

Cyclische hypervalente Iodreagentien und Eisenkatalyse: ein starkes Team für späte C-H-Azidierungen**

Maria Victoria Vita und Jerome Waser*

Azide · C-H-Funktionalisierung · Eisenkatalysatoren ·
Hypervalentes Iod · Radikale

Azide sind aufgrund ihrer außergewöhnlichen Reaktivität und Vielseitigkeit wichtige Synthesebausteine in der organischen Chemie, der Biologie und den Materialwissenschaften.^[1] Hervorzuheben ist ihre Verwendung als nichtbasische Vorstufen für Amine und ihre einfache Überführung in Nitren-Zwischenstufen für weiterführende C-N-Funktionalisierungen. Zur Einführung von Azidgruppen in organische Moleküle werden üblicherweise Substitutionsreaktionen herangezogen, die gewöhnlich eine Präfunktionalisierung erfordern. Methoden, welche die selektive Einführung von Azidgruppen an C-H-Bindungen in einem späten Synthesestadium erlauben, wären daher ein Durchbruch auf diesem Gebiet, da sie einen effizienteren Zugang zu diesen vielseitigen Synthesebausteinen eröffnen würden. Kürzlich berichteten Sharma und Hartwig über ein praktisches Verfahren unter Verwendung eines Azidobenziodoxolonreagens und eines Eisenkatalysators, das die mit der späten Azidierung von C-H-Bindungen einhergehenden Reaktivitäts- und Selektivitätsprobleme überwindet.^[2]

Eine solche Azidierung setzt eine reaktive, aber dennoch stabile Azidvorstufe voraus, die funktionelle Gruppen toleriert und zugleich als mildes Oxidationsmittel fungiert, um die C-H-Funktionalisierung auszuführen. Ausgezeichnete Kandidaten scheinen hypervalente Iodreagentien zu sein, die mehrere der gewünschten Eigenschaften aufweisen. Tatsächlich wurden Reagentien dieser Art seit langem für Azid-Transfers verwendet, sie zeigten sich aber bei Raumtemperatur äußerst instabil.^[3] 1994 beschrieben Zhdankin und Mitarbeiter^[4] (und kurz danach Kita und Mitarbeiter)^[5] die ersten Beispiele von cyclischen und stabilen Azidobenziodoxol(on)-Reagentien (**1–3**; Abbildung 1).

[*] M. V. Vita, Prof. Dr. J. Waser

Laboratory of Catalysis and Organic Synthesis
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, EPFL SB ISIC LCSO
BCH 4306, 1015 Lausanne (Schweiz)
E-Mail: jerome.waser@epfl.ch
Homepage: <http://lcso.epfl.ch/>

[**] Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds (SNSF; 200020_134550) für Unterstützung sowie Dr. Fides Benfatti und Dr. Tony O'Sullivan (Syngenta Crop Protection Münchwilen AG) für DSC-Messungen.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501666> zu finden.

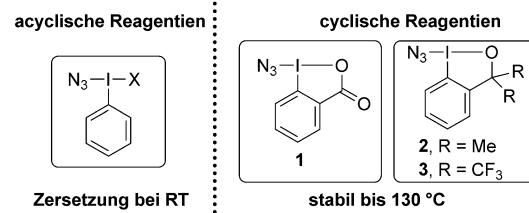
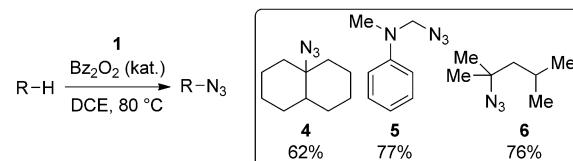


Abbildung 1. Entdeckung stabiler Azidobenziodoxol(on)-Reagentien.^[4,5]

Der Schlüssel zum Erfolg war die Einführung des Iodatoms in eine cyclische Struktur unter Bildung des Benziodoxol(on)-Grundmotivs. Dieser Ansatz war bereits bei anderen Transferreagentien für funktionelle Gruppen sehr erfolgreich, wie etwa solchen zur Einführung von Trifluormethylgruppen (Togni-Reagens)^[6] oder Alkinylgruppen (EBX-Reagentien).^[7] Obwohl das Hauptaugenmerk der Zhdankin-Arbeiten auf Stabilitäts- und Strukturuntersuchungen lag, wurden ebenfalls die hervorragenden Eigenschaften des Reagens **1** zur Azidierung von freien, durch C-H-Abstraktion erzeugten Radikalen aufgezeigt (Schema 1).^[8] Diese Metho-

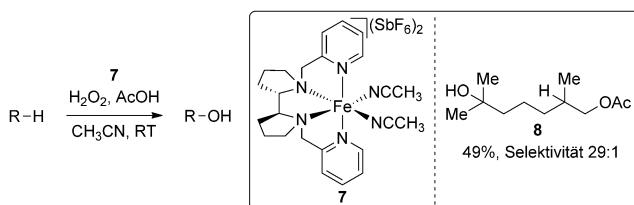


Schema 1. C-H-Azidierung mit Azidobenziodoxolonreagens **1**.^[8]
Bz = Benzoyl, DCE = 1,2-Dichlorethan.

den stellten einen wesentlichen Fortschritt auf dem Gebiet späterer Azidierungen dar, litten aber unter niedrigen Selektivitäten und Wirkungsgraden, da die Radikalbildung bei 80 °C mit Benzoylperoxid als Initiator erfolgte.

Als eine wichtige Inspirationsquelle für selektive und effiziente C-H-Funktionalisierungen dienten die Metalloenzyme der Natur. Beispielweise sind die Cytochrome P450 in der Lage, mithilfe ihres katalytisch aktiven Eisenzentrums die

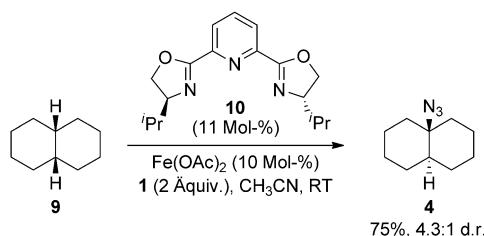
selektive C-H-Hydroxylierung einer Vielzahl organischer Moleküle zu bewirken. Wichtige Beiträge auf diesem Gebiet leisteten unter anderem die Arbeitsgruppen von Que und White, die niedermolekulare Eisenkatalysatoren zur C-H-Hydroxylierung entwickelten (Schema 2).^[9] Es war jedoch



Schema 2. Eisenkatalysierte C-H-Hydroxylierung nach Chen und White.^[9b]

nicht klar, ob dieser wichtige Befund auf andere Reaktionen übertragen werden könnte. In dieser Hinsicht gelang Que und Mitarbeitern 1993 mit einem sehr einfachen Substrat der prinzipielle Nachweis, dass eine stöchiometrische Menge eines Eisenkomplexes eine selektive C-H-Azidierung bewirken kann.^[10]

In der hier gewürdigten Studie nutzten Sharma und Hartwig die bemerkenswerten Eigenschaften des Azidobenziodoxolonreagens **1**, um die erste eisenkatalysierte C-H-Azidierung zu entwickeln. Die Reaktion lieferte bessere Selektivitäten und Effizienzen als frühere radikalische Prozesse. Die Entwicklung der Methode begann mit der Untersuchung des von White und Mitarbeitern für die C-H-Hydroxylierung eingeführten Katalysators in Verbindung mit *cis*-Decalin (**9**) und dem Reagens **1**. Das gewünschte Azid **4** konnte tatsächlich gewonnen werden, wenn auch nur mit 4% Ausbeute. Um die Reaktivität des Eisenkatalysators zu steigern, wurden verschiedene Liganden getestet. Letztendlich lieferte der einfache, kommerziell erhältliche PyBOX-Ligand **10**^[11] das Azid in 75% Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 4.3:1 bei Raumtemperatur (Schema 3).



Schema 3. Eisenkatalysierte C-H-Azidierung mit Azidobenziodoxolonreagens **1**.

Unter diesen optimierten Bedingungen wurde der Anwendungsbereich und die Selektivität der Azidierungsreaktion ausgelotet (Abbildung 2). Die elektronenreichste, tertiäre C-H-Bindung konnte selektiv azidiert werden, unter Bildung von **11** und **12** (ein ähnliches Ergebnis wie bei der C-H-Hydroxylierung).^[9] Bei komplexeren Substraten mit verschiedenen funktionellen Gruppen und zahlreichen C-H-Bindungen wurde selektive Monoazidierung beobachtet

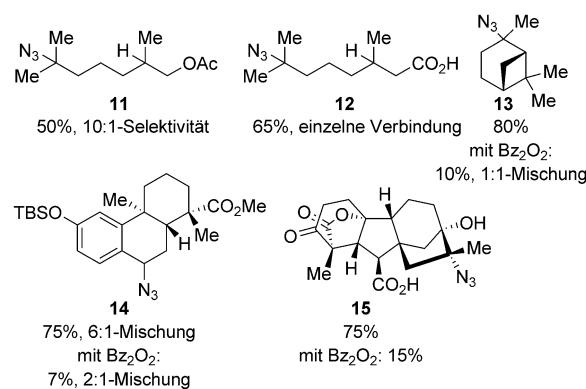


Abbildung 2. Ausgewählte Beispiele für späte Azidierungen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

(Produkte **13–15**). Die Verwendung von Benzoylperoxid führte normalerweise zu niedrigen Ausbeuten und Selektivitäten. Besonders eindrucksvoll ist die direkte Azidierung von komplexen Naturstoffen wie der Podocarpinsäure **14** oder der Tetrahydroglibberellinsäure **15**. Das eingeführte Azid konnte anschließend für die weitere Diversifizierung der Moleküle verwendet werden.

Sehr interessant ist diese C-H-Azidierung aus mechanistischer Sicht. Besteht die Rolle des Eisenkatalysators nur darin, ein freies Radikal aus einer C-H-Bindung unter milderen und selektiveren Bedingungen zu erzeugen? Verschiedene Experimente wiesen in der Tat auf das Vorhandensein freier Radikale hin: Die Reaktion verlief stereokonvergent und konnte durch Radikalfänger wie TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl) oder BHT (2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol) inhibiert werden. Der beobachtete kinetische Isotopeneffekt von 5.0 ist im Einklang mit der C-H-Bindungsspaltung als geschwindigkeitsbestimmendem Schritt. Wurde andererseits die Azidierung des Decalins **9** bei 80°C mit entweder Benzoylperoxid oder Eisen als Katalysator durchgeführt, waren andere Diastereoselektivitäten zu beobachten. Dieser Befund weist darauf hin, dass der eisenkatalysierte Prozess nicht die direkte Reaktion eines freien Radikals mit dem Benziodoxolonreagens **1** beinhaltet. Die Autoren schlugen vor, dass infolgedessen ein Azido-Eisenkomplex das aktive Azidtransferreagens sein könnte. Allerdings sind noch viele andere Möglichkeiten vorstellbar, wie etwa eine Aktivierung des Benziodoxolonreagens durch den Eisenkatalysator oder die Reaktion eines Eisenalkylkomplexes. Darüber hinaus wurde die Identität der für die C-H-Abstraktion verantwortlichen Spezies noch nicht erforscht.

Zusammenfassend gelang Sharma und Hartwig ein bedeutender Durchbruch bei der späten C-H-Azidierung komplexer Moleküle durch das Ausnutzen der außergewöhnlichen Eigenschaften von Benziodoxolonreagentien und Eisenkatalysatoren. Für manche Substrate wurden bislang nur mäßige Ausbeuten und Selektivitäten beobachtet, und der Reaktionsmechanismus ist unzureichend verstanden. Tatsächlich hat man erst begonnen, das Potenzial der Kombination aus Metallkatalysatoren und cyclischen hypervalenten Iodreagentien für die Entwicklung neuer Reaktionen zu erschließen, sodass wir vielen weiteren Entdeckungen entgegenblicken können.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5290–5292
Angew. Chem. **2015**, *127*, 5380–5382

- [1] *Organic Azides: Syntheses and Applications* (Hrsg.: S. Bräse, K. Banert), Wiley, Chichester, **2010**.
- [2] A. Sharma, J. F. Hartwig, *Nature* **2015**, *517*, 600.
- [3] a) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, V. T. Ravikumar, B. K. Vaid, T. E. Hopkins, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1603; b) P. Magnus, J. Lacour, P. A. Evans, M. B. Roe, C. Hulme, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3406.
- [4] V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, M. S. Formaneck, J. T. Bolz, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9677. **Sicherheitshinweis:** Obwohl die Verbindung **1** relativ stabil ist, explodierte sie in unserem Labor in zwei Fällen. DSC-Analysen bestätigten ihren explosiven Charakter. Reagens **2** hat ein sehr viel geringeres Explosionspotential. Einzelheiten finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [5] S. Akai, T. Okuno, M. Egi, T. Takada, H. Tohma, Y. Kita, *Heterocycles* **1996**, *42*, 47.
- [6] J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650.
- [7] J. P. Brand, D. Fernandez Gonzalez, S. Nicolai, J. Waser, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102.
- [8] 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.
- [9] a) C. Kim, K. Chen, J. Kim, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5964; b) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783.
- [10] T. Kojima, R. A. Leising, S. Yan, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11328.
- [11] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846.

Eingegangen am 20. Februar 2015
Online veröffentlicht am 30. März 2015