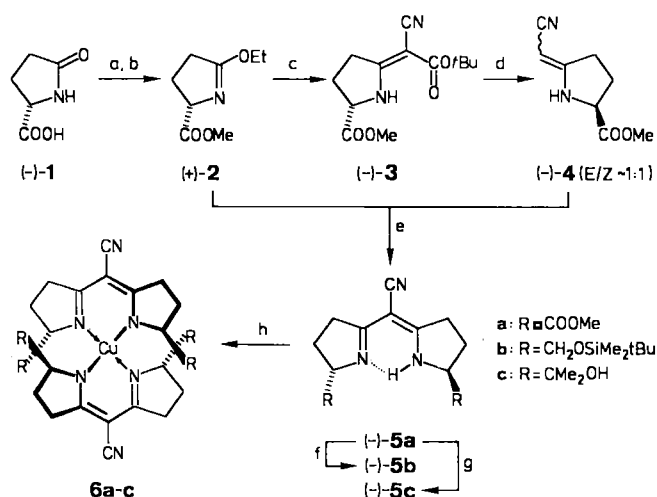


# Chirale Kupfer-Semicorrinkomplexe als enantioselektive Katalysatoren für die Cyclopropanierung von Olefinen mit Diazoverbindungen\*\*

Von Hugo Fritsch, Urs Leutenegger und Andreas Pfaltz\*

Metallkatalysierte Reaktionen können durch Komplexierung des Metallzentrums mit optisch aktiven Liganden enantioselektiv gelenkt werden<sup>[1]</sup>. Wir berichten hier über die Synthese enantiomerenreiner chiraler Liganden vom Strukturtyp der Semicorrine **5**<sup>[2]</sup> und deren Verwendung zur enantioselektiven Steuerung kupferkatalysierter Cyclopropanierungen von Olefinen mit Diazoverbindungen.

Die Synthese ist in Schema 1 zusammengefaßt. Beide Hälften des C<sub>2</sub>-symmetrischen Ligandengerüsts leiten sich von Pyroglutaminsäure **1** ab und werden nach der Methode der Iminoester-Enamin-Kondensation<sup>[3]</sup> zusammengefügt<sup>[4]</sup>. Die Gesamtausbeute an kristallinem, optisch reinem Diester (–)-**5a** bezogen auf L-Pyroglutaminsäure (–)-**1** beträgt ca. 30%.



Schema 1. a: MeOH, Dowex 50W X 8, Rückfluß (Ausbeute > 95%). – b: Et<sub>3</sub>OBf<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluß (88% (+)-**2**). – c: 3 Moläquiv. NCCCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu, 100°C (81% (–)-**3**). – d: CF<sub>3</sub>COOH, 23°C, 8 min; NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 0°C (ca. 70% (–)-**4**). – e: 3 Moläquiv. (–)-**2**, 3 Moläquiv. CF<sub>3</sub>COOH, 1,2-Dichloroethan, 65°C (ca. 70% (–)-**5a**; Fp = 77°C, [α]<sub>D</sub> = –140° (CHCl<sub>3</sub>, c = 2.2, 23°C)). – f: LiBH<sub>4</sub>, Tetrahydrofuran (THF), 23°C; tBuMe<sub>2</sub>SiCl, Imidazol, Dimethylformamid (DMF), 40°C (60% (–)-**5b**). – g: MeMgBr, Et<sub>2</sub>O, 23°C (76% (–)-**5c**). – h: **6a**, **6b**: Cu(OAc)<sub>2</sub>, MeOH, 23°C (91% **6a**, Fp = 176°C; > 95% **6b** (amorph)); **6c**: CuSO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23°C (94% **6c**, Fp = 196°C).

Für eine enantioselektive Steuerung metallkatalysierter Reaktionen schien der Strukturtyp **5** folgende Vorteile zu bieten: Die Semicorrinliganden **5** sind ausgehend von den käuflichen Edukten (–)-**1** und (+)-**1** in beiden enantiomeren Formen gut zugänglich. Sie bilden mit einer Reihe von Metallionen (z. B. Cu<sup>II</sup>, vgl. Schema 1) Chelatkomplexe hoher Stabilität<sup>[5]</sup>, lassen sich strukturell auf vielfältige Weise abwandeln (vgl. die Derivate **5b** und **5c**) und zeichnen sich durch ein relativ starres Ligandengerüst und C<sub>2</sub>-Symmetrie aus. In einem entsprechenden Metallkomplexschirmen die beiden Substituenten R das Zentralatom

nach zwei entgegengesetzten Seiten hin ab und sollten deshalb eine in der Koordinationssphäre ablaufende Reaktion nachhaltig beeinflussen.

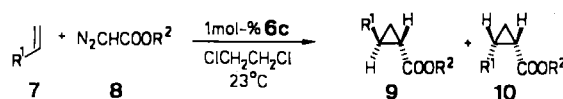


Tabelle 1. Enantioselektive Cyclopropanierung mit dem Kupfer-Semicorrin-komplex **6c** [a].

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute an 9 + 10 [%] [b]	Stereo-selektivität	
			9 [% ee] [c]	10 [% ee] [c]
a	Ph	Et	65	85
b	Ph	<i>t</i> Bu	60	93
c	Ph	<i>d</i> -Menthyl	65–75	91
d	Ph	<i>d</i> -Menthyl	60–70	97
e	CH=CH <sub>2</sub>	<i>d</i> -Menthyl	60	97
f	<i>n</i> -Pentyl	<i>d</i> -Menthyl	25–30	92

[a] Der Diazoester **8** wurde kontinuierlich während 10–16 h einer Lösung von **7** und 1 mol-% **6c** in 1,2-Dichloroethan zugespritzt. Die Reaktion wurde durch kurzes Erwärmen auf Siedetemperatur gestartet und anschließend bei 23°C durchgeführt. [b] Nach Säulenchromatographie. [c] Nach Hydrolyse und erneuter Veresterung mit *d*- und *l*-Menthol (Reaktion a–e) oder (*R*)- und (*S*)-2-Octanol (Reaktion f) gaschromatographisch bestimmt. Für **9** (R<sup>1</sup> = Ph, CH=CH<sub>2</sub>) und **10** (R<sup>1</sup> = Ph) wurden die *ee*-Werte anhand der optischen Drehung der Methylester (**8**) und im Falle von **9** (R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) auch <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch mit Eu(tfc)<sub>3</sub> bestätigt. Die Produkte **9** und **10** zeigten in allen Fällen positive [α]<sub>D</sub>-Werte und haben demnach an C1 (*S*)-Konfiguration [6–8].

Eine mögliche Anwendung für die Semicorrine **5** bietet die Reaktion von Olefinen mit Diazoverbindungen zu Cyclopropanen, bei der Cu<sup>II</sup>- und auch Co<sup>II</sup>-Komplexe chiraler Liganden schon öfters und teilweise mit gutem Erfolg als enantioselektive Katalysatoren eingesetzt worden sind<sup>[6,7]</sup>. Die Cu<sup>II</sup>-Komplexe **6a–6c** katalysieren die Addition von Diazoessigsäureestern an Styrol, wobei in guter Ausbeute die entsprechenden diastereomeren 2-Phenylcyclopropancarbonsäureester **9** und **10** in optisch aktiver Form entstehen (vgl. Tabelle 1). Die Enantioselektivität und die Reaktivität der Katalysatoren nehmen in der Reihenfolge **6a** < **6b** < **6c** zu (erforderliche Temperatur und *ee* von **9** für die Umsetzung von **7** mit **8** (R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Et): mit **6a**: ca. 60°C/23%, **6b**: 40°C/59%, **6c**: 23°C/85%). Die Selektivität des Komplexes **6c** läßt sich durch Variation der Alkoxygruppe des Diazoesters **8** noch steigern. Sie erreicht beim *d*-Menthylester Werte von 95–97% *ee* und übertrifft damit die bisher bei der Cyclopropanierung von Styrol erzielten optischen Ausbeuten klar (81 und 78% *ee* für **9** bzw. **10** mit Cu<sup>II</sup>-Salicylaldehyd-Komplexen (R<sup>2</sup> = Menthyl)<sup>[6b]</sup>; 88 und 81% *ee* mit Co<sup>II</sup>-Campherchinoxim-Komplexen (R<sup>2</sup> = Neopentyl)<sup>[7]</sup>. Auch Butadien und 1-Hepten reagieren mit hoher Enantioselektivität. Bei 1-Hepten macht sich allerdings die gegenüber Styrol und Butadien herabgesetzte Reaktivität der Doppelbindung durch vermehrte Bildung von Nebenprodukten (unter anderem Fumar- und Maleinsäureester) und entsprechend geringere chemische Ausbeuten bemerkbar. Es gilt nun, den Anwendungsbereich der Cyclopropanierungskatalysatoren **6** abzustecken und zu prüfen, ob sich Semicorrin-Liganden auch auf anderen Gebieten der enantioselektiven Katalyse einsetzen lassen.

Eingegangen am 21. Juli 1986 [Z 1865]

[\*] Dr. A. Pfaltz, Dipl.-Chem. H. Fritsch, Dipl.-Naturwiss. U. Leutenegger, Laboratorium für Organische Chemie der ETH, ETH-Zentrum, CH-8096 Zürich (Schweiz)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung gefördert. Prof. A. Eschenmoser danken wir für seine Unterstützung, K. Siegmund und D. Müller für ihre Mitarbeit zu Beginn der Untersuchungen.

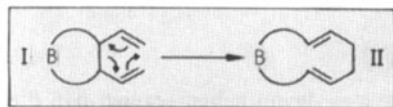
[1] a) H. B. Kagan („Asymmetric Synthesis Using Organometallic Catalysts“) in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon Press, Oxford 1982,

- S. 463; b) H. B. Kagan („Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis“) in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, Orlando, FL, USA 1985, S. 1.
- [2] Der Name „Semicorrin“ für bicyclische Vinamidine dieses Typs stammt von R. V. Stevens (vgl. R. V. Stevens, L. E. DuPree, Jr., M. P. Wentland, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1970, 821).
- [3] H. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76 (1964) 393; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 490.
- [4] Das Cyan-enamin 4 wurde bereits früher in anderem Zusammenhang hergestellt: A. Pfaltz, N. Bühler, R. Neier, K. Hirai, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2653; N. Bühler: *Synthetische und mechanistische Studien zum Aufbau corrinoider Metallkomplexe durch lichtinduzierte A/D-Cycloisomerisierung*, Dissertation ETH Nr. 5154, Zürich 1973.
- [5] Vgl. auch: A. P. Johnson, P. Wehrli, R. Fletcher, A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 80 (1968) 622; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 623; P. Wehrli, R. Neier, A. Eschenmoser, publiziert in: P. Wehrli: *Versuche zur Synthese von Corrin-Komplexen*, Dissertation ETH Nr. 4043, Zürich 1967; R. Neier: *Über den Mechanismus der photochemischen A/D-Secocorrin → Corrin-Cycloisomerisierung*, Dissertation ETH Nr. 6178, Zürich 1978.
- [6] a) H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* 24 (1968) 3655; b) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1707; *ibid.* 1977, 2599; *ibid.* 23 (1982) 685; T. Aratani, *Pure Appl. Chem.* 57 (1985) 1839; c) J. E. Baldwin, C. G. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1362; d) S. A. Matlin, W. J. Lough, L. Chan, D. M. H. Abram, Z. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1038; e) D. Holland, D. A. Laidler, D. J. Milner, *J. Mol. Catal.* 11 (1981) 119; D. A. Laidler, D. J. Milner, *J. Organometal. Chem.* 270 (1984) 121; f) H. Brunner, W. Miehl, *Monatsh. Chem.* 115 (1984) 1237.
- [7] A. Nakamura, A. Konishi, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3443; A. Nakamura, *Pure Appl. Chem.* 50 (1978) 37.
- [8] P. E. Krieger, J. A. Landgrebe, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 4447; T. Schotten, W. Boland, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1186.

## Durch die Spannung mittelgroßer Ringe bewirkte Cope-Umlagerung\*\*

Von Norbert Eisen und Fritz Vögtle\*

Cope-Umlagerungen können bei Kleinring-Verbindungen durch die Baeyersche Ringspannung beträchtlich erleichtert werden<sup>[1]</sup>. Kürzlich berichteten wir über entartete Umlagerungen an Cope-Systemen, die auf beiden Seiten durch längere Ketten überbrückt sind<sup>[2]</sup>. Bemühungen, auf diese Weise zu gespannten Kohlenwasserstoffen zu kommen, stießen auf Schwierigkeiten. Durch Überbrückung nur einer Seite des Biallyl-Systems ist uns nun eine kürzere Verklammerung und damit erstmals auch eine Cope-Umlagerung geglückt, bei der das Edukt I, durch die Ringspannung eines mittelgroßen Rings getrieben, vollständig in das – ringerweiterte – Produkt II übergeht (Schema 1).

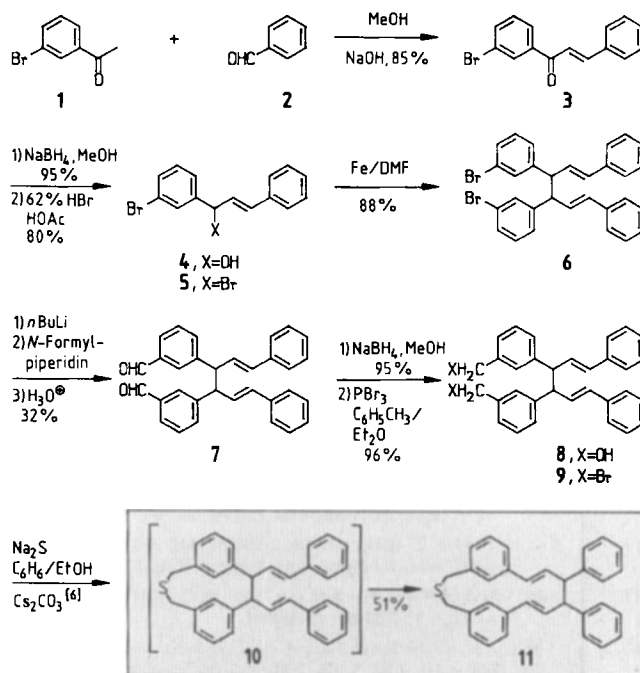


Schema 1. B = Brücke.

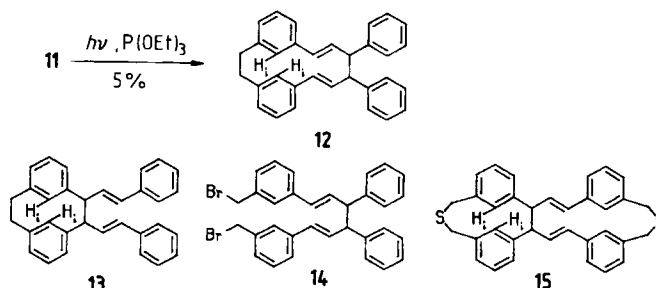
Ausgehend von dem aus dem Keton 1 und Benzaldehyd 2 leicht erhältlichen, einfachen Chalkon 3 wurde über die Stufen 4–8<sup>[3]</sup> das offenkettige, substituierte Tetraphenyl-Cope-System 9 erhalten (Daten der Substanzen siehe Tabelle 1). Tetraaryl-substituierte Biallyl-Verbindungen dieses Typs lagern erst bei höheren Temperaturen als den für die Synthese notwendigen (<85°C) sigmatrop um<sup>[4]</sup>, d. h.

man kann daher davon ausgehen, daß unter den Herstellungsbedingungen 9 und nicht das Cope-Umlagerungsprodukt 14 vorliegt. Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (Benzyl- und Vinyl-Protonen) von 9 und früher hergestellten anders substituierten Verbindungen<sup>[4a]</sup> zeigt, daß 9 als Gemisch der *meso*- und *d,l*-Konfigurationsisomere (ca. 1 : 1) entsteht (Tabelle 1).

Cyclisierung von *meso*-/*d,l*-9 mit Natriumsulfid unter Caesium-Assistenz (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, in Ethanol/Benzol)<sup>[5]</sup> ergibt das elfgliedrige Monosulfid 10, das jedoch nicht isoliert werden konnte; es isomerisiert bei der Aufarbeitung zum 15gliedrigen Isomer 11. Dies kann durch Annahme einer ringspannungsinduzierten Cope-Umlagerung unter den Cyclisierungsbedingungen (ca. 80°C, 8 h)<sup>[6]</sup> erklärt werden.



Die Desulfurierung von 11 gelingt photochemisch in Triethylphosphit als Lösungsmittel (und Thiophil)<sup>[7]</sup>, allerdings erst bei höherer Temperatur als üblich (60–80°C). Dabei entsteht der 14gliedrige, cyclische Kohlenwasserstoff 12.



Die Konstitution von 11 und 12 ergibt sich aus den COSY-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren (Tabelle 1). Während bei dem Sulfid 11 die H<sub>i</sub>-Wasserstoffatome nicht hochfeldverschoben sind, findet man sie für das [6.2]Metacyclophan 12 bei etwas höherer Feldstärke (δ = 5.7). Beim konstitutionsisomeren [2.2]Metacyclophan 13 sind für die H<sub>i</sub>-Atome Signale bei noch höherem Feld zu erwarten (δ ≈ 4.6); im

\* Prof. Dr. F. Vögtle, Dipl.-Chem. N. Eisen  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1

\*\* Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Wir danken Dr. G. Eckhardt und Herrn C. Schmidt für Hilfe bei den spektroskopischen Studien.