

Direkte elektrochemische Aziridinierung von Alkenen unter metallfreien Bedingungen

Gerhard Hilt*

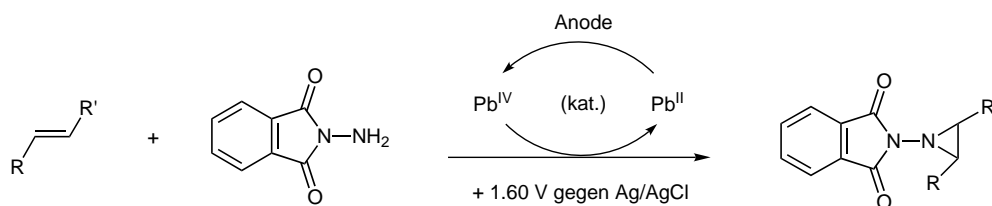
Der allgemein anerkannte Vorteil von elektrochemischen Umsetzungen ist der massenfreie Ladungstransfer zwischen Elektrode und Edukten, wodurch die Entsorgung verbrauchter Redox-Reagentien vermieden wird.^[1] Da außerdem viele chemische Redox-Reagentien ohnehin auf elektrochemischem Wege hergestellt werden, liegt es nahe, Methoden zu entwickeln, um den elektrischen Strom bei Redox-Reaktionen direkt zur Umsetzung der Edukte zu nutzen. Aus diesen Gesichtspunkten und aus der sich verschärfenden Umweltproblematik heraus werden elektrochemische Methoden in der Zukunft weiter an Attraktivität gewinnen. In diesem Zusammenhang konnten viele organische Verbindungsklassen bereits sehr erfolgreich direkt an einer Elektrode umgesetzt werden und die durch Elektronentransfer aktivierten Intermediate in präparativ interessanten Prozessen eingesetzt werden. Dabei handelt es sich sowohl um Umsetzungen, die im industriellen Maßstab durchgeführt werden,^[2] als auch um elektrochemische Synthesen von Feinchemikalien im Labormaßstab.^[3]

Die präparative Bedeutung von gespannten und damit hochreaktiven Heteroatom-substituierten Kleinringssystemen, wie etwa Epoxiden oder Aziridinen, ist in der organischen Synthese unumstritten.^[4] So wurde unter anderem das Konzept zur asymmetrischen Epoxidierung von Allylalkoholen^[5] mit der Vergabe des letztjährigen Nobelpreises an Sharpless gewürdigt.^[20] Dabei sind Hydroperoxide, die für metallkatalysierte Epoxidierungen herangezogen werden können, eine auch in größeren Mengen einfach handhabbare Sauerstoffquelle.^[5, 6]

Analoge Aminierungsreagentien stehen allerdings bisher nicht zur Verfügung, sodass für die den Epoxidierungen verwandten Aziridinierungen andere Methoden zur Aktivierung von Stickstoff-Verbindungen genutzt werden müssen.^[7] Zu diesen chemischen Methoden gehören Umsetzungen mit stabilisierten, oxidierten Stickstoff-Derivaten (z. B. hypervalente Verbindungen des Typs $\text{RI}=\text{NR}'$)^[8] sowie photochemisch initiierte, Metall-katalysierte Aziridinierungen ausgehend von Aziden.^[8a] Ferner können zur Aziridinierung sowohl Acceptor-stabilisierte Hydrazin-Derivate in situ durch Pb^{IV} oxidiert werden^[9] als auch *N*-Acetoxyhydrazin-Derivate

genutzt werden, die durch Oxidation mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ zugänglich sind.^[10] Nachteilig bei diesen Blei-initiierten Verfahren ist jedoch der stöchiometrische Einsatz und die damit einhergehende Entsorgungsproblematik bezüglich der eingesetzten Blei-Verbindungen.

Eine ressourcenschonende elektrochemische Variante der Aziridinierung mit katalytischen Mengen von Blei-Verbindungen, unter elektrochemischer Regenerierung der verbrauchten Pb^{IV} -Verbindungen, wäre eine deutliche Verbesserung in Bezug auf den problematischen Einsatz von Schwermetallen als stöchiometrische Redox-Reagentien. Weitaus wünschenswerter sind aber Aziridinierungen von Alkenen, die ganz auf die Verwendung toxischer Reagentien verzichten. In diesem Zusammenhang wurde kürzlich von Siu und Yudin eine Methode sowohl zur Blei-vermittelten indirekten Oxidation eines Hydrazin-Derivats (*N*-Aminophthalimid, siehe Schema 1) als auch eine gänzlich Schwermetallsalz-freie Aziridinierung von Alkenen beschrieben.^[11] Bei letzterer Variante wird durch direkte anodische Oxidation des



Schema 1. Indirekte Blei-vermittelte elektrochemische Aziridinierung von Alkenen.

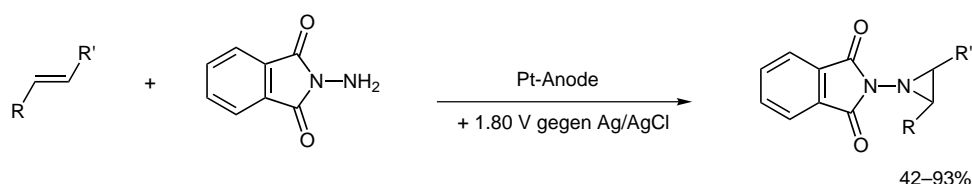
N-Aminophthalimids eine aktivierte Stickstoff-Spezies erzeugt, die sich auf eine Vielzahl von funktionalisierten Alkenen übertragen lässt.

Die Einschränkung, dass der Einsatz an Blei-Verbindungen auch in katalytischen Mengen doch recht umweltbedenklich ist, konnte durch die geschickte Wahl der apparativen Bedingungen umgangen werden: Durch elektroanalytische Messungen konnte gezeigt werden, dass die Redoxpotentiale der Oxidation für den Übergang $\text{Pb}^{\text{II}}/\text{Pb}^{\text{IV}}$ ($E = +1.60$ V gegen Ag/AgCl, Platin-Arbeits Elektrode) in der gleichen Größenordnung lagen wie die Oxidationspotentiale der Hydrazin-Derivate ($E = +1.35$ V und $+1.68$ V gegen Ag/AgCl; zwei irreversible Ein-Elektronen-Oxidationen). Dagegen werden die meist Acceptor-substituierten Alkene erst bei höheren Oxidationspotentialen umgesetzt. Demzufolge konnte auf den Einsatz der Blei-Verbindung als Redox-Reagens gänzlich verzichtet werden, da die elektrochemische Oxidation lediglich das Hydrazin-Derivat oxidiert und die Alkene unangetastet lässt (Schema 2).

Die potentialkontrollierten Umsetzungen werden in einer geteilten Zellanordnung durchgeführt, wobei als Referenzelektrode ein Silber-Draht (Quasi-Referenz-Elektrode)^[12]

[*] Dr. G. Hilt

Department Chemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F)
81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-7425
E-mail: Gerhard.Hilt@cup.uni-muenchen.de



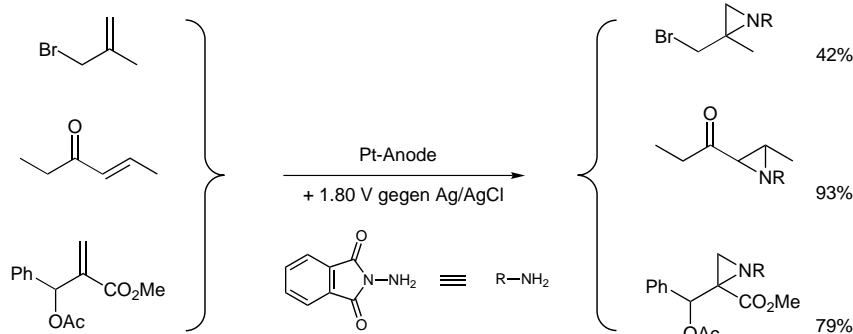
Schema 2. Direkte elektrochemische Aziridinierung von Alkenen.

verwendet wird, wodurch viele Nachteile einer herkömmlichen Referenzelektrode umgangen werden. Weitere apparative Vereinfachungen, wie eine ungeteilte Zellanordnung (quasigeteilte Zelle)^[13] oder eine Umsetzung unter galvanostatischen Bedingungen, sind durchaus denkbar, sodass es auch nicht speziell „elektroorganisch“ ausgestatteten Arbeitsgruppen in Zukunft ermöglicht werden könnte, diese einfache und saubere Methode zur Herstellung von Aziridin-Derivaten zu nutzen. Ebenfalls von Interesse ist die Möglichkeit, durch kathodische Reduktion den Phthalimidrest elektrochemisch abzuspalten und so die freien Aziridine zu generieren,^[14] wodurch das Verfahren noch weiter an präparativer Relevanz gewinnen würde.

Zudem ist die präparative Bandbreite der Reaktion bemerkenswert. Außer einfachen, nichtfunktionalisierten Alkenen können sowohl Acceptor-substituierte Alkene als auch einige höher funktionalisierte Alkene in dieser elektrochemischen Aziridinierung eingesetzt werden. Ausgewählte, präparativ interessante Beispiele sind in Schema 3 gezeigt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die elektrochemische Reaktionsführung eine interessante Alternative zu den gängigen Aziridinierungs-Methoden entwickelt worden ist.

Eine asymmetrische Reaktionsführung kann zwar durch eine direkte elektrochemische Oxidation des Hydrazin-Derivats nicht erreicht werden, jedoch ist der Einsatz von chiralen Metall-Komplexen (z. B. chiralen Titan-Komplexen als Aziridinierungskatalysatoren) denkbar, die eine elektrochemisch initiierte und Metall-katalysierte Variante ermöglichen könnten. Weiterhin wäre es von Interesse, eine elektrochemische Abspaltung des Phthalimidrests zu realisieren oder gar primäre Amine als Stickstoff-Quelle in einer elektrochemischen Aziridinierung zu nutzen.

An dieser Stelle sei noch kurz auf neuere, interessante Entwicklungen auf dem Gebiet der organischen Elektrochemie hingewiesen, zu denen folgende Umsetzungen gehören:



Schema 3. Präparative direkte elektrochemische Aziridinierung funktionalisierter Alkene.

a) gepaarte Elektrosynthesen im industriellen Maßstab,^[15] b) elektrochemische Regenerierung von Azodicarbonsäureestern,^[16] c) elektroenzymatische Reaktionen in Durchflussreaktoren,^[17] d) elektrokatalytische Kupplungsreaktionen^[18] und e) gezielte elektrochemi-

sche Fluorierungen.^[19] Zu diesen interessanten Entwicklungen muss nun auch die elektrochemische Aziridinierung von Alkenen gerechnet werden, die als weiteres Highlight innerhalb der elektroorganischen Synthese hinzugekommen ist.

- [1] E. Steckhan, T. Arns, W. R. Heineman, G. Hilt, D. Hoormann, J. Jörissen, L. Kröner, B. Lewall, H. Pütter, *Chemosphere* **2001**, *43*, 63–73; P. M. Bersier, L. Carlsson, J. Bersier, *Top. Curr. Chem.* **1994**, *170*, 113–229.
- [2] H. Pütter in *Organic Electrochemistry*, 4. Aufl. (Hrsg.: H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker, New York, **2001**, S. 1259–1307. Beispielsweise werden substituierte Benzaldehyde anodisch aus substituierten Toluol-Derivaten hergestellt (BASF; > 1000 t/a), funktionalisierte (per)fluorierte Verbindungen aus den funktionalisierten Kohlenwasserstoffen synthetisiert (verschiedene Firmen) oder Nitroverbindungen kathodisch zu Amino- oder Azoxy-Verbindungen reduziert.
- [3] *Organic Electrochemistry*, 4. Aufl. (Hrsg.: H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker, New York, **2001**; J. Grimshaw *Electrochemical Reactions and Mechanisms in Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **2000**.
- [4] S. S. Murphree, A. Padwa, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2001**, *13*, 52–70; B. Zwanenburg, P. ten Holte, *Top. Curr. Chem.* **2001**, *216*, 93–124; W. McCoull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, 1347–1365; F. Brown, *Vaccine* **2001**, *20*, 322–327.
- [5] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, *48*, 1–299.
- [6] Zu Katsuki-Sharpless-Epoxidierungen im industriellen Maßstab siehe: W. P. Shum, M. J. Cannarsa in *Chirality in Industry II* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, New York, **1997**, S. 363–380.
- [7] a) R. S. Atkinson, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1519–1559; b) E. N. Jacobsen in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, Kapt. 17, S. 607–618.
- [8] Ausgewählte Beispiele finden sich unter: a) Z. Li, R. W. Quan, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5889–5890; 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) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744–6746; e) H.-J. Jeon, S. T. Nguyen, *Chem. Commun.* **2001**, 235–236.
- [9] Ausgewählte Beispiele finden sich unter: K.-S. Yang, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1676–1679; T. K. Chakraborty, A. Ghosh, *Indian J. Chem. Sect. B* **2001**, *40*, 895–897; J. T. Kapron, B. D. Santasiero, J. C. Vederas, *Chem. Commun.* **1993**, 1074–1076, zit. Lit.
- [10] Ausgewählte Beispiele finden sich unter: R. S. Atkinson, C. K. Meades, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7769–7772; R. S. Atkinson, S. Ulukanli, P. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 2121–2128; R. S. Atkinson, T. A. Claxton, I. S. T. Lochrie, S. Ulukanli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5113–5116; R. S. Atkinson, A. P. Ayscough, W. T. Gattrell, T. M. Raynham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2783–2793; R. S. Atkinson, E. Barker, S. Ulukanli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 583–589; R. S.

- Atkinson, P. M. Coogan, C. L. Clive, *Chem. Commun.* **1993**, 1215–1216.
- [11] T. Siu, A. K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 530–531.
- [12] Zu Quasi-Referenz-Elektroden siehe: D. T. Sawyer, A. Subkowiak, J. L. Roberts, *Electrochemistry for Chemists*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1995**, S. 197.
- [13] Zu quasigeteilten Zellen (Arbeitselektrodenoberfläche \gg Gegen-elektrodenoberfläche) siehe: K. Danielmeier, K. Schierle, E. Steckhan, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9743–9754.
- [14] Zu kathodischen Hydrazin-Spaltungen siehe: L. Horner, M. Jordan, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1505–1517.
- [15] Zur industriellen gepaarten Elektrolyse siehe Lit. [1] sowie H. Pütter, H. Hannebaum (BASF AG), Ger. Offen. DE 19618854, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, *127*, P338559y].
- [16] C. Merk, M. Brudermüller, H. Pütter (BASF AG), Ger. Offen. DE 10063195 **2002**.
- [17] E. Steckhan, S. Lütz, C. Wandrey, A. Liese (Forschungszentrum Jülich), PCT Int. Appl., WO 0236794, **2002** [*Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 354244].
- [18] Wichtige Literaturstellen: S. Condon, D. Dupre, G. Falgayrac, J.-Y. Nedelec, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 105–111; M. Durandetti, J.-Y. Nedelec, J. Perichon, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2073–2076.
- [19] Wichtige Literaturstellen: M. Hasegawa, H. Ishii, T. Fuchigami, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1503–1505; M. R. Shaaban, T. Fuchigami, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 273–276.
- [20] Nobel-Vortrag: K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032.