

Katalytische enantioselektive Ringöffnungen von Aziridinen

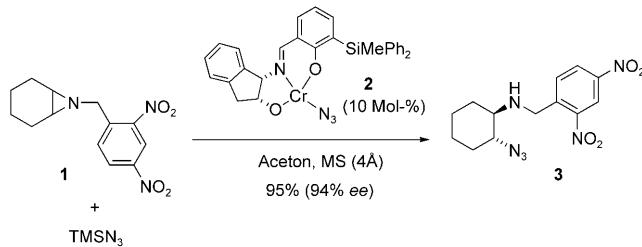
Christoph Schneider*

Homogene Katalyse · Kleinringsysteme · Kooperative Effekte · Ringöffnungen · Stickstoffheterocyclen

Die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Epoxiden wird immer häufiger zur enantioselektiven Synthese 1,2-difunktionalisierter Feinchemikalien eingesetzt.^[1] Für die verwandten Aziridine fehlten bis vor kurzem jedoch leistungsfähige Verfahren, was angesichts des Potenzials dieser Reaktion z.B. zur direkten Synthese wertvoller, optisch reiner 1,2-Diamine überrascht. Grundsätzlich sollte die Ringöffnung von Aziridinen angesichts ihrer ähnlich großen Ringspannung ähnlich leicht wie die von Epoxiden verlaufen, besonders wenn das Aziridin-N-Atom durch elektronenziehende Substituenten wie Acyl- oder Tosylgruppen elektronisch aktiviert ist. Der N-Substituent kann sich allerdings durch pyramidale N-Inversion entweder *cis* oder *trans* zu den anderen Ringsubstituenten ausrichten, was im Fall einer Lewis-Säure-katalysierten Reaktion zu konkurrierenden Übergangszuständen führen und damit eine selektive Folgereaktion erschweren kann.

Nach vereinzelten Berichten in den 1990er Jahren^[2] konnten erstmals Jacobsen und Mitarbeiter eine hohenenantioselektive Ringöffnung von *meso*-N-Benzylaziridinen **1** mit Trimethylsilylazid realisieren, die unter Katalyse eines chiralen Chrom(III)-Salicylimin-Komplexes **2** 1,2-Azidoamine **3** in guten Ausbeuten mit 83–94 % ee lieferte (Schema 1).^[3]

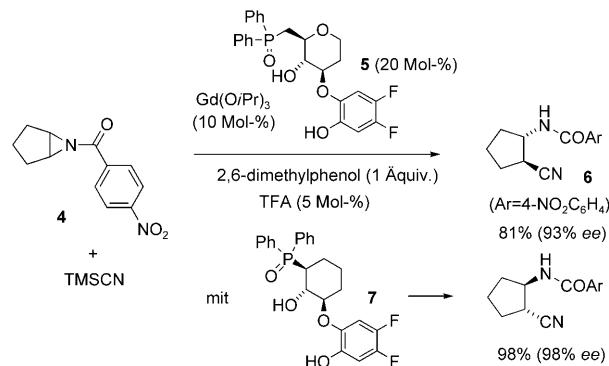
Einen Durchbruch erzielten Shibasaki und Mitarbeiter 2005 mit der Entwicklung eines *in situ* hergestellten Katalysators aus Gd(O*i*Pr)₃ und dem chiralen, von Glucose abgeleiteten Liganden **5**, der von den Autoren bereits erfolgreich



Schema 1. Chrom(III)-katalysierte, enantioselektive Aziridinöffnung mit Trimethylsilylazid nach Jacobsen et al.^[3]

[*] Prof. Dr. C. Schneider
Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
Fax: (+49) 341-973-6599
E-Mail: schneider@chemie.uni-leipzig.de
Homepage: <http://www.uni-leipzig.de/~organik/schneider>

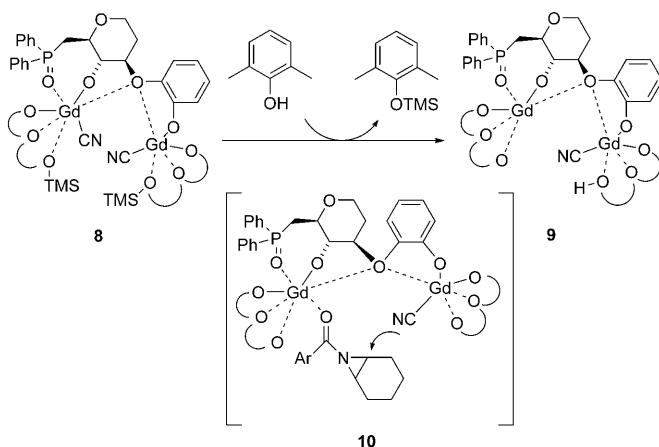
in der asymmetrischen Strecker-Reaktion von Ketimininen eingesetzt worden war.^[4] *meso*-N-4-Nitrobenzoylaziridine **4** wurden durch Trimethylsilylcyanid in hohen Ausbeuten mit guten bis sehr guten Selektivitäten zu 1,2-Amidonitrilen **6** geöffnet, die wertvolle Vorstufen für β-Aminosäuren sind (Schema 2).^[5]



Schema 2. Gadolinium-katalysierte, enantioselektive Aziridinöffnung mit Trimethylsilylcyanid nach Shibasaki et al.^[5,6]

Durch Modifizierung der Struktur des chiralen Liganden konnte die Enantioselektivität der Reaktion weiter gesteigert werden: Mit lediglich 2 Mol-% des aus Gd(O*i*Pr)₃ und **7** als chiralem Liganden (im Verhältnis 1:2) gebildeten Katalysators wurden die Reaktionsprodukte in fast quantitativen Ausbeuten mit bis zu 99 % ee erhalten, wobei interessanterweise die entgegengesetzten Enantiomere erhalten wurden.^[6] Offenbar führt der verkleinerte Abstand zwischen der Phosphinoxideinheit und der benachbarten Hydroxygruppe in **7** zu einer solchen Veränderung des Gadolinium-Ligand-Bindungsmodus, dass sich die asymmetrische Induktion der Reaktion vollständig umkehrt.

ESI-MS-Untersuchungen der Katalysatormischung aus Gd(O*i*Pr)₃ und dem Liganden **5** lassen auf einen Dimetall-Reaktionsmechanismus schließen (Schema 3). Danach bildet sich zunächst ein 2:3-Metall/Ligand-Komplex **8**, der durch überschüssigen Liganden oder besser noch durch das als Additiv verwendete 2,6-Dimethylphenol in den aktiven, protodesilylierten Katalysator **9** überführt wird. Katalytische Mengen Trifluoressigsäure stabilisieren den zweikernigen Gd-Komplex durch Verbrückung der beiden Metallzentren. Der Bindungsmodus des Liganden **5** konnte darüber hinaus aus Kristallstrukturen des verwandten Lanthan-Ligand-



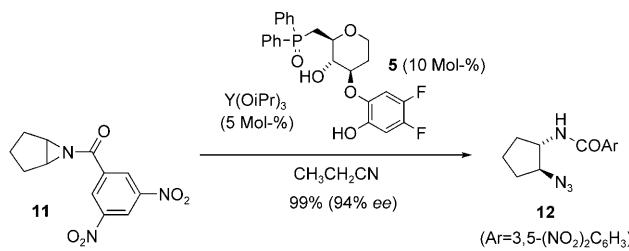
Schema 3. Postulierter Mechanismus der Gadolinium-katalysierten Aziridinöffnung nach Shibasaki et al.^[5,6]

Clusters abgeleitet werden.^[7] Danach verhält sich **5** als vierfach koordinierender Ligand, bindet dabei aber an mindestens zwei Metallatome gleichzeitig.

Kinetische Untersuchungen^[4] der durch den gleichen Metallkomplex katalysierten Cyanidaddition an Ketimine zeigen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit unabhängig von der Konzentration von Trimethylsilylcyanid ist, was für ein *in situ* erzeugtes Gadoliniumcyanid wie in **9** als reaktives Nucleophil spricht. Auf dieser Basis wurde für die Aziridinöffnung ein kooperativer Katalysemechanismus beider Metallzentren im Komplex **10** postuliert, von denen eines das Aziridin als Lewis-Säure aktiviert, während das andere das Nucleophil intramolekular und hochselektiv an das Substrat heranführt (Schema 3).

Eine solche kooperative, asymmetrische Dimetallkatalyse hat sich in den vergangenen Jahren als allgemeines Katalyseprinzip in der organischen Chemie etabliert.^[8] Insbesondere Shibasaki und Mitarbeiter haben dieses Prinzip bei einer breiten Palette von C-C-Verknüpfungen, typischerweise mit Lanthanoid-Alkalimetall-Binaphtholat-Komplexen, genutzt.^[9] Nugent und Finn konnten zeigen, dass auch die Zirconium/((S,S,S)-Triisopropanolamin-katalysierte, enantioselektive Ringöffnung von *meso*-Epoxiden mit Trimethylsilylazid nach einem Dimetallmechanismus verläuft.^[10] Die durch Chrom(III)-N,N'-Bis(salicylidene)cyclohexandiamin(Salen)-Komplexe katalysierten Epoxidöffnungen von Jacobsen et al. nutzen dieses Prinzip ebenfalls, allerdings nicht auf intra-, sondern auf intermolekulare Weise.^[11] Weitere Beispiele für dieses Prinzip finden sich in einer Übersicht zu diesem Thema.^[8b]

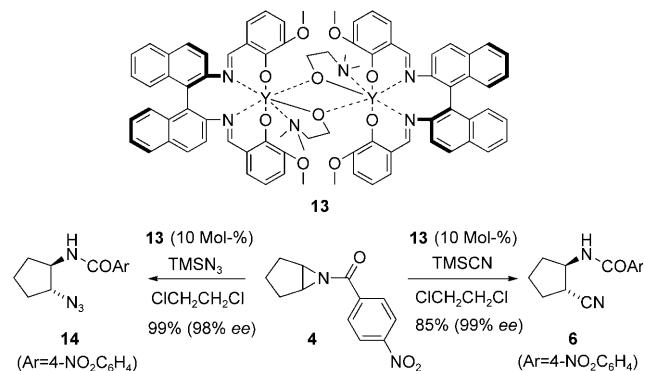
Durch den Wechsel des Metallalkoxids von $\text{Gd}(\text{O}i\text{Pr})_3$ zu $\text{Y}(\text{O}i\text{Pr})_3$ gelang Shibasaki und Mitarbeitern (erneut mit dem chiralen Liganden **5**) auch die hohenantioselektive Azidolyse der *meso*-Aziridine **11** zu den 1,2-Azidoamiden **12** in hohen Ausbeuten mit bis zu 96 % ee (Schema 4).^[12] Eine breite Palette cyclischer, acyclischer und auch heterocyclischer *meso*-Aziridine konnte mit diesem Verfahren sehr selektiv geöffnet werden. Da die absolute Konfiguration der Produkte die gleiche wie bei der Gd-katalysierten Reaktion mit Trimethylsilylcyanid ist, liegt die Vermutung nahe, dass auch hier der oben beschriebene Dimetallmechanismus



Schema 4. Yttrium-katalysierte, enantioselektive Aziridinöffnung mit Trimethylsilylazid nach Shibasaki et al.^[12]

wirksam ist. Zur Demonstration des Synthesepotenzials der gebildeten 1,2-Azidoamide wurde eines der geöffneten Produkte in einer mehrstufigen Sequenz in den antiviralen Wirkstoff Tamiflu überführt.

Kürzlich haben nun RajanBabu et al. erstmals eine hohenantioselektive Ringöffnung von *meso*-N-4-Nitrobenzoylaziridinen **4** mit Trimethylsilylcyano und -azid unter Katalyse eines kristallographisch vollständig charakterisierten, dimeren Yttriumkomplexes **13** (10 Mol-%) durchgeführt (Schema 5).^[13] Der Komplex **13** ist durch Reaktion von



Schema 5. Durch den dimeren Yttriumkomplex **13** katalysierte, enantioselektive Aziridinöffnung mit Trimethylsilylazid und -cyanid nach RajanBabu et al.^[13]

$\text{Y}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)_3$ mit dem entsprechenden chiralen Binaphthalindiamin(Binam)-Salen-Liganden und sorgfältige Umkristallisation zugänglich. Sowohl 1,2-Amidonitrile **6** als auch 1,2-Azidoamide **14** wurden mit exzellenten Enantioselektivitäten von bis zu 99 % ee erhalten, die über die besten zuvor erhaltenen Selektivitäten hinausgehen. Der entsprechende monomere Yttriumkomplex, gebildet aus $\text{Y}[\text{N}-\text{(SiHMe}_2)_2]_3$ und dem gleichen chiralen Liganden, katalysiert die Reaktionen ebenfalls, jedoch mit maximal 55 % ee.

Ein Blick auf die Kristallstruktur des dimeren, C_2 -symmetrischen Komplexes **13** zeigt, dass die Unterseite durch die Methoxy- und Dimethylamino-Einheiten abgeschirmt ist, während das Binaphthylrückgrat des chiralen Liganden die Oberseite weitgehend blockiert (Abbildung 1). Die tatsächliche Struktur in Lösung und vor allem in Gegenwart des Aziridins und des Nucleophils wird jedoch davon abweichen, da für die Bindung der Substrate freie Koordinationsstellen an den Metallzentren zur Verfügung gestellt werden müssen.

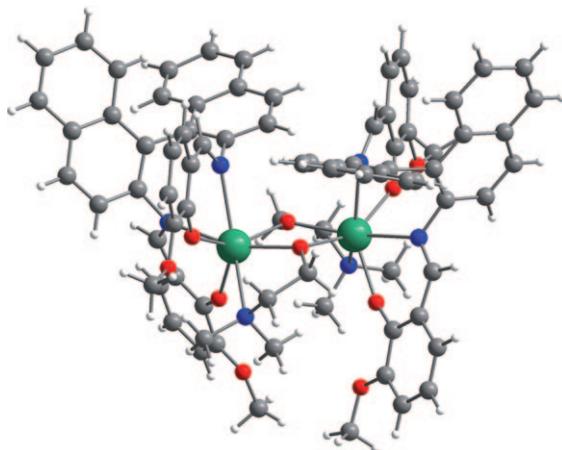
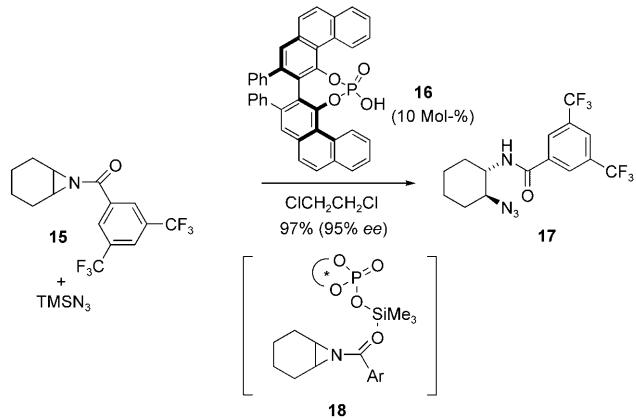


Abbildung 1. Struktur des dimeren Yttriumkomplexes **13** im Kristall nach RajanBabu et al.^[13] Grau C, weiß H, blau N, rot O, grün Y.

Die Tatsache, dass der monomere Yttriumkomplex eine nur moderat enantioselektive Reaktion katalysiert, lässt darauf schließen, dass auch hier eine kooperative Wechselwirkung beider Yttriumzentren im Katalyzyklus stattfindet. Die IR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion eines strukturell ähnlichen Yttriumkomplexes mit Trimethylsilylcyanid in äquimolaren Mengen zeigt darüber hinaus einen sehr schnellen und quantitativen Cyanidtransfer vom Siliciumatom auf den Yttriumkomplex.^[14] Zusammen mit der Kristallstrukturanalyse deuten diese Befunde ganz im Sinne des Nugent-Finn-Modells^[10] darauf hin, dass in **13** ein Yttriumatom das *N*-Acylaziridin als Lewis-Säure aktiviert, während das zweite Yttriumatom das Cyanid oder das Azid nucleophil aktiviert und intramolekular auf das Aziridin überträgt.

Dass nicht nur Metallkomplexe effektive chirale Katalysatoren für die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Aziridinen sein können, demonstrierten Antilla und Mitarbeiter 2007.^[15] Mithilfe der (*S*)-VAPOL-Phosphorsäure **16** ((*S*)-VAPOL = (*S*)-2,2'-Diphenyl-[3,3'-biphenanthren]-4,4'-diol) konnten *meso*-*N*-3,5-Bis(trifluormethyl)benzoylaziridine **15** mit Trimethylsilylazid in guten Ausbeuten mit bis zu 95% ee zu 1,2-Azidoamiden **17** geöffnet werden (Schema 6). Auf der Grundlage NMR-spektroskopischer Untersuchungen wurde postuliert, dass *in situ* ein Phosphorsäuresilylester gebildet wird, der ein chirales Lewis-Säure-Base-Addukt **18** mit dem Acylaziridin bildet, das anschließend durch HN_3 nucleophil geöffnet wird.

In der jüngsten Vergangenheit sind einige hochselektive katalytische Verfahren für die asymmetrische Ringöffnung von *meso*-Aziridinen entwickelt worden, die wertvolle, 1,2-difunktionalisierte Feinchemikalien in hoher Enantiomerenreinheit zugänglich machen. Trotz dieser beeindruckenden Fortschritte besteht jedoch weiterhin Bedarf an breit anwendbaren und praktikablen Verfahren, die idealerweise nicht nur auf Silylnucleophile limitiert sein sollen^[16] und präparativ noch einfacher zugängliche und handhabbare Katalysatoren verwenden.



Schema 6. Brönsted-Säure-katalysierte Aziridinöffnung mit Trimethylsilylazid nach Antilla et al.^[15]

- [1] Jüngste Übersichten: a) C. Schneider, *Synthesis* **2006**, 3919; b) L. P. C. Nielsen, E. N. Jacobsen in *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. K. Yudin), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Kap. 7, S. 229; c) I. Pastor, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1.
- [2] a) M. Hayashi, K. Ono, H. Hoshimi, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2699; b) P. Müller, P. Nury, *Org. Lett.* **1999**, 1, 439.
- [3] Z. Li, M. Fernandez, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1611.
- [4] K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9908.
- [5] T. Mita, I. Fujimori, R. Wada, J. Wen, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11252.
- [6] I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16438.
- [7] N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6768.
- [8] Übersichten: a) H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2489; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2339; b) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 4566.
- [9] Übersichten: a) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett* **2004**, 1491; b) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187.
- [10] B. W. McCleland, W. A. Nugent, M. G. Finn, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6656.
- [11] K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10924.
- [12] Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6312.
- [13] B. Wu, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, T. V. RajanBabu, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1146; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, 48, 1126.
- [14] B. Saha, M.-H. Lin, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8648.
- [15] E. B. Rowland, G. B. Rowland, E. Rivera-Otero, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12084.
- [16] Eine mit moderaten bis guten Selektivitäten verlaufende Aziridinöffnung mit Anilinen: K. Arai, S. Lucarini, M. S. Salter, K. Ohta, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8103.

Online veröffentlicht am 28. Januar 2009