

Ein maskierter, aus Aziridinen freigesetzter 1,3-Dipol**

Philippe Dauban* und Guillaume Malik

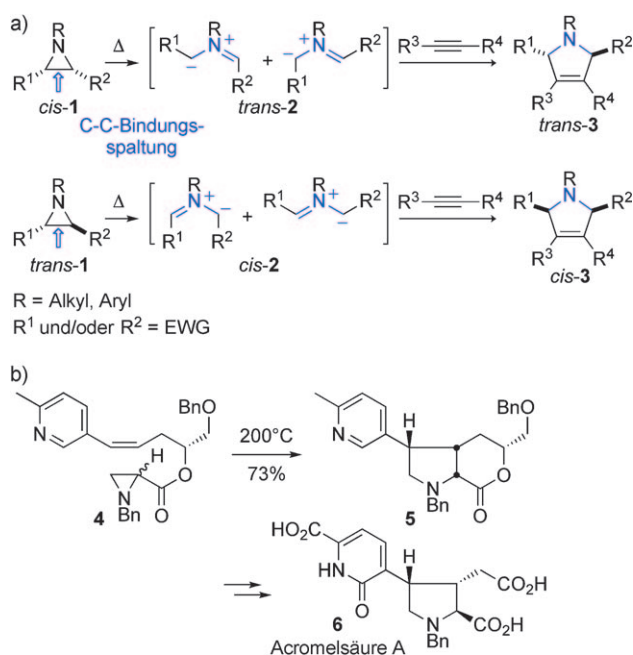
Aziridine · Cycloadditionen · Heterocyclen · Lewis-Säuren

In memoriam Philippe Klotz

Heterocyclen sind vermutlich Bestandteil von mehr als der Hälfte aller bekannten organischen Verbindungen, darunter viele Naturstoffe und viele synthetische Derivate, die als Arzneistoffe, Agrochemikalien, Farbstoffe oder Werkstoffe eingesetzt werden. Wie eine Übersicht vor kurzem unterstrich, ist die Welt der Heterocyclen bei weitem noch nicht vollständig erforscht, und Hunderte von einfachen Strukturen, die als handhabbar vorhergesagt werden, sind noch zu entdecken.^[1] Es versteht sich damit von selbst, dass die Suche nach innovativen Wegen zu ihrer Bildung immer noch ein intensiv bearbeitetes Gebiet ist. Unter den bekannten Strategien bieten Cycloadditionen unvergleichliche Möglichkeiten, da mehrere Bindungen in einem Schritt mit einem hohen Maß an Effizienz, Selektivität und Atomökonomie erzeugt werden können.^[2] Von besonderer Bedeutung ist die 1,3-dipolare Cycloaddition, von der behauptet wurde, sie sei „die wichtigste Einzelmethode zum Aufbau von heterocyclischen fünfgliedrigen Ringen in der organischen Chemie“.^[2b]

Azomethin-Ylide werden besonders gerne als 1,3-Dipole zur Synthese von fünfgliedrigen Stickstoffheterocyclen eingesetzt, und die häufigsten Synthesestufen dafür sind *N*-Alkyl- oder *N*-Arylaziridine.^[3] Heine und Peavy,^[4a] Padwa und Hamilton^[4b] sowie Huisgen et al.^[4c] beschrieben als Erste die Azomethin-Ylid-Bildung durch thermische Aziridinringöffnung, die gemäß den Woodward-Hoffmann-Regeln über eine konrotatorische C-C-Bindungsspaltung verläuft. Die *cis*- und *trans*-Aziridine **1** führen daher zu *trans*- bzw. *cis*-Azomethin-Yliden **2**, die durch Dipolarophile (z. B. Alkine) in konzertierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen in Form von Stickstoffheterocyclen abgefangen werden können (z. B. **3**; Schema 1a). Eine bemerkenswerte Anwendung dieser Reaktion ist die rasche, enantioselektive Synthese von Acromelsäure A (**6**) durch Takano et al. (Schema 1b).^[5]

Als eine Folge der Ringspannung von Aziridinen wird ihre Chemie von Ringöffnungsreaktionen mit Kohlenstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffnucleophilen beherrscht.^[6] Auf diese Art wurde eine Vielzahl bedeutender 1,2-difunktionalisierter Gerüste wie Aminosäuren, Amino-



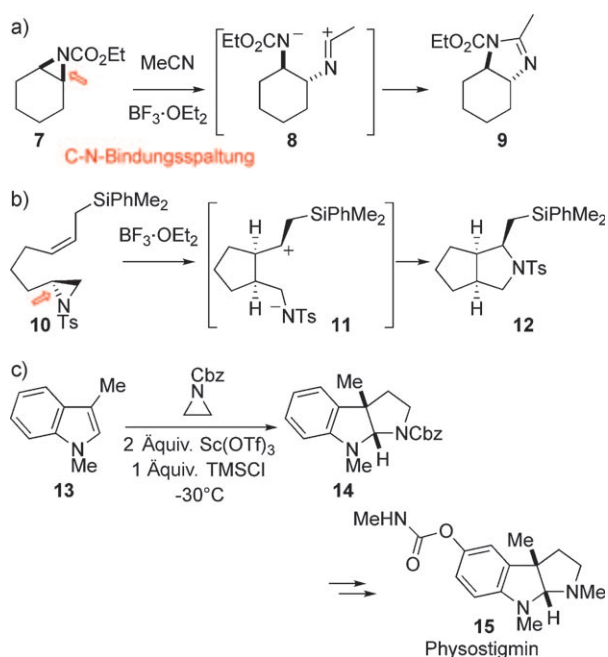
Scheme 1. a) Aziridine in 1,3-dipolaren Cycloadditionen, an denen Azomethin-Ylide beteiligt sind. b) Anwendung der Methodik in der Natursynthese. EWG = elektronenziehende Gruppe, Bn = Benzyl.

zucker und β -Lactame zugänglich. Interessant ist, dass diese Reaktivität in eleganter Weise zur Bildung von fünfgliedrigen Stickstoffheterocyclen mithilfe einer formalen [3+2]-Cycloaddition genutzt wurde, die einen C-N-Bindungsbruch mit sich bringt. Hiyama et al. sowie anschließend Zwanenburg et al. beschrieben die Reaktion von Aziridinen mit Nitrilen in Gegenwart von Bortrifluorid-Etherat zu Imidazolidinen.^[7] In Schema 2a ist dies am Beispiel der Reaktion des Cyclohexenderivats **7** zum Imidazolidin **8** gezeigt. Diese Lewis-Säurevermittelten Umsetzungen verlaufen dem Vorschlag zufolge Ritter-artig über eine S_N2-artige Aziridinringöffnung und ergeben Intermediate wie **8**. Wie gezeigt wurde, ruft der Einsatz von π -Nucleophilen wie Allylsilanen (z. B. **10**; Schema 2b), Alkenen und Alkynylwolframkomplexen in Gegenwart einer Lewis-Säure ähnliche stufenweise Cycloadditionen hervor – ein Hinweis darauf, dass sich Aziridine als maskierte 1,3-Dipole verhalten können.^[8,9] Das Potenzial dieser Methode veranschaulicht ihre Anwendung in der Totalsynthese von Physostigmin (**15**; Schema 2c).^[10]

Diese formale [3+2]-Cycloaddition tritt im Allgemeinen bei einfachen aliphatischen Aziridinen auf. Die Einführung

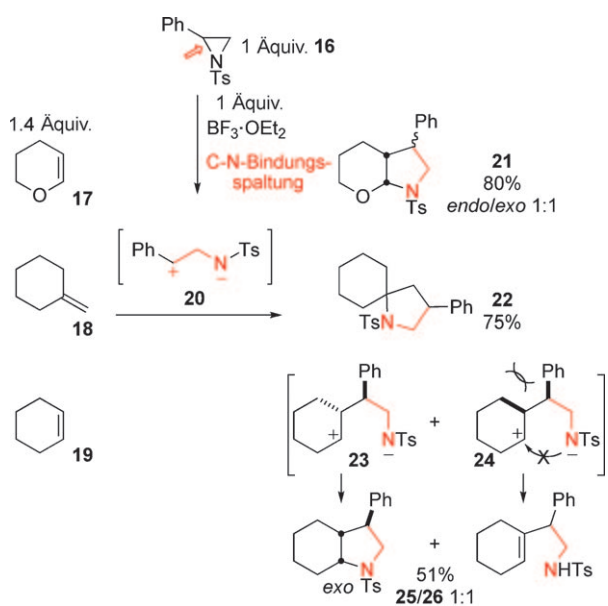
[*] Dr. P. Dauban, G. Malik
Centre de Recherche de Gif-sur-Yvette
Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR 2301 CNRS
Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette (Frankreich)
Fax: (+33) 1-6907-7247
E-Mail: philippe.dauban@icsn.cnrs-gif.fr

[**] Unser Dank gilt dem Institut de Chimie des Substances Naturelles für finanzielle Unterstützung und für ein Stipendium.



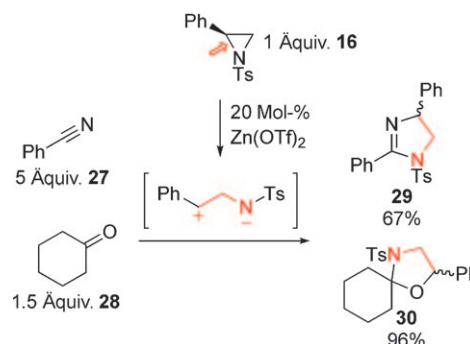
Schema 2. Aziridine in formalen [3+2]-Cycloadditionen, die S_N2 -artige nucleophile Ringöffnungen mit sich bringen. Cbz = Benzyloxycarbonyl, Tf = Trifluorsulfonyl, TMS = Trimethylsilyl.

von Substituenten, die zur Stabilisierung einer positiven Ladung beitragen sollten, an einem der Kohlenstoffatome eines N-sulfonylierten Aziridins hat dagegen eine deutlich andere Reaktivität zur Folge. Mann et al. waren die ersten, die die Bildung des ungewöhnlichen zwitterionischen 1,3-Dipols **20** untersuchten, der durch C-N-Bindungsspaltung aus 2-Phenyl-*N*-tosylaziridin (**16**) erzeugt wurde,^[11] ein durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge Bortrifluorid-Etherat oder einer katalytischen Menge Scandium(III)-triflat induzierter Vorgang (Schema 3).^[12] Wie sich zeigte, reagiert dieses elek-



Schema 3. 2-Phenyl-*N*-tosylaziridin (**16**) in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Alkenen. Ts = 4-Toluolsulfonyl.

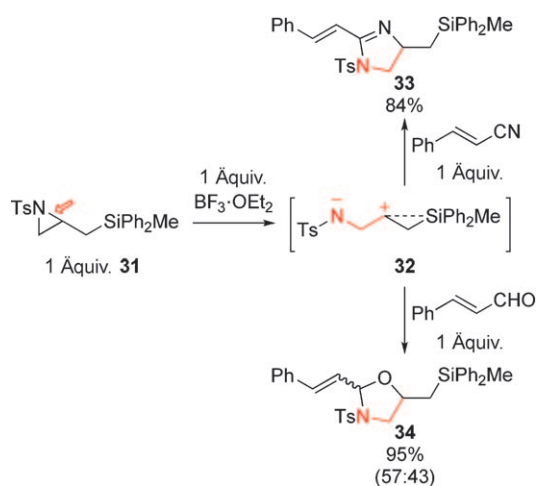
tronenarme Intermediat anschließend unter kinetischer Kontrolle rasch mit nichtaktivierten Alkenen zu den entsprechenden Pyrrolidinen. Ausgehend von Dihydropyran **17** oder dem *gem*-disubstituierten Olefin **18** wurde zudem nur ein Regioisomer (**21** bzw. **22**) in guter Ausbeute gebildet. Seither wiesen Singh et al. nach, dass derartige Lewis-Säurevermittelten [3+2]-Cycloadditionen auch mit Nitrilen (z.B. **27**) und Ketonen (z.B. **28**) möglich sind und Imidazoline **29** bzw. Oxazolidine **30** liefern (Schema 4).^[13]



Schema 4. 2-Phenyl-*N*-tosylaziridin (**16**) in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Nitrilen und Ketonen.

Im Gegensatz zu den durch Delokalisierung intern stabilisierten Azomethin-Yliden **2** sind beim neuen 1,3-Dipol **20** die beiden Ladungen sowohl durch die Tosyl- als auch die Phenylgruppe *exo*-artig stabilisiert. Auf die Bildung dieses zwitterionischen Intermediats weist die Isolierung von racemischen Imidazolidinen und Oxazolidinen ausgehend von optisch reinen Aziridinen hin.^[13b] Das Binden der Lewis-Säure an eines der Sulfonylsauerstoffatome verursacht möglicherweise die Bildung eines diskreten stabilen benzylichen Carbokations. Es wird ferner vermutet, dass die Cycloaddition stufenweise verläuft, wie es die Reaktion mit Cyclohexen (**19**) andeutet (siehe Schema 3).^[11b] Anders als im Fall des Dihydropyrans wird nur das *exo*-Cycloaddukt **25**, zusammen mit dem nichtcyclisierten Derivat **26**, isoliert. Beide Produkte lassen sich mit einer Reaktion zwischen Cyclohexen und dem Dipol **20** unter Bildung der Intermediate **23** und **24** erklären. Während **23** zum erwarteten Cycloaddukt führt, sollte **24** vorzugsweise eine Eliminierung eingehen, da die Cyclisierung durch *gauche*-Wechselwirkungen erschwert wird. Es wird angenommen, dass die Stabilisierung des Kations im Fall des Dihydropyrans **17** für die Bildung eines 1:1-Verhältnisses der *endo/exo*-Verbindungen **21** verantwortlich ist. Es ist zudem wahrscheinlich, dass – wie auch bei *gem*-disubstituierten Alkenen – ein solcher stabilisierender Effekt die Regioselektivität der Cycloaddition stark beeinflusst.

Weitere Untersuchungen haben den Anwendungsbereich und den präparativen Nutzen dieser neuartigen [3+2]-Cycloaddition gegenüber einer cyclischen Carboaminierung deutlich verbessert. Eine geschickte Anwendung des β -Siliciumeffekts ermöglichte die Bildung eines ähnlichen 1,3-Dipols **32** aus dem Silylmethyl-substituierten Aziridin **31** (Schema 5).^[14] Dessen Umsetzung mit einem Nitril oder einer Carbonylverbindung in Gegenwart stöchiometrischer Men-

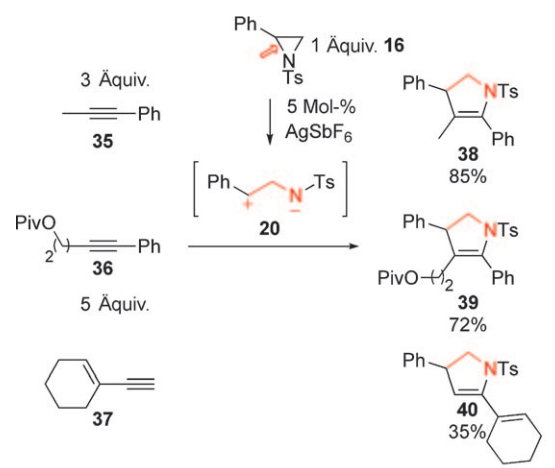


Scheme 5. Die Bildung eines 1,3-Dipols aus einem 2-Silylmethyl-N-tosylaziridin.

gen Bortrifluorid-Etherat ergab das entsprechende Imidazolin **33** bzw. Oxazolidin **34** in sehr guten Ausbeuten. Die Silylmethyleinheit bietet die Möglichkeit für weitere Reaktionen, da sie als maskierter Hydroxymethylsubstituent anzusehen ist.

Noch interessanter ist, dass Alkine in diesen Cycloadditionen in Gegenwart einer katalytischen Menge Lewis-Säure wie FeCl_3 (10 Mol-%)^[15] oder AgSbF_6 (5 Mol-%)^[16] als hoch effiziente Dipolarophile fungieren. Brønsted-Säuren, z. B. TfOH (5 Mol-%), konnten ebenfalls verwendet werden.^[16] Eine große Auswahl an nichtsymmetrischen Alkyl- und Arylalkinen kann so, wenngleich in geringem Überschuss eingesetzt, mit 2-Phenyl- (**16**) oder 2-Silylmethyl-N-tosylaziridin (**41**) unter vollständiger Regioselektivität zu unterschiedlich substituierten 2-Pyrrolienen umgesetzt werden (Schema 6). Die Umsetzung toleriert eine Methylether- oder Pivalinsäureester-Einheit (**36**) ebenso wie den Cyclopropylsubstituenten; eine ausgezeichnete Chemo- und Regioselektivität ist im Fall von 1-Ethynylcyclohex-1-en (**37**) zu beobachten. Versuche mit optisch reinen Aziridinen und die Verwendung elektronisch differenzierter Phenylacetylene stützen erneut die Hypothese eines schrittweisen Verlaufs über die zwitterionischen 1,3-Dipole **20** bzw. **42**.

Ein Vergleich der Umsetzungen, an denen von Aziridinen abgeleitete Azomethin-Ylide beteiligt sind, mit den oben beschriebenen zeigt deutlich, dass die Bildung des 1,3-Dipoltyps durch die Aziridinsubstituenten gesteuert wird. Eine Veränderung des elektronischen Charakters der Gruppen am Stickstoffatom und an den Kohlenstoffatomen des Rings ermöglicht die Einleitung einer bestimmten Bindungsspaltung. So tritt der Bruch der C-N-Bindung bevorzugt in Gegenwart einer elektronenziehenden Gruppe am Stickstoffatom und eines Substituenten am Kohlenstoffatom ein, der das erzeugte Carbokation stabilisiert, während günstige Bedingungen für den Bruch der C-C-Bindung eine elektronenschiebende Gruppe am Stickstoffatom und ein Substituent am Kohlenstoffatom sind, der das erzeugte Carbanion stabilisiert. Eine weitere wesentliche Funktion dieses Substituenten ergibt sich aus der Tatsache, dass theoretisch zwei C-N-Bindungen bei



Scheme 6. Aziridine in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Alkinen. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

der Spaltung miteinander konkurrieren: Er lenkt die Regioselektivität der Ringöffnung und begünstigt dadurch die Bildung nur eines Dipols.

Diese zwitterionischen Intermediate ($\text{C}^+-\text{C}-\text{N}^-$ gegenüber dem bekannten $\text{C}^+-\text{N}-\text{C}^-$) eröffnen neue Möglichkeiten zur Entdeckung neuer Cycloadditionen, die wahrscheinlich neuartige heterocyclische Gerüste liefern. Des Weiteren gelang es Mann et al. nachzuweisen, dass aus Azetidinen analoge 1,4-Dipole erzeugt werden können.^[17] Allerdings ist noch viel Arbeit erforderlich, um die Effizienz und die Stereoselektivität dieser formalen [3+2]-Cycloadditionen zu verbessern. Besondere Beachtung verdient die Entwicklung von Bedingungen, unter denen die Geometrie der Ausgangsstoffe erhalten bleibt. Tatsächlich liefern *cis*- und *trans*-Aziridine im Allgemeinen ein Gemisch von Cycloaddukten, während *E*- und *Z*-Alkene bislang noch nicht untersucht wurden. Zudem wurde die Strategie bisher nur ausgehend von *N*-Arensulfonylaziridinen angewendet. Da die Entfernung einer *N*-Sulfonylgruppe häufig mühsam ist, wäre es hilfreich, wenn sich die Reaktion auf Amide oder Carbamate erweitern ließe. Schließlich bekräftigen diese neuesten Arbeiten die Auffassung, dass sogar die einfachsten Heterocyclen noch nicht alle Geheimnisse preisgegeben haben.

Eingegangen am 3. September 2009
Online veröffentlicht am 30. Oktober 2009

- [1] W. R. Pitt, D. M. Parry, B. G. Perry, C. R. Groom, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2952–2963.
[2] a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**; b) S. Kobayashi, K. A. Jørgensen,

Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Wiley, New York, **2002**.

- [3] a) I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765–2809; b) G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484–4517.
- [4] a) H. W. Heine, R. Peavy, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3123–3126; b) A. Padwa, L. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4363–4367; c) R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies, H. Huber, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 397–404.
- [5] S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5523–5524.
- [6] X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701–2743.
- [7] a) H. Nozaki, S. Fujita, H. Koide, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3137–3139; b) J. Legters, J. G. H. Willems, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 59–68.
- [8] a) S. C. Bergmeier, S. L. Fundy, P. P. Seth, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8025–8038; b) S. C. Bergmeier, S. J. Katz, J. Huang, H. McPherson, P. J. Donoghue, D. D. Reed, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5011–5014; c) R. J. Madhushaw, C.-C. Hu, R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4151–4153.
- [9] Eine solche Strategie wurde auch erfolgreich auf [3+3]-Cycloadditionen von Aziridinen angewendet. Eine neuere Übersicht bietet: J. P. A. Harrity, O. Provoost, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1349–1358.
- [10] M. Nakagawa, M. Kawahara, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 953–955.
- [11] a) I. Ungureanu, C. Bologa, S. Chayer, A. Mann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5315–5318; b) I. Ungureanu, P. Klotz, A. Mann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4790–4792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4615–4617; c) I. Ungureanu, P. Klotz, A. Schoenfelder, A. Mann, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6087–6091.
- [12] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, S. K. Pandey, P. Srihari, I. Prathap, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9089–9092.
- [13] a) B. A. Bhanu Prasad, G. Pandey, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1137–1141; b) S. Gandhi, A. Bisai, B. A. Bhanu Prasad, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2133–2142.
- [14] V. K. Yadav, V. Sriramurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16366–16367.
- [15] J. Fan, L. Gao, Z. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 5021–5023.
- [16] P. A. Wender, D. Strand, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7528–7529.
- [17] I. Ungureanu, P. Klotz, A. Schoenfelder, A. Mann, *Chem. Commun.* **2001**, 958–959.