

Enamin/Enolat-vermittelte organokatalytische Azid-Carbonyl-[3+2]-Cycloadditionen zur Synthese von dicht funktionalisierten 1,2,3-Triazolen**

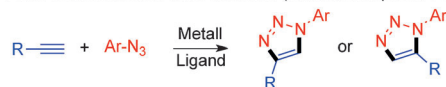
Sripada S. V. Ramasastry*

1,2,3-Triazole · Azide · Enole · Klick-Chemie · Organo-katalyse

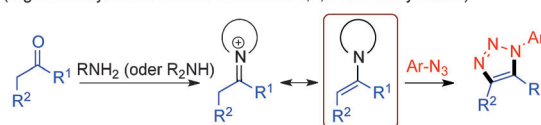
Viele bioaktive Moleküle weisen 1,4/1,5-disubstituierte oder 1,4,5-trisubstituierte 1,2,3-Triazol-Gerüste auf.^[1] Ihre Anwendungen erstrecken sich von der medizinischen Chemie bis zu den Materialwissenschaften.^[2] Der direkte Zugang zu dieser Verbindungsklasse wird durch vielfältige kupfer-, ruthenium- und iridiumkatalysierte Azid-Alkin-[3+2]-Cycloadditionen (CuAAC, RuAAC und IrAAC) ermöglicht, die in den Gruppen von Meldal, Sharpless, Fokin und anderen entwickelt wurden.^[3] Alternative Strategien, wie die von Bertozzi und Mitarbeitern entwickelte spannungsvermittelte Azid-Alkin-[3+2]-Cycloaddition^[4] und die Enamin-vermittelte organokatalytische [3+2]-Cycloaddition von enolisierbaren Carbonylverbindungen mit Aziden durch Ramachary, Bressy und Wang,^[5] haben ebenfalls wesentlich zur Entwicklung dieses Gebiets beigetragen. Von den vorhandenen Verfahren besitzen organokatalytische Verfahren gewisse Vorteile gegenüber den metallvermittelten Varianten, weil sie potenziell umweltverträglicher und nachhaltiger sind und als nichttoxisch für biologische Systeme angesehen werden. Dieses Highlight stellt einige kürzlich entwickelte organokatalytische Azid-Carbonyl-[3+2]-Cycloadditionen vor.

Basierend auf ihren früheren Studien zur organokatalytischen Synthese von hochfunktionalisierten NH-1,2,3-Triazolen^[5a] und NH-1,2,3-Benzotriazolen^[5g] über intermediäre Push-Pull-Dienamine beschrieben Ramachary und Mitarbeiter eine wirksame Organo-Klick-Reaktion von enolisierbaren Aldehyden, die über die Reaktion eines Enolats abläuft, das in situ mit Arylaziden unter Katalyse mit DBU gebildet wird (Schema 1).^[6] Während die Organo-Klick-Reaktion von Aziden mit Aldehyden und aktivierten Methylenverbindungen über vorab gebildete Enolate umfassend untersucht wurde,^[5] stellt das jetzige Verfahren ein bislang unbekanntes Beispiel einer Organo-Klick-Reaktion von in situ katalytisch erzeugten Enolaten dar. Ein attraktives

a) CuAAC-, RuAAC- und IrAAC-Reaktionen für die Synthese von 1,4-/1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen (Meldal, Sharpless, Fokin)



b) Ramachary-Bressy-Wang-Reaktion (organokatalytische Enamin-vermittelte 1,2,3-Triazol-Synthese)



c) Enolat-vermittelte Triazolsynthese nach Ramachary



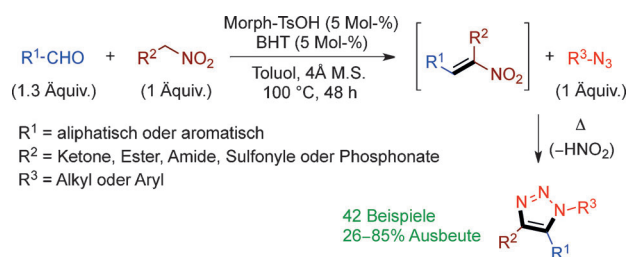
Schema 1. Kürzlich entwickelte Verfahren zur Triazolsynthese.

Merkmal dieser Reaktion ist, dass sie ein alternatives Verfahren für den Zugang zu 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen ermöglicht, wo metallkatalysierte oder Enamin-vermittelte Klick-Reaktionen entweder versagen oder die gewünschten Produkte nur in geringen Ausbeuten liefern. Diese diversitätsorientierte Methode weist hinsichtlich der Aldehyd- und Azid-Kupplungspartner einen hohen Grad an Flexibilität auf, und es wurde gefunden, dass die Art der Base und des Lösungsmittels entscheidend für die Effektivität der Reaktion ist.

Dehaen und Mitarbeiter beschrieben unabhängig davon ein effizientes Verfahren zur Synthese von 1,4,5-trisubstituierten 1,2,3-Triazolen über eine metallfreie Dreikomponentenreaktion (Schema 2).^[7] Auffallend ist, dass die Alkenkomponenten in situ durch eine organokatalytische Knoevenagel-Kondensation zwischen Aldehyden und Nitroalkanen zugänglich gemacht wurden und nachfolgend eine thermische Azid-Alken-[3+2]-Cycloaddition eingingen, der sich eine Aromatisierung durch die spontane Abspaltung von HNO₂ anschloss. Eine breite Auswahl von aliphatischen und aromatischen Aldehyden, Aziden und Nitroalkanen waren geeignete Substrate für diese Mehrkomponentenreaktion. Das Verfahren bietet somit schnellen Zugang zu unterschiedlich funktionalisierten 1,2,3-Triazolen. Die erhöhten Reaktions-

[*] Prof. Dr. S. S. V. Ramasastry
Department of Chemical Sciences, Indian Institute of Science
Education and Research (IISER) Mohali, Sector 81, S. A. S. Nagar
Manuali PO, Punjab 140306 (Indien)
E-Mail: ramsastry@iisermohali.ac.in
ramsastry@gmail.com

[**] IISER Mohali, Department of Science and Technology (DST),
Government of India.

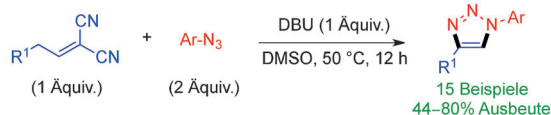


Schema 2. Dehaens organokatalytische Knoevenagel-Kondensation als Ein-Topf-Reaktion und anschließende Huisgen-Cycloaddition. BHT = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol, M.S. = Molekülsiebe, Morph-TsOH = Morpholinium-*para*-toluolsulfonat.

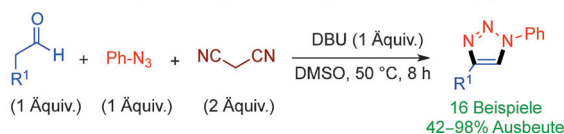
temperaturen können jedoch wegen der Empfindlichkeit der Azide gegen hohe Temperaturen ein Problem darstellen und könnten auch eine Ursache für die geringeren Ausbeuten sein, die bei einigen Substraten beobachtet wurden. Dessen ungeachtet wurde die Allgemeingültigkeit des hoch regio-selektiven, diversitätsorientierten Verfahrens von Dehaen durch die Synthese einiger komplexer Moleküle bestätigt, darunter ein neues, an ein sechsgliedriges Lacton kondensiertes 1,2,3-Triazol, ein mit vier vollständig substituierten 1,2,3-Triazolen funktionalisiertes Tetraarylporphyrin und an Cumarin kondensierte Triazolderivate.

Danach beschrieben Paixão und Mitarbeiter ein basen-vermitteltes Verfahren zur Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen über eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit in-versem Elektronenbedarf zwischen Arylaziden und vorab gebildeten Alkyldenmalononitrilen. Das Verfahren wurde schließlich zu einer Ein-Topf-Mehrkomponentenreaktion zwischen Aldehyden, Aziden und Malononitril in Gegenwart einer Base modifiziert (Schema 3).^[8] Überraschenderweise

a) Paixãos erster Ansatz zur Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen



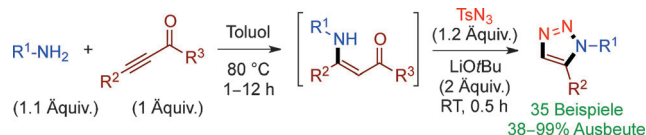
b) Paixãos Mehrkomponentensynthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen



Schema 3. Paixãos basenvermittelte Ein-Topf-Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

treibt eine katalytische Menge Malononitril die Reaktion voran, doch die Frage bleibt, ob DBU, insbesondere wenn es in stöchiometrischen Mengen vorliegt, eine Hintergrundreaktion katalysieren kann – ein Vorgang, der unabhängig von Malononitril sein kann, wie in der DBU-katalysierten, Enolat-vermittelten Triazolsynthese von Ramachary. Die in diesem operativ direkten und effizienten Ein-Topf-Verfahren beobachtete Regioselektivität könnte mit der allgemeinen Verzerrungs-/Wechselwirkungs-Theorie erklärt werden, die von Houk und Ess formuliert wurde.^[9]

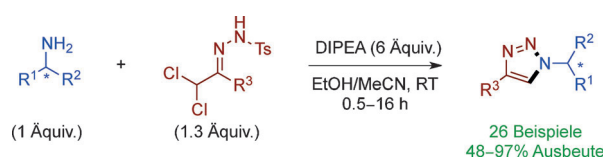
Dagegen entwickelten Cui und Mitarbeiter eine beeindruckende Enolat-vermittelte metallfreie regiospezifische Alternative für die Synthese von 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen mittels einer Dreikomponentenreaktion, die auf einem beispiellosen Kaskadenverfahren basiert, das eine Michael-Addition, eine deacylierende Diazoübertragung und eine Cyclisierung von primären Aminen, Propinonen und Sulfonylaziden beinhaltet (Schema 4).^[10] Wenn auch die



Schema 4. Cuis Enolat-vermitteltes Mehrkomponenten-Kaskadenverfahren zur Synthese von 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen. Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

Atomökonomie beeinträchtigt ist, so stellt Cuis Verfahren dennoch ein neuartiges regiospezifisches Verfahren zur Synthese von 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen dar. Ein klarer Vorteil von Mehrkomponentenverfahren ist die Möglichkeit zur raschen Erzeugung von kombinatorischen Verbindungsbibliotheken. Da dieses Verfahren den Zugang zu chiralen Triazolen ausgehend von unmodifizierten α -chiralen Aminen ermöglicht, die in biologischen Systemen reichlich vorhanden sind, kann es nicht nur in der Synthesechemie, sondern auch in der chemischen Biologie Anwendung finden.

In Richtung der Entwicklung metall- und azidfreier Umwandlungen zur hochregioselektiven Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen griffen Westermann^[11] und Mitarbeiter die Triazolbildungsreaktion von Sakai^[12] wieder auf und demonstrierten erfolgreich ihre Vielseitigkeit bei der einfachen Bildung von pharmazeutisch wichtigen Triazolen. Darüber hinaus wendeten sie dieses Verfahren elegant auf bisher nicht erschlossene Modifizierungen biologisch relevanter Zielverbindungen an (Schema 5). Ein hervorstechen-



Schema 5. Westermanns metall- und azidfreies Verfahren zur Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen. DIPEA = Diisopropylethylamin.

des Merkmal von Westermanns Verfahren ist, dass chirale primäre Amine, die Bestandteil von biologischen Systemen, zahlreichen Naturstoffen und Wirkstoffen sind, ohne Schutzgruppen und Racemisierung mit funktionalisierten α,α -Dichlortosylhydrazonen modifiziert werden können.

In diesem Highlight wurden neueste Fortschritte bei der Entwicklung organokatalytischer und metallfreier Enamin/Enolat-vermittelter Azid-Carbonyl-[3+2]-Cycloadditionen erörtert.^[13] Mit diesen Verfahren wird nicht nur die Notwendigkeit eines Metallkatalysators, sondern auch die Not-

wendigkeit von Alkinsubstraten umgangen. Aufgrund der guten Verfügbarkeit von Carbonylverbindungen bieten diese Methoden aussichtsreiche Alternativen für die Synthese von 1,2,3-Triazolen. Außerdem zeichnen sich die Reaktionen durch große Substratbereiche aus und liefern oft hervorragende Ausbeuten und sehr hohe Regioselektivitäten.

Obwohl diese neuesten Entwicklungen in der metallfreien Synthese von 1,2,3-Triazolen beeindruckend sind, ist die Entwicklung nachhaltigerer Varianten immer noch dringend geboten, zumal es bereits wichtige Anwendungen der Klick-Reaktion in der Pharmazie und Biologie gibt. Die Entwicklung von Reaktionen bei Raumtemperatur mit verringerten Azidmengen könnte in der Industrie von immensem Interesse sein. Azidfreie Varianten werden sicherlich einen wesentlichen Einfluss haben, und umweltverträglichere, atomökonomische Varianten mit rückgewinnbaren/wiederverwendbaren katalytischen Systemen sind noch zu entwickeln. Da die oben erwähnten Verfahren einen schnellen Zugang zu 1,4-disubstituierten und 1,4,5-trisubstituierten 1,2,3-Triazolen ermöglichen, nehmen wir an, dass zu gegebener Zeit allgemeine organokatalytische/metallfreie Verfahren zur Synthese von 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen veröffentlicht werden.

Eingegangen am 23. September 2014,
veränderte Fassung am 17. Oktober 2014
Online veröffentlicht am 17. November 2014

- [1] a) R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. De Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185–4194; b) P. W. Baures, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 249–252; c) C. Sheng, W. Zhang, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 733–766; d) S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696–2718; e) P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905–4979; f) A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. M. Almerico, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289–3306.
- [2] a) T. Jin, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3789–3791; b) Sonderheft über Klick-Chemie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1221–1408; c) T. Müller, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11844–11845; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12046–12047.
- [3] Ausgewählte Beispiele: a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064; b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; c) A. E. Speers, G. C. Adam, B. F. Cravatt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686–4687; d) 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.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) N. J. Agard, J. A. Preschner, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047; b) J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272–1279; c) B. Gold, G. B. Dudley, I. V. Alabugin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1558–1569.
- [5] Ausgewählte Beispiele: a) D. B. Ramachary, K. Ramakumar, V. V. Narayana, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143–9147; b) M. Belkheira, D. E. Abed, J.-M. Pons, C. Bressy, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917–12921; c) L. J. T. Danence, Y. Gao, M. Li, Y. Huang, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584–3587; d) L. Wang, S. Peng, L. J. T. Danence, Y. Gao, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088–6093; e) N. Seus, L. C. Gonçalves, A. M. Deobald, L. Savegnago, D. Alves, M. W. Paixão, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10456–10463; f) W. Li, Q. Jia, Z. Du, J. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10187–10189; g) D. B. Ramachary, A. B. Shashank, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13175–13181; h) D. K. J. Yeung, T. Gao, J. Huang, S. Sun, H. Guo, J. Wang, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384–2388; i) W. Li, Z. Du, J. Huang, Q. Jia, K. Zhang, J. Wang, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3003–3006.
- [6] D. B. Ramachary, A. B. Shashank, S. Karthik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10420–10424; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10588–10592.
- [7] J. Thomas, J. John, N. Parekh, W. Dehaen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10155–10159; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10319–10323.
- [8] A. Ali, A. G. Corrêa, D. Alves, J. Zukerman-Schpector, B. Westermann, M. A. B. Ferreira, M. W. Paixão, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11926–11929.
- [9] a) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10646–10647; b) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187–10198.
- [10] G. Cheng, X. Zeng, J. Shen, X. Wang, X. Cui, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13265–13268; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13507–13510.
- [11] S. S. van Berkel, S. Brauch, L. Gabriel, M. Henze, S. Stark, D. Vasilev, L. A. Wessjohann, M. Abbas, B. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5343–5346; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5437–5441.
- [12] K. Sakai, N. Hida, K. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 179–183.
- [13] Nach der Einreichung des Manuskripts wurden mehrere metallfreie Ansätze für die Synthese von 1,2,3-Triazolen veröffentlicht: a) W. Li, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, DOI: 10.1002/anie.201408265; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, DOI: 10.1002/ange.201408265; b) A. B. Shashank, S. Karthik, R. Madhavachary, D. B. Ramachary, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, DOI: 10.1002/chem.201405501; c) Z. Chen, Q. Yan, Z. Liu, Y. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, DOI: 10.1002/chem.201405057; d) Z.-J. Cai, X.-M. Lu, Y. Zi, C. Yang, L.-J. Shen, J. Li, S.-Y. Wang, S.-J. Ji, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5108–5111; e) X.-J. Quan, Z.-H. Ren, Y.-Y. Wang, Z.-H. Guan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, DOI: 10.1021/o15027975.