

Asymmetrische Katalysen, 116 [1]

Triaza- und Tetraaza-Makrocyclen mit chiralen „pendant arms“ in der enantio-selektiven Cyclopropanierung

Asymmetric Catalyses, 116 [1]

Triaza and Tetraaza Macrocycles with Chiral Pendant Arms in the Enantioselective Cyclopropanation

Henri Brunner^{a*}, Andreas Winter^a,
Bernhard Nuber^b

^a Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg, D-93040 Regensburg

^b Anorganisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg, D-69120 Heidelberg

Z. Naturforsch. **52b**, 1436–1438 (1997);
eingegangen am 15. August 1997

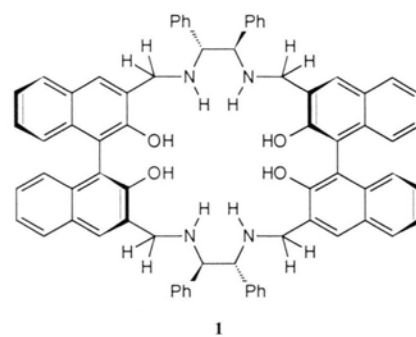
Pendant Arm Macrocycles, Enantioselectivity,
Cyclopropanation, X-Ray

The chiral ligands **1–5** were tested in the Cu^I-catalyzed enantioselective cyclopropanation of styrene with ethyl diazoacetate. The new ligand **5** was synthesized by reaction of 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane (cyclam) with (S)-propylene oxide and characterized by X-ray analysis.

Bei der Kondensation von (S)-3,3'-Diformyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthol mit (R,R)-1,2-Diamino-1,2-diphenylethan entsteht überraschenderweise nicht das Polyimin, sondern ein 24-gliedriger Makrocyclus [2, 3]. Dieses cyclische Imin wurde in der enantioselectiven Cyclopropanierung von Styrol mit Diazoessigsäureethylester (Schema 2) als Ligand eingesetzt und erzielte optische Ausbeuten von 36% ee für (1R,2S)-2-Phenylcyclopropancarbonsäureethylester bzw. 0,8% ee für (1S,2S)-2-Phenylcyclopropancarbonsäureethylester. Die Katalyse-Ausbeuten waren mit ca. 20% jedoch gering [3].

Durch Reduktion des cyclischen Imins mit Natriumborhydrid erhält man das cyclische Amin **1** [3, 5]. Mit **1** werden in der kupferkatalysierten Cyclopropanierungsreaktion sowohl höhere Enantiomerenüberschüsse (60% ee) als auch bessere Ausbeuten (40%) erreicht [4, 5] (Tab. I).

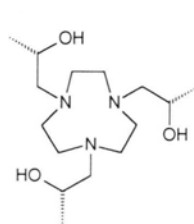
Deshalb wurden weitere cyclische Amine mit chiralen „pendant arms“ hergestellt und auf ihre katalytische Eignung untersucht: 1,4,7-Tris[(S)-



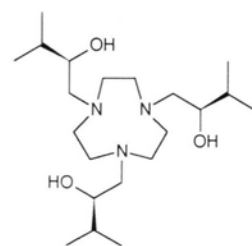
1

2'-hydroxyprop-1'-yl)]-1,4,7-triazacyclononan (**2**) [6], 1,4,7-Tris[(R)-2'-hydroxy-3'-methylbut-1'-yl)]-1,4,7-triazacyclononan (**3**) [7], 1,4,7,10-Tetrakis-[(S)-2'-hydroxyprop-1'-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (**4**) [8] und 1,4,8,11-Tetrakis[(S)-2'-hydroxyprop-1'-yl]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan (**5**) (Schema 1). In den Liganden **2–5** übernimmt der Stickstoffheterocyclus die Koordination des Metalls. Die am Stickstoff gebundenen Gruppen stellen eine chirale „Schale“ dar, die das Zentralmetall umgibt. Eine Koordination kann aber auch an den OH-Gruppen erfolgen. Die asymmetrischen Zentren liegen dann nahe am Zentralmetall und damit am Katalysezentrum.

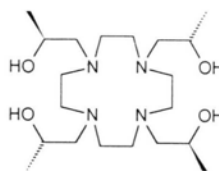
Die Verbindungen **2** [6] und **4** [8] werden durch Reaktion von 1,4,7-Triazacyclononan bzw.



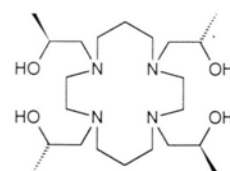
2



3



4



5

Schema 1

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Brunner.

0932-0776/97/1100-1436 \$06.00 © 1997 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung. All rights reserved.

N



Dieses Werk wurde im Jahr 2013 vom Verlag Zeitschrift für Naturforschung in Zusammenarbeit mit der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. digitalisiert und unter folgender Lizenz veröffentlicht: Creative Commons Namensnennung-Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz.

Zum 01.01.2015 ist eine Anpassung der Lizenzbedingungen (Entfall der Creative Commons Lizenzbedingung „Keine Bearbeitung“) beabsichtigt, um eine Nachnutzung auch im Rahmen zukünftiger wissenschaftlicher Nutzungsformen zu ermöglichen.

This work has been digitalized and published in 2013 by Verlag Zeitschrift für Naturforschung in cooperation with the Max Planck Society for the Advancement of Science under a Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Germany License.

On 01.01.2015 it is planned to change the License Conditions (the removal of the Creative Commons License condition "no derivative works"). This is to allow reuse in the area of future scientific usage.

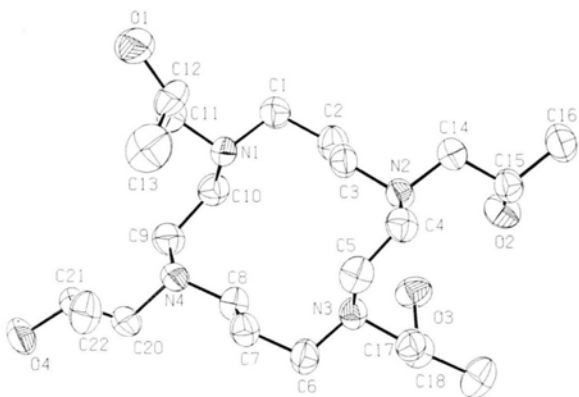
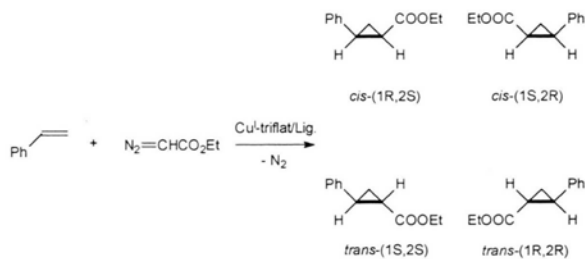
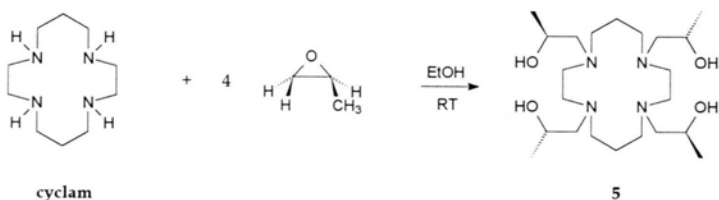


Abb. 1. Platon-Plot der Molekülstruktur von **5**. Die Wasserstoffatome sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Raumgruppe: $P2_1$ (C_2^2), Nr. 4. Elementarzelle (A): $a = 9,428(3)$; $b = 15,070(4)$; $c = 10,145(3)$; monoklin; $Z = 2$.

1,4,7,10-Tetraazacyclododecan mit (S)-Propylenoxid hergestellt. Analog dazu erhält man **3** [7] aus 1,4,7-Triazacyclononan und (R)-Isopropylloxiran [9, 10]. Zusätzlich wurde 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan (cyclam) mit (S)-Propylenoxid zum neuen Liganden **5** umgesetzt (Schema 2). Die Molekülstruktur von **5** ist in Abb. 1 dargestellt.

Die Liganden **1–5** wurden in der enantioselectiven Cyclopropanierung von Styrol mit Diazoessigsäureethylester getestet. Bei diesem Modellsystem entstehen die Enantiomeren von *cis*- und *trans*-2-Phenylcyclopropancarbonsäureethylester (Schema 3). Die Bestimmung der Ausbeute [11] und die Enantiomerenanalytik [12] erfolgten gaschromatographisch. Die Katalysatorkomplexe werden *in situ* aus den Liganden und Cu^{I} -Triflat bei 60°C erzeugt.

Tab. I zeigt die Ergebnisse der Katalysen. Katalysatoren mit den Verbindungen **3** und **4** erreichen nur geringe chemische Ausbeuten (20–30%). Die Enantiomerenüberschüsse liegen im einstelligen Bereich. Etwas bessere chemische Ausbeuten können mit **2** und insbesondere mit dem neuen Liganden **5** erzielt werden (40 bzw. 60%). Die Enantiomerenüberschüsse für diese Liganden betragen



Schema 3

rund 10% (1R,2S und 1R,2R). Auffällig ist, daß der Ligand **3** trotz der sterisch anspruchsvolleren Isopropylgruppen bezüglich der optischen Induktion schlechter abschneidet als der methylierte Ligand **2**. Das *cis/trans*-Verhältnis bei den Verbindungen **2–5** ist relativ konstant (30/70–35/65), bei Ligand **1** liegt es bei 46/54.

Tab. I. Enantioselective Cyclopropanierung von Styrol (2,0 ml, 17,4 mmol) mit Diazoessigsäureethylester (1,0 ml, 9,5 mmol). Cu:Styrol = 1:348; Cu:Ligand = 1:1,2; Temperatur = 55°C ; jeweils 2 Versuche.

Ligand	Ausbeute	<i>cis/trans</i>	%ee <i>cis</i>	%ee <i>trans</i>
1	40, 41	46/54	60, 60 (1R,2S)	57, 58 (1R,2R)
2	40, 45	33/67	8, 9 (1R,2S)	10, 11 (1R,2R)
3	30, 33	31/69	6, 6 (1S,2R)	1, 2 (1R,2R)
4	26, 20	34/66	7, 9 (1S,2R)	3, 6 (1R,2R)
5	61, 60	34/66	9, 10 (1R,2S)	11, 13 (1R, 2R)

Experimentelles

Tetrakis[(S)-2'-hydroxyprop-1'-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (**4**) [8]:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +235,3$; $[\alpha]_{578}^{20} = +243,4$; $[\alpha]_{546}^{20} = +276,6$.

1,4,8,11-Tetrakis[(S)-2'-hydroxyprop-1'-yl]-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan (**5**): 0,50 g (2,5 mmol) 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan (Fluka)

Schema 2

werden in 30 ml abs. Ethanol gelöst. Zu der im Eisbad gekühlten Lösung werden 0,8 ml (11 mmol) (S)-(-)-Propylenoxid (Fluka) gegeben. Der Kolben wird dicht verschlossen. Nach einer Woche Reaktionszeit zieht man das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in möglichst wenig CH_2Cl_2 aufgenommen, so daß sich eine konzentrierte, viskose Lösung bildet. Dazu wird die gleiche Menge Pentan gegeben. Bei Kühlung auf -40°C bilden sich im Laufe von Tagen weiße Kristalle. Aus der Mutterlauge kann durch Wiederholung des Kristallisationsvorgangs weiteres Produkt gewonnen werden. Die Kristalle werden mit Pentan gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,81 g (75%). Die Kristalle eignen sich für eine Röntgenstrukturanalyse (Abb. 1).

5: Fp.: 115°C . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , *i*-TMS): $\delta = 1,07$ (d, 12H, $^3J = 6,3$ Hz, CH_3); 1,66 (m, 4H, CH_2); 2,20–2,78 (m, 24H, CH_2); 3,77 (m, 4H, CH_2); 5,37 (s, 4H, OH). Aufgrund H/D-Austauschs mit CDCl_3 fällt die Integration des OH-Signals geringer als erwartet aus. – MS (FD, CH_2Cl_2) 433,4 (MH^+), 229, 203. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +112,8$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +117,5$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +134,0$ ($c = 0,5$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4$ (432,65)

Ber. C 61,07 H 11,18 N 12,95%,

Gef. C 60,67 H 11,19 N 12,75%.

Röntgenstrukturanalyse von **5**: $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4$ (432,65); Kristallabmessungen $0,4 \times 0,6 \times 0,85$ mm³; Kristallsystem monoklin; Raumgruppe $\text{P}2_1$ (C_2^2), Nr. 4; Abmessungen der Elementarzelle $a = 9,428(3)$, $b = 15,070(4)$, $c = 10,145(3)$ Å, $\beta = 116,43(2)^\circ$, $V = 1290,7(6)$ Å³; $Z = 2$; Dichte $d = 1,11$ g/cm³; $\mu(\text{Mo-K}_\alpha) = 0,08$ mm⁻¹; $3,0^\circ < 2\theta < 52,5^\circ$; Zahl der vermessenen Reflexe 4591, Zahl der unabhängigen Reflexe 4313, Zahl der unabhängigen Reflexe mit $I > 2,5\sigma(I)$ 3193; $F(000) = 480$; Diffraktometer Syntex R(3); Strukturlösung durch direkte Methoden mit SHELXTL PLUS Version 4.2/800; H-Atome wurden mit HFIX berechnet; $R = 0,057$; $R_w = 0,049$; Restelektronendichte max. 0,46, min. $-0,33$ e/Å. Da die Werte für die anomale Dispersion von O und N zu klein sind, konnte die absolute Konfiguration nicht bestimmt werden. Weitere Informationen zu dieser Röntgenstrukturanalyse können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Bezugnahme auf die Nummer CSD-407658 erhalten werden.

-
- [1] 115. Mitteil.: H. Brunner, I. Deml, W. Dirnberger, B. Nuber, W. Reißer, Chem. Ber., im Druck.
- [2] H. Brunner, H. Schießling, Angew. Chem. **106**, 130 (1994); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **33**, 125 (1994).
- [3] H. Brunner, H. Schießling, Bull. Soc. Chim. Belg. **103**, 119 (1994).
- [4] J. Berghofer, Dissertation, Universität Regensburg (1995). Wir danken Herrn Berghofer für die Durchführung der Katalyse.
- [5] A. Winter, Diplomarbeit, Universität Regensburg (1995).
- [6] A. A. Belal, L. J. Farrugia, R. D. Peacock, J. Robb, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 931 (1989).
- [7] I. A. Fallis, L. J. Farrugia, N. M. Macdonald, R. D. Peacock, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 2759 (1993).
- [8] K. O. A. Chin, J. R. Morrow, C. H. Lake, M. R. Churchill, Inorg. Chem. **33**, 656 (1994).
- [9] B. Koppenhoefer, V. Schurig, Org. Synth., Coll. Vol. VIII, 434 (1993).
- [10] B. Koppenhoefer, V. Schurig, Org. Synth., Coll. Vol. VIII, 119 (1993).
- [11] H. Brunner, H. Kluschanzoff, K. Wutz, Bull. Soc. Chim. Belg. **98**, 63 (1989).
- [12] A. Winter, Dissertation, Universität Regensburg (1997).
-