

OPTISCH AKTIVE *N*-PHOSPHINOMETHYLIERTE α -AMINOSÄUREN: SYNTHESE UND ANWENDUNG ALS LIGANDEN IN ASYMMETRISCHEN HYDRIERUNGEN MIT RHODIUM-KOMPLEXEN

K. KELLNER, A. TZSCHACH *,

Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität, Halle/Saale (D.D.R.)

Z. NAGY-MAGOS und L. MARKÓ

*Forschungsgruppe für Petrolchemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften,
 H-8200 Veszprém (Ungarn)*

(Eingegangen den 3. Januar 1980)

Summary

α -Aminoacids, their esters and sodium salts may be transformed by a modified Mannich-reaction into *N*-phosphinomethyl or *N,N*-bis(phosphinomethyl) derivatives. The sodium or triethylammonium salts of the chiral bisphosphines L-(–)-*N,N*-bis(diphenylphosphinomethyl)-alanine and -valine may be used as ligands to form enantioselective hydrogenation catalysts with rhodium complexes. The highest optical yield achieved was 29%.

Zusammenfassung

α -Aminosäuren, sowie deren Ester und Natriumsalze können in einer modifizierten Mannich-Reaktion zu *N*-phosphinomethyl oder *N,N*-bis(phosphinomethyl) Derivaten umgesetzt werden. Die chiralen Bisphosphine L-(–)-*N,N*-bis(diphenylphosphinomethyl)-alanin und -valin bilden als Liganden in Form ihrer Natrium oder Triethylammonium Salze mit Rhodium Komplexen enantio-selektive Hydrierkatalysatoren. Die höchste erreichte optische Ausbeute beträgt 29%.

Einleitung

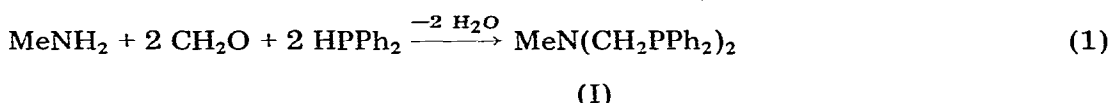
Sekundäre Amine reagieren mit Formaldehyd und sekundären Phosphinen im Sinne einer Mannich-Reaktion zu Phosphinomethylaminen [1]. Diese Synthesemethode gestattet durch Variation der Aminkomponente einen einfachen Zugang zu unterschiedlich substituierten Phosphinen. Gegenwärtig sind chirale Phosphine in der asymmetrischen homogenen Katalyse von be-

beträchtlichem Interesse. Wir haben das Prinzip der Phosphinomethylierung von Aminen auf α -Aminosäuren übertragen. Das Verfahren gestattet unter Verwendung einfach zugänglicher optisch aktiver Ausgangsverbindungen in einer Eintopfreaktion die Darstellung chiraler Phosphine und Bisphosphine. Im folgenden berichten wir über erste Synthesergebnisse und Resultate bei Einsatz der Verbindungen bei asymmetrischen homogenkatalytischen Hydrierungen.

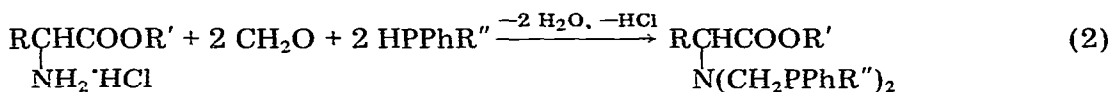
Aminosäuren als Aminokomponenten sind bisher in der Mannich-Reaktion wenig untersucht [2]. In Abhängigkeit von den Reaktanten und Reaktionsbedingungen erfolgt dabei eine Mono- oder Disubstitution am Stickstoffatom. Als acide Komponente kann auch unterphosphorige Säure reagieren [3].

Synthese der Verbindungen

Wie wir durch die Umsetzung von Methylamin mit Formalin und Diphenylphosphin zeigen konnten, sind primäre Amine prinzipiell in der Lage mit beiden Wasserstoffatomen die Phosphinomethylierungsreaktion einzugehen. (Gl. 1).



α -Aminosäureester zeigen gleiches Reaktionsverhalten. So bilden sich bei Wechselwirkung von α -Aminosäureester-hydrochloriden mit Formalin und sekundären Phosphinen in wässrig-ethanolischer Lösung bei Raumtemperatur *N,N*-bis(phosphinomethyl)- α -Aminosäureester (Gl. 2)

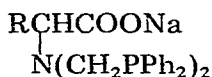


(II: R = H; R' = Et; R'' = Me;

III: R = Me(L); R' = Me; R'' = Ph;

IV: R = i-Pr(L); R' = Me; R'' = Ph)

Unter diesen Bedingungen lassen sich auch die Natriumsalze der α -Aminosäuren in die *N,N*-disubstituierten Verbindungen überführen.



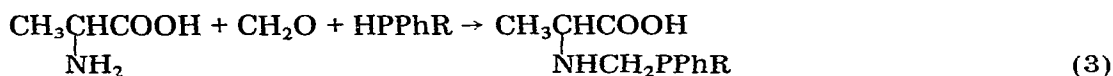
(V: R = H;

VI: R = Me(L)

VII: R = Me(D))

Die freien α -Aminosäuren zeigen erwartungsgemäss eine wesentlich geringere Reaktivität. In diesen Fällen wird die Reaktion in zwei Schritten geführt. Im ersten Schritt werden die Aminosäuren mit überschüssigem Formalin in Wasser/Ethanol bei 50°C zur Reaktion gebracht, anschliessend wird die Umsetzung mit sekundären Phosphinen durchgeführt. Während in allen bisher

beschriebenen Umsetzungen eine Disubstitution erfolgte, wird unter diesen Bedingungen Alanin nur in das wenig lösliche *N*-Phosphinomethyl-alanin überführt (Gl. 3).



(VIII: R = Ph

IX: R = Me)

Die freien α -Aminosäuren lassen sich auch durch Reaktion mit Paraformaldehyd und sekundären Phosphinen in siedendem Ethanol in die *N,N*-Bis-(phosphinomethyl)-derivate überführen, wie Umsetzungen mit Glycin, Valin oder Phenylalanin zeigen (Gl. 4).



(X: R = H; R' = Ph

XI: R = *i*-Pr(L); R' = Ph

XII: R = *i*-Pr(D,L); R' = Ph

XIII: R = PhCH₂(D,L); R' = Ph)

N-Phosphinomethyl-substituierte α -Aminosäuren sind neben den monosubstituierten Alaninderivaten durch Umsetzungen von *N*-Alkyl-aminosäuren leicht zugänglich. So reagieren Prolinmethylesterhydrochlorid analog Gl. 2 bzw. Prolin oder Sarkosin analog Gl. 3 mit Formalin oder Paraformaldehyd und sekundären Phosphinen zu den entsprechenden *N*-Phosphinomethyl-Verbindungen.



(XIV: R = R' = (CH₂)₃(L); R'' = Me;

XV: R = R' = (CH₂)₃(L); R'' = H

XVI: R = H; R' = Me; R'' = H)

Die *N*-phosphinomethyl- bzw. *N,N*-bis-(phosphinomethyl)-substituierten α -Aminosäurederivate II–XVI fallen als hochviskose Öle oder harzartige Verbindungen an, deren Feinreinigung Schwierigkeiten bereitet. Eine geeignete Methode besteht in der Überführung der freien Säuren in kristalline Silylesterhydrochloride durch Wechselwirkung mit äquivalenten Mengen Trimethylchlor-silan in aprotischen Lösungsmitteln oder in der Überführung der Ester bzw. Natriumsalze in Esterhydrochloride bzw. Hydrochloride der freien Säuren. Diese fallen in aprotischen Lösungsmitteln als Öle oder Feststoffe an und lassen sich mit organischen Lösungsmitteln auswaschen. Neben der Elementaranalyse wird die Struktur der Verbindungen durch Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren bestätigt. Die Diskussion der Spektren erfolgt getrennt.

TABELLE 1
ASYMMETRISCHE HYDRIERUNGEN ^a

Phosphin	Base, (mol/mol) Phos- phin	Substrat					
		$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{NHCOCH}_3 \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \text{COOCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}=\text{C} \\ \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{NHCOCH}_3 \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \text{COOH} \end{array}$				
		Umsatzzahl (min ⁻¹) ^b	Chemische Ausbeute (%)	Optische Ausbeute (%)	Umsatzzahl (min ⁻¹)	Chemische Ausbeute (%)	Optische Ausbeute (%)
L-(--)-(Ph ₂ PCH ₂) ₂ NCH(CH ₃)COOH ^c	Et ₃ N, 1	2.7	95	29	—	—	—
	NaOMe, 1	1.4	86	28	—	—	—
L-(--)-(Ph ₂ PCH ₂) ₂ NCH(CH ₃)COOH · HCl ^d	Et ₃ N, 2	3.3	100	26	1.7	88	15
	NaOMe, 2	1.6	95	28	—	—	—
L-(--)-(Ph ₂ PCH ₂) ₂ NCH(CH ₃)COONa ^e		1.4	95	26	—	—	—
L-(--)-(Ph ₂ PCH ₂) ₂ NCHCOOH ^f	Et ₃ N, 1	1.1	94	16	4.6	69	16
L-(--)-(Ph ₂ PCH ₂) ₂ NCH(CH ₃) CH(CH ₃) ₂	Et ₃ N, 2	1.4	80	8.8	1.2	87	6

^a Reaktionsbedingungen: 30°C, 1 bar H₂, Lösungsmittel Methanol/Benzol 1/1; P/Rh 2,2/1; Substrat/Rhodium 100/1. ^b Mol H₂ mol⁻¹ Rhodium min⁻¹. ^c [α]_D²⁰ -28.9 (5.7, CH₃OH). ^d [α]_D²⁰ -6.7 (2.4, CHCl₃). ^e [α]_D²⁰ -37.5 (5.3, CH₃OH). ^f [α]_D²⁰ -29.1 (1.6, CHCl₃). ^g [α]_D²⁰ -12.1 (1.4, CHCl₃).

Katalytische Hydrierungen

Die phosphinomethylierten Aminosäuren und Derivate wurden als Liganden in der homogenkatalytischen Hydrierung von Olefinen mit Rhodium(I) Komplexen erprobt. Die Katalysatoren wurden aus $[\text{Rh}(1,5\text{-Hexadien})\text{Cl}]_2$ und den Phosphinen in Lösung hergestellt und so angewendet ("in situ" Methode).

Die Monophosphine sowie die Derivate der Aminosäureester lieferten keine katalytisch aktiven Katalysatorsysteme, aus den *N,N*-Bis-phosphinomethylierten Aminosäuren hingegen konnten in Gegenwart von Basen wie NaOMe oder Et_3N aktive Katalysatoren entwickelt werden. Am wirksamsten erwiesen sich dabei Katalysatorsysteme, die bei einem P/Rh Verhältnis von 2.2/1 und in Gegenwart von 1 mol Base pro mol Aminosäurederivat (oder 2 mol Base pro mol Hydrochlorid des Aminosäurederivats) erhalten wurden.

Die Enantioselektivität der so erhaltenen Hydrierkatalysatoren wurde im Falle der *L*-Alanin- und der *L*-Valin-Derivate mit (*Z*)- α -Acetamidozimtsäure und deren Methylester als Substrate bestimmt, die erreichten optischen Ausbeuten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Zur Erzielung hoher optischer Ausbeuten ist es entscheidend, zunächst aus der Aminosäure und der Base das Salz herzustellen und dieses mit $[\text{Rh}(1,5\text{-Hexadien})\text{Cl}]_2$ umzusetzen. Wird die Base als letzte Komponente bei der Formierung des Katalysators eingesetzt, so ist die Enantioselektivität der erhaltenen Systeme beträchtlich geringer.

Ausgehend von unseren früheren Beobachtungen, dass Phosphinokomplexe von Rhodiumcarboxylaten als Hydrierkatalysatoren wirksam sind, wobei die Carboxylatgruppe auch im aktiven Komplex an das Metall gebunden bleibt [4], erscheint auch im vorliegenden Falle eine Koordination der Carboxylgruppe am Rhodium wahrscheinlich. Dies würde bedeuten, dass die *N,N*-bis-phosphinomethylierten Aminosäuren als dreizählige Liganden fungieren.

Experimenteller Teil

Alle Versuche wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian HA 100 in C_6D_6 mit TMS als innerem Standard.

Bis-(diphenylphosphinomethyl)-methylamin (I)

1.4 g (0.045 mol) Methylamin in 30 ml Ethanol werden mit 16.4 g (0.09 mol) Diphenylphosphin versetzt, dann werden bei 0°C unter Rühren 10 g Formalin (0.1 mol) zugetropft. Die Lösung wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Benzol aufgenommen. Nach Trocknung der organischen Phase wird i. Vak. destilliert. Ausbeute 16.5 g (86% d. Th.). K.p.: $230\text{--}235^\circ\text{C}/1.3\text{ Pa}$. Gef.: P, 14.2; N, 3.2. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NP}_2$ (427.4) ber.: P, 14.49; N, 3.28%. ^1H -NMR- δ (ppm): 2.54 (s, 3 H, N-CH_3), 3.29 (d, 4 H, $J(\text{PH})$ 4.5 Hz P-CH_2).

Bis-(methylphenylphosphinomethyl)-glycin-ethylester (II)

Zu einer Mischung von 5.7 g (0.04 mol) Glycinester-hydrochlorid in 10 ml Wasser mit 10.2 g (0.082 mol) Methylphenylphosphin werden unter Kühlung und Rühren 8.8 g (0.08 mol) Formalin zugetropft. Nach 2 Std. bei Raumtempe-

ratur wird mit der äquivalenten Menge Natronlauge neutralisiert, die Lösung zweimal mit Ether extrahiert und die etherische Lösung über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Ausbeute: 10.3 g (69% d. Th.) K.p.: $180-185^\circ\text{C}/1.3$ Pa. Gef.: P, 16.2. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{P}_2$ (373.3) ber.: P, 16.59%. $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.88 (t, 3 H, CH_3), 1.07 (d, 3 H, $J(\text{PH})$ 3.5 Hz, P-CH_3), 1.16 (d, 3 H, $J(\text{PH})$ 3.2 Hz, P-CH_3), 3.18 (m, 4 H, $\text{P-CH}_2\text{-N}$), 3.64 (m, 2 H, $\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 3.85 (q, 2 H, O-CH_2).

Bis-(diphenylphosphinomethyl)-L-alanin-methylester (III)

4.2 g (0.03 mol) L-Alaninmethylester-hydrochlorid werden in 10 ml Methanol mit 8 g (0.08 Mol) Formalin versetzt und unter Rühren anschliessend mit 11.2 g (0.06 mol) Diphenylphosphin umgesetzt. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wird mit äquivalenter Menge Natronlauge neutralisiert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen. Es wird zweimal mit Benzol extrahiert, das Lösungsmittel über Na_2SO_4 getrocknet und anschliessend i. Vak. die Lösung weitgehend eingengt. Der Rückstand wird wiederholt mit Ether ausgeschüttelt. Das verbleibende Öl wird bei 50°C 1 Std. bei 1.3 Pa behandelt. Ausbeute: 9.5 g (63% d. Th.). Gef.: P, 11.9; N, 2.6. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{P}_2$ (499.5) ber.: P, 12.40; N, 2.80% $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm): 0.94 (d, 7 Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 3.22 (s, 3 H, O-CH_3), 3.67 (m, 3 H, $\text{P-CH}_2\text{-N}$), 4.37 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$).

Bis-(diphenylphosphinomethyl)-L-valin-methylester (IV)

1.7 g (0.01 mol) L-Valinmethylester-hydrochlorid werden in 10 ml Methanol mit 2 ml Formalin (0.022 mol) und 3.7 g (0.02 mol) Diphenylphosphin analog III umgesetzt. Nach 4 Std. bei Raumtemperatur wird zur Trockne eingengt, mit Methanol aufgenommen und über "Molsieb" getrocknet. Nach Abdestillieren des Methanols wird der Rückstand unter Ether verrieben. Der resultierende Feststoff wird abfiltriert. Ausbeute: 2.6 g (71% d. Th.) Bis-(diphenylphosphinomethyl)-L-Valinmethylester-hydrochlorid (IVa). Gef.: P, 10.43; Cl, 6.5. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClNO}_2\text{P}_2$ (564.0) ber.: P, 10.98; Cl, 6.29%.

2 g IVa werden in Wasser suspendiert, man extrahiert die Mischung mit Benzol. Nach Trocknung der benzolischen Lösung wird das Benzol bei 50°C und 1.3 Pa entfernt. Es verbleiben 1.6 g (85% d. Th.) IV als zähes Öl. Gef.: P, 11.2, $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{P}_2$ (527.6) ber.: P, 11.74%. $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 0.68 (dd, J 6.5 Hz, 16 Hz, 5 H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.34 (m, 3 H, CH-CH_2), 3.32 (s, 3 H, O-CH_3), 3.41 (m, 2 H, $\text{P-CH}_2\text{-N}$) 4.14 (d, $J(\text{HH})$ 13 Hz, $J(\text{PH})$ 0.5 Hz, 2 H, $\text{P-CH}_2\text{-N}$), 4.43 (m, 1 H, N-CH-CO).

Umsetzung der Natriumsalze der α -Aminosäuren

Methode A. 0.01 mol α -Aminosäure werden mit 0.01 mol NaOH in 3 ml Wasser in das Natriumsalz überführt. Unter Kühlung werden 0.03 mol Formalin zugegeben. Nach Zusatz von 6 ml Ethanol werden 0.02 mol Phosphin zuge tropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Molsieb wird Benzol abdestilliert und der Rückstand 2 Std. bei 50°C und 1.3 Pa von flüchtigen Substanzen befreit. Es resultiert ein harzartiger Feststoff. Durch Umsetzung mit 0.02

mol HCl lassen sich die Verbindungen in die entsprechenden kristallinen Bis-(phosphinomethyl)-aminosäure-hydrochloride überführen.

Umsetzung der α -Aminosäuren

Methode B. 0.01 mol α -Aminosäure werden mit 0.03 mol Formalin in 5 ml Ethanol 10 Minuten auf 50°C erwärmt. Anschliessend werden unter Rühren 0.02 mol Phosphin zur Reaktionsmischung getropft, In exothermer Reaktion resultiert nach wenigen Minuten eine klare Lösung. Nach 4 Std. bei Raumtemperatur wird die Mischung i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Benzol oder Chloroform aufgenommen, über Na₂SO₄ getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Feinvakuum bei 50°C das Produkt ausgeheizt. Es resultieren ölig bis harzartige Produkte. Diese lassen sich durch Umsetzung mit 0.01 mol etherischer HCl in Aceton in die substituierten Aminosäure-hydrochloride überführen.

Methode C. 0.01 mol α -Aminosäure, 0.025 mol Paraformaldehyd und 0.02 mol Phosphin werden in 50 ml Ethanol eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird von nicht umgesetztem Aldehyd abfiltriert und das Lösungsmittel im Feinvakuum abdestilliert. Die resultierende N,N-bis-phosphinomethylierte Aminosäure kann mit etherischer HCl wiederum als Hydrochlorid isoliert werden.

TABELLE 2

EINZELDATEN DER SYNTHETISIERTEN N-PHOSPHINOMETHYL- BZW. N,N-BIS-(PHOSPHINOMETHYL) α -AMINOSÄUREN

Verbindung	Methode	Ausbeute (%)	F.p. (°C)	Formel (Molmasse)	Analyse (Gef. (ber.)) (%)	
					P	Cl
V	A	82		C ₂₈ H ₂₆ NNaO ₂ P ₂ (493.5)	12.4 (12.55)	
VI	A	77		C ₂₉ H ₂₈ NaNO ₂ P ₂ (507.5)	12.1 (12.2)	
VII	B	80		(507.5)	12.0 (12.2)	
VIII	B	85	174–176	C ₁₆ H ₁₈ NO ₂ P (287.3)	10.9 (10.78)	
IX	B	37	158–160	C ₁₁ H ₁₆ NO ₂ P (225.2)	13.9 (13.75)	
X	B	86		C ₂₈ H ₂₇ NO ₂ P ₂ (471.5)	12.7 (13.13)	
	C (HCl) ^a	78		C ₂₈ H ₂₈ ClNO ₂ P ₂ (508.0)	11.9 (12.19)	7.3 (6.98)
XI	B	65		C ₃₁ H ₃₃ NO ₂ P ₂ (513.5)	11.6 (12.06)	
	B (HCl)	73		C ₃₁ H ₃₄ ClNO ₂ P ₂ (550.0)	10.9 (11.26)	6.6 (6.45)
XIII	B	84		C ₃₅ H ₃₃ NO ₂ P ₂ (561.6)	10.8 (11.3)	
	C (HCl)	86		C ₁₈ H ₂₁ ClNO ₂ P (349.8)	8.5 (8.85)	10.3 (10.13)
XVI	C (HCl)	85		C ₁₆ H ₁₉ ClNO ₂ P (323.7)	9.2 (9.57)	11.2 (10.95)

^a (HCl) = Isolierung als Hydrochlorid.

Katalytische Hydrierungen

Alle Versuche wurden in einem thermostatiertem Glassgefäß mit Magnetrührer unter den in Tabelle 1 angeführten Bedingungen durchgeführt. Nach Abklingen der Reaktion wurden die Lösungsmittel aus den orange bis hellbraunen Reaktionsgemischen im Vakuum entfernt und der Katalysator von den organischen Produkten chromatographisch abgetrennt. Im Falle der (*Z*)- α -Acetamidozimtsäure als Substrat wurde das Produkt in Methanol gelöst mit Dowex 50 W behandelt und filtriert, im Falle des Methylesters wurde über eine mit Silicagel gefüllte Säule mit Hexan-Ethylacetat als Eluent chromatographiert. Die so erhaltenen farblosen Lösungen wurden im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Die chemische Ausbeute der Produkte wurde mittels ^1H NMR-Spektroskopie und die optische Drehung mit Hilfe eines Schmidt-Haensch Polarimeter (Genauigkeit 0.01°) bestimmt. Die optischen Ausbeuten beziehen sich auf 100% chemische Ausbeute.

Danksagung

Diese Arbeit wurde zum Teil vom Ministerium für Schwerindustrie der Ungarischen VR unterstützt.

Literatur

- 1 K. Kellner, B. Seidel und A. Tzschach, *J. Organometal. Chem.*, **149** (1978) 167.
- 2 L.L. Mc Kinney, E.A. Setzkorn, E.H. Uhing, *US. Pat* 2 717 263, 1955; *Chem. Abstr.*, **50** (1956) 7138; G. O'Brien, J.M. Patterson und J.R. Meadow, *J. Org. Chem.*, **27** (1962) 1711; H.J. Roth und K. Ergenzinger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*; **311** (1978) 492.
- 3 L. Maier, *Ger. Offen.* 2 813 581; *Chem. Abstr.*, **90** (1979) 23250.
- 4 Z. Nagy-Magos, S. Vastag, B. Heil und L. Markó, *J. Organometal. Chem.*, **171** (1979) 97.