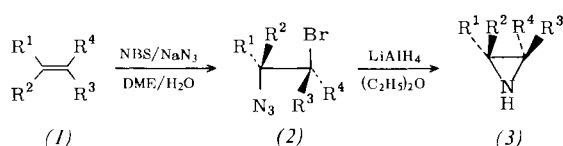


# Ein neues Reagens für die stereospezifische Synthese von Aziridinen aus Monoolefinen

Von D. Van Ende und Alain Krief<sup>[\*]</sup>

Das zunehmende biologische und chemische Interesse an Polyenen mit endständigem Aziridinring<sup>[1]</sup> veranlaßte uns, eine allgemeine Methode zu entwickeln, die speziell die regiospezifische<sup>[2]</sup> Einschlebung 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  $\alpha$ -Azido- $\beta$ -brom-Verbindungen (2) (Tabelle 1) erhielten wir durch Zusatz eines neuen Reagens<sup>[4]</sup> – dargestellt

Tabelle 1. Dargestellte  $\alpha$ -Azido- $\beta$ -brom-Derivate (2).

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

in situ aus *N*-Bromsuccinimid (NBS) und NaN<sub>3</sub> – zu einer Suspension des Olefins in Dimethoxyäthan (DME)/H<sub>2</sub>O (s. Arbeitsvorschrift). Wir fanden, daß sich das Reagens, anders als Hassners Bromazid<sup>[5]</sup>, in situ in Gegenwart des Olefins darstellen läßt und in wäßrigem Medium ohne nennenswerte Hydrolyse angewendet werden kann<sup>[6]</sup>. Mit diesem Reagens können Br/N<sub>3</sub>-Einheiten directiospezifisch<sup>[2, 7]</sup> 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<sup>[8]</sup>; 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/N<sub>3</sub> 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  $\alpha$ -Azido- $\beta$ -brom-Verbindungen (2) in Gegenwart von LiAlH<sub>4</sub><sup>[9]</sup> erhalten. Diese Reaktion verläuft stereospezifisch.

(7-Azido-6-brom-3,7-dimethyloctyl)acetat (2a)<sup>[10]</sup>

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)  $\beta$ -Ci-

tronellylacetat (1a) in 16 ml Dimethoxyäthan (DME) und einer Lösung von 812 mg (12.5 mmol) NaN<sub>3</sub> 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<sup>[10, 11]</sup> 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/N<sub>3</sub> 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 <sup>1</sup>H-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 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von (2c) und (2d) mit dem Spektrum der bekannten 30/70-(2c)/(2d)-Mischung geprüft.

[9] Reaktionsbedingungen: 50facher Überschuß von LiAlH<sub>4</sub> in Äther, Reinigung des Rohprodukts durch Chromatographie (SiO<sub>2</sub> Merck, 2 mm, Methanol/Äther), Extraktion von (3) mit Methanol.

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

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

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

Von D. Van Ende und Alain Krief<sup>[\*]</sup>

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

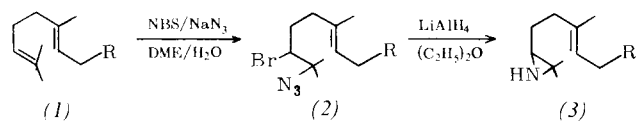
[\*] Dipl.-Chem. D. Van Ende und Prof. Dr. A. Krief [\*\*]  
Département de Chimie, Facultés Universitaires de Namur  
61, rue de Bruxelles, B-5000 Namur (Belgien)

[\*\*] Vom CNRS (Frankreich) beurlaubt.

[\*] 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)

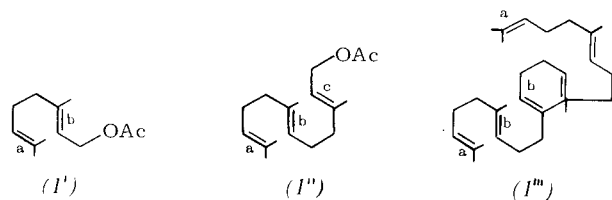
[\*\*] Vom CNRS (Frankreich) beurlaubt.

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  $\alpha$ -Azido- $\beta$ -brom-Derivate (*2*) (Tabelle 1) hat sich *N*-Bromsuccinimid (NBS) in einer Suspension des Polyolefins in Dimethoxyäthan (DME)/H<sub>2</sub>O in Gegenwart von NaN<sub>3</sub> besonders bewährt. Diese Reaktionsbedingungen wurden für Monoolefine optimiert<sup>[3]</sup>.

Tabelle 1. Dargestellte  $\alpha$ -Azido- $\beta$ -brom-Verbindungen (*2*) und Aziridine (*3*).

| ( <i>1</i> )    | Ausgangsstoff<br>zurück-<br>gewonnen<br>[%] | ( <i>2</i> )<br>Ausb. [%] [a]                             | ( <i>3</i> )<br>Ausb. [%] [b]              |
|-----------------|---|---|--|
| ( <i>1'</i> )   | 10  | ( <i>2'a</i> ) 70<br>( <i>2'b</i> ) 0                     | ( <i>3'a</i> ) 60                          |
| ( <i>1''</i> )  | 20  | ( <i>2'a</i> ) 60<br>( <i>2'b</i> ) 3<br>( <i>2'c</i> ) 0 | ( <i>3'a</i> ) 75                          |
| ( <i>1'''</i> ) | 30  | ( <i>2'''a</i> ) 24<br>( <i>2'''b</i> ) 4,5<br>[4]        | ( <i>3'''a</i> ) 75<br>( <i>3'''b</i> ) 75 |

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

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

Zur Strukturzuordnung und zur Bestimmung der Regioisomeren-Reinheit der Verbindungen (*2*) dienten <sup>1</sup>H-NMR-Spektren und Massenspektren. Alle beschriebenen  $\alpha$ -Azido- $\beta$ -brom-Derivate (*2*) ließen sich mit LiAlH<sub>4</sub> in annehmbaren Ausbeuten zu den Aziridinen (*3*)<sup>[5]</sup> cyclisieren. Die vorgeschlagenen Strukturen für die aus (*2'a*) und (*2''a*) erhaltenen Aziridine wurden durch Übereinstimmung ihrer IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren mit denen authentischer Proben<sup>[1, 2]</sup> gesichert.

Es sei angemerkt, daß beim Behandeln der Polyolefine (*1'*) und (*1'''*)<sup>[6]</sup> mit einem konventionellen Reagens (z. B. BrN<sub>3</sub> in CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in Abwesenheit von Wasser (Bedingungen nach Hassner für Monoolefine<sup>[7]</sup>) niedrige Ausbeuten an  $\alpha$ -Azido- $\beta$ -brom-Derivaten erhalten wurden und die Reaktion an der endnahen Doppelbindung kaum mehr bevorzugt eintrat<sup>[8]</sup>.

Um die hohe Selektivität unseres neuen Reagens für die endnahe Doppelbindung – im Gegensatz zur geringen Regioselektivität von BrN<sub>3</sub> – zu erklären, nehmen wir an, daß im verwendeten „heterogenen, stark polaren Medium (DME/H<sub>2</sub>O) die verkäuelten Polyolefine selektiv ihre terminale Doppelbindung dem Angriff des ausgiebig solvatisierten Bromonium-Ions darbieten“<sup>[9]</sup>.

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

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

[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-, <sup>1</sup>H-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<sub>3</sub> in Squalen siehe L. Arruch u. A. C. Ochslager, Synthesis 1973, 622.

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