

# Ein Topf – zwei Phasen: Eisen-katalysierte Cyclopropanierung mit in situ erzeugtem Diazomethan\*\*

Johannes Kaschel, Tobias F. Schneider und Daniel B. Werz\*

Cyclopropanierungen · Diazomethan · Eisen ·  
Porphyrin · Zweiphasenreaktionen

**C**yclopropyleinheiten haben sich als für die organische Chemie äußerst wichtige Strukturelemente erwiesen. Einerseits sind sie häufig Bestandteile von Natur- und Wirkstoffen, wobei sie unter anderem in Terpenen, Fettsäuren oder ungewöhnlichen nicht-proteinogenen Aminosäuren anzutreffen sind.<sup>[1]</sup> In der Medizinalchemie werden Cyclopropylreste oft genutzt, um Substituenten stereochemisch zu fixieren oder die goldene Mitte zwischen dem Raumanspruch eines Ethyl- und eines Isopropylrestes zu finden. Andererseits dienen Cyclopropane auf vielfältige Weise der Synthese größerer, meist heterocyclischer Systeme.<sup>[2]</sup> Dabei spielt nicht nur die hohe Ringspannung, sondern auch der stark ausgeprägte „Doppelbindungscharakter“ des Cyclopropanrings eine entscheidende Rolle für dessen Reaktionsverhalten.<sup>[3]</sup>

Der kleinste und damit auch besonders wichtige C<sub>1</sub>-Baustein für Cyclopropanierungen ist das Methylenkarben, das aus dem sehr giftigen und explosiven Diazomethan gewonnen werden kann. Auf der Suche nach Ausgangsverbindungen für die Herstellung und den sicheren Umgang mit Diazomethan bedienen sich Chemiker schon seit Jahrzehnten der Nitrosoamide. Unter basischen Bedingungen ist es mit Diazald (1), N-Nitroso-N-methylharnstoff (2) oder Methylnitronitrosoguanidin (3) möglich, Diazomethan (4) freizusetzen (Abbildung 1). Allerdings sind die Verbindungen 2 und 3 dabei selbst hochgradig krebserregend, und auch die erforderlichen Aufarbeitungsschritte wie z.B. das Destillieren müssen aufgrund der Explosivität von Diazomethan unter großen Sicherheitsvorkehrungen durchgeführt werden. Schliffe und kleinste Kratzer an den verwendeten Glasapparaturen können unmittelbar eine Explosion zur Folge haben.<sup>[4]</sup>

Vor kurzem zeigte die Gruppe um Carreira, dass es eine Möglichkeit gibt, die Gefahren und den Aufwand bei der Cyclopropanierung mit Diazomethan entscheidend zu mini-

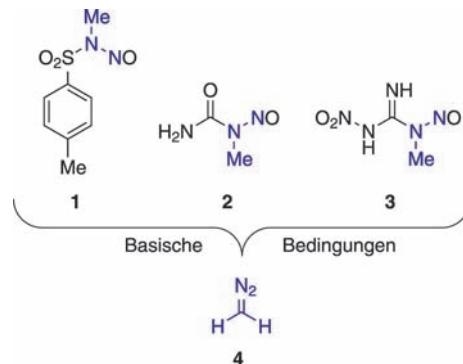
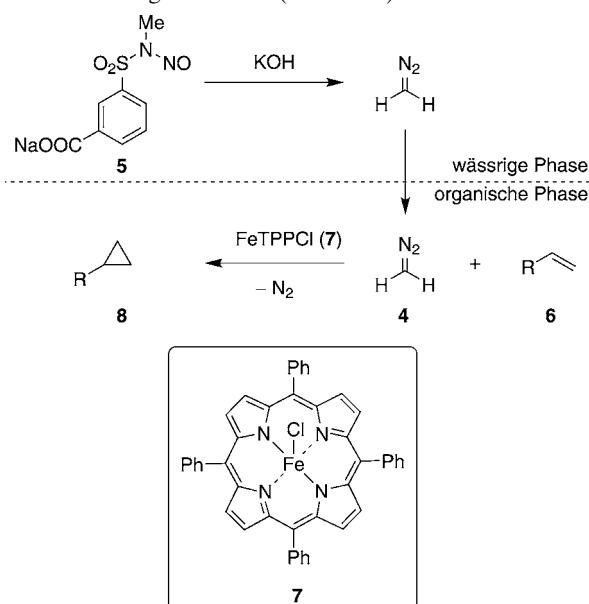


Abbildung 1. Reagentien zur Erzeugung von Diazomethan.

mieren.<sup>[5]</sup> Sie verwendeten ein wasserlösliches Diazald-Derivat 5, das bei langsamer Zugabe in 6-molare Kaliumhydroxid-Lösung Diazomethan freisetzt, welches dann im Zweiphasensystem in die organische Phase übergeht. Dort befindet sich neben dem Alken 6 ein geeigneter Katalysator, der die Cyclopropanierung des Substrats mit der in situ gebildeten Diazoverbindung vermittelt (Schema 1).



Schema 1. Zweiphasenmodell für die Eisen-Porphyrin-katalysierte Cyclopropanierung.

[\*] Dipl.-Chem. J. Kaschel, Dipl.-Chem. T. F. Schneider, Dr. D. B. Werz  
Georg-August-Universität Göttingen  
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)  
E-Mail: dwerz@gwdg.de  
Homepage: <http://www.werz.chemie.uni-goettingen.de>

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie (Emmy-Noether-Stipendium und Dozentenstipendium an D.B.W.). Darüber hinaus danken wir Prof. Lutz F. Tietze für die großzügige Unterstützung unserer Arbeit.

Die beste Katalysewirkung bei diesen stark alkalischen Reaktionsbedingungen zeigte ein luftstabilier Eisen(III)-Porphyrin-Komplex (FeTPPCl; **7**), wohingegen Rhodium-, Ruthenium-, Cobalt-, Palladium- und Kupfer-Komplexe eine weitaus schlechtere Aktivität aufwiesen. Bereits 1995 hatten Woo und Mitarbeiter gezeigt, dass sich Eisen sehr gut für Cyclopropanierungen und sich somit als Alternative zu den teureren und oftmals toxischen Edelmetallen eignet.<sup>[6]</sup> Zu beachten ist allerdings, dass der benötigte Porphyrin-Ligand seinerseits einen gewissen Kostenfaktor darstellt.

Um die Bandbreite ihrer Reaktion zu testen, setzten Carreira et al. sowohl elektronenreiche und elektronenarme als auch halogenierte Styrol-Derivate ein. Außerdem konnte die Sequenz auf Phenyl-substituierte Diene und entsprechende Enin-Substrate angewendet werden, wobei größtenteils sehr gute Ausbeuten erhalten wurden (Tabelle 1). Me-

**Tabelle 1:** Ausgewählte Beispiele für die Eisen-katalysierte Cyclopropanierung mit in situ erzeugtem Diazomethan.

Eintrag	Substrat <b>6</b>	Produkt <b>8</b>	Ausbeute [%]
1 <sup>[a]</sup>			89
2 <sup>[a]</sup>			81
3 <sup>[b]</sup>			64
4 <sup>[b]</sup>			78
5 <sup>[b]</sup>			74

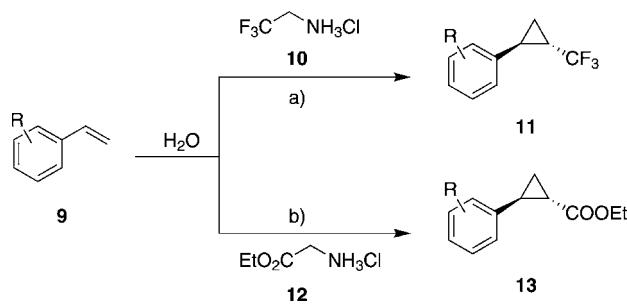
[a] **7** (2 Mol-%), **5** (3.0 Äquiv.), **6** (0.22 mmol), KOH (6 M, 2 mL). [b] **7** (3 Mol-%), **5** (5.0 Äquiv.), **6** (0.22 mmol), KOH (6 M, 3 mL).

chanistische Untersuchungen zeigten, dass das in Schema 1 dargestellte Zweiphasensystem für optimale Reaktionsbedingungen sorgt. Die Verwendung eines hydrophilen Substrats oder der Einsatz eines wasserlöslichen Katalysators führten zu einer drastischen Minderung der Ausbeute. Die Zugabe von Ethanol, welches eine homogene Reaktionsmischung einstellte, wirkte sich ebenfalls negativ auf den Umsatz aus.

Ein etwas anderer Ansatz für den sicheren Umgang mit Diazomethan wurde kürzlich von Kim et al. gewählt. Sie verwendeten einen Mikroreaktor, der über zwei durch eine Polydimethylsiloxan-Membran voneinander getrennte Reaktionskanäle verfügte. Auf der einen Seite wurde in situ aus Diazald (**1**) Diazomethan gebildet, das die Membran passieren und somit in den zweiten Reaktionskanal gelangen konnte. Bei diesem System fand im kontinuierlichen Durchfluss die eigentliche Umsetzung mit dem Substrat statt.<sup>[7]</sup> Auch auf diese Weise lässt sich der direkte Kontakt mit Di-

azomethan vermeiden. Für substituierte Diazomethane (vgl. Schema 2) wäre aber ein erhöhter Aufwand zu erwarten, da womöglich jeweils eine andere, dem jeweiligen Reagens angepasste Membran erforderlich würde.

Anders bei der zuvor gezeigten Methode – anstelle von Diazomethan kann hier unter ähnlichen Reaktionsbedingungen auch *in situ* gebildetes Trifluormethyldiazomethan oder Diazoessigsäureethylester zur Synthese von vicinal substituierten Dreiringen des Typs **11**<sup>[8]</sup> bzw. **13**<sup>[9]</sup> verwendet werden. Carreira et al. nutzten für diese Umsetzungen erneut den FeTPPCl-Katalysator, der die für die Herstellung der Diazoverbindungen nötige Anwesenheit von Wasser toleriert (Schema 2). Der Vorteil dieser Reaktionsführung besteht abermals im direkten Umsatz eines hier durch säurekatalysierte Diazotierung gewonnenen Carben-Vorläufers mit dem vorliegenden Substrat. Im Vergleich zu den Arbeiten von Barrett et al., die eine Cyclopropanierungssequenz unter Rhodium-Porphyrin-Katalyse durchführten,<sup>[10]</sup> konnte eine deutliche Verbesserung sowohl der Diastereoselektivität als auch der Ausbeute erreicht werden.



**Schema 2.** Weitere FeTPPCl-katalysierte Cyclopropanierungen in wässrigem Medium: a) **7** (3 Mol-%), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), 10 Mol-%, **10** (1.5 Äquiv.),  $\text{NaNO}_2$  (1.8 Äquiv.),  $\text{NaOAc}$  (20 Mol-%),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 Mol-%), RT; b) **7** (1 Mol-%), **12** (2.0 Äquiv.),  $\text{NaNO}_2$  (2.4 Äquiv.),  $\text{HOAc}$  (15 Mol-%),  $40^\circ\text{C}$ .

Die vorgestellten Eisen-katalysierten Cyclopropanierungen mit *in situ* gebildeten Diazoverbindungen in wässriger Umgebung bieten im Vergleich zu den bereits bekannten Methoden entscheidende Vorteile. Nicht nur die Sicherheit im Umgang, auch der geringere Aufwand einer an Luft durchführbaren Reaktion, die zusätzlich mit hervorragenden Ausbeuten einhergeht, sind für präparativ arbeitende Chemiker von größtem Interesse. Die von Carreira et al. durchgeföhrten Arbeiten zeigen auf diesem Gebiet wichtige und richtungsweisende Trends auf. Höchst wünschenswert wäre eine Methode zur Generierung des Diazomethans unter weniger basischen Bedingungen, um auch empfindlichere Substrate auf diese Weise umsetzen zu können. Man darf jedoch gespannt sein, inwiefern sich dieses Konzept auf weitere Doppelbindungssysteme wie höher substituierte Olefine oder Enolether ausweiten lässt und vor allem, ob mit modifizierten Katalysatoren auch asymmetrische Reaktionsführungen realisiert werden können.

Eingegangen am 17. Mai 2012  
 Online veröffentlicht am 14. Juni 2012

[1] a) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589–8627; b) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493–4537.

[2] Ausgewählte Übersichtsartikel über die Verwendung von Cyclopropanen in der organischen Synthese: a) H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165–198; b) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196; c) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051–3060.

[3] A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 867–884; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 809–826.

[4] a) H. v. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1888–1891; b) H. v. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 855–861;

c) B. Eistert, *Angew. Chem.* **1941**, *54*, 99–105; d) J. A. Moore, D. E. Reed, *Org. Synth.* **1961**, *41*, 16.

[5] B. Morandi, E. M. Carreira, *Science* **2012**, *335*, 1471–1474.

[6] J. R. Wolf, C. G. Hamaker, J.-P. Djukic, T. Kodadek, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9194–9199.

[7] R. A. Maurya, C. P. Park, J. H. Lee, D.-P. Kim, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6074–6077; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5952–5955.

[8] B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 950–953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 938–941.

[9] B. Morandi, A. Dolva, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2162–2163.

[10] A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, I. Lenoir, H. Tone, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8260–8263.

Norbert Hochheimer

Das kleine QM-Lexikon

Begriffe des Qualitätsmanagements aus GLP, GCP, GMP und EN ISO 9000  
Zweite, vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage

ISBN: 978-3-527-33076-8  
2011 342 S. Broschur  
€ 69,-

**Durchblick im Qualitätsmanagement**

NORBERT HOCHHEIMER

**Das kleine QM-Lexikon**

Begriffe des Qualitätsmanagements aus GLP, GCP, GMP und EN ISO 9000

*2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*

Das Qualitätsmanagement mit seinen verschiedenen Ausprägungen wie GLP, GCP, GMP oder ISO 9000ff ist heute aus Industrie und Labor nicht mehr wegzudenken. Jeder, der in der Praxis damit zu tun hat, muß sich mit der genauen Bedeutung der QM-Fachbegriffe auseinandersetzen. Obendrein wird er mit zahlreichen Abkürzungen konfrontiert. Das kompakte Lexikon hilft hier jedem weiter, der sich schnell und präzise

informieren möchte. Der Autor, der selbst über praktische QM-Erfahrung in der Industrie verfügt, hat die 1500 wichtigsten Begriffe und Abkürzungen erklärt und erläutert.

**Zur Vorauflage:**  
„Alles in allem ein sehr empfehlenswertes Nachschlagewerk, das sich alsbald einen bevorzugten Platz - eine Armlänge vom Schreibtisch entfernt - erobern sollte.“

Materials and Corrosion

Wiley-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim  
Tel. +49 (0) 62 01-60 64 00 • Fax +49 (0) 62 01-60 61 84 • E-mail: service@wiley-vch.de  
**Besuchen Sie uns unter [www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)**  
Irrtum und Preisänderungen vorbehalten. Stand der Daten: Januar 2012

**WILEY-VCH**