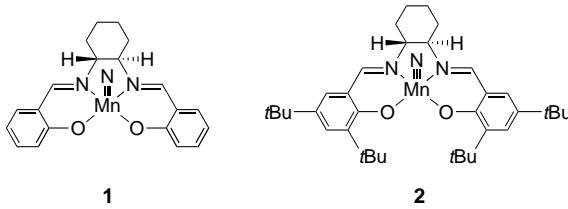


Eine neuartige und stereospezifische Aziridinierung von Alkenen mit einem chiralen Nitridomangankomplex**

Satoshi Minakata, Takeya Ando, Masaaki Nishimura, Ilhyong Ryu und Mitsuo Komatsu*

Optisch aktive Aziridine sind nützliche Bausteine für stickstoffhaltige funktionelle Verbindungen.^[1] Man findet sie außerdem in einigen Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen wie den Mitomycinen und den Azinomycinen.^[1, 2] Unter den verschiedenen, zu chiralen Aziridinen führenden Wegen, die bislang entwickelt wurden,^[3] ist die reagenskontrollierte asymmetrische Aziridinierung von C-C-Doppelbindungen wegen ihrer Einfachheit und präparativen Bequemlichkeit besonders bemerkenswert.^[4] Die von Evans et al.,^[4a,b] Jacobsen et al.,^[4c-e] sowie Katsuki et al.,^[4f,g] entdeckten chiralen Cu^I- und Mn^{III}-Komplexe sind effiziente Katalysatoren für solche Reaktionen, in denen [N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan, PhI=NTs, als Stickstoffquelle dient. Allerdings verdient ebenso ein Ansatz für eine direkte Aziridinierung Beachtung, über den Groves und Takahashi berichteten: Sie verwendeten Nitrido(5,10,15,20-tetramesitylporphyrinato)mangan (TPMPMnN), setzten in ihren Untersuchungen aber lediglich Cycloocten als Alken ein.^[5] Vor kurzem wurde dieser Reaktionstyp von Carreira und Mitarbeitern unter Verwendung neuartiger Nitridomangankomplexe auf die Aminierung von Silylenolethern und Glycolen übertragen.^[6] Eine asymmetrische Variante dieser Methode existierte allerdings bislang noch nicht. Diese Situation brachte uns dazu, einen neuartigen chiralen Nitridokomplex zu untersuchen, der enantioselektive Aziridinierungen vermitteln kann. Wir berichten hier über die erste asymmetrische und stereospezifische N-Atom-Transfer-Aziridinierung von Styrolen unter Verwendung eines chiralen Nitridomangankomplexes, wobei weitere Reagentien eine wesentliche Rolle für die Effizienz und die Selektivität dieser Reaktion spielen.

Die chiralen Nitridomangankomplexe **1** und **2** wurden durch Umsetzung der chiralen Liganden mit Mn(OAc)₂, NH₄OH und NaOCl nach bereits beschriebenen Methoden^[7]

**1****2**

[*] Prof. Dr. M. Komatsu, Dr. S. Minakata, T. Ando, M. Nishimura, Dr. I. Ryu
Department of Applied Chemistry
Faculty of Engineering, Osaka University
Suita, Osaka 565-0871 (Japan)
Fax: (+81) 6-6879-7402
E-Mail: komatsu@ap.chem.eng.osaka-u.ac.jp

[**] T.A. dankt dem japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur für ein Stipendium (JSPS Research Fellowships for Young Scientists). Wir danken Herrn Prof. Dr. Erick M. Carreira für hilfreiche Diskussionen.

einschließlich der von Carreira et al.^[6a] erhalten. Ein alternativer Zugang zu **1** wurde von uns entwickelt und umfaßt die Reaktion eines chiralen Mn^{III}-Komplexes^[8] mit gasförmigem NH₃ und Chloramin-T als Oxidationsmittel in MeOH.^[9]

Während sowohl Groves als auch Carreira zur Aktivierung ihrer Nitridokomplexe Trifluoracetanhydrid (TFAA) verwendeten, erhielten wir mit diesem Reagens für die Aziridinierung von nichtfunktionalisierten Alkenen mit dem chiralen Nitridomangankomplex **1** keine Aziridine.^[10] Wir suchten daher nach anderen Aktivatoren und fanden mit *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid (Ts₂O) eine für die Aziridinierung von Alkenen geeignete Verbindung (Tabelle 1). In Gegenwart von Ts₂O (1.2 Äquiv.) und Pyridin (1.5 Äquiv.) lieferte die Um-

Tabelle 1. Asymmetrische Aziridinierung von Styrolen mit dem Nitridokomplex **1**.^[a]

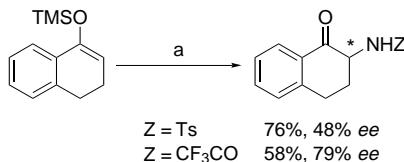
Substrat	Zusatz	T [°C]	Ausb. [%]	ee [%]
R ¹	R ²			
H	H	–	RT	63
H	H	Pyridin-N-oxid	0	78
Me	H	–	RT	60
Me	H	Pyridin-N-oxid	0	72
H	Me	–	RT	14
H	Me	Pyridin-N-oxid	RT	34
nPr	H	Pyridin-N-oxid	0	66
iPr	H	Pyridin-N-oxid	0	53 ^[g]

[a] Reaktionsbedingungen: **1** (1 Äquiv.), Pyridin (0.5 Äquiv.), Ts₂O (1.2 Äquiv.), Zusatz (1.2 Äquiv.), Alken (10 Äquiv.), 3 h, CH₂Cl₂. [b] Der Enantiomerenüberschuß wurde durch HPLC-Analyse mit einer Daicel-Chiracel-OJ-Säule bestimmt. [c] Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich des gemessenen Drehwertes mit publizierten Daten^[4b] zu (*R*) bestimmt. [d] Der Enantiomerenüberschuß wurde durch ¹H-NMR-Analyse unter Zusatz von [Eu(hfc)₃] bestimmt. [e] Die absolute Konfiguration wurde durch Vergleich des gemessenen Drehwertes mit publizierten Daten^[4b] zu (2*R*,3*R*) bestimmt. [f] Die absolute Konfiguration wurde nicht bestimmt. [g] Die Reaktionsdauer betrug 5 h.

setzung von **1** mit Styrol (10 Äquiv.) in Dichlormethan bei Raumtemperatur in 3 h das entsprechende *N*-Tosylaziridin in 49 % Ausbeute bezogen auf **1**. Die Aziridinausbeute erhöhte sich bei Verminderung der Pyridinmenge auf 63 %, und der Enantiomerenüberschuß (ee) des Produkts betrug 31 %. Die Aziridinierung verlief bei 0 °C glatt mit gleicher Ausbeute und Enantioselektivität. Um eine bessere Enantioselektivität zu erzielen, untersuchten wir die Reaktion in Gegenwart von Pyridin-N-oxid.^[11] Die Zugabe von Pyridin-N-oxid bei 0 °C führte zum bislang besten Ergebnis (78%, 41% ee). Die Aziridinierung verlief sogar bei –20 °C mit 40% ee. Die Zugabe von Pyridin-N-oxid verbesserte damit nicht nur die Enantioselektivität, sondern auch die Ausbeute. Diese Reaktionen sind damit die ersten Beispiele für die Aziridinierung von Styrol und gleichzeitig für die asymmetrische Synthese mit einem chiralen Nitridomangankomplex. Wurde der Komplex **2**, der den Jacobsen-Liganden enthält, unter den optimalen Bedingungen eingesetzt, erhielt man das Aziridin nur in sehr niedriger Ausbeute (9 %), aber die Enantioselektivität der Umsetzung betrug immerhin 50 %.

Der positive Einfluß von Pyridin-*N*-oxid trat auch bei der Aziridinierung von *trans*- β -Methylstyrol auf. Ohne Pyridin-*N*-oxid und unterhalb von Raumtemperatur wurde *trans*- β -Methylstyrol nicht aziridiert; die Zugabe des *N*-Oxids zum Reaktionssystem führte dagegen sogar bei 0°C zu guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (72%, 85% ee). Dagegen wurde auch in Gegenwart von Pyridin-*N*-oxid bei 0°C keine Aziridinierung von *cis*- β -Methylstyrol beobachtet. Ohne das *N*-Oxid und bei Raumtemperatur wurde das erwünschte Aziridin in niedriger Ausbeute und mit niedrigem ee-Wert erhalten. Gab man nun Pyridin-*N*-oxid zu, verbesserte sich die Aziridinausbeute, aber der ee-Wert änderte sich nicht signifikant. Die Tatsache, mit *trans*- β -Methylstyrol eine so hohe Enantioselektivität erzielt zu haben, ermutigte uns, die asymmetrische Aziridinierung weiterer *trans*-disubstituierter Alkene zu untersuchen. Die Reaktion von *trans*-1-Phenyl-1-penten mit **1** unter optimalen Bedingungen lieferte das gewünschte Produkt in guter Ausbeute (66%) und mit hoher Enantioselektivität (90% ee). Noch bessere Ergebnisse wurden mit *trans*-3-Methyl-1-phenyl-1-butens als Substrat erzielt. Wurde hingegen ein sperrigeres Alken mit einem *tert*-Butylsubstituenten in der β -Position zum Styrolring eingesetzt, trat unter den beschriebenen Bedingungen keine Aziridinierung ein. Bemerkenswerterweise verliefen alle Aziridinierungen von *trans*- und *cis*-1,2-disubstituierten Alkenen mit hoher Stereospezifität, obwohl dies für derartige Reaktionen in Gegenwart von Metallkatalysatoren und PhI=NTs nicht immer der Fall ist.^[4] Außerdem wurde bei keiner der Reaktionen das Allylaminierungsprodukt gebildet.

Die vorliegende Reaktion wurde mit dem Ziel der asymmetrischen Aminierung auch auf Silylenolether angewendet. Diese Aminierung, für die man eine Aziridinzwischenstufe vermutet,^[6d, 12] verlief glatt zum N-tosyierte α -Aminoketon in 76% Ausbeute und mit 48% ee (Schema 1). Mit **1** unter Carreiras Bedingungen^[6a] erhielt man das N-trifluoracetylierte α -Aminoketon in mäßiger Ausbeute und mit nur niedrigem ee-Wert (58%, 79% ee).^[13] Diese Ergebnisse lassen es möglich erscheinen, mit Zusätzen zur Bildung des Imidokomplexes wie Ts₂O und TFAA die Aziridinierung unter Verwendung von **1** zu kontrollieren.



Schema 1. a) Z = Ts: **1** (1 Äquiv.), Pyridin (0.5 Äquiv.), Ts₂O (1.5 Äquiv.), Pyridin-*N*-oxid (1.2 Äquiv.), Silylenolether (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 6 h; Z = CF₃CO: **1** (2 Äquiv.), Pyridin (3 Äquiv.), (CF₃CO)₂O (2.4 Äquiv.), Silylenolether (1 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C → RT, 3 h.

Mit dem Nitridomangankomplex **1** gelingt die Aziridinierung in guter Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantioselektivität. Darüber hinaus ist mit dieser Methode eine stereospezifische Aziridinierung möglich. Zusätze spielen eine wichtige Rolle in der Reaktion: Ts₂O war das effektivste Reagens zur Aktivierung von **1**, und die Verwendung von Pyridin-*N*-oxid war zur Erzielung hoher Enantioselektivitäten erforderlich.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Aziridinierungen: Zu einer Lösung von **1** (0.5 mmol) und Pyridin-*N*-oxid (0.6 mmol) in 2 mL CH₂Cl₂ wurde unter Stickstoff Pyridin (0.25 mmol), das Alken (5.0 mmol) und eine Lösung von p-Toluolsulfonsäureanhydrid (0.6 mmol) in 3 mL CH₂Cl₂ gegeben, die Reaktionsmischung wurde 3 h gerührt. Pentan (15 mL), Silicagel (400 mg) und Celit (400 mg) wurden zugegeben, und das Gemisch wurde noch 0.5 h gerührt. Es wurde dann mit Diethylether als Eluens (5 × 15 mL) durch eine 3-cm-Lage Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde eingeelegt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/Hexan) gereinigt. Die Enantiomerenüberschüsse der Aziridine wurden durch HPLC an chiraler Säule (Daicel Chiralcel OJ) oder ¹H-NMR-spektroskopisch mit dem chiralen Verschiebungssreagens [Eu(hfc)₃] (hfc = 3-(Heptafluorpropylhydroxymethylen)-D-campher-Anion) bestimmt.

Eingegangen am 10. Juli 1998 [Z12126]

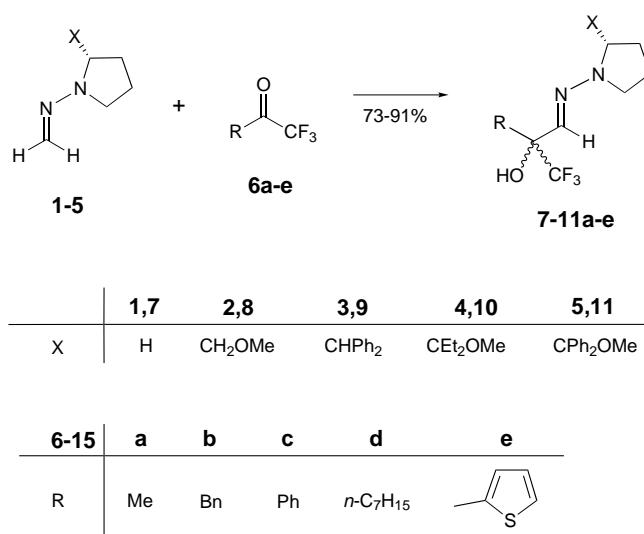
Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Aziridinierungen • Mangan • Nitride • N-Liganden

- [1] a) J. A. Deyrup in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 42 (Hrsg.: A. Hassner), Wiley, New York, **1983**, S. 1–214; b) A. Padwa, A. D. Woolhouse in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7 (Hrsg.: W. Lwowski), Pergamon, Oxford, **1984**, S. 47–93; c) W. H. Pearson, B. W. Lian, S. C. Bergmeier in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 1A (Hrsg.: A. Padwa), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 1–60; d) K. M. L. Rai, A. Hassner in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 1A (Hrsg.: A. Padwa), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 61–96.
- [2] M. Kasai, M. Kono, *Synlett* **1992**, 778–790.
- [3] a) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 625–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599–619; b) H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693–1715; c) A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341–2372.
- [4] a) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728; b) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328–5329; c) Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326–5327; d) W. Zhang, N. H. Lee, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 425–426; e) Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889–5890; f) K. Noda, N. Hosoya, R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1993**, 469–471; g) H. Nishikori, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9245–9248; h) R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373–7376; i) D. Tanner, P. G. Andersson, A. Harden, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4631–4634; j) A. M. Harm, J. G. Knight, G. Stemp, *Synlett* **1996**, 677–678; k) T.-S. Lai, H.-L. Kwong, C.-M. Che, S.-M. Peng, *Chem. Commun.* **1997**, 2373–2374; l) M. J. Södergren, D. A. Alonso, P. G. Andersson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3563–3565; m) P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, M. Moran, I. Nägeri, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 341–347; n) R. S. Atkinson, W. T. Gattrell, A. P. Ayscough, T. M. Rayham, *Chem. Commun.* **1996**, 1935–1936.
- [5] a) J. T. Groves, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073–2074; b) J. T. Groves, T. Takahashi, W. M. Butler, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 884–887.
- [6] a) J. D. Bois, J. Hong, E. M. Carreira, M. W. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 915–916; b) J. D. Bois, C. S. Tomooka, J. Hong, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3179–3180; c) J. D. Bois, C. S. Tomooka, J. Hong, E. M. Carreira, M. W. Day, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1722–1724; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1645–1647; d) J. D. Bois, C. S. Tomooka, J. Hong, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 364–372.
- [7] a) J. W. Buchler, C. Dreher, K.-L. Lay, *Z. Naturforsch. B* **1982**, *37*, 1155–1162; b) J. W. Buchler, C. Dreher, K.-L. Lay, Y. J. A. Lee, W. R. Scheidt, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 888–891; c) C. L. Hill, F. J. Hollander, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7318–7319.
- [8] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, C. M. Zepp, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939–1942.

- [9] Die Umsetzung des Mn^{III}-Komplexes^[8] (35.6 mg, 0.09 mmol) mit Chloramin-T (141 mg, 0.5 mmol) in MeOH (5 mL) bei Raumtemperatur (40 h) lieferte **1** in 84% Ausbeute.
- [10] Die Verwendung von Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder *p*-Toluolsulfonylchlorid als Aktivator führte im Vergleich mit *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid zu schlechteren Ergebnissen.
- [11] Katsuki und Mitarbeiter berichteten, daß Pyridin-N-oxid ein effektiver Zusatz für die asymmetrische, durch Salen-Mangan(II)-Komplexe katalysierte Epoxidierung ist, und nutzten dies bei der asymmetrischen Aziridinierung von Alkenen mit PhI=NTs: R. Irie, Y. Ito, T. Katsuki, *Synlett* **1991**, 265–266.
- [12] a) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742–2753; b) A. Cipollone, M. A. Loreto, L. Pellacani, P. A. Tardella, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2584–2586; c) S. Locuiro, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 593–596.
- [13] Das chirale Produkt konnte durch Umkristallisieren aus Benzol/Hexan auf >98% ee angereichert werden.

Wir haben in den letzten Jahren über die Verwendung von Formaldehyd-dialkylhydrazen als eine dem Formyl- oder Cyanidanion äquivalente Verbindungsklasse berichtet; mit ihnen konnte eine Reihe elektrophiler Substrate erfolgreich formyliert werden, einschließlich konjugierter Nitroalkene,^[6] α,β -ungesättigter Ketone^[7] und Aldehyde.^[8] Als Erweiterung dieser Methode berichten wir nun über die nucleophile 1,2-Addition dieser Verbindungen an Trifluormethylketone, die einen direkten, schnellen Zugang zu sowohl racemischen als auch enantiomerenreinen α -Alkoxy- α -trifluormethylaldehyden und -carbonsäuren ermöglicht.

Die Formaldehydhydrazone-Derivate **1–5** reagierten mit allen eingesetzten Trifluormethylketonen (**6a–e**) problemlos (Scheme 1), ohne daß ein Katalysator benötigt wurde, wobei



Schema 1. Synthese der α -Hydroxyhydrazone **7–11**.

die erwarteten α -Hydroxy- α -trifluormethylhydrazone **7–11** in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten wurden, selbst wenn weniger reaktive aromatische Trifluormethylketone (**6c,e**) eingesetzt wurden; für ausgewählte Reaktionen sind die Ergebnisse in Tabelle 1 zusammengestellt. Racemische Verbindungen wurden am besten mit dem reaktiveren, Pyrrolidin enthaltenden Hydrazon **1**^[8] hergestellt, da dieses Reagens in höheren Ausbeuten und kürzeren Reaktionszeiten als das einfache Formaldehyd-dimethylhydrazon zu den entsprechenden Addukten führte. Als wir versuchten, die Reaktion in asymmetrischer Form durchzuführen, fanden wir, daß mit dem chiralen SAMP-Hydrazon **2**^[6c] unter allen getesteten Reaktionsbedingungen nur eine sehr geringe asymmetrische Induktion erreicht wurde; zudem wurde die Selektivität dieser Addition wenig oder nicht von der Temperatur beeinflußt. Da wir annahmen, daß für die Selektivität sterische Gründe ausschlaggebend sind, wurden die Hydrazone **3–5** hergestellt, deren chirale Pyrrolidineinheiten sterisch anspruchsvoller sind als die SAMP-Einheit. Der Einfluß dieser Modifizierungen wurde aus den Ergebnissen der Addition an die Verbindung **6b** (Tabelle 1, Einträge 4–7) abgeleitet. Es ergab sich eine direkte Korrelation zwischen der Größe des Auxiliars und der Selektivität: Mit dem Benzhydryl-Derivat **3**

Synthese von enantiomerenreinen α -Alkoxy- α -trifluormethylaldehyden und -carbonsäuren aus Trifluormethylketonen**

Rosario Fernández, Eloísa Martín-Zamora, Carmen Pareja, Juan Vázquez, Elena Díez, Angeles Monge und José M. Lassaletta*

Die besonderen Eigenschaften, die organischen Verbindungen durch die Einführung von einem oder mehreren Fluoratomen verliehen werden, haben zu zahlreichen Anwendungen unter anderem in der Pharmazie, den Werkstoffwissenschaften und der Agrochemie geführt.^[1] Diese Tatsache und der Mangel an geeigneten fluorierten Verbindungen natürlichen Ursprungs haben die Suche nach neuen Wegen zu solchen Derivaten angeregt, wobei insbesondere die Synthese von enantiomerenangereicherten trifluormethylsubstituierten Verbindungen für die medizinische Chemie^[2] und die Werkstoffwissenschaften^[3] von großer Bedeutung ist. Hierfür sollten die leicht zugänglichen Trifluormethylketone^[4] geeignete Ausgangsstoffe sein, jedoch sind ihre Umsetzungen mit d¹-Reagentien zur Herstellung von α -Hydroxy- α -trifluormethylcarbonylverbindungen bisher kaum untersucht worden.^[5]

[*] Dr. J. M. Lassaletta
Instituto de Investigaciones Químicas, CSIC-USe
c/Americo Vespuccio s/n
Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (Spanien)
Fax: (+34) 95-4460-565
E-mail: jmlassa@cica.es

Dr. R. Fernández, Dr. E. Martín-Zamora, C. Pareja, J. Vázquez, E. Díez
Departamento de Química Orgánica
Universidad de Sevilla

Dr. A. Monge
Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid, CSIC

[**] Wir danken der Dirección General de Investigación Científica y Técnica für die finanzielle Unterstützung (Fördernummer PB 94/1429) und dem Ministerio de Educación y Ciencia für das Promotionsstipendium an E.D. und das Postdoktorandenstipendium an E.M.-Z.