

# Außergewöhnlich selektive Cyclopropanierungen mit chiralen Cobalt(II)-Porphyrin-Katalysatoren\*\*

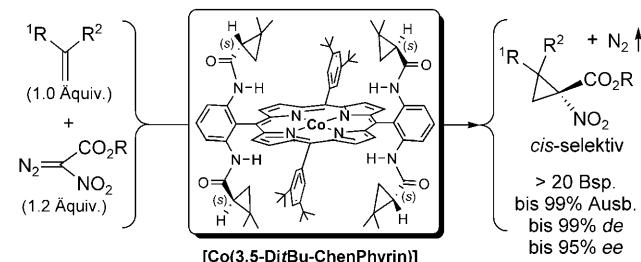
Michael P. Doyle\*

Carbene · Cobalt · Diazoacetate · Enantioselektivität ·  
Porphyrinoide

Seit langem wird nach hoch stereoselektiven Olefinadditionsreaktionen gesucht, und Cyclopropanierungen von Olefinen mit Diazoacetaten sind dabei von zentraler Bedeutung.<sup>[1]</sup> Inzwischen sind katalytische Reaktionen bekannt (besonders solche, bei denen Übergangsmetalle mit chiralen Liganden eingesetzt werden), die mit so hoher Diastereokontrolle und Enantioselektivität verlaufen, dass die Nachweisgrenze für Stereoisomere erreicht wird.<sup>[2]</sup> Der Übergang von Kupfer-Katalysatoren mit chiralen Salen-Liganden (Salen = *N,N'*-Bis(salicylidien)ethylendiamin)<sup>[3]</sup> zu chiralen Semicorrin<sup>[4]</sup> und Bisoxazolin-Liganden<sup>[5]</sup> führte zu großen Fortschritten bei enantiokontrollierten intermolekularen Additionsreaktionen von Diazoacetaten. Auch über die Katalyse intramolekularer Reaktionen mit chiralen Dirhodium(II)-carboxamidaten<sup>[6]</sup> und den Einsatz zahlreicher weiterer Übergangsmetalle und chiraler Liganden wurde berichtet. Gleichwohl blieb die mit Kupfer- und Dirhodium-Katalysatoren erzielte Stereokontrolle unübertroffen, bis jüngst die Cobalt(II)-Porphyrin-Katalysatoren entwickelt wurden.

Über einen der ersten Erfolge bei enantioselektiven intermolekularen Cyclopropanierungen berichteten Nakamura et al. Sie setzten einen chiralen Cobalt(II)-Dioximato-Komplex ein, der von Campher abgeleitet wurde;<sup>[7]</sup> allerdings verhinderte die Inhomogenität des Katalysators genauere Untersuchungen. Katsuki et al.<sup>[8]</sup> und Yamada et al.<sup>[9]</sup> berichteten über die stereokontrollierte Cyclopropanierung mit chiralen Cobalt(III)-Salen-Komplexen. Ein echter Durchbruch gelang diesen Autoren dabei jedoch nicht, denn bei Einsatz dieser Katalysatoren war stets wenigstens eine der Kernbedingungen (gute Ausbeute, hohe Diastereoselektivität und Enantioselektivität) nicht erfüllt. Während die Kupfer- und Dirhodiumverbindungen Additionen an einfache und konjugierte Olefine katalysieren (nicht aber an ungesättigte Ester, Nitrile und Ketone) können mit Cobalt-Katalysatoren sogar ungesättigte Ester und Nitrile umgesetzt werden. Zhang et al. gingen darauf einen Schritt weiter und kombi-

nerten Cobalt(II)-Ionen mit chiralen Porphyrinen. Die erhaltenen Katalysatoren weisen einzigartige Reaktivitäten und außergewöhnliche Selektivitäten auf.<sup>[10]</sup> So berichteten die Autoren über hohe Ausbeuten und exzellente Diastereo- und Enantioselektivität bei der Synthese von *cis*-Cyclopropanen aus  $\alpha$ -Nitrodiazoacetaten (Schema 1).<sup>[11]</sup>



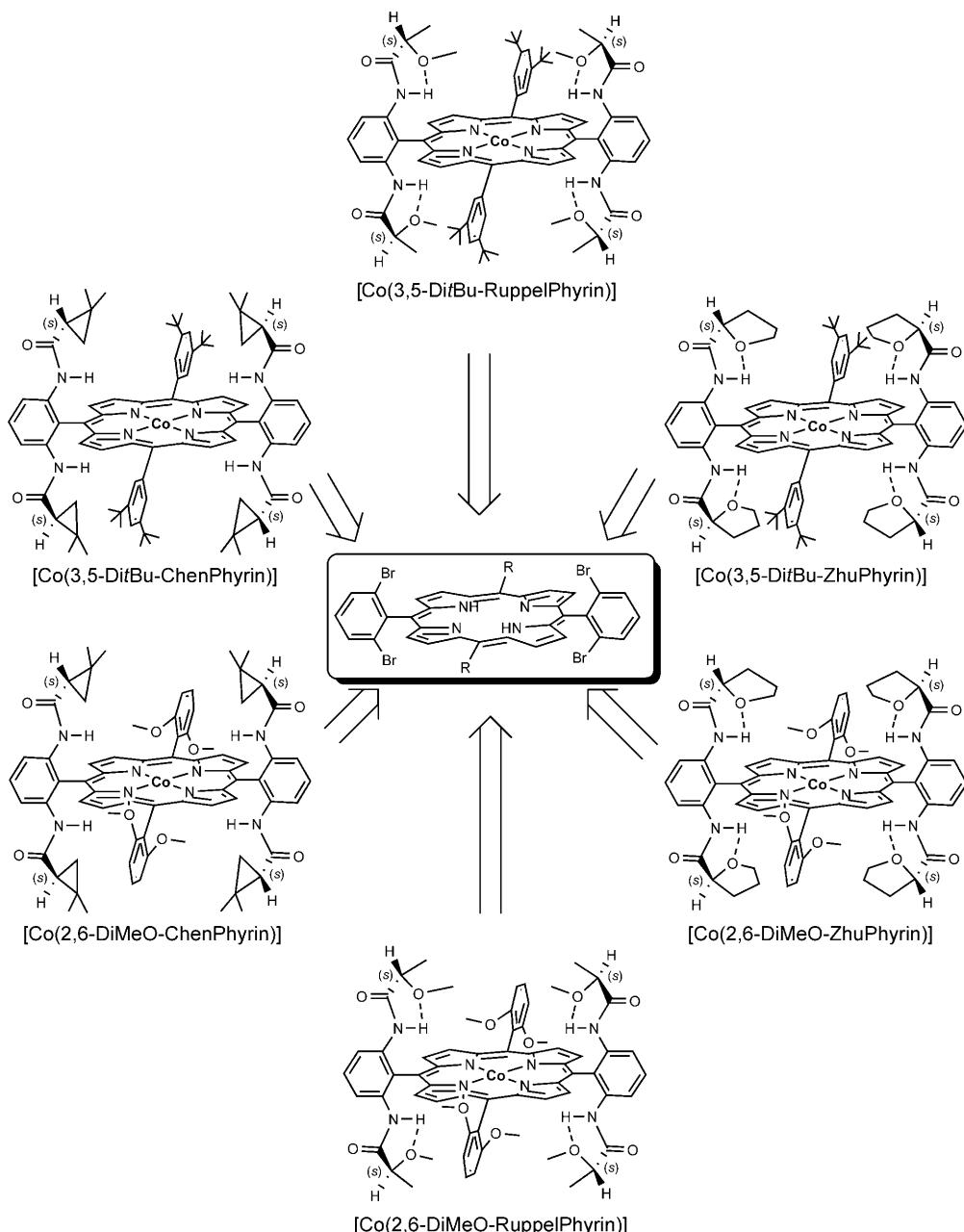
**Schema 1.** Die Cyclopropanierung von Olefinen mit Cobalt(II)-Porphyrin-Katalysatoren. Elektronenreiche, -neutrale und -arme Olefine können eingesetzt werden.

Da Vitamin B<sub>12</sub> ein so effizienter Katalysator ist, wurde die Cyclopropanierung von Styrolderivaten mit Ethyldiazoacetat unter der Wirkung von Aquocobalamin und einigen seiner Derivate untersucht. Diese Verbindungen erwiesen sich als katalytisch wirksam, die Diastereo- und Enantioselektivitäten waren aber mäßig.<sup>[12]</sup> Wie bei anderen Katalysatoren war es schwierig, sowohl die Diastereokontrolle als auch die Enantioselektivität der Cyclopropanierung unter Verwendung leicht zugänglicher Diazoacetate zu steigern. Die ersten Untersuchungen hierzu führten Zhang und Mitarbeiter 2003 mit modifizierten Tetraphenylporphyrin-Liganden durch, wobei Liganden mit chiralen Cyclopropylcarboxamid-Resten die besten Ergebnisse lieferten.<sup>[10]</sup> Schon zuvor hatten Kodadek et al. chirale Porphyrin-Liganden für Rhodium-katalysierte Cyclopropanierungen mit Diazoacetaten eingeführt; die Selektivitäten waren niedrig, die Umsätze aber hoch.<sup>[13]</sup> Entscheidend für den Aufbau geeigneter chiraler Tetraphenylporphyrine ist die Leichtigkeit, mit der die Porphyrine modifiziert werden können. Zhang und Mitarbeitern gelang es, in effizienter Weise chirale Amide durch Palladium-katalysierte Kupplung mit Bromporphyrin-Tempalten zu verknüpfen (Schema 2).

Eine außergewöhnlich hohe Diastereokontrolle und Enantioselektivität erreichten Zhang et al. bei Reaktionen

[\*] Prof. M. P. Doyle  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of Maryland  
College Park, MD 20742 (USA)  
Fax: (+1) 301-314-2779  
E-Mail: mdoyle3@umd.edu

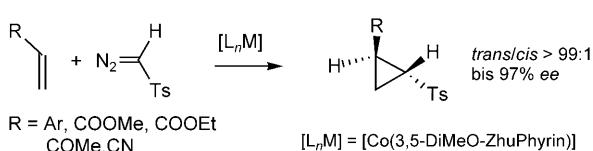
[\*\*] Wir danken der National Science Foundation und den National Institutes of Health für großzügige finanzielle Unterstützung.



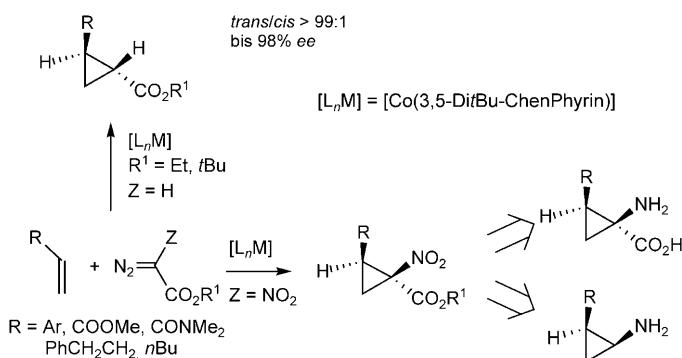
**Schema 2.** Durch Palladium-katalysierte Kupplungen sind vielfältige chirale Porphyrine zugänglich.

von Styrol mit  $[\text{Co}(3,5\text{-Di}t\text{Bu-ChenPhyrin})]$  als Katalysator.<sup>[10b,d]</sup> Die Autoren berichteten anschließend über ähnlich stereoselektive Cyclopropanierungen mit *p*-Tosyldiazomethan und  $[\text{Co}(2,6\text{-DiMeO-ZhuPhyrin})]$  (Schema 3). Bei diesen Additionen von Carbenoiden war das Alken das limitie-

rende Reagens, im Unterschied zur üblichen Praxis, Alken im Überschuss einzusetzen.<sup>[10e]</sup> Jüngst gelang auch die Überführung von Nitrodiazoacetaten<sup>[14]</sup> mit Tosyldiazomethan in die entsprechenden Cyclopropane,<sup>[11]</sup> wodurch Cyclopropylaminsäuren und Cyclopropylamine bequem zugänglich werden (Schema 4). Diese Reaktionen verlaufen bei Raumtemperatur und ohne starke Verdünnung stöchiometrisch mit einer Diastereoselektivität von >99:1 für das *trans*-Isomer ( $\text{R}$  und  $\text{COOR}'$  in *trans*-Stellung), wenn  $\text{R}' = t\text{Bu}$ . Verglichen mit chiralen Kupfer- und Rhodium-Katalysatoren zeigen chirale Porphyrin-Katalysatoren eine weit bessere Stereokontrolle und Reaktivität und katalysieren wirksamer Cyclopropanierungen mit stöchiometrischen oder nahezu stöchiometrischen Mengen von Alkenen, wobei die Bildung von Carbendimeren



**Schema 3.** Hochselektive Cyclopropanierungen mit Tosyl(Ts)-Diazomethan.



**Schema 4.** Synthesen chiraler Cyclopropane mit Cobalt(II)-Porphyrin-Katalysatoren.

unterdrückt wird. Auch ihre leichte Addition an  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Carbonylverbindungen und Nitrite<sup>[10d]</sup> unterscheidet sie von Kupfer- und Rhodium-Katalysatoren, für die man allgemein eine elektrophile Addition an Alkene (und keine katalytische Cyclopropanierung mit elektronenarmen Alkenen) annimmt. Vermutlich sind mit chiralen Cobalt(II)-Porphyrin-Katalysatoren auch stereoselektive Umsetzungen mit Diazoverbindungen (z. B. Diazomalonaten oder Diazoacetato-acetaten) möglich, die bisher nicht oder nur mit niedriger Selektivität machbar waren. Der Mechanismus der Addition wird auch weiterhin intensiv erforscht werden.

Diese Katalysatoren liefern besonders gute Ergebnisse bei Cyclopropanierungen, aber auch über katalytische Aziridinierungen mit Sulfonyl- und Phosphorylaziden wurde berichtet.<sup>[15]</sup> Die Enantioselektivitäten waren mäßig, der Einsatz von Aziden statt von Iodoniumyliden ist aber aussichtsreich. Die vorgestellten Arbeiten zu chiralen Cobalt(II)-Porphyrin-Katalysatoren verdeutlichen die Wirkung der Porphyrinreste als Elektronensenke, die Übergangsmetall-Ionen stabilisiert und die Reaktivität günstig beeinflusst.

Online veröffentlicht am 29. Dezember 2008

- [1] M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, 1998.

- [2] a) M. P. Doyle in *Modern Rhodium-Catalyzed Transformations* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, 2005, Kap. 15; b) H. M. L. Davies, A. M. Walji in *Modern Rhodium-Catalyzed Transformations* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, 2005, Kap. 14; c) H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *Org. React.* **2001**, 57, 1–326.
- [3] a) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239–5244; b) T. Aratani, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1839–1844.
- [4] H. Fritsch, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1028–1029; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1005–1006.
- [5] a) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005–6008; b) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726–728.
- [6] a) M. P. Doyle, R. J. Pieters, S. F. Martin, R. E. Austin, C. J. Oalmann, P. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1423–1424; b) M. P. Doyle, R. E. Austin, A. S. Bailey, M. P. Dwyer, A. B. Dyatkin, A. V. Kalinin, M. M. Y. Kwan, S. Liras, C. J. Oalmann, R. J. Pieters, M. N. Protopopova, C. E. Raab, G. H. P. Roos, Q.-L. Zhou, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5763–5775.
- [7] A. Nakamura, A. Konishi, Y. Tatsuno, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3443–3448.
- [8] T. Niimi, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 79–88.
- [9] T. Ikeno, M. Sato, H. Sekino, A. Nishizuka, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 2139–2150.
- [10] a) L. Huang, Y. Chen, G.-Y. Gao, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8179–8184; b) Y. Chen, K. B. Fields, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14718–14719; c) Y. Chen, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5931–5934; d) Y. Chen, J. V. Ruppel, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12074–12075; e) S. Zhu, J. V. Ruppel, H. Lu, L. Wojtas, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5042–5043.
- [11] S. Zhu, J. A. Perman, X. P. Zhang, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8588–8591; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8460–8463.
- [12] Y. Chen, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2431–2435.
- [13] J. L. Maxwell, S. O’Malley, K. C. Brown, T. Kodadek, *Organometallics* **1992**, 11, 645–652 und ältere Beiträge.
- [14] a) P. E. O’Bannon, W. P. Dailey, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7341–7358; b) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2313–2316.
- [15] a) J. V. Ruppel, J. E. Jones, C. A. Huff, R. M. Kamble, Y. Chen, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1995–1998; b) J. E. Jones, J. V. Ruppel, G.-Y. Gao, T. E. Moore, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7260–7265.