

Direkte Oxidation von Aziden zu Nitroverbindungen

G. K. Surya Prakash* und Markus Etzkorn

Stichwörter:

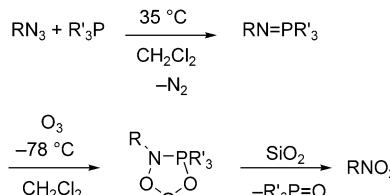
Azide · Fluor · Nitroverbindungen · Oxidationen ·

Synthesemethoden

Nitroverbindungen^[1] sind eine der wichtigsten Substanzklassen der Organischen Chemie. Früher waren sie als Sprengstoffe und als Vorstufen für Azo-farbstoffe von Bedeutung, heute spielen sie eine Schlüsselrolle als Zwischenstufen oder Zielverbindungen bei der Herstellung von Farbstoffen, Kunststoffen, Duftstoffen und Pharmaka.^[2] Die Nitroverbindungen sind nicht nur für Synthesechemiker enorm wertvoll, sondern sie tragen auch entscheidend zur Entwicklung mechanistischer Konzepte bei.^[3] Man erhält Nitroverbindungen durch direkte Nitrierung von aromatischen und aliphatischen Kohlenwasserstoffen, über anionische Zwischenstufen aus aktivierten Kohlenwasserstoffen, aus Alkenen, Alkylhalogeniden oder Ketonen (durch α -Nitrierung).^[4] Bei diesen Umsetzungen wurde bereits eine breite Vielfalt an elektrophilen, radikalischen und nucleophilen Nitrierungsreagentien eingesetzt. Die Synthese von Nitroverbindungen durch Oxidation von Aminen und Oximen ist gut etabliert,^[4] dagegen führt die von Corey et al. entwickelte mehrstufige Oxidation primärer oder sekundärer Azide nur in mäßigen Ausbeuten zu den nitrierten Produkten (Schema 1).^[5]

Rozen und Carmeli stellten kürzlich eine neue Methode zur direkten Synthese von Nitroverbindungen vor,^[6] die ausgehend von aliphatischen und ausgewählten aromatischen Aziden ausgezeichnete Ausbeuten liefert (Schema 2).

[*] Prof. Dr. G. K. S. Prakash, Dr. M. Etzkorn
Loker Hydrocarbon Research Institute and
Department of Chemistry
University of Southern California
837 Bloom Walk, Los Angeles,
CA 90034-1661 (USA)
Fax: (+1) 213-740-6270
E-mail: gprakash@usc.edu



Schema 1. Synthese von Nitroverbindungen aus Aziden nach Corey et al.^[5] Das Ozonaddukt zersetzt sich bei der chromatographischen Aufarbeitung zur Nitroverbindung.



Schema 2. Direkte Oxidation von Aziden zu Nitroverbindungen mit HOF·CH₃CN (1).

Bei dieser einfachen und zweckmäßigen Synthese bedienen sie sich des wohldefinierten Komplexes HOF·CH₃CN (1) als Oxidationsmittel.

Besonders Rozen und seine Arbeitsgruppe führten **1** als potentes Sauerstofftransferreagens für viele Umwandlungen ein, darunter auch solche, die für bestimmte Substrate als problematisch galten: Sie verwendeten das Reagens zur Synthese von Epoxiden aus Olefinen,^[7] von Ketonen aus Methylenethern,^[8] von Estern durch die Baeyer-Villiger-Reaktion,^[9] von Sulfonen aus Sulfanen,^[10] von Nitroverbindungen aus Aminen^[11] und Aminosäuren,^[12] von *N*-Oxiden aus tertiären Aminen^[13] sowie für weitere Umwandlungen.^[14] Darüber hinaus ist isotopenmarkiertes **1**, H¹⁸O·CH₃CN, das Reagens der Wahl für die Synthese von H¹⁶O¹⁸OH und H¹⁶O¹⁸O.^[15]

Die Hypofluorige Säure, HOF, blickt auf eine interessante Geschichte zurück:^[16] Zwar behauptete man schon 1932 zum ersten Mal, diese Verbindung hergestellt zu haben,^[17] doch als offiziell

les Geburtsjahr von HOF gilt 1968, als Noble und Pimentel die Verbindung in einer festen Stickstoffmatrix eindeutig IR-spektroskopisch charakterisierten.^[18] Die Handhabung von reinem HOF erwies sich als gefährlich.^[19] Daher blieb das Synthesepotenzial einige Jahre ungenutzt, bis schließlich Rozen und seine Arbeitsgruppe eine bequeme und praktische Methode vorstellten, nach der man eine „gezähmte“ HOF erhält: Beim Einleiten von elementarem Fluor in wasserhaltiges Acetonitril entsteht der Acetonitril-Komplex **1**,^[20] der ein starkes Oxidationsmittel und ein reaktives Hydroxylierungsreagens ist. Die genaue Struktur dieses Reagens konnte bis jetzt noch nicht bestimmt werden; vermutlich handelt es sich um einen 1:1-Komplex mit H-Brücken, der mit seinen Komponenten im Gleichgewicht steht.^[16] Lösungen von „gezähmtem“, aber immer noch sehr reaktivem HOF·CH₃CN (**1**) in wasserhaltigem Acetonitril wurden intensiv untersucht: In dieser Form kann **1** leicht gehandhabt werden, und man kann sich sein großes Synthesepotenzial zunutze machen.

Die neue Anwendung des Komplexes **1** bei der direkten Oxidation von Aziden zu Nitroverbindungen in CH₂Cl₂ bei 0°C ist bemerkenswert. Die Reaktionen mit aliphatischen Aziden verlaufen glatt: Ausgezeichnete Ausbeuten (80–98%) werden binnen weniger Sekunden erzielt. Durch die kurzen Reaktionszeiten werden Nebenreaktionen zurückgedrängt, ebenso wie die langsame Substitution benachbarter Wasserstoffatome. Dieser Reaktivitätsunterschied ermöglicht auch die Oxidation von Benzylazid ohne jegliche Nebenreaktion am aromatischen Ring. Auch die Gegenwart von Acetylgruppen wird toleriert, beispielsweise bei der Herstellung von 5-Nitropentylacetat. Außerdem

dem ist bemerkenswert, dass weder mit sekundären noch mit primären Substraten Nef-Reaktionen beobachtet wurden! Informationen über den Mechanismus lieferten Untersuchungen mit isotopenmarkiertem $H^{18}OF$ sowie Reaktionen von aromatischen Aziden mit verschiedenen *para*-Substituenten: Die ^{18}O -Markierung fand man an beiden Sauerstoffatomen der Nitrogruppe; das deutet auf substituierte Nitrosobenzole als Zwischenprodukte hin. Aromatische Azide reagieren vergleichsweise langsam (10 min–1 h), mit elektronenarmen Substraten wie *p*-NO₂(C₆H₄)N₃ findet keine Reaktion statt. Nitrosobenzol wurde hingegen in einem Kontrollversuch augenblicklich zu Nitrobenzol oxidiert. Diese Beobachtungen führten zu einem Vorschlag für den Mechanismus der Reaktion (Schema 3).

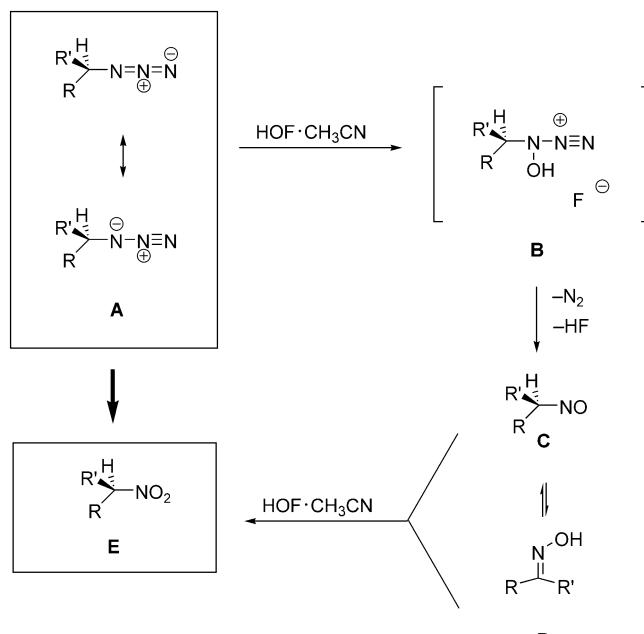
HOF·CH₃CN (1) überträgt im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die OH-Gruppe auf das elektronenreiche Stickstoffatom des Azids **A**; dabei entsteht ein Ionenpaar wie **B**, dessen genaue Struktur jedoch nicht bestimmt wurde. Durch Eliminierung von N₂ und HF entsteht die Nitrosoverbindung **C**. Ein zweites Molekül HOF oxidiert diese Nitrosoverbindung in einem schnellen Schritt zur Nitroverbindung **E**. Besonders bei aliphatischen Aziden mit α -Wasserstoffatomen sollte man einen

alternativen Reaktionsweg in Erwägung ziehen: Da Nitrosoverbindungen leicht zu Oximen wie **D** umlagern (Nitroso-Isonitroso- bzw. Nitroso-Oxim-Tautomerie),^[21] könnte auch die Oxidation von **D** zur Nitroverbindung **E** führen. Vergleichbare Oxidationen von Oximen sind in der Literatur wohlbekannt: Beispielsweise ergibt die Reaktion von Aldoximen mit dem Komplex Harnstoff-H₂O₂ und Trifluoressigsäureanhydrid in Acetonitril bei 0 °C die entsprechenden Nitroverbindungen. Im Unterschied dazu entstehen aus Ketoximen durch eine Folgereaktion die Ketone, was auf die Neigung sekundärer Nitroverbindungen zur Nef-Reaktion zurückzuführen ist.^[22] Olah, Prakash et al. verbesserten diese Oxidation und erhielten mit Natriumperborat-tetrahydrat/Essigsäure bei 55–60 °C Nitroverbindungen aus Aldoximen und Ketoximen in mäßigen bis guten Ausbeuten.^[23]

Durch die Oxidation von Aziden mit HOF·CH₃CN (1) ist Rozen und Carmeli die erste direkte Umwandlung von Aziden in Nitroverbindungen in ausgezeichneten Ausbeuten gelungen. Diese neue Methode könnte zu einem Standardverfahren für die Herstellung von Nitroverbindungen weiterentwickelt werden. Fluor-Stickstoff-Mischungen sind bereits kommerziell erhältlich (z.B. Matheson Tri-Gas). Auch Chemi-

ker, die sonst nicht mit Fluor arbeiten, sollten ermutigt sein, das Synthesepotenzial von **1** zu nutzen, zumal da die Oxidation von Aziden mit diesem Reagens dem mehrstufigen Oxidationsweg nach Corey^[5] überlegen ist.

Azide sind zudem leicht herzustellen und viele Arbeitsgruppen, auch unsere, haben bisher sicher mit ihnen gearbeitet^[24] – obwohl sie dafür berüchtigt sind, dass sie auf die leichteste Reibung hin explodieren können. Sharpless et al. konnten kürzlich das Synthesepotenzial von Aziden am Beispiel einer Anwendung in der kombinatorischen Chemie zeigen („Klick-Chemie“), ohne dass beim Arbeiten im Multimol-Maßstab gefährliche Situationen aufraten.^[25] Es wird sich zeigen, ob Rozens neue Methode zur Oxidation von Aziden auch in Labors mit Standardausrüstung übernommen wird.



Schema 3. Vorschlag für den Mechanismus der Oxidation von Aziden mit 1.

- [1] a) Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. 10/1 (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, **1971**; Houben-Weyl: *Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E16D/1 (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, **1992**; b) *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Group* (Hrsg.: H. Feuer), Wiley Interscience, New York, **1969** (Band 1), **1970** (Band 2) und **1982** (Supplement F).
- [2] a) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**; b) H. Feuer, A. T. Nielson, *Nitro Compounds: Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, VCH, New York, **1990**; c) K. B. G. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, VCH, New York, **1988**.
- [3] a) G. A. Olah, R. Malhotra, S. C. Narang, *Nitration: Methods and Mechanisms*, VCH, New York, **1989**; b) K. Schofield, *Aromatic Nitrations*, Cambridge University Press, Cambridge, **1980**.
- [4] Reaktionsbedingungen und Reagenzien: siehe Lit. [1–3] und zit. Lit.
- [5] E. J. Corey, B. Samuelsson, F. A. Luzzio, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3682–3683.
- [6] S. Rozen, M. Carmeli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8118–8119.
- [7] a) S. Dayan, I. Ben-David, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8816–8818; b) S. Rozen, Y. Bareket, S. Dayan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 531–534.
- [8] S. Rozen, S. Dayan, Y. Bareket, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8267–8269.
- [9] S. Rozen, Y. Bareket, M. Kol, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8169–8178.

- [10] a) S. Rozen, Y. Bareket, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1457–1462; b) A. Toyota, Y. Ono, J. Chiba, T. Sugihara, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 703–708.
- [11] a) S. M. Dirk, E. T. Mickelson, J. C. Henderson, J. M. Tour, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3405–3406; b) S. Rozen, M. Kol, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7342–7344; c) M. Kol, S. Rozen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 567–568.
- [12] S. Rozen, A. Bar-Haim, E. Mishami, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1208–1209.
- [13] a) S. Dayan, M. Kol, S. Rozen, *Synthesis* **1999**, 1427–1430; b) D. E. Chavez, M. A. Hiskey, *J. Energ. Mater.* **1999**, *17*, 357–377.
- [14] a) S. Rozen, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 243–248; b) S. Rozen, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 481–487.
- [15] E. H. Appelman, R. C. Thomson, A. G. Engelkemeir, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 909–911.
- [16] a) E. H. Appelman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 113–117; b) E. H. Appelman, O. Dunkelberg, M. Kol, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 199–213.
- [17] L. M. Dennis, E. G. Rochow, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 832–833; b) L. M. Dennis, E. G. Rochow, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2431–2434.
- [18] P. N. Noble, G. C. Pimentel, *Spectrochim. Acta Part A* **1968**, *24*, 797–806.
- [19] R. C. Thomson, E. H. Appelman, J. C. Sullivan, *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 2921–2926.
- [20] S. Rozen, M. Brand, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 554–555.
- [21] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Wiley, New York, **2001**, S. 76.
- [22] R. Ballini, E. Marcatoni, M. Petrini, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4835–4838.
- [23] G. A. Olah, P. Ramaiah, C.-S. Lee, G. K. S. Prakash, *Synlett* **1992**, 337–339.
- [24] a) *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, Vol. 10/3 (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, **1965**, *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E16A/2 (Hrsg.: E. Müller), Thieme, Stuttgart, **1990**; b) *The Chemistry of the Azide Group* (Hrsg.: S. Patai), Wiley Interscience, New York, **1971** und Supplement D, Band 1 und 2, **1983**; c) *Azides and Nitrenes* (Hrsg.: E. F. V. Scriven), Academic Press, Orlando, Florida, **1984**; d) *The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and Azides* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rapaport), Band 1 und 2, Wiley Interscience, New York, **1995**; e) G. K. S. Prakash, J. J. Struckhoff, K. Weber, A. Schreiber, B. Bau, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1872–1879.
- [25] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.