure-diäthylester	100	100 [d]		
Mesityloxid [e]	28	14	6	1
Zimtaldehyd	12.5	0.5	14	—

[a] Siehe Fußnote [a] in Tabelle 3.

[b] Reduktion bei 80°C.

[c] Aufgenommen in 3 min.

[d] Aufgenommen in 4 min.

[e] Die CO-Verluste in den Produkten betragen 11 bzw. 3%.

über Carbonyl-, Nitro- und C=C-Doppelbindungen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 festgehalten.

Unterhalb 10°C wird die Carbonylgruppe in Gegenwart des modifizierten Raney-Nickels kaum hydriert; die Wasserstoff-Aufnahme setzt erst oberhalb 60°C ein. Dagegen bleibt die Hydrierungsaktivität gegenüber anderen hydrierbaren Gruppen unverändert oder wird durch die Modifizierung des Katalysators sogar verbessert.

Nach den obigen Ergebnissen erwarteten wir, daß sich die Chiralität einer Aminosäure auswirken muß, wenn man ein mit ihr modifiziertes Raney-Nickel bei Hydrierungen oberhalb 60°C als Katalysator einsetzt. Der erste Raney-Nickel-Katalysator, mit dem eine enantioselektive Hydrierung gelang, war mit einer wäßrigen (S)-Glutaminsäure-Lösung modifiziert worden.

Über die aktiven Plätze bei modifizierten Raney-Nickel-Katalysatoren haben wir folgende Vorstellung entwickelt: Die Hydrierung kann an jeder Stelle des Katalysators stattfinden, an der das Substrat adsorbiert wird. Dabei sind die aktiven Stellen nicht für funktionelle Gruppen wie C=O, NO₂, C=C etc. spezifisch. Nach unserer Auffassung sind die aktiven Plätze auf der Katalysator-Oberfläche, z. B. Versetzungen, schon vor dem Kontakt mit Wasserstoff funktionsfähig; sie regen die Aktivierung des Wasserstoffs an wie Initiatoren eine Kettenreaktion.

Die Lage des modifizierenden Reagens auf der Oberfläche des Katalysators wird einerseits durch die Affinität zwischen Reagens und Katalysator, andererseits durch die Abstoßung zwischen den Molekülen des Reagens bestimmt. Die Vergiftung des Katalysators kann als Spezialfall der Modifizierung verstanden werden, das heißt: Man beobachtet eine Vergiftung, wenn die Abstoßungskräfte zwischen dem modifizierenden Reagens und dem Substrat größer sind als die Affinität des Substrates zum Katalysator.

Weil die Abänderung eines Katalysators oft die Hydrierung eines Substrates fördert und die Hydrierung eines anderen Substrates verhindert (siehe Tabellen 3 und 4), ist der Ausdruck „Modifizierung“ angemessener als „Vergiftung“.

5. Darstellung modifizierter Raney-Nickel-Katalysatoren und Bestimmung der Enantioselektivität

Für unsere hier diskutierten Untersuchungen stellten wir Raney-Nickel aus einer Legierung mit 40% Ni und 60% Al her. Eine wässrige Lösung des modifizierenden Reagens wurde auf einen vorgegebenen pH-Wert und eine vorgegebene Temperatur eingestellt. Dazu gaben wir das frisch bereitete Raney-Nickel und ließen die Mischung unter gelegentlichem Schütteln bei der gleichen Temperatur 1.5 Stunden stehen. Nach Abdekantieren der modifizierenden Lösung wurde der Katalysator einmal mit Wasser und zweimal mit Methanol gewaschen.

Zur Bestimmung der Enantioselektivität des Katalysators wurden 17 g Acetessigsäure-methylester in Anwesenheit von soviel modifiziertem Raney-Nickel-Katalysator wie aus 1.5 g Legierung entstehen, hydriert. Man ließ die Reaktion bei 60°C unter einem Wasserstoffanfangsdruck von 80–100 kg/cm² in einem Schüttelaufkaven ablaufen. Nach Destillation unter verminderter Druck ($K_p = 61\text{--}62^\circ\text{C}/12 \text{ Torr}$) wurde die optische Drehung des unverdünnten 3-Hydroxybuttersäure-methylesters gemessen. Der Wert wird als spezifischer Drehwert angegeben, weil die Dichte des Produktes annähernd 1.0 beträgt. Nach *Levene* und *Haller*^[50] beträgt $[\alpha]_D^{20}$ des (R)-(–)-3-Hydroxybuttersäure-methylesters –20.9°.

Die Ergebnisse der enantioselektiven Synthese sind um so zuverlässiger, je besser die Produkte gereinigt werden und je sorgfältiger die optische Drehung gemessen wird. Meistens diente Acetessigsäure-methylester als Substrat, weil sich sein Hydrierungsprodukt durch folgende Vorteile auszeichnet: Es kann destilliert werden (dabei ändert sich die optische Reinheit nicht); Verunreinigungen lassen sich leicht gaschromatographisch entdecken; seine optische Drehung ist groß (s. o.) und kann an der unverdünnten Flüssigkeit gemessen werden.

6. Abhängigkeit der Enantioselektivität des Katalysators von den Modifizierungsbedingungen

Die Enantioselektivität des Katalysators hängt stark von der Temperatur und dem pH-Wert der modifizierenden Lösung ab. Der optimale pH-Wert liegt für saure modifizierende Reagentien bei 5.0 und für Monoaminocarbonäsuren an deren isoelektrischem Punkt (Abb. 6).

Bei der Modifizierung mit Hydroxysäuren steigt die Enantioselektivität des Katalysators mit steigender Temperatur. Komplizierter dagegen ist die Temperaturabhängigkeit, wenn der Katalysator mit Aminosäuren modifiziert wird (Abb. 7).

Modifiziert man den Katalysator mit Aminosäuren wie Glutaminsäure und Leucin, so kehrt sich die Richtung der Enantioselektivität^[51] mit steigender Temperatur um (vgl. auch Tabelle 6).

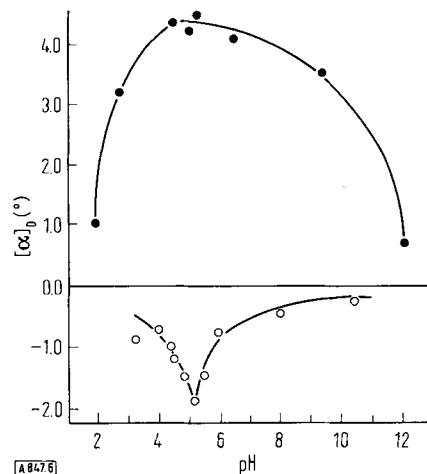


Abb. 6. Enantioselektivität von Raney-Nickel, das mit (S)-Äpfelsäure und (S)-Asparaginsäure [36] modifiziert wurde, in Abhängigkeit vom pH-Wert der modifizierenden Lösung. Substrat: Acetessigsäure-methylester; Produkt: 3-Hydroxybuttersäure-methylester. –○—○—(S)-Äpfelsäure; –●—●—(S)-Asparaginsäure.

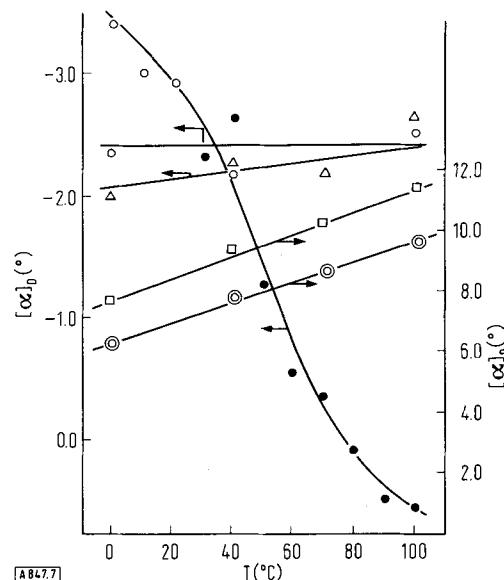


Abb. 7. Enantioselektivität von modifiziertem Raney-Nickel in Abhängigkeit von der Temperatur der modifizierenden Lösung. Substrat: Acetessigsäure-methylester; Produkt: 3-Hydroxybuttersäure-methylester. Die rechte Ordinate gilt für folgendes Reagenz: —□—□—(+)-*erythro*-2-Methylweinsäure [27] (modifiziert bei pH = 5.0–5.2); —○—○—(2S,3S)-Weinsäure [27] (modifiziert bei pH = 5.0–5.2). Die linke Ordinate gilt für folgende Reagenz: —△—△—(+)-2-Methylglutaminsäure [29] (modifiziert bei pH = 5.2); —○—○—(S)-Valin [20] (modifiziert beim pH-Wert des isoelektrischen Punktes); —●—●—(S)-Glutaminsäure [23] (modifiziert bei pH = 5.2).

7. Bedingungen für ein enantioselektiv modifizierendes Reagens

Brauchbare enantioselektiv modifizierende Reagentien müssen folgende Bedingungen erfüllen:

- Das modifizierende Reagens muß eine optisch aktive Verbindung sein. Versuche mit Mischungen von (2*R*,3*R*)- und (2*S*,3*S*)-Weinsäure ergaben, daß die Enantioselektivität des Katalysators linear vom Mischungsverhältnis der modifizierenden Reagentien abhängt^[27].

2. Befinden sich im Molekül mehrere Chiralitätszentren, so ist es erwünscht, daß ihre enantioselektiven Wirkungen einander nicht kompensieren. In Tabelle 5, 1. Teil, ist die Enantioselektivität einiger Raney-Nickel-Katalysatoren aufgeführt, die mit Reagentien mit zwei Chiralitätszentren modifiziert wurden. (Weitere Beispiele siehe [10, 24, 26, 39].)

Tabelle 5. Beispiele für enantioselektive Hydrierungen mit Raney-Nickel, das mit Verbindungen vom Typ R—CR'X—R" bei 0°C und dem angegebenen pH-Wert modifiziert wurde. Substrat: Acetessigsäure-methylester; Produkt: 3-Hydroxybuttersäure-methylester.

R	X	R'	R"	Abs. C _α	Konf. C _β	pH	[α] _D ²⁵ (°) [a]	Lit.
C ₂ H ₅ CH(CH ₃)	NH ₂	H	COOH	S	S	5.94	-1.95	[38]
				S	R	5.94	-2.13	[38]
C ₂ H ₅ CH(CH ₃)	OH	H	COOH	S	S	2.9	+0.68	[38]
				S	R	2.9	-0.22	[38]
n-C ₃ H ₇ CH(CH ₃)	NH ₂	H	COOH	S	S	6.12	-1.81	[38]
				S	R	6.10	-2.42	[38]
n-C ₃ H ₇ CH(CH ₃)	OH	H	COOH	S	S	2.9	+0.67	[38]
				S	R	2.9	+0.22	[38]
iso-C ₃ H ₇ CH(CH ₃)	NH ₂	H	COOH	S	S	5.77	-2.18	[38]
				S	R	5.97	-2.50	[38]
iso-C ₃ H ₇ CH(CH ₃)	OH	H	COOH	S	S	2.9	+0.17	[38]
				S	R	2.9	-0.20	[38]
HOOCH ₂	NH ₂	H	COOH	S		5.3	-1.9	[31]
HOOCH ₂	OH	H	COOH	S		5.0	+4.15	[26]
HOOCH ₂	CH ₃	H	COOH	S		5.0	+0.20	[26]
CH ₃	NH ₂	H	COOH	S		6.0	+0.45 bis -0.1 [b]	[37] [40a]
CH ₃	NH ₂	H	CH ₂ OH	S			-0.04	[37]
(CH ₃) ₂ CH	NH ₂	H	COOH	S		5.9	-2.64	[37]
(CH ₃) ₂ CH	NH ₂	H	CH ₂ OH	S			-0.15	[37]
iso-C ₄ H ₉	NH ₂	H	COOH	S		6.0	-1.65	[37]
iso-C ₄ H ₉	NH ₂	H	CH ₂ OH	S			-0.25	[37]
HOOCH ₂ CH ₂	NH ₂	H	COOH	S		5.1	-3.51	[20]
HOOCH ₂ CH ₂	NHCH ₂ CH ₂ CN	H	COOH	S		4.7	-0.10	[20]
HOOCH ₂ CH ₂	NHCOC ₆ H ₅	H	COOH	S		5.55	-0.67	[20]
HOOCH ₂ CH ₂	N(CH ₃) ₂	H	COOH	S		5.01	-0.75	[20]
HOOCCHOH	OH	H	COOH	R	R	5.0	-6.0	[27]
HOOCCHOH	OCOC ₆ H ₅	H	COOH	R	R	5.2	-2.15	[21]
HOOCCHOOCOCH ₃	OCOCH ₃	H	COOH	R	R	5.1	-0.66	[21]
HOOCCHOH	OH	H	COOH	S	S	5.0	+8.6 [d]	[27]
H ₅ C ₂ OOCCHOH	OH	H	COOC ₂ H ₅	R	R	5.0	-0.55 [d]	
HOOCH ₂ CH ₂	NH ₂	H	COOH	S		5.1	-3.51	[19]
HOOCH ₂ CH ₂	NH ₂	CH ₃	COOH	[e]		6.1	-1.92	[22]
HOOCH ₂ CH ₂	NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	COOH	R		7.0	+0.5	[23]
HOOCH ₂	NH ₂	H	COOH	S		5.3	-1.9	[31]
HOOCH ₂	NH ₂	CH ₃	COOH	S		7.2	+0.4	[31]
C ₂ H ₅	NH ₂	H	COOH	S		6.0	-1.46	[31]
C ₂ H ₅	NH ₂	CH ₃	COOH	S		6.0	-0.66	[31]

[a] Nur im 1. Teil der Tabelle Werte bei 25°C gemessen; sonst keine Angabe.

[b] Siehe Abschnitt 11.

[c] Modifizierung bei 11.0°C.

[d] Modifizierung bei 80°C.

[e] Rechtsdrehende Form.

3. Eine Carboxy- und eine Amino- oder Hydroxygruppe am Chiralitätszentrum sind wünschenswert. In Tabelle 5, 2. Teil, ist die Enantioselektivität von Raney-Nickel-Katalysatoren aufgenommen, die mit α-substituierten Bernsteinäuren modifiziert wurden. Eine Hydroxy- oder eine Amino-Gruppe am asymmetrischen Kohlenstoffatom geben dem Katalysator eine höhere Selektivität als eine Methylgruppe. Wie man in Tabelle 5, 3. Teil, findet, machen die Aminosäuren den Katalysator stärker enantioselektiv als die entsprechenden Aminoalkohole. Wie Tabelle 5, 4. Teil, zeigt, vermindern Substituenten an der Amino-, Hydroxy- oder Carboxygruppe des modifizierenden Reagens die Enantioselektivität des Katalysators.

4. Ein Wasserstoffatom am asymmetrischen Kohlenstoffatom ist für den Erfolg der Modifizierung wesentlich. Wird dieses Wasserstoffatom durch andere Reste ersetzt, so vermindert sich die Enantioselektivität des Katalysators (Tabelle 5, 5. Teil).

8. Zusammenhang zwischen der Struktur der modifizierenden α-substituierten Säuren und der Enantioselektivität des Katalysators

8.1. Faktoren, welche die Richtung der Enantioselektivität bestimmen

Die Richtung der Enantioselektivität des Katalysators wird durch die absolute Konfiguration des Asymmetriezentrums C_α des modifizierenden Reagens der allgemeinen Struktur RCHX—COOH festgelegt. Daneben beeinflußt der Substituent X die Richtung der Enantioselektivität. Tabelle 5 enthält Beispiele, bei denen sich die Richtung der Enantio-

selektivität umkehrt, wenn man die Aminogruppe durch die Hydroxygruppe ersetzt. Mit Katalysatoren, die mit L-Hydroxysäuren modifiziert sind, wird Acetessigsäure-methylester zu (*S*)-(+)-3-Hydroxybuttersäure-methylester hydriert; bei der Modifizierung mit einigen β -substituierten Hydroxysäuren ist das allerdings nicht der Fall. Dagegen erzeugt man mit Katalysatoren, die mit L-Aminosäuren abgeändert wurden, in der Regel den (*R*)-(−)-Ester (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Richtung der Enantioselektivität bei Hydrierungen mit modifiziertem Raney-Nickel in Abhängigkeit von der absoluten Konfiguration am α -Kohlenstoffatom des modifizierenden Reagens (Modifizierung bei etwa pH = 5). Substrat: Acetessigsäure-methylester; Produkt: 3-Hydroxybuttersäure-methylester.

Modifizierendes Reagens	Abs. Konf.	Richtung der Enantioselektivität	
		Modifizierung bei 0°C	100°C
(Ala) [a], Cys, Ser, (Thr) [a] oder Pro	D	D	L
	L	L	D
Arg, Asp, Ile, Lys, Met, Phe [b], Trp, Val oder C_α -Alkyl-aminoäuren	D	L	L
	L	D	D
Glu, Leu	D	L	D
	L	D	L
Hydroxysäuren [c]	D	D	D
	L	L	L

[a] Siehe Abschnitt 11.

[b] Das in [15] veröffentlichte Ergebnis werden wir in Kürze berichten.

[c] Gemeint sind die Hydroxysäuren, die den obengenannten Aminoäuren entsprechen.

8.2. Faktoren, welche das Ausmaß der Enantioselektivität beeinflussen

Das Ausmaß der Enantioselektivität des Katalysators wird durch die Struktur des Substituenten R bestimmt. Unsere Untersuchungen dieses Einflusses von R ergeben folgendes Bild:

1. Wie in Abschnitt 7 unter Punkt 2 beschrieben wurde, wirkt ein zweites Chiralitätszentrum im Substituenten stark

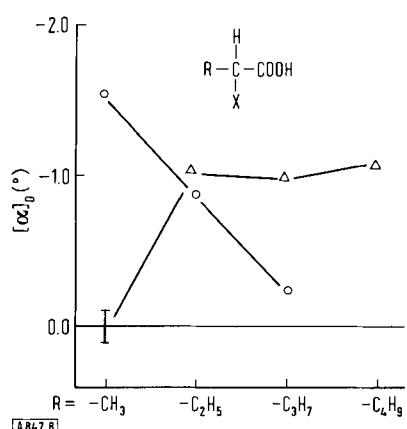


Abb. 8. Enantioselektivität von modifiziertem Raney-Nickel in Abhängigkeit von den Substituenten des modifizierenden Reagens [28]. Substrat: Acetessigsäure-methylester; Produkt: 3-Hydroxybuttersäure-methylester.

—Δ—Δ—X = NH₂ (modifiziert beim pH-Wert des isoelektrischen Punktes und 0°C); —○—○—X = OH (modifiziert bei pH = 5.0 und 0°C).

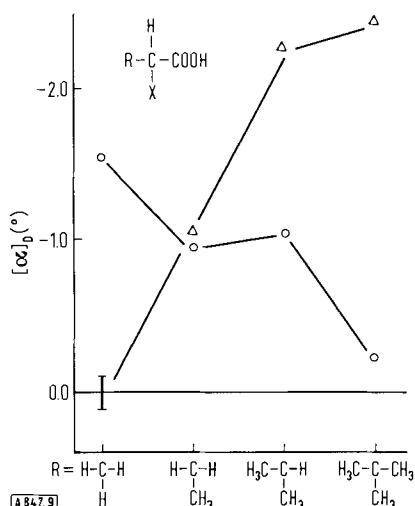


Abb. 9. Enantioselektivität von modifiziertem Raney-Nickel in Abhängigkeit von den Substituenten des modifizierenden Reagens [28]. Substrat: Acetessigsäure-methylester; Produkt: 3-Hydroxybuttersäure-methylester.

—Δ—Δ—X = NH₂ (modifiziert bei pH = 6 (isoelektrischer Punkt) und 0°C); —○—○—X = OH (modifiziert bei pH = 5.0 und 0°C).

auf die Enantioselektivität des Katalysators ein. Die absolute Konfiguration am β -Kohlenstoffatom einer α -Hydroxysäure ist für die Enantioselektivität des Katalysators oft entscheidender als die absolute Konfiguration am α -Kohlenstoffatom.

2. Wie man Abbildung 8 entnehmen kann, steigern Aminoäuren als modifizierende Reagentien die Enantioselektivität des Katalysators um so mehr, je länger ihre Hauptkette ist. Bei der Modifizierung mit Hydroxysäuren nimmt dagegen die Enantioselektivität des Katalysators mit steigender Kettenlänge ab. Abbildung 9 zeigt, daß sekundäre oder tertiäre Alkylgruppen im modifizierenden Reagens die Se-

Tabelle 7. Einfluß des β -Substituenten des modifizierenden Reagens vom Typ RR'CH—CHX—COOH auf die Enantioselektivität des Raney-Nickel-Katalysators. Modifizierung bei 0°C und dem angegebenen pH-Wert. Substrat: Acetessigsäure-methylester; Produkt: 3-Hydroxybuttersäure-methylester.

R	R'	X	C_α	abs. Konf.			Lit.
					pH	$[\alpha]_D$ (°)	
H	H	NH ₂	S	6.0	+ 0.45 bis − 0.1 [a]	[37] [40a]	
H	H	OH	S	5.0	+ 1.45	[28]	
H	CH ₃	NH ₂	S	6.05	− 1.05	[28]	
H	COOH	NH ₂	S	5.3	− 1.9	[31]	
H	COOH	OH	S	5.0	+ 4.15	[26]	
H	SO ₃ H	NH ₂	R	5.2	− 0.2	[36]	
H	SO ₃ H	OH		5.2	+ 0.1	[36]	
H	OH	NH ₂	S	6.6	+ 0.2	[20]	
H	SH	NH ₂	R	7.8	+ 0.05	[20]	
CH ₃	CH ₃	NH ₂	S	6.0	− 2.31	[29]	
CH ₃	CH ₃	OH	S	2.9	+ 1.05	[21]	
CH ₃	OH	NH ₂	S [b]	6	0 bis + 0.25	[22]	
			[c]	6	− 0.05 bis + 0.6	[22]	
CH ₃	OH	OH	S [d]	2.9	+ 1.30	[26]	
			[e]	2.9	+ 0.50	[26]	
COOH	OH	NH ₂	S [d]	5.5	+ 0.95	[40b]	
			[e]	5.2	− 0.50	[40b]	
COOH	OH	OH	S [d]	5.0	+ 6.0	[27]	

[a] siehe Abschnitt 11.

[b] Threonin.

[c] *allo*-Threonin.

[d] *threo*-Form.

[e] *erythro*-Form.

Tabelle 8. Enantioselektivität bei Hydrierungen mit Raney-Nickel, das bei 0°C mit Dipeptiden modifiziert wurde [32]. Substrat: Acetessigsäure-methylester; Produkt: 3-Hydroxybuttersäuremethylester.

Reagens	Modifizierung	pH	[α] _D ²⁰
(S)-Leucin		7.32	-1.10
(S)-Leucyl-glycin		5.72	+1.12
Glycyl-(S)-leucin		5.70	-0.41
(S)-Leucyl-(S)-leucin		5.85	-0.42
(S)-Leucyl-(R)-leucin		5.80	+1.20
(S)-Asparaginsäure		4.65	-1.10
Glycyl-(S)-asparaginsäure		—	-1.47

lektivität des Katalysators stärker beeinflussen als primäre Alkylgruppen mit der gleichen Zahl von Kohlenstoffatomen.

3. Wie Tabelle 7 zeigt, beeinflussen Hydroxy-, Carboxy- und Mercaptosubstituenten am β-Kohlenstoffatom des modifizierenden Reagens stark die Enantioselektivität des Katalysators. Ist das Reagens eine Aminosäure, so vermindern diese Substituenten nicht nur die Selektivität, sondern kehren oftmals ihre Richtung um, wie dies die Beispiele der Modifizierung mit Serin, Threonin und Cystein erkennen lassen. Dagegen zeigt ein Katalysator, der mit derart substituierten α-Hydroxysäuren behandelt wurde, eine stärkere Selektivität. Diese Befunde machen es im Zusammen-

hang mit den in Abschnitt 7 unter Punkt 2 aufgeführten Ergebnissen verständlich, daß die Modifizierung mit *threo*-Weinsäure [(2S,3S)] die stärkste Enantioselektivität bewirkt.

4. Enthält die Aminosäure oder α-Hydroxysäure, mit der der Katalysator modifiziert wird, eine Sulfogruppe, so wird die Enantioselektivität vermindert (Tabelle 7).

5. Verwendet man zur Modifizierung des Katalysators statt Aminosäuren Dipeptide, so ist der Zusammenhang zwischen Struktur und Enantioselektivität komplizierter. Wie Tabelle 8 zeigt, wird die Richtung der Enantioselektivität im allgemeinen durch das Chiralitätszentrum der C-terminalen Aminosäure bestimmt.

9. Haltbarkeit des Katalysators

Das modifizierte Raney-Nickel bleibt sehr lange enantioselektiv wirksam^[27]. In einer Versuchsreihe wurde frisch hergestellter modifizierter Katalysator zur Hydrierung von Acetessigsäure-methylester eingesetzt, wiedergewonnen und erneut eingesetzt. Die [α]_D-Werte des erhaltenen 3-Hydroxybuttersäure-methylestes betragen bei den Versuchen mit frischem und mit 1-, 2-, 3-, 4- bzw. 5-mal wieder gewonnenem Katalysator -6.22, -6.30, -6.09, -6.01, -6.25 bzw. -6.19°.

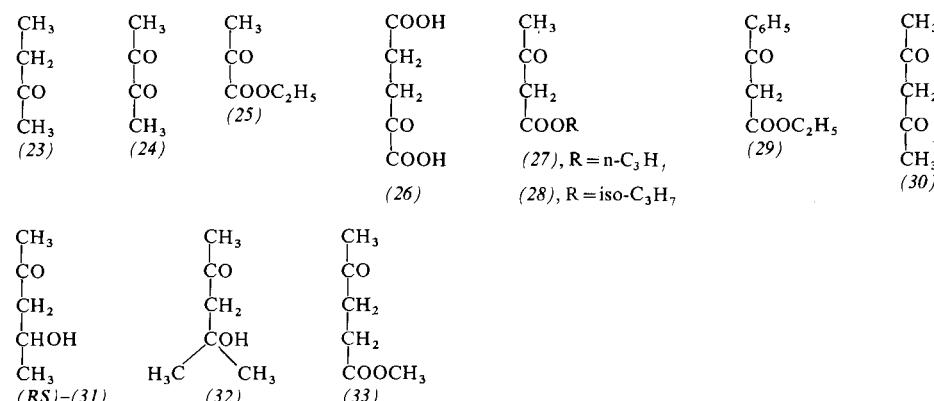


Tabelle 9. Beispiele für enantioselektive Hydrierungen mit modifiziertem Raney-Nickel. Die eingeklammerten kursiven Zahlen in der Spalte „Substrat“ beziehen sich auf die obenstehend wiedergegebenen oder – bei Zahlen unter (23) – auf die neben Tabelle 1 wiedergegebenen Verbindungen [30].

Verb.	Substrat Verb.	Menge (g)	Legierung Menge (g)	Katalysator			Produkt abs. Konf.	opt. Ausb. [b]
				Reagens [a]	pH	T (°C)		
(23)		14	1.5	W	5.10	100	+1.0	S 7.7
(23)		10	1.5	G	5.05	0	-0.11	R 0.8
(!4)		18	1.5	G	5.16	0	+0.93	R 2.1
(24)		15	1.5	W	5.0	0	-0.06	R 0.5
(25)		5	0.5	W	5.0	0	+0.26	S(L) 2.5
(26)		7	1.5	G	5.1	0	0	— 0
(10)		10	1.5	W	5.2	100	0	— 0
(10)		10	1.5	W	5.0	100	0	— 0
(12)		20	1.5	W	5.1	0	-2.97	R(D) 18
(27)		22	1.5	W	5.1	0	-2.28	R(D) 16
(28)		14	1.0	W	5.0	0	-0.76	R(D) 5
(29)		12	1.0	G	5.12	0	+1.90	R(D) 8.3
(30)		18	1.5	W	5.0	0	-14.83	— —
(31)		5	1.5	W	5.0	0	-1.15	— —
(32)		13	1.5	G	5.0	0	0	— 0
(33)		10	1.0	W	5.2	0	-0.40	R(D) 3.1

[a] W=(2R,3R)-Weinsäure, G=(S)-Glutaminsäure.

[b] Siehe Fußnote [a] in Tabelle 1.

10. Substrate für Hydrierungen mit modifiziertem Raney-Nickel

Die besten Substrate für modifiziertes Raney-Nickel sind β -Oxoester und β -Diketone. Auch Monoketone werden enantioselektiv zu sekundären Alkoholen hydriert, aber sie geben, wie Tabelle 9 zeigt, nur geringe optische Ausbeuten.

11. Abhängigkeit der Enantioselektivität des Katalysators von den Hydrierungsbedingungen

Oberhalb 60°C hat die Hydrierungstemperatur auf die Enantioselektivität des Katalysators keinen Einfluß. Unterhalb 60°C kann man jedoch kaum eine Hydrierungsaktivität und kaum eine Enantioselektivität der Katalysatoren beobachten.

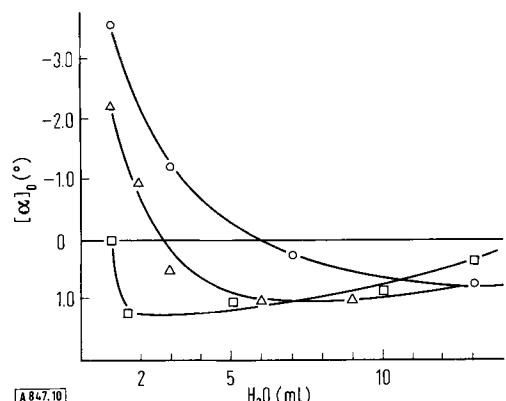


Abb. 10. Wirkung von Wasser auf die Enantioselektivität eines modifizierten Raney-Nickel-Katalysators. Die Wassermenge bezieht sich auf 17 g des Substrates Acetessigsäure-methylester [40a].
—○—○— (S)-Glutaminsäure (modifiziert bei pH = 5 und 0°C); —△—△— (S)-Valin; —□—□— (S)-Alanin (beide modifiziert beim pH-Wert des isoelektrischen Punktes und 0°C).

Jede Spur von Verunreinigungen, insbesondere von Carbonsäuren, sowohl im Substrat als auch in den Lösungsmitteln, beeinflußt die Enantioselektivität des Katalysators^[40]. Dieser Effekt wirkt sich stärker bei der Modifizierung mit Aminosäuren als mit Hydroxysäuren aus. Im erstgenannten Fall kann es, wie Abbildung 10 zeigt, in Gegenwart von Wasser sogar zur Umkehrung der Richtung der Selektivität kommen.

12. Hypothesen zum Verlauf der enantioselektiven Hydrierung

Wie in Abschnitt 2.2 angeführt, wird die enantiomere Hydrierung durch eine vorherige enantiomere Adsorption des Substrates auf der Katalysator-Oberfläche ermöglicht. Zur Erklärung der enantiomeren Absorption gliedern wir den Absorptionsprozeß in drei Schritte, wie dies Abbildung 11 zeigt. Aus der Tatsache, daß β -Diketone und β -Oxoester

die besten Ergebnisse bei der enantioselektiven Hydrierung mit modifiziertem Raney-Nickel liefern, kann geschlossen werden, daß während der Hydrierung die chelatartige Adsorption der Carbonylgruppen an der Katalysator-Oberfläche eine wichtige Rolle spielt. Demnach besitzt der Raney-Nickel-Katalysator von sich aus die Fähigkeit, Carbonylverbindungen selektiv in Richtung der C=C-Achse zu adsorbieren.

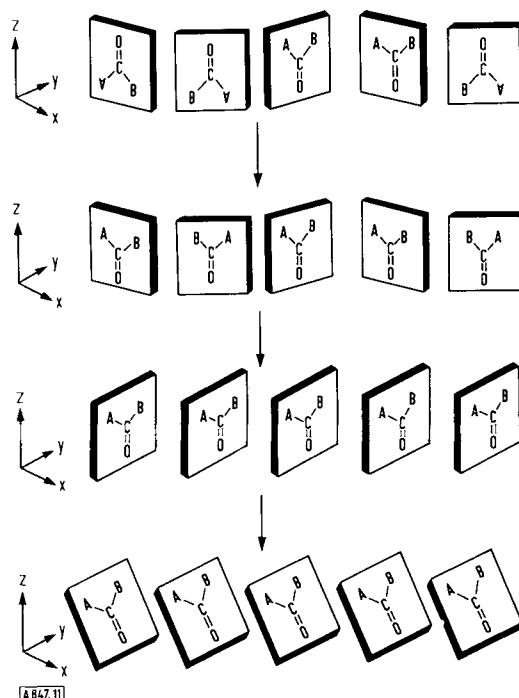


Abb. 11. Zur enantioselektiven Adsorption eines Ketons auf der Oberfläche eines modifizierten Raney-Nickel-Katalysators (schematisch). Die z-Achse steht senkrecht auf der Katalysator-Oberfläche.

Die Modifizierung des Katalysators mit einer optisch aktiven Verbindung entscheidet darüber, ob der Katalysator das Substrat von der re-Seite oder der si-Seite^[3] her angreift. Da die z-Achse des Substrats durch die Katalysator-Oberfläche festgelegt ist, muß die Modifizierung des Katalysators die Selektivität für die x- und y-Achse des Substrates bewirken. Für die durch die Modifizierung bedingte Enantioselektivität gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten. 1. Auf dem un behandelten Katalysator kommen, wie Beamer^[44] dargelegt hat, zwei Arten von Plätzen vor: Die eine produziert die S- und die andere die R-Form, und durch die Modifizierung wird die eine Art blockiert oder vergiftet. 2. Der enantioselektive Platz wird durch Zusammenwirken der Katalysator-Oberfläche und des modifizierenden Reagens gebildet.

Experimentelle Ergebnisse sprechen für die zweite Möglichkeit. Falls nämlich die Enantioselektivität des Katalysators auf dem ersten Prozeß beruhte, müßte eine doppelte Modifizierung – zuerst mit (S)- und dann mit (R)- oder zuerst mit (R)- und dann mit (S)-Glutaminsäure – beide Arten enantioselektiver Stellen des Katalysators deaktivieren. Die Enantioselektivität des Katalysators hängt jedoch ausschließlich vom zuletzt verwendeten modifizierenden Reagens ab.

Aus den oben beschriebenen Tatsachen wird klar, daß die Selektivität durch das auf dem Katalysator adsorbierte modifizierende Reagens bedingt ist. Das adsorbierte Reagens steht mit seiner Lösung im Adsorptionsgleichgewicht.

In dieser Übersicht konnte nur über die wichtigsten Ergebnisse mit Raney-Nickel-Katalysatoren berichtet werden, die vorwiegend bei pH = 5 und 0°C modifiziert wurden. Für weitere Ergebnisse und detaillierte Diskussionen sei auf die Originalliteratur verwiesen.

Wir sind Herrn Dr. S. Akabori für seine nützlichen Ratschläge zu Dank verpflichtet und möchten ebenfalls Herrn Professor M. Nakazaki von der Fakultät für Ingenieurwissenschaften der Universität Osaka für Diskussionen über die neue Einteilung der „asymmetrischen Synthese“ danken. Außerdem danken wir unseren vielen Kollegen für ihre ständigen Bemühungen und ihre Unterstützung.

Eingegangen am 28. Juli 1970 [A 847]
Übersetzt von Dr. Herbert Scholz, Erlangen

- [1] M. Nakazaki: Gestalt und Symmetrie organischer Moleküle (Bunshi no Katachi to Taisho). Nankodo, Tokyo 1965.
- [2] R. S. Cahn, C. K. Ingold u. V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 385 (1966).
- [3] Anmerkung des Übersetzers: Es sei hier auf die Nomenklatur über den „re“- und „si“-Angriff von a) K. R. Hanson, J. Amer. Chem. Soc. 88, 2731 (1965), verwiesen; vgl. dazu auch b) H. J. Bestmann u. I. Tömösközi, Tetrahedron 24, 3299 (1968).
- [4] T. Ikenaka u. K. Matsumoto, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi) 73, 112 (1952).
- [5] A. McKenzie, J. Chem. Soc. 85, 1249 (1904).
- [6] Anmerkung des Übersetzers: Über den Einfluß variabler Liganden an x_1 und x_2 auf das Verhältnis der entstehenden Diastereoisomeren vgl. das Stereochemische Strukturmodell: E. Ruch u. I. Ugi, Topics in Stereochem. 4, 99 (1969); dort weitere Literaturhinweise.
- [7] H. S. Mosher u. E. La Combe, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3994 (1950); vgl. auch [3b].
- [8] S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fujii u. S. Sakurai, Nature 178, 323 (1956).
- [9] S. Akabori, Y. Izumi, Y. Fujii u. S. Sakurai, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi) 77, 1374 (1956).
- [10] S. Akabori, Y. Izumi u. Y. Fujii, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi) 78, 886 (1957).
- [11] T. Isoda, A. Ichikawa u. T. Shimamoto, J. Sci. Res. Inst. (Riken hokoku) 34, 134 (1958).
- [12] T. Isoda, A. Ichikawa u. T. Shimamoto, J. Sci. Res. Inst. (Riken hokoku) 34, 143 (1958).
- [13] Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Japan 32, 932 (1959).
- [14] Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Japan 32, 936 (1959).
- [15] Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Japan 32, 942 (1959).
- [16] Y. Izumi, A. Akamatsu u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 34, 1067 (1961).
- [17] Y. Izumi, A. Akamatsu u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 34, 1302 (1961).
- [18] A. Akamatsu, Y. Izumi u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 35, 1706 (1962).
- [19] Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 36, 21 (1963).
- [20] Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 36, 155 (1963).

- [21] S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda, Y. Izumi u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 37, 846 (1964).
- [22] Y. Izumi, S. Akabori, H. Fukawa, S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda u. S. Komatsu, Proc. 3rd Int. Congr. on Catalysis, Amsterdam, Vol. 2, 1364 (1964).
- [23] Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 38, 1206 (1965).
- [24] Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 39, 361 (1966).
- [25] Y. Izumi, S. Tatsumi u. M. Imaida, Bull. Chem. Soc. Japan 39, 1087 (1966).
- [26] Y. Izumi, S. Tatsumi u. M. Imaida, Bull. Chem. Soc. Japan 39, 2223 (1966).
- [27] S. Tatsumi, Bull. Chem. Soc. Japan 41, 408 (1968).
- [28] Y. Izumi, T. Tanabe, S. Yajima u. M. Imaida, Bull. Chem. Soc. Japan 41, 941 (1968).
- [29] Y. Izumi, K. Matsunaga, S. Tatsumi u. M. Imaida, Bull. Chem. Soc. Japan 41, 2515 (1968).
- [30] Y. Izumi, M. Imaida, T. Harada, T. Tanabe, S. Yajima u. T. Ninomiya, Bull. Chem. Soc. Japan 42, 241 (1969).
- [31] Y. Izumi, S. Tatsumi u. M. Imaida, Bull. Chem. Soc. Japan 42, 2373 (1969).
- [32] Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida u. K. Okubo, Bull. Chem. Soc. Japan 43, 566 (1970).
- [33] Y. Izumi u. T. Ninomiya, Bull. Chem. Soc. Japan 43, 579 (1970).
- [34] Y. Izumi, H. Takizawa, K. Nakagawa, R. Imamura, M. Imaida, T. Ninomiya u. S. Yajima, Bull. Chem. Soc. Japan 43, 1792 (1970).
- [35] T. Tanabe, T. Ninomiya u. Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Japan 43, 2276 (1970).
- [36] Y. Izumi, S. Yajima, K. Okubo u. K. K. Babievsky, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1416 (1971).
- [37] Y. Izumi, T. Harada, T. Tanabe u. K. Okuda, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1418 (1971).
- [38] Y. Izumi u. K. Okubo, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1330 (1971).
- [39] T. Harada, M. Imaida u. Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1419 (1971).
- [40a] F. Higashi, T. Ninomiya u. Y. Izumi, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1333 (1971).
- [40b] T. Harada u. Y. Izumi, unveröffentlichte Untersuchungen.
- [41] R. E. Padgett jr. u. R. L. Beamer, J. Pharm. Sci. 53, 689 (1964).
- [42] R. L. Beamer, C. S. Fickling u. J. H. Ewing, J. Pharm. Sci. 56, 1029 (1967).
- [43] R. L. Beamer, R. H. Belding u. C. S. Fickling, J. Pharm. Sci. 58, 1142 (1969).
- [44] R. L. Beamer, R. H. Belding u. C. S. Fickling, J. Pharm. Sci. 58, 1419 (1969).
- [45] Yu. I. Petrov, E. I. Klabnovskii u. A. A. Balandin, Kinetika i Kataliz 8, 814 (1967).
- [46] N. A. Plate, C. L. Davidova, E. D. Alieva u. V. B. Kargin, Vyso-komol. Soedin. B 11, 495 (1969).
- [47] A. A. Balandin, Advan. Catalysis 10, 96 (1958).
- [48] E. I. Klabnovskii u. Yu. I. Petrov, Dokl. Akad. Nauk SSSR 173, 1125 (1967).
- [49] H. Fukawa, Y. Izumi, S. Komatsu u. S. Akabori, Bull. Chem. Soc. Japan 35, 1703 (1962).
- [50] P. A. Levene u. H. L. Haller, J. Biol. Chem. 65, 51 (1925).
- [51] Anmerkung zum Begriff der Enantioselektivität. Bei der Diskussion der Enantioselektivität sind zwei Faktoren zu berücksichtigen: 1. der numerische Wert der optischen Drehung des enantioselektiv hydrierten Produktes, 2. das Zeichen + oder -, das mit der absoluten Konfiguration des Produktes zusammenhängt. Während der erste Faktor für die Diskussion der optischen Ausbeute wichtig ist, zeigt der zweite Faktor die „Richtung der Enantioselektivität“ an.