

Journal of Organometallic Chemistry, 411 (1991) 375–382
Elsevier Sequoia S.A., Lausanne
JOM 21565

Asymmetrische Katalysen

LXIV *. Enantioselektive Epoxidierung von *N*-Allyl-trichloracetamid mit optisch aktiven Mo-Katalysatoren **

Henri Brunner * und Helmut Zintl

*Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg, Universitätsstraße 31,
W-8400 Regensburg (Deutschland)*

(Eingegangen den 19. November 1990)

Abstract

In the presence of $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$, *N*-allyl-trichloroacetamide was oxidized by tert-butyl hydroperoxide to give *N*-2,3-epoxypropyl-trichloroacetamide. Optical inductions up to 45% were achieved by using diisopropyl tartrate as ligand.

Zusammenfassung

N-Allyl-trichloracetamid wurde mit tert-Butylhydroperoxid in Gegenwart von $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$ zu *N*-2,3-Epoxypropyl-trichloracetamid oxidiert. Mit Weinsäurediisopropylester als Ligand konnten optische Induktionen bis zu 45% erreicht werden.

Einleitung

Die Epoxidierung von Olefinen mit Alkylhydroperoxiden unter Mo-Katalyse ist eine gut untersuchte Reaktion [2,3]. Dabei werden häufig $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$ und $\text{Mo}(\text{CO})_6$ als Katalysatoren verwendet [4]. Mit $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$ und optisch aktiven Liganden ist es möglich, funktionslose Olefine mit bis zu 14% ee oder Allylalkohole mit bis zu 50% ee zu epoxidieren [5,6].

Eine bislang in katalytischen Systemen wenig untersuchte Substanzklasse sind die Allylamide. Epoxide von Allylamiden finden häufig als Synthesebausteine Verwendung [7–10]. Dabei wird die Epoxidierung in der Regel ohne Katalysator mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) durchgeführt. Erstmals 1987 wurde zur Epoxi-

* LXIII. Mitteilung siehe Ref. 1.

** Herrn Prof. Dr. E. Weiss zum 65. Geburtstag gewidmet.

dierung von Allylamiden auch $\text{Mo}(\text{CO})_6$ in Verbindung mit tert-Butylhydroperoxid eingesetzt [11]. Die Molybdän-katalysierte Reaktion erwies sich dabei als interessante Alternative zur MCPBA-Oxidation. Wir berichten in der vorliegenden Arbeit über die enantioselektive Steuerung der Epoxidierung von *N*-Allyl-trichloracetamid (**1**) mit optisch aktiven Mo-Katalysatoren [12].

Ergebnisse und Diskussion

N-Allyl-trichloracetamid (**1**) wird mit tert-Butylhydroperoxid (TBHP) in Gegenwart von Molybdän-Katalysatoren zu *N*-2,3-Epoxypropyl-trichloracetamid (**2**) umgesetzt (Fig. 1). Als Katalysatoren für die achirale Synthese dienen $\text{Mo}(\text{CO})_6$ und $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$. Die Reaktion läuft in Toluol bei 90°C innerhalb von 16 h mit chemischen Ausbeuten bis zu 88% ab [12].

Bei der Epoxidierung entsteht ein Asymmetriezentrum, dessen Aufbau sich mit optisch aktiven Weinsäureestern als Liganden enantioselektiv steuern läßt. Der Weinsäureester wird *in situ* an $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$ angelagert. Dabei bildet sich ein Molybdänbistartratkomplex [5].

Im Standardansatz wird $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$ (0.1 mmol) und Diisopropyltartrat (0.4 mmol) in 7 ml Toluol bei 40°C gelöst. Es entsteht sofort eine klare, gelbe Lösung, deren Farbe bald völlig verschwindet. Nach 2 h bei 40°C werden das Amid **1** (2.5 mmol) und etwa 1 g Molekularsieb 4 \AA hinzugegeben. Der Ansatz wird auf die gewünschte Temperatur gebracht und mit 9 mmol TBHP versetzt. Nach einigen Stunden wird die Reaktionsmischung braun. Die Reaktionsdauer beträgt 16 h.

Die Weinsäureester lassen sich durch Destillation oder Chromatographie nur unzureichend vom Epoxid **2** trennen. Auch eine alkalische Esterhydrolyse ist nicht anwendbar, denn noch vor dem Ester wird das Epoxid angegriffen [12]. Die Weinsäureester verbleiben daher beim Ausschütteln mit wäßriger Na_2CO_3 -Lösung im Reaktionsgemisch, das bei unvollständiger Epoxidierung aus **1** und **2** besteht.

Die Analytik erfolgt durch GC-Messung auf einer 25-m-Chirasil-D-Val-Säule. Auf dieser chiralen Säule werden die Enantiomeren peaks des Epoxids **2** vollständig aufgespalten. Damit ist die Zuordnung der (+)- und (-)-Isomeren von **2** zu den Retentionszeiten möglich. Die absolute Konfiguration von **2** ist nicht bekannt. Mit Hilfe des Standards Hexadecan läßt sich die chemische Ausbeute an **2** und an unverbrauchtem **1** gaschromatographisch bestimmen. In Fig. 2 ist ein Gaschromatogramm wiedergegeben.

Die Gaschromatogramme enthalten auch die Peaks der als Liganden eingesetzten Weinsäureester. Dies stört jedoch nur bei den Diethyltartraten, die die Enantiomerenpeaks des Epoxids überlagern.

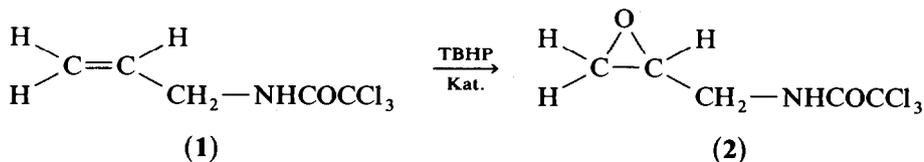


Fig. 1. Epoxidierung von *N*-Allyl-trichloracetamid (**1**) mit tert-Butylhydroperoxid unter Bildung von *N*-2,3-Epoxypropyl-trichloracetamid (**2**).

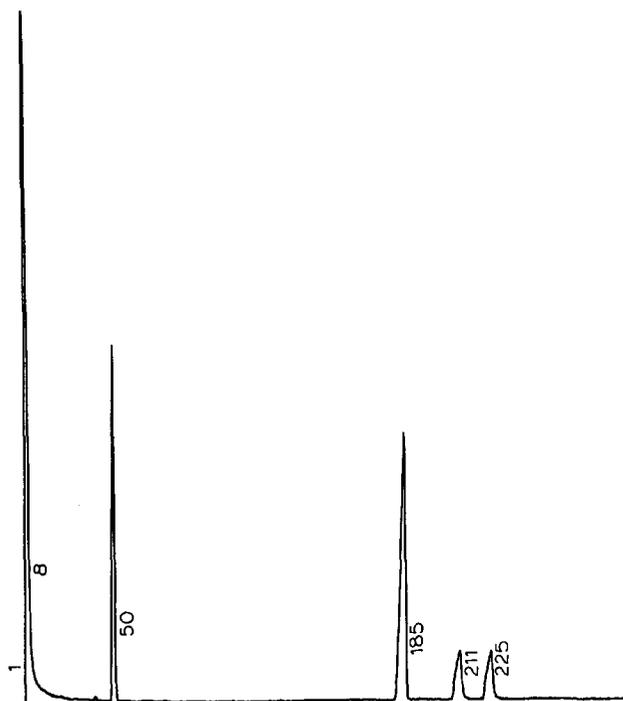


Fig. 2. Gaschromatogramm der racemischen Verbindung **2** (Retentionszeiten in Zehntelminuten): 0.8 min CH_2Cl_2 (Lösungsmittel), 5.0 min *N*-Allyltrichloracetamid, 18.5 min Hexadecan (Standard), 21.1 min (-)-*N*-2,3-Epoxypropyl-trichloracetamid, 22.5 min (+)-*N*-2,3-Epoxypropyl-trichloracetamid.

(2*R*,3*R*)-(+)-Dimethyltartrat kann man durch mehrmaliges Ausschütteln mit wäßriger Na_2CO_3 -Lösung, Chromatographie über SiO_2 ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan}$ 1 : 3) und nachfolgende Destillation vollständig vom Epoxid **2** abtrennen. Über eine katalytische Epoxidierung von **1** mit (2*R*,3*R*)-(+)-Dimethyltartrat lassen sich daher Drehrichtung und GC-Retentionszeit von **2** korrelieren. Für ein Epoxid **2** mit 17,5% ee wurde ein spezifischer Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.21$ ($c = 2$, CH_2Cl_2) gemessen. Damit ergibt sich für das enantiomerenreine (+)-*N*-2,3-Epoxypropyl-trichloracetamid durch Extrapolation der Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx +24.0$. Der GC-Peak bei 21.1 min entspricht dem (-)-Enantiomeren, der bei 22.5 min dem (+)-Enantiomeren von **2**.

Die Epoxidierung von **1** mit $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2/(2*R*,3*R*)-(+)$ -Diisopropyltartrat wurde bezüglich Ligand/Molybdänverhältnis, Konzentrationsabhängigkeit der Edukte, Einfluß verschiedener Weinsäureester und Temperaturabhängigkeit untersucht. Die Ergebnisse werden in Tabellenform zusammengestellt und nachfolgend erläutert. Alle Versuche wurden zwei- oder dreimal durchgeführt. Dabei weichen die Enantiomerenüberschüsse um $\pm 0.7\%$ voneinander ab, während die chemische Ausbeute um bis zu $\pm 4\%$ differiert.

Das Ligand/Molybdänverhältnis (Tab. 1) kann in einem großen Bereich variiert werden, ohne daß sich der Enantiomerenüberschuß verändert. Ab einem Wert von kleiner als 3.2 beobachtet man eine Verringerung der optischen Ausbeute. Eine andere Tendenz wird bei der chemischen Ausbeute beobachtet, die direkt von der

Tabelle 1

Epoxidierung von 2.1 g (10 mmol) **1** mit 5 ml (15 mmol) TBHP in 20 ml Toluol (1 g Molekularsieb) bei 60 °C. Katalysator 130.5 mg (0.4 mmol) Mo(O)₂(acac)₂, Ligand (2*R*,3*R*)-Diisopropyltartrat. Variation Ligand/Molybdänverhältnis

Ligand/Mo-Verhältnis	noch vorhandenes Edukt 1 (%)	Ausbeute (%) an 2	ee (%) von 2
24.2	69.3	23.5	16.2
19.1	65.4	25.8	16.7
6.6	56.6	28.9	16.1
5.0	59.8	30.5	16.7
3.2	53.7	36.1	16.9
1.6	44.1	43.2	9.6

Tabelle 2

Epoxidierung von 0.5 g (2.5 mmol) **1** mit 3 ml (9 mmol) TBHP in 7 ml Toluol (1 g Molekularsieb) bei 60 °C. Katalysator 32.6 mg (0.1 mmol) Mo(O)₂(acac)₂, Ligand 93.7 mg (0.4 mmol) (2*R*,3*R*)-Diisopropyltartrat. Konzentrationsabhängigkeit

Toluol (ml)	noch vorhandenes Edukt 1 (%)	Ausbeute (%) an 2	ee (%) von 2
33	78.4	15.8	16.6
18	70.7	17.2	16.5
10	62.3	30.1	16.7
5	59.8	26.6	16.0

Ligandenmenge beeinflusst wird. Je weniger Weinsäureester pro Molybdän vorhanden ist, desto größer ist die Ausbeute.

Wie aus Tab. 2 ersichtlich ist, führt eine Verringerung der Gesamtkonzentration zu einer Verkleinerung der Ausbeute, ohne daß sich ein meßbarer Einfluß auf die optische Induktion feststellen läßt.

Es ist die dreifache molare Menge an TBHP bezogen auf das Amid **1** notwendig, um auf eine Ausbeute größer als 20% zu kommen. Eine Erhöhung der Peroxidkonzentration auf das Siebenfache der Amidkonzentration bewirkt eine weitere Ausbeutesteigerung bis auf ca. 50% bei gleichbleibenden Enantiomerenüberschüssen (Tab. 3).

Tabelle 3

Epoxidierung von 0.5 g (2.5 mmol) **1** mit TBHP in 7 ml Toluol (1 g Molekularsieb) bei 60 °C. Katalysator 32.6 mg (0.1 mmol) Mo(O)₂(acac)₂, Ligand 93.7 mg (0.4 mmol) (2*R*,3*R*)-Diisopropyltartrat. Abhängigkeit vom Peroxidüberschuß

TBHP (ml)	Toluol (ml)	noch vorhandenes Edukt 1 (%)	Ausbeute (%) an 2	ee (%) an 2
3.0	8.0	80.4	9.3	16.4
7.5	9.5	69.6	23.5	16.2
9.0	10.0	56.7	29.5	16.6
15.0	12.0	51.3	42.3	16.2
18.0	13.0	41.9	49.8	16.1

Tabelle 4

Epoxidierung von 0.5 g (2.5 mmol) **1** mit 3 ml (15 mmol) TBHP in Toluol (1 g Molekularsieb) bei 60 °C. Katalysator 32.6 mg (0.1 mmol) Mo(O)₂(acac)₂, (0.4 mmol) Weinsäureester. Einfluß verschiedener Reste R im Weinsäureester

Konfiguration Ligand	R	Toluol (ml)	T (°C)	Ausbeute (%)	ee (%)
(2R,3R)-(+)	H	30	60	51.2	0
(2R,3R)-(+)	CH ₃	20	60	40.1	15.8
(2S,3S)-(-)	Et	14	60	30	15
(2R,3R)-(+)	ⁱ Pr	14	60	42.3	16.2
(2S,3S)-(-)	ⁱ Pr	14	60	38.4	16.5
(2R,3R)-(+)	ⁱ Pr	14	44	49.5	20.1
(2S,3S)-(-)	ⁱ Pr	14	44	34.7	19.8
(2R,3R)-(+)	Cyclododecanyl	20	60	35.6	16.8
(2R,3R)-(-)	(-)-Menthyl	20	44	45.0	21.5
(2R,3R)-(+)	(+)-Menthyl	20	44	38.4	21.3

Wie verschiedene Weinsäureester die Reaktion und damit die optischen Ausbeuten beeinflussen, ist in Tab. 4 wiedergegeben. Die Löslichkeit von Weinsäure (R = H) in Toluol ist sehr gering, ihre Ester dagegen sind je nach Substituent R mäßig bis gut löslich. Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeit der einzelnen Ester muß mit verschiedenen Volumina an Toluol gearbeitet werden, um eine homogene Katalysatorlösung zu erhalten.

Bei den Ansätzen mit (2R,3R)-(+)-Diethyltartrat kann die Ausbeute und der Enantiomerenüberschuß gaschromatographisch nicht bestimmt werden, da der Ligandenpeak mit den Enantiomeren überlagert. (2S,3S)-(-)-Diethyltartrat gestattet eine näherungsweise Auswertung der Gaschromatogramme durch Planimetrie.

Mit Weinsäure selbst läßt sich keine optische Induktion erzielen. Verwendet man dagegen die Ester der Weinsäure als Liganden, so ergeben sich unabhängig von der Estergruppe bei vergleichbarer Temperatur Enantiomerenüberschüsse in der gleichen Größenordnung. Dabei spielt es anscheinend keine Rolle, wie sperrig der Rest R ist. Lediglich die Werte mit R = Menthyl sind etwas größer als die mit den anderen verwendeten Resten R. Überraschenderweise läßt sich jedoch kein unterschiedlicher Einfluß der von (+)- oder (-)-Menthol abgeleiteten Ester feststellen. Die Ester der (+)-Weinsäure führen bevorzugt zum (+)-Enantiomeren des Epoxids, die Ester der (-)-Weinsäure liefern dagegen einen Überschuß des (-)-Enantiomeren. Der Enantiomerenüberschuß wird damit in erster Linie durch die Konfiguration des Weinsäuregrundgerüsts und nur geringfügig von den Estergruppen beeinflusst.

Bei der Epoxidierung von *N*-Allyl-trichloracetamid zu *N*-2,3-Epoxypropyl-trichloracetamid tritt eine Temperaturabhängigkeit der Enantiomerenüberschüsse auf, die in Fig. 3 dargestellt ist. Die Versuche zur Temperaturabhängigkeit wurden mit (2S,3S)-(-)-Diisopropyltartrat durchgeführt. Die optische Ausbeute läßt sich bis auf 45.1% steigern, wenn *T* = 17 °C eingestellt wird. Die chemische Ausbeute beträgt allerdings nach 72 h nur 9.7%. Unter sonst gleichen Bedingungen kann bei 19 °C (42.9% ee) bereits eine bedeutend höhere chemische Ausbeute von 39.2% erzielt werden.

Um bei niedrigen Temperaturen einen Umsatz zu erreichen, müssen die Reaktionsparameter gegenüber dem Standardansatz verändert werden. Es bedarf

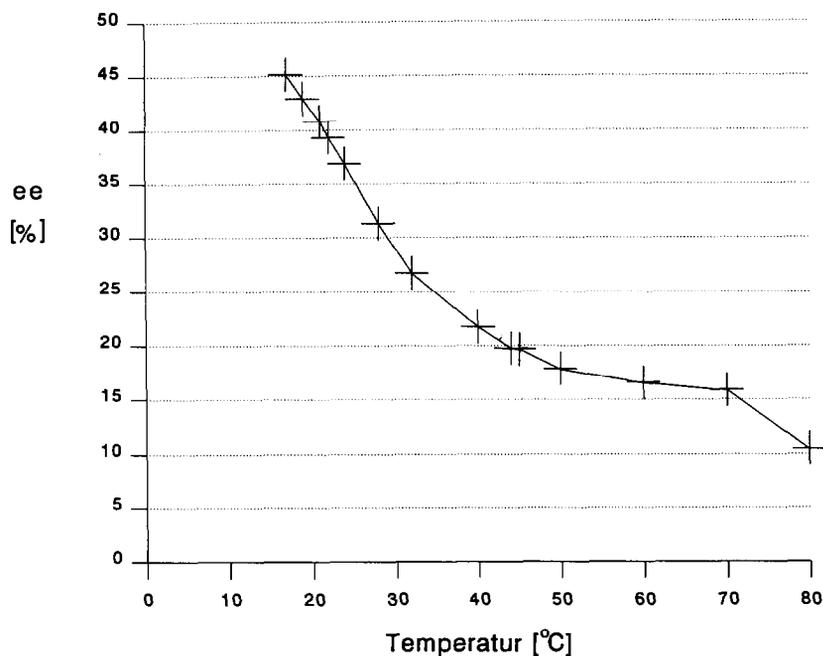


Fig. 3. Epoxidierung von 0.5 g (2.5 mmol) **1** mit TBHP (Menge siehe Text) in 7 ml Toluol (1 g Molekularsieb). Katalysator 32.6 mg (0.1 mmol) $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$, Ligand 93.7 mg (0.4 mmol) (2*S*,3*S*)-Diisopropyltartrat. Temperaturabhängigkeit der optischen Induktion [12].

sowohl einer hohen Peroxidmenge (21 mmol TBHP für 2.5 mmol Amid) als auch einer Verlängerung der Reaktionsdauer auf 72 h. Unterhalb von 25 °C ist die Epoxidierung sehr empfindlich, denn es reagiert nur noch jeder zweite Ansatz. Findet bei den niedrigen Temperaturen eine Reaktion statt, dann ergeben sich relativ hohe Enantiomerenüberschüsse. Unterhalb von 17 °C wird die Epoxidierung von *N*-Allyl-trichloracetamid zu träge. Auch hohe Peroxidkonzentration und lange Reaktionszeiten führen nicht mehr zu nachweisbaren Umsätzen.

Wird die Temperatur erhöht, zeigt sich ein starker Abfall der Enantiomerenüberschüsse. Dafür sind die TBHP-Mengen und die Reaktionszeiten, die nötig sind, um eine befriedigende chemische Ausbeute zu erhalten, wesentlich kleiner.

Experimenteller Teil

1 wurde aus Trichloressigsäurechlorid und Allylamin unter Verwendung der Hilfsbase NEt_3 analog [13] in 73% Ausbeute synthetisiert. Die TBHP-Stammlösung ($c = 3 \text{ mol/l}$) in Toluol [14] und der Prokatalysator $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$ [15] wurden nach bekannten Methoden dargestellt.

Standardansatz: 32.6 mg (0.1 mmol) $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$ werden unter N_2 -Schutz mit 93.7 mg (0.4 mmol) Diisopropyltartrat vermischt und in 7 ml Toluol bei 40 °C gelöst. Es entsteht sofort eine klare, gelbe Lösung, deren Farbe bald völlig verschwindet. Nach 2 h bei 40 °C werden 500 mg (2.5 mmol) Amid **1** und etwa 1 g Molekularsieb 4 Å hinzugegeben. Nach einer weiteren Stunde hat sich die Mischung blau gefärbt. Der Ansatz wird auf 60 °C erhitzt und mit 3 ml TBHP-Stammlösung

(9 mmol) versetzt. Die blaue Farbe verschwindet, und nach einigen Stunden wird die Reaktionsmischung braun. Die Reaktionszeit beträgt 16 h.

Bei der achiralen Synthese werden der Katalysator $\text{Mo}(\text{O})_2(\text{acac})_2$, das Amid **1** und das Molekularsieb 4 Å in Toluol 30 min gerührt und dann mit TBHP versetzt. Es tritt keine Blaufärbung auf.

Standardaufarbeitung: Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 100 ml Et_2O verdünnt und filtriert. Die klare, braune Lösung wird dreimal mit je 30 ml 10% Na_2CO_3 -Lösung und einmal mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Sodalösung färbt sich dabei braun, und die organische Phase wird etwas heller. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen. Die so erhaltene, braun gefärbte Substanz kann nun gaschromatographisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch vermessen werden. Zu diesem Zeitpunkt gelingt eine Destillation nicht, da sich das Epoxid in Anwesenheit der Verunreinigungen zersetzt. Soll das Epoxid isoliert werden, muß eine Chromatographie an SiO_2 mit Pentan/ Et_2O 3 : 1 als Laufmittel durchgeführt werden. Auf der stationären Phase bleibt der größte Teil der braunen Verunreinigung zurück. Das Edukt läuft schneller als das Epoxid und läßt sich vollständig abtrennen. Jedoch bleibt das Epoxid mit einer braunen Substanz verunreinigt, und auch die Tartratliganden sind nach dieser Chromatographie noch vorhanden. Nun kann das Epoxid im Kugelrohr/Ölpumpenvakuum bei 120°C destilliert werden. Es geht als farblose Flüssigkeit über. Wiederum sind es die Tartratliganden, die nicht abgetrennt werden können. Werden keine Weinsäureester verwendet, ist das Epoxid nach der Destillation rein und wird nach kurzer Zeit fest.

N-2,3-Epoxypropyl-trichloracetamid (2): Sdp. 120°C (Kugelrohr/Ölpumpenvakuum), Fp. $38\text{--}39^\circ\text{C}$. Analyse von **2**: Gef.: C, 27.65; H, 2.89; N, 6.38. $\text{C}_5\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}_2$ ber.: C, 27.49; H, 2.77; N, 6.44%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz, i-TMS): δ 2.66 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H); 2.86 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.48 und 3.83 (dm, $J = 14.6$ Hz, 2H); 6.99 (m, 1H).

Daten für die Gaschromatographie: Säule: Chirasil-D-Val-Glaskapillarsäule, Länge 25 m; Trägergas: H_2 ; Druck: 1.55 bar H_2 ; Säulentemperatur: 93°C ; Injektortemperatur: 210°C ; Flammenionisationsdetektor. Substanz ist in CH_2Cl_2 gelöst. Retentionszeiten: Edukt 5.0–5.1 min; Standard (Hexadecan) 18.5–18.7 min; Produkt 20.9–21.3 min und 22.5–22.7 min.

Dank

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- 1 63. Mitteilung: H. Brunner und W. Zettlmeier, Bull. Soc. Chim. Belg., 100 (1991) 259.
- 2 K.A. Joergensen, Chem. Rev., 89 (1989) 431.
- 3 M.N. Sheng und J.G. Zajacek, J. Org. Chem., 35 (1970) 1839.
- 4 R.A. Sheldon, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 92 (1973) 253 und 367.
- 5 K. Tani, M. Hanafusa und S. Otsuka, Tetrahedron Lett., (1979) 3017.
- 6 S. Coleman-Kammula und E.Th. Duim-Koolstra, J. Organomet. Chem., 246 (1983) 53.
- 7 Y. Ohfuné und N. Kurokawa, Tetrahedron Lett., 25 (1984) 1587.
- 8 K.J. Shaw, J.R. Luly und H. Rapoport, J. Org. Chem., 50 (1985) 4515.

- 9 J.R. Luly, J.F. Dellaria, J.J. Plattner, J.L. Soderquist und N. Yi, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 1487.
- 10 F.M. Hauser, S.R. Ellenberger, J.P. Glusker, C.J. Swart und H.L. Carrel, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 50.
- 11 W.R. Roush, J.A. Straub und R.J. Brown, *J. Org. Chem.*, 52 (1987) 5127.
- 12 H. Zintl, Dissertation, Universität Regensburg, 1990.
- 13 J.L. Brewbaker und H. Hart, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969) 711.
- 14 J.G. Hill, B.E. Rossiter und K.B Sharpless, *J. Org. Chem.*, 48 (1983) 3607.
- 15 H. Gehrke und J. Veal, *Inorg. Chim. Acta*, 3 (1969) 623.