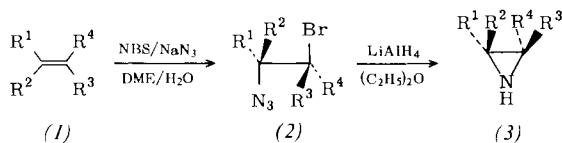


Ein neues Reagens für die stereospezifische Synthese von Aziridinen aus Monoolefinen

Von D. Van Ende und Alain Krief^[*]

Das zunehmende biologische und chemische Interesse an Polyenen mit endständigem Aziridinring^[1] veranlaßte uns, eine allgemeine Methode zu entwickeln, die speziell die regiospezifische^[2] Einführung einer Stickstoff-Gruppierung an der endnahen Doppelbindung eines Polyolefins erlaubt.



Wir berichten hier über eine Synthese von Aziridinen (3) aus Monoolefinen (1), die sich nach Schema 1 durchführen läßt. Die α -Azido- β -brom-Verbindungen (2) (Tabelle 1) erhielten wir durch Zusatz eines neuen Reagens^[4] – dargestellt

Tabelle 1. Dargestellte α -Azido- β -brom-Derivate (2).

Verb.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ausb. [%]
(2a)	CH ₃	CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ —CH(CH ₃)—(CH ₂) ₂ —OCOCH ₃	65
(2b)	CH ₃	CH ₃	H	—(CH ₂) ₂ —CH(CH ₃)—(CH ₂) ₂ —OCOC ₆ H ₅	65
(2c)	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	55
(2d)	CH ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅	55
(2e)	CH ₃	H	H	n-C ₅ H ₁₁	65
(2f)	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	H	65
(2g)	H	H	H	n-C ₆ H ₁₃	13

in situ aus *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Na₃N – zu einer Suspension des Olefins in Dimethoxyäthan (DME)/H₂O (s. Arbeitsvorschrift). Wir fanden, daß sich das Reagens, anders als Hassners Bromazid^[5], in situ in Gegenwart des Olefins darstellen läßt und in wäßrigem Medium ohne nennenswerte Hydrolyse angewendet werden kann^[6]. Mit diesem Reagens können Br/N₃-Einheiten directiospezifisch^[2, 7] an die CC-Doppelbindung (im Sinne der Markownikoff-Regel) angelagert werden. Beispiele für geeignete Olefine sind Citronellylacetat (1a), Citronellylbenzoat (1b), (E)-3-Methyl-2-penten (1c) und (Z)-3-Methyl-2-penten (1d).

In den beiden letzten Fällen verläuft die Addition nicht nur directiospezifisch, sondern auch *trans*-stereospezifisch^[8]; eine *trans*-Addition wird auch bei der Umsetzung von *cis*-2-Octen (1e) und *trans*-2-Octen (1f) beobachtet. Wie bei anderen elektrophilen Additionen setzen sich trisubstituierte Olefine schneller als di- und monosubstituierte Olefine mit Br/N₃ um. Die niedrige Ausbeute an 2-Azido-1-brom-octan (2g) (13%) scheint auf dieser geringen Reaktivität zu beruhen. Die Aziridine (3) werden in 60–70% Ausbeute durch Cyclisierung der α -Azido- β -brom-Verbindungen (2) in Gegenwart von LiAlH₄^[9] erhalten. Diese Reaktion verläuft stereospezifisch.

(7-Azido-6-brom-3,7-dimethyloctyl)acetat (2a)^[10]

623 mg (3.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid (NBS) wurden in kleinen Anteilen einer vorgekühlten (–5°C) Suspension zugesetzt, die durch Mischen einer Lösung von 500 mg (2.5 mmol) β -Ci-

tronellylacetat (1a) in 16 ml Dimethoxyäthan (DME) und einer Lösung von 812 mg (12.5 mmol) Na₃N in 4 ml Wasser bereitet worden war. Die gelbe Farbe der Lösung verblaßte jeweils nach Zugabe von NBS. Nachdem alles NBS verbraucht war, ließ man die Mischung 30 min bei 0°C stehen. Extraktion mit Pentan und Reinigung durch Chromatographie^[10, 11] ergaben (2a) in 65% Ausbeute.

Eingegangen am 27. Dezember,
ergänzt am 11. Februar 1974 [Z 997a]

[1] a) E. J. Corey, P. R. Ortiz de Montellano, K. Lin u. P. D. G. Dean, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2797 (1967); b) L. M. Riddiford, A. M. Ajami, E. J. Corey, H. Yamamoto u. J. E. Anderson, ibid. 93, 1816 (1971).

[2] *Regio* bezieht sich auf die Bildung oder Öffnung von Bindungen der gleichen Art an mehreren möglichen Stellen des Moleküls; *directio* [3] bezieht sich auf die Bildung oder Öffnung verschiedenartiger Bindungen an einem bestimmten Teil des Moleküls.

[3] H. G. Viehe u. S. Y. Delavarenne, Chem. Ber. 103, 1198 (1970).

[4] Zur regiospezifischen Einführung von Br/N₃ in den endnahen Teil eines Polyolefins s. D. Van Ende u. A. Krief, Angew. Chem. 86, 311 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, Nr. 4 (1974).

[5] A. Hassner u. F. P. Boerwinkle, J. Amer. Chem. Soc. 90, 216 (1968); A. Hassner, Accounts Chem. Res. 4, 9 (1971).

[6] D. A. Spencer, J. Chem. Soc. 1925, 127.

[7] Nach unserer Methode erhaltenes (2a), das ¹H-NMR-spektroskopisch mit einer nach [5] dargestellten Probe übereinstimmt, ist mit weniger als 5% seines Directioisomeren verunreinigt; die nach [5] erhaltene Probe enthielt 13% des Directioisomeren.

[8] (2c) und (2d) waren frei vom jeweiligen Stereoisomeren. Die stereochemische Reinheit wurde durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von (2c) und (2d) mit dem Spektrum der bekannten 30/70-(2c)/(2d)-Mischung geprüft.

[9] Reaktionsbedingungen: 50facher Überschuß von LiAlH₄ in Äther, Reinigung des Rohprodukts durch Chromatographie (SiO₂ Merck, 2 mm, Methanol/Äther), Extraktion von (3) mit Methanol.

[10] NBS wurde aus Wasser umkristallisiert; DME war peroxidfrei; Chromatographie mit SiO₂ Merck, 2 mm, Äther/Pentan 3:7.

[11] Eine nicht identifizierte Verbindung (10%, R_f = 0.35) und (6-Brom-7-hydroxy-3,7-dimethyloctyl)acetat (10%, R_f = 0.26) wurden ebenfalls abgetrennt. Niedrigere Na₃N-Konzentrationen in der wäßrigen Lösung (1–2 mol/l) oder niedrigere NBS/Na₃N-Verhältnisse (1:1 oder 1:2) begünstigen die Bildung dieses Bromhydrins.

Ein hochwirkstes Reagens für die regioselektive und stereospezifische Synthese von Polyenen mit endständiger Aziridin-Gruppierung

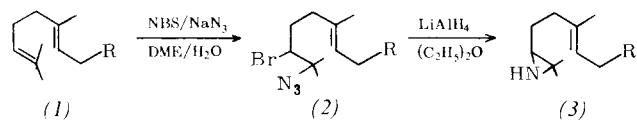
Von D. Van Ende und Alain Krief^[*]

Die einzigen regioselektiven Synthesen für Moleküle wie 2,3-Epimino-squalen^[1] und das 2,3-Epimino-Analogon des Juvenilhormons von *Cecropia*^[2] sind von Corey veröffentlicht worden; diese Synthesen haben jedoch aufgrund ihrer vielen Stufen nur geringe Gesamtausbeuten.

[*] Dipl.-Chem. D. Van Ende und Prof. Dr. A. Krief [**]
Département de Chimie, Facultés Universitaires de Namur
61, rue de Bruxelles, B-5000 Namur (Belgien)

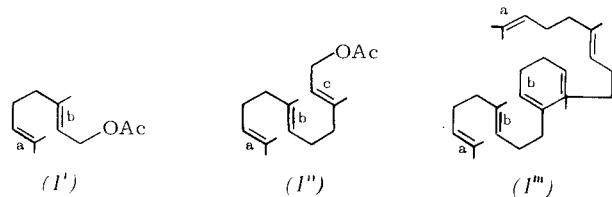
[**] Vom CNRS (Frankreich) beurlaubt.

Wir berichten hier über eine neue Methode zur Einführung der Aziridin-Gruppierung an der endnahen Doppelbindung von Polyenen, speziell solchen mit ausschließlich trisubstituierten Doppelbindungen, die in mehr oder weniger gleicher sterischer Anordnung vorliegen (Schema 1). Wir untersuchten das



Schema 1

Verhalten mehrerer Reagentien zur Einführung des Stickstoffs und überprüften mehrere Lösungsmittelsysteme, und zwar am Beispiel von Geranylacetat (*1'*), Farnesylacetat (*1''*) und Squalen (*1'''*).



Zur regioselektiven Umwandlung dieser Polyolefine in ihre terminalen α -Azido- β -brom-Derivate (*2*) (Tabelle 1) hat sich *N*-Bromsuccinimid (NBS) in einer Suspension des Polyolefins in Dimethoxyäthan (DME)/ H_2O in Gegenwart von $NaNO_3$ besonders bewährt. Diese Reaktionsbedingungen wurden für Monoolefine optimiert^[13].

Tabelle 1. Dargestellte α -Azido- β -brom-Verbindungen (*2*) und Aziridine (*3*).

(1)	Ausgangsstoff zurück- gewonnen [%]	(2)		(3)	
		Ausb. [%] [a]	Ausb. [%] [b]	Ausb. [%] [a]	Ausb. [%] [b]
(<i>1'</i>)	10	(<i>2'a</i>) (<i>2'b</i>)	70 0	(<i>3'a</i>)	60
(<i>1''</i>)	20	(<i>2''a</i>) (<i>2''b</i>) (<i>2''c</i>)	60 3 0	(<i>3''a</i>)	75
(<i>1'''</i>)	30	(<i>2'''a</i>) (<i>2'''b</i>) [4]	24 4.5	(<i>3'''a</i>) (<i>3'''b</i>)	75 75

[a] Bezogen auf umgesetztes (*1*).

[b] Bezogen auf eingesetztes (*2*).

Zur Strukturzuordnung und zur Bestimmung der Regioisomeren-Reinheit der Verbindungen (*2*) dienten 1H -NMR-Spektren und Massenspektren. Alle beschriebenen α -Azido- β -brom-Derivate (*2*) ließen sich mit $LiAlH_4$ in annehmbaren Ausbeuten zu den Aziridinen (*3*)^[5] cyclisieren. Die vorgeschlagenen Strukturen für die aus (*2'a*) und (*2''a*) erhaltenen Aziridine wurden durch Übereinstimmung ihrer IR-, 1H -NMR- und Massenspektren mit denen authentischer Proben^[1, 2] gesichert.

Es sei angemerkt, daß beim Behandeln der Polyolefine (*1''*) und (*1'''*)^[6] mit einem konventionellen Reagens (z. B. BrN_3 in CH_3NO_2/CH_2Cl_2) in Abwesenheit von Wasser (Bedingungen nach Hassner für Monoolefine^[7]) niedrige Ausbeuten an α -Azido- β -brom-Derivaten erhalten wurden und die Reaktion an der endnahen Doppelbindung kaum mehr bevorzugt eintrat^[8].

Um die hohe Selektivität unseres neuen Reagens für die endnahe Doppelbindung – im Gegensatz zur geringen Regioselektivität von BrN_3 – zu erklären, nehmen wir an, daß im verwendeten „heterogenen, stark polaren Medium (DME/ H_2O) die verknüelten Polyolefine selektiv ihre terminale Doppelbindung dem Angriff des ausgiebig solvatisierten Bromonium-Ions darbieten“^[9].

Zur Illustration der Möglichkeiten unseres neuen Reagens sei an die zweistufige Synthese des Epiminofernats (*3''a*) erinnert, die in 48% Gesamtausbeute verläuft. Durch die bekannte fünfstufige Synthese erhält man die Verbindung dagegen nur in 15% Gesamtausbeute^[2].

Eingegangen am 27. Dezember 1973,
ergänzt am 11. Februar 1974 [Z 997 b]

[1] E. J. Corey, P. R. Ortiz de Montellano, K. Lin u. P. D. G. Dean, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2797 (1967).

[2] L. M. Riddiford, A. M. Ajami, E. J. Corey, H. Yamamoto u. J. E. Anderson, J. Amer. Chem. Soc. 93, 1816 (1971).

[3] D. Van Ende u. A. Krief, Angew. Chem. 86, 311 (1974); Angew. Chem. internat. Edit. 13, Nr. 4 (1974).

[4] Außerdem wurde eine Mischung sämtlicher möglicher Diazido-dibrom-Derivate (11% Ausbeute) erhalten, deren Strukturen durch IR-, 1H -NMR- und Massenspektren bestätigt wurden.

[5] Arbeitsvorschrift siehe [3].

[6] Dieses Reagens ergab mit Geranylacetat 7-Azido-6-brom-geranylacetat in 30% Ausbeute; das Regioisomere entstand nicht.

[7] A. Hassner, Accounts Chem. Res. 4, 9 (1971).

[8] Nicht-regioselektive Einführung von JN_3 in Squalen siehe L. Avruch u. A. C. Oehlschlager, Synthesis 1973, 622.

[9] E. E. Van Tamelen u. K. B. Sharpless, Tetrahedron Lett. 1967, 2655.