

# Nitren-Chemie in der organischen Synthese: noch in den Kinderschuhen?

Geoffroy Dequièrez, Valérie Pons und Philippe Dauban\*

Alkene · Homogene Katalyse · Heterocyclen · Nitrene · Reaktionskaskaden

*In memoriam Walter Lwowski*

**S**tickstoff zählt zu den lebenswichtigen Elementen. Daher wird der Entwicklung von Synthesemethoden zur Einführung dieses Elements in Moleküle besondere Beachtung geschenkt. Nachdem Nitrene seit langem als sehr reaktive, doch unselektive Spezies bekannt waren, konnten sie kürzlich auch zur Bildung von C-N-Bindungen eingesetzt werden. Nun sind metallkatalysierte Methoden für die Synthese von Aminen durch Aziridierung von Alkenen oder C-H-Aminierung von Alkanen verfügbar. Die hier beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass die Nitren-Chemie für einen größeren Anwendungsbereich in der Synthese nutzbar wird und nicht auf diese beiden Reaktionen beschränkt bleibt.

## 1. Einleitung

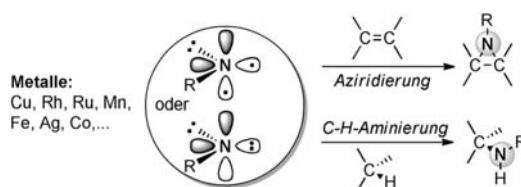
Stickstoff bildet einen wesentlichen Teil der Lebensgrundlage auf der Erde. Die Struktur und Funktion von DNA, Proteinen und Metallporphyrinen demonstriert die essenzielle Rolle in lebenden Systemen.<sup>[1]</sup> Die kürzlich für die Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ II bzw. Grippeerkrankung zugelassenen Wirkstoffe Nesina und Rapiacta können zudem als Beispiele für eine Vielfalt von stickstoffhaltigen Pharmaka dienen.<sup>[2]</sup> Aufgrund dieser fundamentalen Bedeutung von Stickstoff wird der Entwicklung neuer C-N-Bindungsbildungsreaktionen nach wie vor große Aufmerksamkeit geschenkt, und die Veröffentlichung neuer Bücher in den letzten Jahren bestätigt den Fortschritt auf diesem Gebiet.<sup>[3–5]</sup> Wie häufig solche Umsetzungen in der chemischen Industrie genutzt werden, zeigt eine Studie der Reaktionen, die in einer Anlage von Pfizer in Groton, Connecticut (USA), zwischen 1985 und 2002 durchgeführt wurden: 15% dieser Reaktionen dienten der C-N-Bindungsbildung.<sup>[6]</sup> Natürlich hat die Entwicklung von Synthesemethoden von neuen organometallkatalytischen Verfahren profitiert, doch es besteht noch immer Bedarf an Verbesserung. Es sollte auch erwähnt

werden, dass Stickstoff als Element weiterhin im Fokus der Forschung der grünen Chemie steht.<sup>[7]</sup>

Als neutrale Spezies mit einem einfach gebundenen Stickstoffatom, das über sechs Valenzelektronen verfügt, gehören Nitrene zu den vielversprechendsten Reaktanten für die selektive Einführung von Stickstoff in Moleküle. Wie ihre Kohlenstoffanaloga, die Carbene, reicht ihre Geschichte bis ins 19. Jahrhundert zurück, als sie von Tiemann 1891 als Intermediate in der Lossen-Umlagerung vorgeschlagen wurden.<sup>[8,9]</sup> Carbene und Nitrene zeigen die gleiche Neigung zur leichten Umlagerung oder wichtiger zur Insertion in verschiedene Bindungen; diese Reaktivität wurde in den 1940er und 1950er Jahren erstmals näher untersucht. Während Yates und Doering den Weg für die Addition von Carbenen bereiteten,<sup>[10]</sup> beschrieb Smith eine effiziente Synthese von Carbazolen durch Cyclisierung von *o*-Azidobiphenylen unter thermischen oder photochemischen Bedingungen.<sup>[11]</sup> Diesen Ergebnissen folgten andere wegweisende Arbeiten von den Hauptakteuren auf diesem Gebiet: Smolinsky,<sup>[12]</sup> Lwowski,<sup>[13]</sup> Edwards,<sup>[14]</sup> Breslow<sup>[15]</sup> und Anastassiou.<sup>[16]</sup> In diesen Berichten wird die Erzeugung verschiedener Klassen von Nitrenen beschrieben, die an C-H- und C=C-Bindungen zur Bildung von C-H-aminierten Produkten bzw. Aziridinen addiert werden können.<sup>[8b,17]</sup> Die Ausbeuten und Selektivitäten dieser Umsetzungen waren im Allgemeinen mäßig, da freie Nitrene hochreaktive und unselektive Spezies sind. Kwart und Kahn zeigten Ende der 1960er Jahre die ersten katalytischen Nitren-Transfers mithilfe von Metallkomplexen<sup>[18]</sup> und eröffneten damit neue Wege für die Entwicklung effizienterer Methoden, die jedoch erst viele Jahre später durch die wegweisenden Arbeiten von Breslow,<sup>[19]</sup> Mansuy,<sup>[20]</sup> Evans<sup>[21]</sup> und Müller erfolgte.<sup>[22]</sup> Diese Erkenntnisse und die Untersuchung praktischer Bedingungen für die Erzeugung von Metallnitrenen unter Beteiligung von Iod-

[\*] G. Dequièrez, Dr. V. Pons, Dr. P. Dauban  
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)  
E-Mail: philippe.dauban@icsn.cnrs-gif.fr

(III)-Oxidationsmitteln<sup>[23]</sup> führten zur Nutzung der katalytischen C-H-Aminierung und Alken-Aziridierung als klassische Methoden für die Synthese stickstoffhaltiger Moleküle, wie sie in einigen neueren Übersichtsartikeln beschrieben wurde.<sup>[24]</sup> Dennoch sind noch wesentliche weiterführende Arbeiten zur Entwicklung eines effizienten stereoselektiven Nitren-Transfers notwendig (Schema 1).



Schema 1. Klassische Reaktionen von Nitrenen.

Ein Vergleich von Nitrenen und Carbenen zeigt, dass Carbone eine breitere Anwendung in der Synthese finden. Neben der katalytischen Cyclopropanierung und C-H-Insertion ermöglicht der metallkatalysierte Carben-Transfer den Einschub in X-H-Bindungen (X = O, N, S, Si), die Umwandlung von Alkinen in Cyclopropene und Cycloadditionen sowie sigmatrope Umlagerungen nach Ylid-Bildung.<sup>[25]</sup> Dazu bemerkte Doyle 2004: „if metal carbene chemistry can be said to be mature, metal nitrene is in its infancy“.<sup>[26]</sup> Daraufhin wurde vorgeschlagen, dass mit der Carben-Chemie vergleichbare Untersuchungen auch auf dem Gebiet des Nitren-Transfers durchgeführt werden könnten. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse bestätigen diesen Ansatz, und dieser Kurzaufsatz beschreibt neue Alken-Difunktionalisierungen, Reaktionskaskaden und Heterocyclensynthesen auf der Grundlage des katalytischen Nitren-Transfers.

## 2. Katalytische Difunktionalisierung von Alkenen

Große Aufmerksamkeit wurde der Entwicklung von Methoden zur katalytischen selektiven Difunktionalisierung von Olefinen geschenkt. Bei diesen sehr nützlichen Umwandlungen werden zwei C-X-Bindungen in einer Reaktion gebildet. Dadurch wird die Voraussetzung für den Aufbau zahlreicher in Naturstoffen anzutreffender Strukturmotive geschaffen, wie 1,2-Diole, -Diamine und -Aminoalkohole.<sup>[27]</sup> Kürzlich wurden neue Bedingungen für diese Reaktionen beschrieben, die im Allgemeinen auf der Verwendung von Osmium- oder Palladiumkomplexen beruhen, um regioselektive Aminohydroxylierungen und Diaminierungen von unsymmetrischen Olefinen zu erzielen. Umsetzungen mit „angebundenen“ Reaktionspartnern lieferten gute Ergebnisse. Gleichzeitig ermöglichte die Entwicklung von Methoden unter Beteiligung eines Dirhodium(II)-katalysierten Nitren-Transfers eine entsprechende Alternative für die selektive oxidative Difunktionalisierung von Olefinen. Die Gruppen von Rojas<sup>[28]</sup> und Padwa<sup>[29]</sup> erkannten das Potenzial von Metallnitrenen für die Synthese von 1,2-oxyaminierten Produkten. Beide berichteten über die Aminohydroxylierung von elektronenreichen Alkenen unter analogen, von Du Bois



Geoffroy Dequièrez erhielt 2010 seinen Master of Science in organischer Chemie unter der Anleitung von Dr. A. Guingant und Dr. S. Collet (Université de Nantes). Derzeit forscht er als Doktorand in der Gruppe von Dr. P. Dauban, wo er sich mit der Entwicklung katalytischer Oxyamidierungen und Diaminierungen von Indolen beschäftigt (Anwendungen in der Synthese und mechanistische Untersuchungen).

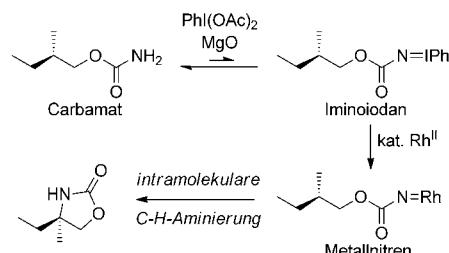


Valerie Pons erhielt 2007 ihren Studienabschluss von der Université Paris Sud XI. Sie promovierte 2010 bei Dr. P. Dauban und Dr. R. H. Dodd (Université Paris Sud) über die Synthese von Indolobenzazepinonen als Antikrebsmitteln und die Oxyamidierung von Indolen. Nach einem ersten Postdoktorat bei Prof. W. B. Motherwell (University College London) arbeitet sie seit kurzem in der Gruppe von Dr. J. C. Cintrat als wissenschaftliche Mitarbeiterin in Saclay.



Philippe Dauban beendete 1991 sein Studium an der ESCIL. Er promovierte 1996 bei Dr. R. H. Dodd an der Université Paris Sud. Nach einem Postdoktorat bei Prof. J.-C. Flaud als Rhône-Poulenc-Stipendiat (ICMO) ging er an das Institut de Chimie des Substances Naturelles, wo er jetzt als CNRS-Forschungsleiter tätig ist. Seine Gruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer C-N-Bindungsbildungsreaktionen, der Nutzung von Nitrenen und Carbenen in der Synthese, katalytischen C-H-Funktionalisierungen und der Synthese von Alkaloiden und bioaktiven Verbindungen (Antikrebsmitteln und Antibiotika).

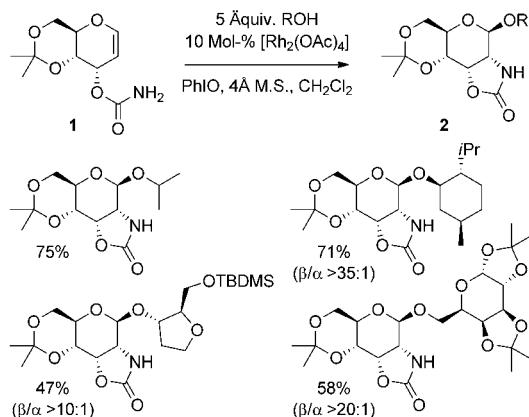
zuvor für intramolekulare C-H-Aminierungen beschriebenen Bedingungen (Schema 2).<sup>[23b]</sup> Das Nitren wird durch die Reaktion eines Rhodium(II)-Komplexes mit einem Iminiodan erzeugt, das wiederum durch Ligandaustausch zwischen einem Carbamat und dem Iod(III)-Oxidationsmittel PhI(OAc)<sub>2</sub> erhalten wird. Das angebundene, Carbamat-derivierte Nitren und ein O-Nucleophil addieren dann an die C2-C3-Doppelbindung von Glycalen oder Indolen und bilden die erwarteten 1,2-oxyaminierten Produkte.



Schema 2. Erste Ergebnisse für die intramolekulare C-H-Aminierung.

## 2.1. Difunktionalisierung von Glycalen

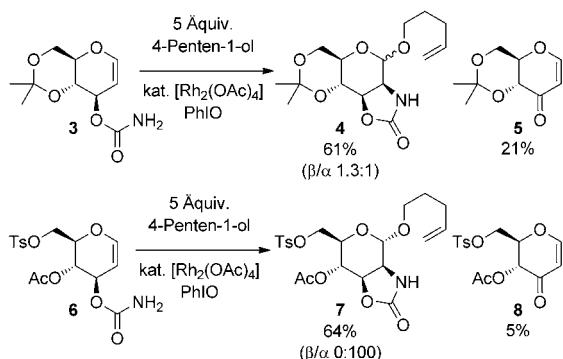
Ausgehend von Allal-3-carbamaten des Typs **1**<sup>[28]</sup> verläuft die sequenzielle C2-N-Bindungsbildung und  $\beta$ -selektive Glycosylierung in Gegenwart verschiedener Alkohole mit ausgezeichneter Regioselektivität und *trans*-Stereoselektivität und führt zu synthetisch wertvollen Zucker-Oxazolidinonen **2** (Schema 3). Durch den Einsatz von Iodosylbenzol



**Schema 3.** Amidoglycosylierung von Allal-3-carbamaten. *TBDMS* = *tert*-Butyldimethylsilyl.

( $\text{PhI}=\text{O}$ ) wird die Bildung von Glycosylacetaten verhindert, die durch Addition der von  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  freigesetzten Carbonsäure entstehen würden. Neben Rhodium(II)-Komplexen wird die Amidoglycosylierung auch durch Kupfersalze wie  $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$  katalysiert, allerdings mit geringerer Effizienz (38–49 % Ausbeute im Vergleich zu 47–75 % Ausbeute mit  $\text{Rh}^{II}$ -Katalysatoren). Dagegen bewirken die gleichen Bedingungen mit dem analogen Glucal-3-carbamat **3** unter Verwendung von 4-Penten-1-ol als Glycosylakzeptor die Bildung einer 1.3:1-Anomerenmischung aus den leicht trennbarren Glycosiden **4** sowie des Dihydropyranon-Nebenprodukts **5** (Schema 4).<sup>[30]</sup>

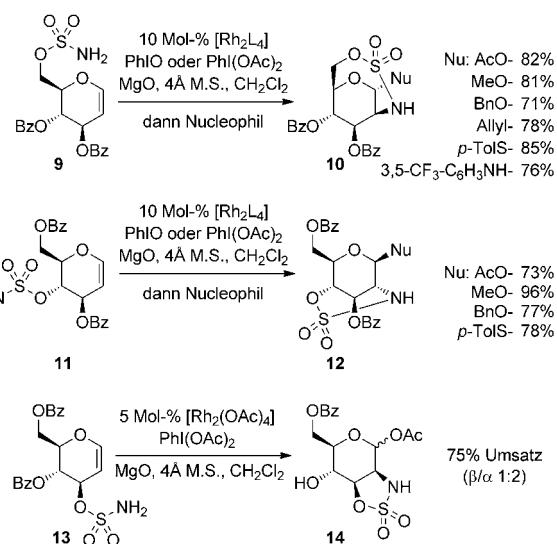
Die Entstehung von **5** wird durch die *ipso*-Aktivierung der pseudo-axialen elektronenreichen C3-H-Bindung unter Vermittlung des erzeugten Rhodiumnitrens erklärt.<sup>[31]</sup> Die



**Schema 4.** Amidoglycosylierung von Glucal-3-carbamaten. *Ts* = *para*-Toluolsulfonyl.

Gruppe von Rojas hat außerdem den Einfluss der Schutzgruppen an der 4- und 6-Position auf die Stereo- und Chemoselektivität der Reaktion gezeigt.<sup>[32]</sup> Einerseits begünstigte der Austausch der Isopropylidengruppe gegen zwei Benzyl-Schutzgruppen die Bildung des  $\alpha$ -Anomers und andererseits konnte die Einführung elektronenziehender Gruppen, wie in Verbindung **6**, die Menge an isoliertem Dihydropyranon wesentlich verringern. Eine solche Substitution deaktiviert die C3-H-Bindung für die Oxidation aufgrund des Zusammenspiels von induktiven, stereoelektronischen und konformativen Faktoren.

Die analoge Amidoglycosylierung von Glycalen kann auch mit Sulfamaten durchgeführt werden, die als sehr effiziente Vorstufen für Nitrene in der intramolekularen C-H-Aminierung oder Alken-Aziridierung bekannt sind.<sup>[33,34]</sup> Liu et al.<sup>[35]</sup> berichteten über die stereoselektive Synthese von 2-Amino-2-desoxy- $\alpha$ -D-pyranosiden durch rhodiumkatalysierten Nitren-Transfer mit verschiedenen Glucalen. Substrate wie **9**, die an C6 einen Sulfamatesther enthalten, führten ausschließlich zu den 2-Amino- $\alpha$ -D-mannopyranosiden **10**, während Verbindungen wie **11**, die die Sulfamatheit am C4 aufweisen, optisch reine 2-Amino- $\beta$ -D-glucopyranoside **12** liefern (Schema 5). Dagegen war für Glucale mit einer

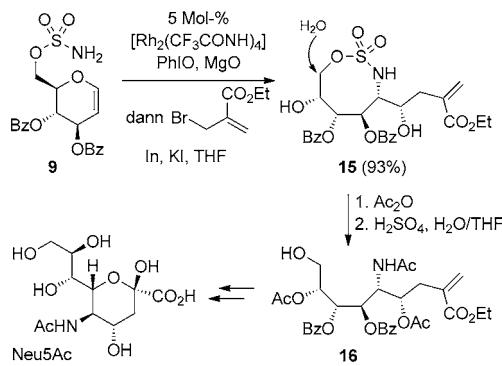


**Schema 5.** Amidoglycosylierung von Glucalsulfamaten. *Bz* = Benzoyl, *Bn* = Benzyl.

Sulfamoylgruppe am C3 nur eine geringere Stereokontrolle möglich. Darüber hinaus kann die Chemoselektivität der Reaktion, wie im Fall der Carbamate, durch die Einführung von elektronenreichen Schutzgruppen verbessert werden: Ein C4-Sulfamoylglucal-Analogon zu **11** ging eine allylische C-H-Insertion an C3 ein, nachdem diese Position durch eine elektronenreichere O-Silylgruppe substituiert wurde.<sup>[35b]</sup>

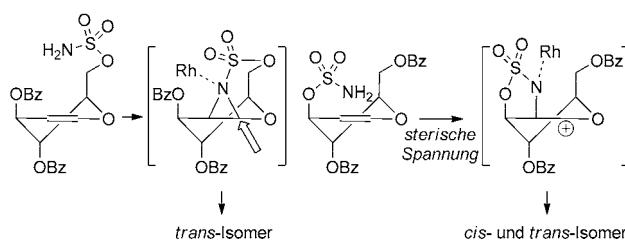
Grundsätzlich eröffnet die Verwendung von Sulfamaten sehr viel mehr Möglichkeiten für die Synthese als der Einsatz von Carbamaten. Mit Sulfamaten können verschiedene Alkohole, Thiole, Amine und Allylsilane als Glycosylakzeptoren eingeführt werden. Außerdem kann das Sulfamat durch

ein zweites Nucleophil verdrängt werden, was zur Bildung von einzigartigen Aminoglycosiden führt. Diese Erkenntnisse wurden kürzlich für die Synthese von *N*-Acetylneuraminsäure (Neu5Ac) genutzt, die als wesentliche Schritte eine sequenzielle rhodiumkatalysierte Nitren-Addition und Barbier-Allylierung enthält und zum Produkt **15** führt (Schema 6).<sup>[36]</sup> Schließlich zeigten Du Bois et al. in einem einzigen Beispiel, dass die Amidoglycosylierung intermolekular mit vergleichbarer Regio- und Stereoselektivität durchgeführt werden kann.<sup>[37]</sup>



Schema 6. Anwendung in der Synthese von Neu5Ac.

Für die Aufstellung eines Mechanismus bestätigten DFT-Rechnungen mit Sulfamatestern von Liu et al.<sup>[35]</sup> die Bildung eines Rhodium-gebundenen Nitrens, dessen Addition an die Glycal-Doppelbindung den Hauptschritt der Reaktion darstellt. Der entstehende Aziridin-Rhodium-Komplex ist sehr instabil, und die Regioselektivität der Difunktionalisierung ließe sich mit einer spontanen Ringöffnung am positiv geladenen Kohlenstoffatom erklären (Schema 7). An-

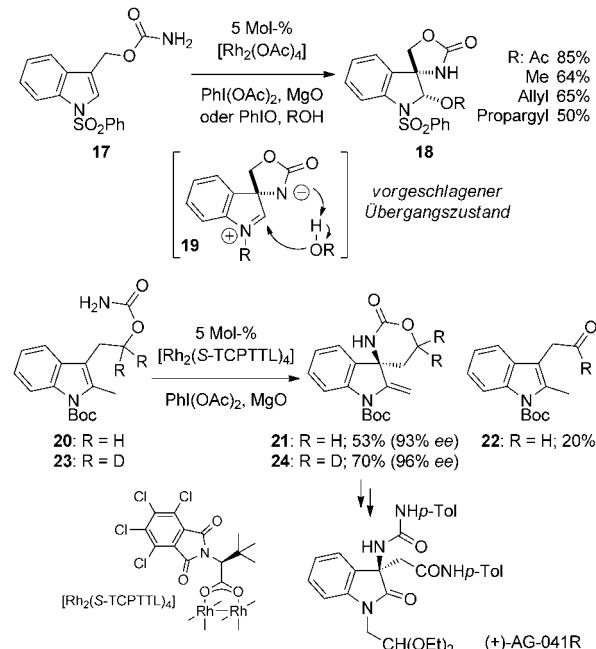


Schema 7. Vorgeschlagener Mechanismus.

dererseits wäre die *trans*-Stereoselektivität die Folge einer nucleophilen  $S_N2$ -artigen Ringöffnung des Aziridins. Ein solcher Verlauf bestätigt die Beobachtungen der Gruppe von Rojas mit Allalcarbamaten. Zudem könnten die aus Glycalcarbamaten und der Verbindung **13** erhaltenen anomeren Mischungen das Ergebnis von weniger stabilen Glycosylaziridinen sein, die leicht offene Oxocarbenium-Intermediate bilden, die wiederum eine Addition von beiden Seiten eingehen könnten. Jedoch ist dieser Mechanismus bisher nur eine Hypothese, da die Aziridinbildung experimentell noch nicht nachgewiesen werden konnte.

## 2.2. Difunktionalisierung von Indolen und Enamiden

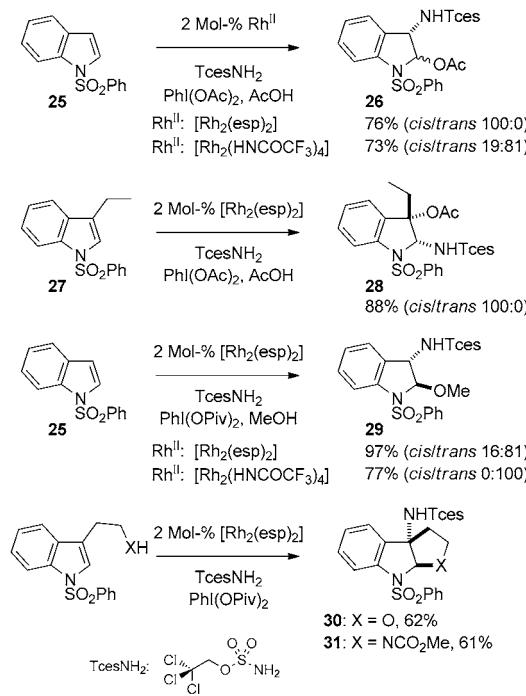
Durch Verknüpfung eines Carbamats an der C3-Position von Indol gelang Padwa et al. unter den gleichen Bedingungen die Synthese eines Nitrens, und sie beobachteten die analoge Oxyamidierung der Indol- $\pi$ -Bindung.<sup>[29]</sup> Während die Regioselektivität mit der vergleichbar war, die von Rojas et al. mit Glycalen erzielt wurde, das heißt, dass ein O-Nucleophil am elektrophileren Iminium-Zentrum eingeführt wird, unterschied sich jedoch die Stereoselektivität vollständig, und es wurden ausschließlich die *cis*-Produkte **18** isoliert (Schema 8). Modellexperimente mit Cycloalkenylcarbamaten bestätigten dann, dass die Bildung eines Aziridins und die anschließende  $S_N2$ -Ringöffnung nur zu *trans*-Isomeren führen. Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass zwitterionische Intermediate vom Typ **19** beteiligt sind, die vermutlich durch Ringöffnung eines vorgebildeten, doch sehr instabilen Aziridins entstehen. Der nucleophile Angriff würde dann von der Seite des Amidanions erfolgen, was die gleichzeitige Deprotonierung und damit die Seitenselektivität der Addition bewirkt.



Schema 8. Intramolekulare Oxyamidierung von Indolen. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

Der Verlauf der Reaktion wird stark vom Substrat bestimmt: So führten 2-Indolyl- und 3-Benzofuranylcarbamate zu Mischungen aus *cis*- und *trans*-Produkten.<sup>[29]</sup> Kürzlich zeigten Iwabuchi et al., dass das 2-Methylindolyldecarboxylat **20** das spirocyclische Enamid **21** bildet sowie als Nebenprodukt den Aldehyd **22**, der durch Wasserstoffabstraktion an der  $\alpha$ -Position zur Carbamatgruppe entsteht.<sup>[38]</sup> Die Bildung dieses Nebenprodukts kann durch Verwendung des deuterierten Ausgangsstoffs **23** unterdrückt werden. Diese Erkenntnisse wurden dann für die asymmetrische Synthese des wirksamen Gastrin/CCK-B-Rezeptor-Antagonisten (+)-AG-041R genutzt.

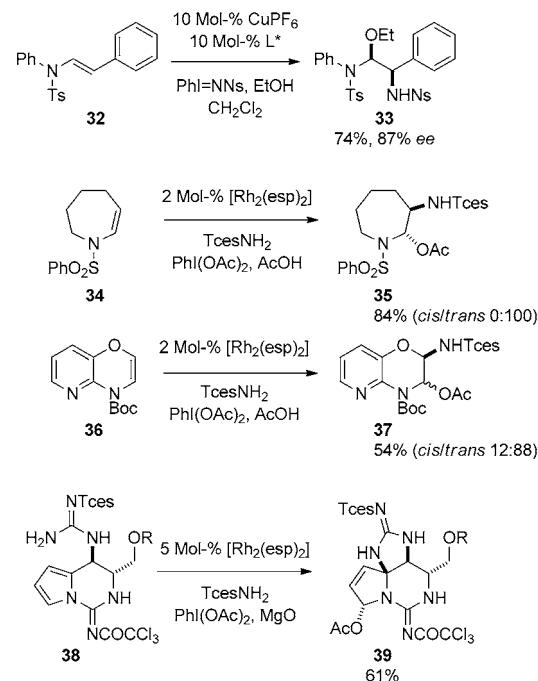
Noch unerwarteter waren die Beobachtungen bei der intermolekularen Variante der Indol-Oxyamidierung. Nach Anwendung der Bedingungen, die von Du Bois zunächst für die katalytische intermolekulare C-H-Aminierung entwickelt wurden,<sup>[39]</sup> wurde beobachtet, dass die Addition eines Trichlorethylsulfamat-derivatisierten Nitrens gleichfalls effektiv zu 1,2-oxyaminierten Produkten führen kann.<sup>[40]</sup> Bemerkenswert sind vergleichbar gute Regio- und Stereoselektivitäten bei der intermolekularen Difunktionalisierung (Schema 9).



**Schema 9.** Intermolekulare Oxyamidierung von Indolen.  
esp =  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetramethyl-1,3-benzoldipropionsäure; Piv = Pivaloyl.

ma 9). Die Regioselektivität wird durch die Substitution am Indolring bestimmt – die Addition erfolgt mit umgekehrter Selektivität im Fall des 3-Ethylindols 27. Dagegen variiert die Stereoselektivität in Abhängigkeit von O-Nucleophil und Rhodiumkomplex. Carbonsäuren führen im Allgemeinen in Gegenwart von [Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>] zu *cis*-Produkten, während bei Verwendung von Methanol die Bildung von *trans*-Isomeren begünstigt wird. Überraschenderweise wurde, unabhängig vom eingebrachten Nucleophil, bei der katalytischen Umsetzung mit dem Rhodiumcarboxamidat [Rh<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>CONH)<sub>4</sub>] nahezu ausschließlich das *trans*-Produkt erhalten. Zudem ermöglicht die Verknüpfung des Nucleophils mit dem Indol den Zugang zu anellierten tricyclischen Gerüsten. Es sollte angemerkt werden, dass dieser Ansatz für eine regioselektive 1,2-Diaminierung genutzt werden kann,<sup>[40]</sup> in der die Einführung von zwei Stickstoffeinheiten gelingt, die sich durch ihre Schutzgruppen unterscheiden.<sup>[41]</sup> Erste Experimente haben auch gezeigt, dass diese Chemie auf die Carboaminierung von Alkenen angewendet werden kann, wie durch die intermolekulare Reaktion mit 3,4,5-Trimethoxybenzol gezeigt wurde.<sup>[42]</sup>

Die Anwendungsbreite der katalytischen Oxyamidierung von Alkenen bleibt nicht auf Indolderivate beschränkt. Kürzlich wurde berichtet, dass diese Reaktion auch mit Enamiden und Encarbamaten durchgeführt werden kann.<sup>[43]</sup> Während enantiomerenreine Kupfersalze die asymmetrische Bildung von  $\alpha$ -Aminoaminalen aus *N*-(Styryl)sulfonamiden 32 hauptsächlich in Gegenwart von Ethanol katalysieren, waren Dirhodium(II)-Komplexe effiziente Katalysatoren für die Synthese der gewünschten oxyaminierten Verbindungen aus verschiedenartig substituierten cyclischen Enamiden 34, Benzodioxinen und Benzoxazinen 36 (Schema 10). Die Addition des O-Nucleophils erfolgt erneut regioselektiv an der  $\alpha$ -Position zum Stickstoffatom und bevorzugt *trans*-selektiv zu der zuvor inserierten TcesNH-Gruppe. Es werden somit N,O-Acetale erhalten, die durch die Reaktion mit mehreren C- oder N-Nucleophilen in Gegenwart einer Lewis-Säure weiter modifiziert werden können.<sup>[43a]</sup> Auch andere elektronenreiche Heterocyclen wären gute Kandidaten, um Reaktivitäten für eine breitere Anwendung zu untersuchen, wie das von Du Bois beschriebene Beispiel mit Pyrrol 38 in der Synthese von (+)-Gonyautoxin 3 zeigt.<sup>[44]</sup> Die unerwartete Bildung des 1,4-oxyamidierten Produkts 39 verdeutlicht die Bedeutung des katalytischen Nitren-Transfers für die chemische Synthese.



**Schema 10.** Oxyamidierung von Enamiden und Pyrrolen.

Die Aufstellung eines Mechanismus zur Erklärung aller dieser Ergebnisse mit Indolen und Enamiden stellt eine Herausforderung dar. Während Padwa et al. in ihren früheren Untersuchungen die Beteiligung eines Aziridin-Intermediats ausgeschlossen hatten, spricht die Isolierung von *trans*-Produkten nach intermolekularer Oxyamidierung für seine Bildung. Sollten jedoch solche cyclischen Intermediates an diesen

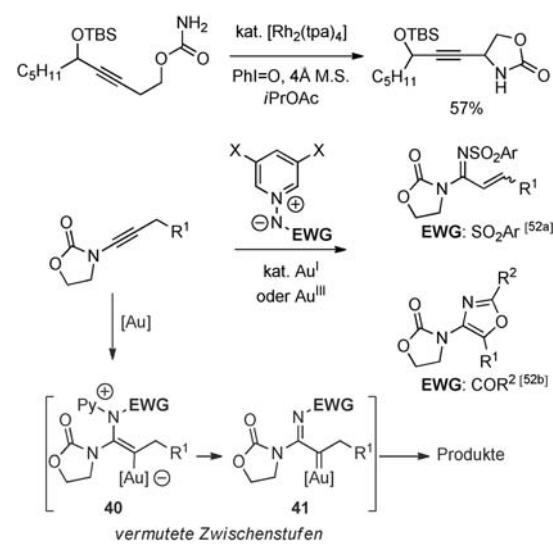
oxidativen Prozessen beteiligt sein, so sind sie sehr instabil, vermutlich instabiler als die aus Glycalen gebildeten Intermediate, die bisher weder spektroskopisch nachgewiesen noch experimentell abgefangen werden konnten. Doch aufgrund der beobachteten ausgezeichneten Regioselektivität sind diese Reaktionen wertvolle Verfahren für die Synthese, beispielsweise für die Anwendung der klassischen Iminium-Chemie. Gleichzeitig bleibt abzuwarten, ob diese oxidativen Umsetzungen bei vergleichbarer Effizienz mit einfachen Alkenen (ohne Heteroatomsubstituenten) gelingen.

### 3. Reaktionskaskaden

Die Entwicklung neuer Reaktionskaskaden für den Aufbau komplexer Molekülstrukturen ist ein intensiv untersuchtes Gebiet der organischen Synthese.<sup>[45]</sup> Sequenzielle Eintopfreaktionen ermöglichen den schnellen Zugang zu verschiedenartigen Architekturen und stellen elegante Lösungen für die Synthese von Naturstoffen dar. Für nachhaltige chemische Verfahren bieten Reaktionskaskaden darüber hinaus einzigartige Vorteile, wie Atomökonomie und begrenzte Abfallerzeugung. Die Verwendung von Metallcarbenen in Dominoreaktionen war in diesem Zusammenhang schon in den frühen 1980er Jahren bei der Synthese von Alkaloiden sehr erfolgreich.<sup>[46]</sup> Dagegen wurde der Einsatz von Nitren-Chemie in Reaktionskaskaden erst kürzlich in wegweisenden Untersuchungen der Gruppe von Blakey in Betracht gezogen.<sup>[47]</sup>

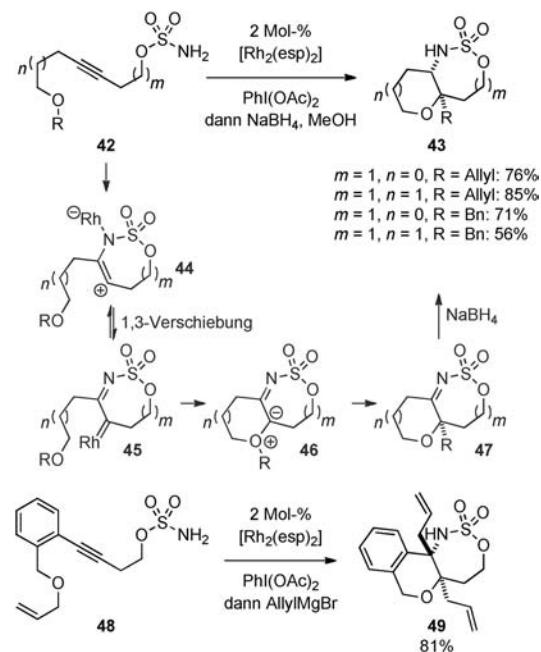
#### 3.1. Reaktionen mit Alkinen

Während die Cyclopropenierung von Alkinen eine bekannte Methode zur Herstellung von Cyclopropenen ist,<sup>[48]</sup> wurde die Addition von Nitrenen an Alkinderivate kaum untersucht. Frühere Versuche zur Erzeugung von sehr instabilen antiaromatischen 1*H*-Azirinen durch inter- oder intramolekulare Bildung von Azirinen aus Alkinen schlugen fehl. Diese Reaktionen führten im Allgemeinen nach einer vermuteten schnellen Umlagerung von möglichen 1*H*-Azirinen zur Isolierung von 2*H*-Azirinen<sup>[49]</sup> oder lieferten Oxazole mit Acylnitrenen.<sup>[50]</sup> Kürzlich beschrieben Schomaker et al. die erste intramolekulare propargyliche C-H-Aminierung unter Beteiligung von Carbamat-derivatisierten Nitrenen, die unter den Bedingungen von Du Bois erzeugt wurden (Schema 11).<sup>[51]</sup> Die entstehenden Oxazolidinone **41** können dann in wenigen Schritten in stark funktionalisierte Tricyclen umgewandelt werden. Es wurden auch andere neue Reaktionen mit Alkinen durch Behandlung von Iminopyridiniumyliden mit Goldkatalysatoren beschrieben, die zur Synthese von Amiden oder Oxazolen führten.<sup>[52]</sup> Davies et al. stellten aber zu Recht fest, dass an diesen Reaktionen vielmehr Nitren-äquivalente teilnehmen. Die Addition von Ylidien an goldaktivierte Alkine und die anschließende Eliminierung des neutralen Pyridinrings führen zu  $\alpha$ -Imino-Gold-Carben-Intermediaten, die mithilfe von klassischer Gold-Carben-Chemie nur schwer zugänglich sind.



**Schema 11.** Intramolekulare C-H-Aminierung und goldkatalysierte Umwandlung von Alkinen. tpa = Triphenylacetat, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

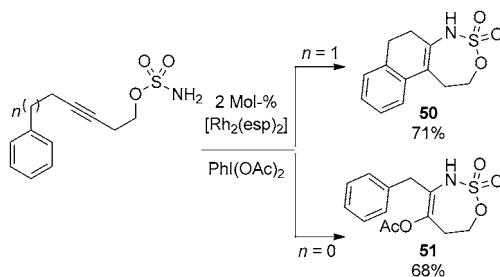
Die Untersuchungen von Blakey et al., die auf der rhodiumkatalysierten intramolekularen Reaktion eines Sulfamat-derivatisierten Nitren beruhen, stellen dagegen einen beachtlichen Erfolg dar.<sup>[47]</sup> Anders als bei der Reaktion mit Carbamat wird dabei keine propargyliche C-H-Aminierung beobachtet, was den entscheidenden Einfluss der Nitren-Schutzgruppe auf die Reaktivität verdeutlicht. Ausgehend von den recht einfachen Substraten **42** werden hierbei die komplexen polycyclischen Strukturen **43** nach einem zusätzlichen Reduktionsschritt mit NaBH<sub>4</sub> in sehr guten Ausbeuten bis 98 % isoliert (Schema 12). Die Reaktionskaskade



**Schema 12.** Reaktionskaskaden mit Alkinylsulfamaten.

unter sequenzieller Bildung einer C-N-, einer C-O- und einer C-C-Bindung könnte über das Vinylkation **44** ablaufen, das über eine 1,3-H-Verschiebung mit dem Metallcarben **45** im Gleichgewicht steht. Dieses Intermediat **45** könnte intern durch ein freies Elektronenpaar des Sauerstoffatoms abgefangen werden und das Oxoniumylid **46** bilden, das zum *N*-Sulfonylimin **47** umlagert. Dieses könnte entweder isoliert oder zum stabileren Amin reduziert werden. Außerdem wurde gezeigt, dass die Alkylierung dieses Imins durch ein Grignard-Reagens die effiziente Bildung der Verbindung **49** in 81 % Ausbeute ermöglicht. Dieser letzte Schritt erhöht die Komplexität des Molekülgerüsts in einem einzigen Reaktionsgefäß.

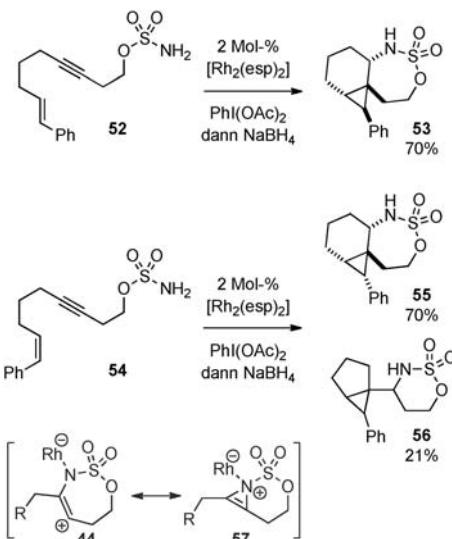
Um aufzuklären, welche Intermediat in dieser Kaskade gebildet werden, verwendeten Blakey et al. andere interne Abfanggruppen, was die Herstellung neuer polycyclischer Gerüste ermöglichte.<sup>[53]</sup> Das Auftreten eines Vinylkation-Intermediats wurde durch die Reaktion mit elektronenreichen  $\pi$ -Nucleophilen wie Arenen bestätigt (Schema 13). Dabei



Schema 13. Reaktionskaskaden mit verknüpften aromatischen Ringen.

nahmen die Ausbeuten für Substrate mit aromatischen Ringen mit elektronenziehenden Substituenten ab. Interessanterweise wird bei einer kürzeren Verknüpfung des Benzolrings die erwartete intramolekulare Reaktion verhindert und das Produkt der Alkin-Oxyamidierung **51** gebildet. Dieses entsteht durch den intermolekularen nucleophilen Angriff der Carboxylateinheit des Iod(III)-Oxidationsmittels; ein vergleichbarer Prozess wurde bereits für Glycale, Indole und Enamide beschrieben (siehe Abschnitt 2).

Da keine Produkte einer benzylischen C-H-Insertion beobachtet wurden, konnte die Beteiligung des vermuteten Metallcarbens **45** ausgeschlossen werden. Doch bei Austausch des aromatischen Rings gegen ein Alken konnten anellierte Cyclopropanederivate isoliert werden (Schema 14). Dabei reagierten verknüpfte *trans*- und *cis*-Olefine stereospezifisch zu den entsprechenden *trans*- und *cis*-Cyclopropanen, was eine konzertierte Insertion eines Metallcarbens vermuten lässt, das mit dem bereits beschriebenen Vinylkation im Gleichgewicht steht. Darüber hinaus kann aufgrund der Bildung von Regioisomeren im Fall des *cis*-Substrats **54** angenommen werden, dass diese Spezies in Form eines sehr gespannten Azirins **57** vorliegt. Trotz der mechanistischen Unklarheiten sind diese Reaktionskaskaden und die anschließenden Umsetzungen von cyclischen Sulfamaten wertvolle Ansätze, um völlig neue Molekülstrukturen aufzubauen, die das einzigartige Potenzial der Nitrene für die Synthese



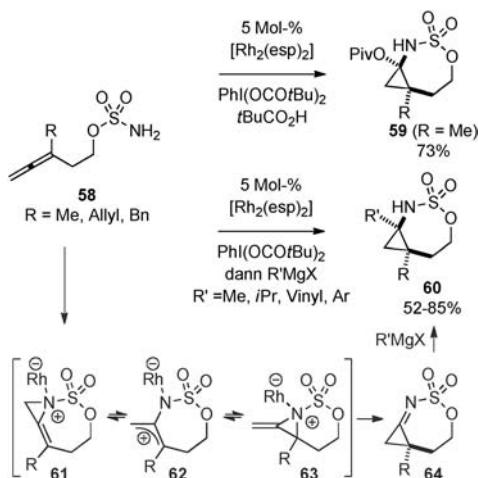
Schema 14. Reaktionskaskaden mit verknüpften Alkenen.

unter Beweis stellen. Da ihre Reaktivität mit Alkinen noch nicht vollständig verstanden ist, sind noch weitere Untersuchungen notwendig.

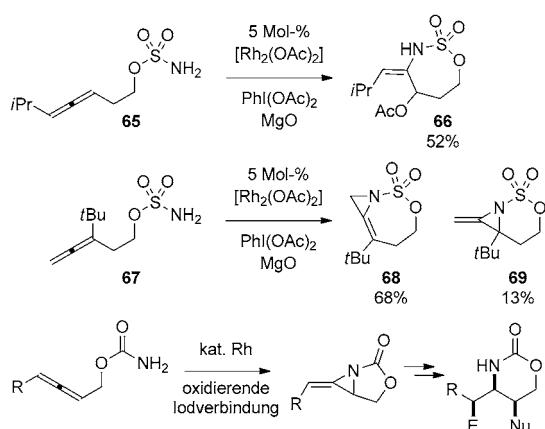
### 3.2. Reaktionen mit Allenen

Aufbauend auf den bereits beschriebenen Hypothesen untersuchten Blakey et al. die Anwendung der Rhodium-Nitren-Chemie auf Allene, um 2-Amidoallylkationen zu erzeugen;<sup>[54]</sup> eine analoge Studie wurde gleichzeitig auch von Robertson et al. durchgeführt.<sup>[55]</sup> Da für ihre Synthese keine allgemeinen Methoden zur Verfügung stehen, wurde diesen Synthonen bisher wenig Beachtung geschenkt, im Gegensatz zu ihren Carba- und Oxa-Analoga, den Trimethylenmethan- und 2-Oxyallylkationen. Aufgrund dieses Mangels wurden Nitrene genutzt, die aus Sulfamaten erzeugt wurden. Die Reaktion mit *gem*-disubstituierten Allenen **58** führt zu den gespannten Cyclopropyliminen **64**, die durch ein Nucleophil, wie Pivalinsäure oder verschiedene Grignard-Reagentien, angegriffen werden können (Schema 15). Die entstehenden Addukte **59** oder **60** werden vollständig stereoselektiv isoliert, nachdem das Nucleophil von der konvexen Seite der bicyclischen Gerüste eingeführt wurde. Robertson et al. zeigten, dass die gespannten N,O-Acetale mit verschiedenen Nucleophilen, wie Hydriden und Malonat-Ionen, weiterreagieren können.<sup>[55]</sup>

Beide Forschungsgruppen berichteten, dass die gesamte Umwandlung von sterischen Faktoren beeinflusst wird. Die Einführung von größeren *i*Pr- oder Ph-Substituenten in das Allen begünstigt die Bildung von Produkten wie **66**, die durch eine formale Oxyamidierung entstehen (Schema 16).<sup>[55]</sup> Noch unerwarteter war die ausschließliche Bildung der regioisomeren Methylenaziridine **68** und **69** in Gegenwart einer *tert*-Butylgruppe. Dieser Einfluss der Substitution wurde auch von Schomaker et al. in ihrer Arbeit zur Allen-Funktionalisierung beschrieben.<sup>[56]</sup> Interessanterweise wiesen ihre Untersuchungen sowie die der Gruppe von Robertson<sup>[57]</sup> erneut



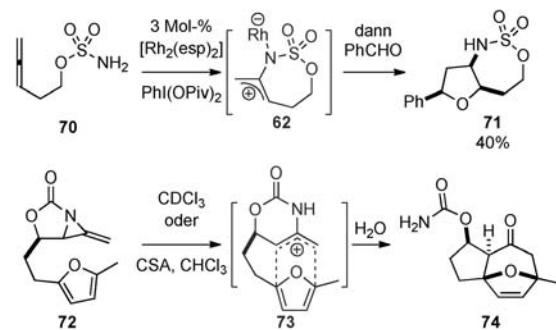
Schema 15. Reaktionskaskaden mit Allenylsulfamaten.



Schema 16. Reaktionen von Allenylsulfamaten und -carbamaten.

auf ein eher „klassisches“ Verhalten von Carbamat-derivatisierten Nitrenen. Diese führten hauptsächlich zu Methylenaziridinen (Ausbeuten bis 94 %), im Allgemeinen entstanden aber auch Nebenprodukte durch C-H-Aminierung. Die anschließende regioselektive Ringöffnung des Aziridins ermöglicht mit dieser Methode die Funktionalisierung der drei Allen-Kohlenstoffatome.

Die Aufstellung eines Mechanismus für diese Allen-Funktionalisierung ist für Synthesechemiker eine Herausforderung. Dazu wurden mehrere experimentelle Versuche unternommen, die alle neuen Erkenntnisse für die Synthese liefern, die in naher Zukunft weiter untersucht werden sollten. Zum Nachweis der Bildung des angenommenen 2-Amidoallylkations führten Blakey et al. beispielsweise die Reaktion in Gegenwart eines Dipolarophils durch.<sup>[54]</sup> Auf diese Weise wurde durch [3+2]-Cycloaddition mit Benzaldehyd regio- und *endo*-stereoselektiv, doch mit mäßiger Ausbeute von 40 %, das erwartete Furan **71** isoliert (Schema 17). Es bleibt jedoch unklar, insbesondere für Sulfamatester, ob das Allylkation **62** durch Ringöffnung eines Methylenaziridins gebildet wird. Trotzdem wurden erste Erkenntnisse durch Experimente von Robertson et al. gewonnen.<sup>[57,58]</sup> Ihnen gelang die Erzeugung dieser Art eines Allylkation-Intermediats

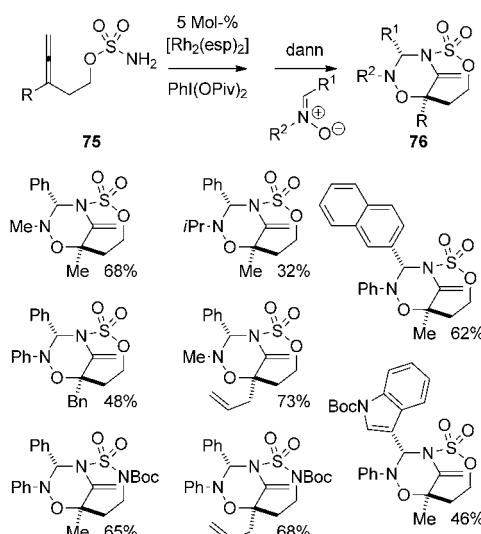


Schema 17. Reaktionskaskaden, die [3+2]- oder [4+3]-Cycloadditionen enthalten. CSA = Camphersulfonsäure.

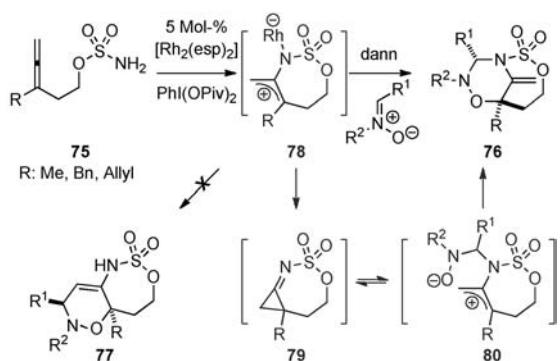
durch saure Behandlung des Methylenaziridins **72**, das wiederum durch eine Methode mit *N*-Tosyloxycarbamaten erzeugt wurde.<sup>[59]</sup> Die anschließende intramolekulare [4+3]-Cycloaddition ist eine weitere Art einer Dominoreaktion, die durch katalytische Addition von Nitrenen an Allene erfolgen kann.

Viel unerwarteter sind dagegen die Ergebnisse von Blakey et al. für Umsetzungen von Allylkation-Intermediaten mit Nitrenen, die aus Aryl- und Heteroarylaldehyden synthetisiert wurden.<sup>[60]</sup> Trotzdem bekannt ist, dass Nitrene mit verschiedenartigen Dipolarophilen [3+2]-Cycloadditionen eingehen, führte ihre Reaktion mit Homoallenylsulfamat-derivatisierten Allylkationen zur Bildung der [3+3]-Cycloaddukte **76** mit Ausbeuten von 32 % bis 73 % (Schema 18). Die Umwandlung wird durch sterische Faktoren bezüglich der Stickstoffgruppe des Nitrons beeinflusst: Das *tert*-Butyl-derivat führt zum anellierten Cyclopropanderivat **59** (*R* = Me). Die Sequenz verläuft mit gleicher Effizienz auch für Allen-*N*-Boc-Sulfamide.

Die Regioselektivität ist dabei ungewöhnlich: Das Nitron addiert über das Stickstoffatom und das höchstsubstituierte Kohlenstoffzentrum des angenommenen Intermediats **78**, was zu Verbindung **76** anstelle des Bicyclus **77** führt (Schema 19).



Schema 18. Reaktionskaskaden, die [3+3]-Cycloadditionen enthalten.



Schema 19. Vorgeschlagener Mechanismus für die [3+3]-Cycloaddition.

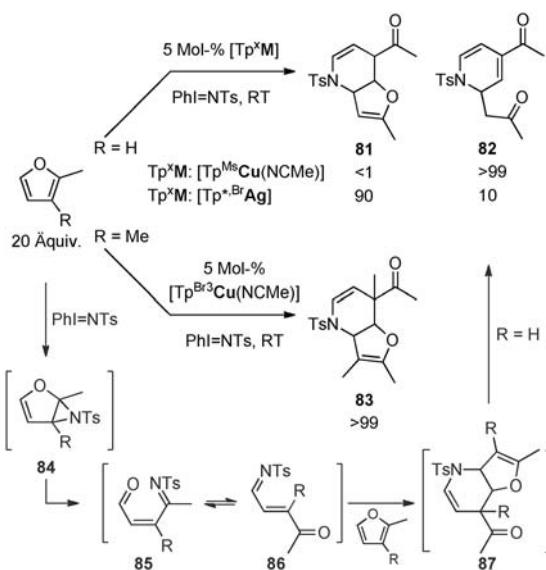
Dieses Ergebnis wurde durch die Erzeugung des gespannten Cyclopropylimins **79** erklärt, das anschließend an das Nitron addiert. Dieser Verlauf würde aus elektronischen Gründen die Öffnung des Cyclopropanrings begünstigen und zur Bildung des Allylkations **80** führen, dessen Ausrichtung intern durch das Sauerstoffatom festgelegt ist. Ein solcher Mechanismus würde auch mit dem Ergebnis der durch Scandium(III)-triflat vermittelten Anellierung von **59** mit Benzaldehyd übereinstimmen, die zu einem überbrückten Produkt, ähnlich dem Bicyclus **76**, führt.

#### 4. Synthese von Pyridin-, Pyrrolidin- und Indol-derivaten

Wie bereits einführend erwähnt, ist die metallkatalysierte Aziridierung von Alkenen eine klassische Reaktion von Nitrenen, die mit verschiedenartigen Olefinen durchgeführt werden kann. Diese effiziente Umsetzung, die als Standardreaktion in der Heterocyclensynthese gilt, ermöglicht die Bildung synthetisch wertvoller Aziridine. Diese können dann entweder einer Ringöffnung mit C-, O-, N- oder S-Nucleophilen unterzogen werden und die Bildung 1,2-difunktionalisierter Produkte ermöglichen<sup>[61]</sup> oder durch Ringerweiterung zur Synthese von Fünf- und Sechsringverbindungen genutzt werden.<sup>[62]</sup>

Neuere Untersuchungen unter Anwendung effizienter metallkatalysierter Alken-Aziridierungen ermöglichen die Bildung verschiedener Heterocyclen. Bei der Verwendung von Furanen beobachteten Perez et al. einen unerwarteten Reaktionsverlauf, der selektiv zu 1,2-Dihydropyridinen führt, die durch Verknüpfung von zwei Furangruppen mit einer NTs-Einheit entstehen.<sup>[63]</sup> Für diese neue Reaktion wurden ausgezeichnete Ausbeuten bis 99 % erhalten, wenn die mono- und disubstituierten Furane im Überschuss eingesetzt wurden (Schema 20).

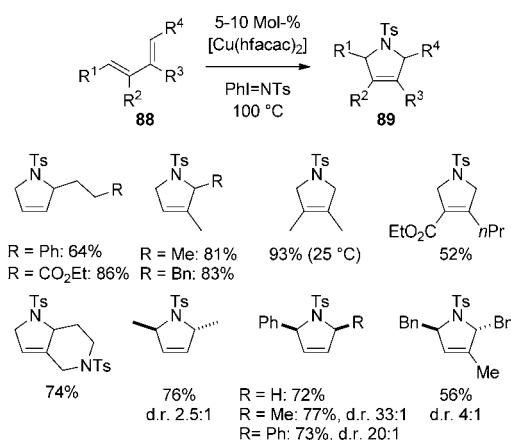
Das Ergebnis hängt jedoch von der Art des Metalls sowie vom Substitutionsmuster der Substrate ab. Während bei der Verwendung von Kupfer-Scorpionat-Komplexen in der Reaktion von 2-Methylfuran 1,2-Dihydropyridine **82** gewonnen werden, begünstigt das Silberanalogon die Bildung von Furo[3,2-*b*]pyridin-Derivaten **81**. Diese können dann durch Behandlung mit neutralem Aluminiumoxid zu **82** umgesetzt



Schema 20. Bildung von 1,2-Dihydropyridinen durch die Addition von Nitrenen an Furane. Tp = Tris(pyrazolyl)borat.

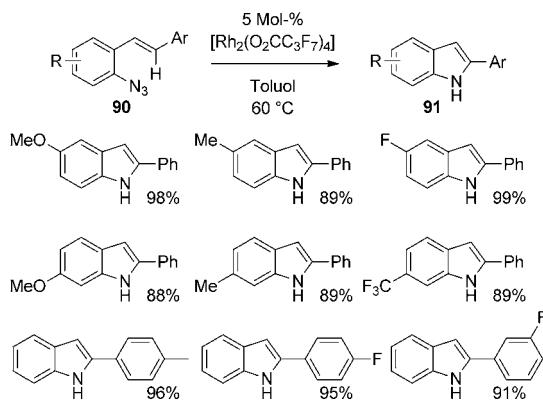
werden. Die Reaktion von 2,3-Dimethylfuran erzeugt nur die bicyclische Verbindung **83**, die nicht zum gewünschten Dihydropyridin durch  $\beta$ -H-Eliminierung umgewandelt werden kann. Zur Aufklärung des Mechanismus dieser ungewöhnlichen Umwandlung wurden NMR-spektroskopische Experimente durchgeführt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Reaktion mit einer Furan-Aziridierung beginnt, bei der das Aziridin **84** entsteht. Dieses Intermediat, das nicht nachgewiesen werden konnte, könnte eine extrem schnelle Umlagerung zum Aldehyd **85** eingehen, der leicht zum Imin **86** isomerisiert. Eine metallkatalysierte [4+2]-Cycloaddition mit umgekehrten elektronischen Anforderungen würde das Furopyridin-Gerüst **87** erzeugen. Im Fall von R = H würde eine abschließende  $\beta$ -H-Eliminierung zu dem erwarteten Dihydropyridin **82** führen.

Kürzlich wurde gezeigt, dass die kupferkatalysierte Aziridierung von 1,3-Dienen eine allgemeine Methode für die Bildung von 3-Pyrrolinen darstellt.<sup>[64,65]</sup> Es wurden sehr gute Ausbeuten bis 94 % erhalten, wenn die Reaktionsmischung in Gegenwart von  $[\text{Cu}(\text{hfacac})_2]$  (hfacac = Hexafluoracetylacetonat) bei 100 °C erhitzt wurde. Dabei wurde deutlich, dass die Fluoratome für den Erfolg entscheidend sind und noch höhere Ausbeuten mit Liganden mit  $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ -Seitenketten erzielt werden können. Die Reaktion kann mit einer großen Vielfalt an mono-, di- und trisubstituierten 1,3-Dienen **88** durchgeführt werden. Darüber hinaus reagieren 1,4-disubstituierte Substrate mit guter Diastereoselektivität (Schema 21). Es wurde dann gezeigt, dass die Stereokontrolle viel mehr vom Substitutionsmuster als von der Dien-Geometrie abhängt: Die Gegenwart eines Arylsubstituenten begünstigt die Bildung von *cis*-Verbindungen, während *trans*-Produkte bevorzugt entstehen, wenn zwei Alkylgruppen vorliegen. Die experimentellen Ergebnisse weisen auf einen zweistufigen Mechanismus hin: Nach der katalytischen Alken-Aziridierung erfolgt eine effiziente Lewis-Säure-katalysierte Ringerweiterung mit dem acideren  $[\text{Cu}(\text{hfacac})_2]$  nach Njardarson et al.<sup>[66,67]</sup>

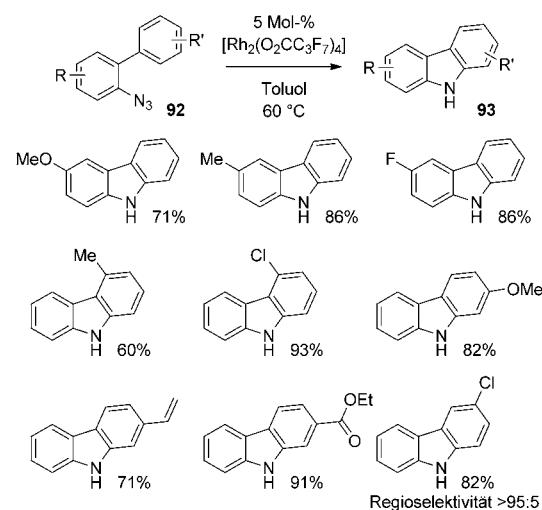


**Schema 21.** Formale katalytische [4+1]-Cycloaddition von Nitrenen und 1,3-Dienen.

Schließlich wurde eine neue Klasse von Reaktionen mit Aziden beschrieben, in denen allerdings keine echten Nitren-Intermediate auftreten. Wie bereits einführend erwähnt, sind Azide typische Reagentien für die Synthese von Stickstoff-Heterocyclen durch intramolekulare Addition.<sup>[68]</sup> Die ehrwürdige Hemetsberger-Knittel-Synthese von Indolen ist ein gutes Beispiel für ihre herausragende Bedeutung auf diesem Gebiet. Dagegen wurden Azide als Vorstufen in metallkatalysierten Nitren-Transferreaktionen lange vernachlässigt. Das Interesse an ihnen wurde jedoch neu geweckt, insbesondere im Zusammenhang mit Dirhodium(II)-Komplexen.<sup>[24d,m,q]</sup> Driver et al. berichteten über die Synthese von Indolen und Carbazolen über eine katalytische Zersetzung von Aryl- bzw. Biarylaziden **90** und **92**.<sup>[69]</sup> Die Addition an Olefine oder Arene verläuft in Gegenwart des stark elektrophilen Rhodium(II)-perfluorbutyrats oder Rhodium(II)-octanoats mit ausgezeichneten Ausbeuten bis 99% und unabhängig von der Substitution mit elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Gruppen (Schemata 22 und 23). Ähnliche Umwandlungen gelangen auch mit Vinylaziden zur Synthese von Indolen und Pyrrolen.<sup>[24d,q]</sup> In allen Fällen ist die Art des Carboxylatliganden am zweikernigen Grundgerüst für die Reaktivität entscheidend, da mit klassischem [Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>]



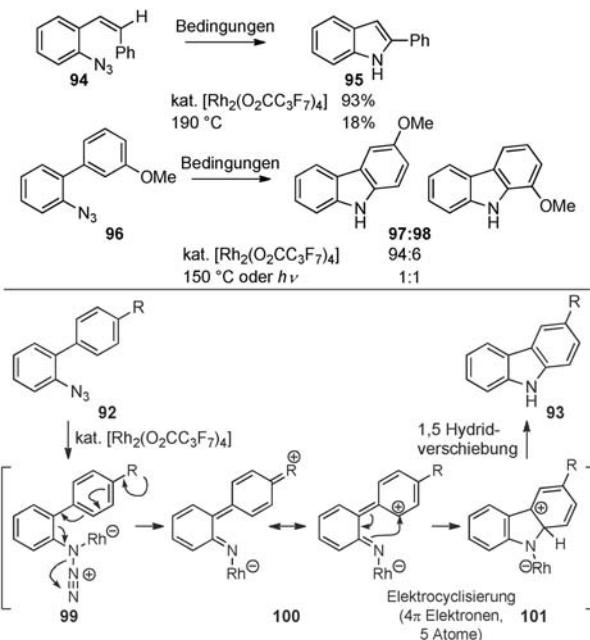
**Schema 22.** Synthese von Indolen aus Arylaziden **90**.



**Schema 23.** Synthese von Carbazolen aus Biarylaziden **92**.

oder [Rh<sub>2</sub>(5S-mepy)<sub>4</sub>] (mepy = Methylpyrrolidon-5-carboxylat) keine Reaktion stattfindet, während [Rh<sub>2</sub>(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] geringere Umsätze ergibt.

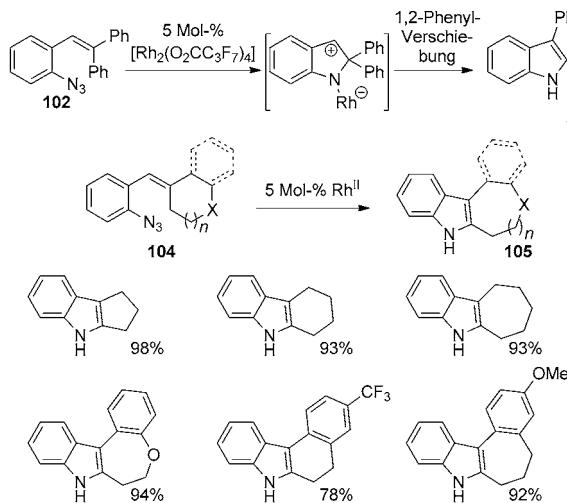
Mechanistisch betrachtet könnte die Reaktion als eine klassische Insertion eines Nitrens in eine C-H-Bindung beschrieben werden. Diese Vereinfachung stimmt jedoch nicht mit einigen experimentellen Ergebnissen überein. Frühere Berichte beschrieben die schlechte Eignung von Dirhodium(II)-Komplexen für die Zersetzung von Aziden zu Nitrenen.<sup>[24f,70]</sup> Es wurden auch Unterschiede in der Produktverteilung festgestellt, die bei Anwendung der rhodiumkatalysierten Methode im Vergleich zu thermischen Bedingungen für die Umsetzung des Z-Styrylazids **94** und des Biarylazids **96** auftraten (Schema 24). Driver et al. führten intramolekulare Konkurrenzexperimente durch, die als Grundlage für den



**Schema 24.** Mechanismus für die Indol- und Carbazolbildung.

folgenden Mechanismus dienten:<sup>[71]</sup> Die Reaktion des Azid mit dem Rhodiumkatalysator erzeugt das Arylnitreniumion **100**, das über eine 4π-Elektrocyclisierung die neue C-N-Bindung bildet. Eine abschließende 1,5-Hydridverschiebung ergibt dann das erwartete Produkt.

Dieser Mechanismus wird durch Beobachtungen bei der Reaktion des *gem*-Diphenylderivats **102** bestätigt.<sup>[69a]</sup> Die Behandlung des Azids **102** mit Rhodium(II)-perfluorbutyrat führt über eine 1,2-Phenylverschiebung zur 2,3-disubstituierten Verbindung **103** (Schema 25). Die Anwendungsbreite dieser Reaktion wurde dann erweitert, und verschiedene β,β-disubstituierte Styrylazide **104** dienten zur Entwicklung eines eleganten Synthesewegs für polycyclische Indolderivate **105**.<sup>[72]</sup> Konkurrenzexperimente zeigten, dass elektronenreiche Arylgruppen bevorzugt wandern, was die Beteiligung von Phenoniumion-Intermediaten an der Umlagerung nahelegt.



Schema 25. Synthese polycyclischer Indolderivate.

## 5. Schlussfolgerungen

Dieser Kurzaufsatz verdeutlicht, dass Anwendungen der Nitren-Chemie in der organischen Synthese nicht mehr nur auf katalytische C-H-Aminierungen und Alken-Aziridierungen beschränkt sind. In den beschriebenen Beispielen werden Nitrene zur Difunktionalisierung von Alkenen unter Bildung von C-N-, C-O- und C-C-Bindungen, in Reaktionskaskaden und in Cycloadditionen eingesetzt, wodurch eine Vielfalt an bisher unbekannten azacyclischen Gerüsten auf einzigartige Weise zugänglich wird. Bei näherer Betrachtung dieser neueren Entwicklungen wird deutlich, dass das Gebiet großen Nutzen aus den neu entwickelten Iod(III)-Oxidationsmitteln als wirkungsvollen Reagentien zur Erzeugung von Nitren-Vorstufen sowie aus der Entdeckung von Dihydron- und Kupfer-Spezies als sehr effizienten Katalysatoren des Nitren-Transfers gezogen hat. Unbedingt sollte der Einfluss der koordinierten Liganden auf das Ergebnis der Umsetzungen erwähnt werden. Es wird daher erwartet, dass angesichts der wachsenden Zahl an neu beschriebenen Metallkomplexen

(Ru, Mn, Co, Fe, Ag...) für die C-H-Aminierung und Alken-Aziridierung und der verfügbaren unterschiedlichen Nitren-Vorstufen (z. B. Azide und Halogenamine) in naher Zukunft neue Umwandlungen beschrieben werden.

Die Möglichkeit zur Modifizierung beider Substituenten von Carben-Spezies führt in den letzten Jahren zum Durchbruch. Beispielsweise wurden durch die Entdeckung von Donor-Akzeptor-Diazoverbindungen Reaktionen mit ausgezeichneter Chemoselektivität entwickelt. Zwar würden im Vergleich dazu Nitrene mit einem einzigen Substituenten weniger Möglichkeiten zur Modifizierung bieten, doch wird auch der Einfluss dieses einen Substituenten deutlich, wie durch das zuvor erwähnte Schalten der Reaktivität zwischen Carbamat und Sulfamat gezeigt wurde. Daher bildet die Suche nach anderen Nitrenquellen die Grundlage für die Entwicklung neuer Reaktionen.<sup>[73]</sup> Insgesamt zeigen diese Schlussfolgerungen, dass die Nitren-Chemie bereits den Kinderschuhen entwachsen ist. Sie hat sich langsam entwickelt und sollte nicht mehr im Schatten ihres Kohlenstoff-analogons stehen.

Wir danken dem Institut de Chimie des Substances Naturelles und ANR-08-BLAN-0013-01 für die finanzielle Unterstützung und Forschungsstipendien (G.D., V.P.).

Eingegangen am 12. März 2012  
Online veröffentlicht am 22. Juni 2012

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] R. Hili, A. K. Yudin, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284.
- [2] a) A. I. Graul, E. Cruces, *Drugs Today* **2011**, *47*, 27; b) Y. S. Babu, P. Chand, S. Bantia, P. Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T. H. Lin, T. L. Hutchison, A. J. Elliott, C. D. Parker, S. L. Ananth, L. L. Horn, G. W. Laver, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3482.
- [3] *Amino Group Chemistry. From Synthesis to the Life Sciences* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [4] *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles* (Hrsg.: J. Royer), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [5] *Chiral Amine Synthesis* (Hrsg.: T. C. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [6] R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253.
- [7] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- [8] a) F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162; b) *Nitrene* (Hrsg.: W. Lwowski), Interscience, New York, **1970**.
- [9] Das erste Experiment zur Erzeugung eines Carbens wurde von Dumas bereits 1835 beschrieben. J. B. Dumas, E. Peligot, *Ann. Chim. Phys.* **1835**, *58*, 5.
- [10] a) P. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376; b) W. von E. Doering, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6162.
- [11] a) P. A. S. Smith, B. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2435; b) P. A. S. Smith, J. M. Clegg, J. H. Hall, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 524.
- [12] a) G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4717; b) G. Smolinsky, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4108.
- [13] a) W. Lwowski, T. W. Mattingly, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 277; b) W. Lwowski, T. W. Mattingly, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1947.
- [14] J. W. ApSimon, O. E. Edwards, *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 896.

- [15] a) M. F. Sloan, W. B. Renfrow, D. S. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 2905; b) D. S. Breslow, M. F. Sloan, N. R. Newburg, W. B. Renfrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2273.
- [16] a) A. G. Anastassiou, H. E. Simmons, F. D. Marsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2296; b) A. G. Anastassiou, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3177.
- [17] Es sollte angemerkt werden, dass die Synthese von Pyrrolidinen durch Bestrahlung von langkettigen Alkylaziden nicht reproduziert werden konnte. a) D. H. R. Barton, L. R. Morgan, Jr., *J. Chem. Soc.* **1962**, 622; b) D. H. R. Barton, A. N. Starratt, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2444.
- [18] H. Kwart, A. A. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1951.
- [19] R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6728.
- [20] D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *Chem. Commun.* **1984**, 1161.
- [21] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2742.
- [22] P. Müller, C. Baud, Y. Jacquier, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1543.
- [23] a) X.-Q. Yu, J.-S. Huang, X.-G. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2233; b) C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 598; c) P. Dauban, L. Sanière, A. Tarrade, R. Dodd, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7707.
- [24] a) P. Dauban, R. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571; b) P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2905; c) J. A. Halfen, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 657; d) T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1304; e) C. G. Espino, J. Du Bois, *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 379–416; f) H. Lebel, O. Leogane, K. Huard, S. Lectard, *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 363; g) P. Dauban, R. Dodd, *Amino Group Chemistry. From Synthesis to the Life Sciences* (Hrsg.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 55–92; h) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, 451, 417; i) M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3379; j) S. Fantauzzi, A. Caselli, E. Gallo, *Dalton Trans.* **2009**, 5434; k) F. Collet, R. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2009**, 5061; l) D. N. Zalatan, J. Du Bois, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 347; m) T. G. Driver, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3831; n) N. Boudet, S. Blakey, *Chiral Amine Synthesis* (Hrsg.: T. C. Nugent), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 377–395; o) Z. Li, D. A. Capretto, C. He, *Silver in Organic Chemistry* (Hrsg.: M. Harmata), Wiley, Hoboken, **2010**, S. 167–182; p) H. Lebel in *Catalyzed Carbon–Heteroatom Bond Formation* (Hrsg.: A. K. Yudin), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, S. 137–155; q) B. J. Stokes, T. G. Driver, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4071; r) J. Du Bois, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 758; s) F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1926.
- [25] a) *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds* (Hrsg.: M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye), Wiley, New York, **1998**; b) *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911.
- [26] „Synthetic Carbene and Nitrene Chemistry“: M. P. Doyle in *Reactive Intermediate Chemistry* (Hrsg.: R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones, Jr.), Wiley Interscience, New York, **2004**, Kap. 12, S. 561–592.
- [27] a) J. P. Wolfe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 571; b) S. D. R. Christie, A. D. Warrington, *Synthesis* **2008**, 1325; c) F. Cardona, A. Goti, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 269–275; d) T. J. Donohoe, C. K. A. Callens, A. Flores, A. R. Lacy, A. H. Rathi, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 58.
- [28] E. Levites-Agababa, E. Menhaji, L. N. Perlson, C. M. Rojas, *Org. Lett.* **2002**, 4, 863.
- [29] a) A. Padwa, T. Stengel, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2137; b) A. Padwa, A. C. Flick, C. A. Leverett, T. A. Stengel, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6377.
- [30] R. Bodner, B. K. Marcellino, A. Severino, A. L. Smenton, C. M. Rojas, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3988.
- [31] B. Hurlocker, N. C. Abascal, L. M. Repka, E. Sanizo-Deleon, A. L. Smenton, V. Baranov, R. Gupta, S. E. Bernard, S. Chowdhury, C. M. Rojas, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2240.
- [32] R. Gupta, K. M. Sogi, S. E. Bernard, J. E. Decatur, C. M. Rojas, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1527.
- [33] a) C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935; b) K. Guthikonda, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13672; c) P. M. Wehn, J. Lee, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4823.
- [34] a) F. Duran, L. Leman, A. Ghini, G. Burton, P. Dauban, R. Dodd, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2481; b) A. Estéoule, F. Duran, P. Retailleau, R. Dodd, P. Dauban, *Synthesis* **2007**, 1251; c) G. Malik, A. Estéoule, P. Retailleau, P. Dauban, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7438.
- [35] a) R. Lorpithaya, Z.-Z. Xie, J.-L. Kuo, X.-W. Liu, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1561; b) R. Lorpithaya, K. B. Sophy, J.-L. Kuo, X.-W. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1284; c) R. Lorpithaya, Z.-Z. Xie, K. B. Sophy, J.-L. Kuo, X.-W. Liu, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 588.
- [36] R. Lorpithaya, S. B. Suryawanshi, S. Wang, K. K. Pasunooti, S. Cai, J. Ma, X.-W. Liu, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 12260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12054.
- [37] K. Guthikonda, P. M. Wehn, B. J. Caliando, J. Du Bois, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11331.
- [38] a) S. Sato, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2009**, 6264; b) S. Sato, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7522.
- [39] a) C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15378; b) K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 562.
- [40] S. Beaumont, V. Pons, P. Retailleau, R. Dodd, P. Dauban, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1678; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1634.
- [41] Es wurde auch eine 1,2-Diaminierung beobachtet, wenn ein 3-Indolylguanidin den Reaktionsbedingungen ausgesetzt wurde. D. Pla, K. Mills, J. A. Joule, F. Albericio, M. Alvarez, *ARKIVOC* **2009**, 6, 260.
- [42] V. Pons, P. Dauban, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [43] a) N. Gigant, G. Dequièrez, P. Retailleau, I. Gillaizeau, P. Dauban, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 90; b) M. Nakanishi, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. Dodd, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5792.
- [44] J. V. Mulcahy, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12630.
- [45] a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134; b) *Domino Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; c) E. A. Anderson, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3997.
- [46] A. Padwa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3072.
- [47] A. R. Thornton, S. B. Blakey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5020.
- [48] a) N. Petiniot, A. J. Anciaux, A. F. Noels, A. J. Hubert, P. Teyssie, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1239; b) M. P. Doyle, M. Protopopova, P. Müller, D. Ene, E. A. Shapiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8492; c) J. F. Briones, J. Hansen, K. I. Hardcastle, J. Autschbach, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17211.
- [49] a) J. Anderson, T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 550; b) R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1215.
- [50] a) R. Huisgen, H. Blaschke, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 2985; b) J. Meinwald, D. H. Aue, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2849.
- [51] R. D. Grigg, J. W. Rigoli, S. D. Pearce, J. M. Schomaker, *Org. Lett.* **2012**, 14, 280.
- [52] a) C. Li, L. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1738; b) P. W. Davies, A. Cremonesi, L. Dumitrescu, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9093; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8931.
- [53] A. R. Thornton, V. I. Martin, S. B. Blakey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2434.
- [54] A. H. Stoll, S. B. Blakey, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2108.

- [55] G. C. Feast, L. W. Page, J. Robertson, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2835.
- [56] a) L. A. Boralsky, D. Marston, R. D. Grigg, J. C. Hershberger, J. M. Schomaker, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1924; b) R. D. Grigg, J. M. Schomaker, V. Timokhin, *Tetrahedron* **2011**, 67, 4318.
- [57] J. Robertson, G. C. Feast, L. V. White, V. A. Steadman, T. D. W. Claridge, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3060.
- [58] Die Erzeugung von 2-Amidoallyl-Kationen aus Methylenaziridinen wurde von Shipman et al. beschrieben. G. Prié, N. Prevost, H. Twin, S. A. Fernandes, J. F. Hayes, M. Shipman, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6517.
- [59] K. Huard, H. Lebel, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6222.
- [60] A. H. Stoll, S. B. Blakey, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 112.
- [61] a) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 625; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599; b) W. McCoull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, 1347; c) X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701.
- [62] a) J. P. A. Harrity, O. Provoost, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1349; b) P. Dauban, G. Malik, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9188; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9026.
- [63] M. R. Fructos, E. Alvarez, M. M. Diaz-Requejo, P. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4600.
- [64] Q. Wu, J. Hu, X. Ren, J. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11553.
- [65] In einem unabhängigen Experiment führte die kupferkatalysierte Aziridierung eines 1,3-Diens zum Produkt einer [4+1]-Cycloaddition. J. G. Knight, M. P. Muldowney, *Synlett* **1995**, 949.
- [66] M. Brichacek, M. N. Villalobos, A. Plichta, J. T. Njardarson, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1110.
- [67] Kürzlich wurde eine silberkatalysierte Aziridierung von Dienen durchgeführt, in der ausschließlich Vinylaziridine gebildet wurden. J. Llaveria, A. Beltran, M. M. Diaz-Requejo, M. I. Matheu, S. Castillo, P. J. Perez, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7246; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7092.
- [68] a) B. C. G. Söderberg, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 727; b) G. Hajos, Z. Riedl, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 791.
- [69] a) M. Shen, B. E. Leslie, T. G. Driver, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5056; b) B. J. Stokes, B. Jovanovic, H. Dong, K. J. Richert, R. D. Riell, T. G. Driver, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3225.
- [70] P. Müller, C. Baud, I. Naegeli, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, 11, 597.
- [71] B. J. Stokes, K. J. Richert, R. D. Riell, T. G. Driver, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6442.
- [72] K. Sun, S. Liu, P. M. Bec, T. G. Driver, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1702.
- [73] Neuere relevante Untersuchungen im Zusammenhang mit neuen Nitren-Vorstufen sind: a) D. E. Olson, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11248; b) C. Liang, F. Collet, F. Robert-Peillard, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 343; c) T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2815; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2777; d) F. Collet, C. Lescot, C. Liang, P. Dauban, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10401.