

Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloadditionen: regioselektive Synthese von 1,4,5-trisubstituierten 1,2,3-Triazolen**

Christian Spiteri und John E. Moses*

Azide · Klick-Chemie · Cycloadditionen · Iodalkine ·
Iodtriazole

Sein Kolb, Finn und Sharpless 2001 die Grundlagen der Klickchemie legten,^[1] hat sich dieses innovative Forschungsgebiet enorm weiterentwickelt. Die Entwicklung der Kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition^[2] (CuAAC) zur Synthese von 1,4-disubstituierten Triazolen **1** war eine Herausforderung, neue Methoden von gleicher oder sogar größerer Zuverlässigkeit zu finden. Die CuAAC ist eine Reaktion zweiter Ordnung in Bezug auf Kupfer, allerdings führt eine Erhöhung der Kupferkonzentration zur Bildung weniger reaktiver Spezies, z.B. Metallaggregaten. Diese Befunde lassen darauf schließen, dass in Lösung eine Gruppe von Cu^I-Verbindungen im dynamischen Gleichgewicht vorliegen könnte.^[3] Unabhängig davon, ob Mono- oder Dicupratspezies beteiligt sind, kann die beobachtete Regioselektivität mithilfe eines Schlüsselkomplexes (**5** oder **8**) aus einem Kupfer(I)-acetylid und dem organischen Azid **4** (Koordination an das Kupferzentrum über das α -Stickstoffatom) erklärt werden (Schema 1).^[3] Hieraus ergibt sich, dass die CuAAC auf terminale Alkine beschränkt ist.

Mithilfe der kürzlich eingeführten Ruthenium-katalysierten Huisgen-Reaktion werden die komplementären 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazole zugänglich, wenngleich die Effizienz und Zuverlässigkeit dieser Reaktion nicht an jene der ursprünglichen CuAAC heranreichen. Bemerkenswert ist, dass die Ruthenium(II)-Katalyse auf 1,2-disubstituierte Alkine erweitert werden kann und auf diese Weise trisubstituierte Produkte erhältlich werden.^[4] Es gibt allerdings nur wenige zuverlässige Methoden zur Synthese trisubstituierter Triazole, die eine gute Regioselektivität und hohe Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen aufweisen. Mehrere Forschungsgruppen widmeten sich daher der Suche nach einem allgemeinen Verfahren für die regiokontrollierte Synthese substituierter 1,2,3-Triazole, die über metallkatalysierte

„Cycloadditionen“ abläuft. Das erste Beispiel hierzu stammt aus dem Jahr 2005 von Wu et al.,^[5] die die Möglichkeit untersuchten, Cuprat-Triazol-Intermediate (z.B. **7**, Schema 1)^[6] mit Elektrophilen abzufangen. Die besten Ergebnisse wurden bei Verwendung von ICl in Kombination mit einer stöchiometrischen Menge an CuI und fünf Äquivalenten Triethylamin erhalten.

Die Vielseitigkeit dieser Vorschrift zeigt sich an der hohen Substrattoleranz bezüglich der Azide, darunter solche mit Benzyl-, Alkyl- und 2,2-Dihydropolyfluoralkylgruppen. Die terminalen Alkine konnten z.B. Alkyl-, Ester- und Amidsubstituenten sowie aromatische Gruppen tragen. Die entsprechenden 5-Iod-1,2,3-triazol-Produkte lassen sich noch weiter funktionalisieren und sind daher nützliche Syntheseintermediate. Ein Abfangen der Cuprat-Triazol-Intermediate mit alternativen Elektrophilen, z.B. Allylbromid, Benzoylchlorid und Acetylchlorid, ergab niedrigere Ausbeuten. Die größten Nachteile dieses Verfahrens bestehen unter anderem darin, dass es stöchiometrische Mengen an Cu^I und lange Reaktionszeiten (20 h) erfordert.

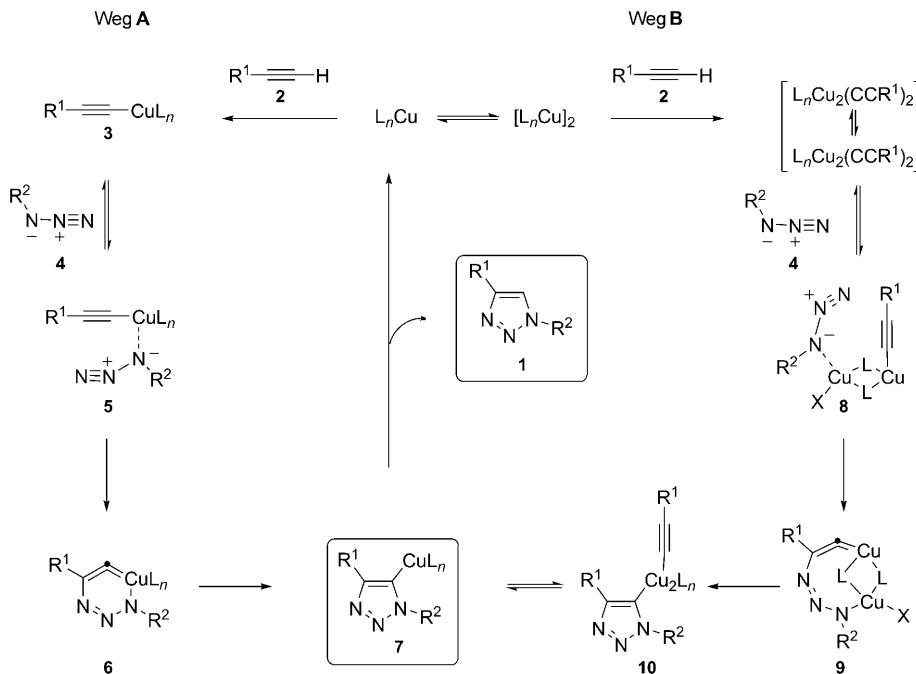
Später im Jahr 2005 beschrieben Rutjes et al. eine katalytische Synthese von 5-Brom-1,2,3-triazolen.^[7] Bei Verwendung von Bromalkinen und einer Kombination aus CuI und Cu(OAc)₂ verlief die Reaktion mit organischen Aziden unter Bildung der entsprechenden 5-Brom-1,2,3-triazol-Derivate glatt in hohen Ausbeuten und mit exzellenter Regioselektivität. Allerdings ergab dieses Katalysatorsystem häufig kleine Mengen an 5-Iod-1,2,3-triazolen als Nebenprodukt, was durch Einsatz einer Kombination aus CuBr/Cu(OAc)₂ vermieden werden konnte. Diese Methode ist im Allgemeinen robust und hat eine große Anwendungsbreite, da sowohl elektronenziehende als auch elektronenschiebende Gruppen ebenso wie sterisch anspruchsvolle Alkine toleriert wurden, ist jedoch nicht auf Iodalkine übertragbar, da diese unter den Reaktionsbedingungen offenbar instabil sind.

Bei der Untersuchung der Auswirkungen von Aminliganden auf die Löslichkeit von Cu^I-Salzen bei CuAAC-Umsetzungen beobachteten Porco et al. 2006 die unerwartete Bildung von 5-Alkinyl-1,2,3-triazolen.^[8] Als optimale Bedingungen erwiesen sich ein 2:1-Verhältnis von Cu^I/N-Methylmorpholinoxid (NMO) und N,N,N'-Trimethylethylendiamin als Ligand in einer oxidativen Atmosphäre. Innerhalb von 20 min wurden 5-substituierte Triazole erhalten, wenn auch

[*] C. Spiteri, Dr. J. E. Moses

School of Chemistry, University of Nottingham
University Park, Nottingham, NG7 2RD (Großbritannien)
Fax: (+44) 115-951-3564
E-Mail: john.moses@nottingham.ac.uk
Homepage: <http://moseslabs.com/>

[**] J.E.M. dankt EPSRC, GlaxoSmithKline, AICR und der University of Nottingham für finanzielle Unterstützung. Dank geht auch an Dr. Pallavi Sharma, Dr. Dougal Ritson, Dr. Simon Macdonald und Steve Keeling.



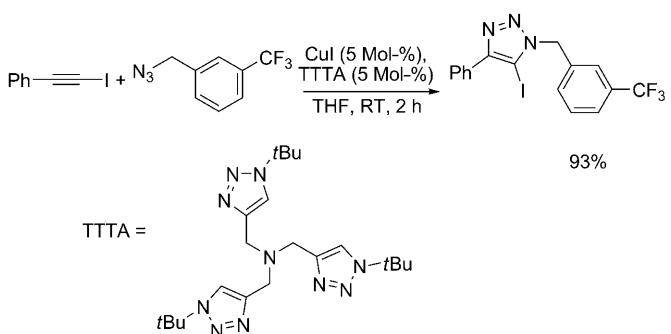
Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus der Kupfer-katalysierten Reaktion.

wegen einer konkurrierenden Glaser-Kupplung nur in niedrigen bis moderaten Ausbeuten (31–64 %).

Hsung et al. beschrieben 2007 die Verwendung von Allyliodiden als geeigneten Elektrophilen zum Auffangen von Cuprat-Triazol-Intermediaten **7**, die ausgehend von Inamiden, organischen Aziden und einem Äquivalent CuBr in CH₃CN erhalten wurden.^[9] Die Absicht der Autoren war es, einen praktikablen Zugang zu 5-Allyl-1,2,3-triazolen als Substraten für die Ringschlussmetathese zu entwickeln. Die Anwendbarkeit dieser Reaktion war allerdings dadurch eingeschränkt, dass wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Inamide vollkommen wasserfreie Bedingungen sowie stöchiometrische Mengen an Cu^I-Salzen erforderlich waren. Die Reaktionen schienen durchaus vielversprechend für den Aufbau komplexer Ringsysteme zu sein, verliefen aber im Allgemeinen schleppend (48 h) und nur mit moderaten Ausbeuten (26–74 %).

Vor kurzem beschrieben Zhang et al. eine Weiterentwicklung des Verfahrens von Wu et al.^[5] in Form einer Ein-topfsynthese.^[10] Hierbei wurde eine Kombination von CuI und NBS (*N*-Bromsuccinimid) verwendet, um *in situ* ein reaktives Iodoniumion zum Auffangen des Cuprat-Triazol-Intermediats (**7**, Schema 1) zu generieren. Diese verbesserte Vorschrift führt im Allgemeinen zu höheren Ausbeuten und kürzeren Reaktionszeiten, erfordert aber immer noch eine äquimolare Menge an CuI.

Der neueste und möglicherweise bedeutsamste Fortschritt bei der Synthese trisubstituierter 1,2,3-Triazole gelang vor kurzem in der Gruppe von Sharpless und Fokin (Hein et al.).^[11] Auf ihren Pionierarbeiten im Bereich der CuAAC aufbauend, entwickelten sie ein System, das auf stabilen und schnell zugänglichen 1-Iodalkinen zur Synthese von 5-Iod-1,2,3-triazolen in Gegenwart katalytischer Mengen an Kup-



Schema 2. Die von Hein et al. entwickelte Kupfer(I)-katalysierte Cycloaddition organischer Azide und 1-Iodalkine.

fer(I)-Salzen beruht (Schema 2). Aus der Überprüfung einer Serie von Kupferquellen und Liganden ging der CuI/TTTA-Komplex als überlegenes System hervor. Im Unterschied zu den hier beschriebenen verwandten Methoden verläuft die optimierte Reaktion mit niedrigen Katalysatormengen sehr effizient und darüber hinaus vollständig regioselektiv. Die Reaktionszeiten sind kurz und die Reaktionsbedingungen mild, mit einer unkomplizierten Aufarbeitung und Reinigung. Diese neue „Klick“-Reaktion ist verträglich mit einer breiten Auswahl an funktionellen Gruppen, wie anhand einer großen Menge einfacher bis sterisch anspruchsvoller Substituenten am Azid und an den Alkinverbindungen illustriert wurde. Die Reaktion ist auf größere Maßstäbe übertragbar und ermöglicht so die Herstellung von mehreren Gramm der angestrebten 5-Iod-1,2,3-triazole.

Der CuI/TTTA-Katalysator ist wie das klassische CuAAC-System mit einer großen Zahl protischer Lösungsmittel, einschließlich Wasser, kompatibel. Sharpless, Fokin

et al. beschrieben des Weiteren einen einfachen und effizienten Zugang zu 1-Iodalkin-Bausteinen ausgehend von den entsprechenden terminalen Alkinen. Hierfür wurde das terminale Alkin in Gegenwart von CuI mit *N*-Iodomorpholin umgesetzt, was in 30–60 min das Produkt in guten bis hervorragenden Ausbeuten ergab. Die Verlässlichkeit dieser Iodierungsvorschrift wurde an einer zweistufigen Eintopf synthese demonstriert, bei der die 5-Iod-1,2,3-triazole in Ausbeuten erhalten wurden, die ähnlich hoch wie jene unter Verwendung gereinigter 1-Iodalkine waren. Diese effiziente Methode wurde auf eine praktische Mehrkomponenten- Eintopf synthese trisubstituierter Triazole erweitert. 5-Iod-1,2,3-triazole wurden auf diese Weise rasch aufgebaut und in Gegenwart katalytischer Mengen an Palladium in Kreuzkupplungen mit Arylboronsäuren umgesetzt.

Eine genaue Untersuchung des Mechanismus für die Erklärung der hohen Zuverlässigkeit und Regiospezifität dieser Reaktion steht noch aus. Sharpless, Fokin et al. schlagen zwei einleuchtende Reaktionswege vor, von denen sich einer an der Standard-CuAAC-Reaktion orientiert, bei der die Regiochemie durch die Koordination des Azids an das Kupferacetylid **3** (unter Bildung des Komplexes **5**) über das proximale Stickstoffzentrum in **4** kontrolliert wird, woran sich eine Cycloaddition anschließt, die zu **7** führt (Schema 1). In Gegenwart von Elektrophilen (z.B. I^+) werden die Cuprat-Triazol-Intermediate abgefangen. In solch einem Fall wäre zu erwarten, dass langsam oder *in situ* generierte Elektrophile infolge der Bildung von 5H-Triazolen durch Protonierung zu einem niedrigen Umsatz führen würden (siehe Wu,^[5] Porco^[8] und Hsung et al.^[9]).

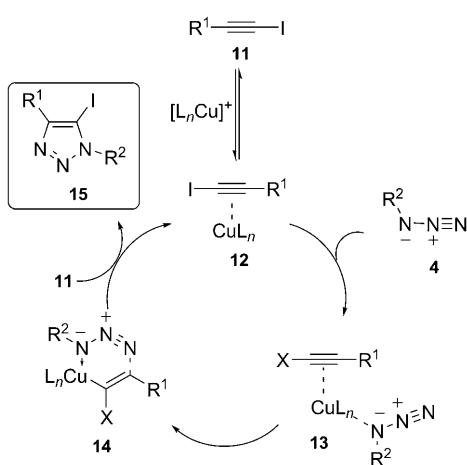
Auf Grundlage ihrer orientierenden Studien sprechen sich Sharpless, Fokin et al.^[11] für den Mechanismus in Schema 3 als plausibelsten Reaktionsweg aus. Ihre Argumentation beruht hauptsächlich auf der Beobachtung, dass sogar bei einer Reaktionsführung in protischen Lösungsmitteln oder mit acide Protonen enthaltenden Substraten ausschließlich das Iodtriazol gebildet wurde. Andererseits könnte das Cuprat **7** prinzipiell durch andere Elektrophile wie Protonen abgefangen werden und so zu einem Gemisch aus 5-Iodtriazolen und 5-unsubstituierten Triazolen führen. Der angedachte Me-

chanismus beginnt mit der Bildung eines π -Komplexes **12** aus Kupfer(I) und dem Iodalkin **11**. Im Unterschied zum klassischen CuAAC-Mechanismus scheint das aktivierte Alkin kein Acetylid zu bilden. Stattdessen geht das organische Azid eine dative Wechselwirkung mit dem Metallzentrum in **13** ein, gefolgt von einer Ringschlussreaktion über einen Vinyliden-Übergangszustand **14**, wobei schließlich das 5-Iodtriazol **15** entsteht.

Dieselben mechanistischen Eigenschaften können der von Rutjes et al. entwickelten Methode zugeschrieben werden,^[7] was hier aber nicht die Bildung von 5-Iod-1,2,3-triazolen erklärt. In diesem Fall könnten die 5-Iod-1,2,3-triazole aus Iodalkinen erhalten worden sein, die *in situ* über eine nucleophile Halogen-Halogen-Substitution aus einem Bromalkin und CuI gebildet wurden.^[12] Die Ergebnisse von Sharpless, Fokin et al. widersprechen dieser Hypothese, da in ihrem Fall keine Reaktion zwischen den organischen Aziden und Iodalkinen in Abwesenheit von Additiven wie TTTA beobachtet wurde. Rutjes et al. behaupteten, dass Iodacetylene unter ihren Reaktionsbedingungen instabil seien. Diese Beobachtung könnte darauf schließen lassen, dass die 5-Halogentriazole über einen anderen Reaktionspfad gebildet werden. Es sollte angemerkt werden, dass die Spuren an Iodtriazolen, die bei Reaktionen gemäß Rutjes' Vorschriften beobachtet werden, eine Folge längerer Reaktionszeiten (16–40 h) sein könnten. Die Spuren von Iodtriazolen würden zur Bildung von Iodalkinen und der nachfolgenden, langsamen Kupfer(I)-vermittelten Cycloaddition beitragen.

Sharpless, Fokin et al. haben eine effiziente, robuste und zuverlässige Vorschrift für die Synthese von 5-Iod-1,2,3-triazolen ausgearbeitet. Zwar sind noch weitere mechanistische Untersuchungen nötig, um die beobachtete Regioselektivität vollständig zu erklären, es ist aber bereits jetzt offensichtlich, dass die Leistungsfähigkeit dieses Systems der Wirkung des Additivs TTTA auf den Katalysezyklus zuzuschreiben ist. Der Ligand scheint die Katalysatoraktivität von CuI zu verbessern, ohne dabei die Stabilität der Iodalkine zu beeinträchtigen. Eine Konsequenz hiervon ist, dass die Reaktion mit deutlich geringeren Katalysatorbeladungen durchführbar ist als ähnliche Reaktionen. Die Methode hat eine große Anwendungsbreite und bietet zugleich die bekannten Vorteile der CuAAC. Somit liefert sie eine willkommene Ergänzung für das Repertoire der Klickchemie.

Eingegangen am 23. September 2009
Online veröffentlicht am 17. November 2009



Schema 3. Mechanistischer Vorschlag für die Kupfer-katalysierte Reaktion.

- [1] a) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; b) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128–1137; c) J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262; d) C. J. Hawker, V. V. Fokin, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 381–383; e) A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 715–723.
- [2] a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3069; b) 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; c) Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192–3193; d) P. Wu, A. K. Feldman, A. K.

- Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4018–4022; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932; e) E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Chang, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730–1733; f) D. Kumar, V. B. Reddy, R. S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2065–2068.
- [3] Detaillierte Erklärung des CuAAC-Mechanismus: a) F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noddleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216; b) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2250–2255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215; c) V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *51*–68.
- [4] a) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999; b) L. K. Rasmussen, B. C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337–5339; c) A. Tam, U. Arnold, M. B. Soellner, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12670–12671; d) B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.
- [5] Y. M. Wu, J. Deng, Y. Li, Q. Y. Chen, *Synthesis* **2005**, 1314–1318.
- [6] Der experimentelle Hinweis auf ein Cuprat-Triazol **7** ergab sich aus der Isolierung eines analogen Komplexes, der mithilfe einer CuAAC-Reaktion in Gegenwart sperriger Liganden gebildet wurde: C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2147–2149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101–2103.
- [7] B. H. M. Kuijpers, G. C. T. Dijkmans, S. Groothuys, P. J. L. M. Quaedflieg, R. H. Blaauw, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Synlett* **2005**, 3059–3062.
- [8] B. Gerard, J. Ryan, A. B. Beeler, J. A. Porco, Jr, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6405–6411.
- [9] X. Zhang, R. P. Hsung, H. Li, *Chem. Commun.* **2007**, 2420–2422.
- [10] L. Li, G. Zhang, A. Zhu, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3630–3633.
- [11] J. E. Hein, J. C. Tripp, L. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8162–8165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018–8021.
- [12] H. Abe, H. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 787–789.