

Stabiles festphasengebundenes Iodazid**

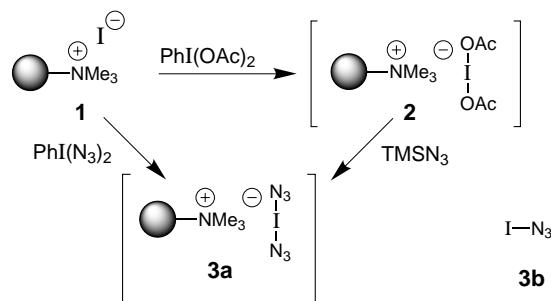
Andreas Kirschning,* Holger Monenschein und
Carsten Schmeck

Professor Armin de Meijere zum 60. Geburtstag gewidmet

Im Windschatten der ungezählten Methoden zur Synthese von organischen Verbindungen an polymeren Trägern, findet seit einiger Zeit eine rapide Entwicklung bei polymergebundenen Reagentien statt.^[1] Ein besonderer Vorteil dieser neuen Fest/Flüssigphasen-Technik besteht in der einfachen Aufarbeitung und der Isolierbarkeit der Reaktionsprodukte. Gleichzeitig kommen die Vorteile der Synthese in Lösung zum Tragen. Um einen quantitativen Umsatz zu gewährleisten, können diese polymergebundenen Reagentien im beliebigen Überschuß eingesetzt werden, ohne daß dadurch die Isolierung der Produkte erschwert wird. Obwohl stöchiometrisch einsetzbare festphasengebundene Reagentien schon seit mehreren Jahren bekannt sind, wurden sie bisher kaum für den Aufbau von Molekülbibliotheken genutzt, was auf die geringe Zahl leicht zugänglicher Verbindungen dieses Typs zurückzuführen ist. Zu den wichtigen Entwicklungen auf diesem Gebiet zählen polymergebundene Reduktions-^[2] und Oxidationsmittel,^[3] Abfangreagentien,^[4] chelatisierende Protonendonoren,^[5] Carbodiimid-Äquivalente^[6] und schließlich Reagentien, die sich für C-C-Verknüpfungen eignen.^[7] Polymergebundene Reagentien für 1,2-Cohalogenierungen^[8, 9] von Alkenen sind bisher nicht bekannt.^[10]

Als Fortsetzung unserer Arbeiten zur Ligandenübertragung von hypervalenten Iod(III)-Reagentien auf Halogenide in Lösung,^[11] entwickelten wir nun erstmals ein stabiles elektrophiles, an einen polymeren Träger gebundenes Reagens, welches sich in Synthesen wie Iodazid **3b** verhält. Seit den Pionierarbeiten von Hassner et al.^[12] ist die Iodazidierung von Alken-Doppelbindungen eine sehr brauchbare Methode zur Einführung von Stickstofffunktionen in Kohlenstoffgerüste. Dabei wird Iodazid **3b** gemeinhin *in situ* durch die Umsetzung von Natriumazid und Iodchlorid in polaren Lösungsmitteln gebildet.^[12, 13] Der explosive Charakter ist jedoch immer noch der größte Nachteil des nach dieser Methode hergestellten Reagens.

Unser Zugang zu Iodazid **3b** besteht in der Umsetzung von (Diacetoxyiodoso)benzol mit dem polymergebundenen Iodid **1** in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Hierbei entstand vermutlich das festphasengebundene Di(acetoxy)iodat(i) **2** (Schema 1).^[14, 15] Die Umsetzung dieses Polymers mit Trimethylsilylazid führte zu einem Reagens, welches sich synthetisch wie immobilisiertes Iodazid verhält. Selbst intensives Waschen dieses Harzes führte nicht zu einer Desaktivierung,



Schema 1. Herstellung des neuartigen polymergebundenen Iodazids. TMS = Me₃Si.

so daß wir Bis(azido)iodat(i) **3a** als aktive polymergebundene Spezies vorschlagen. Alternativ konnte **3a** auch durch direkten Azidtransfer nach der Umsetzung des Iodids **1** mit (Diazidoiodoso)benzol erhalten werden. Ein effizienter Azidtransfer wurde hierbei jedoch durch in Lösung vorhandenes Trimethylsilylacetat gestört, da PhI(N₃)₂ zuvor *in situ* durch Umsetzung von (Diacetoxyiodoso)benzol mit Trimethylsilylazid gebildet werden mußte. Das IR-Spektrum von dem neuen Polymer **3a** zeigt zwei intensive Banden bei $\tilde{\nu} = 2010$ und 1943 cm^{-1} , die das Vorliegen der Azidgruppen belegen. Mit dem Harz ließen sich Iodazidierungen der Alkene **4–18** unter sehr milden Bedingungen realisieren, wobei die *anti*-Additionsprodukte gebildet wurden (Tabelle 1).^[16] Die empfindlichen β -Iodazide **19, 21–25** und **27–33** konnten nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels^[17] in guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden. Lediglich bei Verwendung der elektronenarmen Alkene **5** und **11** und von Methylencyclopropan **17** wurden niedrigere Ausbeuten für die isolierten Produkte erzielt. Die Regioselektivität der 1,2-Addition wird durch die Stabilität des nach elektrophilem Angriff intermedial auftretenden Carbeniumions bestimmt. Lediglich die alkylsubstituierten Alkene **15** und **16** lieferten nach Umsetzung mit **3a** auch die *anti*-Markownikoff-Additionsprodukte in geringen Mengen. Bemerkenswerterweise werden freie Hydroxygruppen in Allyl- und Homoallylstellung unter den verwendeten Bedingungen toleriert, so bei den Alkenen **7, 13** und **14**. Auch die Addition an Methylencyclopropan **17** verlief mit starker Regio- und Stereokontrolle. Umlagerungsprodukte, die aus dem zwischenzeitlich auftretenden, stark stabilisierten Cyclopropylmethylkation^[18] resultieren können, wurden nicht isoliert. Die relative Konfiguration von **32** wurde anhand von Messungen der Kern-Overhauser-Effekte (NOE) bestimmt (Tabelle 2). Schließlich ließen sich auch Glycale wie **18** mit dem Polymer **3a** funktionalisieren, wobei 2-Desoxy-2-iodglycosylazide **33** mit bevorzugter Bildung des β -konfigurierten 1,2-diäquatorialen Isomers entstanden.

Wurden die Additionsreaktionen nicht rechtzeitig abgebrochen, so fanden wir bei Verwendung von Styrolen mit elektronenliefernden Substituenten wie in **4** und **10** aber auch von Inden **12** die Nebenprodukte **34–36**. Die Strukturen dieser 1,2-Diazide wurden zum einen IR-spektroskopisch zugeordnet, zum anderen belegen die charakteristischen chemischen Verschiebungen der ehemals olefinischen Protonen im ¹H-NMR-Spektrum ($\delta = 4.32$ –4.81 und 3.39–4.26) und besonders der korrespondierenden Kohlenstoffatome im

[*] Dr. A. Kirschning, H. Monenschein
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Clausthal
Leibnizstraße 6, D-38678 Clausthal-Zellerfeld
Fax: (+49) 5323-72-2858
E-mail: andreas.kirschning@tu-clausthal.de

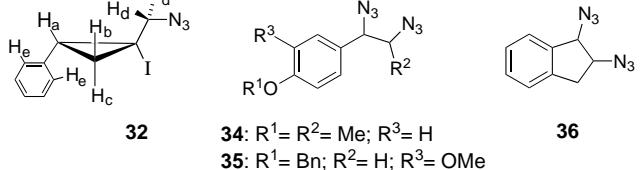
Dr. C. Schmeck
Bayer AG, Geschäftsbereich Pharma PH-R-CR, D-42096 Wuppertal

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.
Wir danken der Bayer AG und besonders Dr. D. Häbich (Wuppertal) für finanzielle und technische Hilfe.

Tabelle 1. Iodazidierung von Alkenen mit dem Polymer **3a**.

Alken R ¹ , R ²	t, n(3a) ^[a] [Äquiv.]	Produkt	Ausb. ^[b] [%]
4 OMe, Me	16 h, 4	19	89 ^[c]
5 F, H	12 h, 4	20	38
6 H, Ph	20 h, 5	21	56 ^[d]
7 H, CH ₂ OH	2 d, 4	22	94
8	10 h, 5	23	74
9 Me, Me	12 h, 3	24	78
10 Bn, H	12 h, 3	25	74 ^[e]
11	14 h, 6	26	49
12	20 h, 5	27	78 ^[f]
13 OH	1.5 d, 6	28	98
14 CH ₂ OH	1.5 d, 6	29	91
15	2 d, 8	30	84 ^[g]
16	2 d, 8	31	86 ^[h]
17	2 d, 8	32	48
18	12 h, 4	33	82 ^[i]

[a] Die Zahl der verwendeten Äquivalente bezieht sich auf die Menge an Iodid in **1**. Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt nach Flash-Chromatographie. [c] Enthält 30 % an **34** (1:1-Mischung). [d] Zwei Stereoisomere (2:1). [e] Enthält 5.3 % an **35**. [f] Enthält 11 % an **36**. [g] Regioisomerenverhältnis 10:1. [h] Regioisomerenverhältnis 8:1. [i] Nur das β -galacto-Addukt ist gezeigt; α -talo- β -galacto = 1:9.

Tabelle 2. NOE-Effekte in **32**.

	rel. NOE-Effekt [%] ^[a]
H _a /H _d	1.9, 2.1 (3.6)
H _a /H _e	2.0 (2.9)
H _e /H _c	4.4
H _e /H _d	— ^[b]
H _d /H _{d'}	16.0

[a] Die in Klammern angegebenen Werte beziehen sich auf das umgekehrte Kern-Overhauser-Experiment. [b] NOE nicht beobachtet.

¹³C-NMR-Spektrum ($\delta = 67.4 - 70.7$ und $61.4 - 58.3$) die Abwesenheit einer C-I- und eindeutig die Anwesenheit zweier C-N-Bindungen.

Die hier vorgestellte polymergebundene Iodazid-Quelle eignet sich hervorragend für die Iodazidierung von Alkenen unter sehr milden Bedingungen und ermöglicht eine einfache Aufarbeitung der Reaktionsprodukte. Das Reagens weist nicht die Nachteile auf, die mit allen bekannten Reagentiensystemen in Lösung assoziiert sind. Weiterhin sollten sich die auf diesem Wege herstellbaren β -Iodazide besonders gut für die automatisierte Parallelsynthese von N-Heterocyclen eignen.

Experimentelles

Herstellung von **3a**: Eine Suspension des nicht vorbehandelten polymergebundenen Iodids **1** (1 Äquiv.; 2.9 mmol Iodid pro Gramm Harz, Fluka) und PhI(OAc)₂ (1.8 Äquiv.) in absolutem CH₂Cl₂ (2.5 mL mmol⁻¹ Iodid) werden unter Stickstoff 6 h bei Raumtemperatur mit 300 Umdrehungen pro Minute gerührt. Während dieser Zeit wird die rotbraune Suspension vor Licht geschützt. Das schwachgelbe Harz **2** wird abfiltriert, mit absolutem CH₂Cl₂ (3 x ; 30 mL pro Gramm Harz) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zu einer lichtgeschützten Suspension von **2** (1 Äquiv. bezogen auf **1**) in absolutem CH₂Cl₂ (4 mL mol⁻¹) wurde unter Stickstoff TMSN₃ (2.6 Äquiv.) gegeben und die Mischung 6 h bei Raumtemperatur gerührt (300 Umdrehungen pro Minute). Während dieser Zeit wird die Flüssigkeit schwach rötlich. Filtration und Waschen des Polymers mit absolutem CH₂Cl₂ (3 x ; 30 mL pro Gramm Harz) und abschließende Trocknung im Vakuum lieferte das orangefarbene Reagens **3a**. Dieses Polymer lässt sich auf diesem Wege im 50-g-Maßstab herstellen. Es neigt weder unter Einfluß von Hitze ($> 280^\circ\text{C}$) noch in der offenen Flamme oder bei Zuführung mechanischer Energie zur Explosion. Es kann problemlos über mehrere Wochen unter Schutzgas und Lichtausschluß bei -15°C gelagert werden. Die Gewichtszunahme des Harzes wurde reproduzierbar als Indikator für vollständigen Ligandentransfer herangezogen (ca. 90 % Umsatz bezogen auf theoretische Menge Jodid).

Allgemeine Vorschrift zur Iodazidierung von Alkenen: Eine Suspension des Alkens (1 Äquiv.) und von **3a** in absolutem CH₂Cl₂ (2.5 mL mmol⁻¹; die Zahl der Äquivalente an **3a** ist in Tabelle 1 angegeben) werden unter Lichtausschluß gemischt und bei Raumtemperatur mit 300 Umdrehungen pro Minute gerührt. Der Reaktionsumsatz wird dünnenschichtchromatographisch (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 80/1 bis 8/1) verfolgt und die Reaktion schließlich durch Filtration abgebrochen. Das Harz wird mit CH₂Cl₂ (3 x ; 20 mL pro Gramm Harz) gewaschen; die vereinigten organischen Waschphasen und das Filtrat werden unter

vermindertem Druck eingeengt. In einigen Fällen, so bei der Trennung von Stereo- und Regioisomeren, ist eine zusätzliche Reinigung der Produkte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel notwendig.

Die Strukturen aller Additionsprodukte wurden IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch (EI oder DCI) aufgeklärt. ¹H, ¹³C-COSY-Messungen und die DEPT-Methode wurden zur Bestimmung der Regiochemie der 1,2-Additionsprodukte herangezogen. ¹³C-NMR-Signallagen (CDCl₃): δ = 58.0–64.7 (CH₂-N₃), 62.6–74.9 (CH-N₃), 62.8–63.8 (C-N₃; **28, 29**), 7.8–8.4 (CH₂-I), 25.1–35.2 (CH-I), 16.1 (C-I; **32**). Lediglich die chemischen Verschiebungen der sekundären I-substituierten Kohlenstoffatome von **7**, **13** und **14** sind im Vergleich zu allen anderen Beispielen ausgeprägt tieffeldverschoben (δ = 39.7–49.1). Alle neuen Verbindungen gaben entweder korrekte Elementaranalysen oder zufriedenstellende exakte Massen für den Molekülpeak im Hochauflösenden-Massenspektrum (CI-Methode mit Isobutan als Reaktantgas).

Eingegangen am 8. März 1999 [Z 13119]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2594–2596

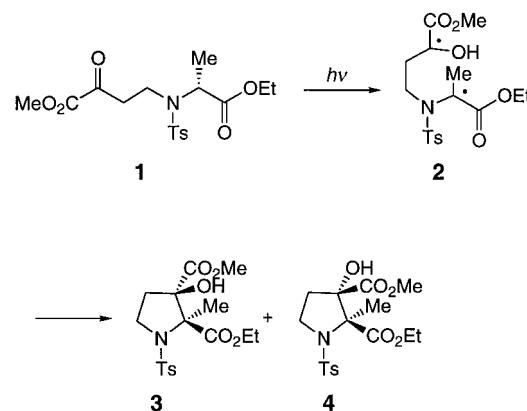
Stichwörter: Alkene · Azide · Elektrophile Additionen · Polymergebundene Reagentien · Synthesemethoden

- [1] Übersichten: S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1998**, 1217–1239; S. W. Kaldor, M. G. Siegel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 101–106; J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; P. Hodge, D. C. Sherrington in *Polymer-Supported Reaction in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1990**; P. Laszlo in *Preparative Chemistry using Supported Reagents*, Academic, San Diego, **1987**.
- [2] H. W. Gibson, F. C. Bailey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 815–816; A. Nag, S. K. Sarkar, S. K. Palit, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1007–1013.
- [3] B. Hinzen, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1907–1908; B. Tamani, M. Hattam, D. Mohadjer, *Polymer* **1991**, *32*, 2666–2670; B. Tamani, N. Goudarzian, *Eur. Polym. J.* **1992**, *28*(9), 1035–1038.
- [4] R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882–4886.
- [5] N. Krause, M. Mackenstedt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9649–9650.
- [6] M. C. Desai, L. M. Stramiello, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7685–7688; M. Adamczyk, J. R. Fishbaugh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4305–4308.
- [7] M. Bernhard, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 326–332; I. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7595–7598.
- [8] Übersichten: E. Block, A. L. Schwan in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 329–362; J. Rodriguez, J.-P. Dulcère, *Synthesis* **1993**, 1177–1205.
- [9] M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2167–2179, zit. Lit.
- [10] G. A. Olah, X.-Y. Li, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1993**, 693–699; B. Zajc, M. Zupan, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7869–7878.
- [11] A. Kirschning, C. Plumeier, L. Rose, *Chem. Commun.* **1998**, 33–34; A. Kirschning, A. Hashem, H. Monenschein, L. Rose, K.-U. Schöning, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [12] F. W. Fowler, A. Hassner, L. A. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2077–2082; A. Hassner, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 9–16; A. Hassner, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686–2691.
- [13] G. O. Olah, Q. Wang, X.-Y. Li, G. K. S. Prakash, *Synlett* **1990**, 487–489.
- [14] Die Strukturvorschläge für die Iodat(i)-Komplexe **2** und **3a** orientieren sich an den Strukturen der entsprechenden Tetraalkylammoniumsalze: G. Doleschall, G. Tóth, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1649–1665; C. Szántay, G. Blaskó, M. Bárcrczai-Beke, P. Péchy, G. Dörnei, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3509–3512.
- [15] Der polymergebundene Iodat(i)-Komplex **2** eignet sich für die Iodacetoxylierung von Alkenen: A. Kirschning, H. Monenschein, M. Jesberger, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [16] Die meisten der in Tabelle 1 beschriebenen β -Iodazide wurden effizient durch automatisierte Parallelsynthese hergestellt.
- [17] Tatsächlich beobachteten wir in einigen Fällen, daß durch eine wäßrige Aufarbeitung die Rückreaktion der β -Iodazide in die Ausgangsalkene begünstigt wird. Durch Einsatz des neuen polymergebundenen Reagens ist diese unerwünschte Reaktion ausgeschlossen.
- [18] K. B. Wiberg, A. J. Ashen, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 63–74.

Chiralitäts-Memory-Effekt in der Photochemie**

Bernd Giese,* Philipp Wettstein, Christian Stähelin, Frédérique Barbosa, Markus Neuburger, Margareta Zehnder und Pablo Wessig

Der Begriff „Spinisomere“ wurde von Turro^[1] und Quintert^[2] in die chemische Literatur eingeführt, um angeregte Moleküle im Singulett- und im Triplett-Zustand (S₁ bzw. T₁) voneinander zu unterscheiden. Spinisomere reagieren häufig zu verschiedenen Produkten,^[3] wobei die Stereoselektivität von Molekülen im T₁-Zustand meist geringer ist als die von S₁-Molekülen.^[4] Am Beispiel der Norrish-Yang-Photocyclisierung des Alaninderivats **1**^[5] zu den Prolinderivaten **3** und **4** (Schema 1) konnten wir nun den sterischen Ablauf der chemischen Reaktionen von T₁- und S₁-Spinisomeren miteinander vergleichen.



Schema 1. Photoinduzierte Cyclisierung des Alaninderivats **1** zu den Prolinderivaten **3** und **4**. Ts = Tosyl = H₃CC₆H₄SO₂.

Die Photoreaktion^[6] von **1** lieferte in Gegenwart des Triplett-Sensibilisators Benzophenon in nahezu unselektiver Reaktion vier Cyclisierungsprodukte (**3** + *ent*-**3** sowie **4** + *ent*-**4**). Dagegen entstand in Gegenwart des Triplett-Quenchers Naphthalin^[7] in hoher Enantioselektivität das Prolinderivat **3** (Tabelle 1, Zeilen 1 und 6), wobei die neue C-C-Bindung bevorzugt unter Retention der Konfiguration gebildet wurde. Unter diesen Singulett-Bedingungen blieb die Konfiguration des angegriffenen sp³-hybridisierten Chiralitätszentrums von **1** somit im Produkt **3** erhalten, obwohl es in der Diradikal-Zwischenstufe **2** in ein prochirales, sp²-hybridisiertes Radikal

[*] Prof. Dr. B. Giese, Dipl.-Chem. P. Wettstein, Dipl.-Chem. C. Stähelin, Dipl.-Chem. F. Barbosa, M. Neuburger, Prof. Dr. M. Zehnder
Departement Chemie der Universität
St.-Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-2671105
E-mail: giese@ubaclu.unibas.ch

Dr. P. Wessig
Institut für Organische Chemie der Humboldt-Universität, Berlin

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken Dr. B. Hellrung, Universität Basel, für die Bestimmung der Quantenausbeute, Dr. E. Francotte, Novartis AG, für die präparative HPLC-Trennung und Prof. A. G. Griesbeck, Universität Köln, für hilfreiche Diskussionen.