

Chirale Aziridine – Herstellung und stereoselektive Transformationen

David Tanner*

Die Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen nimmt innerhalb der Organischen Chemie einen weiten Raum ein. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Nutzung natürlich vorkommender Ausgangsmaterialien und auf der Entwicklung von Methoden zur enantioselektiven Umsetzung achiraler Substrate. Chirale Aziridine sind in diesem Zusammenhang eine attraktive Verbindungsklasse, da sie über eine Vielzahl von Verfahren enantiomerenrein oder in hohen Enantiomerenüberschüssen verfügbar sind und zudem auf verschiedenste Weise in der asymmetrischen Synthese genutzt werden können. Die

Chemie der Aziridine wird durch ringöffnende Reaktionen bestimmt, deren Triebkraft in der Aufhebung von Ringspannung liegt. Durch geeignete Wahl der Substituenten an Stickstoff- und Kohlenstoffatomen gelingt es, in ringöffnenden Reaktionen mit unterschiedlichsten Nucleophilen einschließlich metallorganischen Verbindungen exzellente Stereo- und Regiokontrolle zu erzielen. Dadurch werden chirale Aziridine zu wertvollen *Substraten* für die Synthese wichtiger biologisch aktiver Verbindungen, z.B. Alkaloiden, Aminosäuren und β -Lactam-Antibiotika. Diastereoselektive Synthesen unter Substratkontrolle

sind möglich, wenn Aziridine als abspaltbare chirale *Auxiliare* eingesetzt werden. Nach Metallierung am Ringkohlenstoffatom können Aziridine auch als chirale *Reagentien* in der asymmetrischen Synthese benutzt werden. Da chirale Bisaziridine auch als *Liganden* für Übergangsmetalle wirken können, rücken Anwendungen in dem herausfordernden Gebiet der enantioselektiven Katalyse ins Blickfeld.

Der Ausschluß dreigliedriger Carbocyclen und Heterocyclen aus dem Werkzeugkasten des organischen Chemikers erscheint heutzutage unvorstellbar^[1].

1. Einleitung

Aziridine **1** sind gesättigte dreigliedrige Heterocyclen mit einem Stickstoffatom. Diese Verbindungsklasse geht auf das Jahr

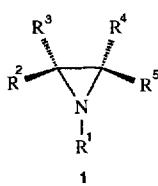
1888 zurück, in dem Gabriel (unabsichtlich) den Grundkörper darstellte^[2].

So wie auch andere dreigliedrige Ringe, z.B. Cyclopropane und Epoxide, sind Aziridine gespannt^[3]. Diese Ringspannung macht sie ringöffnenden Reaktionen zugänglich, die ihre Chemie bestimmen. Aziridine sind nützliche Synthesebausteine, die zweifelsohne einen herausragenden Platz in dem bereits erwähnten „Werkzeugkasten“ des Organikers verdienen.

In Anbetracht der langen Tradition der Aziridinchemie überrascht die umfangreiche Literatur zu diesem Thema nicht. Für den interessierten Leser, der eine allgemeine Einführung sucht, stehen einige sehr gute Quellen zur Verfügung^[4]. Die vorliegende Übersicht zu chiralen Aziridinen will auch eher beispielhaft denn vollständig sein, und die Auswahl des Materials spiegelt eindeutig die eigenen Interessen und eine Wertung des Autors wider. Wenn auch nicht ausschließlich, so werden doch überwie-

[*] Dr. D. Tanner

Fachbereich Organische Chemie der Universität
Postfach 531, S-751 21 Uppsala (Schweden)
Telefax: Int. +46/1850-8542



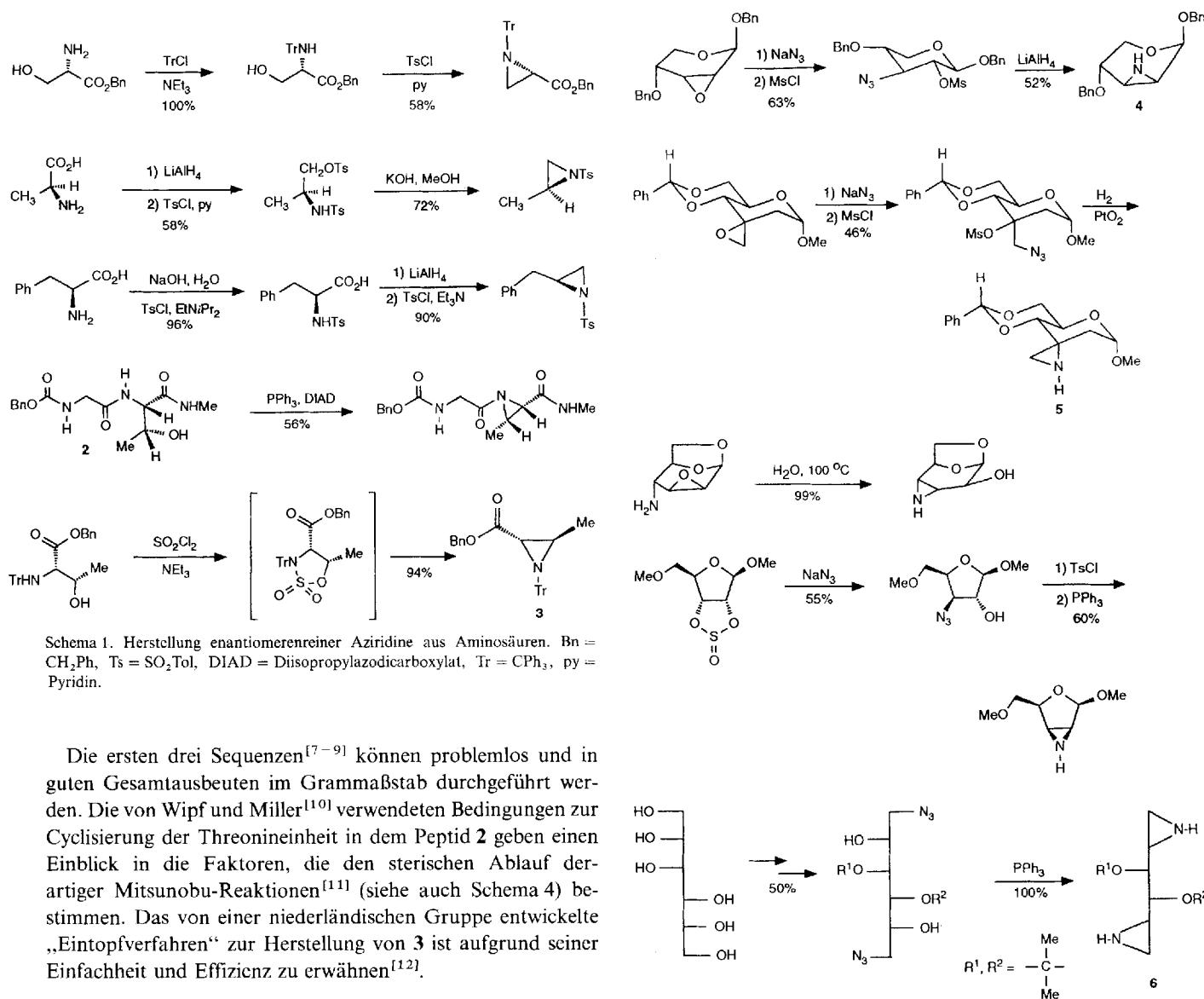
gend nicht-racemische Aziridine behandelt, in der Absicht, ihr großes Potential und ihre Nützlichkeit als chirale *Substrate*, *Auxiliare*, *Reagentien* und *Liganden* in der stereoselektiven Synthese aufzuzeigen.

2. Herstellung chiraler, nicht-racemischer Aziridine

Das bestehende Ensemble von Synthesewegen zu chiralen, nicht-racemischen Aziridinen basiert zumeist entweder auf der Verfügbarkeit enantiomerenreiner Ausgangsmaterialien aus natürlichen Quellen (Aminosäuren, Kohlenhydrate, Hydroxysäuren) oder aber auf asymmetrischen Umsetzungen von C-C- oder C-N-Doppelbindungen^[5]. Diese beiden allgemeinen Zugänge werden im Folgenden diskutiert. Daneben werden aber auch einige neuere Methoden zur effizienten Enantiomerentrennung sowie enzymatische Umsetzungen betrachtet.

2.1. Herstellung aus Aminosäuren

Da der Ringschluß von 1,2-Aminoalkoholen oder geeigneten Derivaten davon einen einfachen und in der Regel effizienten Zugang zu Aziridinen bietet^[6], überrascht die vielfache Nutzung von Aminosäuren als chirale Ausgangsverbindungen nicht. Einige representative Beispiele sind in Schema 1 dargestellt.



Die ersten drei Sequenzen^[7–9] können problemlos und in guten Gesamtausbeuten im Grammaßstab durchgeführt werden. Die von Wipf und Miller^[10] verwendeten Bedingungen zur Cyclisierung der Threonineinheit in dem Peptid **2** geben einen Einblick in die Faktoren, die den sterischen Ablauf derartiger Mitsunobu-Reaktionen^[11] (siehe auch Schema 4) bestimmen. Das von einer niederländischen Gruppe entwickelte „Eintopfverfahren“ zur Herstellung von **3** ist aufgrund seiner Einfachheit und Effizienz zu erwähnen^[12].

2.2. Herstellung aus Kohlenhydraten

Durch Ausnutzen sterischer, stereoelektronischer und konformativer Effekte ist eine regio- und stereoselektive Manipulation der vielen Hydroxygruppen in Kohlenhydraten möglich^[13]. Zuckerderivate sind daher attraktive Ausgangs-

Schema 2. Herstellung enantiomerer Aziridine aus Kohlenhydraten. Ms = SO_2Me .

verbindungen für eine ganze Anzahl von Syntheseoperationen, u.a. zur Herstellung von Aziridinen. Schema 2 zeigt nur einige der vielen Möglichkeiten^[14–18].

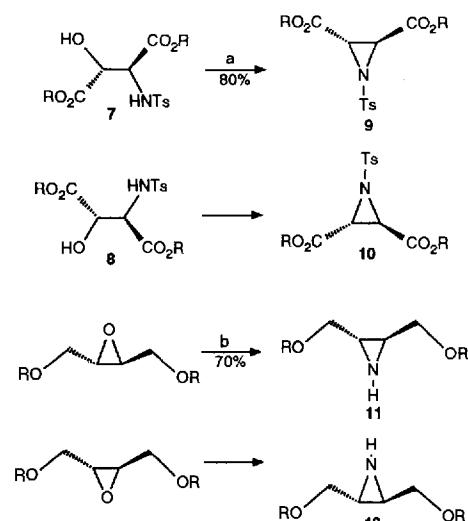


David Tanner, 1955 in Inverness, Schottland, geboren, studierte Chemie an der Universität von Edinburgh (B. Sc. 1977) und in Göteborg, Schweden, wo er 1981 bei O. Wennerström promovierte. Nach einem einjährigen Postdoc-Aufenthalt bei K. C. Nicolaou an der Universität von Pennsylvania kehrte er 1983 nach Göteborg zurück, um selbstständig zu forschen; 1986 wurde er an der Technischen Universität Chalmers „Dozent“. 1988 wurde er Lecturer an der Universität von Uppsala, wo er derzeit auch eine „personal research position“ für organische Synthese hat, die ihm vom Schwedischen Forschungsrat für Naturwissenschaften verliehen wurde.

Wie auch bei den Aminosäuren liegt der wesentliche Nachteil der Nutzung von Kohlenhydraten als Ausgangsverbindungen darin, daß üblicherweise von einer bestimmten Verbindung nur eines der beiden Enantiomere problemlos und preiswert erhältlich ist. Die ungewöhnliche Regiochemie der nachfolgenden Ringöffnung^[14] des Aziridins **4** wird in Abschnitt 4.2 diskutiert. Spiroaziridine wie **5**^[15] sind besonders nützliche Zwischenprodukte zur Herstellung bedeutender kettenverzweigter Aminozucker (Abschnitt 5.2). Die chiralen Bisaziridine **6**^[18] ermöglichen einen eleganten Zugang zu α -Aminosäuren und -aldehyden (Abschnitt 5.3). Zum Ringschluß von Azidozuckern zu Aziridinen mit Hilfe von Organophosphor-Reagentien findet man weitere Literatur^[19–21].

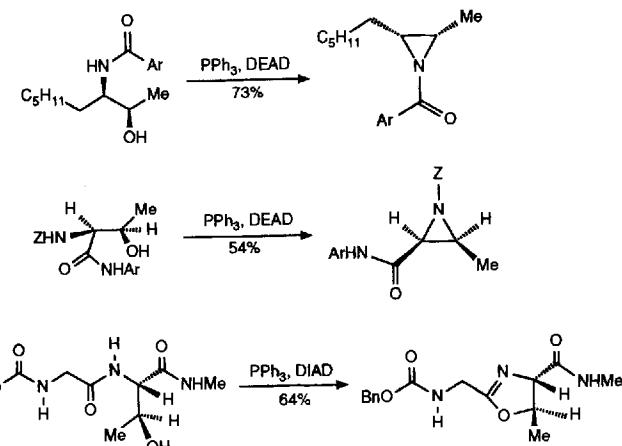
2.3. Herstellung aus Hydroxysäuren

Weinsäure ist fraglos die dem organischen Chemiker vertraute aller Hydroxysäuren. Ihre Derivate sind nicht nur von großer historischer Bedeutung^[22], sondern sie ermöglichen auch den Zugang zu einer beeindruckenden Zahl enantiomerenreiner Synthesebausteine^[23]. Sie bieten darüber hinaus die chirale Umgebung in der asymmetrischen Sharpless-Epoxidierung, die im nächsten Abschnitt behandelt wird. Beide Enantiomere der Weinsäure sind leicht verfügbar und können in die enantiomerenreinen Aziridine **9** und **10**^[24] sowie **11** und **12**^[25] überführt werden (Schema 3). Einige Anwendungen dieser C_2 -symmetrischen Verbindungen in der asymmetrischen Synthese werden in den Abschnitten 4.4 und 6 vorgestellt.



Schema 3. Herstellung C_2 -symmetrischer Aziridine aus Weinsäure. a) PPh_3 , Diethylazodicarboxylat (DEAD); b) 1. NaN_3 , 2. MsCl , 3. LiAlH_4 . R = Et, CH_2Ph . 7 und der Vorläufer von 11 sind aus (+)-Weinsäure, 8 und der Vorläufer von 12 aus (−)-Weinsäure erhältlich.

Die zum Ringschluß der Hydroxysulfonamide **7** und **8** benutzten Mitsunobu-artigen Reaktionen^[26] sind stereospezifisch und verlaufen unter Inversion am OH-tragenden Kohlenstoffzentrum. Die Ergebnisse der verwandten, in Schema 4 gezeigten Umsetzungen können mit dem der Cyclisierung von **2** verglichen^[27, 28] und ihm gegenübergestellt^[10] werden (siehe Schema 1).

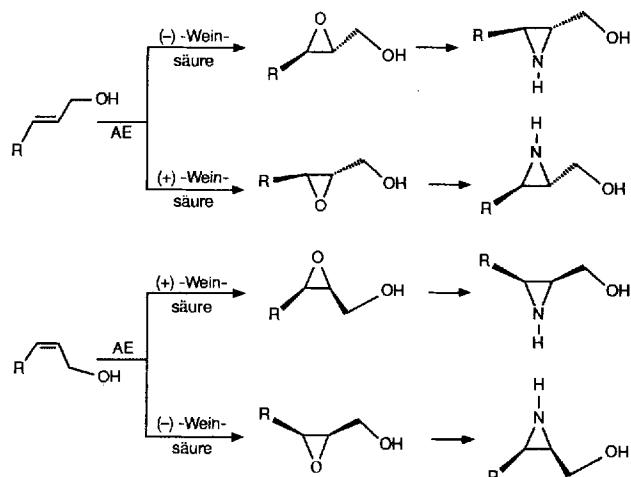


Schema 4. Einige stereospezifische intramolekulare Mitsunobu-Reaktionen. Ar = Aryl, Z = Benzyloxycarbonyl.

2.4. Herstellung aus Alkenen über chirale Epoxide und 1,2-Diole

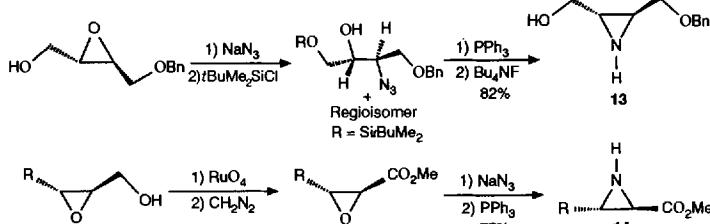
Wie bereits in den Schemata 2 und 3 betont, liegt in der Ringöffnung von Epoxiden durch Stickstoffnucleophile und der anschließenden Cyclisierung des gewonnenen 1,2-Aminoalkohols ein reizvoller Zugang zu Aziridinen. Obwohl Epoxide bereits seit langem als vielseitige Synthesebausteine betrachtet wurden und sich einer weitgefächerten Anwendung in der Synthese erfreuten^[29], wurde ihr Potential in den achtziger Jahren durch die asymmetrische Epoxidierung (AE) von Allylalkoholen nach Sharpless drastisch erweitert^[30]. Diese Epoxidierung wird durch ein Titan(IV)-alkoxid und *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart eines Weinsäureesters vermittelt. Wie Schema 5 lehrt, liefert diese katalytische asymmetrische Synthese einen allgemeinen Zugang zu allen möglichen Stereoisomeren eines bestimmten Hydroxymethylaziridins („,2,3-Aziridinoalkohols“).

Einer der vielen mit der Sharpless-Epoxidierung verbundenen Vorteile liegt darin, daß aus *einer* Ausgangsverbindung *beide* Enantiomere des Produkts problemlos zugänglich sind. Das Azid-Ion ist häufig, wie bereits erwähnt, ein exzellentes Nucleophil zur Ringöffnung von Epoxiden, und die resultierenden



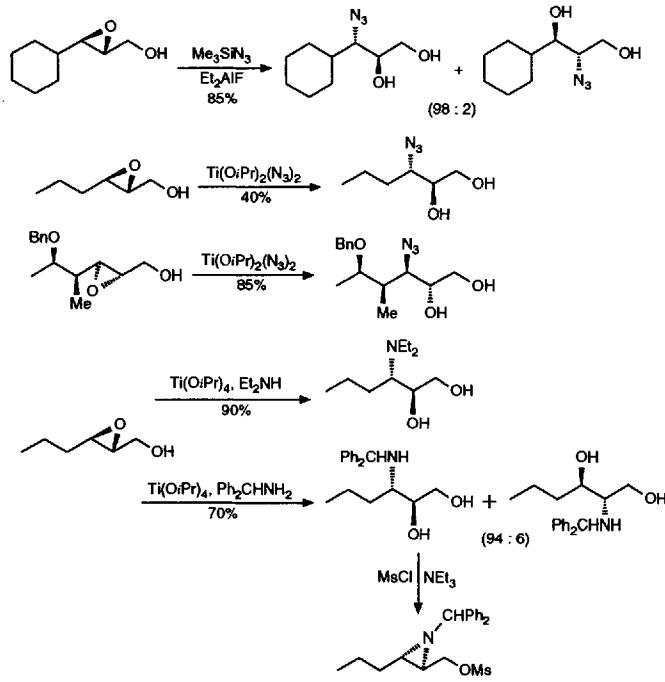
Schema 5. Allgemeiner Zugang zu chiralen 2,3-Aziridinoalkoholen über die asymmetrische Epoxidierung (AE) nach Sharpless.

Azidoalkohole können in Aziridine überführt werden. Dabei verläuft die gesamte Transformation vom Epoxid zum Aziridin stereospezifisch unter Inversion an beiden Kohlenstoffatomen des ursprünglichen Epoxids. Einige Beispiele sind in Schema 6 gezeigt^[31, 32]. Aziridinoalkohole und -ester, wie **13** bzw. **14**, sind äußerst nützliche chirale Zwischenprodukte (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

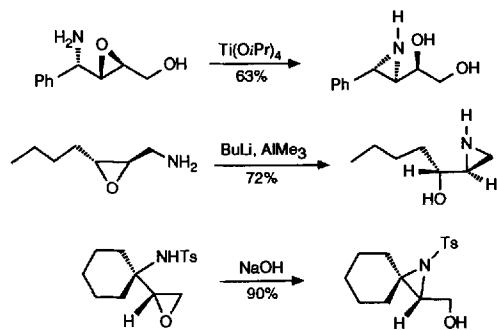


Schema 6. Herstellung chiraler, nicht-racemischer Aziridinoalkohole und -ester über Epoxide, die durch Sharpless-Epoxidierung zugänglich sind.

In der Regel bleibt die fehlende Regioselektivität der in Schema 6 gezeigten Ringöffnungen ohne Folgen, da beide Regioisomere eines bestimmten Azidoalkohols letztlich zum gleichen Aziridin führen. Allerdings erfordert die Reaktionssequenz im Fall der Epoxyalkohole ein vorübergehendes Schützen der primären Hydroxygruppe. Eine Regioselektivität bei der Ringöffnung durch Azide^[33–35] sowie durch sekundäre^[36] und primäre^[37] Amine kann mit Aluminium- oder Titanverbindungen erreicht werden. Die Produkte der Umsetzungen mit primären Aminen sind in Aziridine überführt worden (Schema 7)^[38]. Daneben ist eine gute bis exzellente Regioselektivität sowohl bei der C3-Ringöffnung von 2,3-Epoxyäuren und -amiden durch Amine^[39] als auch bei der C2-Ringöffnung von 2,3-Epoxyestern durch Azide^[40] beobachtet worden.



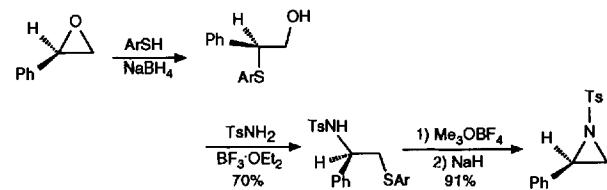
Schema 7. Regioselektive Ringöffnung von Epoxyalkoholen.



Schema 8. Chirale Aziridine durch Payne-Umlagerung von Aminoepoxiden.

Eine nützliche Strategie in der Chemie der Epoxyalkohole liegt in der Anwendung der Payne-Umlagerung^[41]. Wie aus Schema 8 ersichtlich, können sich Aminoepoxide in Gegenwart von Titan-^[42] oder Aluminiumkomplexen^[43] analog verhalten. Den gleichen Umlagerungstyp durchlaufen *N*-Tosylaminoepoxide bereits nach Behandlung mit Base (Schema 8)^[44].

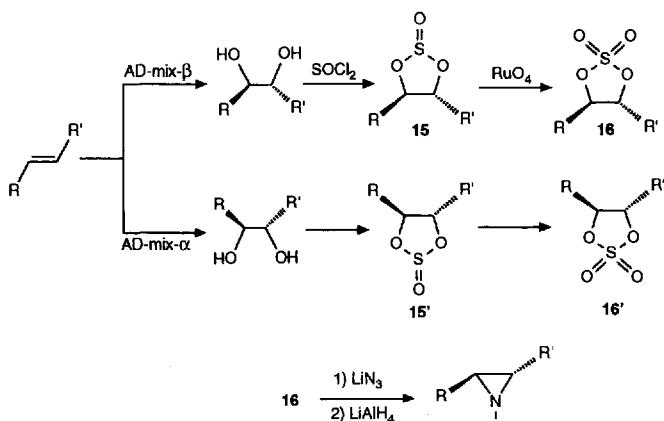
Die in den Schemata 6–8 skizzierten Transformationen von Epoxiden in Aziridine verlaufen alle unter Inversion der Konfiguration. Demgegenüber wurde kürzlich eine interessante Methode zur Überführung terminaler Epoxide in die entsprechenden *N*-Tosylaziridine unter Netto-Retention eingeführt (Schema 9)^[45]. Diese Anwendung von Schwefelchemie ergänzt die



Schema 9. Überführung eines terminalen Epoxids in ein *N*-Tosylaziridin unter Retention der Konfiguration.

unter Netto-Inversion verlaufenden Methoden gut und ermöglicht somit die Herstellung beider Enantiomere eines bestimmten terminalen Aziridins aus einem einzigen chiralen Epoxid.

Die Sharpless-Epoxidierung ist ein schönes Beispiel katalysierter asymmetrischer Synthese, doch liegt ihre wesentliche Einschränkung darin, daß das Substrat eine allylische Hydroxygruppe enthalten muß. Chirale terminale Epoxide, so wie die in Schema 9 gezeigten, sind nicht direkt durch AE-Methoden erhältlich. Die direkte asymmetrische Epoxidierung „nicht-funktionalisierter“ Olefine bleibt nach wie vor eine große Herausforderung^[46]. Immerhin haben Sharpless et al. mit den cyclischen Sulfaten chiraler 1,2-Diole eine sehr reizvolle indirekte Lösung dieses Problems zur Verfügung gestellt. Derartige Verbindungen sind heutzutage über die in Schema 10 gezeigte Osmium-katalysierte asymmetrische Dihydroxylierung (AD)^[47] leicht in enantiomerenreiner (oder stark enantiomerenangereicherter) Form erhältlich. Die chiralen Liganden im AD-mix-Reagens stammen von Hydrochinidin und Hydrochinin ab. Die cyclischen Sulfate **16** übertreffen oftmals die korrespondierenden Epoxide hinsichtlich ihrer Reaktivität („wie Epoxide, nur reaktiver“^[48]). Aus diesen Zwischenstufen sind Aziridine problemlos zu gewinnen^[49]. Auch die cyclischen Sulfite **15** können zur Bildung von Aziridinen verwendet werden^[50].



Schema 10. Asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless et al. als ein Weg zu chiralen, nicht-racemischen Aziridinen. Mit AD-mix- α und AD-mix- β werden die Reagensgemische für die ADs bezeichnet.

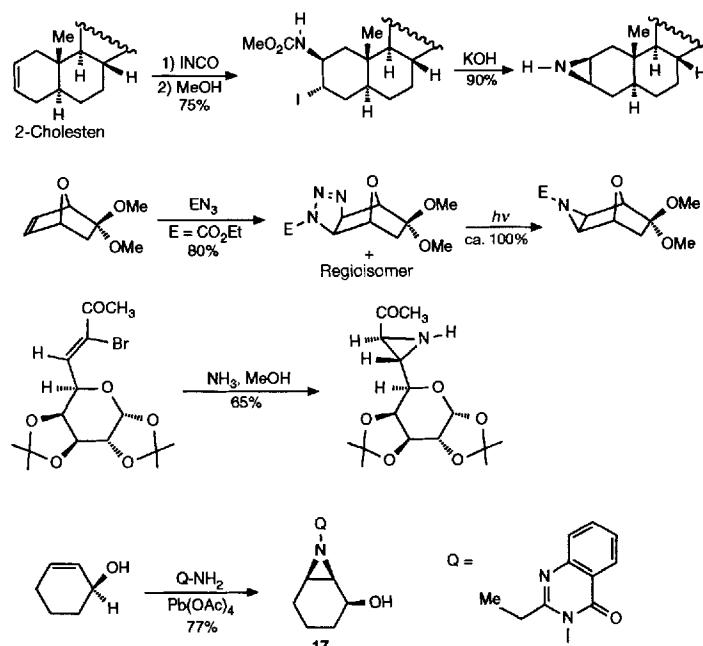
Die beiden in den AD-mix-Formulierungen benutzten Ligandenklassen sind zwar keine Enantiomere, verhalten sich aber im Endeffekt so, als ob. Daher gestattet das Verfahren einen gleichermaßen einfachen Zugang zu beiden Enantiomeren eines bestimmten 1,2-Diols aus demselben Olefin. In Zusammenhang mit der AD sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß Osmium auch die stereospezifische Oxyaminierung von Olefinen vermittelt und somit eine weitere stereospezifische Herstellung von Aziridinen eröffnet^[51]. Allerdings wurde bisher noch keine enantioselektive Variante dieser Reaktion veröffentlicht.

2.5. Andere asymmetrische Transformationen von C-C-Doppelbindungen

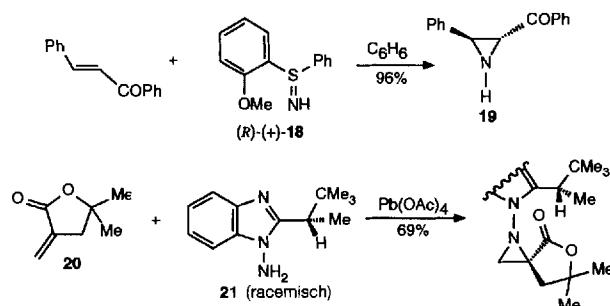
Einige der etablierten Methoden^[5] zur Herstellung von Aziridinen aus Olefinen sind: 1) Addition von IN_3 oder INCO und anschließender reduktiver oder hydrolytischer Ringschluß; 2) 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden, gefolgt von Zersetzung des intermediären Triazols; 3) Addition eines primären Amins an ein in der 2-Position geeignet substituiertes Acrylsäurederivat oder Michael-Addition eines Stickstoffnucleophils mit anschließender Verdrängung einer Abgangsgruppe am Stickstoffatom; 4) direkte Addition eines Nitrens. Man kann diese allgemeinen Methoden zur Aziridinbildung heranziehen, um beispielhaft die „Hierarchie“ der asymmetrischen Synthese aufzuzeigen, die von Substrat- über Reagenskontrolle bis hin zur enantioselektiven Katalyse reicht.

Einige Beispiele zur Substratkontrolle sind in Schema 11 zusammengestellt^[52–55]. Wenn auch das zur Darstellung von **17** verwendete Material racemisch war^[55], so ist doch auch enantiomerenreines 2-Cyclohexen-1-ol erhältlich^[56]. Gute bis hervorragende Diastereoselektivitäten bei den Additionen von Nitrenen an chirale Enoate sind von der Gruppe um Dreiding beschrieben worden^[57].

In Schema 12 werden zwei Beispiele von Reagenskontrolle vorgestellt. Während das chirale Sulfimidagens **18** das Aziridin **19** nur in mäßiger Enantioselektivität (30% ee) liefert^[58], so ist die asymmetrische Induktion bei der Nitrenaddition an das Al-



Schema 11. Substratkontrollierte asymmetrische Synthesen von Aziridinen.

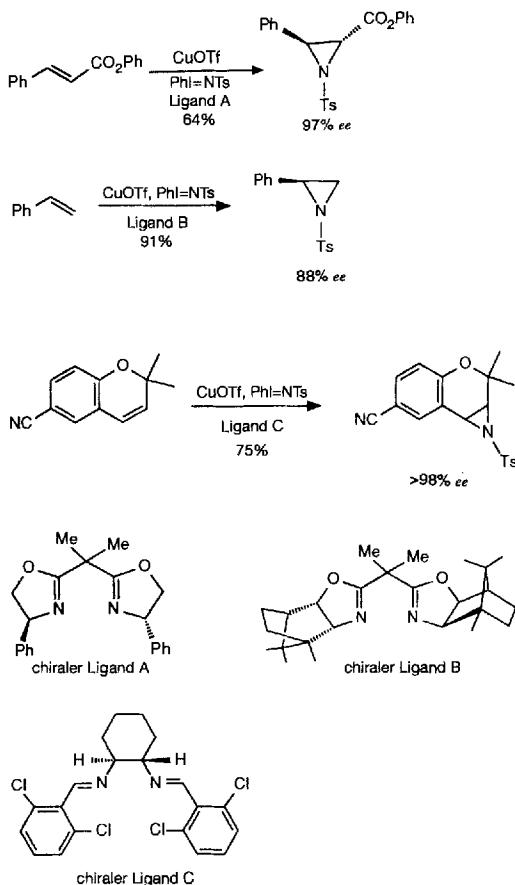


Schema 12. Reagenskontrollierte asymmetrische Synthesen von Aziridinen.

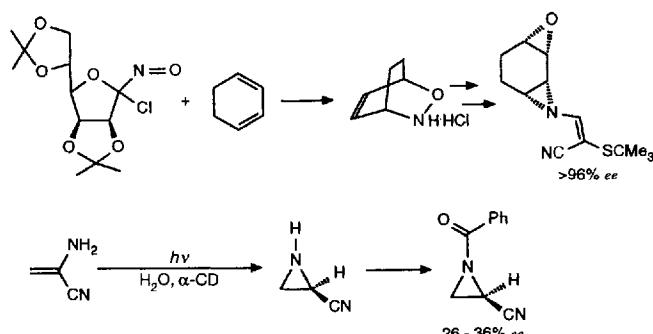
ken **20** vollständig^[59, 60]. Das Reagens **21** ist bislang noch nicht in enantiomerenreiner Form dargestellt worden, doch ist eine gewisse asymmetrische Induktion für eine interessante Variante dieser Reaktion beansprucht worden^[61]. Dort hat man Bleitetra-(S)-2-methylbutanoat als optisch aktives Oxidationsmittel eingesetzt.

In der bereits erwähnten „Hierarchie“ der asymmetrischen Synthese rangiert die enantioselektive Katalyse an der Spitze. Zwei Beispiele (die AE und AD nach Sharpless, siehe Abschnitt 2.4) sind bereits diskutiert worden, und drei weitere, sehr aufregende Entwicklungen in der katalytischen asymmetrischen Aziridinierung werden in Schema 13 vorgestellt^[62–64]. Thematisch verwandte Untersuchungen zur direkten (nicht-enantioselektiven) Aziridinierung von Alkenen (u.a. Katalyse durch metallierte Porphyrine) sind beschrieben^[65–70].

Dieser Abschnitt schließt mit zwei interessanten, in Schema 14 skizzierten Aziridinierungen. Die hoch dia- und enantioselektive Funktionalisierung^[71] aller vier Kohlenstoffatome der Dieneinheit basiert auf der Verwendung einer von einem Kohlenhydrat abgeleiteten chiralen Hilfsgruppe^[72]. Die enantioselektive Photocyclisierung in Gegenwart von α -Cyclodextrin



Schema 13. Herstellung von Aziridinen durch asymmetrische Katalyse.

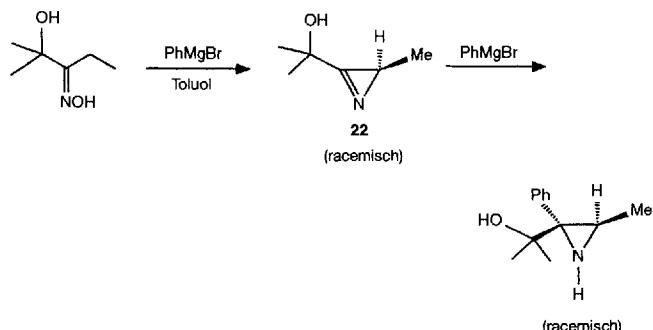


Schema 14. Chirale Aziridine durch eine asymmetrische Cycloaddition unter Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe (oben) und enantioselektive Photocyclisierung (unten).

(α -CD) ist in der präbiotischen Chemie von potentiellem Interesse^[73].

2.6. Asymmetrische Transformationen von C-N-Doppelbindungen

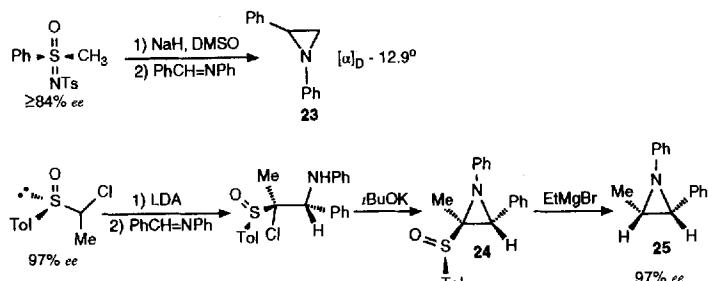
Aziridine sind durch die Umsetzung von α -Hydroxyoximen mit Grignard-Reagentien erhältlich, wobei Azirine als Zwischenprodukte auftreten (Schema 15). Die Ergebnisse einer interessanten Untersuchung zur diastereofacialen Selektivität dieser Reaktion sind mit der Annahme erklärt worden^[74], daß das Grignard-Reagens an die Alkoholfunktion von **22** komplexiert



Schema 15. Diastereofaciale Selektivität bei der Überführung eines Azirins in ein Aziridin.

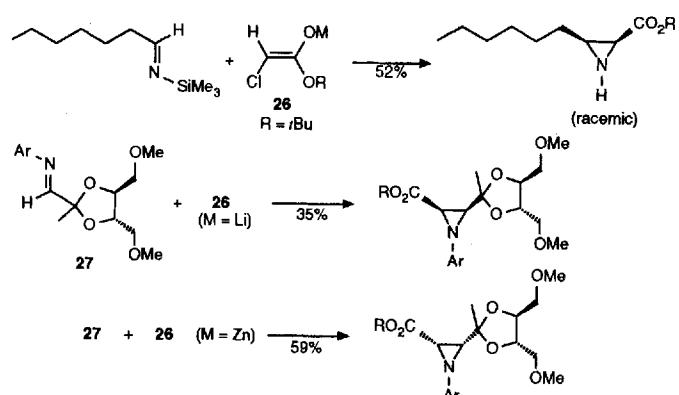
und danach eine intramolekulare Zufuhr des Nucleophils auf der weniger gehinderten Seite der C-N-Doppelbindung erfolgt.

Zwei Beispiele zur Reagenskontrolle werden in Schema 16 vorgestellt. Zuerst findet ein *N*-Tosylsulfoxim als chirales nucleophiles Alkyliden-Übertragungsgens Verwendung^[75]; leider ist die Enantiomerenreinheit des Aziridins **23** nicht bestimmt worden. Das zweite Beispiel zeigt eine sehr effiziente, auf der Chemie chiraler Sulfoxide aufbauende asymmetrische Synthese, die eine stereospezifische Desulfurierung von **24** zu **25** beinhaltet^[76]. Das als Zwischenstufe vorgeschlagene chirale metallierte Aziridin ist ein interessanter Typus einer nucleophilen Verbindung, der ausführlicher in Abschnitt 7 erörtert wird.



Schema 16. Reagenskontrolle bei der asymmetrischen Transformation einer C-N-Doppelbindung. DMSO = Dimethylsulfoxid, LDA = Lithiumdiisopropylamid.

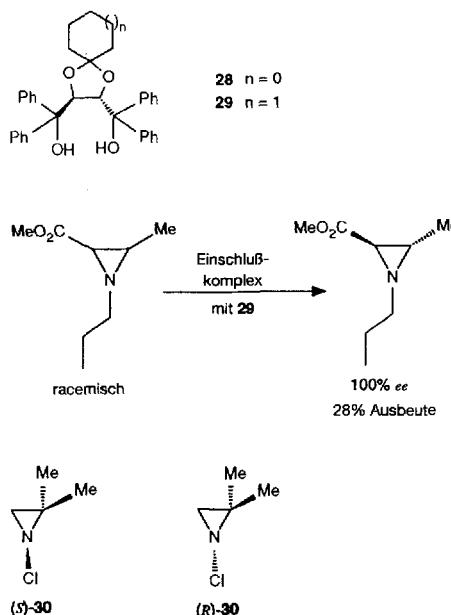
Schema 17 zeigt zwei Analoga der Darzens-Reaktion^[77]. Für die erste Reaktion, die mit hoher Diastereoselektivität verläuft, schlagen die Autoren einen cyclischen Übergangszustand vor,

Schema 17. Synthese chiraler Aziridine über Transformationen, die zu Darzens-Reaktionen analog sind. M in **26**: Li.

um die beobachtete *cis*-Selektivität zu erklären^[78]. Sie wiesen auch darauf hin, daß mit diesem Reaktionstyp die Herstellung nicht-racemischer Aziridine gelingen sollte. Das zweite Beispiel^[79], bei dem eine chirale Hilfsgruppe benutzt wird, liefert den Beweis dafür. Es ist faszinierend, daß allein durch den Wechsel des Metallgegenions des Enolats von Lithium nach Zink vollständige „Stereodivergenz“ möglich ist!

2.7. Chirale Aziridine über Racematspaltungen

Frühe Bemühungen um eine direkte Enantiomerentrennung chiraler Aziridine waren nicht vielversprechend^[80]. Dennoch haben Mori und Toda^[81] kürzlich über eine effiziente Methode berichtet, die auf der Bildung von Einschlußkomplexen zwischen bestimmten Aziridinen und den optisch aktiven Wirtverbindungen **28** und **29** beruht. Mit diesen von Weinsäure abgeleiteten Verbindungen wurden Enantiomererreichheiten von bis zu 100% erzielt (Schema 18).

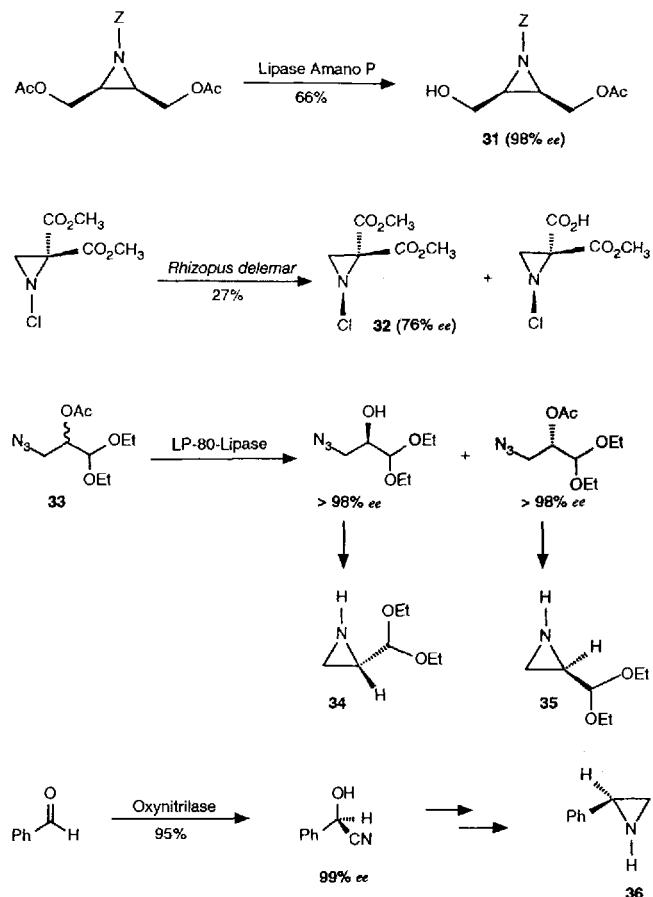


Schema 18. Zwei Methoden zur Racematspaltung von Aziridinen.

Ein bedeutendes Strukturmerkmal von Aziridinen ist die hohe Barriere der pyramidalen Inversion am Stickstoffatom des Rings, wenn dieses an Alkyl-, Aryl- oder insbesondere Heteroatomeinheiten, wie Cl, OR oder NH₂, gebunden ist^[82]. Dann wird die Trennung der Enantiomere (Invertomere), z.B. von 1-Chlor-2,2-dimethylaziridin **30** (Schema 18), durch Komplexbildungsgaschromatographie möglich^[83]. Diese elegante Untersuchung ermöglicht darüber hinaus eine exakte Bestimmung der Inversionsbarriere, die früher aus ¹H-NMR-spektroskopischen Daten abgeschätzt worden war^[84].

2.8. Enzymatische Wege zu chiralen Aziridinen

In den letzten Jahren wurden zunehmend Enzyme in der präparativen Organischen Chemie eingesetzt^[85]. Eine verbreitete Technik ist die enantioselektive Hydrolyse von *meso*-Diestern,



Schema 19. Synthese enantiomerenreiner Aziridine mit Enzymen.

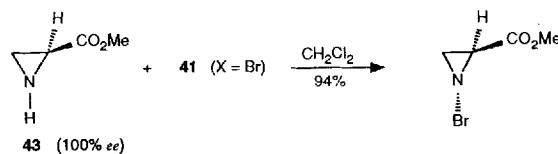
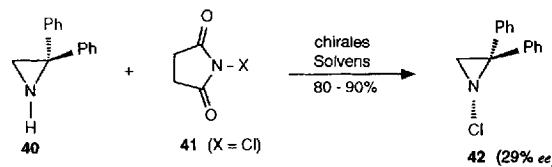
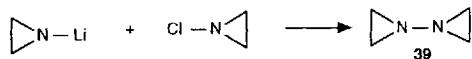
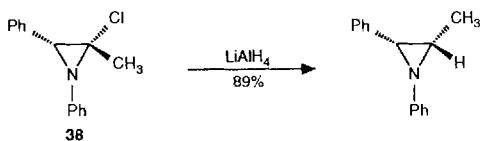
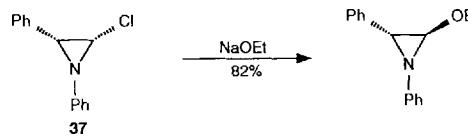
so wie es beispielsweise die zum Aziridin **31** führende Reaktion in Schema 19 zeigt^[86].

Enzyme waren auch bei der Darstellung (über eine selektive Hydrolyse) des Aziridins **32** nützlich^[87], das allein aufgrund der langsamsten Stickstoffinversion chiral ist. Wong et al.^[88] haben die enantiomerenreinen Aziridine **34** und **35** über eine enantioselektive Hydrolyse von **33** hergestellt. Daneben haben Effenberger et al.^[89, 90] die Synthese des optisch reinen Aziridins **36** über eine Sequenz beschrieben, die eine enzymkatalysierte Cyanoacrylatbildung enthält.

3. Stereoselektive Umsetzungen an Ringatomen und in Seitenketten ohne Ringöffnung

In Abschnitt 4 wird gezeigt werden, daß die meisten Reaktionen der Aziridine unter Ringöffnung verlaufen. Dennoch können „nicht-aktivierte“ Aziridine (siehe Abschnitt 4) stereoselektiven Umsetzungen an Ringatomen (Kohlenstoff- oder Stickstoffatome) oder in Seitenketten unterliegen, die den Ring selbst nicht beeinträchtigen. Einige Beispiele sind in den Schemata 20 und 21 zusammengefaßt.

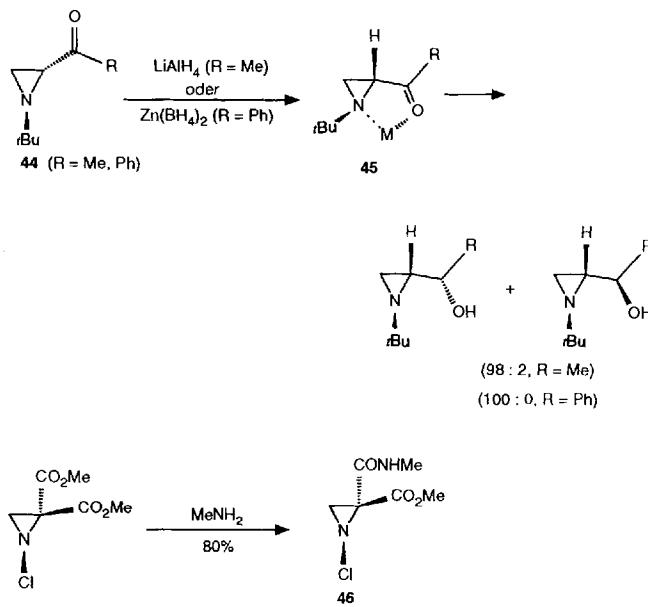
Die ersten Beispiele praktikabler nucleophiler Substitutionen an Kohlenstoffatomen dreigliedriger Ringe wurden von Deyrup und Greenwald geliefert^[91], die gezeigt haben, daß die Produkte der Austauschreaktionen an **37** und **38** unter vollständiger Inversion gebildet wurden. Soweit dem Autor dieser Übersicht



Schema 20. Stereoselektive Umsetzungen an Ringatomen von Aziridinen.

bekannt ist, sind keine nicht-racemischen Derivate des interessanten 1,1'-Diaziridins **39**^[92] beschrieben worden. Während die angestrebte asymmetrische Chlorierung am Stickstoffatom in **40** in Gegenwart eines chiralen Lösungsmittels **42** nur mit mäßiger Enantioselektivität lieferte^[93], war die *N*-Bromierung von optisch reinem **43** völlig stereoselektiv (Schema 20)^[94].

Die in Schema 21 erörterten Reaktionen demonstrieren die Möglichkeit, am Stickstoffatom geeignete substituierte Aziridine



Schema 21. Stereoselektive Umsetzungen an Seitenketten von Aziridinen.

mit starken Nucleophilen, z.B. Metallhydriden, umzusetzen, ohne dabei den Ring zu öffnen^[95, 96]. Sowohl Pierre et al.^[97] als auch Laurent et al.^[98] haben die Ergebnisse der Reduktion von **44** durch LiAlH₄ bzw. Zn(BH₄)₂ mit dem Auftreten des Chelats **45** als Intermediat erklärt. Auch bei der Umsetzung von Aziridinoaldehyden mit Grignard-Reagentien wurde eine mäßige Diastereoselektivität beobachtet^[99]. Die zu **46** führende Aminolyse verläuft vollkommen diastereoselektiv^[100].

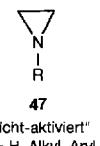
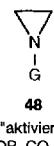
4. Ringöffnende Reaktionen

Als Folge der Ringspannung von Aziridinen und verwandten dreigliedrigen Ringen sind ringöffnende Reaktionen bei diesen vorherrschend. In diesem Zusammenhang können Aziridine je nach Art des Substituenten am Stickstoffatom in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden^[101]. Die zur ersten Gruppe gehörenden, „nicht-aktivierten“

Aziridine **47** enthalten ein basisches Stickstoffatom. Üblicherweise laufen ringöffnende Reaktionen hier nur nach Protonierung, Quaternarisierung oder der Bildung

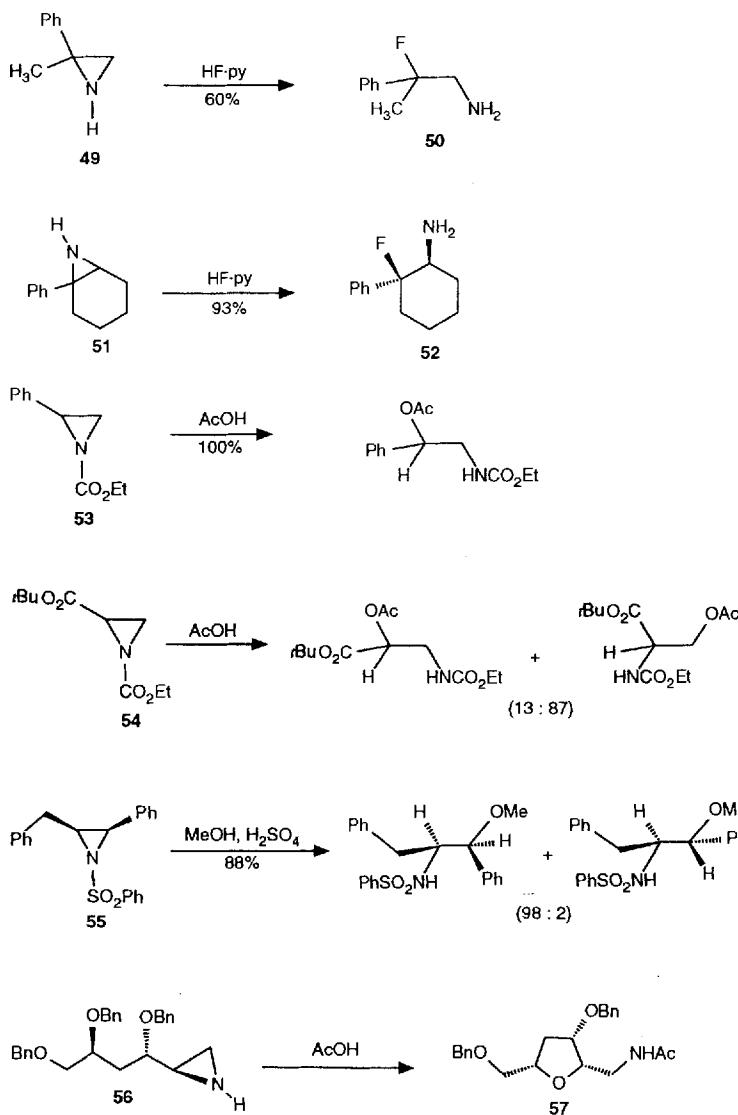
eines Lewis-Säure-Adduks ab. „Aktivierte“ Aziridine **48**, die die zweite Gruppe bilden, enthalten einen Substituenten, der durch Konjugation eine negative Ladung stabilisieren kann, die im Übergangszustand einer durch ein Nucleophil ausgelösten Ringöffnung am Stickstoffatom entsteht. (Es sei an dieser Stelle auch angemerkt, daß das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms in Aziridinen einen im Vergleich zu anderen aliphatischen sekundären Aminen erhöhten s-Charakter aufweist^[102]. Dies führt zu geringerer Basisität und verminderter π -Donor-Fähigkeit.)

Damit Aziridine, aktiviert oder nicht, präparativ nutzbar werden, muß man in erster Linie die Stereo- und Regiochemie der Ringöffnung kontrollieren können. Diese Aspekte der Stereo- und Regioselektivität werden in der nachfolgenden, sich überwiegend mit aktivierten Aziridinen befassenden Diskussion betont.

"nicht-aktiviert"
R = H, Alkyl, Aryl"aktiviert"
G = COR, CO2R, SO2R

4.1. Säurekatalysierte Ringöffnungen

Der detaillierte Mechanismus der säurekatalysierten Ringöffnung von Aziridinen wird seit langem diskutiert^[103]. Sowohl für nicht-aktivierte als auch für aktivierte Aziridine sind einige Beispiele in Schema 22 gezeigt. Wade^[104] erklärte die Bildung von **50** und **52** aus **49** bzw. **51** mit einem S_N1 -Mechanismus (siehe aber Lit.^[105]). Die Acetolyse von **53** und **54** verläuft vermutlich über einen S_N2cA -Reaktionsweg^[106]. Dabei greift die Acetoxygruppe bevorzugt das einen gewissen Carbenium-Ionen-Charakter am besten ausbildende Kohlenstoffatom an. Ein Grenzfall wurde bei der Alkoholyse des *cis*-Aziridins **55** beobachtet^[107], das vollkommen regioselektiv und unter nahezu vollständiger Inversion (Diastereomerenverhältnis 98:2) geöffnet wurde. Die vollständig stereo- und regioselektive Über-



Schema 22. Säurekatalysierte Ringöffnungen von Aziridinen.

führt von **56** in **57** liefert abschließend ein interessantes und ungewöhnliches Beispiel einer Nachbargruppen-Beteiligung von Benzylethern^[108].

4.2. Nucleophile Ringöffnung aktiverter Aziridine

In mechanistischer Hinsicht ist die Situation für die nucleophile Ringöffnung^[109] aktiverter Aziridine klarer als für nicht-aktivierte Verbindungen, so daß einige Verallgemeinerungen gemacht werden können. Man kann davon ausgehen, daß der nucleophile Angriff auf monocyclische Aziridine nach einem S_N2 -artigen Mechanismus unter Inversion verläuft; man erwartet, daß monosubstituierte Aziridine überwiegend oder ausschließlich am Methylenkohlenstoffatom angegriffen werden; in Analogie zu Epoxiden sollten bicyclische Aziridine der Fürst-Plattner-Regel^[110] für *trans*-dixiale Ringöffnungen gehorchen. Schema 23 zeigt einige Beispiele „normaler“ nucleophiler Ringöffnungen.

So findet bei den *cis/trans*-Isomeren **58** und **59** eine reine S_N2 -Reaktion^[111] unter vollständiger Walden-Umkehr statt.

Die monosubstituierten Aziridine **60** und **61** werden ausschließlich von der weniger gehinderten Seite angegriffen^[112–114], und das Zuckeraziridin **62** liefert überwiegend das Reaktionsprodukt einer diaxialen Ringöffnung^[115].

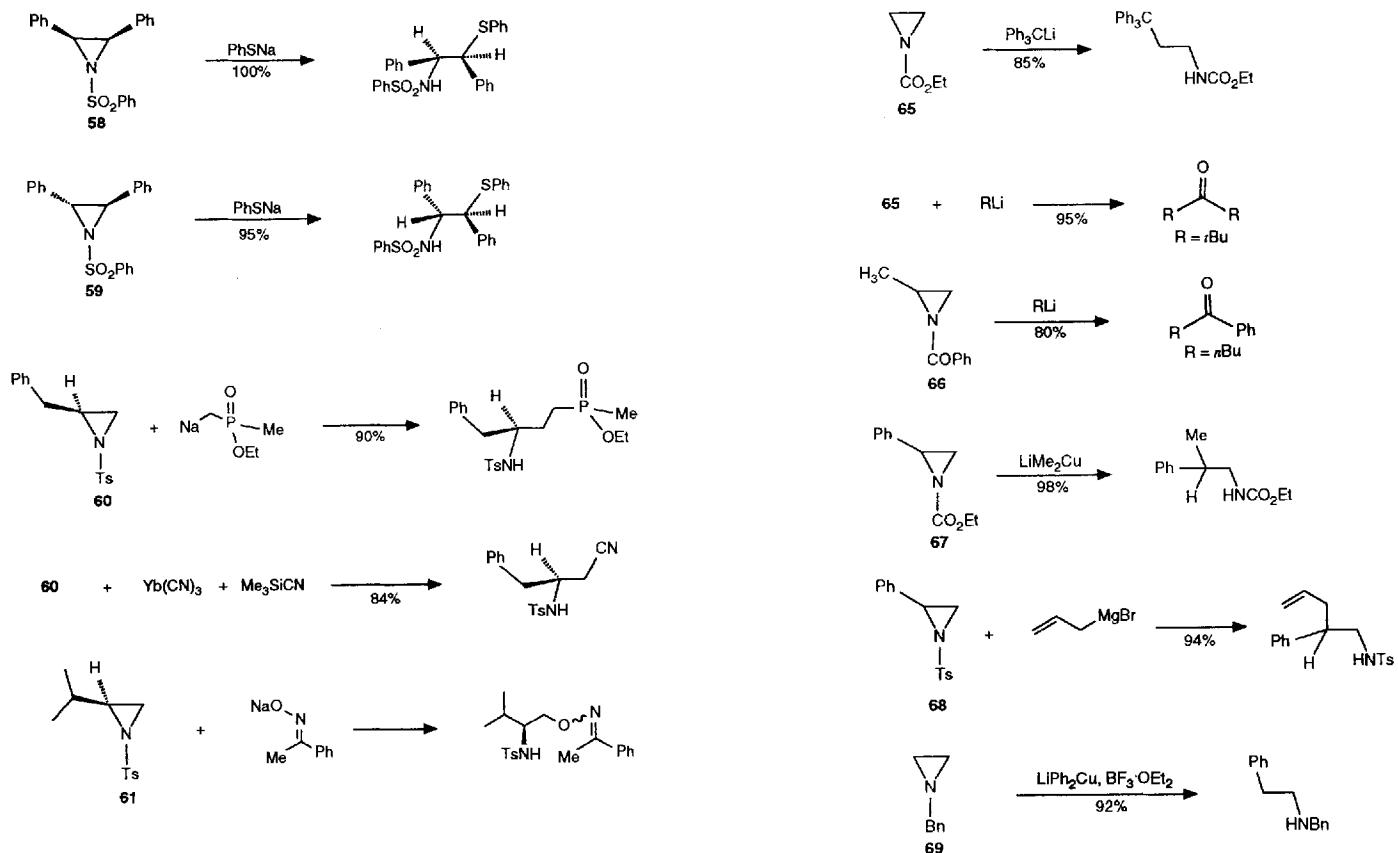
Einige „anormale“ Ringöffnungen sind in Schema 24 wiedergegeben. Stamm et al.^[116, 117] haben die ungewöhnliche Ringöffnung von **63** je nach eingesetztem Nucleophil entweder mit Hilfe eines Einelektronen-transfer-Prozesses oder als S_N2 -Grenzfall erklärt. Die zu **64**^[14] führende *anti*-Fürst-Plattner-Ringöffnung ist weitaus schwieriger zu erklären^[118, 119].

In Anbetracht der Unmenge an Möglichkeiten, die metallorganische Reagentien bieten, selektiv und oftmals unter milden Reaktionsbedingungen C-C-Bindungen zu knüpfen, sollten Ringöffnungen chiraler dreigliedriger Heterocyclen durch metallorganische Verbindungen reizvolle Strategien in der stereoselektiven Synthese ermöglichen. Während derartige Umsetzungen von Epoxiden bereits frühzeitig ausgelotet wurden^[120], entwickelte sich die entsprechende Chemie der Aziridine deutlich langsamer. Die mit der Verwendung von Aziridinen verbundenen Schwierigkeiten rührten hauptsächlich von der geringen inhärenten Reaktivität nicht-aktivierter Aziridine und dem ambidenten Charakter aktiverter Verbindungen, wie Aziridincarbamat und *N*-Acylaziridinen, her. Einige der Probleme und ihre Lösungen sind in Schema 25 erörtert.

Die Arbeiten von Hassner und Kascheres^[121] über das Aziridincarbamat **65** offenbaren dessen ambidenten nucleophilen Charakter. In Ergänzung zu der gezeigten, leicht durchführbaren Herstellung von Ketonen eröffnen *N*-Acylaziridine wie **66**^[122] auch einen Syntheseweg zu Aldehyden^[123]. Die Studie von Kozikowski et al.^[124] zur Ringöffnung von **67** und **68** unterstreicht neben der Chemoselektivität von Cupraten auch die stärkere Aktivierung, die von der Sulfonylgruppe im Vergleich zur Acyl- oder Alkoxy carbonylgruppe ausgeht. Die Verträglichkeit von Cupraten und bestimmten Lewis-Säuren ermöglicht eine saubere Ringöffnung des nicht-aktivierten Aziridins **69** unter ausgesprochen milden Bedingungen^[125]. Umsetzungen komplexerer Aziridine mit metallorganischen Reagentien sind in den Abschnitten 4.3–4.5 und 5.4 besprochen.

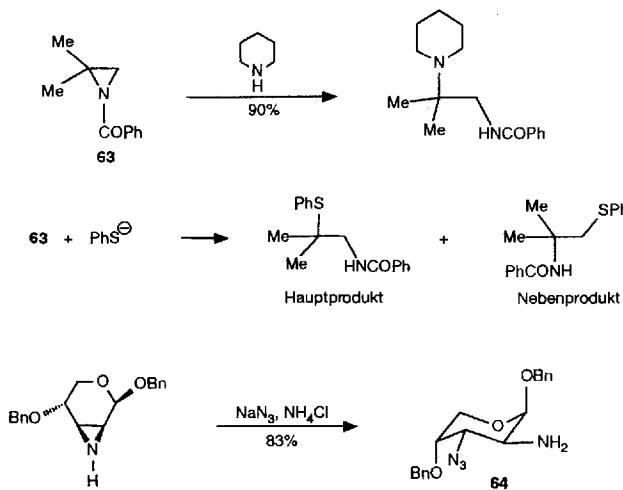
4.3. Ringöffnung von Aziridinoalkoholen

Aufgrund der leichten Durchführbarkeit und exzellenten Enantioselektivität der asymmetrischen Epoxidierung haben 2,3-Epoxyalkohole in der stereoselektiven Synthese rasch an Bedeutung gewonnen. Ein Großteil ihrer Chemie beruht auf Reaktionen zur regioselektiven Ringöffnung^[126]. In diesem Abschnitt wird deutlich gemacht werden, daß die entsprechenden Aziridine, die bequem enantiomerenrein zur Verfügung gestellt werden können (siehe Schema 6), ebenfalls reizvolle Synthesebausteine sind.



Schema 23. Nucleophile Ringöffnungen aktivierter Aziridine.

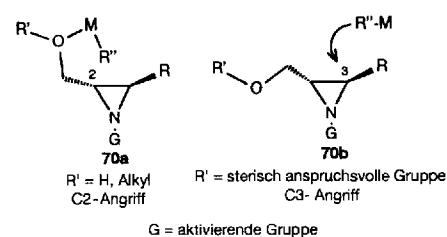
Bei dem in Formel 70 skizzierten Grundkonzept stellt G eine stark aktivierende Gruppe dar, die die *Stereochemie* durch Vermittlung eines reinen S_N2-artigen Angriffs unter möglichst milde Bedingungen kontrolliert. Die *Regiochemie* wird durch die



Schema 24. Einige „anormale“ nucleophile Ringöffnungen

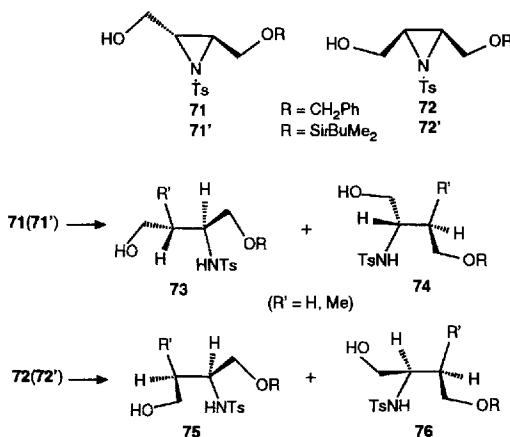
Schema 25. Umsetzungen von Aziridinen mit einigen metallorganischen Reagenzien.

Substituenten am Sauerstoffatom bestimmen, die durch Ausnutzen sterischer Effekte das sich nährende Nucleophil zur C2- (über Komplexierung der angreifenden Spezies) oder C3-Position dirigieren können. Als Substrate wurden die beiden *trans*/



cis-Paare 71 und 72 sowie 71' und 72' gewählt (Schema 26)^[31, 127], während als Reagentien entweder komplexe Hydride, Organocuprate oder Organoaluminiumverbindungen dienten.

Die Ergebnisse der durch die komplexen Hydride Red-Al (Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid), LiAlH₄ und DIBAL (Diisobutylaluminiumhydrid) hervorgerufenen Ringöffnungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Eine exzellente C2-Regioselektivität wurde bei den Umsetzungen mit Red-Al beobachtet (Nr. 1 und 2); die durch Ringöffnung an der C3-Position entstehenden Produkte konnten selbst mit Hilfe von Hochfeld-¹H-NMR-Spektroskopie nicht nachgewiesen werden.



Schema 26. Mögliche Regioisomere der Ringöffnung von *trans*- und *cis*-Aziridinoalkoholen.

Tabelle 1. Ringöffnung von 71 und 72 durch Hydridreagentien (R' = H).

Nr.	Substrat	Reagens/Bedingungen	73:74	75:76	Ausb. [%]
1	71	Red-Al, THF, -78 °C	>99:1	86	
2	72	Red-Al, THF, -78 °C	>99:1	81	
3	71	LiAlH ₄ , THF, -20 °C	>99:1	80	
4	72	LiAlH ₄ , THF, -20 °C	>99:1	70	
5	71	DIBAL, THF, -78 °C → RT [a]	>99:1	30 [b]	
6	72	DIBAL, THF, -78 °C → RT [a]		58:42 19 [b]	
7	71	DIBAL, C ₆ H ₆ , 0 °C → RT [a]	50:50	20 [b]	
8	72	DIBAL, C ₆ H ₆ , 0 °C → RT [a]		70:30 53 [b]	

[a] RT = Raumtemperatur. [b] Unvollständiger Umsatz.

Die entsprechenden Epoxyalkohole verhalten sich in gleicher Weise^[128–130]. Somit erscheint die Annahme berechtigt, daß zu Beginn die freie Hydroxygruppe das Reagens komplexiert und auf diese Weise eine intramolekulare, über einen fünfgliedrigen cyclischen Übergangszustand verlaufende Zufuhr des Hydrids zum räumlich näheren Kohlenstoffatom ermöglicht.

Gleich hohe Regioselektivitäten wurden bei den Umsetzungen mit LiAlH₄ erzielt (Nr. 3 und 4) – genauso wie bei den entsprechenden Epoxyalkoholen^[128]. Die Befunde sind wie die mit Red-Al zu erklären. Die Regioselektivität ist bei den Aziridinen wesentlich besser, bei denen aufgrund des stark aktivierenden Effekts der *N*-Tosylgruppe die Reaktionen bei tieferer Temperatur durchgeführt werden können. Epoxyalkohole unterliegen gewöhnlich einem selektiven C3-Angriff durch DIBAL^[129]. Es ist noch nicht klar, weshalb die Aziridine 71 und 72 diesem Schema nicht gehorchen (Nr. 5–8). Die Regioselektivität wird im Fall der Epoxide vermutlich teilweise durch die Komplexierung Lewis-saurer Reagentien, wie DIBAL, an das Epoxid-Sauerstoffatom bestimmt. Eine solche Komplexierung ist für die *N*-Tosylgruppen in 71 und 72 weniger wahrscheinlich.

Präparativ interessanter sind allerdings Umsetzungen mit Alkynucleophilen, denn die Ringöffnungsprodukte enthalten zwei benachbarte stereogene Zentren. Als Reagentien wurden das Gilman-Cuprat LiMe₂Cu^[131], das Cuprat „höherer Ordnung“ Li₂Me₂CuCN nach Lipshutz^[132] und Triethylaluminium ausgewählt. Die Ergebnisse für die *trans*-Aziridine 71 und 71' sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. Ringöffnung von 71 und 71' durch Methylierungsreagentien (R' = Me).

Nr.	Substrat	Reagens/Bedingungen	73:74	Ausb. [%]
1	71	LiMe ₂ Cu, Et ₂ O, -20 °C	>99:1	80
2	71'	LiMe ₂ Cu, Et ₂ O, -20 °C	>99:1	98
3	71	Li ₂ Me ₂ CuCN, THF, -20 °C	92:8	81
4	71'	Li ₂ Me ₂ CuCN, THF, -20 °C	>99:1	92
5	71	AlMe ₃ , Toluol, 75 °C	<1:99	71
6	71'	AlMe ₃ , Toluol, 75 °C	15:85	82

Beide Typen von Cuprat-Reagentien ergaben, unabhängig von der Art des Substituenten in der C4-Position, eine sehr zufriedenstellende C2-Stereoselektion (Nr. 1–4). Auch hier erscheint die Annahme plausibel, daß zunächst das Reagens an der C1-Hydroxygruppe komplexiert wird, bevor ein intramolekularer Angriff auf das C2-Atom erfolgt. Die entsprechenden Epoxyalkohole verhalten sich ähnlich. Es ist allerdings erwähnenswert, daß in der Umsetzung mit LiMe₂Cu das Aziridin 71 eine deutlich höhere Regioselektivität zeigt, als das entsprechende Epoxid^[133, 134]. Auf der anderen Seite liefert Triethylaluminium gute bis exzellente C3-Selektivität (Nr. 5 und 6). Somit kann für die Ringöffnung des Aziridins 71 eine vollständige Regiokontrolle erreicht werden (vgl. Nr. 1 und 5). Vermutlich bildet das erste Äquivalent des Reagens durch Entfernen eines OH-Protons ein Aluminiumalkoholat. Dieses sollte eine Methylgruppe wesentlich langsamer übertragen als eine Trialkylaluminiumspezies^[135, 136]. Ein zweites Äquivalent des Reagens bildet danach mit der Benzyloxygruppe am C4-Atom einen Lewis-Säure-Base-Komplex, gefolgt von intramolekularer Zufuhr einer Methylgruppe zum benachbarten C3-Kohlenstoffatom. Mit dieser Erklärung steht auch Nr. 6 in Einklang, denn die *tert*-Butyldimethylsiloxygruppe in 71' dürfte eine schwächere Lewis-Base sein als die Benzyloxygruppe^[137]. Wie bei den Umsetzungen mit LiMe₂Cu verläuft auch mit AlMe₃ die Ringöffnung von 71 mit deutlich besserer Regioselektivität als die des entsprechenden Epoxyalkohols^[134].

Die Ergebnisse der Ringöffnungen der *cis*-Aziridine 72 und 72' sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Nr. 1–4 lehren den allge-

Tabelle 3. Ringöffnung von 72 und 72' durch Methylierungsreagentien (R' = Me).

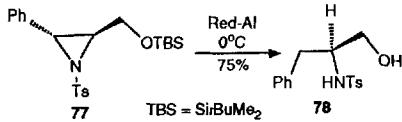
Nr.	Substrate	Reagens/Bedingungen	75:76	Ausb. [%]
1	72	LiMe ₂ Cu, Et ₂ O, -20 °C	- [a]	-
2	72'	LiMe ₂ Cu, Et ₂ O, -20 °C	78:22	87
3	72	Li ₂ Me ₂ CuCN, THF, -20 °C	79:21	73
4	72'	Li ₂ Me ₂ CuCN, THF, -20 °C	88:12	68
5	72	AlMe ₃ , Toluol, 75 °C	<1:99	92
6	72'	AlMe ₃ , Toluol, 75 °C	33:66	60

[a] Kein Umsatz.

meinen Trend geringerer Regioselektivität (und niedrigerer Reaktivität, Nr. 1) bei den Umsetzungen von 72 und 72' im Vergleich zu denen der *trans*-Isomere 71 und 71'. Falls die Komplexbildung des metallorganischen Reagens an die freie Hydroxygruppe von Bedeutung für die Regiochemie der Ringöffnung ist, so ist vermutlich das unselektivere Verhalten der *cis*-Isomere überwiegend eine Folge sterischer Effekte.

Allerdings ergab die Ringöffnung von 72 mit Trimethylaluminium dieselbe exzellente C3-Selektivität, wie sie für das *trans*-

Isomer **71** beobachtet wurde. Durch einen Vergleich von Nr. 5 und 6 wird erneut die Bedeutung einer guten Lewis-Base an der C4-Position unterstrichen. Anwendungen der hier beschriebenen Methoden zur Ringöffnung bei enantioselektiven Synthesen einiger Naturstoffe sind in Abschnitt 5.4 beschrieben.

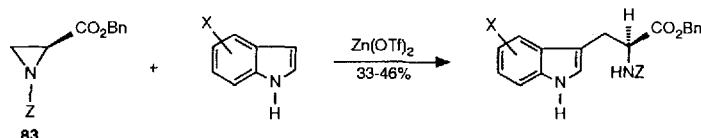
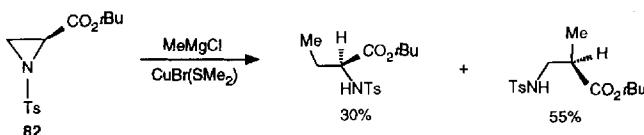
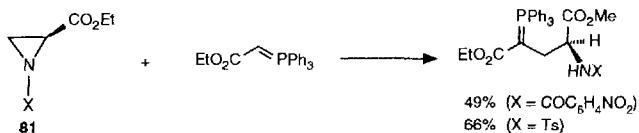
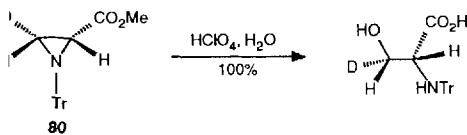
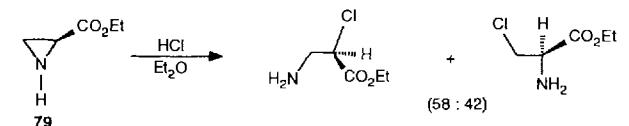


Schema 27. Mit Spaltung des Silylethers einhergehende regioselektive Ringöffnung von **77**. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

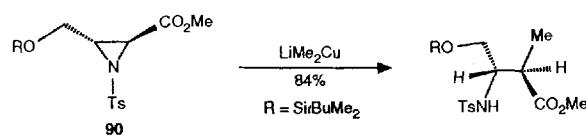
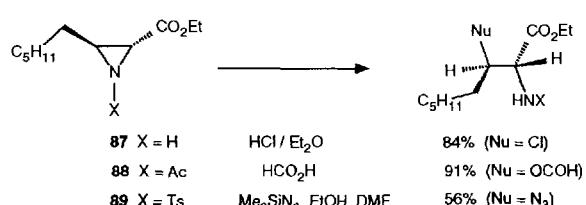
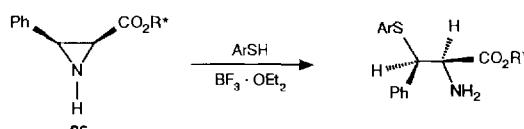
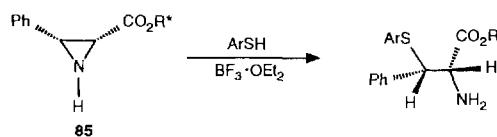
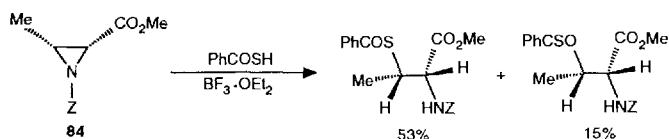
Die in Schema 27 wiedergegebene Umsetzung^[138] zeigt neben vollständiger Selektivität der Ringöffnung an der benzyli- schen Position von **77** auch die bisweilen überraschende Labili- tät^[139] von Silylethern gegenüber komplexen Hydriiden.

4.4. Ringöffnung von Aziridin-2-carboxylaten

Aziridinoester (Aziridin-2-carboxylate) sind potentiell sehr nützliche Synthesewischenprodukte, da sie über regioselektive Ringöffnungen enantioselektive Wege zu ungewöhnlichen Aminosäuren eröffnen. Weiterführende Literaturstellen finden sich in der neuesten Veröffentlichung von Zwanenburg et al.^[140], die selbst einen guten Zugang zu enantiomerenreinen



Schema 28. Regioselektive Ringöffnung von Aziridin-2-carboxylaten. DMF = Dimethylformamid.



Schema 29. Regioselektive Ringöffnung 3-substituierter Aziridin-2-carboxylate. R* bei **85** und **86**: (–)-Menthyl.

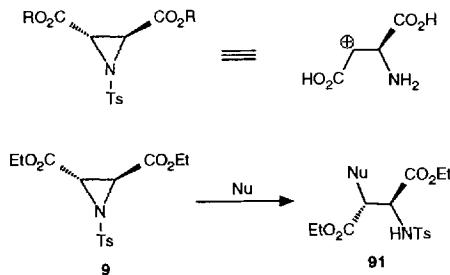
Aziridinoestern entwickelt haben (siehe Schema 6). Einige re- präsentative Beispiele zur Ringöffnung sowohl aktivierter als auch nicht-aktivierter Substrate sind in den Schemata 28 und 29 wiedergegeben.

Wie in den Abschnitten 4 und 4.1 diskutiert, können sich Mechanismus und Regioselektivität säurekatalysierter Ringöffnungen nicht-aktivierter Aziridine in Abhängigkeit von den konkreten Reaktionsbedingungen ändern. Dies wird auf schöne Weise durch die Umsetzung der Aziridine **79**^[141] und **80**^[142] verdeutlicht, wobei die letzte Reaktion einen brauchbaren Zugang zu stereospezifisch isotopenmarkierten Aminosäuren liefert. Baldwin et al. haben die Ringöffnung der aktivierte Spezies **81** mit Wittig-Reagentien^[143] (siehe auch Abschnitt 5.3) und die Kupfer-katalysierte Umsetzung von **82** mit Grignard-Reagentien^[144] beschrieben. Leider erwies sich das nicht-aktivierte *N*-Benzyl-Analogon von **82** selbst in Gegenwart von Lewis-Säuren als schlechtes Substrat für metallorganische Verbindungen^[145]. Bei Untersuchungen zur Darstellung biologisch aktiver Naturstoffe haben Sato und Kozikowski^[145] gezeigt, daß die Umsetzung von **83** mit einer Vielzahl substituierter Indole stark von der Art der Lewis-Säure abhängt.

Die in Schema 29 beschriebene Ringöffnung des disubsti- tuierten Aziridinoesters **84**^[146] verlief zwar vollkommen regioselektiv, veranschaulicht aber zugleich die mit ambidenten Nu- cleophilen verbundenen Komplikationen. Interessanterweise

lieferte ein Peptidanalogon von **84** nur ein einziges Regioisomer unter ausschließlicher Bildung des *S*-Acyl-Derivats^[146]. Dabei war eine Lewis-Säure-Katalyse überflüssig. In der Reihe nicht-aktivierter Systeme beobachteten Marquet et al.^[147] vollständige Stereo- und Regioselektion bei der Ringöffnung von **85** und **86** durch ein Thiol. Die entsprechenden *trans*-Isomere verhielten sich ähnlich. (Zur Ringöffnung nicht-aktivierter Aziridincarbonsäuren mit Thiolen unter milden Bedingungen siehe^[148].) Zwanenburg et al.^[140] haben eine umfangreiche Arbeit zu 3-Alkylaziridin-2-carbonsäureestern, wie **87**–**89**, veröffentlicht. In Schema 29 sind einige Beispiele der exzellenten Stereo- und Regioselektivität zusammengestellt, die bei Ringöffnungen von aktivierte und nicht-aktivierten Substraten erzielt werden konnten. Vollständige C2-Regioselektion wurde bei der Ringöffnung von **90** durch ein Cuprat beobachtet^[149]. Dieses Ergebnis sollte auch in Zusammenhang mit den in Tabelle 2 und 3 gezeigten gesehen werden.

In Abschnitt 2.3 ist die Herstellung des *C*₂-symmetrischen Aziridins **9** (Schema 30) aus Weinsäure beschrieben worden.



Schema 30. Das *C*₂-symmetrische Aziridin **9** als Syntheseäquivalent des β -Kations von L-Asparaginsäure. Analog kann *ent*-**9** als Syntheseäquivalent des β -Kations von D-Asparaginsäure eingesetzt werden.

Aufgrund der *C*₂-Symmetrie erübrigt sich hier die Frage nach der Regioselektivität bei Ringöffnungen. Die drei elektronenziehenden Gruppen machen zudem einem Angriff durch Nucleophile^[24] sehr leicht. Einige Beispiele sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4. Ringöffnung des Aziridins **9**.

Nr.	Reagens	Produkt	Nu	Ausb. [%]
1	LiMe_2Cu	91a	Me	68
2	LiBu_2Cu	91b	Bu	54
3	$\text{Li}_2\text{Bu}_2\text{CuCN}$	- [a]		
4	NaN_3	91c	N_3	81
5	MgI_2	91d	I	72
6	MgBr_2	91e	Br	76

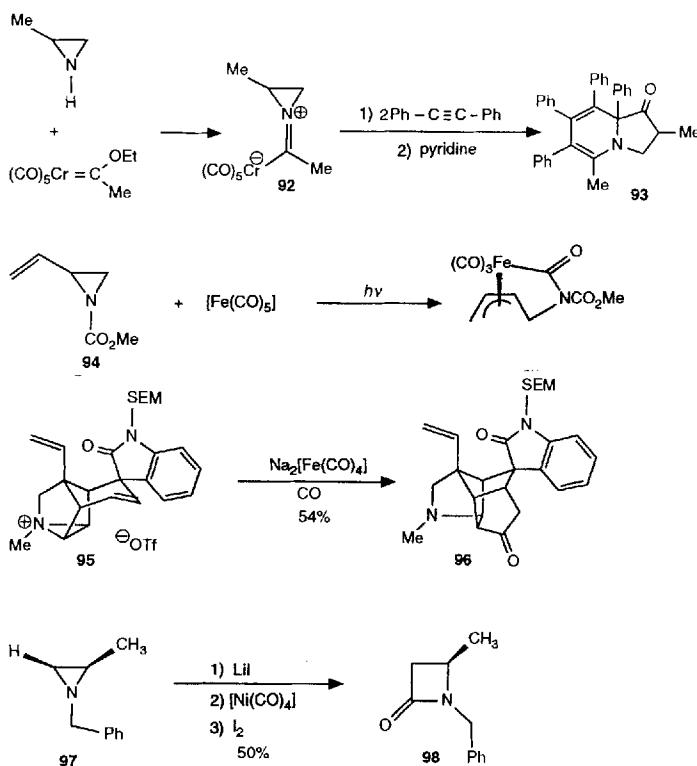
[a] Zersetzung.

Die Ringöffnung erfolgte jeweils unter Inversion und unter sehr milden Bedingungen, was die kombinierte Aktivierung durch die drei Substituenten widerspiegelt. Wie in Schema 30 skizziert, kann der Diester **9** (oder dessen Enantiomer) als Syntheseäquivalent des β -Kations von L- (bzw. D-)Asparaginsäure aufgefaßt werden. Dieser Zugang zu stereospezifisch substituierten Asparaginsäurederivaten ergänzt die Arbeiten von

Baldwin et al.^[150] und Hanessian et al.^[151], die unabhängig voneinander Syntheseäquivalente der entsprechenden anionischen Synthone entwickelt haben.

4.5. Übergangsmetallkomplex-vermittelte Ringöffnungen

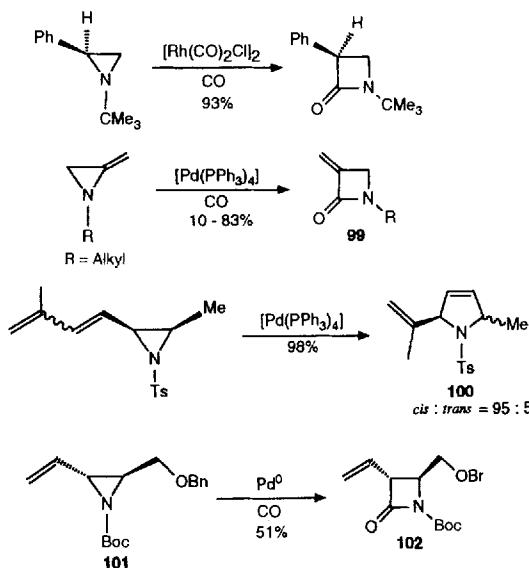
Die Entwicklung der Übergangsmetallorganischen Chemie^[152] hat der organischen Synthese neue Dimensionen eröffnet und das Repertoire der Methoden zu chemo-, regio- und stereoselektiven Umsetzungen drastisch erweitert. Einige durch Übergangsmetallkomplexe vermittelte Umsetzungen von Aziridinen sind in den Schemata 31 und 32 herausgegriffen. Besonders reizvoll erscheinen die in Schema 32 gezeigten *katalytischen* Verfahren.



Schema 31. Umsetzungen von Aziridinen mit Übergangsmetallkomplexen. SEM = Trimethylsilyloethoxymethyl.

Die Ringerweiterung des Aziridins **92** zur bicyclischen Verbindung **93** kann als „metallorganische Variante“ der Stevens-Umlagerung von Ammonium-Yilden aufgefaßt werden^[153], bei der die Insertion von zwei Molekülen Diphenylacetylen und einem Molekül Kohlenmonoxid stattfindet. Die Umsetzung von **94** mit $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ ist eines der frühen Beispiele zur Verwendung von Vinylaziridinen^[154]. Der für die bemerkenswerte Überführung des Aziridinium-Ions **95** in **96** vorgeschlagene Reaktionsablauf^[155] veranschaulicht die von metallorganischen Komplexen gezeigte Mechanismenvielfalt. Die zur Überführung des Aziridins **97** in das β -Lactam **98** benutzte Variante Nickel-vermittelte Ringerweiterungen erwies sich als regio- und stereoselektiv^[156].

Bei den in Schema 32 gezeigten *katalytischen* Verfahren erwies sich die unter Retention der Konfiguration verlaufende



Schema 32. Regio- und stereoselektive, durch Übergangsmetalle katalysierte Umsetzungen von Aziridinen. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Rhodium-vermittelte Ringerweiterung nach Alper et al.^[157] sowohl als regio- als auch als enantiospezifisch. Diese Umsetzung kann sogar zur kinetischen Racematspaltung von Aziridinen eingesetzt werden, indem man Menthol als chiralen Liganden benutzt. Bei einem ähnlichen Reaktionstyp wurde Palladium eingesetzt^[158], um die Bildung des α -Methylen- β -Lactams **99** zu katalysieren. Palladium ist auch von Oshima et al.^[159] in einer exzellenten Synthese von Vinyldihydropyrrolen wie **100** aus Dienylaziridinen benutzt worden. Vinylaziridine^[160] sind ebenfalls interessante Substrate. Die Palladium-katalysierte Umsetzung^[161] von **101** verlief regio- und stereoselektiv und lieferte das Azetidinon **102**, das ein beachtliches Synthesepotential aufweist. Eine verwandte Reaktion, bei der diastereo- und enantio-merenreines Material eingesetzt wurde, wird in Abschnitt 5.4 diskutiert.

5. Chirale Aziridine und Aziridinium-Ionen in Totalsynthesen

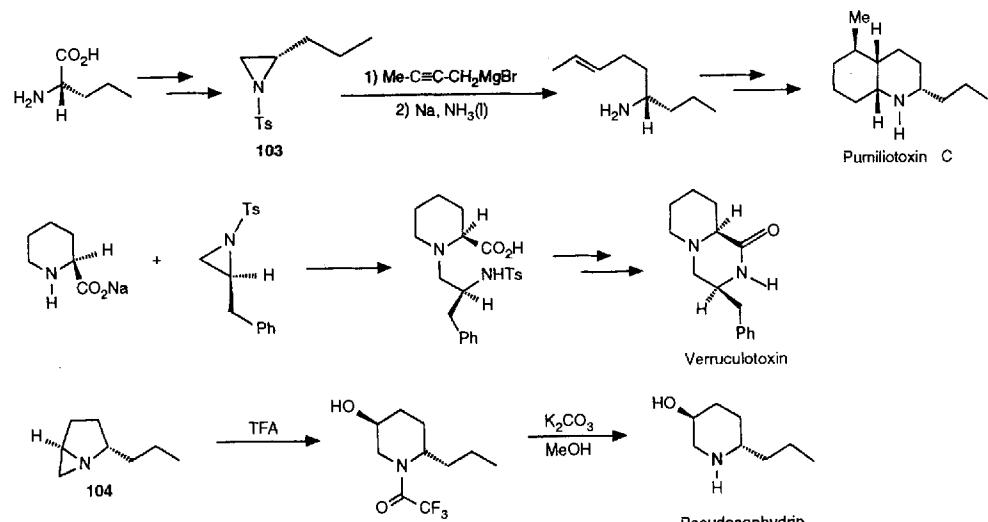
Die vorangegangenen Kapitel dürften deutlich gemacht haben, daß chirale Aziridine reizvolle Bausteine für die organische Synthese sind. In der folgenden Diskussion werden repräsentative Beispiele für den Einsatz chiraler Aziridine und Aziridinium-Ionen in der Totalsynthese von Naturstoffen und deren Analoga vorgestellt, wobei meist nicht-racemische Verbindungen genutzt werden. Die Gliederung richtet sich nach Naturstoffklassen.

5.1. Alkaloide

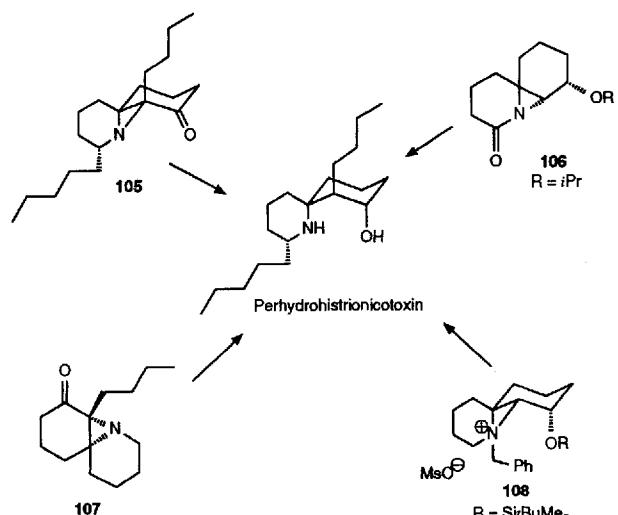
Oppolzer und Flaskamp^[162] haben das chirale Aziridin **103** (Schema 33) in einer enantioselektiven Totalsynthese von Pumiliotoxin-C verwendet. Diese elegante Arbeit ermöglichte eine eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration des natürlich vorkommenden Isomers. Sie war darüber hinaus ein frühes Beispiel für den Einsatz metallorganischer Reagenzien zur Ringöffnung in aktivierten Aziridinen. Schema 33 zeigt ferner eine problemlose enantiospezifische Synthese von Verruculotoxin^[163] sowie einen Weg zu racemischem Pseudoconhydrin^[164], der die thermodynamisch kontrollierte Ringöffnung des bicyclischen Aziridins **104** nutzt.

Die tricyclischen Aziridine **105**^[165], **106**^[166] und **107**^[167] sowie das Aziridinium-Ion **108**^[168] wurden alle bei der Synthese von Histrionicotoxin, einem schwer zugänglichen spirocyclischen Alkaloid, eingesetzt (Schema 34).

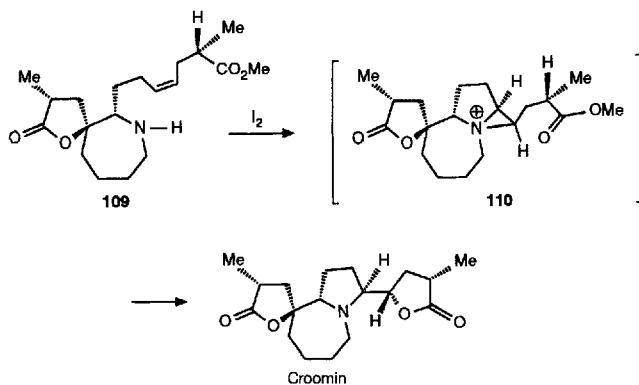
Bei der in Schema 35 wiedergegebenen Synthese von (+)-Croomin^[169] fällt die über intramolekulares Abfangen der Azi-



Schema 33. Stereoselektive Synthesen einiger Alkaloide aus chiralen Aziridinen. TFA = Trifluoressigsäure.



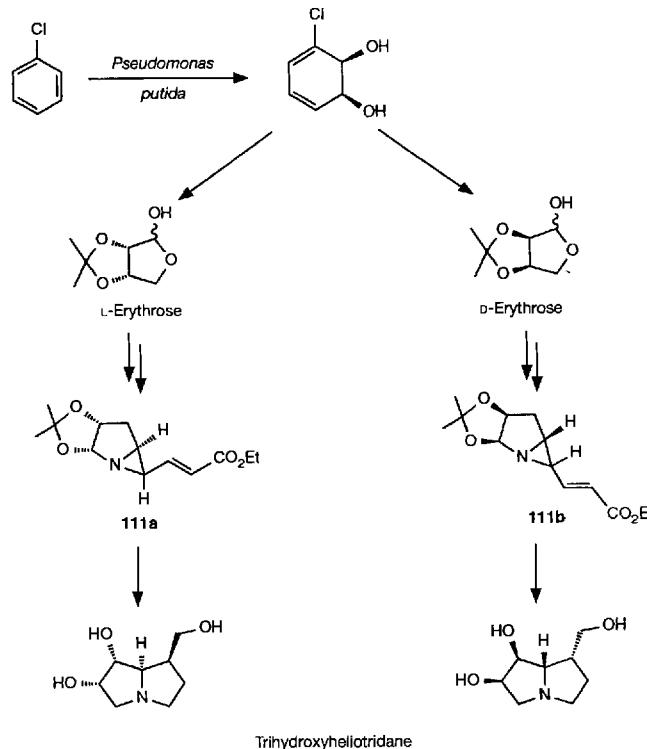
Schema 34. Auf Aziridinen beruhende Wege zu dem Alkaloid Perhydrohistrionicotoxin.



Schema 35. Ein Aziridinium-Ion als Schlüsselzwischenstufe in der Totalsynthese des Alkaloids Croomin.

ridinium-Spezies **110** verlaufende Eintopfumwandlung von **109** in das Zielmolekül auf.

Hudlicky et al.^[170] haben einen innovativen und effizienten enantiodivergenten Weg zum Pyrrolizidin-Alkaloid Trihydroxyheliotridan entwickelt (Schema 36). Ausgehend von



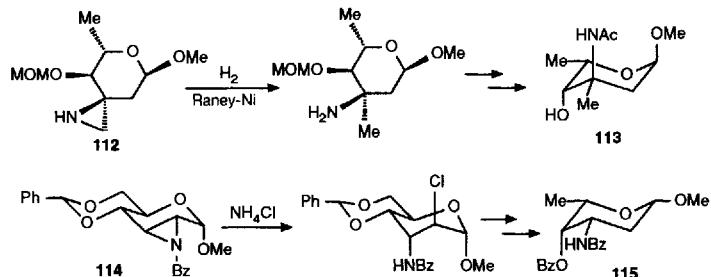
Schema 36. Darstellung von Trihydroxyheliotridanen über enantiomere Vinylaziridine.

Chlorbenzol, das enantioselektiv mikrobiell oxidiert wurde, divergierte die Synthese in die Darstellung von (geschützter) L- und D-Erythrose: Nach dem Aufbau beider Enantiomere des bicyclischen Vinylaziridins **111** lieferten thermische Umlagerungen jeweils die gewünschten anellierten Bicyclen.

5.2. Aminozucker

Zuckeraziridine (vgl. Schema 2) bieten oftmals einen bequemen Zugang zu den in vielen natürlich vorkommenden Antibio-

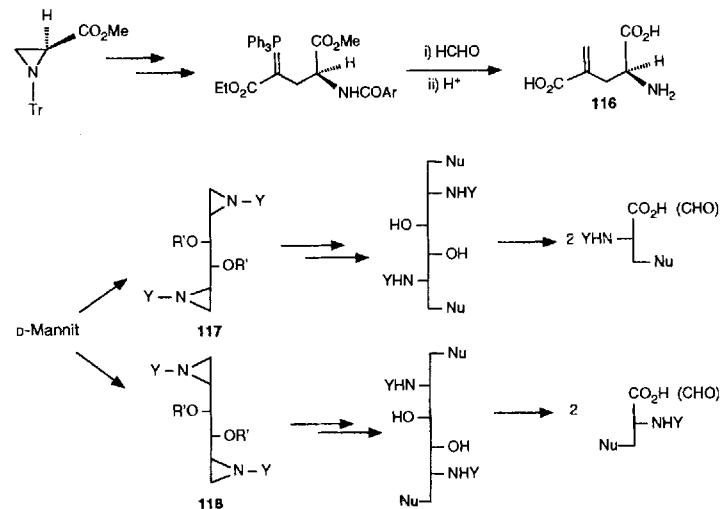
tika zu findenden Aminozuckern. Zwei Beispiele, in denen Ringöffnungen eines spiroanellierten und eines tricyclischen Aziridins auftreten, sind in Schema 37 gezeigt. Die Herstellung^[171] des kettenverzweigten Aminozuckers **113** verläuft über eine Raney-Nickel-katalysierte Hydrogenolyse des Aziridins **112**, die Synthese des Daunosaminderivats **115** über das Fürst-Plattner-Regiosomeren (siehe Abschnitt 4.2) der Ringöffnung des Aziridins **114**^[172].



Schema 37. Chirale Aziridine in der Synthese enantiomerenreiner Aminozucker. MOM = Methoxymethyl, Bz = Benzoyl.

5.3. Aminosäuren und Derivate

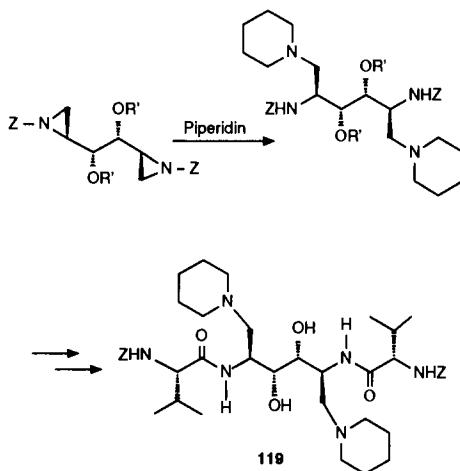
Baldwin et al.^[143] haben die Ringöffnung von Aziridin-2-carboxylaten durch Wittig-Reagentien (Abschnitt 4.4) als Schlüsselschritt zur Darstellung natürlich vorkommender ungesättigter Aminosäuren benutzt (Synthese von **116**, Schema 38).



Schema 38. Chirale Aziridine in der Synthese von Aminosäuren und Aminosäurederivaten. Nu = Alkyl, Halogenid, N_3^- , PhS^- .

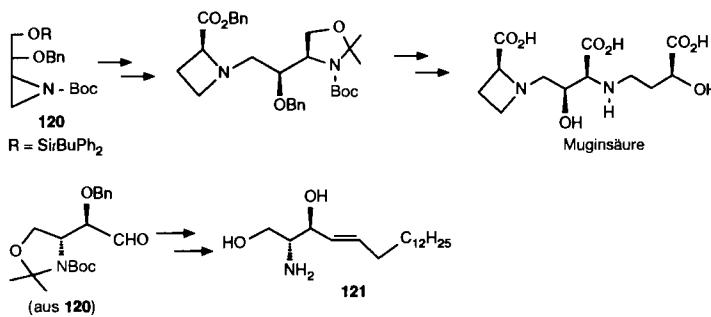
In Abschnitt 2.2 wurde eine allgemeine von Mannit ausgehende Synthese chiraler Bisaziridine vorgestellt (vgl. **117** und **118**, Schema 38). Diese bilden die Grundlage des eleganten und problemlosen Wegs^[173] zu α -Aminosäuren und -aldehyden, der in Schema 38 gezeigt ist. Als die am besten aktivierenden Gruppen (Y) erwiesen sich Tosyl und Benzyloxycarbonyl. Mit vielen Nucleophilen wurde eine gründliche Untersuchung dieser doppelten Ringöffnung durchgeführt. Oxidative Spaltung der zentralen 1,2-Dioleinheit lieferte schließlich pro Substratmolekül zwei

Moleküle des chiralen Produkts. Dieselben Mannitderivate konnten auch zur Herstellung^[174] C_2 -symmetrischer Inhibitoren der HIV-1-Protease eingesetzt werden (119, Schema 39, vgl.^[175]).



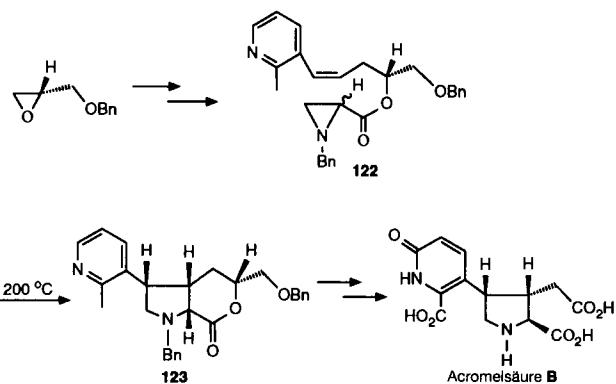
Schema 39. Eine über ein chirales Bisaziridin verlaufende Herstellung eines Inhibitors 119 der HIV-1-Protease.

F. Carreaux et al.^[176] haben ferner über einen enantioselektiven Zugang zu Muginsäure berichtet. Das chirale Aziridin 120 (Schema 40) wurde aus 2-*O*-Benzyl-*L*-threit gewonnen und konnte in wenigen Stufen (darunter eine regioselektive Ringöffnung durch Thiophenolat) in ein bereits weit entwickeltes Synthesezwischenprodukt überführt werden. Das Aziridin 120 ist auch eine mögliche Vorstufe zu optisch aktivem *erythro*-Sphingosin 121^[177].



Schema 40. Über das chirale Aziridin 120 verlaufende enantioselektive Synthesen von Muginsäure und *erythro*-Sphingosin 121.

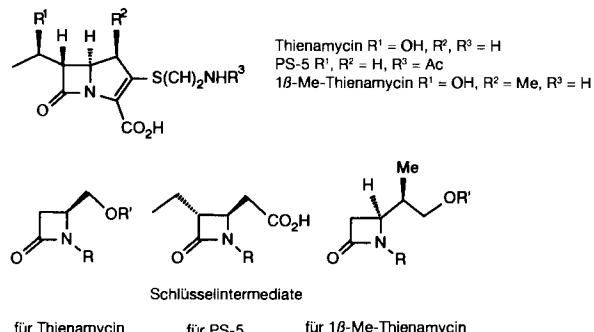
1,3-dipolare Cycloadditionen von Azomethin-Yliden, die durch Thermolyse von Aziridinen gewonnen wurden, sind eingehend von Huisgen et al.^[178] untersucht worden. Eine interessante intramolekulare Variante dieser Reaktion bildet einen Schlüsselschritt in der von (*S*)-*O*-Benzylglycidol ausgehenden enantioselektiven Totalsynthese von Acromelsäure B nach Takano et al. (Schema 41)^[179]. Ein 50:50-Epimerengemisch des Aziridins 122 lieferte nach Thermolyse nur ein Stereoisomer des Pyrrolidins 123, aus dem dann in einer Reaktionssequenz, darunter eine Epimerisierung an der C2-Position, das Zielmolekül aufgebaut wurde.



Schema 41. Totalsynthese von Acromelsäure B mit dem Aziridin 122 als zentraler Zwischenstufe.

5.4. β -Lactam-Antibiotika

In den Abschnitten 2.4 und 4.3 wurden Herstellung und Ringöffnungsreaktionen enantiomerenreiner 2,3-Aziridinoalkohole beschrieben. Hier wird gezeigt, wie diese Vorgehensweise in der enantioselektiven Synthese einiger Carbapenem-Antibiotika Anwendung finden kann. Die Zielverbindungen und die Schlüsselintermediate ihrer Totalsynthese sind in Schema 42 zusammengefaßt.

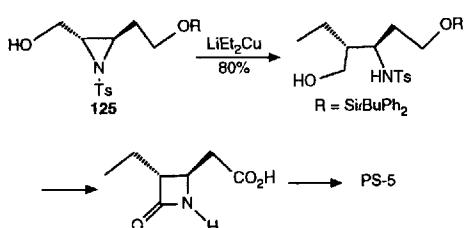
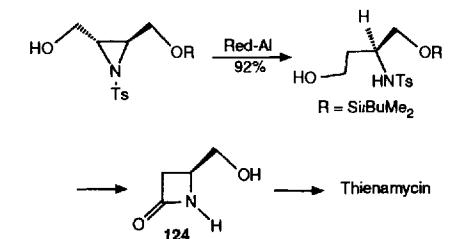


Schema 42. Schlüsselintermediate der enantioselektiven Synthesen einiger Carbapenem-Antibiotika.

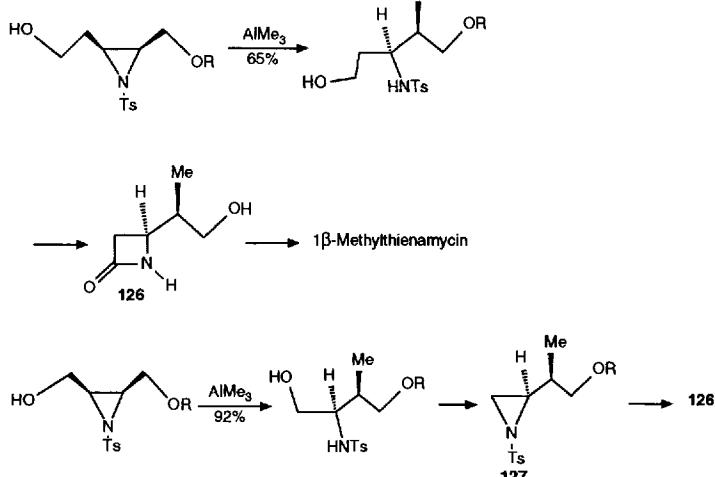
Die Herstellung dieser drei Schlüsselintermediate hängt von der regio- und stereoselektiven Ringöffnung geeigneter Aziridinoalkohole durch Red-Al, LiEt₂Cu und AlMe₃ ab. *trans*-Aziridine wurden in den Verfahren, die über 124 zu Thienamycin^[31] und aus 125 zu PS-5 führen^[180], eingesetzt (Schema 43). Die C2-Regioselektion war in beiden Fällen ausgezeichnet. Vermutlich liegt dies an dem dirigierenden Effekt der freien Hydroxygruppe (vgl. Abschnitt 4.3).

cis-Aziridine sind in zwei, über das Schlüsselintermediat 126 verlaufenden Zugängen zu 1 β -Methylthienamycin verwendet worden^[181]. In der zweiten Synthese treten chirale Aziridine auf zwei unterschiedlichen Stufen auf (Schema 44). Die nun durch die Benzyleinheit bestimmte Regioselektion (Abschnitt 4.3) ist in beiden Fällen vollständig. Der Weg über 127 besticht besonders durch seine gute Gesamtausbeute^[181].

Alle vier benötigten Aziridinoalkohole können in >90 % ee aus den entsprechenden Epoxyalkoholen gewonnen werden.



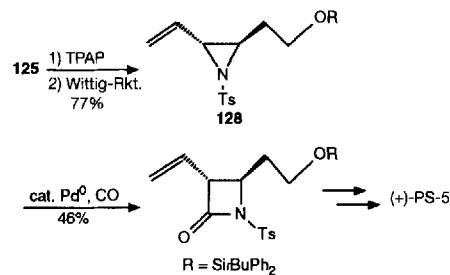
Schema 43. Enantiomerenreine *trans*-Aziridinoalkohole bieten einen Zugang zu den Carbapenem-Antibiotika Thienamycin und PS-5.



Schema 44. Gebrauch von *cis*-Aziridinoalkoholen in der Synthese von 1β-Methylthienamycin. R = PhCH₃.

Die Tosylgruppe aktiviert nicht nur den Ring für einen nucleophilen Angriff, sondern ist auch für einen effizienten Ringschluß zum Azetidinon unter milden Bedingungen von Bedeutung^[182]. Nach dieser Synthesestrategie sind auch nicht-natürliche Analoga der Carbapenem-Antibiotika leicht erhältlich. Dies erreicht man bereits durch Vertauschen der *cis*/*trans*-Isomere des in der AE nach Sharpless eingesetzten Allylalkohols, der (+)/(-)-Enantiomere des Weinsäureester-Liganden im Katalysator der AE oder aber durch Veränderung der Art des Nucleophils, das man zum Öffnen des aktivierten Aziridins benutzt.

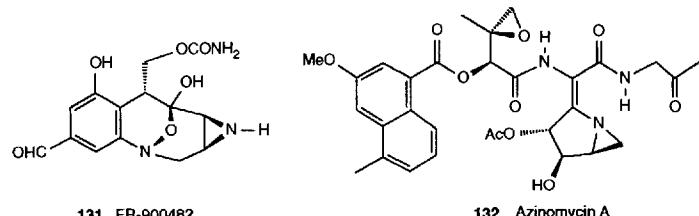
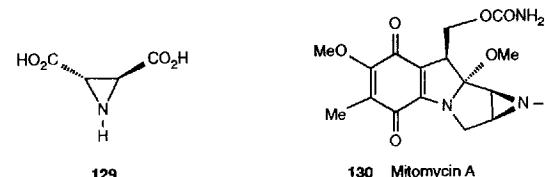
Ein komplementäres Verfahren^[183] zur Darstellung von PS-5 ist in Schema 45 wiedergegeben. Dieser stereoselektive Syntheseweg beinhaltet eine Palladium-katalysierte Ringöffnung des Vinylaziridins 128, der sich nach Insertion von CO ein Ringschluß zum β -Lactam anschließt (vgl. Abschnitt 4.5).



Schema 45. Stereoselektive Palladium-katalysierte Überführung eines Vinylaziridins in ein enantiomerenreines β -Lactam. TPAP = Tetra-*n*-propylammoniumperruthenat, R = SiBuPh₂.

5.5. Einige Naturstoffe mit Aziridineinheiten

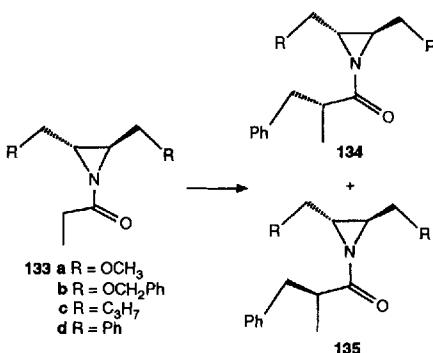
Das *C*₂-symmetrische Aziridin 129 kann in wenigen Stufen^[184] aus (+)-Weinsäure dargestellt werden (vgl. Schema 3). Es überrascht nicht, daß die anderen, wesentlich komplizierteren



Strukturen zur Synthese herausforderten. Die meisten Anstrengungen^[185] richteten sich dabei auf die Mitomycine. (Die erste Totalsynthese von racemischem Mitomycin A wurde von Kishi et al.^[186] bereits 1977 abgeschlossen.) Racemisches FR-900482 wurde kürzlich von Fukuyama et al.^[187] dargestellt; daneben ist über einen von L-Methionin ausgehenden enantioselektiven Zugang (über ein mit Verbindung 31 in Schema 19 eng verwandtes Aziridin) berichtet worden^[188]. Coleman und Carpenter^[189] haben einen von D-Glucosamin ausgehenden Weg zur Aziridin-Untereinheit der Azinomycine beschrieben.

6. Aziridine als chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese

Weinsäure ermöglicht, wie in Abschnitt 2.3 gezeigt, einen bequemen Zugang zu *C*₂-symmetrischen, chiralen Aziridinen. Schema 46 erläutert, wie diese Verbindungen als chirale Hilfsgruppen^[125] in diastereoselektiven Alkylierungen Verwendung finden können. Die bei tiefer Temperatur gebildeten Enolate der Amide 133a–d wurden mit Elektrophilen umgesetzt. Die in Tabelle 5 zusammengefaßten Ergebnisse der Alkylierungen mit Benzylbromid veranschaulichen einige interessante Aspekte die-



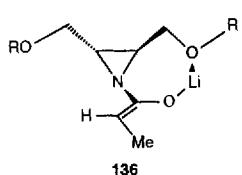
Schema 46. C₂-symmetrische Aziridine als chirale Hilfsgruppen bei diastereoselektiven Alkylierungen mit Alkalimetallbis(trimethylsilyl)amiden und Benzylbromid.

ser Reaktion. Die Lithiumenolate der Etherseitenketten enthaltenen Aziridine 133a und 133b reagierten mit vollständiger Diastereoselektion und lieferten alkylierte Produkte mit der bei 134 gezeigten absoluten Konfiguration (Tabelle 5, Nr. 1 und 2). Am

Tabelle 5. Diastereoselektive Alkylierungen von 133 mit MN(SiMe₃)₂ und PhCH₂Br.

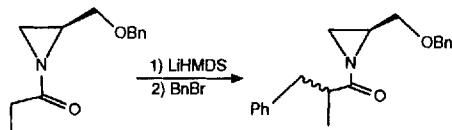
Nr.	Substrat	M	134:135
1	133a	Li	>99:1
2	133b	Li	>99:1
3	133b	Na	75:25
4	133b	K	67:33
5	133c	Li	80:20
6	133d	Li	75:25

Beispiel von 133b wurde der Einfluß unterschiedlicher Gegenionen des Enolats untersucht. Lithium erwies sich dabei Natrium und Kalium deutlich überlegen (Nr. 2–4). Die Bedeutung des Kations und die Unempfindlichkeit gegenüber der Größe des Alkoxyrests deuten auf eine Chelatbildung zwischen Metall-Ion und den beiden Sauerstoffatomen im Enolat und in der Seitenkette hin. Diese Hypothese wurde an den Aziridinen 133c und 133d überprüft, die über die asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless enantiomerenrein zugänglich sind^[190]; die räumlich schon recht anspruchsvollen Seitenketten enthalten keine chelatbildenden Donoratome. Ein einfaches Modell^[125], um diese Ergebnisse zu erklären, bietet Formel 136. Unter den



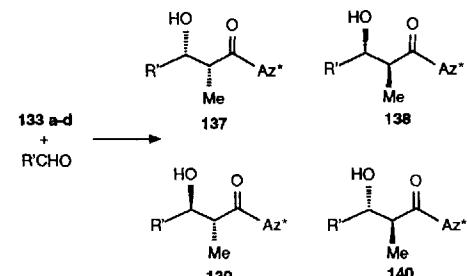
Reaktionsbedingungen wird das (Z)-Enolat gebildet^[191], und man nimmt an^[192], daß darin ein pyramidalisiertes Stickstoffatom vorliegt. Chelatisierung des Metall-Ions (die für Lithium am günstigsten sein sollte) dirigiert dann das sich nähernde Elektrophil auf die gegenüberliegende Seite des Enolats und führt so zu der in den Produkten beobachteten absoluten Konfiguration. Da das Substrat C₂-symmetrisch ist, macht es keinen Unterschied, auf welcher Seite des Aziridins das Chelat gebildet wird. Die Bedeutung des Symmetrieelements^[193] wird durch die Ergebnisse der in Schema 47 gezeigten Umsetzung betont.

Mit Blick auf die Entwicklung asymmetrischer Varianten der Aldolreaktion sind viele Anstrengungen unternommen wor-



Schema 47. Geringe Diastereoselektion (75:25) bei der Alkylierung eines nicht C₂-symmetrischen Substrats. LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid.

den^[191]. Da etliche der erfolgreicheren Ansätze auf dem Gebrauch chiraler Hilfsgruppen beruhen, erschien es lohnenswert, das Verhalten der C₂-symmetrischen Aziridine zu testen. Bei der Aldoladdition prochiraler Enolate an Aldehyde ist die Bildung von vier diastereomeren Produkten möglich (vgl. Schema 48).



Schema 48. Bei einer Aldolreaktion prochiraler Reaktanten können vier Diastereomere gebildet werden. Az* = chirale Aziridin-Hilfsgruppe.

Ein wichtiger stereochemischer Faktor ist die Geometrie des Enolats. Die hier verwendeten (Z)-Enolate neigen unter den Bedingungen kinetischer Kontrolle dazu, *syn*-Aldolprodukte zu liefern. Zur Erklärung des stereochemischen Ergebnisses ist das Zimmerman-Traxler-Modell des Übergangszustands (141) weithin akzeptiert^[191]. Eine Auswahl unserer Ergebnisse^[25, 190] zeigt Tabelle 6. Lieferte schon das Bis(benzylloxymethyl)aziridin 133b nur mit sterisch recht anspruchsvollen Aldehyden ausgezeichnete Ergebnisse (vgl. Nr. 2 und 5), so reagierte die Bis(methoxymethyl)-Spezies 133a noch unselektiver (Nr. 1). Dieses Verhalten

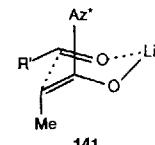


Tabelle 6. Diastereoselektive Aldolreaktionen von 133 mit R'CHO.

Nr.	Substrat	R'	137:138:139:140
1	133a	Ph	87:13:<1:<1
2	133b	Ph	99:1:<1:<1
3	133c	Ph	>99:<1:<1:<1
4	133d	Ph	91:9:<1:<1
5	133b	Et	40:40:10:10
6	133c	Et	87:13:<1:<1
7	133d	Et	85:15:<1:<1

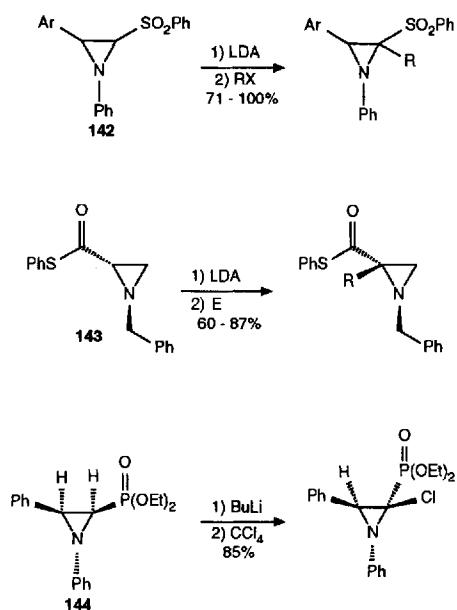
steht nicht mit dem bei den Alkylierungen beobachteten in Einklang (vgl. Tabelle 5). Ein weiterer signifikanter Unterschied liegt in dem verbesserten Verhalten der Hilfsgruppen, deren Seitenketten kein Sauerstoffatom enthalten (Nr. 3, 4, 6, 7). Damit ein Zimmerman-Traxler-Übergangszustand durchlaufen werden kann, muß das Metall-Ion zugleich an das Sauerstoffatom des Enolats und an das des Aldehyds koordinieren können. Dies ist unmöglich, falls das Metall-Ion bereits an die Seitenkette der

Hilfsgruppe koordiniert ist. In dem speziellen Fall der Reaktion zwischen **133b** und Benzaldehyd (Nr. 2) scheint die Diastereoselektion nur eine Folge sterischer Einflüsse auf die Annäherung des Aldehyds an das Enolat zu sein. Bei den Umsetzungen, an denen Hilfsgruppen beteiligt sind, deren Seitenketten kein Sauerstoffatom enthalten, kann man einen Zimmerman-Traxler-Übergangszustand (**141**) annehmen.

Die hier diskutierten C_2 -symmetrischen Aziridine erfüllen somit die üblichen Voraussetzungen für eine gute chirale Hilfsgruppe: wohlfeil in beiden enantiomeren Formen liefern sie gute bis exzellente Diastereomerenüberschüsse in nachfolgenden Umsetzungen und können leicht und ohne Zerstörung der Produkte abgespalten^[194] werden.

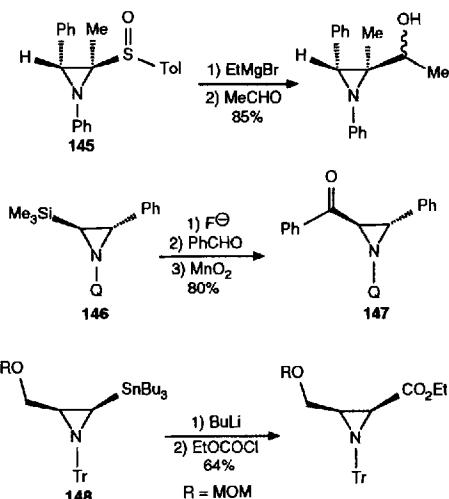
7. Aziridine als chirale Reagenzien

Die Umsetzung chiraler metallierter Aziridine mit Elektrophilen ist offensichtlich für die stereoselektive Synthese von Bedeutung. Wie von Seebach und Häner beschrieben^[195], können allerdings Erzeugung und Handhabung „carbanionischer“ dreigliedriger Heterocyclen problematisch sein. Einige erfolgreiche Lösungen dieses Problems sind im Folgenden diskutiert (Schemata 49 und 50).



Schema 49. Stereoselektive Umsetzungen über metallierte Aziridine als chirale Zwischenstufen. Oben: R = CH₃, C₆H₅CH₂, CH₂=CHCH₂, C₆H₅CH₂Br, C₆H₅CHO, β -Nitrostyrol.

Das 2-Phenylsulfonylaziridin **142** konnte metalliert und anschließend mit reaktiven Alkylhalogeniden in hervorragenden Ausbeuten alkyliert werden^[196]. Hier wurden racemische Verbindungen eingesetzt und somit leider keine stereochemischen Informationen geliefert. Seebach et al. haben sowohl racemisches^[195] als auch enantiomerenreines^[197] (*S*)-Phenylaziridin-carbothioat **143** lithiiert und mit Elektrophilen umgesetzt. Die elektrophilen Substitutionen verlaufen unter Retention der Konfiguration. Lithiierte (racemische) Aziridinylphosphonate

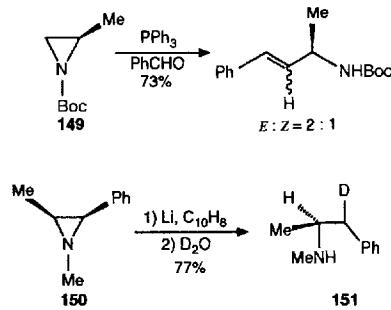


Schema 50. Weitere Beispiele zum Gebrauch konfigurativ stabiler „carbanionischer“ Aziridin-Verbindungen. Q siehe Schema 11.

144 konnten nicht alkyliert oder mit Aldehyden abgefangen werden, reagierten aber mit Tetrachlorkohlenstoff. Für diesen Fall wurde eine Inversion der Konfiguration angenommen^[198].

Enantiomerenreines Sulfinylaziridin **145** (siehe Abschnitt 2.6) wurde in das korrespondierende Grignard-Reagens überführt, das zwar mit Acetaldehyd, nicht aber mit Alkylhalogeniden abgefangen werden konnte (Schema 50)^[176]. Auch bei der Umsetzung von **146** nach **147** wird ein Aziridinyl-Carbanion als Zwischenstufe angenommen^[199]. Vedejs und Moss^[200] haben die Darstellung konfigurativ stabiler (racemischer) Aziridinyllithium-Reagentien durch Zinn-Lithium-Austausch^[201] in Aziridinen wie **148** beschrieben. Die lithiierten Spezies konnten mit einer Reihe von Elektrophilen wirksam abgefangen werden. Daneben wurde ferner eine anionische Stevens-Umlagerung beobachtet.

Zwei interessante Beispiele chiraler Reagenzien, die durch Ringöffnungen entstehen, sind in Schema 51 gezeigt. Ein chira-

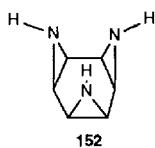


Schema 51. Bildung und Umsetzung chiraler Reagenzien, die durch Ringöffnung von Aziridinen entstehen.

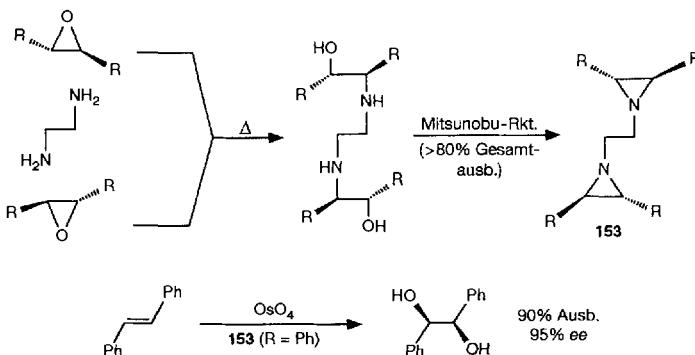
les Wittig-Reagens wurde aus dem enantiomerenreinen Aziridin **149** gewonnen und zur Herstellung optisch aktiver Allylamine benutzt^[202]. In einer Ringöffnung^[203] des racemischen Aziridins **150** mit Naphthalinlithium, die mit D₂O abgebrochen wurde, erhielten Yus et al. nur ein einziges Diastereomer von **151**.

8. Aziridine als chirale Liganden mit Blick auf enantioselektive Katalyse

Viele der aufregenderen Entwicklungen der letzten Zeit in der stereoselektiven organischen Synthese beruhen auf Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen. Im rationellen Design chiraler Liganden für die enantioselektive Katalyse liegt eine außerordentliche Herausforderung^[204]. Aziridine können nicht nur zur Herstellung derartiger chiraler Verbindungen^[205, 206] eingesetzt werden, sondern sollten auch selbst als Liganden von Nutzen sein. Ein (achiraler) Ligand ist das Trisaziridin **152**, das nur eine von einer Reihe faszinierender Verbindungen ist, die von Prinzbach et al.^[207] dargestellt und untersucht worden sind.



Ein allgemeiner Zugang^[208] zu C_2 -symmetrischen Bisaziridin-Liganden ist in Schema 52 beschrieben. Danach wird bei zwei Äquivalenten eines *trans*-Epoxids durch ein Äquivalent eines Diamins eine Ringöffnung hervorgerufen. Die entstehende Spezies wird einem doppelten Mitsunobu-Ringschluß unterworfen. In einer stöchiometrischen Umsetzung vermittelt der Ligand **153** die enantioselektive *syn*-Dihydroxylierung von *trans*-Stilben in hervorragender chemischer Ausbeute und mit 95% ee. Unsere derzeitigen Untersuchungen richten sich auf die Entwicklung katalytischer Verfahren für diese und andere Reaktionen, z. B. die enantioselektive Cyclopropanierung und Aziridinierung.



Schema 52. Synthese C_2 -symmetrischer Bisaziridin-Liganden und ihr Einsatz in einer enantioselektiven Synthese.

9. Zusammenfassung und Ausblick

Chirale Aziridine sind nach mehreren Verfahren problemlos enantiomerenrein erhältlich. Die Reaktivität dieser dreigliedrigen Heterocyclen kann durch die Substituenten am Stickstoffatom verändert werden. Regio- und stereoselektive Ringöffnungen mit vielen Nucleophilen bieten Zugang zu einer enormen Anzahl nützlicher Synthesewischenprodukte. Aziridine sind aber für den Organiker nicht nur reizvolle Substrate oder Bausteine, sondern können auch als chirale Hilfsgruppen, chirale Reagentien und chirale Liganden in der asymmetrischen Synthese dienen.

Die Verwendung chiraler Aziridine in der organischen Synthese wird durch die Entwicklung besserer Methoden zur katalytischen enantioselektiven Aziridinierung von Olefinen

noch weiter zunehmen. Doch es erscheint bereits jetzt angemessen, diese Übersicht mit der Paraphrase des Titels einer Arbeit von Sharpless et al.^[48] zu beenden:

Chirale Aziridine – wie Epoxide, nur nützlicher.

Es ist mir eine Freude, den folgenden Mitarbeitern für ihre experimentellen und intellektuellen Beiträge zu danken: Dr. Peter Somfai (Technologisches Institut Lund), Dr. Hua Ming He, Dr. Carin Birgersson, Adrian Harden und Hardip K. Dhaliwal, Prof. K. B. Sharpless und Prof. E. N. Jacobsen haben freundlicherweise Kopien noch unveröffentlichter Manuskripte zur Verfügung gestellt. Daneben bin ich Prof. Tomas Trnka für umfangreiche Literaturhinweise zu Zuckeraziridinen dankbar, des weiteren Anita Meurling für die Literaturrecherche und Olle Eriksson für die Formelzeichnungen. Unsere Forschungen wurden von der Universität Uppsala und dem Schwedischen Forschungsrat für Naturwissenschaften großzügig gefördert.

Eingegangen am 12. Mai 1993 [A 933]
Übersetzt von Dr. Marcus Hübel, Durham (Großbritannien)

- [1] H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 238.
- [2] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 1049.
- [3] a) T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 2. Aufl., Longman, Harlow, **1992**, S. 38; b) „Strain-Assisted Syntheses“ (Tetrahedron Symposia-in-Print Nr. 38; Gast-Hrsg.: L. Ghosez), *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2875 ff. (ganzes Heft).
- [4] a) H. W. Heine, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 772; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 528; b) O. C. Dermer, G. E. Ham, *Ethylenimine and Other Aziridines*, Academic, New York, **1969**; c) J. A. Deyrup in *Small Ring Heterocycles*, Vol. 1 (Hrsg.: A. Hassner), Wiley, New York, **1983**, S. 1; d) A. Padwa, A. D. Woolhouse in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1984**, S. 47; e) W. B. Jennings, D. R. Boyd in *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics* (Hrsg.: J. Lambert, Y. Takeuchi), VCH, New York, **1992**, S. 119; f) J. Backes in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, Band E 16 c (Hrsg.: D. Klamann), Thieme, Stuttgart, **1992**, S. 370.
- [5] J. E. G. Kemp in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 469.
- [6] J. W. Kelly, N. L. Eskew, S. A. Evans, Jr., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 95.
- [7] K. Nakajima, F. Takai, T. Tanaka, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1577.
- [8] G. W. Daub, D. A. Heerding, L. E. Overman, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919.
- [9] M. B. Berry, D. Craig, *Synlett* **1992**, 41.
- [10] P. Wipf, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267.
- [11] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [12] E. Kuyl-Yeheskiel, M. Lodder, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3013.
- [13] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach*, Pergamon, Oxford, **1983**.
- [14] H. Paulsen, H. Patt, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1633.
- [15] J. S. Brimacombe, K. M. M. Rahaman, *Carbohydr. Res.* **1983**, *113*, C6.
- [16] J. Černý, M. Budešinský, T. Trnka, M. Černý, *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 103.
- [17] L. Dubois, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 901.
- [18] A. Duréault, C. Greck, J. C. Depézay, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4157.
- [19] Y. Ittah, Y. Sasson, I. Shahak, S. Tsaroom, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4271.
- [20] E. P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1617.
- [21] P. Pöchlauer, E. P. Müller, P. Peringer, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1238.
- [22] M. J. T. Robinson, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1499.
- [23] D. Seebach, E. Hungerbühler, *Modern Synth. Methods* **1980**, *2*, 91.
- [24] D. Tanner, C. Birgersson, H. K. Dhaliwal, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1903.
- [25] D. Tanner, C. Birgersson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2533.
- [26] J. R. Henry, L. R. Marcin, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, Jr., S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709.
- [27] D. H. Boschelli, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1391.
- [28] A. K. Bose, D. P. Sahu, M. S. Manhas, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1229.
- [29] J. G. Smith, *Synthesis* **1984**, 629, zit. Lit.
- [30] R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 389.
- [31] D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1211.
- [32] J. Legters, L. Thijss, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4881.
- [33] K. Maruoka, H. Sano, H. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1985**, 599.
- [34] M. Caron, P. R. Carlier, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5185.
- [35] T. Inghardt, T. Frejd, G. Svensson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6469.

- [36] M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557.
- [37] M. Canas, M. Poch, X. Verdaguera, A. Moyano, M. A. Pericás, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6931.
- [38] M. Poch, X. Verdaguera, A. Moyano, M. A. Pericás, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6935.
- [39] J. M. Chong, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1560.
- [40] S. Saito, N. Takahashi, T. Ishikawa, T. Moriwake, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 667.
- [41] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819.
- [42] H. Urabe, Y. Aoyama, F. Sato, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5639.
- [43] R. Najime, S. Pilard, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5351.
- [44] J. Moulines, P. Charpentier, J.-P. Bats, A. Nuhrich, A.-M. Lamidey, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 487.
- [45] A. Toshimitsu, H. Abe, C. Hirosawa, S. Tanimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 284.
- [46] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.
- [47] a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768; b) B. B. Lohray, *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 1317; c) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 227.
- [48] Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538.
- [49] B. B. Lohray, Y. Gao, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2623.
- [50] B. B. Lohray, J. R. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 95.
- [51] J. E. Bäckvall, K. Oshima, R. E. Palermo, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1553.
- [52] A. Hassner, C. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3640.
- [53] a) J.-L. Reymond, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3695; b) P. Vogel, D. Fattori, F. Gasparini, C. Le Drian, *Synlett* **1990**, 173.
- [54] J. M. J. Tronchet, M. A. M. Massoud, *Heterocycles* **1989**, *29*, 419.
- [55] R. S. Atkinson, B. J. Kelly, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1515.
- [56] T. Sato, Y. Goto, M. Watanabe, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1983**, 1533.
- [57] Z. Chilmonczyk, M. Egli, C. Beringer, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1095.
- [58] N. Furukawa, T. Yoshimura, M. Ohtsu, T. Akasaka, S. Oae, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 73.
- [59] R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, G. Tughan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 832.
- [60] Für Hinweise, die gegen eine Nitren-Zwischenstufe sprechen, siehe R. S. Atkinson, B. J. Kelly, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1362.
- [61] G. V. Zhalnina, M. A. Kuznetsov, V. V. Semenovskii, G. V. Shustov, *Vestn. Leningr. Univ. Ser. 4 Fiz. Khim.* **1990**, *72* (*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 163892d).
- [62] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.
- [63] R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- [64] Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326.
- [65] J. C. Bottaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 560.
- [66] J. T. Groves, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073.
- [67] J.-P. Mahy, G. Bedi, P. Battioni, D. Mansuy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1988**, 1517.
- [68] V. F. Rudchenko, S. M. Ignatov, R. G. Kostyanovsky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 261.
- [69] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744.
- [70] E. Vedejs, J. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3261.
- [71] J.-L. Vaerman, H. G. Viehe, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3183.
- [72] Übersicht: H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336.
- [73] S. Drenkard, J. Ferris, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1373.
- [74] A. Laurent, A. Marsura, J.-L. Pierre, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1009.
- [75] C. R. Johnson, R. A. Kirchhoff, R. J. Reischer, G. F. Katekar, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4287.
- [76] T. Satoh, T. Sato, T. Oohara, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3973.
- [77] G. Berti, *Top. Stereochem.* **1973**, *7*, 210.
- [78] G. Cainelli, M. Panunzio, D. Giacomini, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 121.
- [79] T. Fujisawa, R. Hayakawa, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7903.
- [80] S. Fujita, K. Imamura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1975.
- [81] K. Mori, F. Toda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 281.
- [82] Eine Diskussion findet man in Lit. [4e].
- [83] V. Schurig, U. Leyrer, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 865.
- [84] J.-M. Lehn, J. Wagner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 148.
- [85] a) J. B. Jones, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351; b) M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React.* **1989**, *37*, 1; c) A. M. Klibanov, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 114.
- [86] K. Fuji, T. Kawabata, Y. Kiryu, Y. Suguri, T. Taga, Y. Miwa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6663.
- [87] M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 5.
- [88] R. L. Pederson, K. K.-C. Liu, J. F. Rutan, L. Chen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4897.
- [89] F. Effenberger, T. Ziegler, S. Förster, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 458.
- [90] F. Effenberger, U. Stelzer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 873.
- [91] J. A. Deyrup, R. B. Greenwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4538.
- [92] A. F. Graefe, R. E. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3939.
- [93] M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, G. Torre, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2640.
- [94] G. V. Shustov, G. K. Kadorkina, R. G. Kostyanovsky, A. Rauk, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1719.
- [95] R. von Capeller, R. Griot, M. Häring, T. Wagner-Juaregg, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1652.
- [96] A. G. Davies, R. Sutcliffe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1982**, 1483.
- [97] H. Handel, J. L. Pierre, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 997.
- [98] R. Bartnik, A. Laurent, S. Lesniak, *J. Chem. Res., Synop.* **1982**, 287.
- [99] I. Wartski, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2466.
- [100] L. Antolini, M. Bucciarelli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 538.
- [101] a) G. E. Ham, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3052; b) O. Mitsunobu in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 65.
- [102] Siehe Lit. [3a], S. 41.
- [103] Siehe Lit. [4b], Kap. 3.
- [104] T. N. Wade, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5328.
- [105] Y. Girault, S. Geribaldi, M. Rouillard, M. Azzaro, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2485.
- [106] H. Takeuchi, K. Koyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 121.
- [107] H. Stamm, D. Speth, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, 322, 277.
- [108] H. Dehmow, J. Mulzer, C. Seitz, A. R. Strecker, A. Kohlmann, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3607.
- [109] M. J. S. Dewar, G. P. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 783.
- [110] N. R. Williams, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1970**, *25*, 109.
- [111] T. Mall, H. Stamm, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1353.
- [112] M. E. Duggan, D. S. Karanewsky, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2935.
- [113] S. Matsubara, T. Kodama, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6379.
- [114] S. Itsuno, K. Tanaka, K. Ito, *Chem. Lett.* **1986**, 1133.
- [115] R. D. Guthrie, G. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 801.
- [116] H. Stamm, P. Assithianakis, B. Buchholz, R. Weiss, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5021.
- [117] P.-Y. Lin, K. Bellos, H. Stamm, A. Onitschenko, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2359.
- [118] U. Spohr, W. Meyer zu Reckendorf, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1375.
- [119] H. Hashimoto, K. Araki, K. Miyazawa, J. Yoshimura, *Carbohydr. Res.* **1982**, *99*, 59.
- [120] Siehe beispielsweise: R. W. Herr, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4979.
- [121] A. Hassner, A. Kascheres, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4623.
- [122] S. Wattanasin, F. G. Kathawala, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 811.
- [123] H. C. Brown, A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4549.
- [124] A. P. Kozikowski, H. Ishida, K. Isobe, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2788.
- [125] M. J. Eis, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1153.
- [126] a) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *Aldrichim. Acta* **1983**, *16*, 67; b) C. H. Behrens, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687; c) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *ibid.* **1985**, *50*, 5696.
- [127] D. Tanner, H. M. He, P. Somfai, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6069.
- [128] P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, S. M. Viti, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1378.
- [129] J. M. Finan, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2719.
- [130] S. M. Viti, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4541.
- [131] Siehe beispielsweise: G. H. Posner, *Org. React.* **1972**, *19*, 1.
- [132] B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, J. A. Kozlowski, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5005.
- [133] D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4395.
- [134] W. R. Roush, M. A. Adam, S. M. Peseckis, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1377.
- [135] T. Inghardt, T. Frejd, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5539.
- [136] T. Suzuki, H. Saimoto, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597.
- [137] S. Shambayati, J. Blake, S. Wierschke, W. Jorgensen, S. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697.
- [138] D. Tanner, H. M. He, unveröffentlicht.
- [139] E. J. Corey, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1028.
- [140] J. Legters, J. G. H. Willems, L. Thijss, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 59.
- [141] E. Kyburz, H. Els, S. Majnoni, G. Englert, C. von Planta, A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 359.
- [142] B. S. Axelsson, K. J. O'Toole, P. A. Spencer, D. W. Young, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1085.
- [143] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, N. G. Robinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 153.
- [144] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, I. A. O'Neil, C. Schofield, A. C. Spivey, J. B. Sweeney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1852.
- [145] K. Sato, A. P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4073.
- [146] T. Wakamiya, K. Shimbo, T. Shiba, K. Nakajima, M. Neya, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3878.
- [147] O. Ploux, M. Caruso, G. Chassaing, A. Marquet, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3154.
- [148] Y. Hata, M. Watanabe, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3881.

- [149] D. Tanner, P. Somfai, unveröffentlicht.
- [150] J. E. Baldwin, M. G. Moloney, M. North, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6309.
- [151] S. Hanessian, K. Sumi, B. Vanasse, *Synlett* **1992**, 33.
- [152] a) J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1987; b) P. J. Harrington, *Transition Metals in Total Synthesis*, Wiley, New York, 1990; c) F. J. McQuillin, D. G. Parker, G. R. Stephenson, *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*, Cambridge University Press, Cambridge, 1991.
- [153] B. Denise, A. Parlier, H. Rudler, J. Vaissermann, J. C. Daran, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1303.
- [154] R. Aumann, K. Fröhlich, H. Ring, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 275.
- [155] L. E. Overman, M. J. Sharp, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1035.
- [156] W. Chamchaang, A. R. Pinbas, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2943.
- [157] S. Calet, F. Urso, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 931.
- [158] H. Alper, N. Hamel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3237.
- [159] K. Fugami, K. Miura, Y. Morizawa, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3089.
- [160] a) A. Hassner, J. Keogh, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1575; b) R. Chaabouni, A. Laurent, *Synthesis* **1975**, 464; c) R. E. Dolle, C.-S. Li, A. N. Shaw, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4723; d) Y.-L. Li, K. Luthman, U. Hackzell, *ibid.* **1992**, *33*, 4487.
- [161] G. W. Spears, K. Nakanishi, Y. Ohfune, *Synlett* **1991**, 91.
- [162] W. Oppolzer, E. Flaschkamp, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 204.
- [163] J. Martens, M. Scheunemann, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1417.
- [164] K. E. Harding, S. R. Burks, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 40.
- [165] E. J. Corey, R. D. Balanson, *Heterocycles* **1976**, *5*, 445.
- [166] M. Aratani, L. V. Dunkerton, T. Fukuyama, Y. Kishi, H. Kakoi, S. Sugiura, S. Inoue, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2009.
- [167] C.-K. Sha, S.-L. Ouyang, D.-Y. Hsieh, R.-C. Chang, S.-C. Chang, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1490.
- [168] D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5657.
- [169] D. R. Williams, D. L. Brown, J. W. Benbow, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1923.
- [170] T. Hudlicky, H. Luna, J. D. Price, F. Rulin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4683.
- [171] J. S. Brimacombe, R. Hanna, L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2277.
- [172] M. K. Gurjar, V. J. Patil, J. S. Yadav, A. V. Rama Rao, *Carbohydr. Res.* **1984**, *129*, 267.
- [173] A. Duréault, I. Tranchepain, J.-C. Depezay, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5324.
- [174] P. K. Jadhav, F. J. Woerner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 353.
- [175] T. K. Chakraborty, K. K. Gangakhedkar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1897.
- [176] F. Carreaux, A. Duréault, J. C. Depezay, *Synlett* **1992**, 527.
- [177] G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, C. Tomasini, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 917.
- [178] R. Huisgen, K. Matsumoto, C. H. Ross, *Heterocycles* **1981**, *15*, 1131, zit. Lit.
- [179] S. Takano, S. Tomita, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1473.
- [180] D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 619.
- [181] D. Tanner, H. M. He, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6079.
- [182] D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 613.
- [183] D. Tanner, P. Somfai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2415.
- [184] J. Legters, L. Thijss, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5287.
- [185] Übersicht: W. A. Reimers, B. S. Iyengar in *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics* (Hrsg.: G. Lukacs, M. Ohno), Springer, Berlin, 1990, S. 415.
- [186] T. Fukuyama, F. Nakatsubo, A. J. Cocuzza, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4295.
- [187] T. Fukuyama, L. Xu, S. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 383.
- [188] R. J. Jones, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1144.
- [189] R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5813.
- [190] D. Tanner, C. Birgersson, unveröffentlicht.
- [191] D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1.
- [192] a) V. G. Matassa, P. R. Jenkins, A. Kumin, L. Damm, J. Schreiber, D. Felix, E. Zass, A. Eschenmoser, *Isr. J. Chem.* **1989**, *29*, 321; b) W. Oppolzer, G. Poli, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3559; c) T. Laupe, J. D. Dunitz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1373; d) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624.
- [193] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
- [194] a) Siehe Lit. [123]; b) D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141.
- [195] D. Seebach, R. Häner, *Chem. Lett.* **1987**, 49.
- [196] V. Reutrakul, V. Prapansiri, C. Panyachotipun, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1949.
- [197] R. Häner, B. Olano, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1676.
- [198] P. Coutrot, A. Elgadi, C. Grison, *Heterocycles* **1989**, *28*, 1179.
- [199] R. S. Atkinson, B. J. Kelly, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2703.
- [200] E. Vedejs, W. O. Moss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1607.
- [201] Eine ähnliche Arbeit über lithiierte Epoxide: P. Lohse, H. Loner, P. Acklin, F. Sternfeld, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 615.
- [202] J. F. Dellarria, Jr., K. J. Sallin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2661.
- [203] J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1649.
- [204] Siehe beispielsweise: E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.
- [205] K. Saito, S. Saito, K. Kotera, T. Date, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1342.
- [206] S. Juge, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2783.
- [207] R. Schwesinger, K. Piontek, W. Littke, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 344; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 318.
- [208] D. Tanner, P. Somfai, A. Harden, unveröffentlicht.