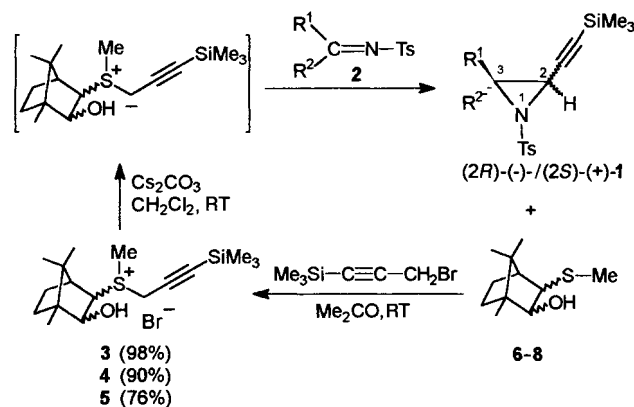


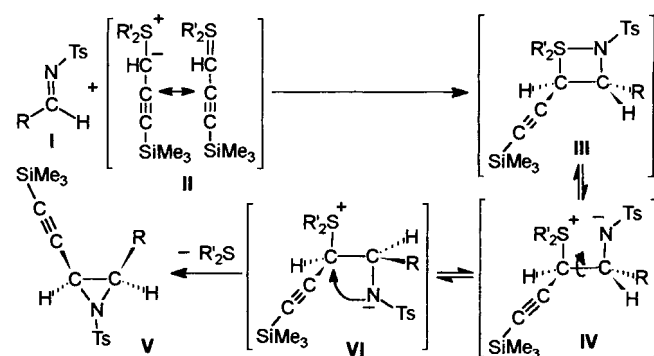
# Asymmetrische Aziridinierung über Ylide: hochstereoselektive Synthese von Alkynyl-*N*-sulfonylaziridinen\*\*

An-Hu Li, Yong-Gui Zhou, Li-Xin Dai,\*  
Xue-Long Hou, Li-Jun Xia und Lin Lin

Zwar werden chirale Aziridine in der Synthese vieler biologisch wichtiger Verbindungen angewendet,<sup>[1]</sup> doch ist die Entwicklung einfacher, aber effizienter Verfahren zur Herstellung insbesondere funktionalisierter Aziridine nach wie vor eine große Herausforderung. Gemäß retrosynthetischer Analyse sind gewöhnlich zwei direkte Wege zum Aufbau des stickstoffhaltigen dreigliedrigen Rings möglich: der Angriff von Nitren an einer prochiralen C-C-Doppelbindung<sup>[2–4]</sup> und der von Carben (oder dem entsprechenden Carbanion oder Ylid) an einer prochiralen C-N-Doppelbindung.<sup>[5–7]</sup> Anders als die intensiv untersuchten und erfolgreich eingesetzten asymmetrischen Epoxidierungen<sup>[8]</sup> und Cyclopropanierungen<sup>[9]</sup> ist die asymmetrische Aziridinierung wenig erforscht. Die meisten Beispiele stammen aus den neunziger Jahren.<sup>[10]</sup> Evans et al.<sup>[2a]</sup> sowie Jacobsen et al.<sup>[2b]</sup> berichteten über zwei ausgezeichnete asymmetrische Aziridinierungen an prochiralen C-C-Doppelbindungen mit Nitren in Gegenwart eines chiralen Katalysators. Da Nitren sehr reaktiv ist, wurde bei diesen Reaktionen kein aliphatisches Substrat verwendet.<sup>[11]</sup> Dagegen führten Jacobsen et al.<sup>[5]</sup> die erste asymmetrische Aziridinierung an einer prochiralen C-N-Doppelbindung mit einem Carben durch und erhielten ein *cis/trans*-Gemisch chiraler Aziridine in geringen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen. Davis et al.<sup>[6a]</sup> berichteten über eine substratkontrollierte asymmetrische Aza-Darzens-Reaktion, die gute *de*-Werte lieferte. Kürzlich beschrieben Aggarwal et al.<sup>[12]</sup> einen effizienten asymmetrischen Benzyliden-transfer auf eine prochirale C-N-Doppelbindung durch eine katalytische Ylid-Aziridinierung. Chirale Aziridine wurden auch durch Methylenübertragung von  $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2^-$  oder  $\text{Me}_2\text{S}(\text{O})^+\text{CH}_2^-$  auf chirale Sulfinimine hergestellt.<sup>[6c, d, e]</sup> Wie wir feststellten, eröffnet der Weg über das Ylid einen sehr effizienten Zugang zu Vinylaziridinen<sup>[13]</sup> und chiralen Epoxiden.<sup>[14]</sup> Die Vinylaziridine wurden stets als *cis/trans*-Gemisch gebildet. Bei der Reaktion von *N*-Sulfonyliminen mit Propargylsulfonium-Yliden unter Phasentransferbedingungen wurde eine hohe *cis*-Selektivität<sup>[15]</sup> erzielt. Diese könnte auf eine aus dem Imin und dem Propargylsulfonium-Ylid gebildete Zwischenverbindung zurückgeführt werden, die durch [2 + 2]-Addition entsteht – ähnlich wie die bei der Epoxidierung einer Carbonylverbindung mit einem Propargyltelluronium-Ylid (Schema 2). So konnten wir die reagentsgesteuerte asymmetrische Aziridinierung über das Ylid mit hoher Stereoselektivität durchführen. Wir beschreiben hier die Synthese der chiralen Alkynylaziridine **1**, die hohe Ausbeuten und mäßige bis hohe Enantiomerenüberschüsse liefert (Schema 1).



Schema 1. Asymmetrische Aziridinierung mit chiralen Sulfoniumpropargyl-Yliden (Ausbeuten sind in Klammern angegeben); die Verbindungen **6–8** wurden zurück-erhalten; **3**, **6** *exo-S*, *exo-OH*; **4**, **7** *endo-S*, *endo-OH*; **5**, **8** *endo-S*, *exo-OH*.



Schema 2. Mechanismus der Aziridinierung mit Sulfoniumpropargyl-Yliden. Geschwindigkeitsbestimmender Schritt ist die [2 + 2]-Addition (II → III). Wegen der sterischen Hinderung entsteht nur das *trans*-Produkt.

In Tabelle 1 sind einige Ergebnisse der Reaktion von *N*-Sulfonyliminen **2** mit in situ aus den chiralen Sulfoniumsalzen **3**, **4** oder **5** hergestellten Sulfonium-Yliden unter Fest-flüssig-Phasentransferbedingungen zusammengefasst. Diese Reaktion verläuft glatt mit so unterschiedlichen Substraten wie Aryl-, Heteroarylaldehyden (Reaktionen 4, 10 und 13 in Tabelle 1),  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldaminen (Reaktion 5), aliphatischen Aldaminen (Reaktionen 6, 7, 11 und 14) und sogar relativ reaktions-trägen Ketaminen (Reaktion 8). Bemerkenswerterweise gelingt die Aziridinierung auch bei aliphatischen Aldaminen und Ketaminen, während die bekannten Nitren- oder Carben-Verfahren wegen der hohen Reaktivität dieser Verbindungen kaum auf aliphatische Substanzen angewendet werden können.

Auch ein Beispiel für eine durch ein chirales Sulfid katalysierte asymmetrische Ylid-Aziridinierung ist bekannt,<sup>[12]</sup> bei der zwar die Reaktionsbedingungen streng eingehalten werden müssen und nur eine geringe *trans/cis*-Selektivität (ca. 3/1) erzielt wird, die allerdings bei katalytischer Reaktionsführung hohe *ee*-Werte liefert. Obwohl die hier beschriebene asymmetrische Aziridinierung stöchiometrisch verläuft, kann sie einen vielversprechenden allgemeinen<sup>[16]</sup> Zugang zu chiralen funktionalisierten Aziridinen liefern, da sehr unterschiedliche Ausgangsverbindungen eingesetzt, hohe Ausbeuten erzielt und sehr milde Bedingungen verwendet werden können. Darüber hinaus konnten die als Ylid-Ausgangsverbindungen dienenden chiralen Sulfide in Ausbeuten > 80 % (ohne Abnahme der Diastereomerenreinheit) zurückerhalten werden. Die *ee*-Werte für die *cis*-konfigurierten Hauptprodukte sind zwar nicht befriedigend (max. 84.9 %, Reaktion 6), doch konnte durch einmaliges Umkristal-

[\*] Prof. L.-X. Dai, Dr. A.-H. Li, Y.-G. Zhou, Dr. X.-L. Hou  
Laboratory of Organometallic Chemistry  
Shanghai Institute of Organic Chemistry  
Chinese Academy of Sciences  
354 Fenglin Lu, Shanghai 200032 (China)  
Telefax: Int. + 21/64166128  
E-mail: dailx@pub.sioc.ac.cn

Prof. L.-J. Xia, L. Lin  
The Analytic Chemistry Department  
Shanghai Institute of Organic Chemistry  
Shanghai (China)

[\*\*] Wir danken der National Natural Foundation of China und der Chinese Academy of Sciences für die finanzielle Unterstützung.

Tabelle 1. Herstellung der chiralen Aziridine **1** durch asymmetrische Aziridinierung von *N*-Sulfonyliminen **2** mit den von D-(+)-Campher abgeleiteten Sulfoniumsalzen **3–5** unter Phasentransferbedingungen [a].

Reaktion	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [%][b]	cis/trans[c]	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> [°] (Aceton)	ee [%][d]	Konfig. an C-2[g]
1	Phenyl	H	85[h]	>99/1	–17.2 (c=1.16)	50.5	R[f]
2	<i>p</i> -Acetoxyphenyl	H	87[h]	>99/1	–12.0 (c=1.20)	50.0	(R)
3	<i>p</i> -Fluorophenyl	H	89[h]	>99/1	–28.4 (c=1.07)	69.5(96.6[e])	(R)
4	3-Pyridinyl	H	85[h]	>99/1	–20 (c=1.35)	77.5(99.1[e])	(R)
5	<i>trans</i> -PhCH=CH	H	88[h]	>99/1	–13.7 (c=1.00)	44.3	(R)
6	Cyclohexyl	H	81[h]	>99/1	–21.1 (c=0.67)	84.9	(R)
7	<i>tert</i> -Butyl	H	92[h]	>99/1	–23.6 (c=1.25)	40.8	(R)
8	Me	Me	95[h]	–	–79 (c=1.04)	67.4	(R)
9	Phenyl	H	88[j]	>99/1	+8.8 (c=1.00)	25.7	S[f]
10	3-Pyridinyl	H	85[j]	>99/1	+13.3 (c=0.80)	56.3	(S)
11	Cyclohexyl	H	90[j]	>99/1	+10.6 (c=0.40)	51.9	(S)
12	Phenyl	H	89[j]	>99/1	+4.2 (c=1.10)	14.0	(S)
13	3-Pyridinyl	H	82[j]	>99/1	+8.8 (c=0.80)	41.9	(S)
14	Cyclohexyl	H	89[j]	>99/1	+8.7 (c=0.50)	39.2	(S)

[a] Alle Reaktionen wurden mit einem Verhältnis Imin:Sulfoniumsalz:Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> von 1:1.2:1.2 auf einer 0.5-mmol-Skala bei Raumtemperatur in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt. Die chiralen Sulfide **6**, **7** oder **8** wurden nach dem Aufarbeiten in allen Fällen in Ausbeuten >80% zurückerhalten. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt, auf die Imine bezogen. [c] Ermittelt durch 300-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Analyse und/oder HPLC. [d] Bezogen auf das *cis*-Isomer; ermittelt durch chirale HPLC auf einer Chiralcel-OD- oder einer Chiralpak-AD-Säule. [e] *ee*-Werte nach einmaligem Umkristallisieren. [f] Bezogen auf ein mit der Alkylgruppe verknüpft Aziridin-Kohlenstoffatom. Ermittelt durch Umsetzung des Produkts zu einer Verbindung mit bekannter Konfiguration: *cis*-2-Methoxycarbonyl-3-phenyl-*N*-tosylaziridin [6a]. [g] Die Konfiguration in Klammern wurde durch Vergleich mit der des entsprechenden Phenylanalogs ermittelt. [h] Salz **3**. [i] Salz **4**. [j] Salz **5**.

lisieren aus *n*-Hexan eine deutliche Verbesserung erzielt werden, so daß auch die praktische Nutzung der Produkte möglich scheint. So konnten die *ee*-Werte in den Reaktionen **3** und **4** von 69.5 auf 96.6% bzw. von 77.5 auf 99.1% bei Ausbeuten von 58 bzw. 52% verbessert werden. Sulfoniumsalze mit *exo*-Sulfidogruppen (**3**, Reaktionen 1–8, Tabelle 1) lieferten hauptsächlich (2*R*)-(–)-*cis*-Aziridine, solche mit *endo*-Sulfidogruppen<sup>[17]</sup> (**4** und **5**, Reaktionen 9–14) (2*S*)-(+) *cis*-Aziridine. Über die beiden direkten Ansätze, die auf einer Carben-, Nitren- oder Aza-Darzens-Reaktion beruhen, sind chirale Alkylaziridine dagegen nur schwierig herzustellen.<sup>[18]</sup>

### Experimentelles

Allgemeines Verfahren zur Aziridinierung: **2** (0.5 mmol), das chirale Sulfoniumsalz **3**, **4** oder **5** (0.6 mmol) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.6 mmol) wurden bei Raumtemperatur in Dichlormethan (3 mL, nicht getrocknet) an Luft gerührt. Die Reaktion war gemäß DC-Kontrolle nach 2–5 h beendet. Das Reaktionsgemisch wurde zum Entfernen der anorganischen Salze über Silicagel filtriert, das Filtrat eingengt und an Silicagel chromatographiert (Petroether (60–90 °C): Ethylacetat 4:1), wobei die reinen (–) oder (+)-Alkyl-*N*-sulfonylaziridine **1** erhalten wurden. Die chiralen Sulfide **6**, **7** und **8** konnten in Ausbeuten >80% zurückerhalten werden.

Herstellung der chiralen Sulfoniumsalze **3**, **4** und **5**: Ein Gemisch aus dem chiralen Sulfid [14] **6**, **7** oder **8** (2.004 g, 10 mmol) und (3-Trimethylsilylpropargyl)bromid [19] (2.294 g, 12 mmol) in 3 mL Aceton wurde 6–48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde zum größten Teil unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand durch Filtrieren gesammelt, mit trockenem Ether (3 × 40 mL) gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Das gewünschte Sulfoniumsalz (weißer Feststoff) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Eingegangen am 16. Dezember 1996 [Z9893]

### Stichworte: Asymmetrische Synthesen • Aziridine • Schwefel

- a) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 625; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599; b) *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1319; c) T. Hudlicky, G. Seoane, J. D. Price, K. G. Gadamasetti, *Synlett* **1990**, 433.
- a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5328; b) Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *ibid.* **1993**, 115, 5326.
- a) R. S. Atkinson, W. T. Gattrell, A. P. Ayscough, T. M. Raynham, *Chem. Commun.* **1996**, 1935; b) R. S. Atkinson, M. P. Coogan, I. S. T. Lochrie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5179; c) J. T. Kapron, B. D. Santarsiero, J. C. Vederas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1074; d) J. Aires-de-Sousa, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3183.
- N. Furukawa, T. Yoshimura, M. Ohtsu, T. Akasaka, S. Oae, *Tetrahedron* **1980**, 36, 73.
- K. B. Hansen, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 750; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 676.

- a) F. A. Davis, P. Zhou, G. V. Reddy, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3243; b) F. A. Davis, H. Liu, G. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5473; c) J. L. G. Ruano, I. Fernandez, C. Hamdouchi, *ibid.* **1995**, 36, 295; d) F. A. Davis, P. Zhou, C.-H. Liang, R. E. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1511; e) J. L. G. Ruano, I. Fernandez, M. D. P. Catalina, A. A. Cruz, *ibid.* **1996**, 7, 3407.
- T. Satoh, T. Sato, T. Oohara, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3973.
- Neuere Arbeiten über asymmetrische Epoxidierungen: a) D. Yang, Y.-C. Yip, M.-W. Tang, M.-K. Wong, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491; b) V. K. Aggarwal, M. F. Wang, *Chem. Commun.* **1996**, 191; c) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806.
- M. P. Doyle in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**, S. 63.
- Neuerer Übersichtsartikel über asymmetrische Aziridinierungen: A.-H. Li, L.-X. Dai, *Chemistry (The Chinese Chem. Soc., Taipei)* **1996**, 54, 157 (chinesisch).
- Die Einführung von Nitren in die allylische C-H-Bindung trat bei der Reaktion von Nitren mit aliphatischen Alkenen auf: P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1543, zit. Lit.
- V. K. Aggarwal, A. Thompson, R. V. H. Jones, M. C. H. Standen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8368; zur entsprechenden Epoxidierung siehe: V. K. Aggarwal, J. G. Ford, A. Thompson, R. V. H. Jones, M. C. H. Standen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7004.
- a) A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Chem. Commun.* **1996**, 491; b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 867; c) A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, M.-B. Chen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4641; d) A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2725.
- A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, Y.-Z. Huang, F.-W. Li, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 489.
- Z.-L. Zhou, Y.-Z. Huang, L.-L. Shi, J. Hu, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6598.
- Wie wir feststellten, gelingt die Aziridinierung von *N*-Sulfonyliminen mit semi-stabilen Yliden (Allyl-, Propargyl-, Benzyl-Ylide etc.), aber auch reaktiven (einfache Alkyl-Ylide) und stabilisierten Yliden (substituiert mit elektronenziehenden Gruppen). Auch mit anderen reaktiven Iminen und unter Anwendung von Aktivierungsmethoden für gewöhnliche Imine war die Aziridinierung durchführbar.
- Herstellung nach Literaturverfahren: a) R. J. Goodridge, T. W. Hambley, R. K. Haynes, D. D. Ridley, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2881; b) siehe auch Lit. [14].
- Für die Umlagerung eines alkinylsubstituierten Vinylaziridins in einer mehrstufigen Reaktion siehe: a) N. Manisse, J. Chucho, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2399; b) *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1272.
- T. K. Jones, S. E. Denmark, *Org. Synth.* **1990**, 7, 524.