

Konkurrenz im Dreikomponentensystem Triphenylphosphan-Azoester-3-Hydroxycarbonsäure: OH- versus COOH-Aktivierung

Von Johann Mulzer, Gisela Brüntrup und Alexander Chucholowski^[*]

Hydroxygruppenaktivierung (HGA) oder Carboxygruppenaktivierung (CGA) ist die Frage, wenn Dehydratisierungsmittel auf Hydroxycarbonsäuren einwirken; besondere Bedeutung kommt ihr bei der Synthese von Makroliden^[1] (Stereokontrolle^[2] über das Chiralitätszentrum in Nachbarstellung zum O-Atom des Lactonrings) und Peptiden^[3] (Problem der Hydroxyschutzgruppen bei der Herstellung von Hydroxy-aminosäureaktivestern) zu. Bisher blieb meist ungeklärt, ob ein für die Dehydratisierung gewähltes Agens stets entweder nur zu HGA oder nur zu CGA befähigt ist, oder ob man vielleicht durch Substituentenvariation am Substrat einen Wechsel im Aktivierungsmodus erzielen kann. Bei Untersuchungen mit dem Addukt aus Triphenylphosphan und Azodicarbonsäure-diethylester (1), einem vielverwendeten Dehydratisierungsmittel^[4], für das im System Alkohol-Carbonsäure nur HGA bekannt war^[5], fanden wir nun die ersten CGA-Reaktionen von (1) und konnten die Faktoren bestimmen, die das HGA/CGA-Verhältnis beeinflussen.

Wie aus dem Formelschema hervorgeht, ermöglicht das Modellsystem – die Umsetzung von (1) mit *threo*-3-Hydroxycarbonsäuren (2)^[6] – eine einfache und eindeutige Unter-

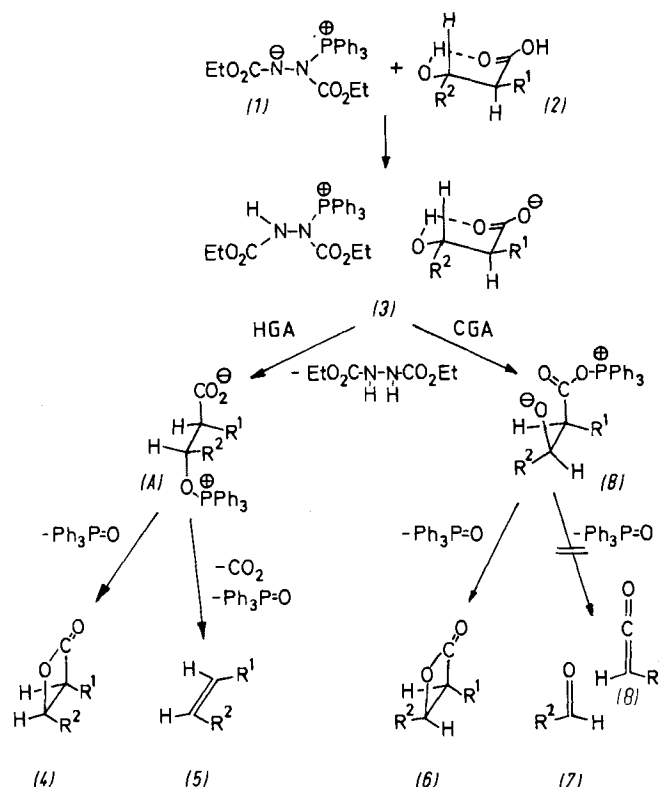


Tabelle 1. Verhältnis $Q = \text{HGA/CGA}$ bei der Umsetzung von (1) mit (2). Die Systeme sind nach fallenden $\sum E_s$ -Werten geordnet.

System	R ¹	R ²	rel. Ausb. [%] [a]			Totalausb. [b]	$\sum E_s =$ E _s (R ¹) + 2 E _s (R ²) [c]	Q = (<i>(4)</i> + (<i>5</i>)) / (<i>6</i>)
			(<i>4</i>)	(<i>5</i>)	(<i>6</i>)	[%]		
(<i>a</i>)	OPh	Et	0	100	0	75	−3.2	100/0
(<i>b</i>)	Ph	Me	12	88	0	85	−3.5	100/0
(<i>c</i>)	Ph	Et	17	83	0	82	−3.6	100/0
(<i>d</i>)	SPh	Et	0	100	0	73	−3.7	100/0
(<i>e</i>)	OPh	<i>i</i> Pr	0	100	0	67	−4.0	100/0
(<i>f</i>)	Ph	<i>i</i> Pr	0	80	20	92	−4.4	80/20
(<i>g</i>)	SPh	<i>i</i> Pr	0	50	50	78	−4.5	50/50
(<i>h</i>)	<i>t</i> Bu	Et	44	12	44	90	−5.4	56/44
(<i>i</i>)	OPh	<i>t</i> Bu	0	44	56	91	−6.1	44/56
(<i>j</i>)	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	0	0	100	83	−6.2	0/100
(<i>k</i>)	Ph	<i>t</i> Bu	0	0	100	92	−6.6	0/100
(<i>l</i>)	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	0	0	100	90	−8.3	0/100

[a] ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts, Strukturzuordnungen siehe [6].

[b] Nach PSC (Silicagel, Pentan/Ether 3:1).

[c] Mit $E_s(\text{Ph}) = -1.0$, $E_s(\text{OPh}) = E_s(\text{OMe})$, $E_s(\text{SPh}) = E_s(\text{SMc})$.

scheidung zwischen CGA und HGA. Protonenübertragung sollte zum Ionenpaar (3) führen, aus dem unter Hydrazoesterabspaltung das Zwitterion (A) oder (B) entsteht. Von den Reaktionsprodukten lassen sich (4) und (5) zweifelsfrei (A) zuordnen, während (6) nur aus (B) entstanden sein kann; die Alternative (B) → (7) + (8) ist um ca. 30 kcal/mol^[7] ungünstiger und kommt nicht zum Zuge. Das Verhältnis HGA/CGA läßt sich somit durch den Quotienten $Q = ((4) + (5)) / (6)$ ausdrücken (Tabelle 1).

Die Beziehung zwischen Q und R¹/R² führen wir darauf zurück, daß sich die relativen Energiehöhen von (A) und (B) unter dem Einfluß sterischer Effekte stark gegeneinander verschieben. Für kleine R¹ und R² ist (A) wegen der hohen Mesomerieenergie seiner Carboxylatfunktion viel günstiger als (B), und folglich beobachtet man in den Fällen (a)–(e) ausschließlich HGA. Andererseits behindern sperrige R¹ und R² in (A) sich und die P(C₆H₅)₃-Gruppe, während eine

solche Beeinträchtigung in (B) viel schwächer ist; daher wird in den Systemen (f)–(l) der Reaktionsweg über (B) und damit CGA zunehmend bevorzugt. Dieser Zusammenhang läßt sich semiquantitativ erfassen, wenn man Q mit dem Ausdruck $\sum E_s = E_s(R^1) + 2E_s(R^2)$ korreliert [Tabelle 1; E_s = sterische Parameter nach Taft^[8]]. – Wegen seiner unmittelbaren Nachbarschaft zur Hydroxygruppe muß R² in $\sum E_s$ stärker berücksichtigt werden als R¹; dies geschieht durch den (im übrigen willkürlich gewählten) Faktor 2]. Man erkennt, daß der Umschlag von HGA nach CGA im Bereich von $-6.2 < E < -4.2$ erfolgt. Wird anstelle des Triphenylphosphans das weniger sperrige Tri-*n*-butylphosphan verwendet, so verschiebt sich der Übergang zu CGA wie erwartet: Für System (k) beobachtet man noch $Q = 33/67$, und erst bei (l) sinkt Q auf 0/100.

Das Bestreben von (1), mit der sterisch am wenigsten behinderten OH-Gruppe zu reagieren, zeigt sich auch darin, daß dieses Reagens in Gegenwart von einem Äquivalent Methanol (2f) und (2k) ausschließlich in die Methylester umwandelt. Offensichtlich wird von allen im System vorhande-

[*] Dr. J. Mulzer, G. Brüntrup, A. Chucholowski
Institut für Organische Chemie der Universität
Karlsstraße 23, D-8000 München 2

nen OH-Gruppen die „nulläre“ des Methanols am raschesten aktiviert und dadurch eine *intermolekulare* Reaktion bewirkt.

Daß das Problem Hydroxy- versus Carboxygruppenaktivierung auch in der Biochemie eine entscheidende Rolle spielt, verdeutlicht die Umwandlung Mevalonsäurediphosphat → Isopentenylidiphosphat, der Schlüsselschritt in der Terpen- und Cholesterinbiosynthese^[9]. Dem Enzym, das wie (1) positivierten fünfwertigen Phosphor verwendet, gelingt es offenbar, Gruppierungen an der Hydroxyfunktion zu vermeiden und dadurch die hier unerwünschte Carboxygruppenaktivierung vollständig zu unterdrücken.

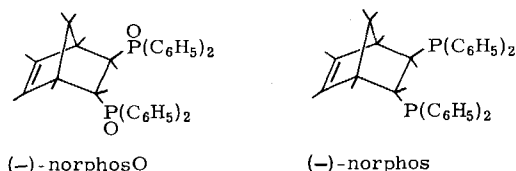
Eingegangen am 19. März 1979 [Z 259]

- [1] K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* 33, 683 (1977).
 [2] Vgl. dazu Synthese und Konfigurationszuordnung von Pyrenophorin und Vermiculon: D. Seebach, B. Seuring, H. O. Kalinowski, W. Lubosch, B. Renger, *Angew. Chem.* 89, 270 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 264 (1977).
 [3] E. Wünsch in Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. XV/1, S. 568 ff. Thieme, Stuttgart 1974.
 [4] Zusammenfassungen: R. Mengel, M. Bartke, *Angew. Chem.* 90, 725 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 679 (1978); F. di Ninno, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 3251 (1978).
 [5] Z. B. [2]; vgl. auch H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* 59, 2100 (1976); T. Kurihara, Y. Nakajima, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2455; zit. Lit.
 [6] J. Mulzer, A. Pointner, A. Chucholowski, G. Brüntrup, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 52.
 [7] S. W. Benson: *Thermochemical Kinetics*, Wiley, New York 1968; J. D. Cox, G. Pilcher: *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*, Academic Press, New York 1970.
 [8] S. H. Unger, C. Hansch, *Prog. Phys. Org. Chem.* 12, 91 (1976).
 [9] E. D. Beytia, J. W. Porter, *Annu. Rev. Biochem.* 45, 123 (1976).

Asymmetrische Hydrierung von (Z)- α -(Acetylamino)-zimtsäure mit einem Rh/norphos-Katalysator^[*]

Von Henri Brunner und Willigis Pieronczyk^[*]

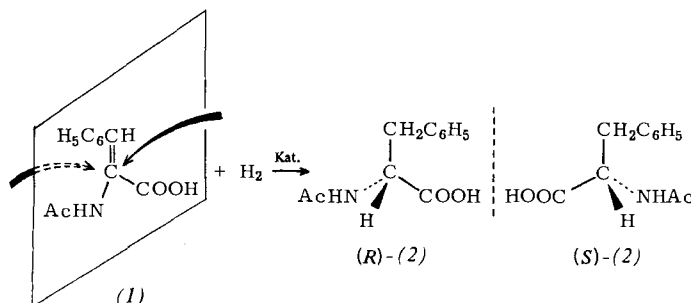
$\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$ katalysiert die Hydrierung von Olefinen in homogener Lösung bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck^[1]. Ersetzt man $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ durch optisch aktive Phosphane, so wird die chirale Information von einer kleinen Menge Katalysator auf große Mengen Hydrierungsprodukte übertragen^[2]. In den letzten zehn Jahren sind Rh-Komplexe von etwa 150 optisch aktiven Phosphanen zur asymmetrischen Hydrierung von etwa ebensovielen prochiralen Substraten verwendet worden^[3]. Zu besonders hohen optischen Ausbeuten führten chelatbildende Phosphane, die durch vielstufige Synthesen aus optisch aktiven Naturstoffen erhalten wurden (diop^[4a], prophos^[4b]) oder aufwendige Racematspaltungen erforderten (dipamp^[5a], chiraphos^[5b]). Am Beispiel norphos beschreiben wir ein verallgemeinerungsfähiges Verfahren zur Herstellung optisch reiner chelatbildender Phosphane durch die überraschend einfache Racematspaltung der entsprechenden Phosphanoxide, hier norphosO, mit L-(–)-Dibenzoylweinsäure, abgekürzt (–)-DBW.



[*] Prof. Dr. H. Brunner, Dr. W. Pieronczyk
 Institut für Chemie der Universität
 Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg 2

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF-AG unterstützt.

norphosO wird durch Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und *trans*-Vinylbis(diphenylphosphanoxid) gewonnen^[6]. Versetzt man die Ethanollösung von (±)-norphosO mit (–)-DBW, so fällt nur das schwerer lösliche Diastereomer (–)-norphosO/(–)-DBW aus. Aus beiden Diastereomeren kann (–)-DBW mit KOH abgespalten werden. Nach einem Trennschritt liegt die optische Reinheit von norphosO zwischen 70 und 80%, nach Wiederholung ist es optisch rein. (+)- und (–)-norphosO lassen sich mit SiHCl_3 zu (+)- und (–)-norphos reduzieren^[7].



Schema 1. Katalysator (Kat.): 7 mg $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{cod})_2$ und 14,5 mg (–)-norphos in 5 ml Ethanol; Substrat: 500 mg (1) in 10 ml Ethanol; Hydrierung 10 h bei Raumtemperatur; Aufarbeitung siehe [8]; chemische Ausbeute quantitativ. (R)-(2):(S)-(2) = 2:98.

Schema 1 zeigt die katalytische Hydrierung von (Z)- α -(Acetylamino)zimtsäure (1) mit $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{cod})_2$ /(–)-norphos (cod = 1,5-Cyclooctadien). Der optisch aktive Katalysator differenziert zwischen Vorderseiten- und Rückseitenangriff auf das prochirale Zentrum so stark, daß sich (R)- und (S)-(*N*-Acetyl)phenylalanin (2) in Methanol (oder in Methanol/Benzol) im Verhältnis 3:97 und in Ethanol im Verhältnis 2:98 – entsprechend einer optischen Ausbeute von 96% – bilden. Damit gehört norphos zu den optisch aktiven chelatbildenden Phosphanen, die am leichtesten zugänglich sind und die bei der asymmetrischen Hydrierung die höchsten optischen Ausbeuten ergeben. Da im Gegensatz zu anderen Phosphanen dieser Art von norphos beide Enantiomere zur Verfügung stehen, lassen sich die Hydrierungsprodukte in beiden Konfigurationen herstellen.

Wie norphos bilden auch chiraphos und prophos im Katalysator mit dem Rh-Atom fünfgliedrige Chelatringe. (S,S)-chiraphos hydriert (1) zu (R)-(2)^[5b], (R)-prophos dagegen zu (S)-(2)^[4b]. Da (–)-norphos ebenfalls (S)-(2) ergibt, ordnen wir ihm die (2R, 3R)-Konfiguration zu.

Arbeitsvorschrift

Racematspaltung von (±)-norphosO: 25,5 g (±)-norphosO in 105 ml 99proz. Ethanol werden mit 19,5 g L-(–)-Dibenzoylweinsäure-Monohydrat [(–)-DBW] in 20 ml 99proz. Ethanol versetzt, 2 h gerührt und filtriert. Das abfiltrierte (–)-norphosO/(–)-DBW (19,5 g) wird mit 100 ml Chloroform und 4 g KOH in 160 ml Wasser so lange geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen ist. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit 30 ml Chloroform gewaschen. Aus den vereinigten organischen Phasen erhält man 11 g (–)-norphosO, $[\alpha]_{578}^{20} = -47^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). Wiederholung des Trennschritts ergibt 9 g (–)-norphosO, $[\alpha]_{578}^{20} = -62^\circ$.

Die ethanolische Lösung von (+)-norphosO/(–)-DBW (Filtrat, s. o.) wird eingengt und der Rückstand mit 100 ml wasserfreiem Aceton verrührt. Aus dieser Lösung kann man 9,5 g (+)-norphosO, $[\alpha]_{578}^{20} = +50^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) wie oben isolieren. Wiederholung des Trennschritts ergibt 5,7 g (+)-norphosO, $[\alpha]_{578}^{20} = +58^\circ$.