

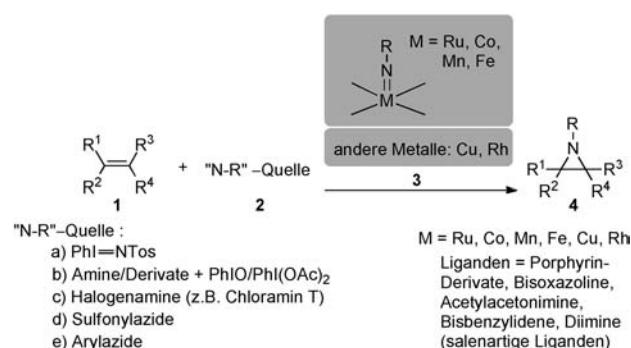
Neue Katalysatoren für Übergangsmetall-katalysierte Aziridin-Synthesen

Nicole Jung und Stefan Bräse*

Azide · Aziridin-Synthese · Homogene Katalyse ·
Porphyrinoide · Übergangsmetalle

Aziridine sind wegen ihres natürlichen Vorkommens in biologisch aktiven Substanzen und ihrer vielfältigen chemischen Transformationsmöglichkeiten sehr begehrt. Ihre Ringspannung macht sie zu reaktiven Substraten; so unterliegen sie in Gegenwart von Nukleophilen (N-, O-, S-, C-Nukleophilen sowie Halogeniden) Ringöffnungen, können in [3+2]-Cycloadditionen sowie [3+3]-Anellierungen eingesetzt werden und reagieren unter Ringerweiterung mit Isocyanaten und Nitrilen. Des Weiteren können Aziridine Umlagerungen eingehen sowie Palladium-katalysiert allyliert, alkyliert und aryliert werden.^[1] Traditionell werden Aziridine durch Cyclisierung von Aminoalkoholen (Wenker-Synthese)^[2] oder durch Reaktion von Iminen mit Diazoverbindungen (Aza-Darzens-Reaktion)^[3] oder Schwefel-Yliden (Corey-Chaykovsky-Aziridinierung)^[4] hergestellt.^[5] Als Alternative zu diesen Vorgehensweisen werden in jüngerer Zeit mehr und mehr Verfahren vorgestellt, die eine ($C_2 + N_1$)-Herstellung der Aziridine durch Reaktion von Alkenen mit Nitrenen (oder deren Vorstufen) ermöglichen. Die Varianten dieser Stickstoff-Transferreaktion unterscheiden sich in der Wahl der Nitren-Quelle und des Katalysators.^[6] Die Umsetzung von Alkenen mit Phenyliminoiodinanen als Stickstoff-Transferreagenten unter Mangan- und Eisenkatalyse (Mn^{III} - und Fe^{III} -Porphyrine) ist seit rund 30 Jahren bekannt und liefert abhängig vom Katalysator mäßige bis sehr gute Ausbeuten.^[7] Wesentliche Fortschritte wurden durch die Verwendung von Kupfer-Katalysatoren durch Evans et al.^[8] und Rhodium-Katalysatoren durch Müller et al.^[9] erreicht.

Als Stickstoff-Quelle können alternativ zu Iminoiodinonen auch Halogenamine (seltener) und Sulfonylazide oder Arylazide verwendet werden. Durch eine geeignete Wahl des Katalysatorsystems kann so eine 1,3-dipolare Cycloaddition der Azide mit den eingesetzten Alkenen unterdrückt werden, und man erhält die Aziridine **4** gemäß Schema 1 in guten bis sehr guten Ausbeuten.



Schema 1. Varianten der Übergangsmetall-katalysierten Aziridin-Synthese.

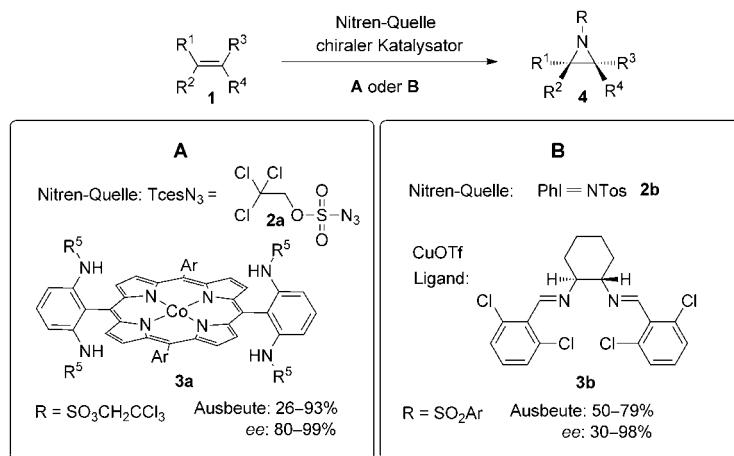
Die Verwendung von Aziden als Nitren-Quelle hat gegenüber dem Einsatz der zumeist verwendeten Iminoiodinonen Vorteile, da sich letztere wegen ihrer aufwändigeren Herstellung, der Bildung von Nebenprodukten und ihrer schlechten Löslichkeit nur eingeschränkt verwenden lassen – aber auch Nachteile, da die Aktivierung von Aziden häufig hoher Temperaturen bedarf oder photochemisch erfolgen muss. Um die Abspaltung von Stickstoff und die Übertragung des Nitrens unter milden Bedingungen zu ermöglichen, wurden für Azid-vermittelte Aziridin-Synthesen verschiedene, auf Eisen, Cobalt, Mangan, Kupfer und Ruthenium basierende Katalysatoren entwickelt.^[1a, 5a, 6a] Die innerhalb dieser Gruppe herausragenden Co^{II} - und Cu^{I} -Katalysatoren (Schema 2) konnten so dazu genutzt werden, asymmetrische Aziridin-Synthesen mit sehr guten Enantioselektivitäten durchzuführen.^[10]

Die bis dato bekannten Verfahren ermöglichen ein breites Spektrum der einsetzbaren Alkene, und es werden – trotz nicht vollständig verstandener Mechanismen und Struktur der aktiven Spezies – durch eine hohe Varianz der untersuchten Katalysatoren sehr gute Selektivitäten und Ausbeuten der gewünschten Aziridine erreicht. Während die Übergangsmetall-katalysierten Aziridin-Synthesen unter Verwendung von Sulfonylaziden und deren Derivaten als N_1 -Quellen breite Anwendung finden,^[11] sind Umsetzungen von Arylaziden trotz diverser Vorteile seltener beschrieben worden.^[12] Die als Startmaterial eingesetzten Azide können einfach und kostengünstig hergestellt werden und ermöglichen eine große Substratvielfalt.^[13] Auch wird durch eine direkte Einführung eines gewünschten Arylrestes (im Vergleich zu Sulfonylazi-

[*] Prof. Dr. S. Bräse

Institut für Organische Chemie, KIT-Campus Süd
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
E-Mail: braese@kit.edu

Dr. N. Jung
Institut für Toxikologie und Genetik (ITG),
ComPlat, KIT-Campus Nord
Hermann-von-Helmholtz Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen
(Deutschland)



Schema 2. Übergangsmetall-katalysierte, enantioselektive Aziridin-Synthesen.

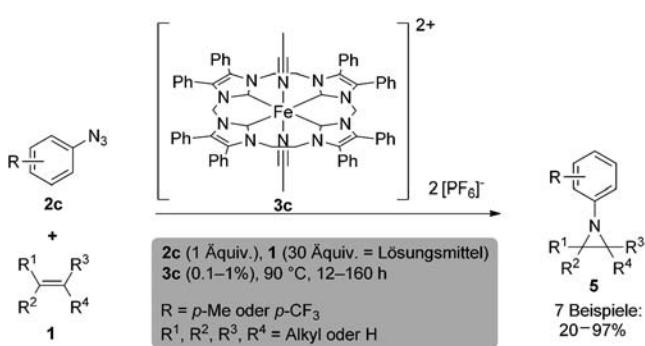
den) die aufwändigeren Variante der Kombination aus Entfernung des Sulfonylrestes und Einführung gewünschter Substituenten umgangen. Dieser Vorteil ist besonders vor dem Hintergrund der geringen Stabilität der Tosylaziridine und der damit verbundenen Gefahr von Nebenreaktionen von Bedeutung. Zwar wurden in der Vergangenheit vereinzelt Verfahren zur milden Entfernung der Tosylgruppe beschrieben,^[14] wegen konkurrierender Reaktionen (Ringöffnung) konnten allerdings noch keine durchgängig guten Ausbeuten erreicht werden.

Als Katalysatoren werden in den bisher bekannten Arylazid-Umsetzungen fast ausschließlich Ruthenium-Porphyrin-Komplexe verwendet. Diese ermöglichen für ausgewählte Alkene unter optimierten Bedingungen eine Umsetzung in ausgezeichneten Ausbeuten,^[15] allerdings wird die allgemeingültige Nutzung durch die Abhängigkeit von der Alken-Konzentration und die Inaktivierung des Katalysators durch die Bildung von Triazolin-Nebenprodukten limitiert.^[16]

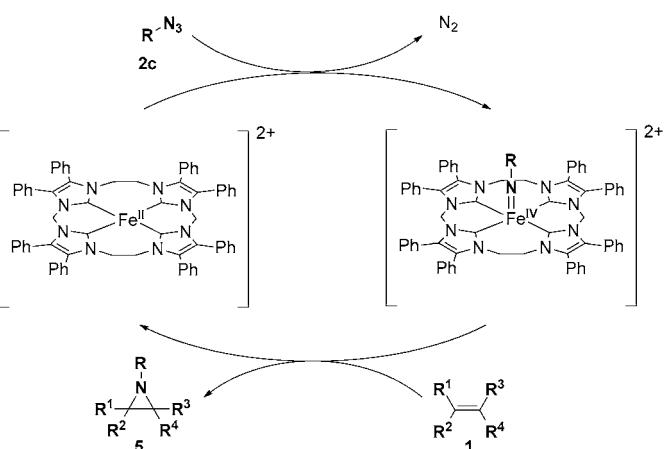
Ein wesentlicher Fortschritt in der metallkatalysierten Aziridin-Synthese gelang nun Jenkins und Cramer mit der Synthese eines neuen, oktaedrischen Eisen (II)-Komplexes (**3c**; Schema 3).^[17] In der kürzlich vorgestellten Arbeit werden die Vorteile der Verwendung von Arylaziden mit einem neuen, effektiven Katalysatorsystem verbunden, wodurch sehr gute Aziridin-Ausbeuten bei niedriger Katalysatordbeladung (0.1–1 Mol-%) erreicht werden. Die in früheren Un-

tersuchungen genannten Probleme infolge der Inaktivierung des Katalysators scheinen durch die neue Katalysatorgeneration gelöst zu sein: Jenkins und Cramer konnten gleichbleibende Aktivität auch nach mehrfacher Verwendung des Katalysators nachweisen.

Zur Herstellung des neuen Eisen-Tetracarben-Komplexes wurde makrocyclisches Tetraimidazol ($(^{\text{Me,Et}}\text{TC}^{\text{Ph}})(\text{I})_4$) in situ durch Deprotonieren mit Lithiumdiisopropylamid und daraufliegende Carben-Ligation an das Fe^{II} -Salz in Gegenwart von TiPF_6 in Acetonitril hergestellt. Die Struktur des Katalysators konnte durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen werden und ermöglicht auf Basis vergleichbarer, literaturbekannter Aziridin-Synthesen die Formulierung des in Schema 4 gezeigten Mechanismus.



Schema 3. Aziridinierung von Alkenen durch Azide unter Fe^{II} -Katalyse.



Schema 4. Vermuteter Mechanismus der Fe^{II} -katalysierten Aziridin-Bildung.

Die Arbeit von Jenkins und Cramer zeigt durch die Verwendung von Arylaziden in Kombination mit neuen Katalysatorsystemen neue Möglichkeiten der Übergangsmetall-katalysierten Aziridin-Synthese auf. Diese und viele verwandte Untersuchungen der jüngsten Vergangenheit^[18] vermitteln wichtige mechanistische Einblicke und lassen das Potenzial

der Übergangsmetall-vermittelten Katalyse für die Synthese der präparativ und biologisch wichtigen Aziridine erkennen.

Eingegangen am 4. Februar 2012
Online veröffentlicht am 8. Mai 2012

- [1] a) W. H. Pearson, B. W. Lian, S. C. Bergmeier in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 1A*, Elsevier, Amsterdam, **1996**, S. 1–60; b) C. Schneider, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2116–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2082–2084.
- [2] X. Y. Li, N. Chen, J. X. Xu, *Synthesis* **2010**, 3423–3428.
- [3] S. E. Larson, G. L. Li, G. B. Rowland, D. Junge, R. C. Huang, H. L. Woodcock, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2188–2191.
- [4] J. J. Li, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Wiley, Hoboken, **2005**, S. 2–14.
- [5] a) A. Padwa, S. S. Murphree, *ARKIVOC* **2006**, 6–33; b) *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Yudin), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [6] a) M. M. Abu-Omar, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3435–3444; b) J. W. W. Chang, T. M. U. Ton, P. W. H. Chan, *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 331–357.
- [7] D. Mansuy, J. P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1161–1163.
- [8] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744–6746.
- [9] P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543–1548.
- [10] a) V. Subbarayan, J. V. Ruppel, S. Zhu, J. A. Perman, X. P. Zhang, *Chem. Commun.* **2009**, 4266–4268; b) Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326–5327.
- [11] a) L. Liang, H. Lv, Y. Yu, P. Wang, J.-L. Zhang, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 1457–1460; b) Y. Li, J. Y. He, V. Khankhoje, E. Herdtweck, K. Kohler, O. Storcheva, M. Cokoja, F. E. Kuhn, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5746–5754; c) J. V. Ruppel, J. E. Jones, C. A. Huff, R. M. Kamble, Y. Chen, X. P. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1995–1998; d) J. E. Jones, J. V. Ruppel, G. Y. Gao, T. M. Moore, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260–7265; e) A. I. Olivos Suarez, H. Jiang, X. P. Zhang, B. B. de Bruin, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5697–5705.
- [12] S. Cenini, S. Tollari, A. Penoni, C. Cereda, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *137*, 135–146.
- [13] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [14] a) H. Senboku, K. Nakahara, T. Fukuhara, S. Hara, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 435–438; b) E. Vedejs, S. Lin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1602–1603.
- [15] S. Fantauzzi, E. Gallo, A. Caselli, C. Piangiolino, F. Ragagni, S. Cenini, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 6053–6059.
- [16] S. Fantauzzi, E. Gallo, A. Caselli, F. Ragagni, P. Macchi, N. Casiati, S. Cenini, *Organometallics* **2005**, *24*, 4710–4713.
- [17] S. A. Cramer, D. M. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19342–19345.
- [18] a) K. H. Hopmann, A. Ghosh, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 597–600; b) R. Lorpithaya, Z.-Z. Xie, K. B. Sophy, J.-L. Kuo, X.-W. Liu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 588–594; c) P. Comba, C. Lang, C. Lopez de Laorden, A. Muruganantham, G. Rajaraman, H. Wadeohl, M. Zajaczkowski, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5313–5328; d) M. J. Zdilla, M. M. Abu-Omar, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16971–16979; e) P. Comba, C. Haaf, A. Lienke, A. Muruganantham, H. Wadeohl, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10880–10887.

Stellenanzeige

Technische Universität Berlin 

At the Technische Universität Berlin the following positions are to be filled:

3 Positions - Research Assistant - PostDoc - or Research Assistant - Entgeltgruppe 13 TV-L Berliner Hochschulen/Part-time employment may be possible

School II - Department of Chemistry/UniCat-BASF Joint Lab

Reference number: F0-648 (to be filled for 24 or 36 month/ closing date for applications 18.06.2012)

Working field: Participation in research projects dedicated to heterogeneous catalysis of oxidative conversion of hydrocarbons; specific fields within the project include the synthesis, characterization and testing of catalytic materials as well as the in-situ spectroscopic analysis of catalytic processes

Requirements: As a successful candidate you should hold a Master/ Diploma degree or equivalent or PhD of chemistry or physics; a documented expertise in one of the above-mentioned fields is desired

Please send your **written** application with the reference number to Präsidenten der Technischen Universität Berlin, Fakultät II, Institut für Chemie, UniCat-BASF Joint Lab Office, Sekr. C1, Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin or by email to UniCat@tu-berlin.de.

To ensure equal opportunities between men and women, applications from women with the respective qualifications are explicitly desired.

Handicapped applicants with equal qualifications are preferred.

Please send only copies and no originals of documents, as they will not be returned by mail.

The vacancy is also available in the internet at <http://www.personalabteilung.tu-berlin.de/menue/jobs/>

Anzeigenschluss für Stellenanzeigen

Eine Zeitschrift der Gesellschaft Deutscher Chemiker

27/2012 8. Juni Erscheinungstermin: 2. Juli
28/2012 15. Juni Erscheinungstermin: 9. Juli

Angewandte Chemie
Anzeigenabteilung:
Marion Schulz
Tel.: 0 62 01 – 60 65 65
Fax: 0 62 01 – 60 65 50
E-Mail: MSchulz@wiley-vch.de

Stellenangebote werden zusätzlich 4 Wochen kostenlos ins Internet gestellt!