

PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU  
Z OKAZJI 70. URODZIN

REAKCJE ASYMETRYCZNEGO OTWIERANIA  
PIERŚCIENIA AZYRYDYN

ASYMMETRIC AZIRIDINE RING OPENING  
REACTIONS

**Natalia Prusinowska**

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii  
ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań  
e-mail: nwascin@amu.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Podział azyrydyn

2. Addycja nukleofilowa do pierścienia azyrydyn

2.1. Reakcje enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn

2.1.1. Reakcje *mezo*-azyrydyn z  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$

2.1.2. Reakcje *mezo*-azyrydyn z  $\text{Me}_3\text{SiCN}$

2.1.3. Reakcje *mezo*-azyrydyn z nukleofilami siarkowymi

2.1.4. Reakcje *mezo*-azyrydyn z aminami aromatycznymi (anilinami) katalizowane pochodnymi BINOLu

2.1.5. Reakcje *mezo*-azyrydyn z nukleofilami węglowymi

2.1.6. Reakcje *mezo*-azyrydyn z halogenkami

2.1.7. Inne nukleofile

2.2. Rozdział kinetyczny racemicznych azyrydyn

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**Dr Natalia Prusinowska** ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 2005 r. Pracę doktorską, która dotyczyła otwierania pierścienia azyrydyn przez trimetylosililowane nukleofile, wykonywała pod kierunkiem prof. dr. hab. Jacka Gawrońskiego i obroniła w 2009 r. Obecnie jest adiunktem w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM.

Zainteresowania naukowe związane są z syntezą funkcjonalizowanych, chiralnych związków organicznych bazujących na szkielecie m.in.  $(1R,2R)$ -diaminocykloheksanu i kwasu  $(R,R)$ -winowego.

---

**ABSTRACT**

Aziridines, the nitrogenous analogues of epoxides, are useful building blocks for the synthesis of various functional materials and biologically active compounds. The reactivity of aziridines toward ring opening and expansion is dependent upon their extremely strained ring structures. Among the procedures of ring opening of aziridines, a nucleophilic ring-opening reaction is one of the major routes to highly functionalized compounds (Scheme 2).

This short review focused on essential asymmetric ring opening reactions of aziridines including enantioselective ring opening of *meso*-aziridines and kinetic resolution of racemic aziridines with various hetero and carbon nucleophiles towards the synthesis of highly enantiomerically enriched 1,2-difunctionalized fine chemicals.

Keywords: aziridines, desymmetrization, asymmetric catalysis, kinetic resolution, ring opening reactions

Słowa kluczowe: azyrydyny, desymetryzacja, kataliza asymetryczna, rozdział kinetyczny, reakcje otwierania pierścienia

---

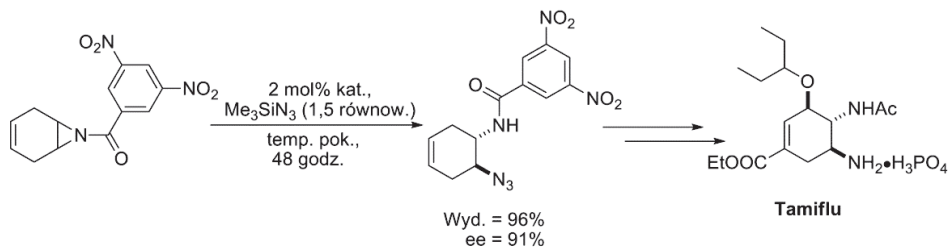
---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BINOL	- 1,1'-bi-2-naftol
Boc	- grupa <i>t</i> -butoksykarbonylowa
Cbz	- grupa benzyloksykarbonylowa
DCE	- 1,2-dichloroetan
DMF	- dimetyloformamid
DMP	- 2,6-dimetylofenol
DMSO	- dimetylosulfotlenek
DCHT	- winian dicykloheksylu
(DHQD) <sub>2</sub> AQN	- dieter antrachinonowy hydrochinidyny
Mes	- grupa 2,4,6-trimetylofenylowa
Nosyl	- grupa <i>p</i> -nitrofenylosulfonowa
Py	- pirydyna
Tf	- grupa trifluorometylosulfonowa
THF	- tetrahydrofuran
Ts	- grupa <i>p</i> -toluenosulfonowa

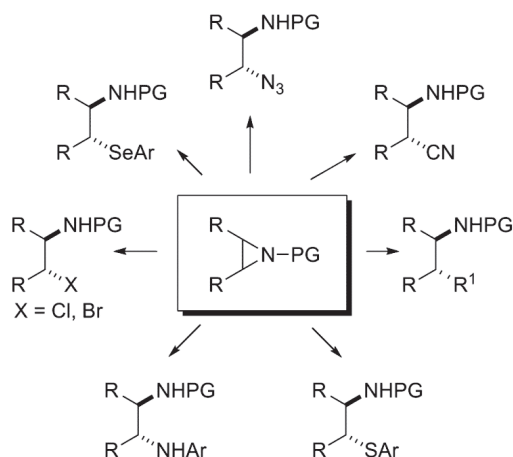
## WPROWADZENIE

Reakcje asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn stanowią elegancką i bezpośrednią metodę otrzymywania chiralnych  $\alpha$ -funkcjonalizowanych amin [1–18]. Azyrydyny, należące do klasy trójczłonowych nasyconych związków heterocyklicznych, są niezwykle użytecznymi molekułami w syntezie związków pochodzenia naturalnego i farmaceutyków, (np. Tamiflu – jednego ze składników preparatów przeciw grypowych [19] (Schemat 1)), związków zawierających grupę aminową, między innymi aminokwasów, diamin, związków heterocyklicznych oraz alkaloidów. Ze strukturalnego punktu widzenia azyrydyny są analogami oksiranów, w których atom tlenu formalnie został zastąpiony atomem azotu.



Schemat 1. Zastosowanie reakcji enancjoselektywnego otwarcia pierścienia azyrydyny w syntezie Tamiflu  
Scheme 1. Enantioselective aziridine ring opening reaction in the synthesis of Tamiflu

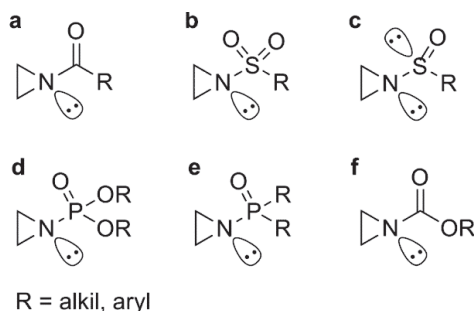
Ze względu na duże naprężenia kątowe w pierścieniu (szacowane na około  $111 \text{ kJ mol}^{-1}$  dla etylenoiminy (azyrydyny wg nomenklatury IUPAC)) i wpływ elektrofobnego heteroatomu, azyrydyny względnie łatwo ulegają reakcjom otwarcia pierścienia, ale w analogicznych warunkach są mniej reaktywne niż oksirany [2]. Przykładowe reakcje azyrydyn z różnego rodzaju nukleofilami zostały zestawione na Schemacie 2 [2, 3].



Schemat 2. Wybrane reakcje nukleofilowego otwierania pierścienia azyrydyn  
Scheme 2. Selected nucleophilic ring opening reactions of aziridines

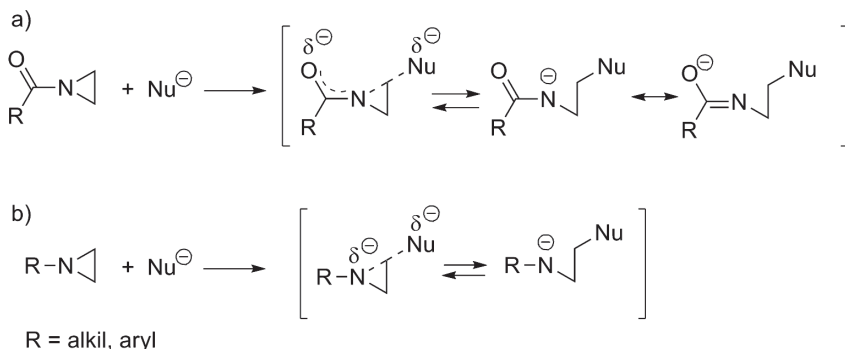
## 1. PODZIAŁ AZYRYDYN

Azyrydyny dzieli się na aktywowane i nieaktywowane ze względu na obecność i charakter podstawnika na atomie azotu. Podział ten zaproponował Ham na początku lat sześćdziesiątych [20]. Rozróżnienie to jest oparte z jednej strony na właściwościach ogólnych, ale przede wszystkim na reaktywności pierścienia heterocyklicznego w reakcji z nukleofilami. Pierwszą grupę azyrydyn aktywowanych tworzą związki zawierające podstawnik zdolny do stabilizowania ładunku ujemnego powstającego na atomie azotu w stanie przejściowym w reakcji z nukleofilem. Takimi podstawnikami są grupy: acylowe (a), sulfonowe (b), sulfinylove (c), fosforylove (d), fosfinylove (e) i karbaminiany (f) (Rys. 1) [2].



Rysunek 1. Przykładowe struktury azyrydyn aktywowanych  
Figure 1. Examples of activated aziridines

Do grupy azyrydyn nieaktywowanych zalicza się te, które mają na atomie azotu podstawniki typu atomu wodoru, grupę alkilową lub aryłową. Zdolność podstawników należących do pierwszej grupy do stabilizacji rezonansem stanu przejściowego reakcji addycji nukleofila do azyrydyny, znacznie obniża energię aktywacji w porównaniu z analogicznymi reakcjami azyrydyn nieaktywowanych (Schemat 3).



Schemat 3. Porównanie stanów przejściowych reakcji nukleofilowego otwierania pierścienia azyrydyn aktywowanych (a) i nieaktywowanych (b)

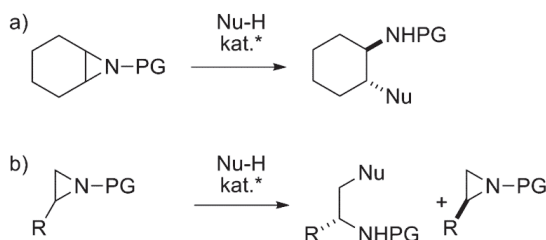
Scheme 3. Comparison of transition states of nucleophilic ring opening reactions of activated (a) and non-activated (b) aziridines

Wybór odpowiedniej grupy funkcyjnej i nukleofila ma ogromne znaczenie dla powodzenia katalitycznych reakcji asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn. Azyrydyny posiadające grupę alkilową na atomie azotu reagują z nukleofilami siliowanymi ( $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  [21–23],  $\text{Me}_3\text{SiNCS}$  [24, 25]) bez dodatku katalizatora, w różnych rozpuszczalnikach (dichlorometan, eter dietylowy, tetrahydrofuran, benzen, toluen, heksan, acetonitryl). Z drugiej strony podstawnik na atomie azotu może znajdować się w położeniu *cis* lub *trans* w odniesieniu do innych podstawników pierścienia heterocyklicznego w wyniku inwersji konfiguracji na atomie azotu. To z kolei prowadzi do konkurencyjnych stanów przejściowych w reakcjach katalizowanych kwasami Lewisa i zaburza selektywność reakcji.

## 2. ADDYCJA NUKLEOFILOWA DO PIERŚCIENIA AZYRYDYN

W kontekście reakcji asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn należy rozpatrzeć dwa podejścia (Schemat 4):

- enancjoselektywne otwieranie pierścienia *mezo*-azyrydyn,
- rozdział kinetyczny racemicznych azyrydyn.



Schemat 4. Enancjoselektywne otwieranie pierścienia *mezo*-azyrydyn (a) i rozdział kinetyczny racemicznych azyrydyn (b)

Scheme 4. Enantioselective ring opening of *mezo*-aziridines (a) and kinetic resolution of racemic aziridines (b)

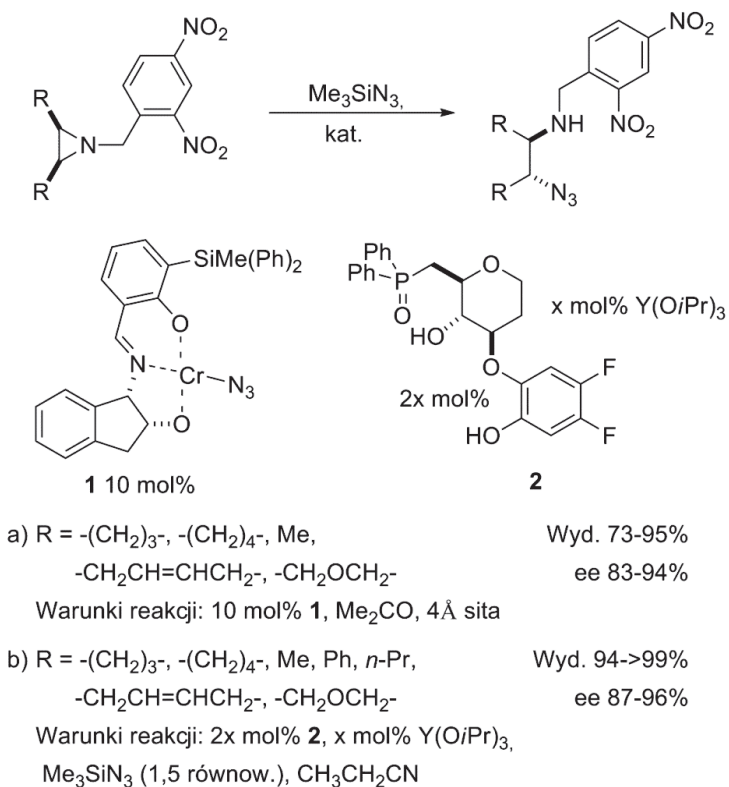
W pierwszym przypadku z prochiralnego substratu w obecności odpowiedniego chiralnego katalizatora otrzymuje się enancjomerycznie wzbogacony produkt z dwoma centrami stereogenicznymi (Schemat 4a). Rozdział kinetyczny polega na wykorzystaniu różnic w szybkości reakcji enancjomerów w obecności chiralnego reagenta, np. katalizatora. W idealnym przypadku otrzymuje się po 50% enancjomerycznie czystych: nieprzereagowanego substratu i produktu reakcji. Proces ten jest opłacalny, gdy racemiczne substraty są łatwo dostępne, a katalizatory tanie, lub też pożądanego chiralnego związku nie można efektywnie otrzymać inną metodą.

2.1. ENANCJOSELEKTYWNE OTWIERANIE PIERŚCIENIA *MEZO*-AZYRYDYN

Koncepcyjnie prosta reakcja katalitycznego enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn jest w rzeczywistości jednak dużym wyzwaniem badawczym. Świadczą o tym nieliczne doniesienia literaturowe, gdzie z reguły przedstawiane są reakcje azyrydyn z siliowanymi nukleofilami [26, 27].

2.1.1. Reakcje *mezo*-azyrydyn z  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$ 

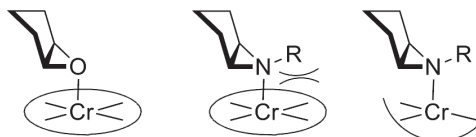
Jako pierwszą reakcję enancjoselektywnego otwarcia pierścienia *mezo*-azyrydyn, przez  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$ , przy użyciu trójkleszczowego kompleksu Cr(III) z zasadą Schiffa opisał Jacobsen [28]. Reakcję tę prowadzono przez 48–100 godzin w temperaturze  $-30^\circ\text{C}$ , w acetonie, z dodatkiem sit molekularnych  $4\text{\AA}$  i 10 mol% chiralnego kompleksu chromu **1**, otrzymując produkty otwarcia pierścienia z wydajnością 73–95% i nadmiarem enancjomerycznym rzędu 83–94% (Schemat 5a).



Schemat 5. Enancjoselektywne otwarcie pierścienia *mezo*-azyrydyn katalizowane kompleksem **1** (a) i **2** (b)  
 Scheme 5. Enantioselective ring opening of *meso*-aziridines catalysed by complexes **1** (a) and **2** (b)



Ta reakcja może być katalizowana przez klasyczny kompleks  $[(\text{salen})\text{CrIII}]$ , ale nadmiary enancjomeryczne produktu nie przekraczają 14% ee. Zaletą zastosowanego przez Jacobsena niesymetrycznego kompleksu trójkleszczowego **1**, są mniejsze zawady steryczne, co ma kluczowe znaczenie w przypadku aktywacji azyrydyn zawierających w przeciwieństwie do oksiranów dodatkowy podstawnik na atomie azotu (Rys. 2).



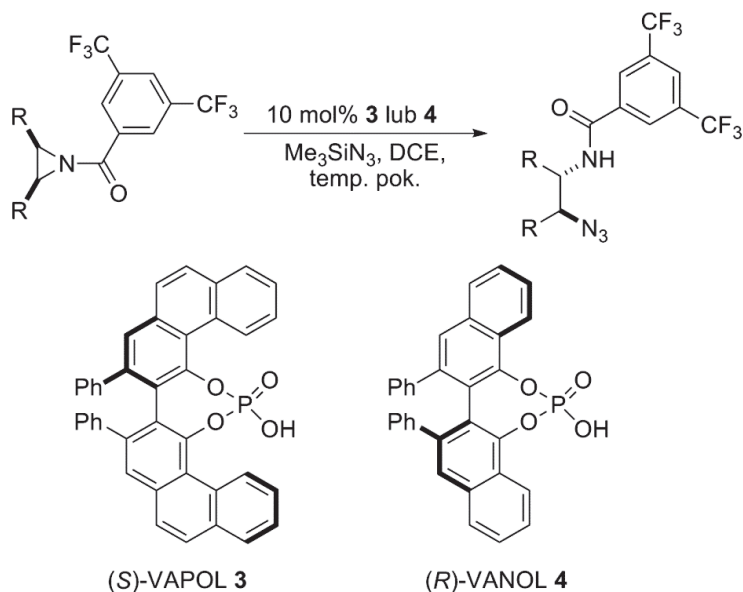
Rysunek 2. Schematyczna ilustracja zalet trójkleszczowych ligandów w aktywacji azyrydyn  
Figure 2. Schematic illustration of the advantage of tridentate ligands for the activation of aziridines

Podstawnik na atomie azotu ma duży wpływ na wydajność i enancjoselektywność tej reakcji. Dowiedzono eksperymentalnie, że azyrydyny aktywowane grupą sulfonylową są niereaktywne, natomiast azyrydyny z grupami acylowymi prowadzą do racemicznych produktów. Podstawnikiem zapewniającym najlepsze rezultaty okazała się grupa 2,4-dinitrobenzylowa.

Kolejną pracę dotyczącą enancjoselektywnego otwierania pierścienia azyrydyn przedstawił zespół Shibasaki (Schemat 5b) [29]. Shibasaki zastosował kompleks itru z funkcjonalizowaną pochodną **2**. W tej samej reakcji prowadzonej w temperaturze 0–40°C w propanonitrylu w czasie 18–48 godzin, w obecności 1–10 mol% katalizatora, stopień indukcji asymetrycznej wynosił 83–96%. Produkty otwarcia pierścienia *mezo*-azyrydyn izolowano z wydajnością 93–>99%. Stwierdzono, że enancjoselektywność reakcji wzrasta, gdy podstawnikiem na atomie azotu jest grupa 3,5-dinitrobenzoilowa. Autorzy tej procedury przedstawili też praktyczne zastosowanie opracowanej reakcji w syntezie Tamiflu [19] (Schemat 1), aktywnego składnika leków przeciw grypowych.

Antilla ze współpracownikami zastosowali chiralne kwasy Brønsteda ((*S*)-VAPOL **3** i (*R*)-VANOL **4** jako katalizatory reakcji otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  (Schemat 6) [30].

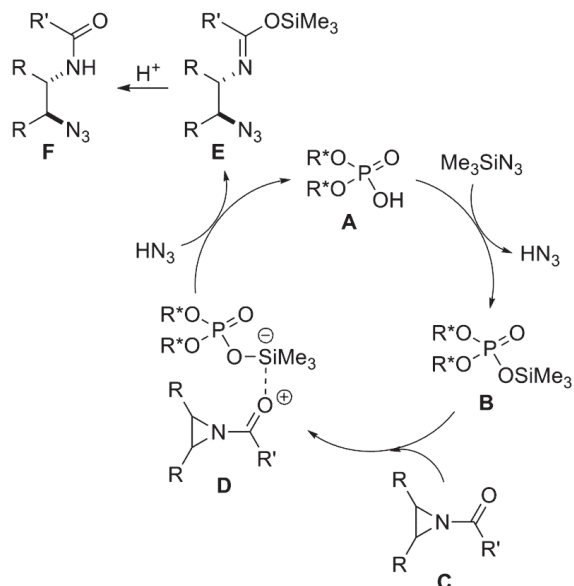
Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w czasie 21–91 godzin w obecności 10 mol% katalizatora, stosując jako rozpuszczalnik 1,2-dichloroetan (DCE). Produkty izolowano z wydajnościami 49–97% i nadmiarami enancjomerycznymi rzędu 70–95%. Grupa 3,5-bis(trifluorometylo)benzoilowa jako podstawnik na atomie azotu znacząco wpływała na wzrost enancjoselektywności tej reakcji.



R	Kat.	Wyd. [%]	ee [%]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	3	64	91
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	3	97	95
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	4	90	94
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	68	84
-CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> -	3	84	92
-CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> -	4	55	91
-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	3	49	87
Me	3	88	86
Ph	3	95	83

Schemat 6. Kwasy Brønsteda **3** i **4** jako katalizatory enantjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn  
 Scheme 6. Brønsted acids **3** and **4** as catalysts of enantioselective *mezo*-aziridines ring opening

Na podstawie wcześniejszych i przeprowadzonych przez siebie badań, Antilla zaproponował mechanizm reakcji. Kluczową rolę w tym mechanizmie pełni grupa trimetylosililowa, niezbędna przy tworzeniu produktu otwarcia pierścienia azyrydyny. W pierwszym etapie chiralny diester **A** reaguje z Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub>, tworząc związek **B**. Następnie chiralny silan **B** aktywuje azyrydynę **C** przez utworzenie wiązania koordynacyjnego pomiędzy atomem krzemu i atomem tlenu grupy karbonylowej pochodzącej z podstawnika na atomie azotu. Tworzy się nietrwały kompleks **D**, który reaguje z otrzymanym w pierwszym etapie kwasem azotowodorowym, co prowadzi do odtworzenia chiralnego kwasu Brønsteda **A**. Utworzona imina **E** ulega rozkładowi do produktu otwarcia azyrydyny **F** na żelu krzemionkowym w czasie chromatograficznego oczyszczania surowej mieszaniny (Schemat 7).

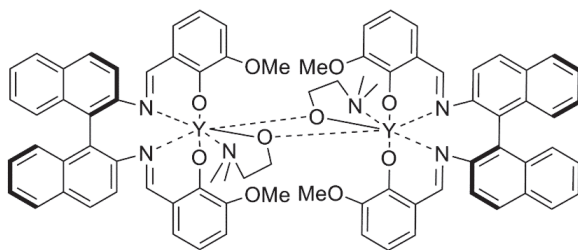
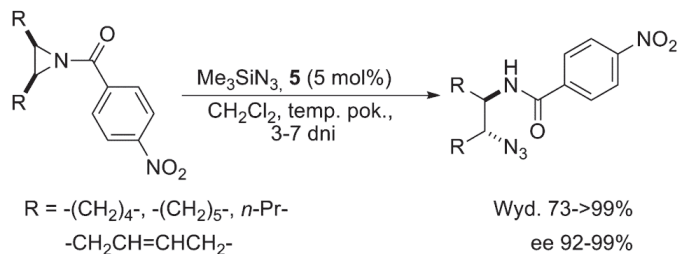


Schemat 7. Proponowany mechanizm reakcji otwarcia pierścienia azyrydyny katalizowanej kwasem Brønsteda

Scheme 7. Proposed mechanism of ring opening reaction of aziridine catalysed by Brønsted acid

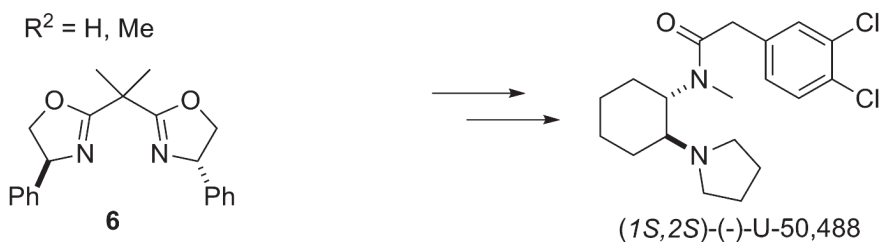
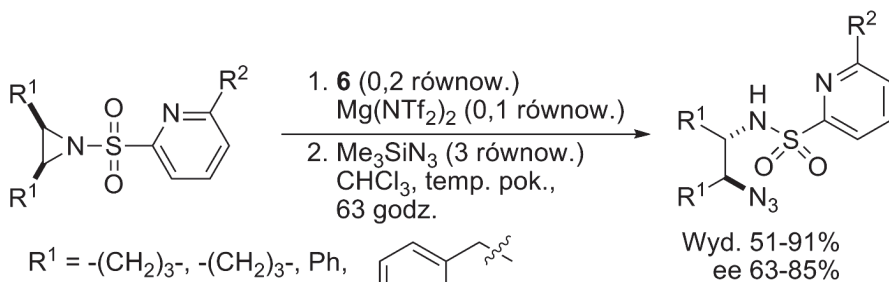
Ten katalizator i mechanizm reakcji zostały ostatnio zakwestionowane przez Della Sałę, który prowadził szczegółowe badania nad katalizowanymi przez VAPOL [31] reakcjami otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez silylowane odczynniki nukleofilowe ( $Me_3SiN_3$ ,  $Me_3SiSbN$ ,  $Me_3SiSMe$ ,  $Me_3SiNCS$ ,  $Me_3SiSePh/PhSeH$ ). Udowodnił, że w rzeczywistości układem katalitycznym była mieszanina soli fosforanowych magnezu i wapnia – pochodząca z zanieczyszczeń VAPOLu.

Parquette i RajanBabu zaproponowali nowy efektywny układ katalityczny dla reakcji otwierania pierścienia *mezo*-*N*-(*p*-nitrobenzoilo)azyrydyn przez  $Me_3SiN_3$  – dimeryczne kompleksy zasad Schiffa z itrem [32]. Najlepsze rezultaty otrzymano z kompleksem **5**, izolując produkty z wydajnościami od 47 do ponad 99% i nadmiarami enancjomerycznymi 90–99% (Schemat 8). Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej w obecności 5 mol% katalizatora w  $CH_2Cl_2$  przez 3–7 dni.

**5**

Schemat 8. Katalizowane **5** reakcje enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$

Scheme 8. Catalysed by **5** enantioselective ring opening reactions of *meso*-aziridines by  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$



Schemat 9. Katalizowane **6** reakcje enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$

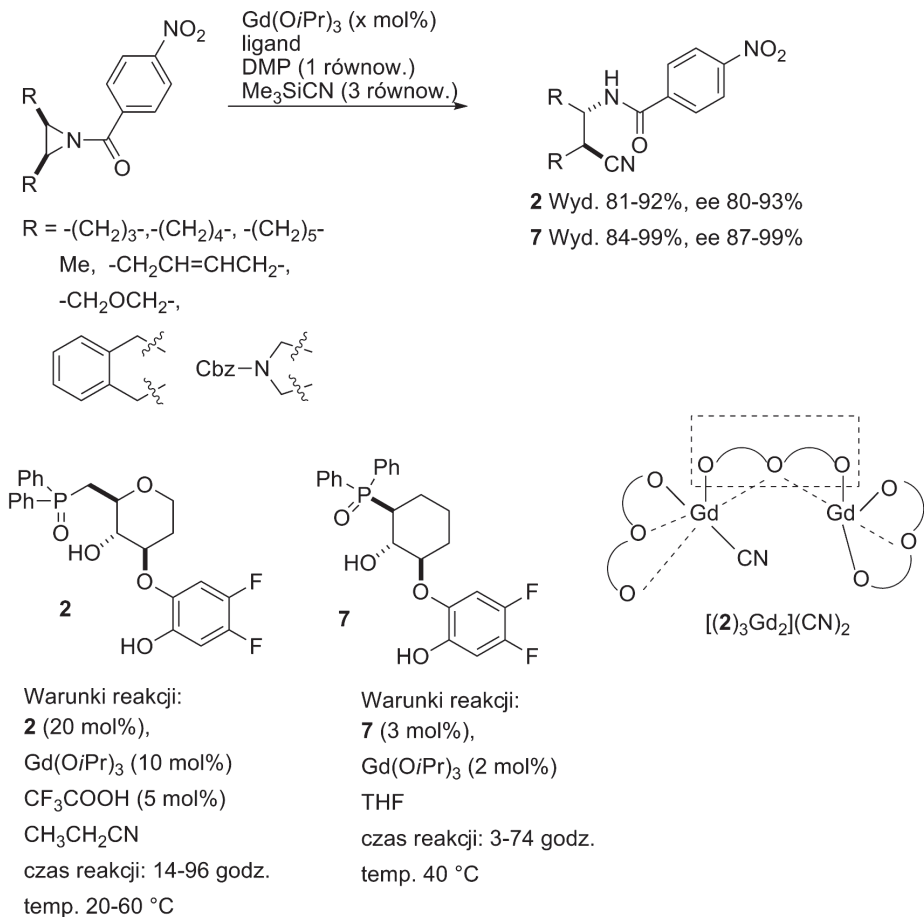
Scheme 9. Catalysed by bisoxazolidine **6** enantioselective ring opening reactions of *meso*-aziridines by  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$

Grupa badawcza Nakamury wykorzystała bifunkcyjne koordynujące grupy heteroarylosulfonylowe, których konformacja i reaktywność może być kontrolowana przez chelatujące chiralne kwasy Lewisa lub organokatalizatory [33]. Najlepsze rezultaty zaobserwowano w przypadku prostej bis(oksazolidyny) **6** (0,2 równoważnika) i  $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$  (0,1 równoważnika) stosując nadmiar azydku trimeetylosililu (Schemat 9). Produkty otwarcia pierścienia azyrydyn otrzymywano z wydajnościami 51–91% i nadmiarami enancjomerycznymi 64–85%. W przypadku pochodnej 6-metylo-pirydyno-2-sulfonyloazyrydyny produkt powstawał z wydajnością 63% i nadmiarem enancjomerycznym 85%, ale już po jednokrotnej krystalizacji z toluenu, wartość ee wzrastała do 99%. Zaprezentowano również użyteczność tej metody w syntezie enancjomerycznie czystego (1*S*,2*S*)-(–)-U-50,488, który jest selektywnym agonistą opioidowym.

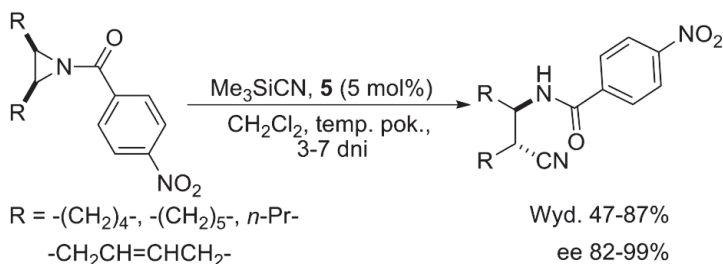
### 2.1.2. Reakcje *mezo*-azyrydyn z $\text{Me}_3\text{SiCN}$

W 2005 roku zespół Shibasaki opublikował pierwszą pracę dotyczącą enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  i wykazał użyteczność tej reakcji w syntezie chiralnych  $\beta$ -aminokwasów [34]. Najlepsze rezultaty otrzymano prowadząc reakcję z 3 równoważnikami  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  w obecności 20 mol% kompleksu **2** z gadolinem, jako dodatek stosując jeden równoważnik 2,6-dimetylofenolu (DMP) i 5 mol% kwasu trifluorooctowego. W zależności od struktury *mezo-p*-nitrobenzoiloazyrydyny reakcje prowadzono w temperaturze od 20 do 60°C w czasie 20–96 godzin, otrzymując produkty z wydajnościami rzędu 81–98% i nadmiarami enancjomerycznymi 80–91% (Schemat 10).

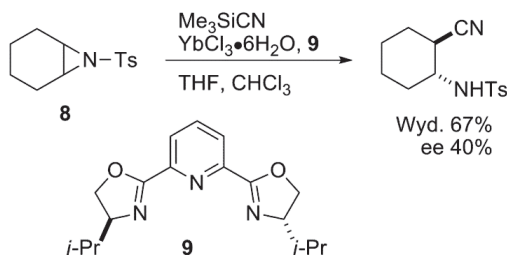
Formalne usunięcie grupy metylenowej i zastąpienie atomu tlenu przez węgiel w pierścieniu heterocyklicznym z liganda **2** daje pochodną **7** równie łatwo kompleksującą gadolin [35–36]. Otwieranie azyrydyn katalizowane przez kompleks **7** z gadolinem daje produkty z wyższymi wydajnościami rzędu 83–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 95–99% przy zastosowaniu mniejszych ilości katalizatora. Reakcje przeprowadzano w tetrahydrofuranie w temperaturze 40°C w czasie 13–28 godzin.

Schemat 10. Enancjoselektywne otwieranie pierścienia *mezo*-azyrydyn przez  $\text{Me}_3\text{SiCN}$ Scheme 10. Enantioselective ring opening of *mezo*-aziridine by  $\text{Me}_3\text{SiCN}$ 

Parquette i RajanBabu przedstawili reakcje desymetryzacji pierścienia *mezo*-azyrydyn za pomocą  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  w obecności **5** [32]. Reakcje były prowadzone w obecności 5 mol% **5** w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni. Produkty addycji  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  izolowano z niższymi wydajnościami (47–87%), niż produkty powstałe w wyniku addycji  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$ , a nadmiary enancjomeryczne wynosiły 82–99% (Schemat 11).

Schemat 11. Katalizowana **5** enancjoselektywna addycja  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  do pierścienia *mezo*-azyrydynScheme 11. Catalysed by **5** enantioselective addition of  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  to *meso*-aziridines

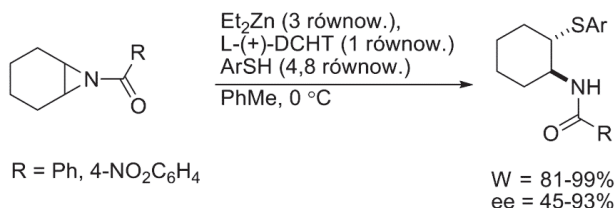
Zespół Tannera pokazał, że tosylowana azyrydyna **8** może być enancjoselektywnie desymetryzowana przez  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  w obecności chiralnego liganda **9** (Schemat 12) [37]. Reakcję prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników THF-chloroform w temperaturze wrzenia. Produkt wyizolowano z wydajnością 67%, ale zaledwie z 40%-owym nadmiarem enancjomerycznym.

Schemat 12. Katalizowana **9** enancjoselektywna addycja  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  do pierścienia azyrydyny **8**Scheme 12. Catalysed by **9** enantioselective addition of  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  to aziridine **8**

### 2.1.3. Reakcje *mezo*-azyrydyn z nukleofilami siarkowymi

Tiole i tiolany należą do grupy miękkich nukleofilów i nie ulegają reakcji addycji do grupy karbonylowej, preferują natomiast atak na nasycone atomy węgla ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ). Ta właściwość tioli stanowi o ich użyteczności w reakcjach otwierania pierścienia azyrydyn.

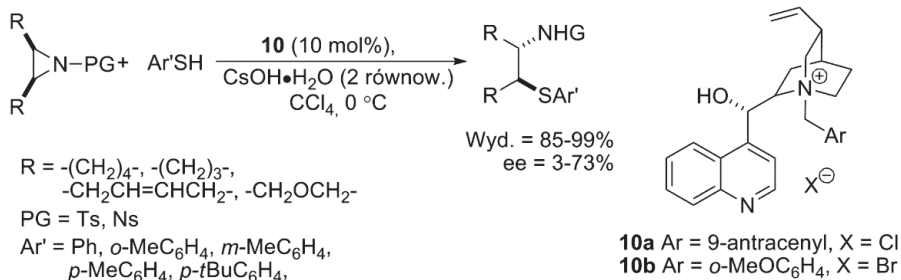
W ostatnim dwudziestolecu ukazało się kilka prac dotyczących asymetrycznego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez tiole. Efektywnymi katalizatorami reakcji desymetryzacji *mezo*-*N*-acyloazyrydyn przez tiole aromatyczne są kompleksy dietylocynku z L-(+)-winianami dialkylu [38, 39]. Najlepsze rezultaty uzyskano stosując L-winian dicykloheksylu (DCHT) i prowadząc reakcje w toluenie w ciągu 14–24 godzin w temperaturze 0°C. Produkty otrzymano z wydajnościami 81–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 45–93% (Schemat 13). Reakcje z tiolami alifatycznymi prowadziły z kolei do racemicznych produktów z niższymi wydajnościami 53–68%.



Schemat 13. Asymetryczne otwieranie pierścienia *meso*-*N*-acyloazyrydyn przez tiole aromatyczne katalizowane kompleksem dietylocynku z *L*-(+)-winianem dicykloheksylu

Scheme 13. Asymmetric ring opening of *meso*-*N*-acylaziridines by aromatic thiols catalysed by zinc – dicyclohexyltartrate complex

W przeciwieństwie do wcześniej opisanych reakcji, otwieranie azyrydyn przez tiole nie wymaga obecności kwasu Lewisa. Katalizatorami asymetrycznego otwierania pierścienia *meso*-*N*-sulfonyloazyrydyn przez tiole aromatyczne mogą być czwartorzędowe sole amoniowe cynchonidyny **10** [40]. Reakcje tego typu zachodzą w temperaturze 0°C w tetrachlorku węgla w obecności uwodnionego wodorotlenku cezu (2 równoważniki) w ciągu 11–96 godzin, prowadząc do produktów z wydajnościami 85–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 3–73% (Schemat 14).

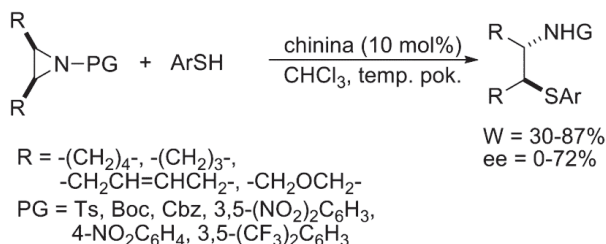


Schemat 14. Desymetryzacja *meso*-*N*-sulfonyloazyrydyn przez tiole aromatyczne katalizowana czwartorzędowymi solami alkaloidów **10**

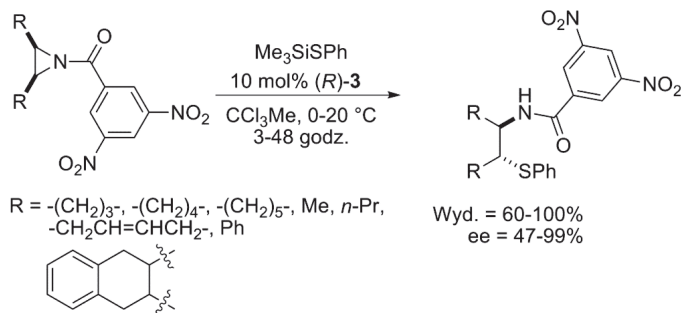
Scheme 14. Desymmetrization of *meso*-*N*-sulphonylaziridines by aromatic thiols catalysed by alkaloids quaternary salts **10**

Także chinina jest dość dobrym katalizatorem asymetrycznego otwierania pierścienia różnych *meso*-azyrydyn przez tiole aromatyczne [41]. Reakcje prowadzono zazwyczaj w chloroformie w temperaturze pokojowej w obecności 10 mol% katalizatora, w atmosferze gazu obojętnego (Schemat 15). Wadą tej reakcji jest jej nieprzewidywalność, gdyż otrzymuje się aminosulfidy wprawdzie z dobrymi wydajnościami 30-87%, ale nadmiarami enancjomerycznymi wahającymi się od 0 do 72%. Najlepsze rezultaty uzyskano, gdy substratami były *N*-tosyloazyrydyny.

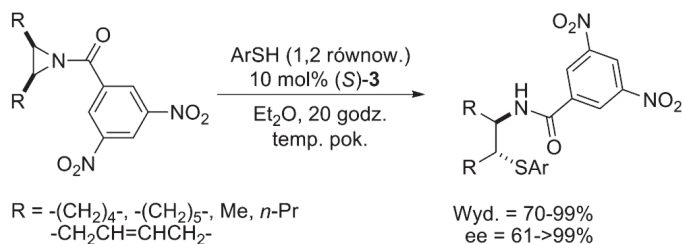


Schemat 15. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez tiole aromatyczne w obecności chininyScheme 15. Desymmetrization of *mezo*-aziridines by aromatic thiols in the presence of quinine

W 2009 roku na łamach *Organic Letters* wywiązała się ciekawa dyskusja dotycząca desymetryzacji *N*-acylowanych azyrydyn przez tiole aromatyczne bądź ich trimetylosililowane odpowiedniki w obecności katalitycznych ilości VAPOLu. Grupa badawcza Della Sala prowadziła reakcje *mezo*-azyrydyn z trimetylosililotiofenolem w 1,1,1-trichloroetanie w zakresie temperatur 0–20°C, w obecności 10 mol% katalizatora (Schemat 16) [42]. Izolowano aminosulfidy z wydajnościami 60–100% i nadmiarami enancjomerycznymi 47–99%. Della Sala, powołując się na wcześniejszą pracę Antilli [12], postulował, że w cyklu katalitycznym obecność nukleofila sililowanego jest niezbędna.

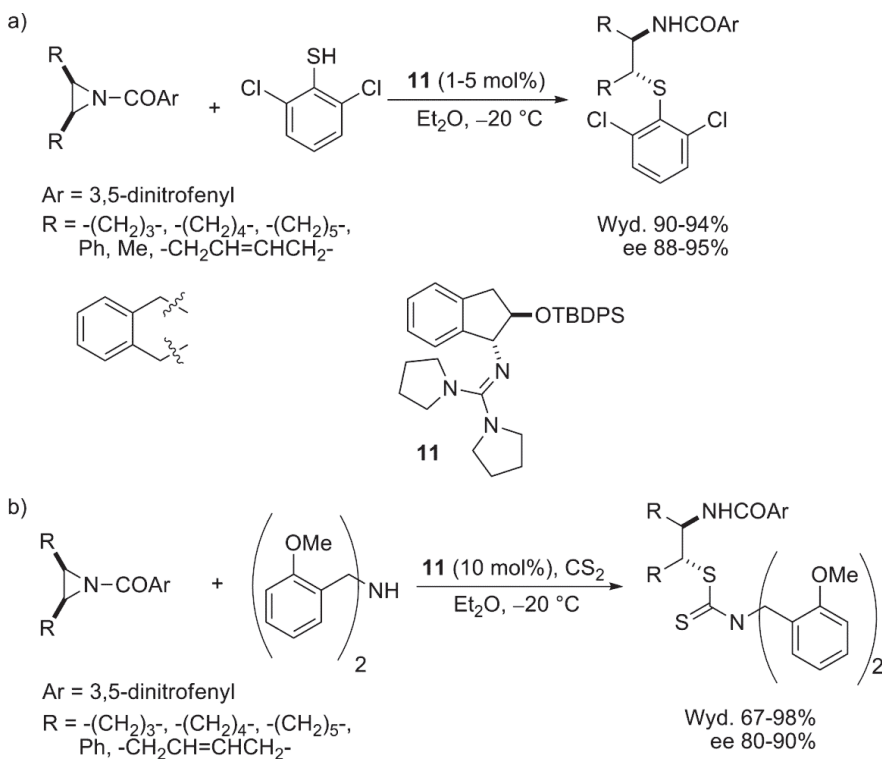
Schemat 16. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez Me<sub>3</sub>SiSPh w obecności (R)-VAPOLuScheme 16. Desymmetrization of *mezo*-aziridines by Me<sub>3</sub>SiSPh in the presence of (R)-VAPOL 3

Zespół Antilli udowodnił natomiast, że desymetryzacja *mezo*-azyrydyn w obecności (S)-VAPOLu z użyciem wolnych tioli aromatycznych zachodzi z równie dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi [43]. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej w eterze dietylowym w czasie 20 godzin, stosując 10 mol % katalizatora. Produkty reakcji izolowano z wydajnościami 70–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 61–>99% (Schemat 17). Natomiast wykorzystanie tioli alifatycznych spowodowało znaczny spadek wydajności i enancjoselektywności reakcji.



Schemat 17. Desymetryzacja *meso*-azyrydyn przez tiole aromatyczne w obecności (S)-VAPOLu  
 Scheme 17. Desymmetrization of *meso*-aziridines by aromatic thiols in the presence of (S)-VAPOL

Chiralne pochodne aminoindanolu zawierające szkielet guanidyny są efektywnymi katalizatorami reakcji otwierania pierścienia *meso*-azyrydyn przez nukleofile siarkowe [44]. Zespół badawczy Huang'a i Tana przedstawił dwa typy reakcji desymetryzacji *N*-(3,5-dinitrobenzoylo)azyrydyn katalizowanych przez **11**. Pierwszy wariant tej reakcji wykorzystywał standardowo tiole aromatyczne (Schemat 18a). Reakcje prowadzono w obecności 1–5 mol% katalizatora w eterze dietylowym w temperaturze  $-20^\circ\text{C}$ . Aminosulfidy izolowano z wydajnościami 90–94% i nadmiarami enancjomerycznymi 88–95%.



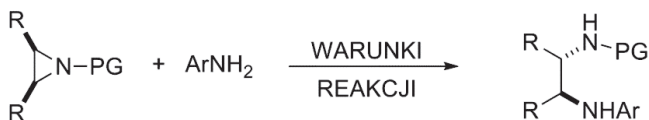
Schemat 18. Desymetryzacja *meso*-azyrydyn przez nukleofile siarkowe w obecności **11**  
 Scheme 18. Desymmetrization of *meso*-aziridines by sulphur nucleophiles in the presence of **11**

Drugi, innowacyjny wariant zakładał wykorzystanie aminy i disiarczku węgla, które w wyniku reakcji z azyrydynami utworzyły chiralne aminoditiokarbaminiany (prekursory kwasów  $\beta$ -aminosulfoniowych) (Schemat 18b). Reakcje prowadzono w obecności 10 mol% katalizatora. Produkty izolowano z wydajnościami 67–98% i nadmiarami enancjomerycznymi 80–90%, które po krystalizacji wzrastały do 90–98%.

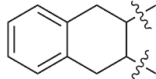
#### 2.1.4. Reakcje *mezo*-azyrydyn z aminami aromatycznymi (anilinami) katalizowane pochodnymi BINOLu

Badania nad reakcją asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn przez aminy aromatyczne były prowadzone głównie przez zespół Kobayashiego. Reakcje te katalizowane były przez kompleksy takich metali jak: niob(V) [45], tytan(IV) [46], cyrkon(IV) [47] z chiralnymi ligandami bazującymi na (*R*)-BINOLu. Dla tego typu reakcji zaprojektowane zostały też odpowiednie grupy ochronne zabezpieczające atom azotu w pierścieniu azyrydyny. Historycznie pierwsze reakcje desymetryzacji *mezo*-azyrydyn przez aniliny katalizowane były przez kompleksy niobu z czterokleszczowymi pochodnymi binaftolu **12** [45]. Reakcje prowadzone były w toluenie w temperaturze 5°C, w obecności sit molekularnych 3Å. Produkty otwarcia pierścienia otrzymywano z wydajnościami 55–95% i nadmiarami enancjomerycznymi 47–84%, które jednakże już po jednokrotnej krystalizacji wzrastały nawet do >99% (Schemat 19a). Autorzy tej metody wykazali znaczący wpływ podstawnika na atomie azotu na efektywność reakcji i stwierdzili, że najwyższe wydajności i nadmiary enancjomeryczne otrzymuje się w przypadku zastosowania grupy 2-metoksyfenylowej. Przebadano również wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym anilin. Stwierdzono, że podstawniki w położeniu *orto*, a także grupy elektronodonorowe obniżają wydajność i enancjoselektywność reakcji. Z kolei atom halogenu w położeniu *meta* i *para* oraz grupy elektroakceptorowe znacząco wpływają na wzrost wydajności i nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych produktów.

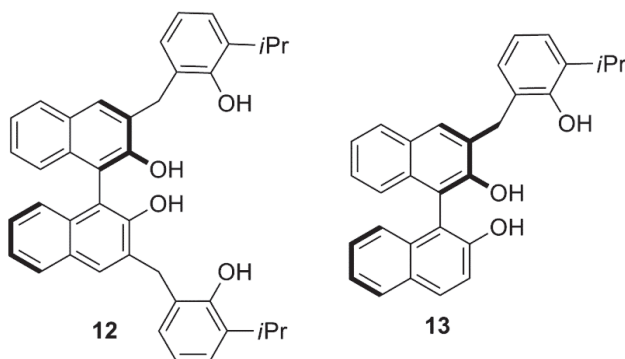
Modyfikacja struktury liganda (**13**) na taki, który tworzy trójkleszczowe kompleksy z tytanem(IV) [46] spowodowała wzrost wydajności izolowanych produktów do 42–88% i enancjoselektywności reakcji (nadmiary enancjomeryczne rzędu 73–93%). Co ciekawe, najlepsze rezultaty zaobserwowano, kiedy do układu reakcyjnego została dodana woda (w stosunku do  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4 - 2:1$ ), a następnie bezwodny  $\text{MgSO}_4$ . Reakcje prowadzono w toluenie stosując katalityczne ilości kompleksu tytanu z **13** (2–10 mol%), w ciągu 40 godzin w temperaturze  $-10^\circ\text{C}$ , z różnymi aminami aromatycznymi (Schemat 19b).



R =  $-(\text{CH}_2)_4^-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3^-$ , Me, *i*Pr, Et,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Boc})\text{CH}_2^-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2^-$ ,



Ar = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>,  
 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>,  
 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>,  
 3-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 3,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>-</sup>, 3-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>,  
 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>-</sup>, 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>-</sup>,  
 PG = 2-metoksyfenyl (a i b), benzhydryl (c)



#### WARUNKI REAKCJI:

- a) **12** (5,5 mol%), Nb(*Oi*Pr)<sub>5</sub> (5 mol%), MS Å, 5 °C, PhMe,  
 Wyd. = 55-95%, ee = 47-84%,  
 b) **13**/Ti(*Oi*Pr)<sub>4</sub> (2-10 mol%), PhMe, -10 °C, H<sub>2</sub>O (4-20 mol%), MgSO<sub>4</sub>,  
 Wyd. = 42-88%, ee = 73-93%  
 c) **13** (11 mol%), Zr(*Oi*Bu)<sub>4</sub> (10 mol%), PhMe, 0 °C, 48 h, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>OH (50 mol%),  
 Wyd. = 51-100%, ee = 65-93%

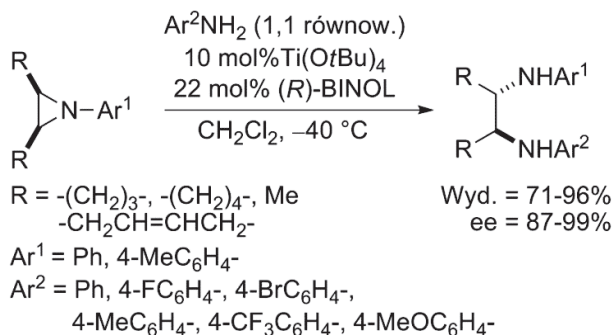
Schemat 19. Katalizowana kompleksami pochodnych BINOLu **12** i **13** desymetryzacja pierścienia *mezo*-azyrydyn przez aminy aromatyczne

Scheme 19. Catalysed by BINOL derivatives of Nb-, Ti- and Zr-complexes desymetrization of *meso*-aziridines by aromatic amines

Kompleksy cyrkonu(IV) z trójkleszczową pochodną BINOLu – **13** doskonale sprawdziły się w roli katalizatora asymetrycznego otwierania pierścienia pochodnych *N*-benzhydryloazyrydyn [47]. Standardowo reakcje prowadzono w toluenie z dodatkiem *n*-pentanolu (50 mol%) w temperaturze 0°C w czasie 48 godzin. Produkty desymetryzacji pierścienia izolowano z wydajnościami 51–100% i nadmiarami enancjomerycznymi 65–93% (Schemat 19c). Stwierdzono też, że aminy

zawierające podstawniki elektronoakceptorowe, takie jak: halogen, grupa nitrowa, nitylowa czy trifluorometylowa, wpływają na wzrost nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych produktów.

W laboratorium Schneidera uproszczono procedurę desymetryzacji nieaktywowanych *mezo*-azyrydyn przez aminy aromatyczne przez wykorzystanie chiralnego katalizatora generowanego *in situ* z łatwo dostępnych i tanich związków tytanu i (*R*)-BINOLU [48]. Reakcje prowadzono w chlorku metylenu w temperaturze  $-40^{\circ}\text{C}$ . Produkty otrzymywano z wydajnościami 71–96% i nadmiarami enancjomerycznymi 87–99% (Schemat 20).

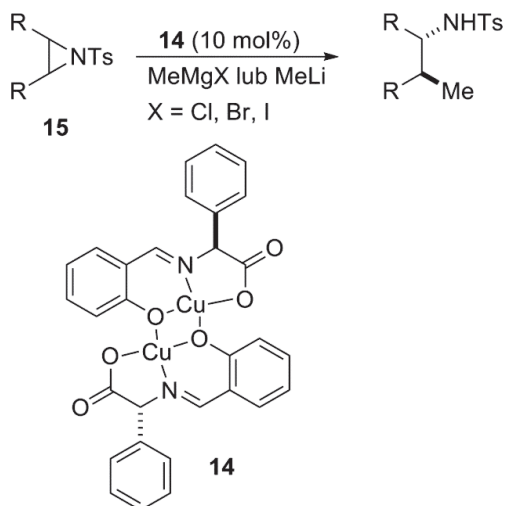


Schemat 20. Desymetryzacja pierścienia *mezo*-azyrydyn przez aminy aromatyczne katalizowana kompleksami tytanu z (*R*)-BINOLEM

Scheme 20. Desymmetrization of *mezo*-aziridines by aromatic amines catalysed by (*R*)-BINOL – Ti complex

### 2.1.5. Reakcje *mezo*-azyrydyn z nukleofilami węglowymi

Pierścień *mezo*-azyrydyn można też desymetryzować przy użyciu różnych nukleofilów węglowych, takich jak związki metaloorganiczne lub jony enolanowe. Grupa badawcza Müllera wykorzystwała chiralne kompleksy miedzi jako katalizatory w reakcjach otwierania pierścienia *N*-tosyloazyrydyn przez  $\text{MeMgX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) [49] lub  $\text{MeLi}$  [49, 50]. W reakcji z azyrydyną **15a** najefektywniejszym okazał się kompleks miedzi(II) z pochodną *L*-fenyloglicyny (**14**) (10 mol%), którego zastosowanie prowadziło do produktów z wydajnościami 20–89% i nadmiarami enancjomerycznymi 20–83% (Schemat 21). Jako rozpuszczalniki stosowano etery (THF,  $\text{Et}_2\text{O}$  lub  $\text{Bu}_2\text{O}$ ), a czas reakcji wynosił 1–3 godziny. Użycie większej ilości katalizatora powodowało wzrost enancjoselektywności kosztem zmniejszenia wydajności reakcji (przy 2 mol% katalizatora wyd. = 97%, ee 4%, natomiast przy 30 mol% katalizatora wyd. = 52%, ee 91%). W przypadku *mezo*-*N*-tosyloazyrydyn **15b** i **15c** enancjoselektywność reakcji znacznie spadała (ee 15–28%) przy średniej wydajności 68–70%, natomiast reakcja z azyrydyną **15d** w ogóle nie zachodziła.



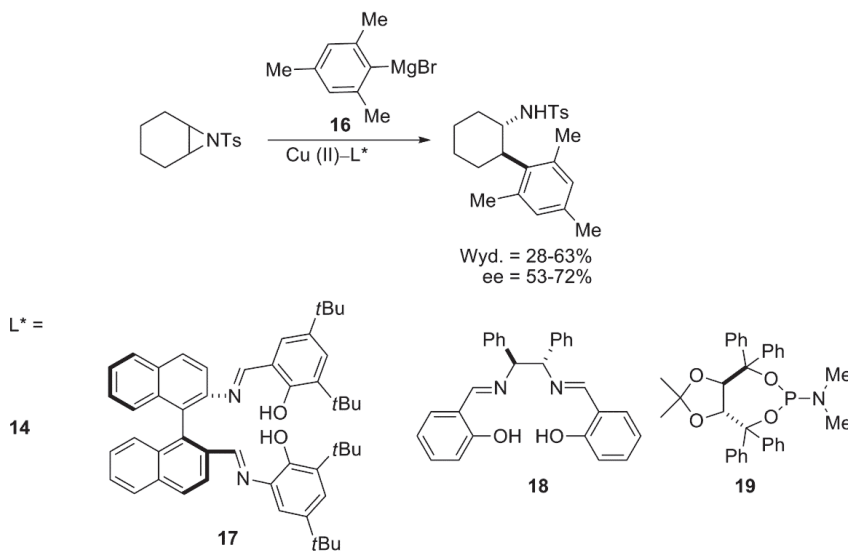
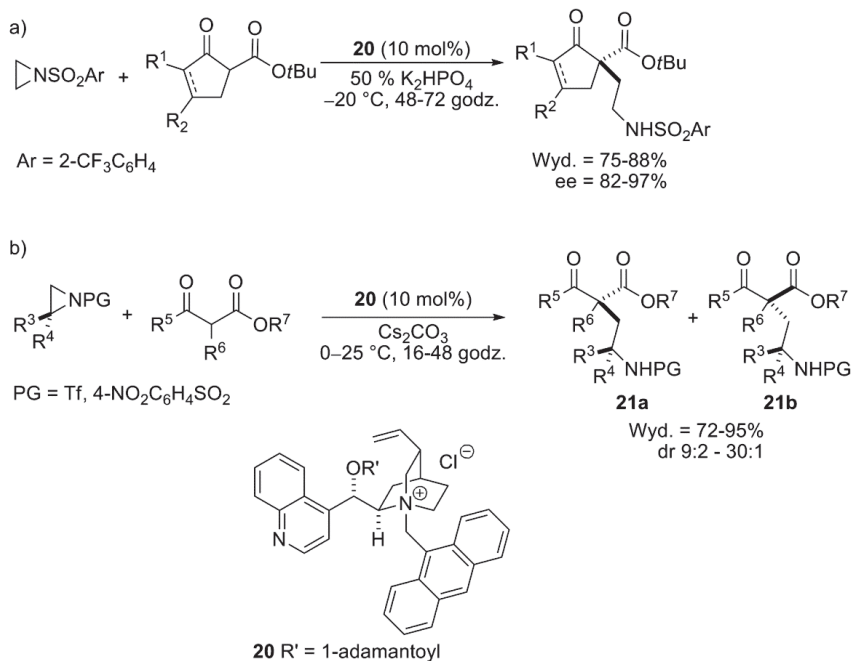
15	R	Związek metaloorganiczny	Wyd. (%)	ee (%)
<b>a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	MeMgX, MeLi	20–89	20–83
<b>b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	MeMgBr	70	15
<b>c</b>	-CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> -	MeMgBr	68	28
<b>d</b>	<i>n</i> -Pr	MeMgBr	0	—

Schemat 21. Katalizowana kompleksem miedzi **14** desymetryzacja pierścienia *N*-tosyloazyrydyny przez związki metaloorganiczne

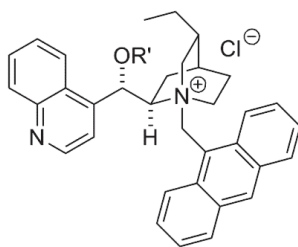
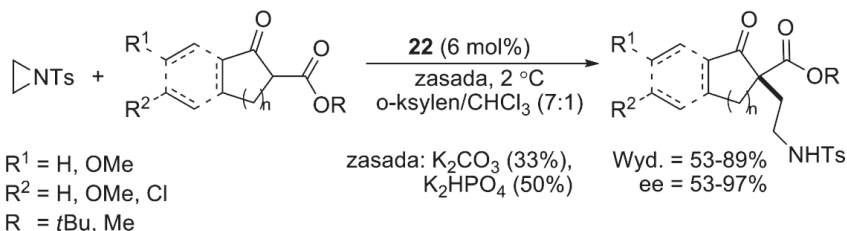
Scheme 21. Catalysed by complex of copper with **14** desymmetrization of *N*-tosylaziridines by organometallic compounds

Związki Grignarda otrzymywane z halogenków arylowych (np. PhMgBr) prowadziły do produktów racemicznych. Jedynie w przypadku MesMgBr przy wykorzystaniu wybranych chiralnych kompleksów miedzi(II) z ligandami **14**, **17**, **18** i **19** jako katalizatorów reakcji, nadmiary enancjomeryczne produktów mieściły się w granicach 53–72% (Schemat 22) [51].

Niedawno Dixon ze współpracownikami przedstawili enancjo- i diastereoselektywną metodę alkilowania  $\beta$ -ketoestrów przy użyciu *N*-sulfonyloazyrydyn [52]. Efektywnym katalizatorem tego typu przekształceń okazała się czwartorzędowa sól amoniowa **20**. Reakcje prowadzono w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  w mieszaninie rozpuszczalników toluen/chloroform (9:1) z dodatkiem wodnego roztworu zasady (50% K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) w ciągu 48–72 godzin. Produkty otrzymywano z wydajnościami 75–88% i nadmiarami enancjomerycznymi 82–97% (Schemat 23a). Diastereoselektywne reakcje otwierania pierścieni chiralnych azyrydyn przez aniony cyklicznych  $\beta$ -ketoestrów prowadzono w obecności 10 mol% **20** i Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> w temperaturze  $0$ – $25^{\circ}\text{C}$  w ciągu 16–48 godzin. W wyniku tych reakcji powstawały mieszaniny diastereoizomerów **21a** i **21b** w stosunkach 9:2 – 30:1 z sumarycznymi wydajnościami 72–95% (Schemat 23b).

Schemat 22. Katalizowana kompleksami miedzi(II) desymetryzacja *N*-tosyloazyrydyny przez **16**Scheme 22. Catalysed by copper(II) complexes desymmetrization of *N*-tosylaziridines by **16**Schemat 23. Katalizowane **20** enancjo- (a) i diastereoselektywne (b) reakcje otwierania pierścienia azyrydyny przez aniony  $\beta$ -ketoestrówScheme 23. Catalysed by **20** enantio- (a) and diastereoselective (b) aziridine ring opening reactions by  $\beta$ -ketoester anion

Grupa badawcza Jorgensena opracowała niezależnie analogiczną asymetryczną wersję reakcji otwierania pierścienia *mezo*-*N*-tosyloazyrydyn przez aniony cyklicznych  $\beta$ -ketoestrów [53]. Najlepsze rezultaty otrzymano z czwartorzędową solą amoniową **22**. Reakcje prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników *o*-ksylen/chloroform (7:1) w obecności wodnego roztworu zasady, którą mogła być  $K_2CO_3$ ,  $K_2HPO_4$  lub  $K_3PO_4$ . Produkty izolowano z wydajnościami 53–89% i nadmiarami enancjomerycznymi 53–97% (Schemat 24).



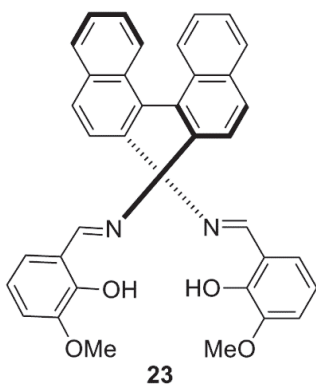
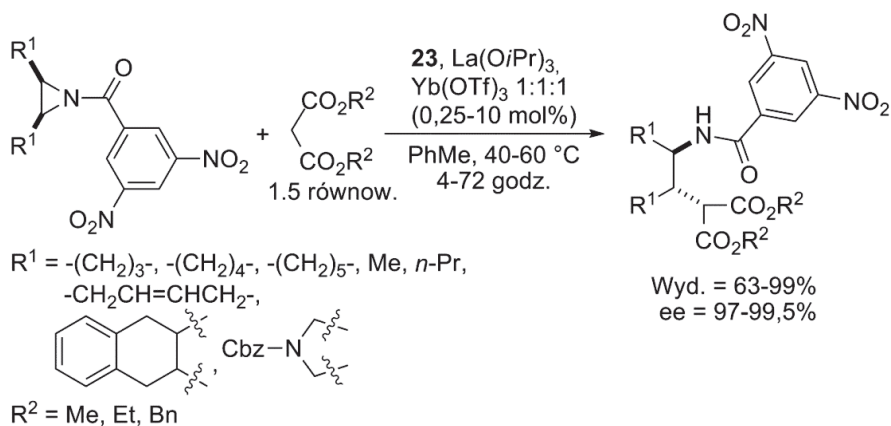
**22**  $R' = 1$ -adamantoyl

Schemat 24. Katalizowana **22** desymetryzacja pierścienia *N*-tosyloazyrydyny przez aniony cyklicznych  $\beta$ -ketoestrów

Scheme 24. Catalysed by **22** desymmetrization of *N*-tosylaziridines by cyclic  $\beta$ -ketoesters anions

W grupie badawczej Shibasakiiego opracowano efektywną metodę otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez estry malonowe. Katalizatorem tego przekształcenia był kompleks zasady Schiffa **23** z dwoma pierwiastkami ziem rzadkich – jeden z nich,  $La(OiPr)_3$  pełnił funkcję zasady Brønsteda, drugi  $Yb(OTf)_3$  – kwasu Lewisa [54]. Standardowo reakcje przeprowadzano w toluenie w temperaturze 40–60°C, w czasie 4–72 godzin, stosując w kilku przypadkach dodatek trietyloaminy (Schemat 25). Produkty otwarcia pierścienia azyrydyn izolowano z wydajnościami 63–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 97–99,5%.



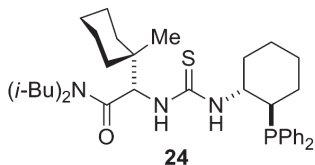
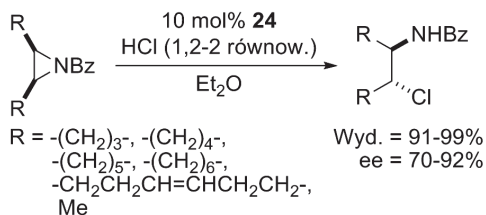


Schemat 25. Katalizowana kompleksami **23** z lantanowcami desymetryzacja pierścienia *N*-acyloazyrydyn przez aniony malonianów

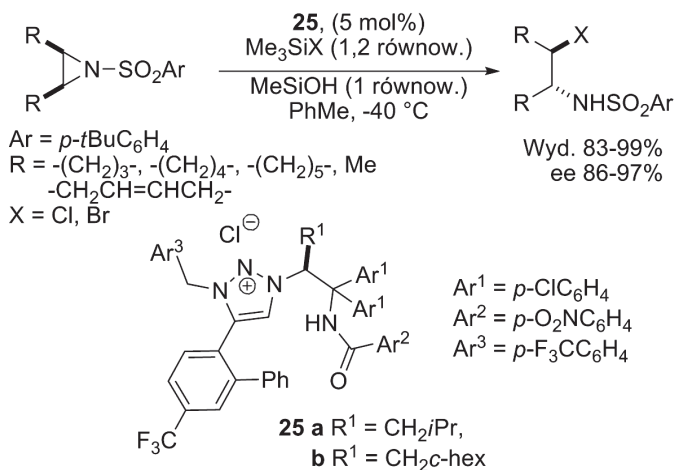
Scheme 25. Catalysed by lanthanide complexes of **23** desymmetrization of *N*-acylaziridines by malonate anions

### 2.1.6. Reakcje *mezo*-azyrydyn z halogenkami

Enancjoselektywne otwieranie pierścienia *mezo*-azyrydyn przez chlorowodór jest efektywnie katalizowane przez fosfotiomoczniki [55]. Reakcje prowadzono w eterze dietylowym w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$ , w obecności 10 mol % katalizatora **24** i 1,2-2 równoważnika HCl (roztwór 1M w  $\text{Et}_2\text{O}$ ) (Schemat 26). Produkty izolowano z wydajnościami 91–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 70–92%. W przypadku azyrydynowej pochodnej *cis*-stilbenu zaobserwowano tworzenie się diastereomerów *anti* i *syn*.

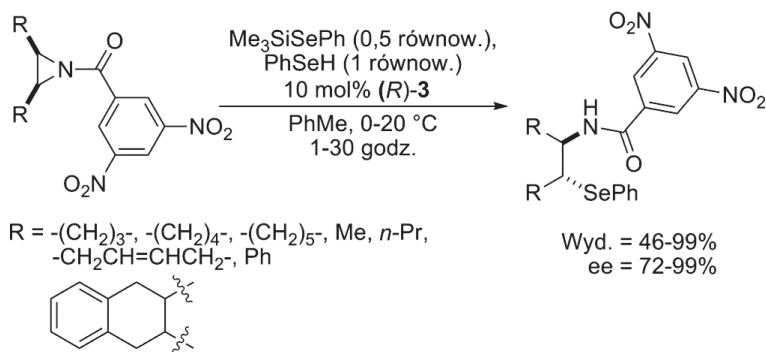
Schemat 26. Desymetryzacja pierścienia *mezo*-azyrydyn przez HCl w obecności **24**Scheme 26. Desymmetrization of *meso*-aziridines by HCl in the presence of **24**

Interesujący układ katalityczny – chiralne sole triazoliniowe **25** – dla reakcji otwierania pochodnych alifatycznych *mezo*-azyrydyn przez halogenki trimetylosililu zaproponował zespół Ooi [56]. Najlepsze rezultaty otrzymano dla reakcji prowadzonych w toluenie w temperaturze  $-40^\circ\text{C}$  z dodatkiem 1 równoważnika  $\text{Me}_3\text{SiOH}$ . Otrzymane halogenoaminy izolowano z wydajnościami 83–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 86–97%. (Schemat 27).

Schemat 27. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez  $\text{Me}_3\text{SiX}$  w obecności soli **25**Scheme 27. Desymmetrization of *meso*-aziridines by  $\text{Me}_3\text{SiX}$  in the presence of salt **25**

## 2.1.7. Inne nukleofile

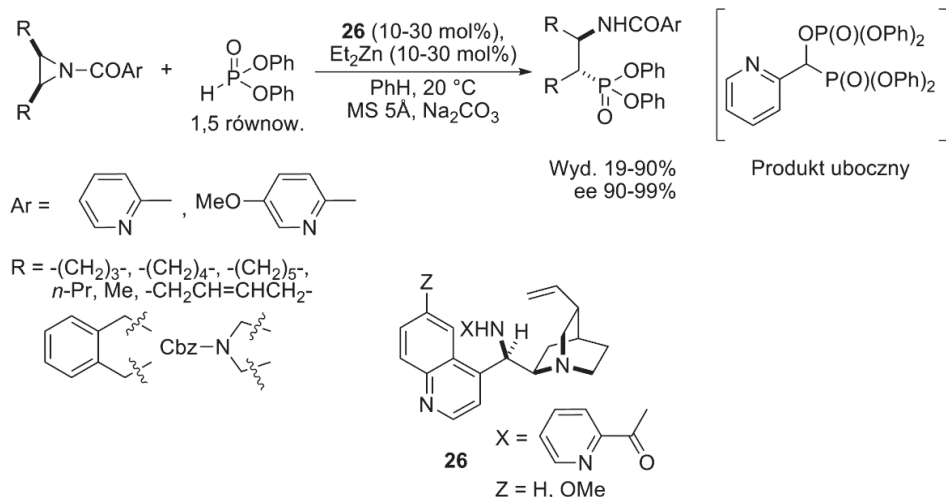
Zespół Della Sala przedstawił jedyną reakcję desymetryzacji pierścienia *mezo*-azyrydyn przez siliowane nukleofile selenowe katalizowaną przez VAPOL [57]. Najlepsze rezultaty osiągnięto dla nukleofila  $\text{Me}_3\text{SiSePh}$  (0,5 równoważnika) w obecności  $\text{PhSeH}$  (1 równoważnik). Standardowo reakcje prowadzono w toluenie w temperaturze 0-20°C w czasie 1–30 godzin. Produkty izolowano z wydajnościami 46–97% i nadmiarami enancjomerycznymi 72–99% (Schemat 28).



Schemat 28. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez  $\text{Me}_3\text{SiSePh}$  w obecności (*R*)-**3**

Scheme 28. Desymmetrization of *meso*-aziridines by  $\text{Me}_3\text{SiSePh}$  in the presence of (*R*)-**3**

Zespół Nakamury jako pierwszy przedstawił enancjoselektywną reakcję desymetryzacji *mezo*-azyrydyn przy użyciu nukleofili fosforowych [58]. Efektywnym katalizatorem tego przekształcenia były kompleksy amidów alkaloidów kory chinowca **26** z dietylocynkiem. Najlepsze rezultaty otrzymano, gdy zarówno azyrydyna, jak i katalizator zawierały podstawnik *N*-(2-pikolinoilowy). Reakcje standardowo prowadzono w benzenie w temperaturze pokojowej w obecności sit molekularnych i węgla sodu. Produkty otwarcia pierścienia izolowano z wydajnościami 19–90% i nadmiarami enancjomerycznymi 90–99% (Schemat 29). W przypadku najmniej reaktywnych azyrydyn obserwowano tworzenie się produktu ubocznego przegrupowania fosfo-Brooka.



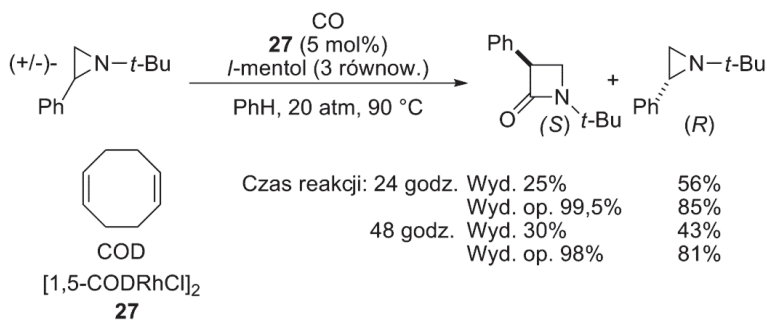
Schemat 29. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez nukleofile fosforowe w obecności kompleksów **26** z dietylocynkiem

Scheme 29. Desymmetrization of *meso*-aziridines by phosphorus nucleophiles in the presence of **26** diethylzinc complexes

## 2.2. ROZDZIAŁ KINETYCZNY RACEMICZNYCH AZYRYDYN

W kinetycznym rozdziale mieszaniny racemicznej wykorzystywana jest różnica szybkości reagowania enancjomerów w obecności chiralnego reagenta lub chiralnego katalizatora. Reakcję przerywa się, gdy jeden z izomerów ulegnie całkowitemu przekształceniu – stąd maksymalna wydajność procesu wynosi 50%. Innym sposobem kontroli przebiegu rozdziału jest stosowanie w reakcji 0,5 równoważnika chiralnego odczynnika.

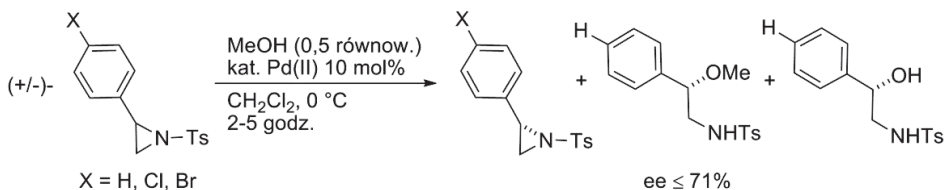
Pierwszą pracę, w której pojawia się wzmianka na temat kinetycznego rozdziału azyrydyn przedstawił zespół Alpera [59]. Przedmiotem badań była jednak reakcja ekspansji pierścienia heterocyklicznego – karbonylacji azyrydyn – katalizowana kompleksem rutenu(I) (**27**). Rozdział kinetyczny osiągnięto poprzez dodatek chiralnego odczynnika i np. dla *L*-mentolu otrzymano lepsze wyniki (Schemat 30) niż dla *D*-mentolu. Po reakcji prowadzonej w czasie 24 godzin wyizolowano  $\beta$ -laktam z wydajnością 25% i wydajnością optyczną 99,5%, natomiast nieprzereagowaną azyrydynę odzyskano z wydajnością 56% i wydajnością optyczną 85%. Gdy czas reakcji wydłużono do 48 godzin, zaobserwowano nieznaczny wzrost wydajności produktu do 30% i w każdym przypadku spadek wydajności optycznej odpowiednio do 43% (laktam) i 81% (azyrydyna).



Schemat 30. Rozdział kinetyczny racemicznej azyrydyny poprzez ekspansję pierścienia w obecności L-mentolu

Scheme 30. Kinetic resolution of racemic aziridine via ring-expansion in the presence of L-menthol

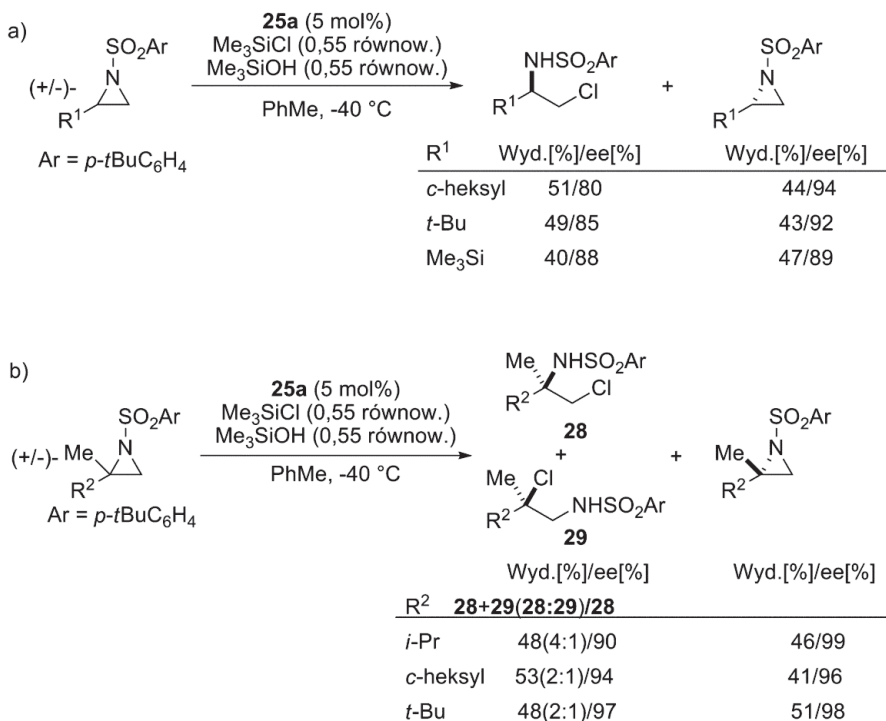
W 2002 roku zespół badawczy Yeunga przedstawił kompleksy palladu(II) z chiralnymi ligandami bisoksazolinowymi jako katalizatory kinetycznego rozdzielania tosyloowanych azyrydyn pochodnych styrenu [60]. Reakcje prowadzono w chlorku metylenu w temperaturze 0°C w czasie 2–5 godzin z dodatkiem 10 mol% katalizatora. Jako odczynnik nukleofilowy stosowany był metanol. Nadmiary enancjometryczne produktów otwarcia pierścienia dochodziły do 71% (Schemat 31).



Schemat 31. Rozdział kinetyczny racemicznych N-tosylazyrydyn w obecności chiralnego katalizatora Pd(II)

Scheme 31. Kinetic resolution of racemic N-tosylaziridine in the presence of chiral catalyst Pd(II)

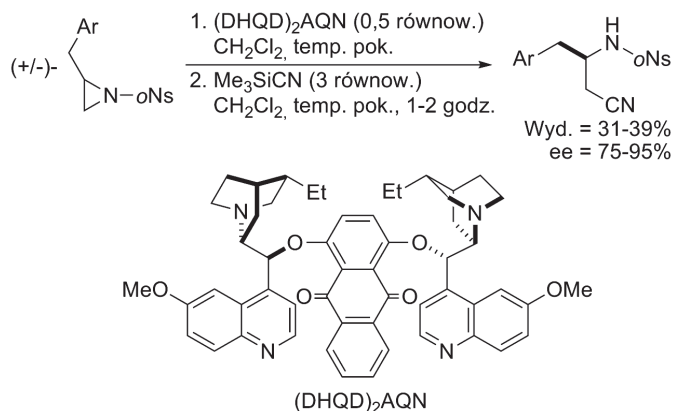
Chiralne sole triazoliniowe **25** są również efektywnymi katalizatorami rozdzielania kinetycznego racemicznych, terminalnych (Schemat 32a), jak i 2,2-dwupodstawionych azyrydyn (Schemat 32b) [56]. Reakcje prowadzono w toluenie, w temperaturze –40°C, w obecności 5 mol% katalizatora **25a**, stosując 0,55 równoważnika chlorku trimetylosililu i 0,55 równoważnika trimetylosilanolu. W przypadku azyrydyn terminalnych lepsze rezultaty otrzymano dla pochodnych zawierających przestrzennie duże podstawniki. Natomiast dla azyrydyn 2,2-dwupodstawionych obserwowano tworzenie się dwóch regioizomerycznych produktów (głównym była amina **28**), ale następowało prawie całkowite różnicowanie enancjomerów azyrydyny.



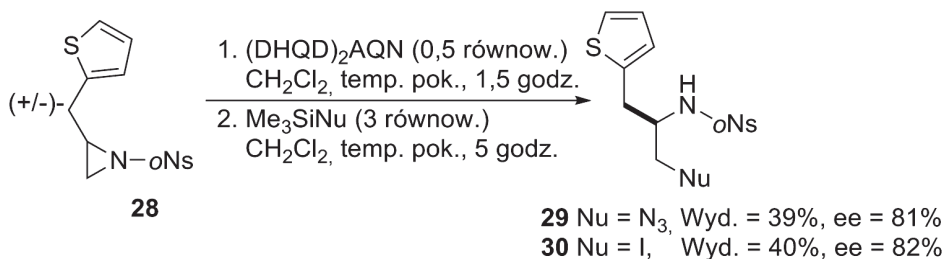
Schemat 32. Rozdział kinetyczny terminalnych (a) i 2,2-dwupodstawionych (b) azyrydyn katalizowany przez sól **25a**

Scheme 32. Kinetic resolution of terminal (a) and 2,2-disubstituted (b) aziridines catalysed by **25a**

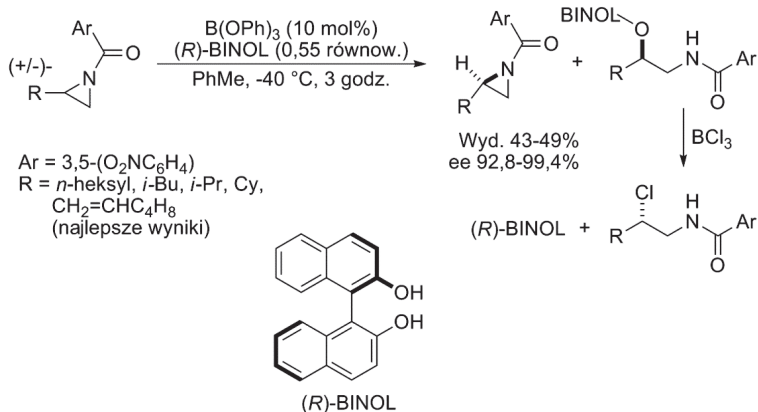
W laboratorium Minakaty opracowano nowatorską metodę asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn [61]. Wykorzystano terminalne, racemiczne *N*-nosyloazyrydyny w reakcji z trimetylosililowanymi nukleofilami w obecności 0,5 równoważnika (DHQD)<sub>2</sub>AQN. (DHQD)<sub>2</sub>AQN tworzył addukt z (*S*)-azyrydyną, natomiast reakcji z trimetylosililowanym nukleofilem ulegały tylko enancjomery o konfiguracji *R*. W reakcji z Me<sub>3</sub>SiCN produkty powstawały z wydajnościami 31–39% i nadmiarami enancjomerycznymi 75–95% (Schemat 33).

Schemat 33. Asymetryczna addycja Me<sub>3</sub>SiCN do pierścienia racemicznych, terminalnych azyrydynScheme 33. Asymmetric addition of Me<sub>3</sub>SiCN to racemic, terminal aziridines

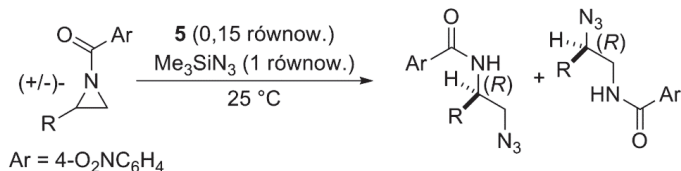
W przypadku pozostałych nukleofili trimetylosililowanych metodę tę testowano tylko na azyrydynie **28**. Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> reagował z **28** dając produkt **29** z wydajnością 39% i nadmiarem enancjomerycznym 81%. W przypadku addycji Me<sub>3</sub>SiI do **28** powstawał produkt **30** z wydajnością 40% i nadmiarem enancjomerycznym 82% (Schemat 34).

Schemat 34. Asymetryczne otwieranie pierścienia racemicznej terminalnej azyrydiny **28** przez Me<sub>3</sub>SiNuScheme 34. Asymmetric ring opening of racemic, terminal aziridine **28** by Me<sub>3</sub>SiNu

Morgan ze współpracownikami przedstawił tanią i efektywną metodę rozdziału kinetycznego terminalnych, acylowanych azyrydyn z wykorzystaniem łatwo dostępnego (*R*)-BINOLu, który po reakcji można odzyskać [62]. Proces ten jest katalizowany przez związki boru, a reakcje prowadzi się w toluenie w obniżonej temperaturze w czasie 3 godzin i można go dowolnie skalować. Ograniczeniem tej metody jest fakt, że podstawniki przy pierścieniu azyrydiny nie mogą być zbyt duże ani zbyt małe (Schemat 35).

Schemat 35. Zastosowanie (*R*)-BINOLu w rozdziale kinetycznym terminalnych azyrydynScheme 35. Application of (*R*)-BINOL in the kinetic resolution of terminal aziridines

Innowatorski sposób rozdziłu kinetycznego azyrydyn zaproponowała grupa badawcza RajanBabu [63]. Enancjomery substratu – azyrydiny – w obecności chiralnego katalizatora regioselektywnie reagują z czynnikiem nukleofilowym. W przypadku racemicznych, terminalnych azyrydyn w reakcji z Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> i w obecności dimerycznego kompleksu salenowego itru **5** otrzymuje się mieszaninę dwóch enancjomerycznie wzbogaconych regioizomerów (Schemat 36).



R	Wyd. [%]/ee[%]	Wyd. [%]/ee [%]
cykloheksyl	42/>99	46/99
cyklopentyl	33/>99	39/98
Bn	42/99	47/97
<i>n</i> -Bu	32/>99	48/90
(cykloheksylo)metyl	15/>99	51/93
<i>t</i> -Bu	32/95	<0,1/-

Schemat 36. Regioróżnicujące otwieranie pierścienia racemicznych azyrydyn w obecności **5**Scheme 36. Regiodivergent ring opening of racemic aziridines in the presence of **5**



## PODSUMOWANIE

Reakcje asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn są, w odniesieniu do ich analogów tlenowych, stosunkowo nowym obszarem badań. O ile reakcje desymetryzacji pierścienia *mezo*-oksyranów i rozdziału kinetycznego racemicznych oksyranów były obiektem wielu wnikliwych analiz przez wiele lat i doczekały się kilku artykułów przeglądowych [1, 64–67], o tyle chemia azyrydyn w tym obszarze jest jak na razie słabo poznana. W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił wzrost zainteresowania tą tematyką, zazwyczaj jednak są to pojedyncze prace, na podstawie których trudno formułować ogólne wnioski dotyczące reakcji desymetryzacji azyrydyn. Aby odnieść sukces w tej dziedzinie trzeba nie tylko zaproponować odpowiedni katalizator, ale też dobrać odpowiednią grupę blokującą atom azotu. Z tego też względu zwykle nie można wprost przenieść układu katalitycznego sprawdzającego się w przypadku oksyranów na reakcje desymetryzacji azyrydyn.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] *Aziridine and Epoxide in Organic Synthesis*, A.K. Yudin (ed.), Wiley-VCH, Weinheim 2006.
- [2] J.B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, 2002, **31**, 247.
- [3] X.E. Hu, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2701.
- [4] D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1994, **33**, 599.
- [5] H.M.I. Osborn, J. Sweeney *Tetrahedron: Asymm.*, 1997, **8**, 1693.
- [6] H. Stamm, *J. Prakt. Chem.*, 1999, **341**, 319.
- [7] W. McCoull, F.A. Davis, *Synthesis*, 2000, 1347.
- [8] I.D.G. Watson, L. Yu, A.K. Yudin, *Acc. Chem. Res.*, 2006, **39**, 194.
- [9] X.L. Hou, J. Wu, R.H. Fan, C.H. Ding, Z.B. Lou, L. X Dai, *Synlett*, 2006, 181.
- [10] T.B. Bisol, M.M. Sa, *Quimica Nova*, 2007, **30**, 106.
- [11] G.S. Singh, M. D'hooghe, N.D. Kimpe, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2080.
- [12] A. Padwa, S.S. Murphree, *Arkivoc*, 2006, 6.
- [13] M. Pineschi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 4979.
- [14] M. Yus, *Pure App. Chem.*, 2003, **75**, 1453.
- [15] V.A. Chebanov, A.I. Zbruyev, S.M. Desenko, V.D. Orlov, *Cur. Org. Chem.*, 2008, **12**, 792.
- [16] G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, *Aldrichimica Acta*, 2003, **36**, 39.
- [17] L. Ma, J. Xu, *Progress in Chemistry*, 2004, **16**, 220.
- [18] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Second Edition, Wiley-VCH, 2003.
- [19] T. Mita, N. Fukuda, F.X. Roca, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 259.
- [20] G.F. Ham, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 3052.
- [21] M. Chandrasekhar, G. Sekar, V.K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 10079.
- [22] S.H. Shin, E.Y. Han, C.S. Park, W.K. Lee, H.J. Ha, *Tetrahedron Asym.*, 2000, **11**, 3293.
- [23] B.K. Lee, M.S. Kim, H.S. Hahm, D.S. Kim, W.K. Lee, H.J. Ha, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 8393.
- [24] N. Prusinowska, J. Gawronski, *Synth. Commun.*, 2009, **39**, 2795.
- [25] A. Plutecka, U. Rychlewska, N. Prusinowska, J. Gawroński, *Acta Cryst.*, **B66**, 2010, 678.
- [26] J. Gawronski, N. Wascinska, J. Gajewy, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 5227.
- [27] C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 2082.
- [28] Z. Li, M. Fernandez, E.N. Jacobsen, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1611.
- [29] Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6312.

- [30] E.B. Rowland, G.B. Rowland, E. Rivera-Otero, J.C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 12084.
- [31] G. Della Salla, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 50.
- [32] B. Wu, J.C. Gallucci, J.R. Parquett, T.V. RajanBabu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 1126.
- [33] S. Nakamura, M. Hayashi, Y. Kamada, R. Sasaki, Y. Hiramatsu, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3820.
- [34] T. Mita, I. Fujimori, R. Wada, J. Wen, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 11252.
- [35] I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 16438.
- [36] I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 5820.
- [37] J. Nolsoe, D. Riegert, P. Mueller, D. Tanner, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2011, **76**, 815. (*ChemInform*, 2011, **42**, 43).
- [38] M. Hayashi, K. Ono, H. Hoshimi, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 2699.
- [39] M. Hayashi, K. Ono, H. Hoshimi, N. Oguni, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 7817.
- [40] Z.B. Lou, X.L. Hou, L.X. Dai, *Tetrahedron Asym.*, 2007, **18**, 443.
- [41] Z. Wang, X. Sun, S. Ye, W. Wang, B. Wang, J. Wu, *Tetrahedron Asym.*, 2008, **19**, 964.
- [42] G. Della Sala, A. Lattanzi, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3330.
- [43] S.E. Larson, J.C. Baso, G. Li, J.C. Antilla, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 5186.
- [44] Y. Zhang, C.W. Kee, R. Lee, X. Fu, J.Y.-T. Soh, E.M.F. Loh, K.-W. Huang, C.-H. Tan, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 3897.
- [45] K. Arai, S. Lucarini, M. M. Salter, K. Ohta, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 8103.
- [46] R. Yu, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 147.
- [47] K. Seki, R. Yu, Y. Yamazaki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, 2009, 5722.
- [48] S. Peruncheralathan, H. Teller, C. Schneider, *Ang. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4849.
- [49] P. Müller, P. Nury, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta*, 2000, **83**, 843.
- [50] P. Müller, P. Nury, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 439.
- [51] P. Müller, P. Nury, *Helv. Chim. Acta*, 2001, **84**, 662.
- [52] T.A. Moss, D.R. Fenwick, D.J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 10076.
- [53] M. W. Paixao, M. Nielsen, C.B. Jacobsen, K.A. Jorgensen, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 3467.
- [54] Y. Xu, L. Lin, M. Kanai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 5791.
- [55] T. Mita, E.N. Jacobsen, *Synlett*, 2009, 1680.
- [56] K. Ohmatsu, Y. Hamajima, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 8794.
- [57] M. Senatore, A. Lattanzi, S. Santoro, C. Santi, G. Della Sala, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 6205.
- [58] M. Hayashi, N. Shiomi, Y. Funahashi, S. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 19366.
- [59] S. Calet, F. Urso, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 931.
- [60] W.H. Leung, W.L. Mak, E.Y.Y. Chan, T.C.H. Lam, W.S. Lee, H.L. Kwong, L.L. Yeung, *Synlett*, 2002, 1688.
- [61] S. Minakata, Y. Murakami, M. Satake, I. Hidaka, Y. Okada, M. Komatsu, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 641.
- [62] J. Cockrell, C. Wilhelmsen, H. Rubin, A. Martin, J.B. Morgan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 9842.
- [63] B. Wu, J.R. Parquette, T.V. RajanBabu, *Science*, 2009, **326**, 1662.
- [64] D.M. Hodgson, A.R. Gibbs, G.P. Lee, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 14361.
- [65] E.N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 421.
- [66] I.M. Pastor, M. Yus, *Cur. Org. Chem.*, 2005, **9**, 1.
- [67] C. Schneider, *Synthesis*, 2006, 3919.