

Eine Ni⁰-induzierte CC-Kupplungsreaktion von Phenylisocyanat mit Cyclopenten in Gegenwart von chiralen Phosphor-Liganden

A. Tillack ^{a,*}, R. Selke ^b, Ch. Fischer ^b, D. Bilda ^{c,1}, K. Kortus ^c

^a Max-Planck-Gesellschaft, Arbeitsgruppe "Komplekxkatalyse" an der Universität Rostock, Buchbinderstr. 5–6, D-18055 Rostock, Germany

^b Max-Planck-Gesellschaft, Arbeitsgruppe "Asymmetrische Katalyse" an der Universität Rostock, Buchbinderstr. 5–6, D-18055 Rostock, Germany

^c Institut für Organische Katalyseforschung an der Universität Rostock e. V., Buchbinderstr. 5–6, D-18055 Rostock, Germany

Eingegangen den 13. November 1995

Abstract

In the presence of chiral phosphite- and phosphonite-Ni⁰-systems, cyclopentene reacts with phenylisocyanate to give optically active 2-cyclopentene-1-carboxanilide (**2**) by CC-coupling. Enantiomeric excesses of up to 13% have been obtained so far.

As a competitive reaction, an isomerization of **2** occurs; this gives rise to a decrease in regioselectivity. The isomeric distribution in the final product mixture clearly shows a relationship between the tendency of isomerization and the basicity of the P-ligands.

The product distribution, as well as the determination of enantiomeric excess, took place on GC, and the enantiomeric separation took place on HPLC.

Zusammenfassung

In Gegenwart von chiralen Phosphit- und Phosphonit-Ni⁰-Systemen reagiert Cyclopenten mit Phenylisocyanat über eine CC-Kupplung zum optisch aktiven 2-Cyclopenten-1-carbonsäureanilid (**2**), wobei bisher Enantiomerenüberschüsse bis zu 13% erreicht wurden.

Als Konkurrenzreaktion tritt eine Isomerisierung von **2** auf, die eine Abnahme der Regioselektivität bewirkt. Die Isomerenverteilung im Endproduktgemisch belegt die zunehmende Isomerisierungstendenz mit der Basizität der P-Liganden.

Sowohl die Produktverteilung als auch die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgten gaschromatographisch, die Enantiomerenentrennung über HPLC.

Keywords: Nickel; CC-coupling reactions; Phenylisocyanate

1. Einleitung

Hoberg und Nohlen [1] beschrieben die Ni⁰-katalysierte Herstellung von 2-Cyclopenten-1-carbonsäure-anilid aus Cyclopenten und Phenylisocyanat. Als Intermediat wird ein cis-konfiguriertes bicyclisches Metallaringsystem (**1**) postuliert, in dem nicht die β-H-, sondern die endo-β'-H-Position eine bevorzugte räumliche Nähe zum Ni-Atom einnimmt. Dadurch wird eine β'-H-Eliminierung induziert, wodurch mit hoher Selektivität die Möglichkeit zur Darstellung von β,γ-

ungesättigten Carbonsäureamiden (**2**) gegeben ist (s. Schema 1).

Für uns war die Fragestellung interessant, ob diese Reaktion durch Verwendung von chiralen P-Liganden enantioselektiv zu steuern ist, um optisch aktive β,γ-ungesättigte Carbonsäureamide zu erhalten.

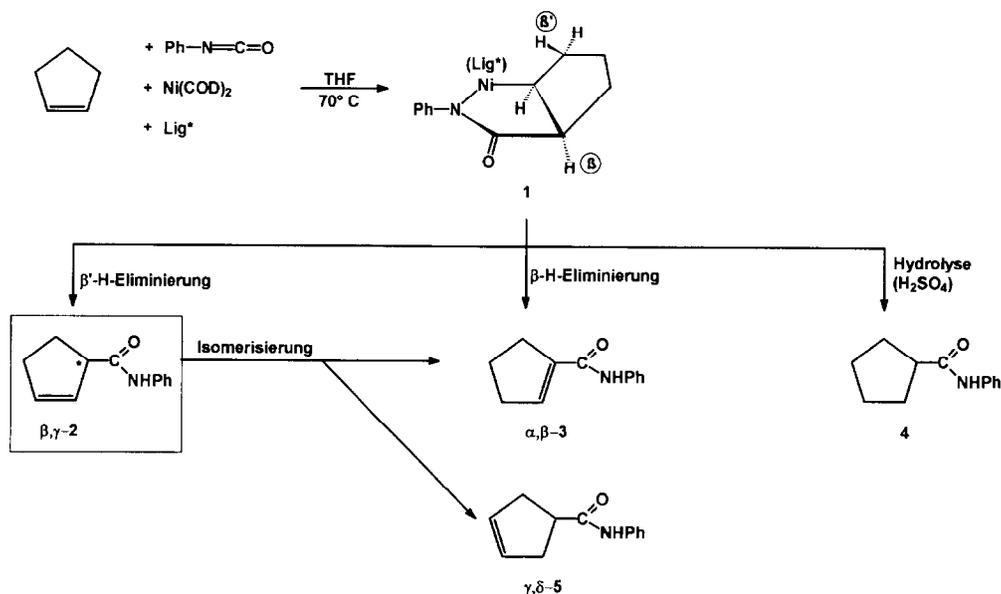
2. Ergebnisse

Erfahrungen von Hoberg und Mitarbeitern haben gezeigt, daß für die Durchführung der Reaktion folgende Rahmenbedingungen eingehalten werden müssen, um eine Umsetzung zu erreichen [2]:

(a) Wahl eines deutlichen Olefinüberschusses gegenüber der angewendeten Heterokumulenmenge, die dem

* Corresponding author.

¹ Gegenwärtige Adresse: Hoechst AG, 65926 Frankfurt am Main, Germany.



Reaktionsgemisch allmählich zugeführt werden muß.

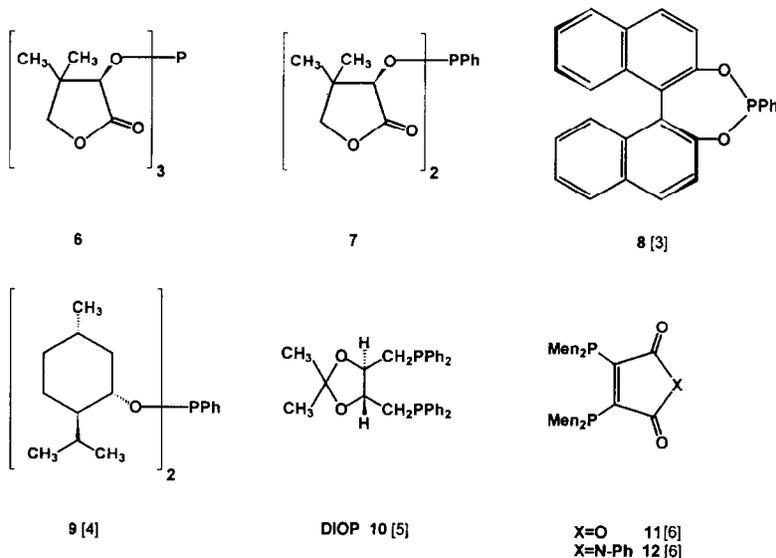
- (b) Definierte Ligand/Nickel-Molverhältnisse.
 (c) Einsatz von einzähligen Phosphanen oder Phosphiten, wobei die weniger basischen Phosphite die Umsatzzahl gegenüber den stark basischen Phosphanen deutlich erhöhen.

Deshalb bevorzugten wir einzählige chirale Phosphite und Phosphonite (6–9), obwohl auch einige Diphosphan-Chelatliganden vermessen wurden (10–12) (s. Schema 2).

Bei der gaschromatographischen Charakterisierung der Reaktionsprodukte stellten wir fest, daß neben den von Hoberg und Mitarbeitern erwähnten ungesättigten

Carbonsäureamiden ein weiteres, das symmetrische 3-Cyclopenten-1-carbonsäureamid (5), entsteht. Der Nachweis wurde über eine GC-MS-Kopplung erbracht. Da die Bildung dieses Produktes nicht über den oben erwähnten Reaktionsmechanismus erklärt werden kann, vermuten wir, daß als Nebenreaktion eine Isomerisierung des Produktes 2 zu den Regioisomeren 3 und 5 abläuft. Untersuchungen dazu wurden mit einzähligen achiralen Phosphanen und Phosphiten sowie zweizähligen chiralen Liganden durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

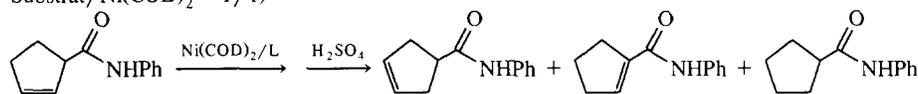
Die Isomerenverteilung im Endproduktgemisch zeigt deutlich einen Zusammenhang zwischen Isomerisierungstendenz und Basizität [7] der Liganden. Je basi-



Schema 2.

Tabelle 1

Isomerisierung von 3-Cyclopenten-1-carbonsäureamid (**2**) mit Ni⁰-Liganden-systemen (Bedingungen: 70°C, 24 Std., 40 ml THF, Substrat/Ni(COD)₂ = 1/1)



Ligand	Ni/L	Endproduktverteilung (%) ^a			
		2	5	4	3
Cy ₃ P	1:1	10	8	2	80
Cy ₃ P	1:2	7	5	2	86
(ⁱ Pr) ₃ P	1:1	9	5	5	81
(ⁿ Bu) ₃ P	1:1	35	16	4	45
(ⁿ Bu) ₃ P	1:2	14	12	4	70
Ph ₃ P	1:1	64	24	—	12
(ⁱ PrO) ₃ P	1:1	73	12	5	10
(<i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ O) ₃ P	1:1	86	10	3	1
(PhO) ₃ P	1:1	78	16	2	4
(PhO) ₃ P	1:2	73	13	7	7
10	1:1	61	21	3	15
11	1:1	59	36	1	4
12	1:1	64	29	4	3

^a Bestimmung über GC: Säule SE-54/OV-1.

Tabelle 2

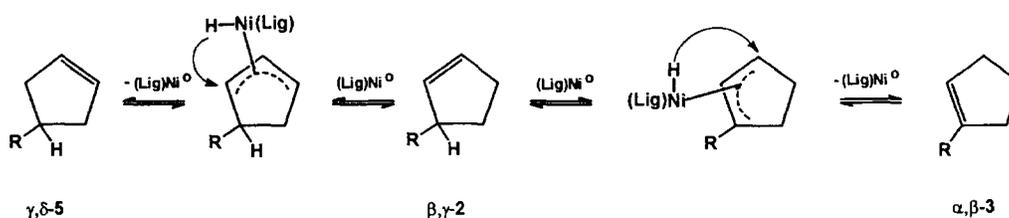
CC-Kupplung von Cyclopenten mit Phenylisocyanat an Ni⁰-Ligandensystemen (molare Verhältnisse: Cyclopenten/PhNCOD/Ni(CO)₂/Lig = 50/50/1/1)

Ligand	Reaktionsbedingungen			Endproduktverteilung (%) ^a				Umsatzzahl molΣProdukte molΣNi(COD) ₂	% ee ^b
	T (°C)	LM 40 ml	Reaktionszeit (h)	2	5	4	3		
6	65	THF	20	80	19	—	1	2,3	6(+)
6	70	THF	4	88	11	—	1	0,7	7(+)
6	70	Toluen	4	74	20	1	5	1,1	rac.
7	70	THF	20	80	15	1	4	0,8	rac.
7	70	THF	4	82	12	4	2	1	7,5(-)
7	70	Hexan	4	97	3	—	—	0,08	nicht auswertbar
7	70	Toluen	4	87	9	1	3	1,3	rac.
8	70	THF	20	86	5	9	—	0,2	11,5(-)
9	60	THF	20	52	35	12	1	2,9	13(-)
10	65	THF	20	38	28	5	29	0,6	rac.
10	70	THF	4	60	20	5	15	1	rac.
10	50	THF	4	66	18	6	10	0,4	rac.
10	70	Toluen	4	52	20	4	24	0,4	rac.

^a Bestimmung über GC: Säule SE-54. ^b Bestimmung über GC: Säule Lipodex E.

scher die Monophosphane sind, um so höher ist der Anteil am α,β-Isomeren (**3**). Bei den zweizähligen Liganden ist die Bildung des γ,δ-Isomeren (**5**)

ausgeprägt. Wir vermuten, daß die Bildung der α,β- und γ,δ-Verbindungen über einen 'Allyl'-Mechanismus [8] abläuft (s. Schema 3).



Schema 3.

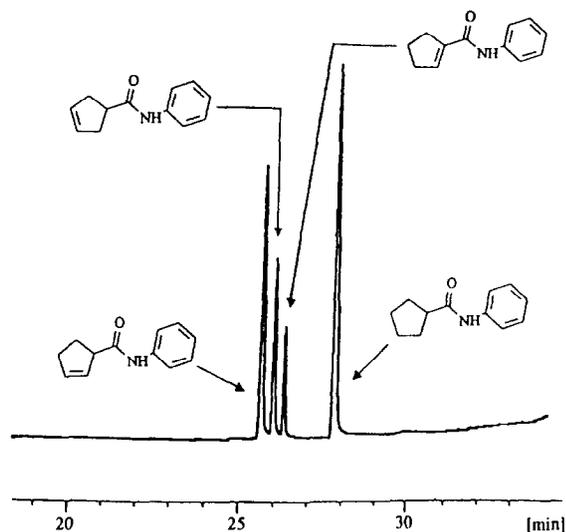


Abb. 1. Gaschromatographische Trennung des Reaktionsgemisches: 30 m Glaskapillare mit Se 54; Temperaturprogramm: $5^{\circ}\text{C min}^{-1}$ von 80°C auf 260°C ; Trägergas Argon: 1 ml min^{-1} , FID.

Tabelle 2 enthält die Ergebnisse der asymmetrischen CC-Kupplungsreaktion.

Es gelingt bei 60 bis 70°C in Tetrahydrofuran Enantioselektivität zu induzieren. Die Phosphit- und Phosponit-Liganden (6–9) führen zur Bildung von β,γ -Produkt (2) in hoher Regioselektivität, wobei der gaschromatographisch ermittelte Enantiomerenüberschuß mit maximal 13% gering ist und in apolaren Lösungsmitteln wie Hexan oder Toluol völlig ausbleibt. Im Fall der Chelatliganden (10–12) wurde nur beim DIOP eine CC-Kupplung nach Schema 1 beobachtet, aber die Ausbeute an β,γ -Produkt (2) wird offensichtlich durch eine Isomerisierung stark herabgesetzt, die möglicherweise auch von einer Racemisierung be-

gleitet wird. Der Einfluß der Reaktionstemperatur ist ebenfalls wesentlich für die Produktverteilung. Bereits Hoberg und Mitarbeiter stellten fest [2], daß die optimale Temperatur bei 70°C liegt. Temperaturenmiedrigung führt zur Selektivitätserhöhung, aber die Umsatzzahlen sind gering. Erhöht man die Temperatur auf 80°C oder mehr, so geht die Selektivität verloren. Die unter unseren Bedingungen erzielten Umsatzzahlen sind unbefriedigend und bedürfen einer weiteren Optimierung. Von einer 'echten' Katalyse kann keine Rede sein. Die Tabelle 2 zeigt nur zwei Beispiele mit einer Umsatzzahl über 2 Mol Produktsumme pro Mol Ni-Komplex.

Zur Charakterisierung der Reaktionsprodukte waren umfangreiche GC- und HPLC-Untersuchungen notwendig. Für diese Zwecke wurde das Racemat des 2-Cyclopenten-1-carbonsäureanilids über eine Grignard-Reaktion aus 2-Cyclopenten-1-ylchlorid mit CO_2 und weitere Umsetzung der Säure mit Thionylchlorid und Anilin erhalten [9–12].

2.1. GC- und HPLC-Untersuchungen

Die Zusammensetzung der Reaktionsgemische wurde durch GC-Messungen an einer Glaskapillare mit Se 54 ermittelt, an der alle entstandenen Amide voneinander getrennt und quantitativ bestimmt werden konnten (Abb. 1).

Die HPLC-Trennungen des Reaktionsgemisches in die einzelnen Komponenten gelingt an einer Separon SGX NH_2 -Säule mit einem Heptan–Ethanol-Eluenten. Das Hauptprodukt 2 wurde nach dem Austritt aus der Säule aufgefangen und anschließend die optische Reinheit ermittelt. Zur gaschromatographischen Analyse der Enantiomerenüberschüsse des Amides 2 eignet sich Lipodex E, die HPLC-Enantiomertrennung dieses

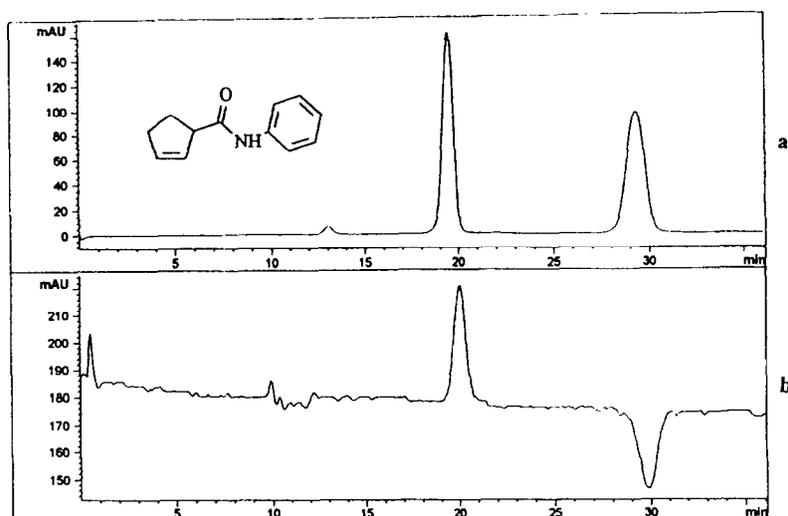


Abb. 2. HPLC-Racemattrennung von Amid 2 an Tribenzoylcellulose ($250 \times 8\text{ mm I.D.}$). Eluent: Methanol; Fluß: 0.8 ml min^{-1} . (a) UV-Detektion bei 254 nm ; (b) Chiralysar als Detektor.

Amides gelingt an Tribenzoylcellulose mit Methanol als Eluent (Abb. 2).

Die Enantiomeren des Amides **2** wurden nach der HPLC-Trennung an Tribenzoylcellulose gesammelt und die Drehwerte polarimetrisch bestimmt:

$[\alpha]_D$ (Peak 1) = +214 ($T = 23^\circ\text{C}$, $c = 0,1$ in Methanol)

$[\alpha]_D$ (Peak 2) = -230 ($T = 23^\circ\text{C}$, $c = 0,1$ in Methanol).

3. Experimenteller Teil

Alle Versuche wurden unter Ausschluß von Luft und Feuchtigkeit sowie unter Argon durchgeführt. Kernresonanzspektren: (Bruker ARX 400 bei Raumtemperatur) $^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.6 MHz); $^{31}\text{P-NMR}$ (161.9 MHz) ext. H_3PO_4 . Massenspektren: AMD 402 (Firma Intectra), Kopplung-GC-MS HP 5890 Serie II, 25 m Säule SE 54 (Serva). Die chiralen Trennungen erfolgten am Gaschromatographen HP 5890 an einer Lipodex E-Kapillare von Prof. W.H. König (Universität Hamburg). Die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches wurde an einer 32 m Glaskapillare (statisch belegt) mit SE 54 analysiert (HP 5880). HPLC-Messungen wurden am Liquid Chromatographen HP 1090 mit Diodenarraydetektor und einem Chiralysier (IBZ-Meßtechnik, Hannover) durchgeführt. Tribenzoylcellulose 10–20 μm wurde von Riedel-de-Haen AG bezogen und eine HPLC-Säule (250 \times 8 mm I.D.) damit gefüllt. Separon SGX NH_2 -Säulen (150 \times 3,3 mm I.D.) wurden bei Tessek sdruzeni Praha, HPLC-Lösungsmittel bei Ferak erworben.

3.1. Tris[(*R*)-2-*O*-3,3-dimethyl- γ -butyrolactonyl]phosphit (**6**)

5.84 g (44.8 mmol) (*R*)-(-)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl- γ -butyrolacton (D-Pantolacton), gelöst in 5.8 ml inertem Pyridin und 30 ml Diethylether, wurden mit 2.33 ml (13.6 mmol) Phosphortrichlorid in 10 ml Diethylether versetzt und anderntags durch Extraktion des Festkörpers mit Toluol aufgearbeitet. Man erhält Tris[(*R*)-2-*O*-3,3-dimethyl- γ -butyrolactonyl]phosphit **6**, Ausb.: 4.15 g (73%), Smp.: 133–136°C, $[\alpha]_D +61.7$ ($c = 1$, Aceton, inert). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.1, 1.2 (2s, $2 \times 9\text{H}$, CH_3), 3.9, 4.0 (AB-System, $^2J_{\text{HH}} = 9$ Hz, $2 \times 3\text{H}$, CH_2), 4.5 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10$ Hz, 3H , CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 19.7, 22.5 (CH_3), 40.7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3$ Hz, CMe_2), 76.1 (CH_2), 76.7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 11$ Hz, CH), 174.1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4$ Hz, C=O). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ 150.5. Elementaranalyse: Gef.: C, 51.70; H, 6.37; P, 7.37. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{P}$ (418.4). Ber.: C, 51.67; H, 6.51; P, 7.40%.

3.2. Bis[(*R*)-2-*O*-3,3-dimethyl- γ -butyrolactonyl]-phenylphosphonit (**7**)

13.0 g (100 mmol) (*R*)-(-)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl- γ -butyrolacton (D-Pantolacton) wurden in 10 ml Pyridin und 50 ml Ether gelöst. Bei Zugabe von 6.8 ml (50 mmol) Dichlorphenylphosphin bildet sich ein Niederschlag aus Pyridinhydrochlorid und dem Zielprodukt, welches sich mit Ether extrahieren läßt. Nach Umkristallisation aus Toluol erhält man 11.5 g (63%) Bis[(*R*)-2-*O*-3,3-dimethyl- γ -butyrolactonyl]-phenylphosphonit **7** (nicht optimiert), Smp.: 96–103°C, $[\alpha]_D +61.3$ ($c = 1$, Aceton, inert). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.4, 1.4, 1.5, 1.5 (4s, $4 \times 3\text{H}$, CH_3), 4.2–4.4 (m, 4H , CH_2), 4.9, 5.2 (2d, $^3J_{\text{HP}} = 8/11$ Hz, 2H , CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 19.8, 19.9, 22.3, 22.9 (CH_3), 40.9, 41.0 (2d, $^3J_{\text{CP}} = 4$ Hz, CMe_2), 75.9, 76.2 (CH_2), 78.9, 81.2 (2d, $^2J_{\text{CP}} = 9/19$ Hz, CH), 174.7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 86$ Hz, C=O). $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): δ 173.6. Elementaranalyse: Gef.: C, 58.93; H, 6.15; P, 8.49. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{P}$ (366.4). Ber.: C, 59.01; H, 6.33; P, 8.46%.

3.3. CC-Kupplung

Eine Suspension aus 0,36 mmol $\text{Ni}(\text{COD})_2$, 0,36 mmol Ligand und 18 mmol Cyclopenten in ca. 40 ml Lösungsmittel (s. Tabelle 2) wird in einen auf -30°C gekühlten Stahlautoklaven (200 ml) eingefüllt. Unter Rühren werden 3,6 mmol Phenylisocyanat als 1 M Lösung in THF mit einer Dosierpumpe [13] innerhalb von ca. 3 Std. in die Reaktionslösung gepumpt und gleichzeitig wird auf 70°C (bzw. wie in Tabelle 2 angegeben) erwärmt. Nach 1 bzw. 17 Std. Nachreaktion hydrolysiert man die erkaltete Lösung mit ca. 50 ml 2 N H_2SO_4 . Dreimal wird mit 50 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird gaschromatographisch untersucht (Bestimmung der Säureamideanteile, Bestimmung des Enantiomerenüberschusses).

3.4. Isomerisierung

Eine Suspension aus 0,26 mmol **2**, 0,26 mmol $\text{Ni}(\text{COD})_2$ und 0,26 mmol Ligand in 40 ml THF wird in den oben erwähnten Stahlautoklaven bei Zimmertemperatur eingefüllt. Dieses Gemisch wird 24 Std. bei 70°C gerührt, anschließend wie oben erwähnt aufgearbeitet und die Produktverteilung gaschromatographisch bestimmt.

Dank

Frau G. Voß, Frau A. Modler und Frau H. Baudisch danken wir für die sorgfältige Mitarbeit bei der Präpara-

tion bzw. Analyse der Verbindungen. Weiterhin gilt unser Dank Herrn Prof. Dr. G. Oehme (Rostock) und Herrn Dr. W. Baumann (Rostock) für hilfreiche Diskussionen, Herrn Prof. Dr. W.H. König (Hamburg) für die Ausarbeitung der Methode der gaschromatographischen Enantiomerentrennung. Unser besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Hoberg (Mülheim) für die hilfreiche Unterstützung bei der Einarbeitung in die Meßmethodik und für die Bereitstellung der Meßapparatur.

Literatur und Bemerkungen

- [1] H. Hoberg und M. Nohlen, *J. Organomet. Chem.*, 382 (1990) C6.
[2] M. Nohlen, *Dissertation*, Ruhr-Universität, Bochum, 1991.
[3] K. Tani, T. Yamagata und K. Nagata, *Acta Crystallogr. Sect. C.*, 50 (1994) 1274.
[4] Für die Bereitstellung des Dimethylphenylphosphonits (**9**) danken wir der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. W. Keim (RWTH Aachen).
[5] H.B. Kagan und T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 6429.
[6] A. Kinting und H.-W. Krause, *J. Organomet. Chem.*, 302 (1986) 259.
[7] T. Bartik, T. Himmler, H.-G. Schulte und K. Seevogel, *J. Organomet. Chem.*, 272 (1984) 29.
[8] H. Bönemann, *Angew. Chem.*, 82 (1970) 699.
[9] A. Maerker und R. Geuß, *Chem. Ber.*, 106 (1973) 773.
[10] S. Branner-Jorgensen und A. Berg, *Acta. Chem. Scand.*, 20 (1966) 2192.
[11] K.C. Murdock und R.B. Angier, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 2395.
[12] E.J. Moriconi und Ch.P. Dutta, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 2445.
[13] R.C.Z-Präzisionspumpe M 16 der Firma Reichelt, Chemietechnik, Heidelberg.