

## Über ein optisch aktives 1-Phosphino-2-aminopropan aus Ephedrin und die stereospezifische Bildung von Dicarbonylcyclopentadienylmolybdänkomplexen mit diesem Chelatliganden

Von W. BECK und U. NAGEL

München, Institut für Anorganische Chemie der Universität

*Professor Kurt Issleib zum 60. Geburtstag gewidmet*

Inhaltsübersicht. Die Darstellung von (1R, 2S)-1-Phenyl-1-diphenylphosphino-2-N-methylaminopropan aus dem natürlich vorkommenden Ephedrin wird beschrieben. Dieser Ligand bildet mit  $(\pi\text{-C}_5\text{H}_5)\text{M}(\text{CO})_2\text{Cl}$  (M = Mo, W) in stereospezifischer Reaktion einen am Metall asymmetrischen Komplex, der sich — ebenfalls stereospezifisch — in ein Diastereomeres umwandelt.

### An Optically Active 1-Phosphino-2-aminopropane from Ephedrine and the Stereospecific Formation of Dicarbonylcyclopentadienyl Molybdenum Complexes with these Chelate Ligand

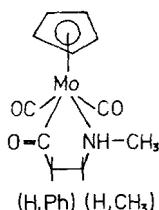
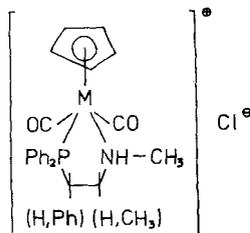
Abstract. The preparation of (1R, 2S)-1-Phenyl-1-diphenylphosphino-2-N-methylamino-propane from the naturally occurring ephedrine is reported. This ligand forms with  $(\pi\text{-C}_5\text{H}_5)\text{M}(\text{CO})_2\text{Cl}$  (M = Mo, W) stereospecifically a chiral complex which rearranges — again stereospecifically — to another diastereomer.

### Einleitung

Durch Modifizierung von optisch aktiven Naturstoffen ( $\alpha$ -Aminosäuren, Peptiden, Zuckern, Terpenen, Alkaloiden) lassen sich leicht neue Liganden für stereoselektive Reaktionen darstellen [2–7]. Vor kurzem konnten wir zeigen, daß mit den aus Ephedrin (bzw. pseudo-Ephedrin) zugänglichen 1,3-Dimethyl-2-phenylaziridinen stereospezifisch der Aminoacylkomplex **I** entsteht [8].

Es erschien von Interesse zu untersuchen, ob auch ähnliche Chelatliganden eine solche sterische Kontrolle ausüben. Ephedrin wurde in letzter Zeit mehrmals als optisch aktiver Hilfsstoff für asymmetrische Synthesen verwendet [8–10]. Im folgenden berichten wir über das ebenfalls aus Ephedrin zugängliche (1R, 2S)-1-Phenyl-1-diphenylphosphino-2-N-methylaminopropan **II** und die stereospezifische Bildung und Isomerisierung des Aminophosphinkomplexes **III**.

Dieser Dicarboxylcyclopentadienylmolybdänkomplex mit chiralem Metallatom des „Brunner“-Typs [11] kann in 4 Diastereomeren **IIIa**–**IIId** auftreten, da durch die Koordination auch das Stickstoffatom des Liganden chiral wird.


**I**

**III** M = Mo

**IV** M = W

 Tabelle 1 NMR- und IR-Daten von **II**, **III** und **IV**

**II** NMR-Daten  $\tau$  (ppm), 60 MHz in  $\text{CDCl}_3$  gegen ext. TMS

m 2,2–3,1 (15)  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $2 \times$  d 6,4 (1) 1-CH  $J_{\text{P}} = 6$  Hz;  $J_{\text{H}} = 6$  Hz; m 7,3 (1) 2-CH; s 7,72 (3) N-CH<sub>3</sub>; s 8,2 (1) N-H; d 9,0 (3) 3-CH<sub>3</sub>;  $J_{\text{H}} = 6$  Hz;

**III** + **IV** NMR-Daten  $\tau$  (ppm), 60 MHz gegen  $\text{CH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_5$  intern ( $\tau = 7,70$ ), IR-Daten in  $\text{cm}^{-1}$

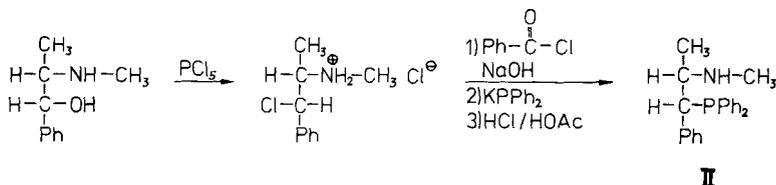
	m(15) $\text{C}_6\text{H}_5$	s(5) $\text{C}_5\text{H}_5$	d(3) N-CH <sub>3</sub>	d(3) 3-CH <sub>3</sub>	Lösungs- mittel	$\nu_{\text{CO}}$	Lösungs- mittel
<b>III A</b>	2,0–3,1	4,52	7,32	8,79	DMSO- $d_6$	1987, 1907	$\text{CH}_3\text{OH}$
			$J = 6$ Hz	$J = 6$ Hz	$\text{CD}_3\text{OD}$		
	2,4–3,2	4,56	7,18	8,63			
			$J = 6$ Hz	$J = 6,5$ Hz			
<b>III B</b>	2,4–3,2	4,12	7,09	8,93	$\text{CD}_3\text{OD}$	1985, 1907	$\text{CH}_3\text{OH}$
			(singulett)	$J = 6,5$ Hz			
<b>III C</b>	2,2–3,2	4,55	$\sim 7,4$	9,08	DMSO- $d_6$	1977, 1903	$\text{CH}_3\text{OH}$
			(durch DMSO verdeckt)	$J = 6$ Hz			
	2,3–3,1	4,67	7,31	8,95	$\text{CD}_3\text{OD}$		
			(singulett)	$J = 6$ Hz			
<b>IV A</b>	2,2–3,0	4,37	7,18	8,82	DMSO- $d_6$	1974, 1896	$\text{CHCl}_3$
			$J = 4,5$ Hz	$J = 6$ Hz			
<b>IV B</b>	2,3–3,1	4,41	7,29	9,09	DMSO- $d_6$	1965, 1880	$\text{CHCl}_3$
			$J = 5$ Hz	$J = 6$ Hz			

in Klammern = Zahl der Protonen; s = singulett; d = dublett; m = multipllett

Bei **III B** und **III C** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  wurde das Signal für N-CH<sub>3</sub> durch Deuterierung von N-H zum Singulett, diese Deuterierung ist bei **III A** in  $\text{CD}_3\text{OD}$  noch nicht aufgetreten.

## Der Ligand

$\beta$ -Aminoalkylphosphine wurden von ISSLEIB durch Umsetzung von Aziridinen mit Phosphiden erhalten [12]. Dieser Weg ist hier nicht gangbar; bei der Umsetzung von Kaliumdiphenylphosphid mit dem entsprechenden Aziridin aus Ephedrin wurden nach der Hydrolyse nur unverändertes Aziridin und Diphenylphosphin isoliert. Der chirale Ligand **II** wurde in einer 4stufigen Folge aus (–) Ephedrinhydrochlorid dargestellt.

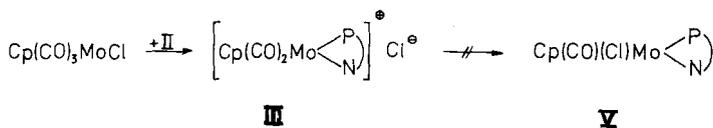


Die hydrolytische Abspaltung der Benzamidgruppe aus dem Vorläufer von **II** gestaltet sich überraschend schwierig und erfordert sorgfältig optimierte Bedingungen, wenn gute Ausbeuten erzielt werden sollen. Bemerkenswert ist die geringe Reaktivität des N-Atoms in **II**, die vermutlich durch sterische Hinderung hervorgerufen wird. Eine Umsetzung mit Carbonsäureestern gelingt selbst in monatelangen Reaktionszeiten nicht.

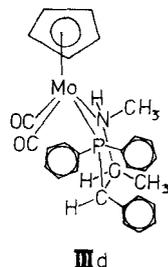
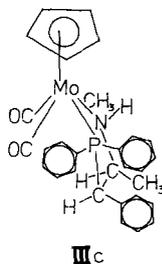
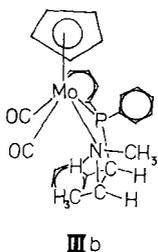
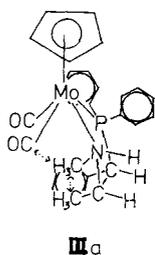
Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Liganden **II** sind in Tab. 1 angegeben.

## Die Komplexe

Durch Umsetzung von  $(\pi\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_3\text{MoCl}$  bzw.  $(\pi\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_3\text{WCl}$  mit **II** bildet sich der kationische Komplex **III** bzw. **IV**, der sich auch bei längerem Erhitzen in Toluol nicht in das neutrale Monocarbonyl **V** umsetzt.



Das Kation **III** bzw. **IV** läßt sich aus wäßrig methanolischer Lösung mit  $\text{PF}_6^-$  fällen. Es kann in den vier diastereomeren Formen **IIIa–d** bzw. **IVa–d** auftreten.



## Stereochemie

Bei der Darstellung von **III** bei Raumtemperatur bildet sich nur ein Diastereomeres **IIIA**, wie sich NMR-spektroskopisch nachweisen läßt [13]. Es wird nur ein Signal für die  $C_5H_5$ - und die Methylprotonen beobachtet. In Methanol wandelt sich **IIIA** bei 20°C in etwa 10 Tagen quantitativ in das Isomere **IIIC** um. Dabei ist eine Zwischenstufe **IIIB** im  $^1H$ -NMR-Spektrum nachzuweisen, die ihre maximale Konzentration nach etwa 5 Stunden erreicht. In DMSO-Lösung verläuft die Isomerisierung von **IIIA** nach **IIIC** langsamer (Halbwertszeit 24 Tage), dabei ist keine Zwischenstufe zu beobachten. Die  $^1H$ -NMR- und IR-Daten der Isomeren **IIIA**—**C** sind in Tab. 1 aufgeführt.



Eine Beschleunigung der Isomerisierung in  $DMSO_d_6$  durch Temperaturerhöhung auf 80°C führt zu einer teilweisen Oxidation von **III**, die am Verschwinden des  $C_5H_5$ -Signals leicht erkennbar ist. **IIIA** läßt sich auch durch 24 h Erhitzen in Toluol auf 100°C in **IIIC** überführen. Das in Toluol lösliche **IIIC** ist also das thermodynamisch stabilere Isomere, während **IIIA**, das aus Toluol ausfällt, ein kinetisch kontrolliertes Produkt ist.

Daß **IIIA** nicht durch seine Schwerlöslichkeit aus einem Gleichgewicht  $\text{IIIA} \rightleftharpoons \text{III C}$  entfernt wird, wird durch die Stabilität einer Lösung von **III C** in Toluol bewiesen, die bei 20°C für Wochen unverändert bleibt; **IIIA** wurde dagegen bei 20°C bereits in einer Woche in 80%iger Ausbeute erhalten.

Auch bei der Darstellung der Wolframverbindung **IV** fällt aus Toluol nur ein Isomeres aus. Die Umsetzung dauert aber mehrere Monate. Auch lagert sich diese Verbindung in DMSO ebenfalls wesentlich langsamer um.

Beachtung verdient der vollständige Ablauf der Isomerisierung von **IIIA** nach **IIIC**. Vermutlich ist die Umwandlung von **IIIA** nach **IIIB** eine Inversion am Stickstoff, da die Deuterierung am N—H mit der gleichen Geschwindigkeit wie die Isomerisierung verläuft; möglicherweise wandelt sich **III a** in **III b** um.

Die Umlagerung von **IIIB** nach **IIIC**, dem thermodynamischen Endprodukt, muß dann eine Konfigurationsumkehr am Metall sein, die auch ohne Öffnen des Chelat-Rings erfolgen kann [14]. Plausibel wäre ein Übergang von **III b** nach **III c**. Für die auffallende Stereospezifität sind wahrscheinlich die drei sperrigen Phenylreste des Liganden verantwortlich, die eine bestimmte Ringkonformation erzwingen [7].

Die stereochemische Kontrolle durch den Liganden sollte sich auch bei katalytischen Hydrierungen auswirken. Tatsächlich katalysiert ein Komplex des Benzamids von **II** mit  $[Rh(\text{cycloocten})_2Cl]_2$  die asymmetrische Hydrierung von  $\alpha$ -Acetamidozimtsäure mit bis zu 77% optischer Ausbeute.

## Experimenteller Teil

**(1S, 2S) -1-Phenyl-1-Chlor-2-N-benzoyl-N-methylaminopropan VI.** 80,5 g (+)-*p*-Chlorphedrinhydrochlorid [15] werden in 500 ml Et<sub>2</sub>O suspendiert und mit 116,2 ml Benzoylchlorid versetzt. Dazu gibt man 500 ml H<sub>2</sub>O. Unter Eiskühlung setzt man langsam eine Lösung von 101 g KOH und 55,3 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 300 ml H<sub>2</sub>O zu. Es wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann werden die beiden Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird 1× ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit verdünnter NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abgezogen. Der Rückstand wird aus Toluol/Ligroin umkristallisiert (Ausbeute 85% d. Th.).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NOCl (287,8) Ber.: C 70,95 (gef.: 70,51); H 6,30 (6,22); N 4,87 (4,67)%.  
 $[\alpha]_D^{20} = +148,4$  (c = 9,7 in CHCl<sub>3</sub>).

Alle weiteren Versuche wurden unter Stickstoff in trockenen Lösungsmitteln durchgeführt (in Schlenkrohren).

**(1R, 2S) -1-Phenyl-1-Diphenylphosphino-2-N-benzoyl-N-methylaminopropan, VII.** KPPh<sub>2</sub>·2 Dioxan wird nach [16] dargestellt. Um die Ausbeuten zu erhöhen und Zeit zu sparen, wendet man zur Heißfiltration bei diesem Verfahren vorteilhaft die skizzierte heizbare Fritte an.

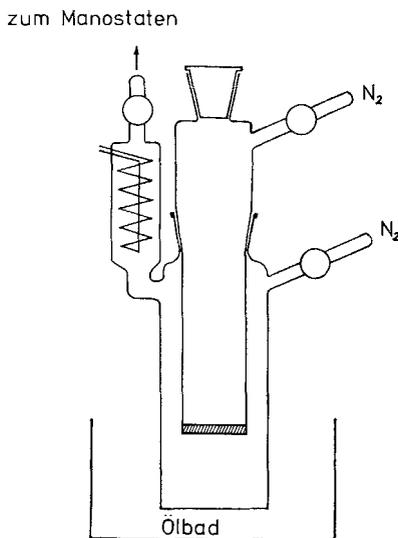


Abb. 1 Heizbare Fritte

Zum Filtrieren der heißen Lösung in Dioxan legt man etwas Dioxan in der Fritte vor und evakuiert diese über den Rückflußkühler und einen Manostaten auf 200 Torr. Kocht man nun das vorgelegte Dioxan unter Rückfluß (bei 200 Torr), wird die Fritte aufgewärmt. Dann wird das Vakuum kurz aufgehoben, die heiße Phosphidlösung unter N<sub>2</sub> in die Fritte gegossen und sofort der Manostat wieder eingeschaltet. Die Lösung läuft nun ohne abzukühlen durch, wobei die Frittenplatte ständig durch kondensierendes Dioxan extrahiert wird, so daß es zu keiner Kristallisation kommen kann. Die Ausbeute beträgt rund 80% d. Th.

Die Vernichtung der Rückstände in der Fritte sollte unter Schutzgas erfolgen.

9,74 g, 24,8 mmol  $KPPPh_2 \cdot 2Dioxan$  werden in 100 ml THF gelöst und auf  $-40^\circ C$  gekühlt. Dann tropft man eine Lösung von 7 g, 24,4 mmol VI in 50 ml THF langsam zu und läßt über Nacht auf  $20^\circ C$  aufwärmen. Man gibt 2 ml  $H_2O$  zu und zieht zur Trockene ab. Der zähe Rückstand wird mit 250 ml warmem Toluol ( $60^\circ C$ ) aufgenommen und über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wird auf 50 ml eingeeengt und mit dem gleichen Volumen Pentan versetzt. Das ausgefallene Produkt ist analysenrein (Ausbeute 45% d. Th.). Sein Drehwert steigt aber bei mehrmaligem Umfällen aus Toluol/Pentan noch an, dabei treten hohe Ausbeuteverluste auf.

$C_{29}H_{28}NOP$  (437,5) Ber.: C 79,61 (gef.: 80,01); H 6,45 (6,65); N 3,20 (3,19)%.  
 $[\alpha]_D^{25} = -268$  bis  $-270$  (Rohprodukt),  $[\alpha]_D^{25} = -322$  ( $c = 2,4$  Toluol).

**(1R,2S)-1-Phenyl-1-diphenylphosphino-2-N-methylaminopropan (II).** 25 ml Eisessig und 25 ml konz. HCl werden unter  $N_2$  10 min unter Rückfluß gekocht, dabei entweichen große Mengen HCl, die den Sauerstoff entfernen. Nach dem Abkühlen (unter  $N_2$ ) werden 5 g VII zugegeben und 20 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird bis zur Trockene abgezogen. Der Rückstand wird in 100 ml  $H_2O$  aufgenommen und der pH mit NaOH auf 2,5 gebracht. Durch fünfmaliges Ausäthern wird die Benzoesäure entfernt (unter  $N_2$ !). Dann wird durch Evakuieren der Äther aus der wäßrigen Phase entfernt und diese durch 5 g NaOH, in wenig  $H_2O$  gelöst, stark alkalisch gemacht. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit  $H_2O$  gewaschen. Da es hartnäckig  $H_2O$  einschließt, wird es in Toluol aufgenommen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet, eingeeengt und mit Pentan gefällt (Ausbeute 80% d. Th.).

$C_{22}H_{24}NP$  (333,4) Ber.: C 79,25 (gef.: 78,83); H 7,26 (7,13); N 4,20 (4,27)%.  
 $[\alpha]_D^{25} = -180,7$  ( $c = 1,94$  Toluol); Fp.:  $139-140^\circ C$ .

**Dicarbonyl-chloro-cyclopentadienyl-[(1R,2S)-1-phenyl-1-diphenylphosphino-2-N-Methylaminopropan]wolfram (IV).** 370 g (1 mmol)  $(C_5H_5)W(CO)_2Cl$  werden in 10 ml Toluol gelöst und mit einer Lösung von 330 mg (1 mmol) II in 10 ml Toluol vereinigt. Danach wird unter Lichtausschluß 6 Monate gerührt. Dann wird abgesaugt und mit Toluol gewaschen (Ausbeute quantitativ).

$WC_{22}H_{29}NO_2P$  (673,83) Ber.: C 51,69 (gef.: 51,77); H 4,34 (4,73); N 2,08 (2,09)%.

**Dicarbonyl-chloro-cyclopentadienyl-[(1R,2S)-1-phenyl-1-diphenylphosphino-2-N-methylaminopropan]molybdän (III).** 280 mg (1 mmol)  $(C_5H_5)Mo(CO)_2Cl$  werden in Toluol gelöst und mit einer Lösung von 330 mg (1 mmol) II in Toluol 8 Tage gerührt (dann ist 1 mmol CO abgespalten). Darauf wird abgesaugt und mit Toluol gewaschen (Ausbeute 80% d. Th.).

$MoC_{29}H_{29}NO_2P$  (668,85) (einschließlich 1 Toluol) Ber.: C 63,39 (gef.: 63,52); H 5,46 (5,85); N 2,09 (2,22)%.

**Austausch von  $Cl^-$  gegen  $PF_6^-$  in III A, C und IV A, B.** Eine Probe des Komplexes wird in wenig  $CH_3OH$  gelöst und mit der dreifachen Menge  $H_2O$  versetzt (klare Lösung), anschließend wird eine Lösung von  $NH_4PF_6$  in  $CH_3OH$  zugesetzt. Die Hexafluorophosphate fallen sofort aus. Die Umagerungen wurden in den in Tab. 1 angegebenen Lösungsmitteln im NMR-Rohr durchgeführt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie sind wir für die Förderung unserer Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

## Literatur

- [1] 17. Mitteilung über Metallkomplexe mit biologisch wichtigen Liganden; 16. Mitteilung: R. ST. TOBIAS, C. E. RICE, W. BECK, B. PURUCKER u. K. BARTEL, Inorg. Chim. Acta **35**, 11 (1979).
- [2] H. B. KAGAN, Pure Appl. Chem. **43**, 401 (1975).
- [3] J. D. MORRISON, W. F. MASLER u. M. K. NEUBERG, Adv. Catal. **25**, 81 (1976).
- [4] W. P. LEDNOR, W. BECK u. H. G. FICK, J. Organomet. Chem. **113**, C19 (1976); Chem. Ber. **111**, 615 (1978).
- [5] W. P. LEDNOR, W. BECK u. G. TRIEL, Inorg. Chim. Acta, **20**, L11 (1976).

- [6] K. ACHIWA, *Chemistry Letters* **1977**, 777.
- [7] M. D. FRYZUK u. B. BOSNICH, *J. Amer. Chem. Soc.* **99**, 6262 (1977); M. D. FRYZUK u. B. BOSNICH, *J. Amer. Chem. Soc.* **100**, 5491 (1978).
- [8] W. BECK, W. DANZER, A. TH. LIU u. G. HUTTNER, *Angew. Chem.* **88**, 511 (1976); *Int. Ed. Engl.* **15**, 495 (1976); A. TH. LIU, G. HUTTNER, H. LORENZ u. W. BECK, *J. Organomet. Chem.* **129**, 91 (1977).
- [9] S. YAMADA, T. MASHIKO u. S. TERASHIMA, *J. Amer. Chem. Soc.* **99**, 1988 (1977).
- [10] O. CERVINKA, O. BELOVSKY u. L. KRORALOVA, *Z. Chem.* **9**, 448 (1969); O. CERVINKA, V. DUDEK u. J. SMIDRKAL, *Z. Chem.* **11**, 11 (1971); O. CERVINKA, O. KRIZ u. J. CERVENKA, *Z. Chem.* **11**, 109 (1971).
- [11] H. BRUNNER, *Chemie in unserer Zeit* **11**, 157 (1977).
- [12] K. ISSLEIB u. D. HAERBURG, *Z. Naturforsch.* **B 20**, 916 (1965).
- [13] Vgl. H. BRUNNER u. W. A. HERRMANN, *J. Organomet. Chem.* **63**, 339 (1973); H. BRUNNER u. W. A. HERRMANN, *J. Organomet. Chem.* **74**, 423 (1974).
- [14] H. BRUNNER u. W. A. HERRMANN, *Chem. Ber.* **106**, 632 (1973).
- [15] H. EMDE, *Helv. Chim. Acta* **12**, 365 (1929).
- [16] K. ISSLEIB u. A. TZSCHACH, *Chem. Ber.* **92**, 1118 (1959).

Bei der Redaktion eingegangen am 27. Dezember 1978.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. W. BECK und Dr. U. NAGEL, Inst. f. Anorg. Chemie d. Univ.,  
D-8000 München 2, Meiserstr. 1