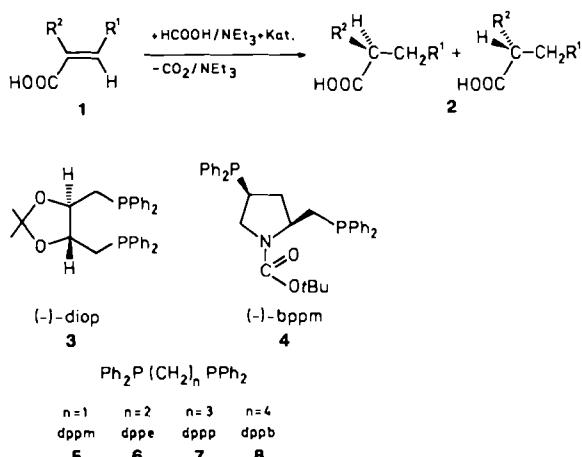


Enantioselektive katalytische Transfer-Hydrierung von α,β -ungesättigten Carbonsäuren mit Triethylammoniumformiat^{**}

Von Henri Brunner* und Walter Leitner

Die Hydrierung prochiraler Olefine in Gegenwart optisch aktiver Rhodiumkomplexe ist die bekannteste enantioselektive Reaktion, die unter Katalyse durch Übergangsmetallverbindungen verläuft^[1]. Die Zersetzung von Ameisensäure zu Wasserstoff und Kohlendioxid wird ebenfalls durch Rhodiumverbindungen katalysiert^[2]. Wir konnten diese beiden Prozesse zu einer einfachen, effektiven Alternative zum gefahrreichen und für den Laborgebrauch häufig unpraktikablen Einsatz von gasförmigem Wasserstoff kombinieren. Schema 1 zeigt die enantioselektive Transfer-Hydrierung von (*Z*)- α -Acetylaminozimtsäure **1a** und Itaconsäure **1b** zu **2a** bzw. **2b**.



Schema 1. **a**, $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{NHCOMe}$; **b**, $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{COOH}$.

Als Katalysatoren dienen in-situ-Systeme aus Phosphanliganden und $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ ($\text{cod} = 1,5\text{-Cyclooctadien}$), wie sie auch bei der Hydrierung mit molekularem Wasserstoff verwendet werden. Als Wasserstoffquelle hat sich Triethylammoniumformiat (TEAF)^[3] bewährt. TEAF ist ein im Handel erhältliches Azeotrop aus Ameisensäure und Triethylamin im Molverhältnis 5:2^[4]. Im Gegensatz zu anderen Formiaten ergibt TEAF aufgrund seiner Löslichkeit in organischen Solventien homogene Reaktionsmischungen. Bei Verwendung dipolar aprotischer Lösungsmittel erhält man unter milden Bedingungen Ergebnisse, die den mit Wasserstoff erzielten nahe kommen oder sie sogar übertreffen. Die Transfer-Hydrierung führt auch in siedendem Aceton oder Ethanol zur vollständigen Reduktion der CC-Doppelbindung, allerdings mit optischen Ausbeuten unter 10%. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse werden in DMSO erreicht (Tabelle 1).

Die Transfer-Hydrierung liefert für **1a** etwas niedrigere Werte, für **1b** dagegen ähnliche Werte wie die rhodiumkatalysierte Hydrierung mit molekularem Wasserstoff. Mit dem Liganden **3** liegt die optische Induktion bei der Transfer-Hydrierung von **1b** sogar höher als bei der Hy-

dierung mit molekularem Wasserstoff. In allen bisher untersuchten Fällen stimmt die bevorzugte Konfiguration bei beiden Reaktionstypen überein. Der Einsatz von TEAF in DMSO als Wasserstoffquelle ist eine wesentliche Verbesserung gegenüber der kürzlich von uns beschriebenen Transfer-Hydrierung mit 80proz. wäßriger Ameisensäure^[10].

Tabelle 1. Enantioselektive Transfer-Hydrierung von (*Z*)- α -Acetylaminozimtsäure **1a** und Itaconsäure **1b** mit Triethylammoniumformiat (TEAF). Die Substrate wurden quantitativ hydriert [a].

Substrat	Ligand	Solvans	T [°C]	ee [%] [b] (Konf.)	Vers.-zahl	ee [%] [c]
1a	3	DMSO	27	50.0 ± 2.1 (<i>R</i>)	10	81 [7]
1a	4	DMSO	45	71.7 ± 5.4 (<i>R</i>)	11	93 [9]
1a	3	DMF	27	37.9 (<i>R</i>)	1	
1a	3	MPY [d]	45	20.5 (<i>R</i>)	1	
1b	3	DMSO	27	49.4 ± 1.6 (<i>S</i>)	12	45 [8]
1b	4	DMSO	45	83.8 ± 1.2 (<i>S</i>)	5	94 [9]

[a] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [b] Polarimetrisch bestimmt. Drehwerte der reinen Hydrierungsprodukte: (*S*)- N -Acetylphenylalanin: $[\alpha]_D^{25} = 46.5^\circ$ ($c=1$, EtOH) [5], (*R*)-Methylbernsteinsäure: $[\alpha]_D^{25} = 15.5^\circ$ ($c=2.82$, EtOH) [6]. [c] Zum Vergleich: rhodiumkatalysierte Hydrierung mit H_2 . Die Angaben beziehen sich nur auf Substrat und Ligand, nicht auf Solvens und Temperatur! [d] MPY = *N*-Methylpyrrolidon.

Hohe Enantioselektivitäten und hohe Reaktionsgeschwindigkeiten werden bei der Transfer-Hydrierung mit TEAF nur erzielt, wenn man Liganden wie **3** oder **4** verwendet, die siebengliedrige Chelatringe bilden können. Mit Fünfringbildnern wie Norphos^[11] oder Prophos^[12], die sich bei der Hydrierung bewährt haben, erreicht man bei der hier beschriebenen Transfer-Hydrierung nur geringe Enantiomerenüberschüsse bei meist unvollständiger Hydrierung. Dieser Einfluß der Chelatringgröße spiegelt sich auch in den relativen Reaktionsgeschwindigkeiten für die Liganden **5**–**8** wider. Verfolgt man während der Katalyse die Abnahme der Konzentration von **1b** über die Verringerung der Intensität der Peaks der Methylenprotonen im ¹H-NMR-Spektrum ($\delta = 6.39$ und 5.90) relativ zum internen Standard Mesitylen ($\delta = 6.69$), so erhält man Kurven, wie sie in Abbildung 1 für **8** dargestellt sind. Einer kurzen Induktionsphase schließt sich eine lineare Abnahme der Substratkonzentration an.

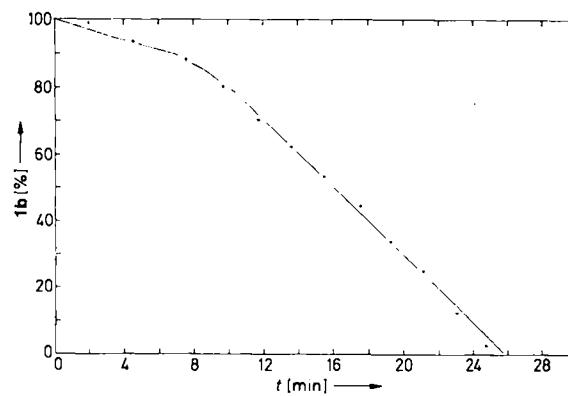


Abb. 1. ¹H-NMR-spektroskopische Verfolgung der Transfer-Hydrierung von **1b** mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ in Gegenwart des Liganden **8** als Katalysator (siehe Text).

Der Vergleich der Steigungen der linearen Kurvenabschnitte zeigt, daß mit **6** die Hydrierungsgeschwindigkeit

[*] Prof. Dr. H. Brunner, Dipl.-Chem. W. Leitner
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg

[**] Enantioselektive Katalyse, 43. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Stiftung Volkswagenwerk und der BASF AG, Ludwigshafen, gefördert. – 42. Mitteilung: H. Brunner, A. Sicheneder, *Angew. Chem.* 100 (1988) 730; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 718.

am niedrigsten ist. Mit 5 erhöht sie sich um den Faktor 4, mit 7 um den Faktor 77 und mit 8 gar um den Faktor 128. Der Grund für dieses Verhalten könnte in der mangelnden Bereitschaft von Fünfring-bildenden Liganden liegen, als sogenannte „dangling ligands“^[13] zu binden und so Koordinationsstellen am Metallatom freizumachen.

Arbeitsvorschrift

500 mg Substrat, 0,7 Mol-% [Rh(cod)Cl]₂ und 1,8 Mol-% Ligand werden unter N₂ in 3,75 mL wasserfreiem DMSO gelöst. Nach 30 min Rühren bei der angegebenen Reaktionstemperatur (Tabelle 1) gibt man soviel TEAF (Fa. Merck; über MgSO₄ getrocknet und unter N₂ destilliert) zu, daß das Verhältnis Substrat/Ameisensäure 1:5 entspricht. Kurze Zeit später ist in der orangen Lösung kräftige Gasentwicklung bemerkbar. Man röhrt 20 h, macht mit 10 mL 2 N NaOH alkalisch und filtriert. Das Filtrat wird mit 4 × 30 mL Ether gewaschen und mit 6 mL 10proz. HCl angesäuert. Das Produkt wird mit 4 × 50 mL Ether extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt 5 h bei 40°C im Hochvakuum getrocknet. Die Ausbeuten sind quantitativ. Um die zur Entfernung von DMSO-Resten nötige, langwierige Trocknung zu vermeiden, kann man die Etherextrakte der sauren Lösung mit 3 × 5 mL Sproz. HCl waschen. Die Ausbeuten betragen dann etwa 75%.

Eingegangen am 11. Mai 1988 [Z 2756]

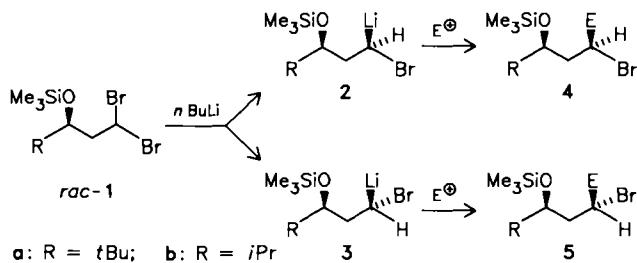
- [1] J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, Orlando 1985; H. Brunner, *Top. Stereochem.* 18 (1988) 129.
 - [2] S. H. Strauss, K. H. Whitmire, D. F. Shriver, *J. Organomet. Chem.* 174 (1979) C59.
 - [3] L. F. Fieser, M. Fieser (Hrsg.): *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3, Wiley, New York 1972, S. 300.
 - [4] K. Narita, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.* 25 (1977) 135.
 - [5] E. J. Eisenbrunn, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 3383.
 - [6] R. Glaser, M. Twaik, S. Geresh, J. Blumenfeld, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4635.
 - [7] T. P. Dang, J. C. Poulin, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* 91 (1975) 105.
 - [8] S. Saito, Y. Nakamura, Y. Morita, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 5284.
 - [9] I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4728.
 - [10] H. Brunner, M. Kunz, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2868.
 - [11] H. Brunner, W. Pieronczyk, B. Schönhammer, K. Streng, I. Bernal, J. Korp, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1137.
 - [12] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5491.
 - [13] B. R. James, D. Mahajan, *J. Organomet. Chem.* 279 (1985) 31.

Asymmetrische Induktion beim Austausch diastereotoper Brom- gegen Lithium-Atome**

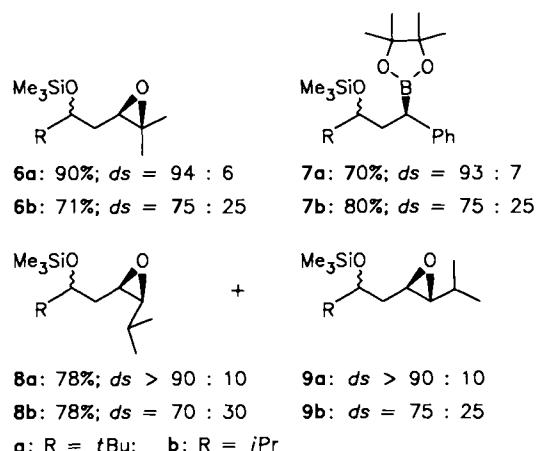
Von Reinhart W. Hoffmann*, Martin Bewersdorf,
Klaus Ditrich, Michael Krüger und Rainer Stürmer
In memoriam Gert Köbrich 1929–1974

Für den Aufbau neuer Chiralitätszentren durch intramolekulare asymmetrische Induktion werden praktisch ausschließlich Reaktionen an den diastereotopen Seiten einer prochiralen C=C-, C=N- oder C=O-Gruppe durchgeführt^[1]. Die Nutzung diastereotoper Gruppen ist dagegen in der präparativen Chemie nur vereinzelt dokumentiert^[2]. An cyclischen Systemen kennt man seit langem^[3] einen selektiven Halogen-Metall-Austausch diastereotoper Brom-Atome. Wir berichten hier über einen diastereoselektiven Austausch der Brom-Atome offenkettiger chiraler 1,1-Dibromalkane **1**. Die Untersuchungen wurden an racemischen Verbindungen ausgeführt.

In einem typischen Experiment tropfte man zu einer Lösung von 3 mmol **1a**^[4] und 6 mmol Aceton (Elektrophil,

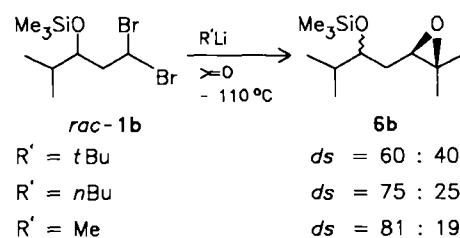


E^{\bullet}) in 25 mL Trapp-Mischung^[6] bei -120°C 3.3 mmol einer 1.55 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan. Nach 1 h bei $< -90^{\circ}\text{C}$ wurde aufgetaut und hydrolysiert, worauf in 90% Ausbeute ein 94:6-Gemisch zweier diastereomerer Epoxide **6a** erhalten wurde^[5]. Eine gleichartige Umsetzung mit Phenylboronsäure-pinacolester statt Aceton ergab ein 93:7-Gemisch der diastereomeren Boronsäureester **7a**^[7]. Bei der Addition der Carbenoide an Isobutyraldehyd resultierte eine 3:1-Mischung der *cis*- und *trans*-Epoxide **8a** und **9a**. Jedes dieser Epoxide hatte eine Diastereomerenreinheit von $>90:10$.



In der Serie **1b**^[4] mit R = Isopropyl waren die Resultate prinzipiell gleichartig, die Diastereoselektivität (von **6b**-**9b**) war jedoch niedriger^[8] als in der *tert*-Butyl-substituierten Serie **1a**.

Diese Ergebnisse sprechen zunächst dafür, daß der Halogen-Metall-Austausch an **1a** mit einer Diastereoselektivität von ca. 93 : 7 abläuft (bei **1b**: 75 : 25), daß die Carbenoide **2/3** bei -120 bis -90°C konfigurativ stabil sind und daß sie stereospezifisch von den Elektrophilen E⁺ zu **4/5** abgefangen werden. Diese Interpretation beruht darauf, daß das Isomerenverhältnis **4/5** bei den untersuchten Beispielen von der Natur des abfangenden Elektrophils unabhängig war. Bei einer raschen Epimerisierung von **2** und **3** sollte dagegen das Produktverhältnis **4/5** von der Natur des Elektrophils abhängen. Demnach müßte der Halogen-Metall-Austausch an **1** der produktbestimmende Schritt sein. Vorläufige Ergebnisse einer Variation der verwendeten Organolithium-Verbindungen legen dies nahe, wie die Umsetzung von *rac*-**1b** zu **6b** zeigt.



[*] Prof. Dr. R. W. Hoffmann, Dipl.-Chem. M. Bewersdorf,
 Dr. K. Ditrich, Dipl.-Chem. M. Krüger, R. Stürmer
 Fachbereich Chemie der Universität
 Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 260) gefördert.