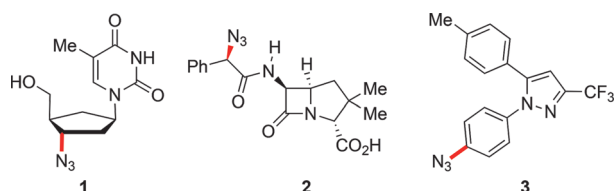


Regioselektive katalytische C(sp²)-H-Azidierungen**

Weifeng Song, Sergei I. Kozhushkov und Lutz Ackermann*

Arene · Azide · C-H-Aktivierung · Heterocyclen ·
Homogene Katalyse

Organische Azide sind zentrale Strukturmodule in biologisch, medizinisch und materialwissenschaftlich wichtigen Verbindungen.^[1] Zum Beispiel weisen diverse Azido-substituierte Verbindungen wie Azidothymidin (**1**, AZT), Azidocillin (**2**) oder das Derivat **3** des COX-2-Inhibitors Celecoxib nützliche biologische Aktivitäten auf (Schema 1). Darüber hinaus resultierte die einzigartige Reaktivität organischer Azide in zahlreichen Anwendungen als Zwischenstufen in der



Schema 1. Beispiele für Azido-substituierte biologisch aktive Verbindungen.

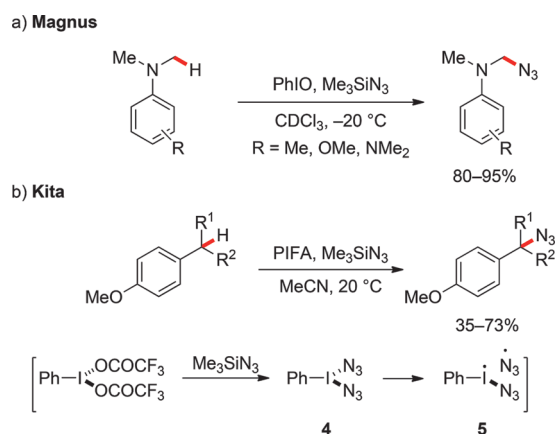
organischen Synthese, insbesondere in der kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition nach Huisgen.^[2]

Als eine Folge davon gibt es nach wie vor Bedarf an Protokollen für die chemoselektive Synthese organischer Azide. Herkömmliche Verfahren wie die Sandmeyer-Reaktion haben sich zwar als nützlich erwiesen, sind aber mit der Bildung stöchiometrischer Mengen an potenziell gefährlichen Nebenprodukten verbunden. Eine attraktivere Strategie sind stufenökonomische direkte Azidierungen durch Spaltung unaktivierter C-H-Bindungen,^[3] wobei kürzlich bemerkenswerte Fortschritte bei der intermolekularen Bildung von C-N-Bindungen erzielt wurden.^[4]

Die beträchtliche Stärke (438.9 kJ mol⁻¹ für CH₄; 472.4 kJ mol⁻¹ für PhH) und geringe Acidität (pK_a: 43–59 in DMSO) unaktivierter C-H-Bindungen^[5] erfordern die Verwendung von recht starken Oxidationsmitteln für direkte Azidierungen.^[6] Zwei Reagentien, die die Azidierung von C(sp³)-H-Bindungen ermöglichten, sind Iodosylbenzol und

Phenyliod(III)-bis(trifluoroacetat) (PIFA; in Kombination mit Me₃SiN₃) (Schema 2).^[7] Für den Reaktionsverlauf wurden eine homolytische Spaltung und die Schlüsselzwischenstufen **4** und **5** vorgeschlagen.

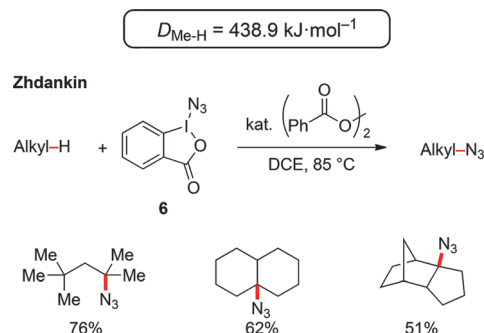
In ähnlicher Weise gelangen auch radikalische Azidierungen mit dem stabilen kristallinen Reagens **6** und katalytischen Mengen Benzoylperoxid. Sogar C-H-Bindungen in



Schema 2. Radikalische Azidierungen von C(sp³)-H-Bindungen.^[7]

einfachen Kohlenwasserstoffen konnten effizient azidiert werden (Schema 3).^[8]

Eine signifikant andere Chemoselektivität hatten Kita und Mitarbeiter 1991 beschrieben, wenn polare protische Lösungsmittel wie Hexafluorisopropylalkohol verwendet

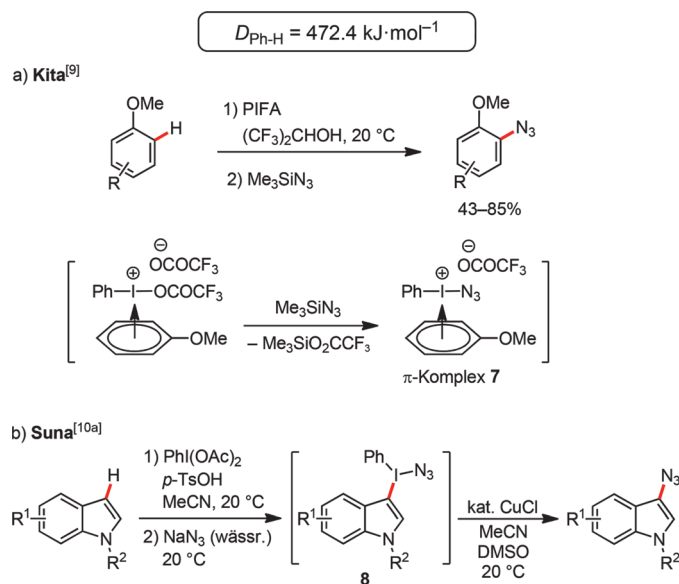


Schema 3. Azidierungen von Alkanen mit Reagens **6**.^[8]

[*] M. Sc. W. Song, Dr. S. I. Kozhushkov, Prof. Dr. L. Ackermann
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
E-Mail: lutz.ackermann@chemie.uni-goettingen.de
Homepage: <http://www.org.chemie.uni-goettingen.de/ackermann>

[**] Wir danken dem European Research Council im Rahmen des European Community's Seventh Framework Program (FP7 2007–2013)/ERC Grant 307535 und dem Chinese Scholarship Council (Stipendium an W.S.).

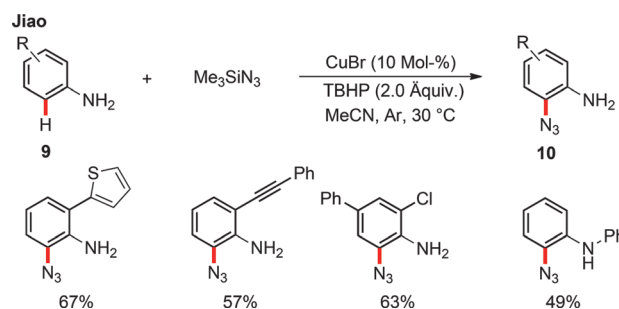
wurden. Demnach führten stöchiometrische Mengen an hypervalenten Iod(III)-Reagentien zur direkten Azidierung stabilerer C(sp²)-H-Bindungen in elektronenreichen Arenen bei Umgebungstemperatur, mit dem π -Komplex **7** als vorgeschlagener Schlüsselzwischenstufe (Schema 4a).^[9] Hingegen berichteten Suna et al. 2012 über ein mehrstufiges Eintopfprotokoll in Gegenwart eines Kupferkatalysators zur Azidierung elektronenreicher heteroaromatischer Substrate.^[10a]



Schema 4. Direkte Azidierungen von C(sp²)-H-Bindungen.

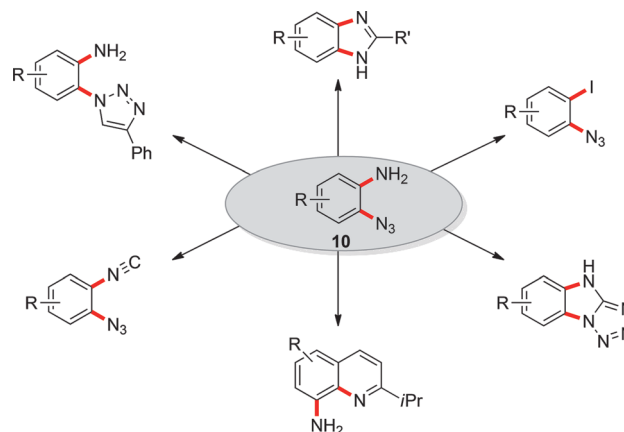
Die in situ erzeugten Heteroaryl(phenyl)iodoniumazide **8** unterlagen hierbei einer Kupfer(I)-katalysierten regioselektiven Fragmentierung unter Bildung heteroaromatischer Azide (Schema 4b), womit das Potenzial von Kupferkomplexen für C-N₃-Bindungsbildungen demonstriert wurde. Die Azide wurden anschließend durch Cycloaddition oder Reduktion in die entsprechenden 1,2,3-Triazole bzw. Amine umgewandelt.

Eine der zentralen Herausforderungen bei der direkten intermolekularen Funktionalisierung von Arenen ist die Erzielung von Regioselektivität, was in den meisten Fällen mithilfe einer Chelatbildung erreicht wird. Besonders interessant hierfür sind entfernbare und/oder modifizierbare Lewis-basische dirigierende Gruppen. Ein beträchtlicher Fortschritt in der direkten Azidierung von C(sp²)-H-Bindungen war 2012 die von Tang und Jiao beschriebene Entwicklung von Kupfer(I)-katalysierten direkten C-N-Bindungsbildungen, bei denen leicht verfügbare Aminosubstituenten^[11] als regioselektivitätsdirigierende Gruppen genutzt werden.^[10b] Mit preiswertem CuBr als Katalysator in Kombination mit Me₃SiN₃ wurden regioselektiv die *ortho*-azidierten Produkte **10** unter außergewöhnlich milden Reaktionsbedingungen erhalten (Schema 5). Insbesondere wurden keine hypervalenten Iod(III)-Reagentien als Oxidationsmittel benötigt, stattdessen wurde *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) als kostengünstige Alternative eingesetzt, wenn auch in überstöchiometrischen Mengen.



Schema 5. Kupfer(I)-katalysierte direkte Azidierungen von Anilinen **9**.^[10b]

Das katalytische System wies eine hervorragende Chemo- und Regioselektivität auf, die sich unter anderem in einer bemerkenswerten Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen zeigte.^[10b] Sowohl primäre als auch sekundäre Amine erwiesen sich als geeignete Substrate. Bezüglich des Katalysatormechanismus wiesen vorläufige Untersuchungen mit Radikalinhibitoren auf eine Abfolge von Enelektronentransfers (SET) hin. Die Leistungsfähigkeit der Amino-dirigierten Azidierung von C-H-Bindungen wurde durch die Diversifizierung der erhaltenen *ortho*-Azidoaniline **10** demonstriert (Schema 6).^[10b]



Schema 6. Diversifizierung von *ortho*-Azidoanilinen **10**.^[10b]

Zusammenfassend wurden in neueren Arbeiten beträchtliche Fortschritte bei der schwierigen direkten Azidierung durch C-H-Bindungsspaltung erzielt. So ermöglichten preiswerte Kupfer(I)-Katalysatoren regioselektive direkte C-N-Bindungsbildungen in leicht zugänglichen Anilinderivaten mit einer großen Bandbreite von Substraten. In Anbetracht der wachsenden praktischen Bedeutung von organischen Aziden sind weitere Fortschritte auf diesem sich schnell entwickelnden Forschungsgebiet zu erwarten.

Eingegangen am 10. März 2013
Online veröffentlicht am 9. Mai 2013

- [1] Übersichten: a) S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240; c) D. M. Huryn, M. Okabe, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745–1768.
- [2] Übersichten: a) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 666–676; b) M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015; c) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128–1137; d) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637, zit. Lit.
- [3] Ausgewählte Übersichten zur C-H-Bindungsfunktionalisierung: a) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802; b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345; c) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212–11222; d) P. Thansandote, M. Lautens, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5874–5883, zit. Lit.
- [4] a) R. T. Gephart III, T. H. Warren, *Organometallics* **2012**, *31*, 7728–7752; b) T. A. Ramirez, B. Zhao, Y. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 931–942; c) F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926–1936.
- [5] a) S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263; b) D. F. McMillen, D. M. Golden, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1982**, *33*, 493–532; c) F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [6] Neuere Fortschritte bei der offenbar weniger schwierigen Azidierung von Aldehyden oder β -Dicarbonylverbindungen: a) T. Harschnecke, S. Hummel, S. F. Kirsch, P. Klahn, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1187–1193; b) S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992–1995, zit. Lit.
- [7] Beispiele: a) H. Tohma, M. Egi, M. Ohtsubo, H. Watanabe, S. Takizawa, Y. Kita, *Chem. Commun.* **1998**, 173–174; b) Y. Kita, H. Tohma, T. Takada, S. Mitoh, S. Fujita, M. Gyoten, *Synlett* **1994**, 427–428; c) P. Magnus, J. Lacour, W. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9347–9348; ähnliche Berichte über hypervalente Iod-Reagentien: d) T. Dohi, M. Ito, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797–10815; e) T. Dohi, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2009**, 2073–2085.
- [8] a) A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, V. V. Zhdankin, *Synlett* **1995**, 1081–1082; b) V. V. Zhdankin, A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, J. K. Woodward, B. Mismash, J. T. Bolz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5192–5197.
- [9] Y. Kita, H. Tohma, M. Inagaki, K. Hatanaka, T. Yakura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4321–4324.
- [10] a) D. Lubriks, I. Sokolovs, E. Suna, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15436–15442; b) C. Tang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18924–18927.
- [11] Neuere Beispiele für Amino-dirigierte C-H-Bindungsfunktionalisierungen: a) Z. Liang, L. Ju, Y. Xie, L. Huang, Y. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15816–15821; b) K.-Y. Ye, H. He, W.-B. Liu, L.-X. Dai, G. Helmchen, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19006–19014; c) H. He, W.-B. Liu, L.-X. Dai, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8346–8347; Übersicht: d) G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2498–2543; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450–2494.