

Optisch aktive Übergangsmetall-Komplexe

XCV *. Optisch reines 3*a*,4,5,6,7,7*a*-Hexahydro-2-phenyl-4,7-methano-1*H*-inden-1-on durch asymmetrische Khand-Reaktion **

Peter Bladon, Peter L. Pauson *

Department of Pure and Applied Chemistry, University of Strathclyde, Thomas Graham Building, 295 Cathedral Street, GB-Glasgow G1 1XL (Great Britain)

Henri Brunner * und Rudolf Eder

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

(Eingegangen den 15. April 1988)

Abstract

The prochiral complex $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{HC}_2\text{Ph})$ (I) obtained from the reaction of $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ with phenylacetylene, after reaction with the optically active phosphane Glyphos (II) gives the complex $\text{Co}_2(\text{CO})_5(\text{HC}_2\text{Ph})(\text{Glyphos})$ which consists of two diastereomers (IIIa and IIIb) differing only in the chirality of the Co_2C_2 cluster. IIIa and IIIb can be separated by preparative liquid chromatography. They epimerize at higher temperatures, with the half life of the approach to the equilibrium IIIa/IIIb = 60/40, at 60 °C in toluene, being approximately 170 min. In the Khand reaction of III with norbornene (IV) the cyclopentenone 3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-2-phenyl-4,7-methano-1*H*-inden-1-one (V) is formed. The optical purity of V can be determined with the optishift reagent $\text{Pr}(\text{tfc})_3$. The equilibrium mixture IIIa/IIIb = 60/40 gives the (–)-cyclopentenone V in an enantiomeric purity of 36% ee. The optically pure (–)₅₈₉-diastereomer IIIb yields the enantiomerically pure (+)-cyclopentenone V, provided the epimerization is slow under the reaction conditions used.

Zusammenfassung

Der aus $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ und Phenylacetylen erhaltene prochirale Komplex $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{HC}_2\text{Ph})$ (I) ergibt bei der Umsetzung mit dem optisch aktiven Phosphan

* XCIV. Mitteilung: siehe Ref. 1.

** Herrn Professor Ernst Otto Fischer zum 70. Geburtstag gewidmet.

Glyphos (II) den Komplex $\text{Co}_2(\text{CO})_5(\text{HC}_2\text{Ph})(\text{Glyphos})$, der aus zwei sich nur in der Chiralität des Co_2C_2 -Clusters unterscheidenden Diastereomeren (IIIa und IIIb) besteht. IIIa und IIIb lassen sich durch präparative Flüssigkeitschromatographie trennen. Sie epimerisieren bei höheren Temperaturen, wobei sich das Gleichgewicht $\text{IIIa/IIIb} = 60/40$ bei 60°C in Toluol mit einer Halbwertszeit von etwa 170 min einstellt. Bei der Khand-Reaktion von III mit Norbornen (IV) entsteht das Cyclopentenon 3*a*,4,5,6,7,7*a*-Hexahydro-2-phenyl-4,7-methano-1*H*-inden-1-on (V), dessen optische Reinheit mit dem Optishift-Reagens $\text{Pr}(\text{tfc})_3$ bestimmt werden kann. Das Gleichgewichtsgemisch $\text{IIIa/IIIb} = 60/40$ ergibt das (–)-Cyclopentenon V in einer Enantiomerenreinheit von 36% ee. Das optisch reine (–)₅₈₉-Diastereomer IIIb liefert unter Reaktionsbedingungen, bei denen die Epimerisierung langsam ist, das enantiomerenreine (+)-Cyclopentenon V.

Einleitung

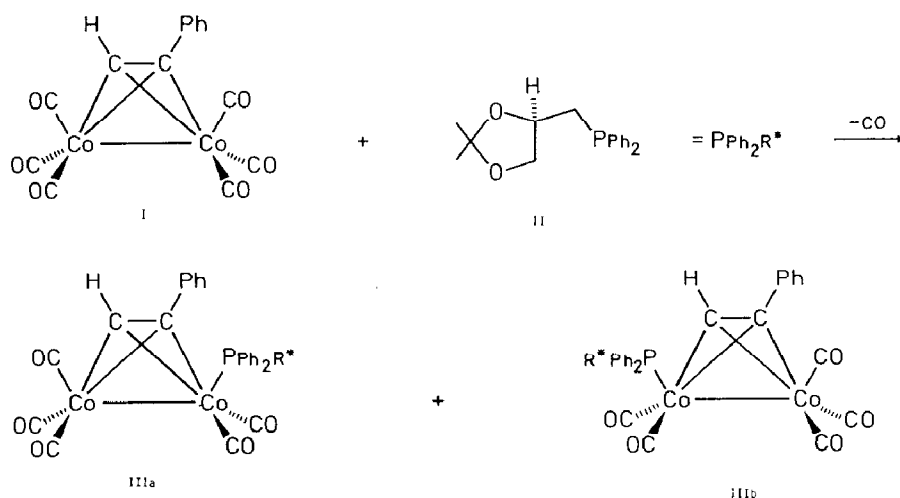
Die Khand-Reaktion ist eine Methode zur Darstellung von Cyclopentenonen aus zweikernigen Acetylen-Kobaltkomplexen und Olefinen [2,3]. Unsymmetrische Acetylene ergeben Cyclopentenone, in denen der grössere Substituent der Keto-gruppe benachbart ist. Prochirale Olefine führen zur Bildung von chiralen Cyclopentenonen. Die vielseitige Anwendbarkeit der Reaktion zur Synthese von Naturstoffen veranlasste uns, ausgehend von optisch aktiven Acetylen-Kobaltkomplexen, die Darstellung von Cyclopentenonen in optisch aktiver Form zu versuchen.

Bei der Umsetzung von $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ mit unsymmetrischen Acetylenen wie $\text{RC}\equiv\text{CR}'$, entstehen Komplexe des Typs $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{RC}_2\text{R}')$, die als einziges Symmetrieelement eine Spiegelebene aufweisen. Phosphane substituieren in diesen Komplexen eine Carbonylgruppe in apikaler Position [4–6]. Dabei verschwindet die Spiegelebene und es bildet sich ein Gemisch zweier enantiomerer Komplexe mit chiralem Co_2C_2 -Cluster. Ist das Phosphan optisch aktiv, so sollten zwei Diastereomere entstehen, die getrennt und in optisch reiner Form in die Khand-Reaktion eingesetzt werden sollten.

Darstellung, Diastereomerentrennung und Epimerisierung von $\text{Co}_2(\text{CO})_5(\text{HC}_2\text{Ph})(\text{Glyphos})$ (IIIa/IIIb)

Setzt man $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ mit $\text{HC}\equiv\text{CPh}$ um, so entsteht der Komplex $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{HC}_2\text{Ph})$ I [7–9]. Reaktion von I mit (*R*)-(+)–Glyphos = (*R*)-(+)–2,3-*O*-Isopropylidenglycerin-1-diphenylphosphan (II) [10], das leicht in optisch reiner Form aus D-Mannose zugänglich ist, ergibt die beiden Diastereomeren (+)₅₈₉- und (–)₅₈₉- $\text{Co}_2(\text{CO})_5(\text{HC}_2\text{Ph})(\text{Glyphos})$ (IIIa und IIIb) in 55% Gesamtausbeute (Schema 1).

Bei 65°C und einer Reaktionsdauer von 3 h in Toluol isoliert man ein Gemisch $\text{IIIa/IIIb} = 42/58$. Erhitzt man dagegen 28 h auf 65°C , so ergibt sich eine Produktverteilung $\text{IIIa/IIIb} = 60/40$. Damit bildet sich unter kinetischer Kontrolle bevorzugt das (–)₅₈₉-Diastereomere IIIb, während das (+)₅₈₉-Diastereomere IIIa unter thermodynamischer Kontrolle im Gleichgewicht überwiegt.



Schema 1

Die Komplexe IIIa und IIIb sind in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Eine Trennung durch fraktionierte Kristallisation ist daher äusserst schwierig. Durch präparative Flüssigkeitschromatographie dagegen sind die Diastereomeren IIIa und IIIb leicht trennbar. Das (+)₅₈₉-Diastereomere läuft in Petrolether/Ether-Gemischen schneller als die (-)₅₈₉-Verbindung. Die intensive Farbe der Verbindungen IIIa und IIIb verhindert die genaue Bestimmung chiroptischer Daten. Die absolute Konfiguration bezüglich der Clusterchiralität ist nicht bekannt. Die (+)₅₈₉-Verbindung IIIa ist eine rotbraune Flüssigkeit, das (-)₅₈₉-Diastereomere IIIb ein rotbrauner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 95–97 °C.

Die Diastereomeren IIIa und IIIb unterscheiden sich in ihren ¹H-NMR-Spektren. Verwendet man Deuteroacetone als Lösungsmittel, so erweist sich das Signal des Acetylenprotons am günstigsten zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses. Die chemische Verschiebung des Acetylenprotons unterliegt bei Komplexierung und Phosphansubstitution grossen Veränderungen. Im freien Acetylen HC≡CPh beträgt die chemische Verschiebung des HC-Protons je nach Lösungsmittel δ = 2.5 bis 3 ppm. Während im Komplex Co₂(CO)₆(HC₂Ph) (I) das HC-Signal nach δ 6.7 bis 7.1 ppm verschoben ist, rückt es durch die Phosphansubstitution in Co₂(CO)₅(HC₂Ph)- (Glyphos) für IIIa nach δ 5.51 und für IIIb nach 5.64 ppm (Aceton-d₆). Auch im Lösungsmittel Toluol-d₈ ist die Aufspaltung der HC-Signale von IIIa und IIIb bei δ 5.19 und 5.16 ppm für eine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses ausreichend. Wegen der Co–P-Bindung bilden die HC-Signale durch eine ³J(H, P)-Kopplung von 3.7 bzw. 3.6 Hz Dubletts. Die Glyphos-Protonen des Komplexes sind im Vergleich zum freien Liganden Hochfeld-verschoben. Auch die Glyphos-Methylgruppen haben für beide Diastereomere verschiedene chemische Verschiebungen.

Die IR-Spektren der Diastereomeren IIIa und IIIb weisen keinerlei Unterschiede auf. Im IR-Spektrum von IIIa/IIIb (Petrolether) treten nur drei Carbonylbanden auf, im Gegensatz zu Verbindung II, für die fünf CO-Valenzschwingungen beobachtet werden. Die Zusammensetzung der Verbindungen IIIa und IIIb ist durch C,H,N-Analysen und massenspektroskopische Molegewichtsbestimmung abgesichert.

Zur Ermittlung der Halbwertszeit für die Einstellung des Epimerisierungsgleichgewichts IIIa ⇌ IIIb in Toluol wurde reines (-)₅₈₉-Co₂(CO)₅(HC₂-

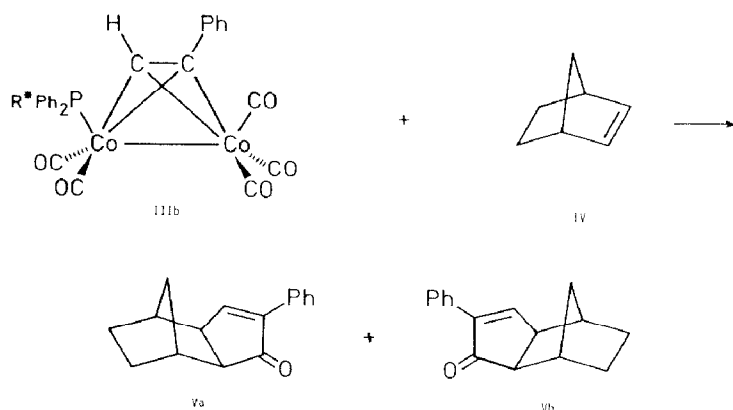
Ph)(Glyphos) (IIIb) eingesetzt. Nach Erhitzen auf 60 °C wurde in verschiedenen Zeitabständen das Verhältnis der beiden Diastereomeren IIIa/IIIb aus den Peakflächen der HC-Signale berechnet. Für 60 °C und Toluol als Lösungsmittel ergab sich eine Halbwertszeit von etwa 170 min bei einer Gleichgewichtszusammensetzung von IIIa/IIIb = 60/40.

Die asymmetrische Khand-Reaktion

Norbornen eignet sich wegen seiner hohen Ringspannung ausgezeichnet als Substrat für die Umsetzung mit $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ (alkin)-Komplexen zu Cyclopentenonen in der Khand-Reaktion und ergibt in der Regel hohe Ausbeuten [11,12]. Dabei werden überwiegend die *exo*-Isomeren gebildet.

Bei der Umsetzung der Phenylacetylen-Komplexe IIIa/IIIb mit Norbornen IV entsteht 3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-2-phenyl-4,7-methano-1*H*-inden-1-on (V) (Schema 2).

Abhängig von der Ausrichtung von III und IV bei der Bildung von V sollte Enantioselektivität zu beobachten sein. Zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses Va/Vb wurde die ^1H -NMR-Spektroskopie mit Optishift-Reagenzien herangezogen. Mit Hilfe von $\text{Pr}(\text{tfc})_3$ gelang es, das der Carbonylgruppe benachbarte Methinproton von Va/b in zwei Signale aufzuspalten. Zusätzlich



Schema 2

Tabelle 1

Khand-Reaktion von Kobalt-Komplexen mit Norbornen (IV) zu 3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-2-phenyl-4,7-methano-1*H*-inden-1-on (V)

Nr.	Komplex	<i>t</i> (h)	<i>T</i> (°C)	Pro- dukt	Ausb. (%)	$[\alpha]_D^a$ (°)	Verhältnis ^b Peakflächen	ee (%)
1	IIIa/IIIb = 60/40	24	111	V	28	-18.1	68/32	35.6 (-)
2	reines IIIb	6	90	V	22	+51.5	0/100	90.0 (+)
3	reines IIIb ^c	6	45	V	31	+57.0	0/100	100.0 (+)
4	I/Glyphos	3	111	V	49	+0.6		1.0 (+)
5	I	12	111	V	58	0	50/50	0
6	$\text{Co}_2(\text{CO})_5(\text{HC}_2\text{Ph})(\text{PBu}_3)$	3	111	V	51	0		0

^a c = 1 Benzol; Perkin-Elmer-Polarimeter 241. ^b Gerät: Bruker WM 250, 250 MHz. ^c Ultraschall.

wurden die spezifischen Drehwerte gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Setzt man das Gleichgewichtsgemisch IIIa/IIIb = 60/40, in dem IIIa überwiegt, in der Khand-Reaktion mit IV um, so bildet sich V im Enantiomerenverhältnis (+)-V/(−)-V = 32/68, entsprechend 36% ee (Tab. 1, Nr. 1). Reines IIIb dagegen ergibt ein Produkt V, für das bei der Untersuchung mit $\text{Pr}(\text{tfc})_3$ nur noch das Signal für (+)-V zu beobachten ist; das ^1H -NMR-Signal für (−)-V ist verschwunden (Nr. 2). Wie die Drehwertmessung zeigt, erhöht Ultraschall [12] die optische Ausbeute (Nr. 3), da er die Khand-Reaktion gegenüber der Gleichgewichtseinstellung $\text{IIIa} \rightleftharpoons \text{IIIb}$ beschleunigt. Bezogen auf die mit 100% gleichgesetzte Enantiomerenreinheit in Versuch Nr. 3 ergibt sich für Versuch Nr. 2 damit ein ee von 90%. Auch die chemische Ausbeute verbessert sich bei Anwendung von Ultraschall. Mischt man Komplex I mit dem optisch aktiven Liganden Glyphos II, so ist nur ein geringer Enantiomerenüberschuss zu beobachten (Nr. 4). Komplex I und sein Tributylphosphan-Analogon ergeben wie zu erwarten ein racemisches Gemisch von V (Nr. 5, 6).

Experimenteller Teil

Alle Arbeiten mit Kobalt-Komplexen oder Phosphanen wurden unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden absolutiert und mit Stickstoff oder Argon gesättigt.

Darstellung und Diastereomerentrennung von (+)₅₈₉- und (−)₅₈₉-Co₂(CO)₅(HC₂Ph)(Glyphos) (IIIa und IIIb)

2.41 g (5.95 mmol) $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{HC}_2\text{Ph})$ [7–9] und 1.56 g (5.19 mmol) (+)-Glyphos [10] werden in 50 ml Toluol 3 h auf 70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Petrolether/Ether (1/1) über Kieselgel chromatographiert. Auf die rotbraune Zone von nicht umgesetztem Edukt folgt die rotbraune Produktbande. Ausbeute 1.94 g IIIa/IIIb (55%). IR (Petrolether): 2065, 2009 und 1968 cm^{-1} .

Die Diastereomerentrennungen wurden durch Niederdruckchromatographie an Merck Lobar Fertigsäulen Typ B (LiChroprep Si60, 40–63 μm) mit Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Nach zweimaligem Durchlauf durch das beschriebene Zwei-Säulen-System [13,14] konnte ein Gemisch von 200 mg IIIa/IIIb in zwei Zonen getrennt werden. Bei einer Menge von 500 mg war der viermalige Durchlauf durch das Zwei-Säulen-System zur Trennung nötig. Das schneller laufende (+)₅₈₉-Diastereomere ist bei Raumtemperatur flüssig. Das langsamer laufende (−)₅₈₉-Diastereomere kann durch Rühren mit Pentan ausgefällt werden.

(+)₅₈₉-Co₂(CO)₅(HC₂Ph)(Glyphos) (IIIa). Gef.: C, 56.02; H, 4.17; Mol.-Gew., 660 (FD-MS, Toluol). $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Co}_2\text{O}_7\text{P}$ ber.: C, 56.38; H, 4.12%; Mol.-Gew. 660.39. ^1H -NMR (250 MHz, i-TMS, Toluol- d_8): δ 1.02 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.19 (d, $^3J(\text{HP})$ 3.6 Hz, 1H), 6.80–7.28 (m, 10H). ^1H -NMR (60 MHz, i-TMS, Aceton- d_6): 5.51 (d, 1H).

(−)₅₈₉-Co₂(CO)₅(HC₂Ph)(Glyphos) (IIIb). Gef.: C, 56.26; H, 4.12; Mol.-Gew., 660 (FD-MS, Toluol). $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Co}_2\text{O}_7\text{P}$ ber.: C, 56.38; H, 4.12%. Smp. 95–97 °C. ^1H -NMR (250 MHz, i-TMS, Toluol- d_8): δ 1.07 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 2.06 (m, 2H),

3.05 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 5.16 (d, $^3J(\text{HP})$ 3.7 Hz, 1H), 6.80–7.27 (m, 10H). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, i-TMS, Aceton- d_6): 5.64 (d, 1H).

Durchführung der Khand-Reaktion

2.00 g (3.03 mmol) $\text{Co}_2(\text{CO})_8(\text{HC}_2\text{Ph})(\text{Glyphos})$ und 0.29 g (3.08 mmol) Norbornen werden in 50 ml Toluol unter Rühren 6 h auf 60°C erhitzt. Bei der Ultraschallbehandlung wird das Gemisch im Ultraschallbad 6 h auf 45°C erwärmt. Dünnschichtchromatographie zeigt, dass die Reaktion in beiden Fällen vollständig abgelaufen ist. Nach Filtration durch Kieselgur wird das Lösungsmittel abgezogen. Zur Isolierung des Produkts wird an Aluminiumoxid chromatographiert. Reste der Edukte werden mit Petrolether abgetrennt. Das Cyclopentenon V wird mit einem Gemisch Petrolether/Ethylacetat(10/1) eluiert. Ausbeute siehe Tabelle 1. Die Verbindung V wird wie in Ref. 12 analysiert.

Zur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Bestimmung der Enantiomerenreinheit im Lösungsmittel CDCl_3 wird ein Molverhältnis $\text{V}/\text{Pr}(\text{tfc})_3 = 5.1/1.0$ verwendet. Die HC-Protonen von Va/Vb verschieben sich dabei von δ 2.36 für (+)-V nach 1.89 und für (–)-V nach 2.02 ppm.

Dank

Wird danken der Stiftung Volkswagenwerk und der BASF AG für Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 H. Brunner, C.R. Jablonski und P.G. Jones, *Organometallics*, im Druck.
- 2 I.U. Khand, G.R. Knox, P.L. Pauson, W.E. Watts und M.E. Foreman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1 (1973) 977.
- 3 P.L. Pauson in A. de Meijere und H. tom Dieck (Hrsg.), *Organometallics in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1988, S. 233.
- 4 G. Varadi, A. Vizi-Orosz, S. Vastag und G. Palyi, *J. Organomet. Chem.* 108 (1976) 225.
- 5 S. Aime, L. Milone, R. Rossetti und P.L. Stanghellini, *Inorg. Chim. Acta*, 22 (1977) 135.
- 6 L.S. Chia, W.R. Cullen, M. Franklin und A.R. Manning, *Inorg. Chem.*, 14 (1975) 2551.
- 7 H. Greenfield, H.W. Sternberg, R.A. Friedel, J.H. Wotiz, R. Markby und J. Wender, *J. Am. Chem. Soc.*, 76 (1954) 1457.
- 8 H. Greenfield, H.W. Sternberg, R.A. Friedel, J.H. Wotiz, R. Markby und J. Wender, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956) 120.
- 9 R.S. Dickson und P.J. Fraser, *Adv. Organomet. Chem.*, 12 (1974) 323.
- 10 H. Brunner und H. Leyrer, *J. Organomet. Chem.*, 334 (1987) 369.
- 11 D.C. Billington, I.M. Helps, P.L. Pauson, W. Thomson und D. Willison, in Vorbereitung.
- 12 I.U. Khand, G.R. Knox, P.L. Pauson und W.E. Watts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1 (1973) 975.
- 13 H. Brunner und J. Doppelberger, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 84 (1975) 923.
- 14 H. Brunner und J. Doppelberger, *Chem. Ber.*, 111 (1978) 673.