

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 5. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Umsetzungen von Cyclopropyl-Li-carbenoiden mit Cyclopentenon*

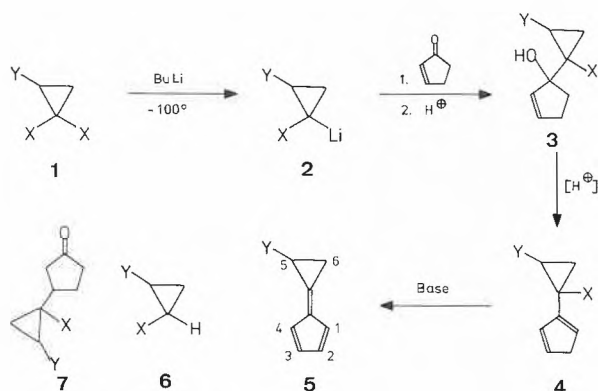
Gabriele Sabbioni, Andreas Weber, Roberto Galli und Markus Neuenschwander**

Institut für Organische Chemie der Universität Bern, CH-3012 Bern

Abstract

The versatility of the addition of Lithium-cyclopropyl-carbenoids to cyclopentenone has been tested with respect to the attempted synthesis of 5,6-dihydro-calicenes (= 1-cyclopropylidene-cyclopentadienes). The Li-carbenoids prepared by reaction of butyllithium with some 2-mono- or 2,3-disubstituted 1,1-dihalo-cyclopropanes **1** attack the carbonyl-C-atom of cyclopentenone as long as the substituents are small. Otherwise the main reaction consists in a deprotonation of cyclopentenone. By this reaction sequence (schemes 1 and 3) two unknown 5,6-dihydrocalicenes **5f** and **5h** have been prepared.

Seit rund 10 Jahren weiss man, dass die aus gemischten Dihalogencyclopropanen und Alkylolithium gebildeten Carbenoide **2** bei Temperaturen unterhalb -90° stabil sind und als Nucleophile eingesetzt werden können. Unter Erhaltung des Cyclopropanrings lassen sie sich beispielsweise protonieren [2], alkylieren [3], carbonylieren [4], carboxylieren [5], silylieren [6] und thiomethylieren. Dagegen tritt bei höheren Temperaturen α -Elimination von LiX ein, wobei sich einfache Cyclopropyl-carbene zu Allenen umlagern [7], während Vinyl-cyclopropyl-carbene eine interessante Ring-erweiterung zu Cyclopentadienen eingehen [8].



Schema 1: Synthese von 5,6-Dihydrocalicenen aus Li-cyclopropylcarbenoiden und Cyclopentenon

Trifunktionelle Cyclopropane **1** sind als Edukte zur Synthese von Calicen von Interesse [1], falls es gelingt, die daraus bei tiefer Temperatur gebildeten Carbenoide **2** mit einem geeigneten «elektrophilen Cyclopentadien» umzusetzen. Als umgepoltes Cyclopentadien bietet sich vor allem Cyclopentenon an, welches mit einfachen Li-dihalogen- und Li-trihalogen-carbenoiden in vielen Fällen zu rund 30% am Carbonyl-C-Atom reagiert [9]. Allerdings kann die Michael-Addition nicht völlig zurückgedrängt werden. Ferner ist zu beachten, dass Carbenoide des Typs **2** auch basische Eigenschaften aufweisen. Es ist zu erwarten, dass Cyclopentenon beim Umsatz mit hochsubstituierten Carbenoiden zunehmend deprotoniert wird.

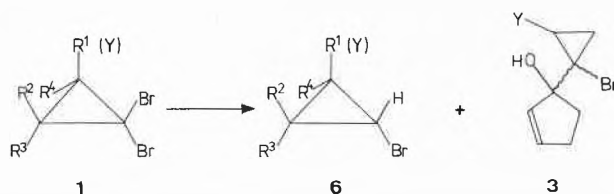
Unsere Untersuchungen zeigen, dass sich der in Schema 1 wiedergegebene Synthesepfad in einigen Fällen realisieren lässt. Für den ersten Reaktionsschritt ist wesentlich, dass Y keine gute Abgangsgruppe und keine Acyloxygruppe ist. Im Falle von Y = Halogen besteht die Möglichkeit einer nachfolgenden Elimination des Substituenten Y, während Acyloxygruppen in Gegenwart von Butyllithium zu Umacylierungen Anlass geben können. Die nachfolgende Umsetzung von **2** mit Cyclopentenon wird primär von der Raumbeanspruchung der Substituenten am Carbenoid **2** beeinflusst (Tabelle 1): Bereits zwei *cis*-ständige Alkyl- bzw. geminale Arylgruppen verhindern den Angriff des Carbenoids am Carbonyl-C-Atom und führen zu einer bevorzugten Deprotonierung von Cyclopentenon. Dagegen erlauben zwei kleine *trans*-ständige Alkylgruppen oder eine kleine funktionelle Gruppe Y (OC_2H_5 , SCH_3) die gewünschte Reaktionsfolge $2 \rightarrow 3$.

Wie das Beispiel von 1,1-Dibrom-2-trimethylsilylcyclopropan **1h** zeigt, kann die Produktverteilung durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflusst werden: Lässt man das Li-carbenoid **2h** während einer Stunde bei -100° äquilibrieren, so kann kein Additionsprodukt **3h** isoliert werden. Gibt man jedoch Butyllithium bei -100° zu einem 1:1-Gemisch des Cyclopropans **1h** mit Cyclopentenon, so addiert sich das Carbenoid **2h** bevorzugt an Cyclopentenon. – Dagegen verhindert die sterisch recht anspruchsvolle Phenylthio-Gruppe in **2i** eine Addition des Carbenoids an Cyclopentenon selbst bei direkter Zugabe von

* Eingegangen am 17. Dezember 1980.

31. Mitt. über Fulvene und Fulvalene. 30. Mitt. [1].

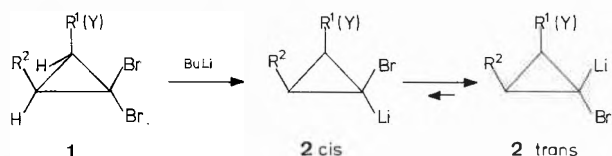
** Korrespondenzadresse: Prof. M. Neuenschwander, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern.

Tabelle 1: Isolierte Reaktionsprodukte bei der Umsetzung des aus **1** gewonnenen Li-carbenoids **2** mit Cyclopentenon

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	Bedingungen	Hauptprodukt (Ausbeute) 6	3
1a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	—	a)	6a (56%)	
1b	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	—	a)	6b (36%)	
1c	(CH ₂) ₄	H	H	H	—	a)	6c (37%)	
1d	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	—	a)	6d (35%)	
1e	CH ₂ —O—CH ₂	H	H	H	—	a)	6e (29%)	
1f	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	—	a)		3f (36%)
1g	—	H	H	H	OC ₂ H ₅	a)		3g (56%)
1h	—	H	H	H	Si(CH ₃) ₃	b)		3h ^{c)}
1i	—	H	H	H	S(C ₆ H ₅)	a); b)	6i (60–70%)	
1k ^{d)}	—	H	H	H	SCH ₃			3k ^{d)} (33%)

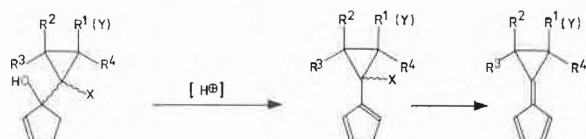
- a) **1** in THF bei -100° mit 1 Moläq. BuLi versetzt, nach 1 Std. bei -100° Cyclopentenon zugegeben.
 b) **1** und Cyclopentenon in THF gelöst und bei -100° mit 1 Moläq. BuLi versetzt.
 c) **3h** wurde nicht isoliert, sondern sogleich zum Fulven **5h** umgesetzt.
 d) Cl statt Br in **1**.

Butyllithium zu einem Gemisch des Cyclopropans **1i** mit Cyclopentenon bei -100° . Das durch Protonierung gebildete trans-1-Brom-2-phenylthio-cyclopropan **6i** fällt sterisch rein an.



Schema 2

Diese Befunde lassen sich am besten mit Schema 2 erklären, für das bereits Kitatani erste Hinweise erbracht hat [3]: Normalerweise greift Lithiumalkyl das Cyclo-



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y	4	5
3f	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	—	4f : 10%	5f : 22%
3g [*]	—	H	H	H	OEt		
3h	—	H	H	H	SiMe ₃	4h :**	5h : 19%
3k	—	H	H	H	SCH ₃	4k :***	

Schema 3: (Ausbeuten bezogen auf eingesetztes Cyclopropan **1**)

* **3g** lagert sich sehr leicht um, wobei der Dreiring geöffnet wird.

** **4h** wurde ohne Isolierung zu **5h** umgesetzt.

*** Die säurekatalytische Wassereliminierung **3k** → **4k** bereitete bisher Schwierigkeiten.

propan **1** von der sterisch günstigeren Seite an und erzeugt kinetisch kontrolliert 2-*cis*, welches gute Voraussetzungen für die Carbonyladdition mitbringt. Dagegen ist die nucleophile C-Li-Bindung in 2-*trans* stark abgeschirmt, so dass die Chance für eine Carbonyl-Addition nach der Äquilibrierung reduziert wird. Besitzt der Substituent Y dagegen geeignete n-Orbitale, so könnte über die Fixierung von Li am Heteroatom ein Halogenaustausch von der sterisch ungünstigen Seite induziert werden, so dass selbst unter kinetisch kontrollierten Bedingungen direkt 2-*trans* gebildet wird. Schwierigster Schritt der nachfolgenden Umsetzungen **3** → **4** → **5** ist die Dehydratisierung der (1-Halogencyclopropyl)cyclopentenole **3**, die bisher am besten mittels katalytischer Mengen von p-Toluolsulfonsäure in Benzol gelang. Da die anfallenden (1-Halogencyclopropyl)cyclopentadiene **4** sehr reaktiv sind, werden sie am besten ohne Reinigung in die Fulvene **5** umgesetzt. Dieser Schritt **4** → **5** lässt sich bequem mittels Chromatographie am basischen Al₂O₃ der Aktivitätsstufe I durchführen.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass Li-cyclopropylcarbenoide des Typs **2** an C(1) von Cyclopentenon addiert werden können, falls bestimmte sterische Voraussetzungen erfüllt sind. Bei zu grosser Raumbeanspruchung der Dreiring-Substituenten überwiegt dagegen die Deprotonierung des Cyclopentenons. Die gewonnenen (1-Halogencyclopropyl)cyclopentenole **3** lassen sich in einigen Fällen mit akzeptablen Ausbeuten in Dihydro-calicene **5** überführen, doch gilt es, den durch die Umpolung in Kauf genommenen Reaktionsschritt **3** → **4** präparativ noch zu verbessern.

Typische Arbeitsvorschrift:

trans-5-Äthyl-6-methyl-5,6-dihydrocalicen **5f**: In einem 50 ml Dreihalskolben mit Stickstoffüberleitung, Tieftemperaturthermometer, Sovireldurchführung mit Septum zum Durchstechen und Magnetrührfisch werden zu einer Lösung von 1 g (4,13 mMol) *trans*-1,1-Dibrom-2-äthyl-3-methyl-cyclopropan **1f** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran unter Stickstoff 2,92 ml einer 1,415 M n-Butyllithiumlösung in Hexan bei -95° innert 10 Min. zugespritzt. Man lässt 1 Std. bei -95° ausreagieren. Danach werden 340 mg (4,13 mMol) Cyclopent-2-en-1-on, gelöst in 0,5 ml abs. Tetrahydrofuran, innert 5 Min. zur Reaktionslösung zugespritzt. Nach 3stündigem Rühren bei -95° wird die kalte Reaktionslösung in einen Scheidetrichter zu 50 ml Wasser gegossen und mit 25 ml Äther verdünnt. Die beiden Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird 2mal mit 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bei 25° und 60 Torr eingeeengt: 1 g gelbes öliges Rohprodukt **3f**.

1 g des Rohproduktes **3f** und 20 mg (0,1 mMol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat werden in 5 ml Benzol gelöst. Die Lösung wird unter Stickstoff bei RT. während 9 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Äther verdünnt und 2mal mit 0,1 M Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Man extrahiert die Wasserphase 2mal mit 20 ml Äther, wäscht die vereinigten org. Phasen 2mal mit 30 ml Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und engt am Rotationsverdampfer bei 20° und 60 Torr ein. Es bleiben 600 mg eines öligen, dunkelgelben Rohproduktes **4f**, welches zur Reinigung mit Petroläther an Kieselgel chromatographiert werden kann. Dabei treten jedoch Ausbeuteverluste ein.

600 mg des Rohproduktes **4f** werden an 30 g basischem Aluminiumoxid (Aktivität I) mit Petroläther bei 20° chromatographiert. Dabei wird aus **4f** HBr eliminiert, wobei das Fulven **5f** entsteht. Die gelbe Zone wird gesammelt und bei -30° und 0,4 Torr eingeeengt. Zur Reinigung wird das gelbe, nach Fulven riechende Rohprodukt an 15 g Kieselgel bei -25° mit Petrol-

äther chromatographiert. Die ersten 120 ml der gelben Fraktion werden aufgefangen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 130 mg (22% bez. **1f**) gelbes bei -30° kristallines Fulven.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekte Nr. 2.009-0.78 und 2.621-0.80) für die Unterstützung der Arbeit.

Literatur

- 1 A. Weber, G. Sabbioni, R. Galli und M. Neuenschwander: *Chimia* 35 (1981) 57.
- 2 K. G. Taylor und J. Chaney: *J. Amer. Chem. Soc.* 94 (1972) 8924; C. A. Stein und T. H. Morton: *Tetrahedron Letters* 1973, 4939.
- 3 K. Kitatani, T. Hiyama und H. Nozaki: *J. Amer. Chem. Soc.* 97 (1975) 949; K. Kitatani, T. Hiyama und H. Nozaki: *Bull. Chem. Soc. Japan* 50 (1977) 3288.
- 4 A. Schmidt und G. Köbrich: *Tetrahedron Letters* 1974, 2561; M. Braun, R. Dammann und D. Seebach: *Chem. Ber.* 108 (1975) 2368.
- 5 D. Seyferth und R. L. Lambert: *J. Organomet. Chem.* 55 (1973) 53.
- 6 R. L. Lambert und D. Seyferth: *J. Amer. Chem. Soc.* 94 (1972) 9246; M. Braun und D. Seebach: *Chem. Ber.* 109 (1976) 669.
- 7 W. R. Moore und H. R. Ward: *J. Org. Chem.* 27 (1962) 4179; L. Skattebøl: *Chem. and Ind.* 1962, 2146.
- 8 L. Skattebøl: *Chem. and Ind.* 1962, 2146; *Tetrahedron* 23 (1967) 1107; K. H. Holm und L. Skattebøl: *Tetrahedron Letters* 1977, 2347.
- 9 J. Krebs, A. Weber und M. Neuenschwander: *Chimia* 35 (1981) 55.

Kinetic Resolution with a Polymer-Supported Resolving Agent*

J.-M. Coisne and J. Pecher**

Service de Chimie Organique, Université Libre de Bruxelles, 50, Av. F.D. Roosevelt, B-1050 Bruxelles, Belgium

Abstract

When contacting an insoluble copolymer functionalized by (+)- α -methylbenzylamine with a resin-swelling solvent containing racemic mandelic acid, the fixation of acid in the solid phase is observed to be partial and stereoselective. Comparison of obtained experimental results with those evolved from a simple mathematical model shows that the considered process is largely under kinetic control. Furthermore, the described process provides an indirect way to obtain optically pure mandelic acid.

Introduction

Although considerable success has been achieved in the partial and even total resolution of racemates using in-

soluble chiral polymers in exchange or displacement chromatography [1, 2], the process has not yet been generally accepted as a preparative method.

We now wish to report a new non-chromatographic method of partial optical resolution which, as such, allows large scale extrapolation. It is based on kinetic resolution using an insoluble polymer-supported resolving agent. When contacting an insoluble resin containing chiral (R) basic sites and a dispersing phase formed by a resin-swelling solvent containing racemic acid (R' and S'), diastereoisomeric (RR' and RS') saline sites formation occurs. It was assumed that the rate of formation of these sites (or their stability) might be different. In other words, one expected to observe a desymmetrization of the concentrations of (R')- and (S')-acid both in the solid and in the dispersing phase.

* Received January 16, 1981

** Inquiries are to be addressed to Prof. J. Pecher, Université Libre de Bruxelles, Service de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 50, Av. F.D. Roosevelt, B-1050 Bruxelles, Belgique.

Table 1:

Exp	Molar ratio (a)	Contacting time, h 20°C	Solvent (d)	Mandelic acid in Dispersing phase		Solid phase		% of reacted polymeric sites (c) (maximum)
				Molar fraction (b)	Optical purity, % (F)	Molar fraction (b)	Optical purity, % (F)	
1	0.33	8.5	dioxane	0.48	3.75; (+)	0.42	4.31; (-)	14 (33)
2	0.33	8.0	benzene	0.33	3.72; (+)	0.58	2.13; (-)	19 (33)
3	0.33	20.5	benzene	0.21	0.96; (+)	0.75	0.30 (-)	25 (33)
4	0.33	480	water (e)	1.0		0.0		0 (33)
5	0.33	8.0	THF	0.56	3.86; (+)	0.36	5.81 (-)	12 (33)
6	0.33	21.0	THF	0.34	6.59; (+)	0.60	3.61 (-)	20 (33)
7	2	4.5	THF	0.78	2.11; (+)	0.16	10.2 (-)	32 (100)
8	2	4.0	DMF	0.83	0.61; (+)	0.11	4.6 (-)	22 (100)

(a) acid (in mM)/resin (in mEq); (b) of starting acid; (c) = molar ratio x molar fraction of acid in solid phase; (d) = 100 ml for 10 g of copolymer; (e) = non swelling solvent. (F) $100[\alpha]/[\alpha]_{\max}$ which is generally equal to $100(R-S)/(R+S)$ if $R > S$

Experimental

The basic resin used to verify this hypothesis was obtained by stirring for 25 hours at 85 degree C under nitrogen atmosphere a mixture of 19 g (+)-alpha-methylbenzylamine, 120 ml benzene, 60 ml acetonitrile and 20 g chloromethyl 2% crosslinked divinyl-benzene styrene copolymer (3,69% Cl:1,04 mEq Cl per g). After filtration, extensive washing alternatively with benzene and with methanol and vacuum drying, the resin was shown to have a nitrogen content of 0.86 mEq N per g (Kjeldahl and HClO₄/AcOH titration). Some experimental conditions for contacting the above resin with mandelic acid solution are described in table 1. After a selected reaction period, the phases were separated by simple filtration. Mandelic acid from the dispersing phase was obtained by evaporation. Recovery of the acid from the solid phase was performed by the following set of operations: (a) stirring for 100 minutes a suspension of the resin in excess 1:8 triethylamine-dioxane mixture (vol./vol.), (b) filtration and washing, (c) evaporation of the filtrate, (d) dissolution of the residue in dilute aqueous acid, (e) ether extraction and (f) drying and evaporation of the extract. Recovery of the total acid amounted to 90-98%. Rotations were measured in dioxane solution. Allowing for experimental errors, the results are quite reproducible. The resolving power of the functionalized resin appears to remain unaffected after several operation cycles. A chiral resin functionalized by (-)-alpha-methylbenzylamine yielded similarly from the solid phase an enantiomeric excess of (+)-acid.

Results and Discussion

The results obtained by the above-described procedure as well as some experimental conditions are presented in table 1. Nothing suggests that the fixation reaction is reversible or that equilibrium is reached in any of the tested conditions. It is therefore assumed that, as a first approximation, the process is kinetically controlled.

Considering the simultaneous reactions of the two enantiomers, one may write:

$$v_R = \frac{-d[Man_R]}{dt} = k_R[Man_R][UPS] \quad (1)$$

$$v_S = \frac{-d[Man_S]}{dt} = k_S[Man_S][UPS] \quad (2)$$

v_R , v_S , $[Man_R]$, $[Man_S]$, k_R , k_S and $[UPS]$ being respectively the fixation rates of R(-) and S(+) mandelic

acid on the chiral polymer, the concentrations of the two enantiomers in the dispersing phase, the corresponding rate constants and the "concentration" of unreacted polymeric sites. The concentration of unreacted polymeric sites is the same for equations (1) and (2) and has therefore no incidence on the ratio of the rates and as a consequence on the stereoselectivity of the process.

After division of (1) by (2) and integration, one finds

$$\frac{[Man_R]}{[Man_{O,R}]} = \left(\frac{[Man_S]}{[Man_{O,S}]} \right)^\rho; \quad \rho = \frac{k_R}{k_S} \quad (3)$$

where $Man_{O,R}$ and $Man_{O,S}$ are the initial concentrations of the two enantiomers in the dispersing phase. The individual rate constants are not available but their ratio, ρ , may be computed from equation (3) and from the experimental data [3] reported in table 1, and the obtained values are reported in table 2.

Table 2

Exp	1	2	3	4	5	6	7	8
ρ	1.13	1.08	1.01	-	1.17	1.14	1.25	1.10

According to the above kinetic model, ρ is expected to be constant, when the experimental conditions (solvent, temperature) remain unchanged. Practically, in the same solvent but for different contacting periods (experiments 5, 6 and 7 [4]; experiments 1 and 2) a slight but significant variation of the ρ value may be observed. This is considered to imply that the process is predominantly but not exclusively under kinetic control.

The effect of the nature of the solvent is obvious: the stereoselectivity is greater in dioxane and particularly in THF than in benzene or DMF.

An interesting application of this new process is the preparation of optically pure mandelic acid.

Crystalline dl-mandelic acid is a racemic compound (racemate) and the composition of the best obtained sample (ca. 10% o.p.) lies between the eutectic [5] and

the racemic compositions. It proved easy to enhance the optical purity up to the eutectic composition either by fractional crystallization or by fractional sublimation [6]. The eutectic composition is the upper limit of optical activity enhancement obtainable by these operations. We observed, however, that by contacting the functionalized resin with a solution of the acid having approximatively the eutectic composition (optical purity: 34%, molar ratio: 0.5, 3 h in THF), one obtains from the dispersing phase acid having infra-eutectic composition (optical purity: 31%) and from the solid phase acid having super-eutectic composition (optical purity: 42.5%). The optically pure acid was isolated by fractional crystallization of the latter fraction.

We are presently looking into the further development of the principle of partial and stereoselective fixation of racemic compounds on chiral insoluble copolymers.

Acknowledgements

Prof. J. Nasielski is acknowledged for fruitful discussions. J.-M. Coisne is indebted to the Institut pour l'Encouragement de la

Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture for financial support.

References

- 1 G. Blaschke: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19 (1980) 13.
- 2 G. D. Y. Sogah and D. J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.* 98 (1976) 3038.
- 3 As the sum of the molar fractions of the acid in dispersing and in solid phase (i.e. the recovery) is not strictly equal to 1, a proportional adjustment was performed.
- 4 It is licit to compare results obtained with different molar ratios but in the same solvent and at the same temperature. The equation (3) which can be used to simulate fixation results (i.e. the optical purity and the molar fraction in both phases) is remarkable in not containing explicitly the parameters time and molar ratio. Selecting a definite value for g , it is therefore possible to obtain identical results with different molar ratios by adjusting the reaction time, and conversely. Increasing the molar ratio or the reaction time has the same incidence on the process.
- 5 It appears in our hands from crystallisation experiments (dichloromethane) that the optical purity of the eutectic composition of mandelic acid lies between 33 and 38%. For a D.T.A. determination of this value see ref. [6] and ref. [4] cited therein.
- 6 D. L. Garin, D. J. Cooke Greco and L. Kelley: *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1251.