

# Protonierung oder Alkylierung? Stereoselektive Brønsted-Säure-katalysierte C-C-Verknüpfungen mit Diazoalkanen

Jeffrey N. Johnston,\* Hubert Muchalski und Timothy L. Troyer

Aziridine · Brønsted-Säuren · Diazoverbindungen ·

Homogene Katalyse · Stereoselektivität

*In den letzten Jahren wurden neue Aktivierungsmöglichkeiten für Diazoalkane entdeckt und bereits umfangreich angewendet. Mit chiralen und achiralen Brønsted-Säuren als Katalysatoren gelangen Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungen mit einer zunehmenden Zahl von Diazoalkan-Derivaten. Auf diesem Weg lassen sich sehr einfach in struktureller und stereochemischer Hinsicht komplizierte Verbindungen erhalten. Außerdem wird auch die konkurrierende Protonierung der Diazoverbindung umgangen – eine Reaktion, die seit langem zur effizienten Veresterung von Carbonsäuren genutzt wird. Achirale Brønsted-Säuren als Katalysatoren erreichen hohe Diastereoselektivitäten, und chirale Brønsted-Säuren führen zu den gewünschten Produkten mit sowohl hoher Diastereo- als auch Enantioselektivität. Seit einiger Zeit gibt es auch Systeme zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung, die eine Brønsted-Säure mit einer Lewis-Säure oder einer Übergangsmetallverbindung kombinieren.*

## 1. Einleitung

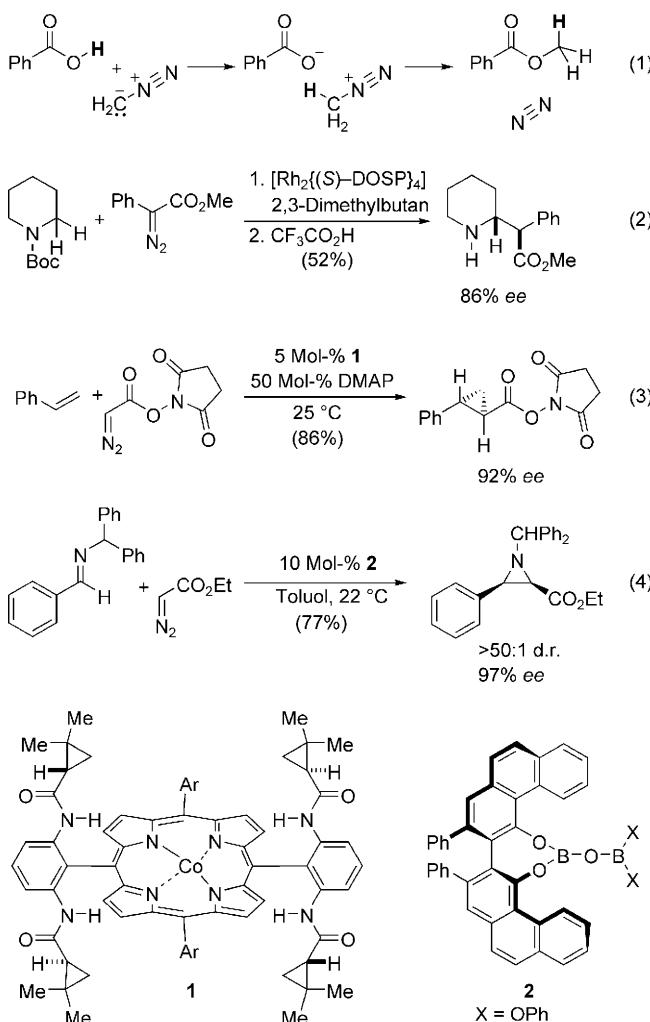
Seit über hundert Jahren werden Umsetzungen mit Diazogruppen durchgeführt und weiterentwickelt.<sup>[1]</sup> Eine der ersten Anwendungen von Diazoalkanen wie Diazomethan in der organischen Synthese war die Alkylierung der Carbonsäurefunktion [Schema 1, Gl. (1)]. Diese Reaktion gilt wegen ihrer einfachen Ausführung und der leichten Entfernung von Stickstoff, dem einzigen weiteren Produkt, als ein zuverlässiges chemoselektives Verfahren, das hohe Ausbeuten liefert.<sup>[2]</sup> Aus diesem Grund wurden komplexe Mischungen von Naturstoffextrakten routinemäßig mit Diazomethan versetzt, um die enthaltenen Carbonsäuren in ihre lipophileren Ester

umzuwandeln. Wegen des einfachen Mechanismus – Protonierung am Diazomethan-Kohlenstoffatom<sup>[3]</sup> mit anschließendem Zerfall des Ionenpaares zum Ester und Distickstoff<sup>[4]</sup> – ist diese Reaktion seit vielen Jahren auch Bestandteil von organisch-chemischen Praktika. Außer zum Verestern wurde das aus der Protonierung eines Diazoalkans resultierende Diazoniumion auch erfolgreichen Umlagerungen unterzogen.<sup>[5,6]</sup>

Diazoalkane sind Schlüsselverbindungen für sehr viele leistungsfähige Methylenübertragungsreaktionen und Insertionen.<sup>[7,8]</sup> Als Beispiel für die zuletzt genannte Reaktionsart ist in Schema 1 eine intermolekulare enantioselektive Funktionalisierung von N-Boc-geschütztem Piperidin gezeigt [Schema 1, Gl. (2)].<sup>[9]</sup> Höchst effizient verläuft auch die enantioselektive Olefin-Cyclopropanierung ausgehend von Diazovorstufen, die in die Kategorie der Methylenübertragungen gehört [Schema 1, Gl. (3)].<sup>[10]</sup> Bei dieser Reaktion kann die Metallcarben-Zwischenstufe auch in X-H-Bindungen (X = Heteroatom) inserieren, zum Beispiel von Alkohol-, Thiol- oder Aminogruppen.<sup>[11]</sup>

Komplementär zu diesen Umsetzungen, die eine direkte Reaktion von Diazoalkan und Metallverbindung vorsehen, ist die Aktivierung von Diazoalkanen mit nicht redoxaktiven Lewis-Säuren.<sup>[12]</sup> Diese Strategie ist in der organischen Synthese zwar weit weniger üblich,<sup>[13]</sup> wie leistungsfähig sie aber sein kann, zeigt die enantioselektive Synthese von *cis*-Aziridinen durch Wulff und Mitarbeiter [Schema 1, Gl. (4)].<sup>[14,15]</sup>

[\*] Prof. J. N. Johnston, H. Muchalski, Prof. Dr. T. L. Troyer  
Department of Chemistry and  
Vanderbilt Institute of Chemical Biology  
Vanderbilt University, Nashville, TN 37235-1822 (USA)  
Fax: (+1) 615-343-1234  
E-Mail: jeffrey.n.johnston@vanderbilt.edu  
Homepage: <http://www.vanderbilt.edu/proton/>



## 2. Vereinbarkeit von Brønsted-Säuren mit Diazoverbindungen

Nach allen Beobachtungen galt es als unwahrscheinlich, dass man Diazoalkane als Donoren in Brønsted-Säure-katalysierte Umsetzungen einsetzen könne. Seit 2004<sup>[16]</sup> hat sich diese Sichtweise aber drastisch geändert. Dieser Kurzaufsatz konzentriert sich auf jüngste Fortschritte bei der Verwendung von Brønsted-Säuren als Aktivatoren für Elektrophile,<sup>[17]</sup> um Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen mit Diazoalkanen zu bilden. Dabei standen vor allem Diazoalkane im Zentrum des Interesses, doch auch für andere Nucleophile wurde eine überraschende Vereinbarkeit mit starken Brønsted-Säuren festgestellt.<sup>[18,19]</sup> Die Verdienste der Organokatalysatoren, die ihre Wirkung ausschließlich über Wasserstoffbrücken entfalten, sind inzwischen weithin anerkannt.<sup>[20]</sup> Andererseits werden die Faktoren, die die Geschwindigkeit der Protonenübertragung auf das Diazoalkan unter Bildung einer C-H-Bindung beeinflussen, erst im Zuge der Entwicklung von neuen Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen erkennbar werden. Verschiedene Forschergruppen identifizierten be-



Jeffrey N. Johnston promovierte 1997 an der Ohio State University bei Prof. Leo A. Paquette. Anschließend arbeitete er als Postdoktorand mit NIH-Stipendium bei Prof. David A. Evans an der Harvard University. Seine eigenständige Karriere begann er an der Indiana University, später wechselte er dann an die Vanderbilt University. Seine Gruppe hat neue Reaktionen und Reagenzien für Totalsynthesen von Alkaloid-Naturstoffen entwickelt. Derzeitige Forschungsschwerpunkte sind neue Brønsted-Säure-katalysierte Reaktionen und chirale Protonenkatalysatoren.



Hubert Muchalski erhielt 2006 seinen BS und MS in Chemie an der Technischen Hochschule Breslau (Polen). Derzeit arbeitet er bei Prof. Jeffrey N. Johnston an der Vanderbilt University an seiner Promotion. Im Zuge seiner Forschung an neuen Reaktionen mit Diazoimiden hat er dort die Bandbreite der Brønsted-Säure-katalysierten Aza-Darzens- und syn-Glycolat-Mannich-Reaktionen erweitert.



Timothy L. Troyer erhielt seinen BS in Chemie 1996 am Goshen College. Nach einer Anstellung bei Bristol Myers Squibb führte er seine Doktorarbeit bei Prof. Jeffrey N. Johnston durch, wo er den Mechanismus der Aza-Darzens-Reaktion erforschte und eine neue Brønsted-Säure-katalysierte syn-Glycolat-Mannich-Reaktion entwickelt hat. Nach seiner Promotion (2008, Vanderbilt University) ist er nun Assistant Professor für Chemie am West Virginia Wesleyan College. Er beschäftigt sich mit neuen Organocarbenen und mit der Isolierung von Naturstoffen.

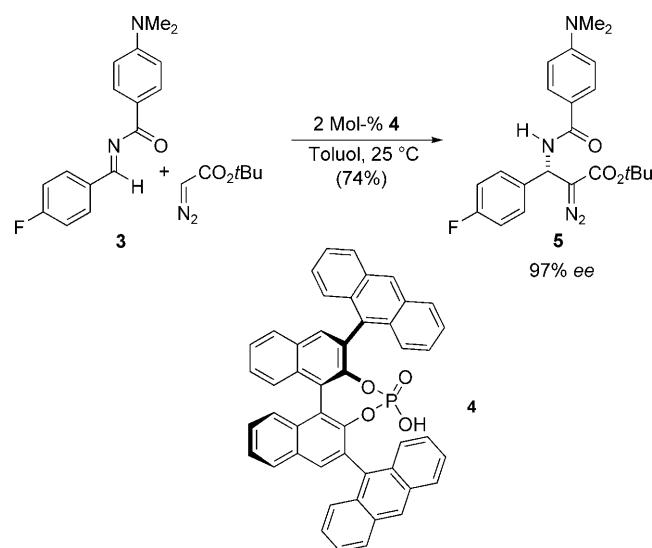
reits eine Reihe von nützlichen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsreaktionen, die für eine Brønsted-Säure-Katalyse in Frage kommen. Dabei kann ein ähnlicher Aktivierungsmodus angenommen werden wie für die Lewis-Säure-Katalyse, hinzu kommt aber noch, dass die konkurrierende Zersetzung des Diazoalkans durch Protonierung vermieden werden muss, die zu Alkylierungen [Schema 1, Gl. (1)] oder Diazokupplungen führen würde (z. B. Ethyldiazoacetat → Diethylfumarat).

### 2.1. Brønsted-Säure-katalysierte Addition an Azomethine

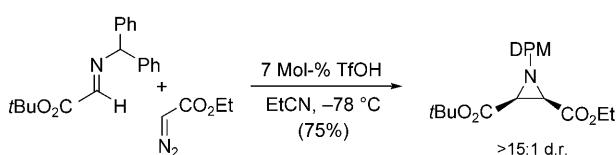
Parallel zu den Erfolgen der enantioselektiven Brønsted-Säure-Katalysatoren begann sich unsere Forschungsgruppe mit Reaktionen zu beschäftigen, die Kohlenstoff-Kohlenstoff- sowie Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen unter Brønsted-Säure-Katalyse aufbauen. Obwohl wir eher an die Entwicklung eines chiralen Protonenkatalysators dachten, der polare ionische Wasserstoffbrücken bildet,<sup>[21]</sup> erwarteten wir doch auch eine erhebliche Überlappung mit Katalysatoren, die ihre Wirkung durch polare kovalente Wasserstoffbindungen ent-

falten.<sup>[22,23]</sup> Zusätzlich strebten wir Umsetzungen an, die sowohl in struktureller als auch in stereochemischer Hinsicht komplexe Strukturen aufbauen helfen und außerdem in kurzen, konvergenten Naturstoffsynthesen eingesetzt werden könnten.<sup>[24]</sup> Es wurde aber schnell deutlich, dass einige der Strategien aus der Lewis-Säure-Katalyse – zum Beispiel die Umsetzung mit Enolsilan-Nucleophilen – nicht auf Brønsted-Säure-Katalysatoren zugeschnitten werden können.<sup>[25]</sup> Deshalb suchten wir Reagentien, die in Gegenwart von Brønsted-Säuren als latente nucleophile Kohlenstoffzentren wirken können.

Die Arbeiten von Wulff und Mitarbeitern [Schema 1, Gl. (4)] führten uns zur Aza-Darzens-Reaktion von Ethyldiazoacetat mit Schiff-Basen, die in Gegenwart von schwach Lewis-sauren Boronat-Katalysatoren abläuft.<sup>[14a,b]</sup> Daher nahmen wir an, dass die Aktivierungsenergie der Reaktionen von Azomethinen mit Diazoalkanen relativ niedrig liegen müsse. Ohne zusätzliches Reagens dimerisiert Ethyldiazoacetat in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure zu Diethylmalonat. Bald stellten wir aber fest, dass eine starke Brønsted-Säure wie Trifluormethansulfonsäure auch ein Imin zur Reaktion mit Ethyldiazoacetat aktivieren kann (Schema 2).<sup>[16]</sup> Hierbei ergaben die aus elektronenarmen Aldehy-



**Schema 3.** Durch die Phosphorsäure **4** katalysierte enantioselektive Mannich-Addition eines  $\alpha$ -Diazoacetats an ein *N*-Acylimin.



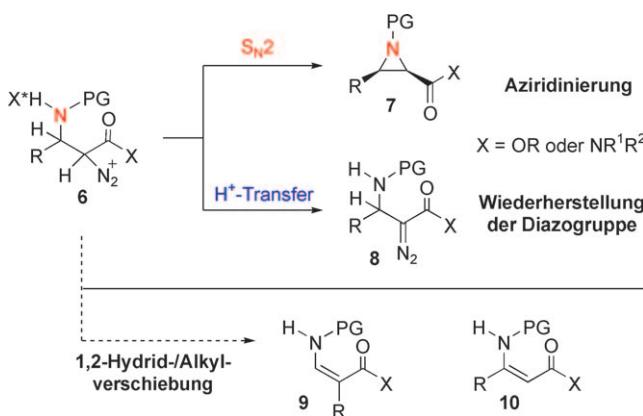
**Schema 2.** Diastereoselektive Brønsted-Säure-katalysierte Aza-Darzens-Reaktion. Tf=Trifluormethansulfonyl.

den abgeleiteten *N*-Diphenylmethyl(DPM)-Imine kurze Reaktionszeiten, eine hohe *cis*-Diastereoselektivität und gute Umsätze zum Aziridin, dem Produkt einer formalen [2+1]-Cycloaddition.<sup>[26]</sup> Obwohl mit TfOH eine starke Brønsted-Säure eingesetzt wird, ist in diesem frühen Stadium der Reaktion wahrscheinlich das entstehende Iminiumtriflat, das durch den beginnenden Katalysatorumsatz zum Aziridiniumtriflat umgesetzt wird, die stärkste Säure. Meyer und Mitarbeiter konnten dieses Verhalten durch die Zugabe von substoichiometrischen Mengen an *N*-Alkylpyridinium- und (*N*-Alkyl- oder *N*-Aryl-substituierten) Viologensalzen verallgemeinern.<sup>[27]</sup> Während auch andere Brønsted-Säuren die Reaktion effektiv katalysieren, verbindet gerade die Trifluormethansulfonsäure eine hohe Lewis-Säure-Stärke mit dem praktischen Vorteil, dass es sich um eine gut handhabbare Flüssigkeit handelt.

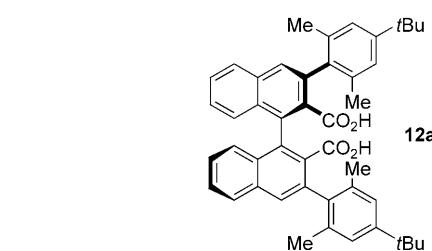
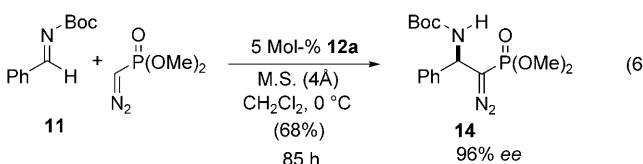
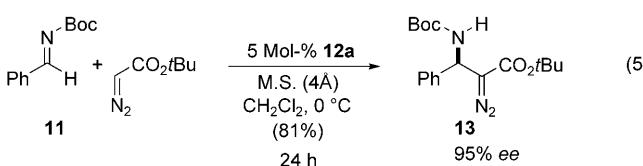
Nicht lange nach der Entdeckung, dass starke Brønsted-Säuren nicht nur die Zersetzung von Diazoalkanen durch Protonierung herbeiführen, sondern auch Imine aktivieren können, entwickelte die Forschungsgruppe um Terada die erste enantioselektive Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung mit *N*-Acyliminen (Schema 3).<sup>[28,29]</sup> Sie kombinierten die axial-chirale Phosphorsäure **4** mit einem benzoylierten Arylaldimin wie **3** und erhielten somit nach einem Additions-Deprotonierungs-Mechanismus den  $\alpha$ -Diazoester **5**. Die

Gesamtreaktion ist eine Insertion (von Azomethin in die  $C_{\alpha}$ -H-Bindung eines Diazoesters) unter Katalyse durch die chirale Brønsted-Säure. Während die chirale Säure **4** die beste Enantioselektivität mit einem Imin ergab, gibt es offensichtlich keine Einschränkung bezüglich der elektronischen Eigenschaften des Aldimin-Substrats. Wahrscheinlich bewirkt die Acylgruppe am Imin-Stickstoffatom zweierlei: Zunächst wird die Elektrophilie des Imins für die Aktivierung durch die Phosphorsäure gesteigert, die ja eine wesentlich schwächere Brønsted-Säure ist als Trifluormethansulfonsäure. Zweitens reagiert das acyierte Stickstoffatom nicht wie bei der Addition von Ethyldiazoacetat an *N*-Alkylimine als Brønsted-Base, und somit bleibt die effektive Lewis-Acidität des Systems erhalten. Diese Abschwächung der Brønsted-Basizität des Stickstoffatoms verstärkt den Umsatz durch den Brønsted-Säure-Katalysator. Im Reaktionsmechanismus addiert zunächst das Diazo-„Ylid“ an das katalysatorgebundene Imin zu einer diskreten Diazonium-Zwischenstufe (**6**, Abbildung 1). Aus noch nicht ganz geklärten Gründen bewirkt dann der Katalysator **4** eine Deprotonierung, die die Diazo-funktion wiederherstellt (z. B. in **5** und **8**). Dieses Merkmal ist sehr wichtig, wird aber bei oberflächlicher Betrachtung vielleicht unterschätzt, denn die Produkte einer 1,2-Alkyl- oder 1,2-Hydrid-Verschiebung, **9** bzw. **10**, führen wahrscheinlich zur Bildung von (achiralen) Dehydro- $\beta$ -aminoäuren als Nebenprodukten (Abbildung 1).

Ein ähnliches Verhalten beobachteten Hashimoto und Maruoka für die axial-chiralen Dicarbonsäuren **12a**, die effektive Katalysatoren für die Mannich-Addition von Diazoalkanen an *N*-Boc-geschützte Imine sind (Schema 4). Wie bei dem von Terada und Mitarbeitern ausgearbeiteten System bildet der Lewis-Säure-Katalysator wahrscheinlich einen Komplex mit dem Imin, der für das Diazoalkan ein reaktiveres Elektrophil ist als eine Brønsted-Säure. Bei einer Reihe von Arylaldiminen mit verschiedenen elektronischen Eigenschaften wurden gute Enantioselektivitäten beobachtet.<sup>[30]</sup>



**Abbildung 1.** Mögliche Reaktionen der mutmaßlichen Diazonium-Zwischenstufe zu Aziridin und  $\alpha$ -Diazoestern bei der Addition von Diazoalkanen an Aldimine.

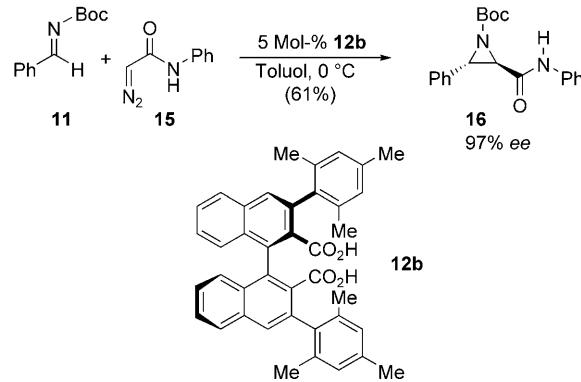


**Schema 4.** Durch die Dicarbonsäure **12a** katalysierte enantioselektive Mannich-Additionen mit  $\alpha$ -Diazoalkanen. M.S. = Molekularsieb.

Auch ohne direkten Vergleich mit einer chiralen Phosphorsäure wurden Erkenntnisse über die Reaktivität durch Vergleich zweier verschiedener Diazoalkan-Donoren gewonnen. Während die Addition von *tert*-Butyldiazoacetat an das N-Boc-geschützte Benzaldimin **11** mit dem Katalysator **12a** nach 24 Stunden vollständig abgeschlossen war [Schema 4, Gl. (5)], benötigte Dimethyl(diazomethyl)phosphonat fast viermal länger, bis das Addukt **14** gebildet war [Schema 4, Gl. (6)].<sup>[31]</sup> Noch ist der Mechanismus der Iminaktivierung durch die Dicarbonsäure **12a** nicht bekannt, insbesondere ob die Carboxygruppen kooperieren, um eine maximale Aktivierung zu erreichen.<sup>[32]</sup> Vom Standpunkt des Reaktionsdesigns interessiert besonders die Effizienz des Katalysators, denn die Carbonsäureeinheiten sind bezüglich der Brønsted-Acidität wahrscheinlich den Phosphorsäuren sehr ähnlich, sie verfügen aber nicht über das von den Forschungsgruppen um

Akiyama und Terada oft postulierte „basische Sauerstoffatom“.<sup>[29]</sup> Diese Brønsted-Basizität eines Sauerstoffatoms der Phosphorsäuren brachte Terada und Mitarbeiter dazu, eine Deprotonierung der vermuteten Diazonium-Zwischenstufe **6** durch den Katalysator anzunehmen.<sup>[28]</sup> Ebenfalls bemerkenswert ist, dass die Phosphorsäure **4** und die Dicarbonsäure **12a** axial-homochiral sind, aber hoch selektiv zu unterschiedlichen Enantiomeren von **5** bzw. **13** führen. Auch hier gibt es leider keinen direkten Vergleich, aber wahrscheinlich ist nicht nur der Substituent am Azomethin-Stickstoffzentrum in **3** bzw. **11** für die gegenläufige Seitenselektivität verantwortlich.

Wie schon in Schema 1, Gl. (4), und Schema 2 gezeigt, werden Diazoester-Donoren in Kombination mit *N*-Alkyliminen schon länger als Vorstufen für Aziridine genutzt. 2008 beschrieben Maruoka und Mitarbeiter eine Brønsted-Säure-katalysierte enantioselektive Aziridinierung von N-Boc-geschützten Iminen.<sup>[33]</sup> Im Kontext des von Terada und Mitarbeitern formulierten Mannich-Reaktionswegs ist diese selektive Aziridinbildung bemerkenswert. Auch handelt es sich um eine von wenigen enantioselektiven Aziridinbildungen unter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung, bei der bevorzugt das *trans*-Diastereomer entsteht.<sup>[34]</sup> Sowohl die Diastereoselektivität als auch die Enantioselektivität waren gut. Erstmalig wurde für diese Addition ein N-H- $\alpha$ -Diazoamid (**15**) eingesetzt, und interessanterweise trat bei diesem Substrat trotz der N-H-Bindung keine protoneninduzierte Selbstzersetzung auf (Schema 5). Allerdings ist es nur auf

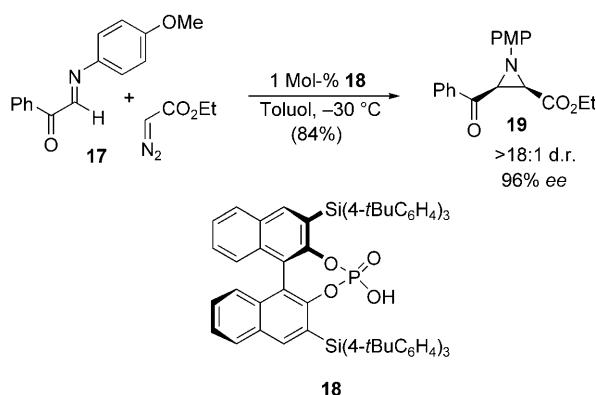


**Schema 5.** Durch die Dicarbonsäure **12b** katalysierte enantioselektive *trans*-Aziridinierung mit  $\alpha$ -Diazophenylamid.

Grundlage des häufig für diese Reaktion angeführten Mechanismus (Abbildung 1) noch nicht klar, warum die mutmaßliche Diazonium-Zwischenstufe zum Aziridin weiterreagiert und nicht zu dem von Terada und Mitarbeitern beobachteten Diazoproduct. Eine mögliche Erklärung ist die vermutlich geringere Acidität des  $\alpha$ -Diazoniumamids (**6**,  $X = \text{NHPh}$ ) gegenüber dem  $\alpha$ -Diazoniumester (**6**,  $X = \text{OtBu}$ ). Unabhängig voneinander schlugen die Forschungsgruppen um Akiyama und Maruoka vor, dass der Wechsel in der Diastereoselektivität von *cis* nach *trans* auch von der Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen den Substraten während des Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsschritts herrühren könnte, wobei das Diazoalkan als Wasserstoffbrückendonor

zum N-Boc-geschützten Carbonyl-Sauerstoffatom wirkt. Ein alternativer Vorschlag sieht einen vollständigen Wechsel des Reaktionsmechanismus vor, sodass **6** möglicherweise nicht mehr als diskrete Zwischenstufe auftritt.

Diesbezüglich gingen Akiyama et al.<sup>[35]</sup> kürzlich noch einen Schritt weiter; sie berichteten über die erste hoch enantioselektive Aza-Darzens-Reaktion seit den bahnbrechenden Arbeiten von Wulff und Mitarbeitern.<sup>[14a,b]</sup> Der Katalysator für die Addition von Ethyldiazoacetat an elektronenarme Aldimine mit guter Ausbeute war eine nichtracemische Phosphorsäure (Schema 6). In ihrem Beitrag bemerkten sie

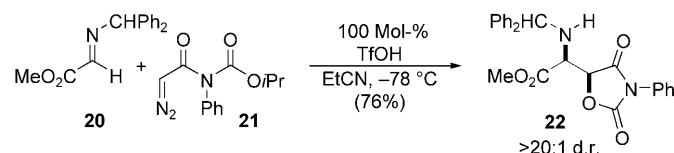


**Schema 6.** Die enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Aziridin-Synthese von Akiyama und Mitarbeitern. PMP = *p*-Methoxyphenyl.

auch, dass die Struktur der chiralen Phosphorsäure bestimmt, welches Enantiomer des *cis*-Aziridins bevorzugt gebildet wird, und überdies auch einen Einfluss auf die Bildung des Vinylcarbamats (**10**) hat, das häufig als Nebenprodukt bei wenig erfolgreichen Diazoalkan-Imin-Kupplungen auftritt. Durch Optimierung wurde nicht nur eine allgemeingültige Reaktion für eine Reihe von  $\alpha$ -Ketoiminen entwickelt, sondern auch eine zweistufige Eintopfmethode mit einem aromatischen Glyoxalhydrat als Ausgangsmaterial. Hierbei ist die Enantioselektivität bemerkenswert: In den Beispielen von Terada, Maruoka und Akiyama (Schema 3, Schema 4 bzw. Schema 6) ist das Diazoniumion **6** die gemeinsame Zwischenstufe, aber nur in den beiden zuletzt genannten Beispielen wird auch die gleiche Azomethin-Seite bevorzugt, obwohl homochirale Katalysatoren und augenscheinlich ähnliche Aldimine verwendet werden. Diese unterschiedliche stereochemische Präferenz könnte als Anhaltspunkt bei der Untersuchung des Mechanismus und der katalysatorbedingten Stereoinduktion dienen.

In allen diesen Berichten geht es um die Beeinflussung von Bildung und Weiterreaktion der mutmaßlichen Diazonium-Zwischenstufe **6** (Abbildung 1). Während bei der Deprotonierung die Diazofunktion zurückgewonnen wird, führt die Substitution am Diazonium-Kohlenstoffatom zu einem Aziridinring mit zwei stereogenen Zentren, die auf ein prochirales Imin und ein Diazoalkan zurückgehen. Als Ergänzung zu diesen Reaktionen entwickelten wir eine neue Variante, die uns den Zugang zu einem Aminoalkohol-Rückgrat eröffnet. Durch Kombination des neuartigen  $\alpha$ -

Diazoimids **21** mit Trifluormethansulfonsäure und dem  $\alpha$ -Ketoimin **20** erhielten wir die  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -aminosäure-Derivate **22** mit guter Ausbeute (Schema 7)<sup>[36]</sup> und einer in der Regel

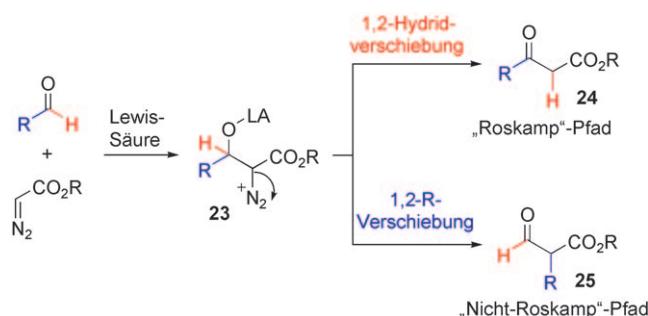


**Schema 7.** Addition von Diazoimid unter Katalyse von Brønsted-Säuren: eine diastereoselektive *syn*-Glycolat-Mannich-Reaktion.

hohen Selektivität für das *syn*-Diastereomer (>20:1). Außerdem aus Methylglyoxylat abgeleiteten Imin **20** zeigten auch die Aryl- $\alpha$ -ketoaldimine eine gute Reaktivität und hohe Diastereoselektivität. Alkyl- $\alpha$ -ketoaldimine waren ebenfalls hoch reaktiv, für diese Substrate betrug die Diastereoselektivität jedoch nur 4:1. Die Reaktion mit Arylaldiminen verlief schleppender, ergab aber gute Ausbeuten und eine gleichbleibend gute Diastereoselektivität von 10:1. Mit dem Diazoalkan-Donor **21**, der als Äquivalent zu einem Glycolat-Anion anzusehen ist, können noch weitere enantioselektive Varianten entwickelt werden. Noch ist nicht klar, ob das Additionsprodukt **22** direkt aus einer Diazonium-Zwischenstufe (z. B. **6**) hervorgeht, oder ob zunächst das Aziridin entsteht, das dann eine stereospezifische Ringöffnung eingeht.

## 2.2. Brønsted-Säure-katalysierte Addition von Diazoalkanen an Carbonylgruppen: „Nicht-Roskamp“-Reaktionswege zur C-C-Verknüpfung

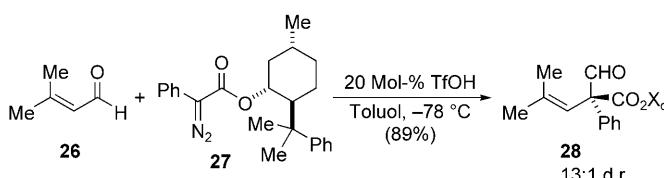
Carbonylgruppen sind als Akzeptoren bei Reaktionen mit Diazoalkanen in Gegenwart von Brønsted-Säuren noch kaum erforscht. Laut der Literatur ist es nämlich nicht möglich, den Reaktionsweg effektiv zu steuern (Addition-Cyclisierung (oder alternativ Addition-Deprotonierung) gegenüber Addition-Verschiebung). Einer der größten Erfolge auf diesem Gebiet war die von Holmquist und Roskamp entdeckte Homologisierung von Aldehyden zu  $\beta$ -Ketoestern durch eine  $\text{SnCl}_4$ -katalysierte Addition von Ethyldiazoacetat (Abbildung 2),<sup>[37]</sup> die wahrscheinlich als Addition-Hydridverschie-



**Abbildung 2.** Lewis-Säure-katalysierte Addition von Diazoestern an Aldehyde: unterschiedliche Umlagerungen ausgehend von einer gemeinsamen Diazonium-Zwischenstufe. LA = Lewis-Säure.

bung abläuft. Hossain und Mitarbeiter testeten unterschiedliche Lewis- und Brønsted-Säuren: Während  $\text{SnCl}_4$  hoch selektiv den  $\beta$ -Ketoester ergibt, war die Selektivität mit vielen anderen Lewis-Säuren sowie  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  eher gering, oder diese ergaben ein 3-Hydroxyacrylat als Hauptprodukt.<sup>[38]</sup>

Unter der Annahme, dass die Reaktion stufenweise und hauptsächlich als 1,2-Hydrid-Wanderung von der Diazonium-Zwischenstufe abläuft (Abbildung 2), sollten Reaktionen mit Alkylwanderung formale Insertionen ergeben. Eine solche diastereoselektive Brønsted-Säure-katalysierte Variante wurde kürzlich von Maruoka und Mitarbeitern entwickelt (Schema 8). Beim Vergleich mit Säuren wie  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,



**Schema 8.** Brønsted-Säure-katalysierte Addition an eine Carbonylverbindung: Diazoalkan-Insertion mit Aldehyden.  $\text{X}_c = (-)\text{-Phenylmethyl}$ .

$\text{MeAlCl}_2$  und  $\text{TiCl}_4$  ergab Trifluormethansulfonsäure mit einem Arylaldehyd als Substrat die höchste Produktausbeute und die größte Präferenz für die Arylgruppenwanderung.<sup>[39]</sup> Die Reaktionen des chiralen  $\alpha$ -Diazoesters **27** mit einem (–)-Phenylmethyl-Substituent in Toluol ermöglichen eine diastereoselektive Homologisierung zu Aldehyden wie **28** (Schema 8). Laut den Autoren schirmt der Phenylring der chiralen Hilfsgruppe eine Seite des Kohlenstoffatoms im *s-cis*-Diazoester ab und induziert somit die diastereoselektive Bildung einer Diazoniumion-Zwischenstufe (vgl. **23**). Mit Trifluormethansulfonsäure wird daher nicht nur gezielt der Aldehyd aktiviert, sondern danach auch das Diazoniumtriflat gebildet, das glatt und hoch selektiv zum  $\beta$ -Ketoaldehyd fragmentiert.

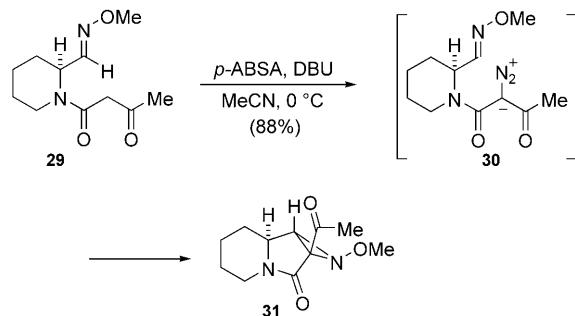
Der Erfolg der Brønsted-Säure-katalysierten Aza-Darzens-Reaktion deutet an, dass eine Darzens-Epoxidsynthese mit Diazoacetat ähnlich geradlinig sein könnte, was sich aber noch nicht bestätigen ließ. Einen Fortschritt vermeldeten jedoch kürzlich Gong und Mitarbeiter: Ein Titan(IV)-binolat katalysierte als Lewis-Säure die hoch enantioselektive Addition eines  $\alpha$ -Diazoacetamids an unterschiedliche Aldehyde zu den *cis*-Epoxiden.<sup>[40]</sup> Auch die Addition von Diazoacetat an Keton-Elektrophile gelang erst kürzlich mit einem Aminoalkohol-Zink(II)-Komplex. Die Enantioselektivität war allgemein nur mäßig, stieg aber bis auf 87% ee, wenn mit Isopropylmethylketon ein aliphatisches Keton eingesetzt wurde (20% Ausbeute).<sup>[41]</sup>

### 2.3. Mechanismus

Die oben beschriebenen Fortschritte wurden zumeist ohne genaue Kenntnis des Reaktionsmechanismus erreicht. Allgemein wird angenommen, dass die Diazoalkane gemäß

einer Lewis-Säure-Aktivierung zuerst an die  $\pi$ -Bindung zwischen Kohlenstoff- und Heteroatom zu einer  $\alpha$ -Diazonium-Zwischenstufe addieren (z. B. **6**). Aus dieser gemeinsamen Zwischenstufe können dann das Aziridin, das  $\alpha$ -Diazoaddukt oder Umlagerungsprodukte (für  $\text{X} = \text{N}$ ) gebildet werden. Ob einer dieser Elementarschritte umkehrbar ist, ist noch nicht bekannt. Informationen darüber können aber Studien an ähnlichen Zwischenstufen bei der Brønsted-Säure-katalysierten Zersetzung von Triazolen liefern.<sup>[42]</sup> Die Tatsache, dass die Substituenten am Substrat anscheinend keinen Einfluss ausüben, deutet auf das Auftreten einer Zwischenstufe vom Typ **6** hin. Allerdings spiegeln Ausnahmen zu diesem Verhalten (z. B. Schema 5) eine hohe Empfindlichkeit in Bezug auf die Abfolge der Bindungsbildung und/oder einen Einfluss des Gegenions zum Diazoniumion auf die Geschwindigkeiten der möglichen Reaktionspfade wider. Wie schon angesprochen, sind Abweichungen bei der Enantioselektivität und/oder Produktselektivität mit funktionell und strukturell ähnlichen Katalysatoren (vgl. **4, 12, 18**) möglicherweise ein Hinweis auf Übergänge zwischen verschiedenen Reaktionsmechanismen.

$\alpha$ -Diazoverbindungen und Aziridine wurden auch als Produkte von (thermischen) intramolekularen Reaktionen dokumentiert, was teilweise den Reaktionsmechanismus für die Lewis-Säure-katalysierte Addition von Diazoalkanen an Imine bestätigt. Wright und McMills beobachteten eine rasche Umsetzung zum Aziridin, wenn bei der intramolekularen Cyclisierung eine Oximeinheit vorhanden ist (Schema 9).<sup>[43]</sup> Unter den basischen Bedingungen der Diazoüber-

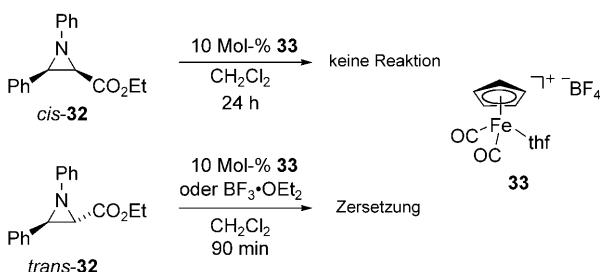


**Schema 9.** Bildung eines Diazoalkans und spontane intramolekulare Cycloaddition mit einer Oximfunktion.  $\text{DBU} = 1,8\text{-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en}$ ,  $p\text{-ABSA} = p\text{-Acetamidobenzolsulfonylazid}$ .

tragung wurde das tricyclische Aziridin **31** mit guter Ausbeute gebildet. Die intermediäre Diazoverbindung **30** konnte spektroskopisch charakterisiert, aber wegen ihrer raschen Cyclisierung nicht isoliert werden.

Die Aufklärung der Faktoren, die einen Einfluss auf die Stereoselektivität haben, wird dadurch erschwert, dass viele Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen komplexe Mischungen hervorbringen. Hossain und Mitarbeiter zogen nur vorsichtig Rückschlüsse aus (scheinbar) hoch selektiven Aza-Darzens-Reaktionen, die aber nur zu geringen Ausbeuten führten. Eine sorgfältige Studie über die Reaktion von *N*-Phenylbenzaldimin und Ethyldiazoacetat mit der Lewis-Säure  $[\text{CpFe}(\text{CO})_2(\text{thf})]\text{BF}_4$  (**33**) als Katalysator ergab, dass die Reaktion bezüglich der Bildung des Aziridins in der Tat un-

selektiv ist (Schema 10). Es wurde nur deshalb in einigen Fällen eine hohe *cis*-Selektivität beobachtet, weil sich das *trans*-Aziridin in der Produktmischung unter Lewis-Säure-



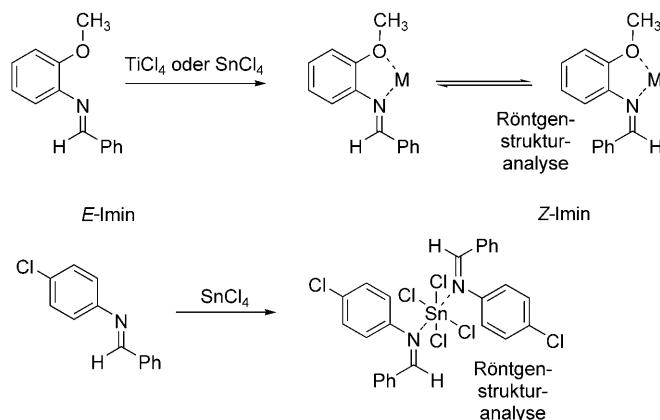
**Schema 10.** Selektive Lewis-Säure-katalysierte Zersetzung eines *trans*-Aziridins.

Katalyse zersetzt.<sup>[44,45]</sup> Es ist nicht klar, ob die Brønsted-Säure-Variante ähnlich empfindlich gegenüber einer Zersetzung ist. Während vinyloge Amide als gemeinsame Nebenprodukte von Brønsted-Säure-katalysierten Reaktionen auftreten können (**9, 10**), wurde bislang keine selektive Zersetzung des Aziridins durch Brønsted-Säuren beschrieben. Auch bestätigten die Forschungsgruppen um Maruoka (Schema 5) und Akiyama (Schema 6), die jeweils enantioselektive *cis*- und *trans*-Aziridinierungen mit hoher Ausbeute entwickelt haben, einhellig eine recht hohe Vereinbarkeit mit Brønsted-Säuren. Allerdings wäre bei einem Verhältnis von Aziridin zum vinylogen Amid von häufig 3:1–4:1 die selektive katalytische Zersetzung eines Aziridin-Diastereomers von großer Bedeutung.

Für die Diskussion der stereochemischen Modelle ist auch die Kenntnis der Konfiguration der Azomethingruppe im katalysatorgebundenen Imin eine wichtige Vorbedingung. Obwohl die meisten Aldimine in Lösung bevorzugt, wenn nicht ausschließlich, in der *E*-Konfiguration vorliegen,<sup>[46]</sup> können sie im Komplex mit einer Lewis-Säure auch die *Z*-Konfiguration einnehmen. Bei ihren Studien zu Lewis-Säure-katalysierten Aza-Darzens-Reaktionen kristallisierten Jørgensen und Mitarbeiter die Zinn(IV)- und Titan(IV)-Komplexe von Iminen und untersuchten sie röntgenkristallographisch (Schema 11).<sup>[47]</sup> Diese Komplexe, die äquimolare Mengen an Lewis-Säure und Imin enthalten, reagierten unter Zugabe von Ethyldiazoacetat weiter zum *cis*-Aziridin-Produkt. Leider ließ sich auf dieser Grundlage keine enantioselektive Variante entwickeln. Analoge Komplexe aus Titan(IV) und chiralem Taddol ( $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol) ergaben nur racemisches Aziridin. Bis dato sind in der Literatur noch keine stereochemischen Modelle zur Brønsted-Säure-vermittelten *E*→*Z*-Isomerisierung von Iminen bekannt.

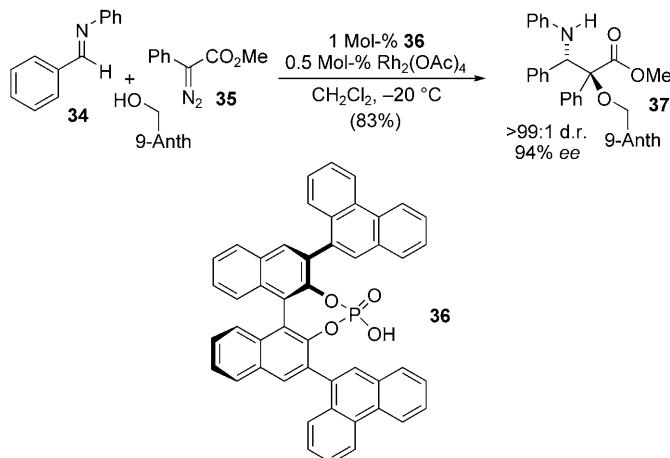
#### 2.4. Aktivierung von Diazoalkanen mit Brønsted-Säuren als Cokatalysatoren

Wegen der offensichtlichen Vereinbarkeit von Brønsted-Säuren mit Diazoalkanen wurden für die Reaktion mit Di-



**Schema 11.** Lewis-Säure-induzierte geometrische Isomerisierung von Aldiminen.

azoalkanen auch Katalysatorsysteme mit mehreren Komponenten eingesetzt, die eine Übergangsmetallverbindung und eine Brønsted-Säure enthalten. In einem Beispiel von Hu, Gong und Mitarbeitern aktivierte Rhodium(II) zunächst das Diazoalkan **35** (Schema 12). Dadurch entstand eine Rhodi-

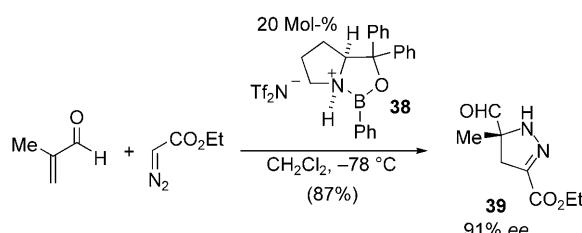


**Schema 12.** Durch eine chirale Phosphorsäure und Rhodium(II) cokatalysierte Addition eines Diazoalkans an ein Imin.

um-Carben-Zwischenstufe, die in die O-H-Bindung eines Alkohols inserierte; das dabei (vermutlich) entstandene Oxoniumylid addierte dann an das nichtracemische Iminumsalz **34**–**36**.<sup>[48]</sup> Die Gesamtreaktion ergab das *anti*-Glycolat-Mannich-Produkt **37** mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität. Vor allem in Anbetracht der geringen Konzentration der beiden Katalysatoren (je < 2 Mol-%) sind die Geschwindigkeiten der einzelnen Schritte bemerkenswert gut abgestimmt. Entsprechend dem vorgeschlagenen Mechanismus aktivieren die Katalysatoren kooperativ ihre jeweiligen Reaktanten. Aus Kontrollexperimenten geht hervor, dass die Brønsted-Säure **36** allein nicht die Reaktion katalysieren kann. Offensichtlich beschleunigen außerdem stärkere Brønsted-Säuren die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung (je stärker, desto mehr) relativ zur O-H- und N-H-Insertion,

die wiederum konkurrieren kann, wenn nur Rhodium(II) zugesetzt wird.<sup>[49]</sup> Es ist nicht klar, ob Rhodium in Hinblick auf die Stereoselektivität eine Rolle spielt.<sup>[50]</sup>

Bei kooperativen Katalysen sind Brønsted-Säuren nicht auf das Zusammenwirken mit Übergangsmetallverbindungen beschränkt. Erst kürzlich wurden chirale Brønsted-Säuren eingesetzt, um Olefine für Umsetzungen mit Diazoalkanen zu aktivieren. In einer aktuellen Studie gelang es Ryu und Mitarbeiter mit einer Brønsted-Säure, die Aktivierung durch eine chirale Oxazaborolidin-Lewis-Säure zu verstärken (Schema 13).<sup>[51]</sup> Dabei wurden  $\alpha$ -substituierte Enale durch ein mit



**Schema 13.** Die Brønsted-Säure-aktivierte Lewis-Säure **38** katalysiert die enantioselektive dipolare Cycloaddition von Ethyldiazoacetat.

Trifluormethansulfonsäure aktivierte chirales Oxazaborolidin für die Reaktion mit  $\alpha$ -Diazoacetaten aktiviert. So reagierten Methacrolein und Ethyldiazoacetat mit dem Katalysator **38** zu dem Pyrazolin **39** (95% ee, 86% Ausbeute). Die Autoren betonen, dass das Trifluormethansulfonsäureimid in diesem Fall nicht direkt das Enal aktiviert, sondern die Bor-Lewis-Säure. Nachweislich läuft hier also die Cycloaddition schneller ab als die direkte Protonierung des Diazoesters.

In Anbetracht der raschen Fortschritte bei Umsetzungen von Diazoalkanen unter Zusatz von Brønsted-Säuren ist wahrscheinlich – neben den genannten neuen Strategien zur Katalysatoraktivierung – die Entwicklung von neuen Ylid-Donoren der nächste Schritt. Die Azidgruppe etwa kann analog als ein „Aza-Diazoalkan“ gesehen werden.<sup>[52]</sup> Und tatsächlich können Azide bei gleichzeitiger Aktivierung von elektrophilen Olefinen durch Brønsted-Säuren ebenfalls leistungsfähige Donoren sein. Auch Azide gehen eine ähnliche protoneninduzierte Zersetzung ein,<sup>[53]</sup> und säureinduzierte Umlagerungen von elektronenreichen Aziden zu Schiff-Basen bilden die Grundlage für eine Reihe von effizienten Reaktionen.<sup>[54]</sup> 2004 berichteten wir über einen Brønsted-Säure-vermittelten Synthese von Aziridin-Derivaten aus Aziden und Olefinen (Schema 14).<sup>[19]</sup> Außerdem können un-

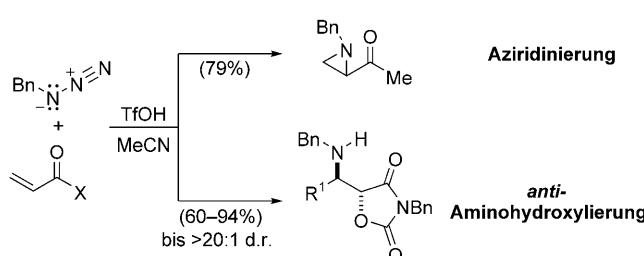
gesättigte Imide, die ein Sauerstoffatom in passender Stellung für die Reaktion enthalten, eine formale Aminohydroxylierung eingehen, wenn sie zuvor durch eine Brønsted-Säure für die Reaktion mit elektronenreichen Aziden aktiviert wurden (Schema 14). Inwiefern diese Reaktion über eine Triazolin-Zwischenstufe abläuft, wurde in jüngeren Studien intensiv untersucht. Die Stabilität der Triazoline war in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure spürbar abhängig von Temperatur und Wasser (oder ähnlichen Brønsted-Base-Additiven).<sup>[42]</sup>

### 3. Zusammenfassung und Ausblick

Dieser Kurzaufsatz fasst die Erfolge bei der Entwicklung von Brønsted-Säure-katalysierten Additionen von Diaoverbindungen an Azomethin-Derivate zusammen. (Noch) Nicht enthalten sind dagegen entsprechende Additionen an Carbonylverbindungen, die über die von Maruoka und Mitarbeitern entwickelte C-C-Insertion eines Aldehyds hinausgehen (Schema 8). Dies wird sich wahrscheinlich ändern, weil die jüngste Entdeckung von Gong und Mitarbeitern, dass eine Darzens-Reaktion mit einem  $\alpha$ -Diazophenylamid unter Katalyse mit einem Lewis-sauren Titan(IV)-Binolat hoch enantioselektiv ablaufen kann, mit Sicherheit weitere Fortschritte bringen wird.<sup>[40]</sup>

Die erfolgreiche Anwendung von Brønsted-Säuren für bekannte und neue Reaktionen mit Diazoalkanen geht schwunghaft voran. Während die Entwicklungen bisher vor allem auf hypothetische Reaktionsmechanismen aufbauten, sind nun schon Informationen zu einem Satz an Reaktionen vorhanden, um folgende Frage zu beantworten: „Warum ist die Protonenübertragung auf ein Diazoalkan-Kohlenstoffatom langsam im Vergleich zur Bildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung?“. Um diese Frage zu beantworten, muss letztlich wohl die Beziehung zwischen der Reaktivität eines Protons und den Gruppen, die es umgeben, einer genaueren Betrachtung unterzogen werden. Und weil die Brønsted-Säuren offenkundig sehr einfache Wasserstoffbrücken-Donoren sind, haben wir nun die Möglichkeit, das Verständnis des grundsätzlichen chemischen Verhaltens von Wasserstoffbrücken weiterzuentwickeln.<sup>[23f]</sup>

Ein praktisch arbeitender Organiker interessiert sich weniger für die Feinheiten der Mechanismen, sondern zuallererst einmal dafür, wie eine große Zahl verschiedener, komplexer Verbindungen in einem „Eintopfverfahren“ aus handelsüblichen Materialien leicht herstellbar ist. In dieser Hinsicht erscheint die mutmaßliche Zwischenstufe **6** sehr aussichtsreich, um neue chirale Verbindungen aus einer begrenzten Gruppe von Diazo- und Azomethinreagentien zugänglich zu machen. Helfen wird hierbei sicher auch die Entwicklung von Reaktionen mit Diazoalkanen, die von aprotischen Lewis-Säuren katalysiert werden. Diesen Reaktionen wird die Zukunft gehören, denn die verwendeten Aktivierungsreagentien setzen das Diazoalkan nicht mehr der unmittelbaren Gefahr einer protoneninduzierten Zersetzung aus.



**Schema 14.** Reaktionen zwischen Aziden und Olefinen unter Brønsted-Säure-Katalyse. Bn = Benzyl.

Zentrales Thema dieses Kurzaufsatzes ist zwar die Vereinbarkeit von Diazoalkanen mit Brønsted-Säuren, weil aber auch schon viel über die Vereinbarkeit von Aziden und Brønsted-Säuren<sup>[42]</sup> sowie anderen<sup>[18]</sup> bekannt ist, wird möglicherweise auch auf diesem Gebiet bald eine Vielzahl neuer innovativer Verfahren zur Verfügung stehen.

#### 4. Addendum

Nach Einreichung dieses Manuskripts konnten Wulff und Mitarbeiter<sup>[55]</sup> nachweisen, dass für die asymmetrische Aziridinierung von Iminen ein Brønsted-Säure-Derivat von VAPOL ((2,2'-Diphenyl-[3,3'-biphenanthren]-4,4'-diol) auf Boroxinat-Basis der aktive Katalysator ist [Schema 1, Gl. (4) und Lit. [14]]. Außerdem berichteten Hu und Mitarbeiter über eine hoch diastereoselektive Synthese von  $\beta$ -Arylisoserin-Derivaten durch eine Rhodium-katalysierte Dreikomponentenreaktion von Ethyldiazoacetat, Wasser und Arylamin.<sup>[56]</sup>

Eingegangen am 28. August 2009  
Online veröffentlicht am 4. März 2010

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- [1] a) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley, New York, **1998**; b) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223; c) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091.
- [2] L. I. Smith, *Chem. Rev.* **1938**, 23, 193.
- [3] Die Protonenübertragung von Carbonsäuren auf Aryldiazomethane als geschwindigkeitsbestimmender Schritt: a) H. Dahn, G. Diderich, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 1950; Alkylierungsmechanismus mit Trimethylsilyldiazomethan: b) E. Kühnel, D. D. P. Laffan, G. C. Lloyd-Jones, T. Martínez del Campo, I. R. Shepperson, J. L. Slaughter, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7205; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7075.
- [4] Ebenfalls effektiv ist die Amin-Alkylierung mit Diazomethan durch Aktivierung mit Lewis-/Brønsted-Säuren: E. Müller, H. Huber-Emden, W. Rundel, *Ann. Chem.* **1959**, 623, 34.
- [5] H.-S. Ryang, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2551.
- [6] J. Jones, Jr., A. J. Kresge, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2658.
- [7] H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, 451, 417.
- [8] Eine Übersicht zu jüngsten Fortschritten bei der Herstellung von Diazoverbindungen: G. Maas, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8186.
- [9] H. M. L. Davies, T. Hansen, D. W. Hopper, S. A. Panaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6509.
- [10] J. V. Ruppel, T. J. Gauthier, N. L. Snyder, J. A. Perman, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2273.
- [11] Wichtige Literaturstellen zu enantioselektiven Verfahren: Alkohol: a) T. C. Maier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4594; b) C. Chen, S.-F. Zhu, B. Liu, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12616; Amin: c) E. C. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12066; d) B. Liu, S.-F. Zhu, W. Zhang, C. Chen, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5834; Thiol: e) Y.-Z. Zhang, S.-F. Zhu, Y. Cai, H.-X. Mao, Q.-L. Zhou, *Chem. Commun.* **2009**, 5362.
- [12] a) R. Bartnik, G. Młoston, *Synthesis* **1983**, 924; b) L. Casarrubios, J. A. Perez, M. Brookhart, J. L. Templeton, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8358.
- [13] a) Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6577; b) Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 5350.
- [14] a) J. C. Antilla, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5099; b) J. C. Antilla, W. D. Wulff, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4518; c) A. D. Y. Zhang, Z. Lu, G. Hu, Z. Ding, W. D. Wulff, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3785; d) Y. Zhang, Z. Lu, W. D. Wulff, *Synlett* **2009**, 2715.
- [15] Übersichten: a) C. Moessner, C. Bolm in *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, Band 2 (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, 2. Aufl. **2004**, 389; b) P. Müller, C. Fruh, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2905; c) J. Sweeney, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4911.
- [16] A. L. Williams, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1612.
- [17] Wichtige Übersichten zur Addition an Azomethine: a) G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2541; b) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1315.
- [18] Allylboronate: a) T. G. Elford, Y. Arimura, S. H. Yu, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1276; b) S. H. Yu, M. J. Ferguson, R. McDonald, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12808.
- [19] J. M. Mahoney, C. R. Smith, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1354.
- [20] a) B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, 313, 1584; b) M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann in *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings, Vol. 2007/2* (Hrsg.: G. Stock, C. Klein), Springer, Heidelberg, **2008**.
- [21] a) J. C. Wilt, M. Pink, J. N. Johnston, *Chem. Commun.* **2008**, 4177; b) A. Singh, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5866; c) B. Shen, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4397; d) A. Singh, R. A. Yoder, B. Shen, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3466; e) A. S. Hess, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Synlett* **2006**, 147; f) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418.
- [22] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48.
- [23] Ausgewählte Übersichten: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999; b) M. L. Clarke, *Lett. Org. Chem.* **2004**, 1, 292; c) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; d) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; e) X. H. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 516; f) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744.
- [24] A. L. Williams, J. M. Srinivasan, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6047.
- [25] Seitdem haben wir beobachtet, dass dies mit Enolsilanen und ähnlichen latenten Nucleophilen nicht immer der Fall ist.
- [26] Übersichten zur Aziridinsynthese: a) H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1693; b) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247; c) A. Padwa, S. S. Murphree, *ARKIVOC* **2006**, 6; d) J. Sweeney, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4911.
- [27] Z. Xue, A. Mazumdar, L. J. Hope-Weeks, M. F. Mayer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4601.
- [28] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9360.
- [29] Übersichten zu chiralen Phosphorsäuren: Lit. [23a,f] und M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097.
- [30] T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10054.
- [31] Wir haben gleichfalls beobachtet, dass Phosphonat-Donoren in Brønsted-Säure-katalysierten Mannich-Additionen auch widersprüchig sein können (siehe Lit. [21a]).
- [32] Einsatz von Brønsted-Säuren in der Katalyse mit chiralen Lewis-Säuren: K. Ishihara, H. Kurihara, M. Matsumoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6920.
- [33] T. Hashimoto, N. Uchiyama, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14380.
- [34] V. K. Aggarwal, *Synlett* **1998**, 329.
- [35] T. Akiyama, T. Suzuki, K. Mori, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2445.

- [36] T. L. Troyer, H. Muchalski, J. N. Johnston, *Chem. Commun.* **2009**, 6195.
- [37] a) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1131; b) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3258.
- [38] M. E. Dudley, M. M. Morshed, C. L. Brennan, M. S. Islam, M. S. Ahmad, M.-R. Atuu, B. Branstetter, M. M. Hossain, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7599.
- [39] T. Hashimoto, Y. Naganawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2434.
- [40] W.-J. Liu, B.-D. Lv, L.-Z. Gong, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6503.
- [41] F. Benfatti, S. Yilmaz, P. G. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1763.
- [42] a) M. G. Donahue, K. B. Hong, J. N. Johnston, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4971; b) K. B. Hong, M. G. Donahue, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2323.
- [43] D. L. Wright, M. C. McMills, *Org. Lett.* **1999**, 1, 667.
- [44] M. F. Mayer, Q. Wang, M. M. Hossain, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 78.
- [45] Die Zersetzung eines *trans*-Aziridins wurde auch mit anderen Lewis-Säuren beobachtet: A. Mazumdar, Z. Xue, M. F. Mayer, *Synlett* **2007**, 2025.
- [46] Eine Studie zur nichtkatalysierten Imin-Isomerisierung: D. Y. Curtin, J. W. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3474.
- [47] a) K. G. Rasmussen, K. A. Jorgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1287; b) K. G. Rasmussen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1347; c) K. G. Rasmussen, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **1997**, 1103.
- [48] W. Hu, X. Xu, J. Zhou, W.-J. Liu, H. Huang, J. Hu, L. Yang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7782.
- [49] X. Xu, J. Zhou, L. Yang, W. Hu, *Chem. Commun.* **2008**, 6564.
- [50] Diazoester wurden auch in protischen Lösungsmitteln zusammen mit starken Lewis-Säuren (z.B. Lanthanoidtriflatten) verwendet: W. H. Xie, J. W. Fang, J. Li, P. G. Wang, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12929.
- [51] L. Gao, G.-S. Hwang, M. Y. Lee, D. H. Ryu, *Chem. Commun.* **2009**, 5460.
- [52] Hauptliteraturstelle für metallkatalysierte Olefin-Aziridinierung mit Aziden: J. V. Ruppel, J. E. Jones, C. A. Huff, R. M. Kamble, Y. Chen, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1995.
- [53] G. L'abbe, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345.
- [54] Wichtige Literaturstellen: a) P. Desai, K. Schildknecht, K. A. Agrios, C. Mossman, G. L. Milligan, J. Aube, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7226; b) A. Wroblewski, J. Aube, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 886; c) D. S. Reddy, W. R. Judd, J. Aube, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3899; d) Y. B. Zeng, D. S. Reddy, E. Hirt, J. Aube, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4993.
- [55] G. Hu, L. Huang, R. H. Huang, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15615.
- [56] Z. Guo, T. Shi, J. Jiang, L. Yang, W. Hu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5028.