

DREIBINDIGE, OPTISCH AKTIVE PHOSPHORVERBINDUNGEN, IHRE SYNTHESE, CHEMISCHE
EIGENSCHAFTEN UND BEDEUTUNG FÜR DIE ASYMMETRISCHE HOMOGENHYDRIERUNG

L. Horner (1)

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, D-6500 Mainz

Abstract

- 1) The use of optically active tertiary phosphines as co-catalysts with Rh(I)-compounds in homogeneous hydrogenation is reviewed.
- 2) New methods are presented for the preparation of tertiary phosphines bearing an ortho-anisyl or ortho-dimethyl anilino group at phosphorus.
- 3) The preparation and properties of optically active phosphinous acid amides and esters are described.
- 4) The preparation of optically active thiophosphinous acid esters was unsuccessful despite the variety of methods attempted.
- 5) The cyanolysis of quasi-phosphonium salts in aprotic medium opens up new preparative possibilities. The first example of cyanolysis of the P-S- bond is reported.

Zusammenfassung

- 1) Es wird ein Überblick über die bisher dargestellten optisch aktiven tertiären Phosphine als Co-Katalysatoren der Homogenhydrierung mit Rhodium(I)-Verbindungen gegeben.
- 2) Für die Synthese von tertiären Phosphinen mit ortho-Anisyl und ortho-Dimethylanilin-Liganden am dreibindigen Phosphor werden neue präparative Möglichkeiten aufgezeigt.
- 3) Darstellung und Eigenschaften optisch aktiver Phosphinigsäureamide und Phosphinigsäureester werden beschrieben.
- 4) Die Synthese optisch aktiver Thiophosphinigsäureester gelang trotz vielfacher Variationen nicht.
- 5) Die Cyanolyse von Quasiphosphoniumsalzen in aprotischen Medien eröffnet der präparativen Chemie neue Wege und führt zur bisher unbekanntem P-S-Cyanolyse.

Die Homogenhydrierung von Mehrfachbindungssystemen mit Rhodium(I)-Komplexen läuft über eine Reihe von Gleichgewichten ab, wie die folgende von J. Halpern entworfene und sicher noch lückenhafte Reaktionsfolge zeigt (2). Abb. 1

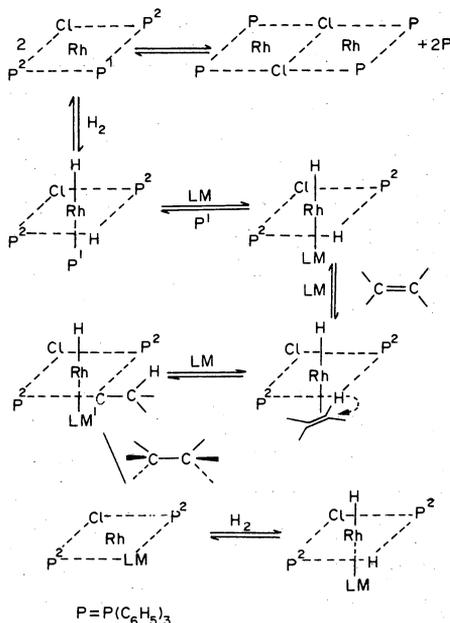
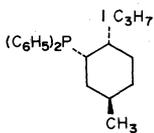


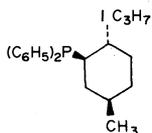
Abb.1 Mechanismus der Homogenhydrierung mit Rhodium(I)-Phosphin-Komplexen nach J. Halpern

Mit optisch aktiven tertiären Phosphinen und Verbindungen mit prochiralen Doppelbindungen können auf diese Weise optisch aktive Verbindungen mit optischen Reinheiten nach 100 % (3) erhalten werden. Die ersten erfolgreichen Versuche wurden 1968 gleichzeitig und unabhängig am Mainzer Institut (3) und in den Laboratorien der Monsanto von W.S.Knowles und Mitarbeiter (3) mit dem erstmals 1961 in unserem Arbeitskreis synthetisierten optisch aktiven Methyl-n-propyl-phenyl-phosphin (4) durchgeführt.

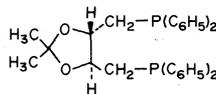
In der Zwischenzeit wurden ca. 20 weitere optisch aktive Verbindungen als Co-Katalysatoren bei der Homogenhydrierung mit Rhodium(I)-Komplexen eingesetzt. Die nachstehende Übersicht (vgl. Abb.2) läßt zwei Verbindungstypen erkennen: a) Co-Katalysatoren mit dem Sitz der Asymmetrie am Phosphor und achiralen Liganden b) optisch aktive Kohlenstoffverbindungen mit achiralen Phosphorverbindungen als Ankergruppen.



J. D. MORRISON u. MITARB.
1971



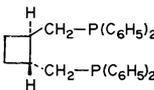
K. TAMAO u. MITARB.
1972



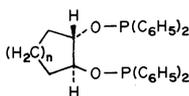
(-) DIOP H. B. KAGAN 1975



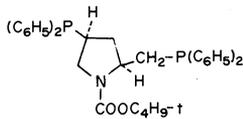
H. B. KAGAN u. MITARB. 1975



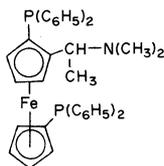
P. AVIRON-VIOLET 1975



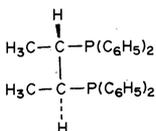
M. TANAKA 1975 n=4
1977 n=3



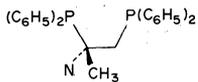
K. ACHIWA 1976



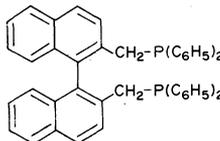
T. HAYASI 1976



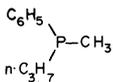
(SS)-CHIRAPHOS
B. BOSNICH u. MITARB.
1977



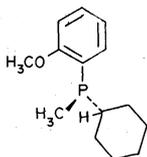
R-PROPHOS
B. BOSNICH u. MITARB.
1978



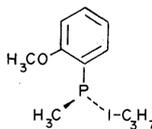
K. TAMAO 1977



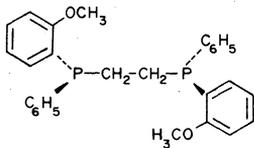
L. Horner u. Mitarb.
1961



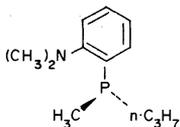
W. S. Knowles u. Mitarb.
[Camp] 1972



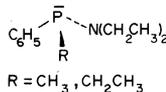
W. S. Knowles u. Mitarb.
1974



Dicamp
W. S. Knowles u. Mitarb. 1975



L. Horner u. B. Schlott
Hauer 1978



R = CH₃, CH₂CH₃
L. Horner u. M. Jordan
1979

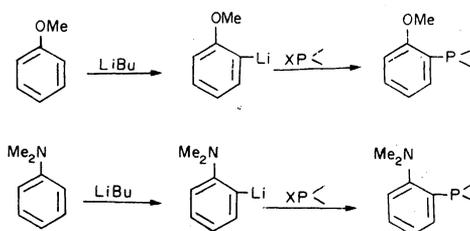
Abb.2 Co-Katalysatoren als Überträger der Asymmetrie bei der Hydrierung prochiraler C-C-Doppelbindungssysteme mit Rhodium-Phosphin-Komplexen

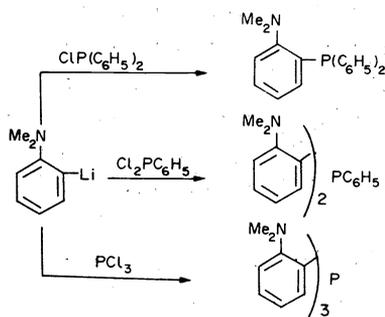
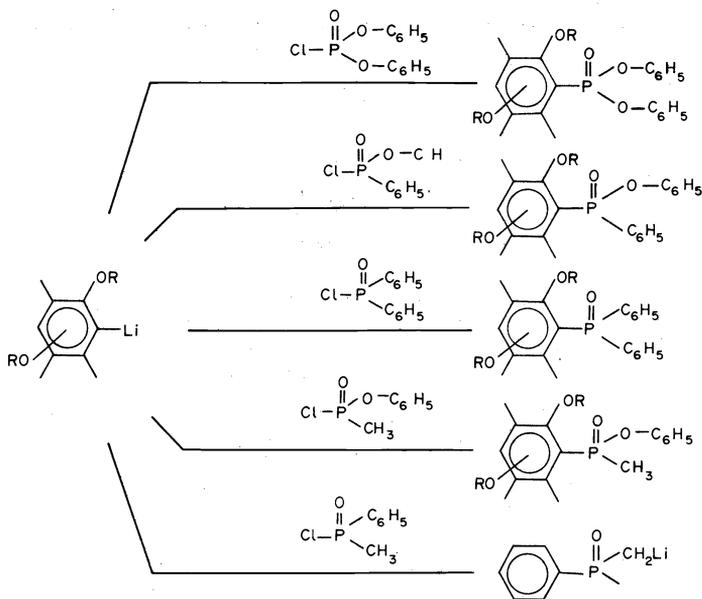
Ein entscheidender Fortschritt bei der asymmetrischen Homogenhydrierung von prochiralen α -Acetaminosäurederivaten mit Rhodium(I)-Phosphinkomplexen, die zu optisch aktiven Phenylalaninderivaten führt, wurde von Knowles und Mitarb. durch Einführung einer Methoxygruppe in die ortho-Stellung zur Phosphor-Aryl-Verknüpfung erzielt. Von dieser Beobachtung ausgehend haben wir optisch aktive tertiäre Phosphine synthetisiert, welche in ortho-Stellung zum Phosphoratom die Dimethylaminogruppe tragen (3).

Me(nProp)PAr Ar	Prod. yield %	N-acetylphenylalanine Konfig.	Optic. purity
S(+)-Phenyl	78	R	16
S(+)-p-anisyl	74	R	17
S(+)-p-dimethyl- aminophenyl	73	R	16
R(+)-o-anisyl	72	S	36
R(-)-o-dimethyl- aminophenyl	68	R	80

Tab.1 Einfluß ortho-ständiger Substituenten in Methyl-n-propyl-phenyl-phosphin auf den Grad der optischen Induktion

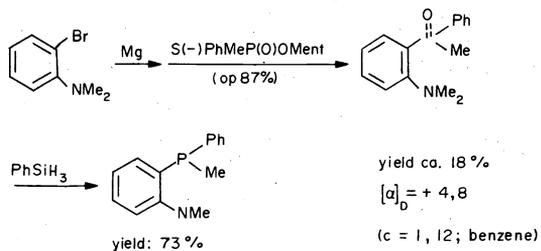
Tabelle 1 zeigt, daß die ortho-ständige Dimethylaminogruppe im optisch aktiven Methyl-n-propyl-phenyl-phosphin eine stärkere optische Induktion auslöst als die entsprechende ortho-Methoxyverbindung. Nachdem die Synthese von optisch aktiven tertiären Phosphinen mit o-Methoxyphenyl- und o-Dimethylaminophenylgruppen schwierig ist (3), haben wir nach besseren Synthesewegen gesucht. Eine einfache und breit ausbaufähige Methode besteht in der ortho-Lithiierung von Anisol- und Dimethylanilinderivaten mit Lithiumbutyl in unpolaren Lösungsmitteln, die leicht und meist mit guten Ausbeuten mit Phosphor-Halogen-Verbindungen reagieren. Eine Auswahl der so erhaltenen neuen Verbindungen zeigt die nachstehende Zusammenstellung.





Yields: 30-50 %

Präparativ noch unbefriedigend ist die Synthese von optisch aktivem Methylphenyl-*o*-dimethylaminophenyl-phosphin, das nach literaturbekannten Methoden auf folgendem Wege erhalten werden konnte (Ment = Mentylrest):



Orthoständige Alkoxygruppen in Diphenyl-aryl-phosphinen üben in Abhängigkeit von der Struktur der o-Alkylgruppe einen unterschiedlichen, z.Z. noch nicht richtig verstandenen Einfluß auf die Hydriergeschwindigkeit von Hexen-1 mit Rhodium(I)-Komplexen aus, wie die folgenden neun Beispiele zeigen (Abb.2):

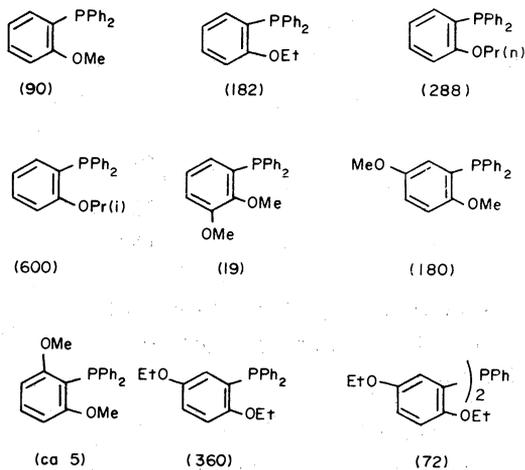


Abb.2 Einfluß ortho-ständiger Alkoxygruppen auf die Anfangsgeschwindigkeit (ml/h) der Hydrierung von Hexen-1 ($0.8 \cdot 10^{-2}$ mol Hexen-1, $0.5 \cdot 10^{-4}$ mol $(\text{RhCl-Hexadien-1,5})_2$, $2.2 \cdot 10^{-4}$ mol tert. Phosphin, 40 ml Benzol, 30°C)

Ungleich stärker beeinflusst eine orthoständige Dimethylaminogruppe in Triarylphosphinen die für die Übertragung von Wasserstoff auf Olefine verantwortliche Folge von Gleichgewichten (Siehe Reaktionsschema von Halpern). Eine zum Phosphor orthoständige Dimethylaminogruppe chelatisiert offenbar ungleich stärker mit Rhodium(I) als eine ortho-Methoxygruppe, so daß mit diesen Co-Katalysatoren bei 50°C und 25 at. Wasserstoffdruck gearbeitet werden muß.

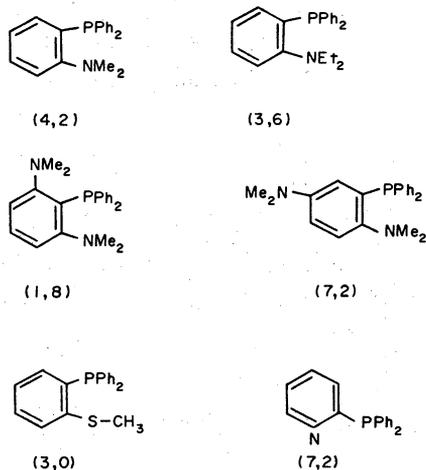
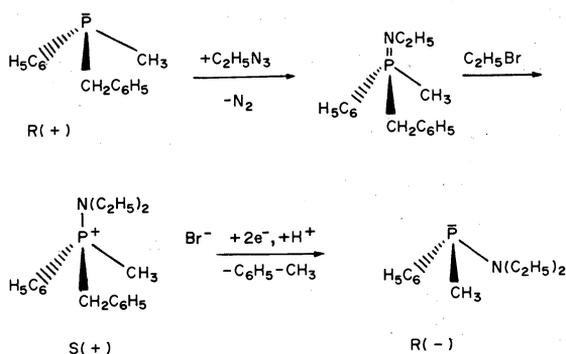


Abb. 3

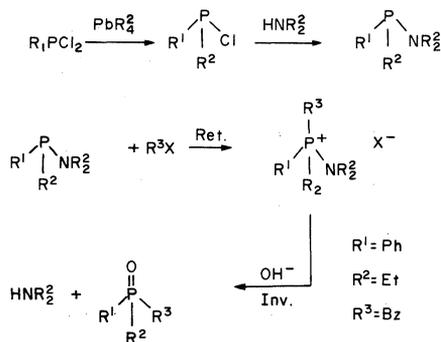
Einfluß ortho-ständiger Dimethylaminogruppen auf die Anfangsgeschwindigkeit (ml/h) der Hydrierung von Hexen-1 ($0.8 \cdot 10^{-2}$ mol Hexen-1, $0.5 \cdot 10^{-4}$ $(\text{RhCl-Hexadien-1,5})_2$, $1 \cdot 10^{-4}$ mol tert. Phosphin, 40 ml Benzol, 30°C)

Synthese und absolute Konfiguration optisch aktiver Phosphinigsäurediethylamide

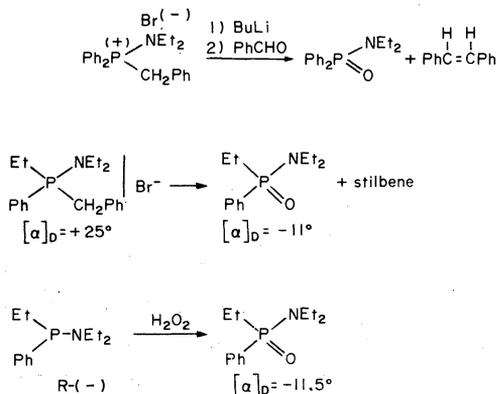
Ausgehend von optisch aktivem Benzyl-methyl-phenyl-phosphin bekannter absoluter Konfiguration erhält man durch Einwirkung von Ethylazid, anschließender Alkylierung des Phosphinimins zum optisch aktiven Amidophosphoniumsalz und dessen elektroreduktiver Spaltung optisch aktive Phosphinigsäureamide bekannter absoluter Konfiguration. Bei der kathodischen Spaltung von optisch aktiven Dialkylamido-benzylphosphoniumsalzen tritt die Benzylgruppe als Toluol aus. Befindet sich am Stickstoff der Amidophosphoniumsalze aber eine Phenylgruppe, so wird elektroreduktiv N-Alkylanilin abgespalten und ein optisch aktives tertiäres Phosphin mit einer Benzylgruppe gebildet.



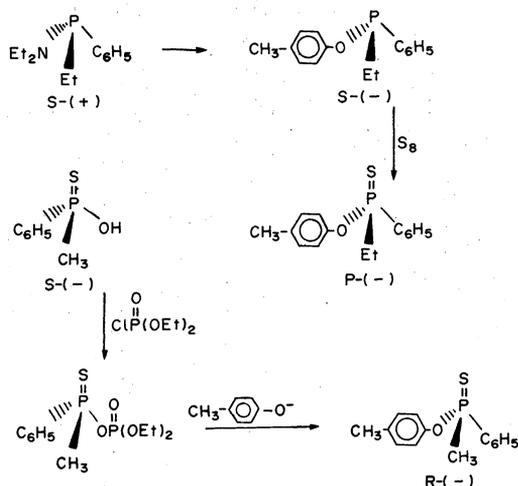
Optisch aktive Amidophosphoniumsalze können ausgehend von Alkyl- bzw. Aryl-dichlorphosphinen nach literaturbekannten Methoden aufgebaut werden. Das so zugängliche Benzyl-ethyl-phenyl-diethylamido-phosphoniumsalz kann über das Dibenzoylhydrogentartrat in die optischen Antipoden gespalten werden. Optisch aktives Benzyl-ethyl-phenyl-diethylamido-phosphoniumbromid liefert bei der Einwirkung von Alkalihydroxid unter Inversion optisch aktives Benzyl-ethyl-phenyl-phosphinoxid; mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man überraschenderweise unter Erhaltung der Konfiguration das optisch aktive Benzyl-ethyl-phenyl-phosphin.



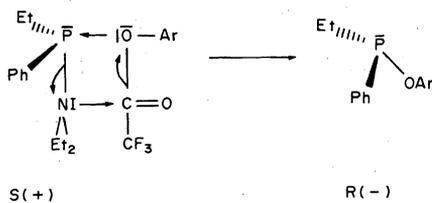
Die Wittig-Olefinierung optisch aktiver Amidophosphoniumsalze führt unter Retention zu den bisher nur wenig bekannten optisch aktiven Phosphinsäureamiden, die unter Erhaltung der Konfiguration auch durch Oxidation optisch aktiver Phosphinigsäureamide mit Wasserstoffperoxid zugänglich sind.



das gemischte Anhydrid mit Diethylphosphorsäure mit p-Kresylat in den linksdrehenden Methyl-phenyl-thiophosphinsäure-p-kresylester überführt. Aus den CD-Spektren geht hervor, daß die beiden optisch aktiven Thiophosphinsäure-p-kresylester gleiche Konfiguration haben. Da die Sulfurierung dreibindiger Phosphorverbindungen unter Retention abläuft, ergibt sich für den linksdrehenden Ethyl-phenyl-phosphinigsäure-p-kresylester die S-Konfiguration.



Die Annahme liegt nahe, daß bei der Umsetzung von Trifluoressigsäure-p-kresylester mit optisch aktivem Ethyl-phenyl-phosphinigsäurediethylamid der Austausch der Liganden über einen Vierring abläuft, wobei die Frage der Gleichzeitigkeit der Bindungsbildung noch offen ist.



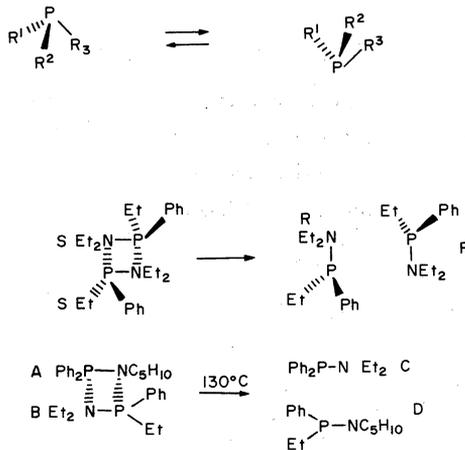
Mit $\text{CF}_3\text{-C(=O)-OCH}_3$ tritt keine Reaktion ein, aber mit $\text{CF}_3\text{C(=O)-O-CH}_2\text{-CF}_3$

$[\alpha]_D^{20} = +83^\circ$

Mit Trifluoressigsäuremethylester und optisch aktivem Ethyl-phenylphosphinigsäurediethylamid wird keine Umsetzung beobachtet, wohl aber mit dem Trifluoressigsäureester des Trifluorethanol.

Racemisierungsstudien

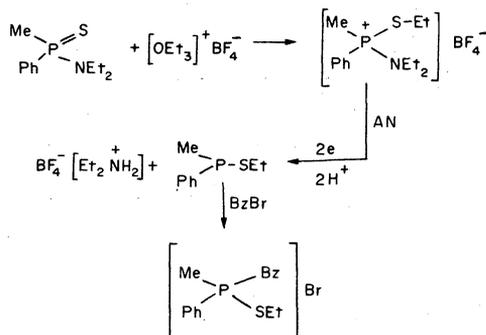
Wie bekannt racemisieren optisch aktive tertiäre Phosphine thermisch als Ergebnis einer pyramidalen Inversion nach einer Reaktion erster Ordnung. Optisch aktives Ethyl-phenyl-phosphinigsäurediethylamid racemisiert bei 130°C ebenfalls aber nach nullter Reaktionsordnung. Wir erklären diesen Befund durch einen Austausch der Diethylaminogruppe zwischen zwei Enantiomeren der gleichen Konfiguration, wobei als Ergebnis dieses Austausches die enantiomere Verbindung mit der entgegengesetzten Konfiguration entsteht. Dieser Racemisierungsmechanismus kann in einfacher Weise bewiesen werden. Erhitzt man das Gemisch zweier Phosphinigsäureamide mit unterschiedlichen Liganden sowohl am Phosphor als auch am Stickstoff, z.B. Diphenylphosphinigsäurepiperidid (A) und Ethyl-phenyl-phosphinigsäurediethylamid (B) auf 130°C, so haben sich nach ca. 3 Stunden zwei neue Phosphinigsäureamide: Diphenyl-phosphinigsäurediethylamid C und Ethyl-phenyl-phosphinigsäurepiperidid D gebildet, wobei alle vier Phosphinigsäureamide A, B, C und D in etwa äquivalenten Mengen vorliegen.



Unerwartet rasch - in ca. 20 Min. - racemisiert optisch aktives Ethyl-phenyl-phosphinigsäurediethylamid bei Zimmertemperatur in Nitrobenzol. Es bildet sich offenbar mit dem Lösungsmittel ein Charge-Transfer-Komplex, in welchem der Übergang der Liganden in eine symmetrische Anordnung wesentlich erleichtert ist.

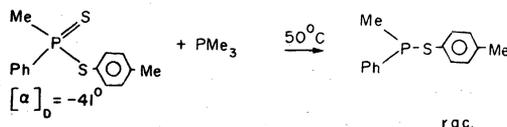
Versuche zur Darstellung optisch aktiver Thiophosphinigsäureester, z.B. Me, PhP-SEt

Optisch aktives Methyl-phenyl-thiophosphinsäurediethylamid wird nach Meerwein zum optisch aktiven Amido-mercapto-quasiphosphonium-tetrafluorborat alkyliert, das bei der Elektroreduktion an einer Quecksilberkathode in Acetonitril Methyl-phenyl-thiophosphinigsäure-ethylester liefert, das aber wie auch das Umsetzungsprodukt mit Benzylbromid optisch inaktiv ist. Aus diesem Ergebnis darf der Schluß gezogen werden, daß die Thiophosphinigsäureester bereits bei Zimmertemperatur nicht konfigurationsstabil sind.

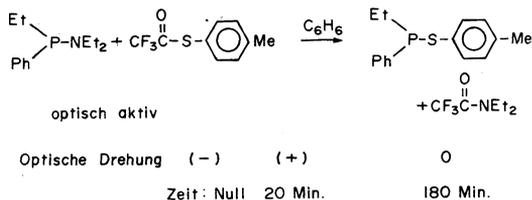


Für die bei Zimmertemperatur bis 50°C bestehende Konfigurationslabilität der Thiophosphinigerester sprechen auch folgende Versuche:

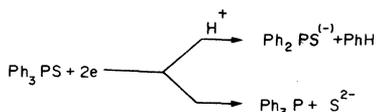
a) Optisch aktiver Methyl-phenyl-dithiophosphinsäure-p-kresylester kann in Analogie zu bekannten Verfahren (5) bereits bei 50°C mit Trimethylphosphin zum Methyl-phenyl-thiophosphinigsäure-p-kresylester desulfuriert werden, der aber optisch inaktiv ist.



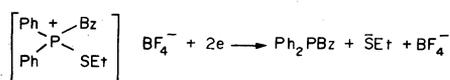
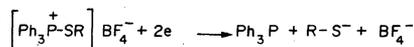
b) Wie bereits oben beschrieben, entsteht aus optisch aktivem Ethyl-phenylphosphinigsäure-diethylamid mit Trifluoressigsäure-p-kresylester unter Erhaltung der Konfiguration der bei Raumtemperatur konfigurationsstabile Ethyl-phenylphosphinigsäure-p-kresylester. Setzt man analog optisch aktives Ethyl-phenylphosphinigsäure-diethylamid mit Trifluoressigsäure-p-thiokresylester bei Raumtemperatur um und verfolgt die optische Drehung des Gemisches, so geht die zu Anfang beobachtete Linksdrehung nach 20 Min. in eine Rechtsdrehung über, die nach 180 Min. wieder Null wird. Der quantitativ gebildete Ethyl-phenyl-thiophosphinigsäure-p-kresylester ist optisch inaktiv. Aus diesem Verhalten darf der Schluß gezogen werden, daß chirale Thiophosphinigsäureester bei Raumtemperatur konfigurationinstabil sind.



Auch die elektroreduktive Abspaltung einer Benzylgruppe in Anwesenheit einer an den Phosphor gebundenen Alkylmercaptogruppe gelingt nicht. Aus dem Diphenylbenzyl-mercaptoethylphosphoniumsalz wird nicht wie bei den analog gebauten Benzyl-dialkylamidophosphoniumsalzen der Benzylrest sondern die Mercaptoethylgruppe elektroreduktiv abgelöst.



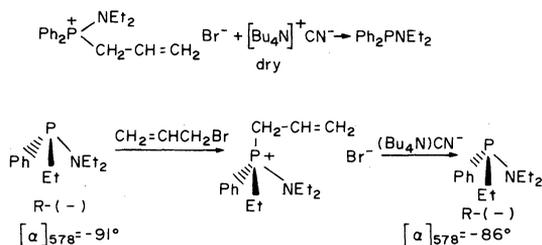
Matschiner, Tzschach u. Steinert 1970



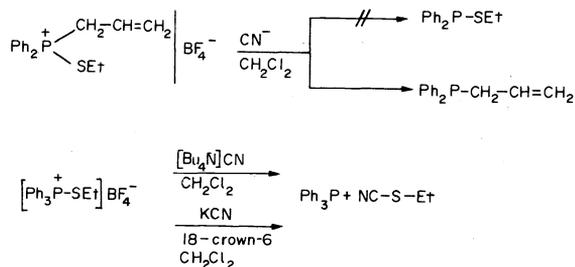
Die Cyanolyse bei Heterophosphoniumsalzen

Zur präparativen Bedeutung und zum Mechanismus der Cyanolyse haben wir uns bereits früher geäußert (6). Allylgruppen am Phosphoniumzentrum werden unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in Propenylverbindungen umgelagert, welche Cyanidionen addieren und unter Mitwirkung von Basen unter Erhaltung der Konfiguration am Phosphor als Methacrylnitril abgespalten werden.

Amidophosphoniumsalze sind, wie bereits oben beschrieben, alkaliempfindlich und werden unter Konfigurationsumkehr in die entsprechenden Phosphinoxide umgewandelt. Vermeidet man protische Lösungsmittel, d.h. läßt man Tetrabutylammoniumcyanid in Methylenchlorid oder Kaliumcyanid in Methylenchlorid suspendiert in Gegenwart von 18-Krone-6 auf optisch aktive Allylamidophosphoniumsalze einwirken, so wird selektiv unter Retention die Allylgruppe abgespalten und optisch aktives Phosphinigsäure-diethylamid gebildet.

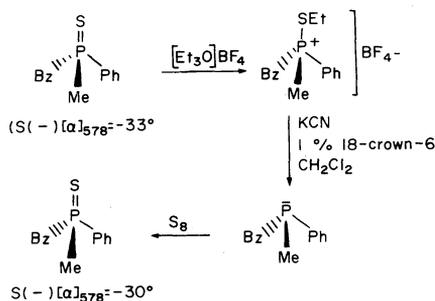


Läßt man unter den oben genannten aprotischen Bedingungen Cyanidionen auf Diphenyl-allyl-mercaptoethylphosphoniumsalze einwirken, so wird selektiv nur die Mercaptoethylgruppe als Ethylrhodamid abgespalten und Diphenyl-allyl-phosphin gebildet. Wir nennen diesen Spaltungsverlauf im Gegensatz zur bisher bekannten P-C-Cyanolyse eine "P-S-Cyanolyse".

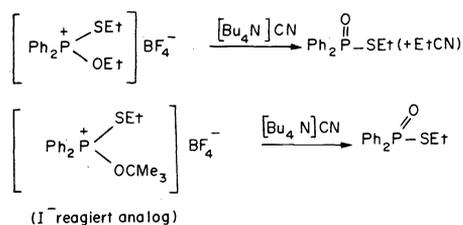


Konkurrenz zwischen P-Allyl-Cyanolyse und P-S-Cyanolyse

Die P-S-Cyanolyse verläuft in Analogie zur P-C-Cyanolyse ebenfalls unter Konfigurationserhaltung wie das folgende Beispiel zeigt.



Befinden sich am Phosphoniumzentrum gleichzeitig eine O-Alkyl- und eine S-Alkylgruppe wie in den beiden folgenden Beispielen, so läuft auch unter aprotischen Bedingungen die Arbusov-Spaltung ab - auch mit einer am Phosphoniumzentrum gebundenen O-tert.-Butylgruppe.



Konkurrenz P-S-Cyanolyse / Arbusov-Spaltung

Aus Quasiphosphoniumsalzen mit zwei gleichen Alkylmercaptogruppen wird nur eine Alkylmercaptogruppe abgespalten. Befindet sich eine S-Alkyl- und eine S-Arylmercaptogruppe am gleichen Phosphoniumzentrum, so wird unter aprotischen Bedingungen nur die S-Arylgruppe abgelöst.

