

nung der katalytisch aktiven Spezies **7** freigesetzt werden. Die cokatalytische Wirkung von $MgCl_2$ besteht möglicherweise darin, die katalytisch aktiven Spezies, insbesondere **8**, gegenüber einer Ausfällung von Fe^0 zu stabilisieren, und außerdem ist $MgCl_2$ für den Transmetallierungsschritt notwendig.

Mit der Übergangsmetallkatalysierten Herstellung von Grignard-Verbindungen haben sich AGR als synthetisch nützliche homogene Katalysatoren erwiesen, die zu einer Erweiterung des bisherigen Anwendungsbereichs der Grignard-Reaktion auf nichtaktiviert Chlorarene führen.^[13]

Experimentelles

Typische Vorgehensweise: Die Reaktion wird unter Argon durchgeführt. THF wird über Magnesiumanthracen·3THF destilliert. Magnesium wird in Form eines kommerziell erhältlichen Pulvers (270 mesh) eingesetzt. Wasserfreies $MgCl_2$ wird aus 1,2-Dichlorethan und Mg-Pulver in THF hergestellt. Das wasserfreie $FeCl_2$ ist ein Produkt der Fa. Alfa. Das Organochlorid wird über Molekularsieb getrocknet.

2.43 g (100 mmol) Mg-Pulver werden in 30 mL THF je nach Reaktivität des umzusetzenden Organochlorids mit 0.22 mL (3 mmol) bis 0.56 mL (7.5 mmol) Ethylbromid versetzt und die Mischung 1 h mit einem Magnetrührkern gerührt. Zur mechanischen Aktivierung der Mg-Metalloberfläche können dem Ansatz einige Mahlkörper (ca. 5 Vol.-%), z.B. Glaskugeln mit einem Durchmesser von 5 mm (Tabelle 2, Nr. 1), beigefügt werden.^[8] Nach Zugabe von 0.19 g (1.5 mmol) bis 0.48 g (3.8 mmol) $FeCl_2$ und 7.7 mL einer 0.485 molaren $MgCl_2$ -Lösung in THF (3.7 mmol) wird der Ansatz noch insgesamt 3 min gerührt, wobei die Lösung eine dunkelbraune Farbe annimmt. Dann werden unverzüglich innerhalb von 30 min 75 mmol des Organochlorids zugetropft. Während des Reaktionsverlaufs erwärmen sich die Ansätze, unter Umständen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Aus dem Ansatz werden während des Reaktionsverlaufs Proben entnommen und diese nach Abtrennung des überschüssigen Magnesiums und Hydrolyse acidimetrisch titriert (Tabelle 1 und 2). Zur Identifizierung und Quantifizierung des Reaktionsproduktes wird ein aliquoter Teil der Reaktionslösung hydrolysiert und die organische Phase gaschromatographisch untersucht (Tabelle 2, Nr. 3). Setzt man eine Probe des Grignard-Ansatzes mit Chlortrimethylsilan um, so erhält man die der Grignard-Verbindung entsprechende Organotrimethylsilan-Verbindung, die mittels GC/MS-Kopplung identifiziert und quantifiziert werden kann (Tabelle 2, Nr. 1).

Eingegangen am 6. Juli 2000 [Z15395]

- [1] a) L. E. Aleandri, B. Bogdanović, P. Bons, C. Dürr, A. Gaidies, T. Hartwig, S. C. Huckett, M. Lagarden, U. Wilczok, *Chem. Mater.* **1995**, 7, 1153–1170; b) L. E. Aleandri, B. Bogdanović, C. Dürr, D. J. Jones, J. Rozière, U. Wilczok, *Adv. Mater.* **1996**, 8, 600–604; c) L. E. Aleandri, B. Bogdanović, C. Dürr, S. C. Huckett, D. J. Jones, U. Kolb, M. Lagarden, J. Rozière, U. Wilczok, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1710–1718; d) B. Bogdanović, W. Leitner, C. Six, U. Wilczok, K. Wittmann, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 518–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 502–504; e) G. Siedlaczek, M. Schwickardi, U. Kolb, B. Bogdanović, D. G. Blackmond, *Catal. Lett.* **1998**, 55, 67–72.
- [2] a) B. Bogdanović, M. Schwickardi (Studiengesellschaft Kohle mbH), PCT-WO 98/02443; b) B. Bogdanović, M. Schwickardi (Studiengesellschaft Kohle mbH), PCT-WO 99/33844.
- [3] Nach Literaturangaben erhält man **1** aus 1-Chlornaphthalin und Mg-Spänen in siedendem THF in 40 % (6 h)^[4] und nach der Mitführungs-methode^[5] in siedendem Diethylether in 66 % Ausbeute (12 h).
- [4] H. E. Ramsden, A. E. Balint, W. R. Whitford, J. J. Walburn, R. Cserr, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1202–1206.
- [5] D. A. Pearson, D. Cowan, J. D. Becker, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 504–509.
- [6] Grignard-Reaktionen, die auch ohne Katalysator verlaufen, aber erst nach längeren Induktionszeiten „anspringen“, können mit den beschriebenen Katalysatoren gestartet werden.

- [7] Der Fa. Bayer AG, Leverkusen, danken wir für die Überlassung einer Probe von **4a**.
- [8] Patent angemeldet.
- [9] Bei dem Rest handelt es sich möglicherweise um das Dimerisationsprodukt $C_{14}H_{30}$.
- [10] Aufgrund der EXAFS-Untersuchungen (EXAFS = extended x-ray absorption fine structure), insbesondere an „ $[Pt(MgCl)_2]$ “^[1c] nehmen wir an, dass es sich bei den AGR der empirischen Formel $[M(MgCl)_m]_p(THF)_x$ ($m = 1,2,3; p \geq 2$) um direkt an $MgCl(THF)$ -Liganden gebundene Übergangsmetallcluster M_p handelt. Die vereinfachte Schreibweise wie „ $[Fe(MgCl)_2]$ “ usw. bezeichnet demnach den Bruchteil $1/p$ derartiger Cluster.
- [11] C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, Teubner, Stuttgart, **1968**, S. 28.
- [12] Y. Gao, F. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 659–660.
- [13] V. V. Grushin, H. Alper in *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Murai), Springer, Berlin, **1999**, S. 194.

Phenylaziridine als maskierte 1,3-Dipole in Reaktionen mit nicht aktivierten Alkenen**

Ioana Ungureanu, Philippe Klotz und André Mann*

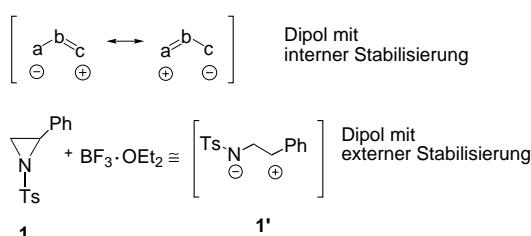
In memoriam Toshiro Ibuka

Aziridine reagieren mit einer Vielzahl von Nucleophilen, und ihre Fähigkeit zu regioselektiven Ringöffnungsreaktionen trägt sehr zu ihrem präparativen Nutzen bei.^[1] In früheren Arbeiten berichteten wir über einen neuen Reaktionstyp von *N*-Tosyl-2-phenylaziridin **1**, nämlich eine formale [3+2]-dipolare Cycloaddition an aktivierte Doppelbindungen ($Ts =$ Tosyl = *p*-Toluolsulfonyl). **1** reagiert mit Allylsilanen^[2] oder mit Dihydropyran^[3] in Gegenwart einer Lewis-Säure zu hoch substituierten Pyrrolidinen. Dieser Reaktionstyp war zwar schon vorher in einigen Fällen beobachtet worden, wurde aber nie systematisch untersucht.^[4]

Wir nehmen an, dass **1** in Gegenwart von $BF_3 \cdot OEt_2$ bei $-78^\circ C$ zu **1'**, einem recht ungewöhnlichen 1,3-Dipol, reagiert (Schema 1). Die beiden Ladungen von **1'** sind durch ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom getrennt; daraus ergibt sich nach Huisgen, dass – anders als bei herkömmlichen 1,3-Dipolen – keine interne Stabilisierung durch Delokalisierung möglich ist.^[5] Vielmehr liegt bei **1'** eine doppelte externe Stabilisierung durch den aromatischen Ring und die Tosylgruppe vor. Folglich kann **1'** nach Huisgens Klassifizierung als ein zwitterionischer 1,3-Dipol betrachtet werden.^[5] Interessanterweise ist **1'** eine Elektronenmangel-Verbindung und sollte entsprechend mit elektronenreichen Substraten reagieren.

[*] Dr. A. Mann, I. Ungureanu, P. Klotz
Laboratoire de Pharmacochimie de la Communication Cellulaire
UMR 7081, Faculté de Pharmacie
74 route du Rhin, BP 24, 67401 Illkirch (Frankreich)
Fax: (+33) 3-88-67-47-94
E-mail: andre.mann@pharma.u-strasbg.fr

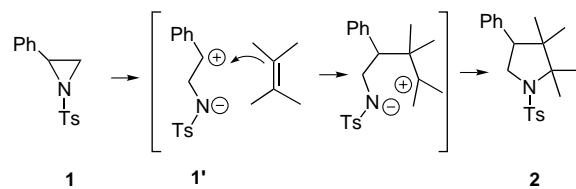
[**] Wir danken Professor C. G. Wermuth für hilfreiche Diskussionen.
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Schema 1. Möglichkeiten für die Stabilisierung von Dipolen.^[5]

ren können. Wir fragten uns daher, ob **1** sogar mit nicht aktivierten Alkenen reagieren würde.

Hier beschreiben wir unsere Ergebnisse zur Reaktivität von **1** gegenüber Alkenen. Gegenüber unseren vorangegangenen Arbeiten^[3] ist diese Anwendung von **1** als Edukt für einen 1,3-Dipol ein wesentlicher Fortschritt, nicht nur aus theoretischer, sondern auch aus präparativer Sicht im Hinblick auf einen direkten Zugang zu substituierten Pyrrolidinen.

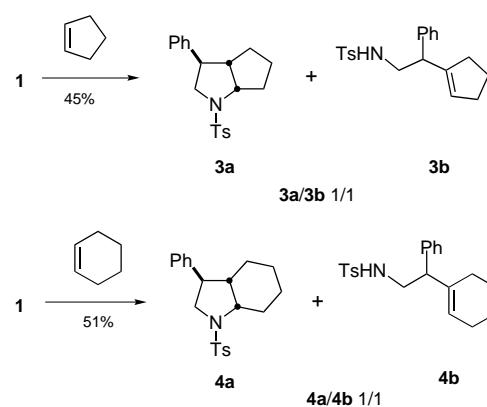
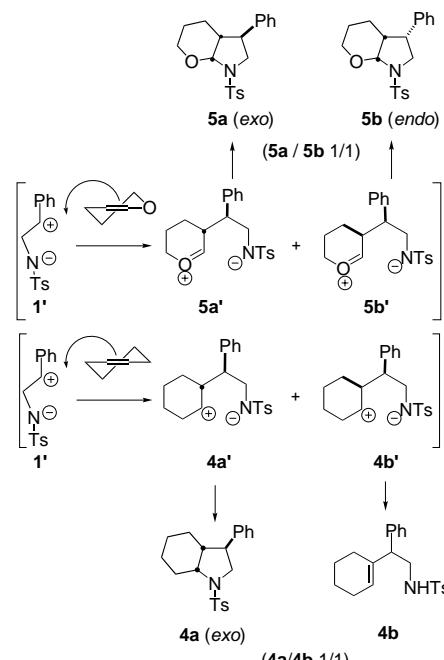
Um Probleme bezüglich der Regioselektivität zu vermeiden, begannen wir unsere Untersuchung mit einem symmetrisch substituierten Alken:^[6] Wir ließen Tetramethylethylen mit dem Phenylaziridin **1** in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in CH_2Cl_2 bei -78°C reagieren (dieselben experimentellen Bedingungen wurden für alle weiteren Reaktionen mit **1** angewandt). Die Reaktion verlief schnell, und das einzige isolierte Reaktionsprodukt war das Pyrrolidin **2**, das in 92 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 2).

Schema 2. Reaktion von **1** mit Tetramethylethylen.

1' ist also genügend elektronenarm, um sogar mit einem nicht aktivierten Alken zu reagieren. **1'** wird bei -78°C gebildet, das olefinische π -Elektronensystem greift die benzyliche Position an, und es entsteht eine positive Ladung an einem tertiären Kohlenstoffatom, das sogleich unter Ringschluss mit der benachbarten Amidgruppe reagiert. Dieser Prozess stellt eine formale [3+2]-Cycloaddition dar, die nützlich für die Synthese von 2,2,3,3-tetrasubstituierten Pyrrolidinen ist.

Um die allgemeine Anwendbarkeit dieser Heterocyclisierung zu erforschen, untersuchten wir die Reaktivität des Aziridins **1** gegenüber Cyclopenten und Cyclohexen. In beiden Fällen wurde ein Paar von Produkten erhalten, **3a/3b** und **4a/4b**, jeweils im Verhältnis 1:1 und einer Gesamt ausbeute von etwa 50 % (Schema 3). Die bicyclischen Addukte **3a** und **4a** wurden als einzelne Diastereomere isoliert, und durch Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurde für beide die *exo*-Konfiguration ermittelt.^[7]

Hinsichtlich der Diastereoselektivität dieser Reaktion ist darauf hinzuweisen, dass **1** mit Dihydropyran (DHP) zu **5a** und **5b** im 1:1-Verhältnis reagiert (Schema 4).^[3] Da die

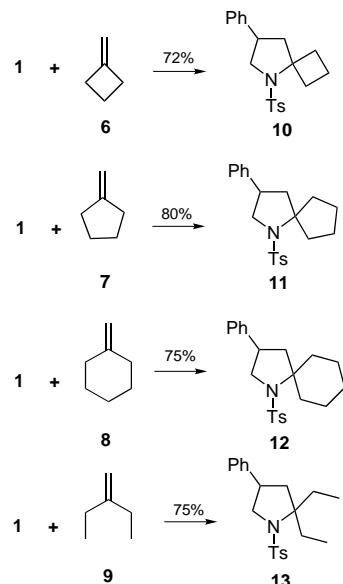
Schema 3. Reaktion von **1** mit Cycloalkenen.Schema 4. Zur Diastereoselektivität der Reaktion von **1** mit Dihydropyran und Cyclohexen.

sterische Hinderung an C1 von Cyclohexen und an C3 von DHP ähnlich ist, können wir annehmen, dass ähnliche stereoelektronische Effekte die beiden Prozesse steuern, d.h., **4a'** und **4b'** sollten im selben Verhältnis wie **5a'** und **5b'** gebildet werden.

Die positiven Ladungen in **4a'**/**4b'** sind anders als bei **5a'**/**5b'** nicht stabilisiert, und Nebenreaktionen können auftreten, die mit der Bildung von **4a**/**4b** konkurrieren. **4b'** geht offenbar bevorzugt eine Eliminierung ein, und der Ringschluss ist, sicherlich aus sterischen Gründen, beteiligt. Da **3a**/**3b** und **4a**/**4b** im Verhältnis 1:1 entstanden, stützt dieses Ergebnis unsere Erklärung (die auch für die Bildung von **3a** und **3b** im Verhältnis 1:1 gilt).

Da die Produkte und Ausbeuten der Reaktion des Aziridins **1** mit Alkenen von der Stabilität der positiven Ladung im 1,5-zwitterionischen Intermediat abhängen, beschlossen wir, geminal disubstituierte Alkene zu untersuchen. Wenn der Reaktionsmechanismus sich nicht ändert, ist ein stabileres tertiäres Carbokation in der Zwischenstufe zu erwarten, und

die Heterocyclisierung müsste bevorzugt sein. Tatsächlich reagieren die Alkene **6–8**, die eine exocyclische Doppelbindung enthalten, sowie das strukturell ähnliche offenkettige **9** mit dem Aziridin **1** unter den Standardbedingungen zu den Spiropyrrolidinen **10–12** und dem geminal disubstituierten Pyrrolidin **13** als einzigen isolierten Produkten (Schema 5).



Schema 5. Reaktion von **1** mit geminal disubstituierten Alkenen.

Unseres Wissens war eine solche Spiroanellierung bisher unbekannt. Die guten Ausbeuten der Reaktionen stützen unsere Hypothese, dass die Heterocyclisierung gegenüber der Eliminierung bevorzugt ist, sofern die Lebensdauer des 1,5-zwitterionischen Intermediats lang genug ist. Offensichtlich trifft dies bei den tertiären Carbokationen, die sich bei der Reaktion von **1'** mit Methylenycloalkanen bilden, zu – anders als bei den sekundären Carbokationen, die mit Cycloalkenen erhalten werden –, und somit ist bei ihnen die Cyclisierung begünstigt. Eliminierungsprodukte werden hier nicht beobachtet.

Der hier beschriebene Reaktionstyp hat einige Ähnlichkeiten mit der Prins-Reaktion, bei der Wasser als Nucleophil das Carbokation abfährt, das sich aus dem Alken bildet.^[8] In unserem Fall bildet sich das Nucleophil durch eine intramolekulare Reaktion. Wenn wir annehmen, dass sich die C-C- und C-N-Bindungen gleichzeitig bilden, könnte diese Reaktion als „Carboaminierung“ von Alkenen bezeichnet werden. Wenige Beispiele für solche Reaktionen sind bekannt, trotz des beträchtlichen präparativen Nutzens.^[9] Durch den Austausch der Tosylgruppe von **1** durch eine Nosylgruppe änderte sich die Reaktivität übrigens nicht (Nosyl = *p*-Nitrobenzolsulfonyl). Ferner sind unsere Ergebnisse im Einklang mit einem jüngeren Beispiel für eine Lewis-Säure-katalysierte Reaktion von Oxiranen mit Alkenen.^[10]

Dieses chemische Verhalten von *N*-Tosyl-2-phenylaziridin **1** ist aus mehreren Gründen bedeutsam: 1) **1** verhält sich gegenüber *nicht aktivierten* Alkenen in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ wie ein 1,3-Dipol, 2) in einem Schritt wird molekulare Komplexität erhalten, und 3) die erhaltenen Addukte sind wichtige Vorstufen biologisch aktiver Verbindungen. So sind

die Azabicycloaddukte **3a** und **4a** interessant als gespannte Phenethylaminderivate,^[11] die aus preiswerten Ausgangsstoffen leicht zugänglich sind. Außerdem bilden die Spiropyrrolidine **10–12** ein wichtiges Strukturmotiv einiger biologisch aktiver Alkaloide.^[12]

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reaktion von **1** mit Alkenen: Zu einer Lösung von **1** (140 mg, 0.51 mmol) und dem Alken (1.4 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (5 mL) unter Argon gibt man bei -78°C tropfenweise eine Lösung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.06 mL, 0.5 mmol, 1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (0.3 mL). Nach 20 min bei -78°C wird die Lösung mit Wasser (2 mL) versetzt. Die Wasserphase wird zweimal mit CH_2Cl_2 (5 mL) extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Hexan/Diethylether) an Kieselgel gereinigt.

4a: $R_f = 0.37$ (Hexan/Diethylether 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz), 7.34–7.19 (m, 3H), 7.02–6.93 (m, 2H), 3.97–3.78 (m, 2H), 3.43–3.31 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H, $J = 9.7, 10.0$ Hz), 2.46 (s, 3H), 2.19–2.05 (m, 1H), 1.98–1.83 (m, 1H), 1.75–1.69 (m, 1H), 1.63–1.09 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.4, 139.6, 135.8, 129.8, 128.8, 127.8, 127.5, 127.3, 60.4, 54.4, 44.9, 44.7, 30.9, 24.0, 21.7, 20.6$; MS (EI): $m/z = 355$.

10: $R_f = 0.44$ (Hexan/Diethylether 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.4–7.15 (m, 7H), 3.87 (m, 1H), 3.41–3.26 (m, 2H), 3.21 (dd, 1H, $J = 8.4, 10.3$ Hz), 2.89 (dd, 1H, $J = 10.0, 20.3$ Hz), 2.57 (dd, 1H, $J = 5.0, 11.9$ Hz), 2.43 (s, 3H), 2.11–1.74 (m, 4H), 1.71–1.49 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 143, 139.9, 138.5, 129.8, 128.8, 127.2, 127.1, 66.9, 55.7, 47.3, 40.5, 37.4, 34.6, 21.6, 14.5$; MS (ESI): $m/z = 342$ [$M+\text{H}]^+$.

Ein eingegangen am 15. Mai 2000,
veränderte Fassung am 9. Oktober 2000 [Z 15128]

- [1] Übersichten über Reaktionen mit Aziridinen: M. Kasai, M. Kono, *Synlett* **1992**, 778; D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 625; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599; H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1693; C. M. Rayner, *Synlett* **1997**, 11; T. Ibuka, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 27, 145.
- [2] M.-R. Schneider, A. Mann, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8493.
- [3] I. Ungureanu, C. Bologa, S. Chayer, A. Mann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5315.
- [4] K. Gaebert, J. Mattay, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14297; S. Bergmeier, S. L. Fundy, P. P. Seth, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8025; K. Bellos, H. Stamm, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7749, zit. Lit.
- [5] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 633.
- [6] In ersten Experimenten verlief die Reaktion von **1** mit (*E*)-Hex-3-en oder (*E*)-Oct-4-en glatt und lieferte eine Mischung aller vier möglichen Diastereomeren Cycloaddukte des entsprechenden *N*-Tosyl-3-phenyl-4,5-diethyl- bzw. -dipropylpyrrolidins in 43 bzw. 36% Ausbeute. Diese Addukte ließen sich jedoch nicht säulenchromatographisch trennen, und es lag keine gleichmäßige Produktverteilung vor.
- [7] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-142893 (**4a**) und -142894 (**3a**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [8] D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, *Synthesis* **1977**, 661.
- [9] S. Shatzmiller, E. Shalom, E. Bahar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1522; A. S. Caille, L. Trimble, C. Berthelette, C. K. Lau, *Synlett* **1996**, 669.
- [10] D. Munro, C. Newman, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1483.
- [11] M. Ikeda, M. Hamada, Y. Takashi, K. Matsui, T. Sato, H. Ishibashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1949.
- [12] M. K. Werner, J. M. Santos, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4865, zit. Lit.