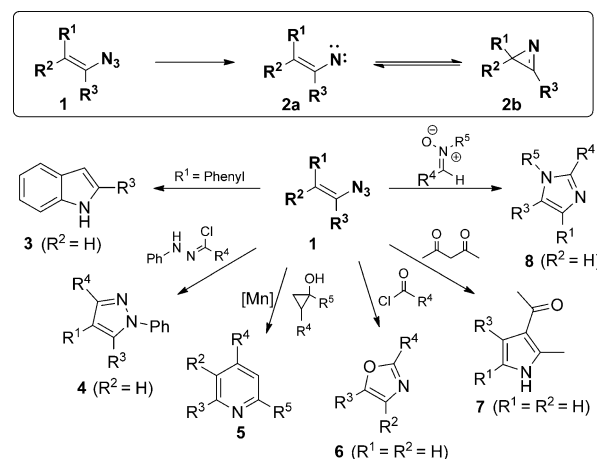


Vinyl- und Alkynyl-Azide: altbekannte Intermediate im Fokus moderner Synthesemethoden

Nicole Jung* und Stefan Bräse*

Azidierungen · Cyancarbene · Cyclopropanierungen · Hypervalente Iodverbindungen · Vinylnitrene

1-Azidoalkene und **1-Azidoalkine**, lange Zeit eher den „Schläfern“ der reaktiven Azidospezies zugeordnet, zeigen nun ihr Potenzial in interessanten Zugangswegen zu wichtigen Substanzklassen. Besonders die Handhabung dieser in mehrfacher Hinsicht problematischen Verbindungen (Explosionsgefahr, Toxizität, Schnelllebigkeit, geringe Selektivität/hohe Reaktivität) erschwert und erschwerte bisher eine Erschließung synthetisch relevanter Reaktionen. Obwohl sie schon seit langer Zeit in der Literatur Erwähnung finden,^[1] erlangen die 1-Azidoalkene und -alkine erst durch aktuelle Synthesemethoden, Charakterisierung und neue Reaktionsmöglichkeiten mehr und mehr Aufmerksamkeit. 1-Azidoalkene (**1**) dienen (in Form von Azidovinylidenen) als Vorläufer für 1-Azidoalkine (**2a**). Sie bilden aber auch mit den unterschiedlichsten Substitutionsvarianten Intermediate für die Bildung vieler Stickstoffheterozyklen. Vinylazide werden in Heterocyclensynthesen meist als Syntheseäquivalent für Vinylnitrene (**2a**) oder Azirine (**2b**) genutzt; die Bezeichnung Diazoenamine trägt so der leichten Überführbarkeit der Verbindungen **1** in **2a** oder **2b** durch Erwärmen oder Photolyse am deutlichsten Rechnung (Schema 1).^[2] Durch Umsetzungen der 1-Azidoalkene unter Abspaltung von molekularem Stickstoff wurden in den letzten Jahren wichtige Fortschritte gemacht. So lassen sich unter anderem durch einfache Protokolle Indole (**3**), Pyrazole (**4**), Pyridine (Isochinoline) (**5**), Oxazole (**6**), Pyrrole (**7**) und Imidazole (**8**) aufbauen (Schema 1).^[2] Diese Liste bildet nur eine Auswahl der jüngeren Entwicklungen in der Vinylazid-Chemie. Des Weiteren sind ähnliche Protokolle unter Metallkatalyse z. B. zur Synthese von Lactamen und azabicyclischen Systemen (Mn^{III}),^[3] zur Synthese von Isochinolinen (Rh-Cu)^[4] und Indolen (Rh₂^{II})^[5] bekannt. Unter leichter Veränderung der Reaktionsbedingungen (niedrigere Temperatur, Base) kann der Zerfall der Azid-Einheit zu **2a** auch verhindert werden. In der Folge wurden in kupferfreien 1,3-dipolaren Cycloaddi-



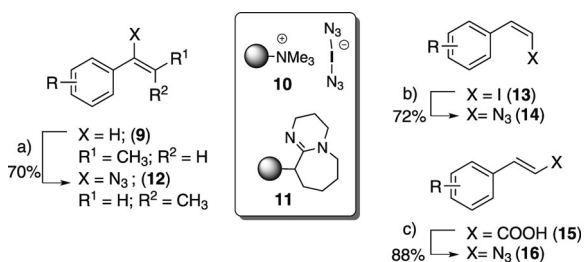
Schema 1. Ausgewählte Synthesemöglichkeiten mit Vinylaziden^[2]

tionen unter Zugabe von 1,3-Dicarbonylverbindungen 1,4,5-trisubstituierte Triazole gebildet.^[2f]

Ein großes Manko der Vinylazide war bisher der eingeschränkte Zugang zu dieser Verbindungsklasse: In der Vergangenheit wurden Vinylazide meist durch Reaktion von IN_3 (in situ erzeugt aus NaN_3 und ICl) mit Alkenen hergestellt.^[6] Durch neue Entwicklungen der letzten Jahre können nun Vinylazide regio- und stereospezifisch in sehr guten Ausbeuten ohne die Verwendung hochexplosiver Reagentien synthetisiert werden. Für Halogenazidierungen von Alkenen steht mit der Entwicklung von festphasengebundenem Bisazidoiodat(I) (**10**; als Kation dient ein Ionenaustauscherharz) ein leicht herstellbares Reagens zur Verfügung, das besonders durch Anwendung in der Durchflusssynthese die Freisetzung von explosiven, toxischen Substanzen vermeidet.^[7] Eine effektive Methode zur Synthese von (*Z*)- β -Azidostyrolen (**14**) und (*Z*)-1-Azidoalkenen konnte kürzlich durch Cu^{I} -katalysierte prolinunterstützte Kupplung von Natriumazid mit Vinyliodiden vorgestellt werden. Diese von Ma^[8] beschriebene Methode kann zur selektiven Synthese von *Z*-Vinylaziden herangezogen werden, während eine von Telvekar et al. beschriebene Variante α,β -ungesättigte Carbonsäuren zur Herstellung von *E*-Vinylaziden (**16**) nutzt (Schema 2).^[9]

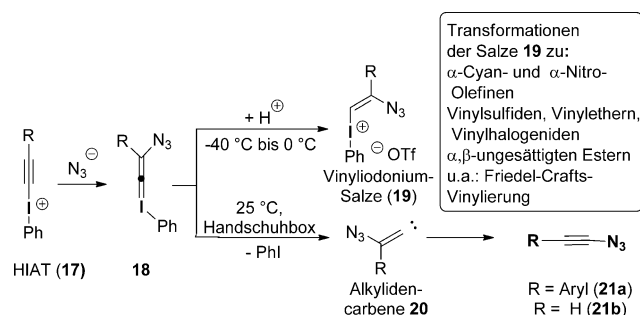
Ein weiterer Zugangsweg zu Vinylaziden durch die Reaktion von hypervalenten Iodoniumalkynyltriflaten (HIAT) mit Aziden (nach Stang)^[10] wurde kürzlich weiterentwickelt: Nach Addition eines Azid-Ions an die Dreifachbindung des

[*] Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie (IOC), KIT-Campus Süd, und
Institut für Toxikologie und Genetik (ITG), KIT-Campus Nord
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
E-Mail: braese@kit.edu
Dr. N. Jung
IOC-ComPlat und ITG; KIT-Campus Nord
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)



Scheme 2. Herstellung von Vinylaziden. a) **10**, **11**; b) CuI, NaN₃, L-Prolin; c) NaN₃, PhI(Tfa)₂, TEAB.^[7–9] TEAB = Tetraethylammoniumbromid, Tfa = Trifluoracetoxyl.

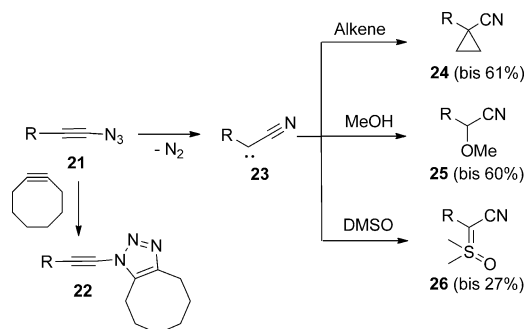
HIAT unter Bildung eines Ylens **18** wird bei tiefen Temperaturen durch Protonierung ein Vinylodoniumsalz (**19**) erzeugt.^[11] Die von Hyatt und Croatt gewählte Syntheseroute über Azido-Iodoylene ermöglicht so den Zugang zu divers funktionalisierten Olefinen (Schema 3).



Scheme 3. Reaktionsmöglichkeiten hypervalenter Iodoniumalkynyltriflate.^[10,12]

Desweiteren wurden, ebenfalls über eine Azido-Iodoylen-Zwischenstufe, durch leichte Veränderung der Reaktionsbedingungen sehr kurzlebige 1-Azidoalkin-Intermediate (**21**) hergestellt. Das Interesse an diesen 1-Azidoalkinen war lange Zeit eher theoretischer Natur, da deren Existenz zwar mehrfach postuliert worden war, aber nicht zweifelsfrei bewiesen werden konnte. Einige wenige Ausnahmen bilden Umwandlungen von 1-Azidoalkinen in Cyancarbene mit anschließender Cyclopropanierung oder die direkte Anwendung in 1,3-dipolaren Cycloadditionen. Auch hier konnte die reaktive Spezies bisher nur vermutet und durch Folgeprodukte begründet werden.^[13] In dieser neuen Variante werden phenyl- oder pentylsubstituierte hypervalente Iodoniumalkynyltriflate mit Tetrabutylammoniumazid umgesetzt. Bei Raumtemperatur erfolgt hierbei eine Eliminierung von PhI zu den Carbenen **20**, welche unter Schutzgasatmosphäre mit minimaler Menge an Lösungsmittel durch 1,2-Verschiebung der Azidgruppe in 1-Azidoalkine **21** überführt werden können. Während auch in der Arbeit von Hyatt und Croatt der Nachweis zur Synthese der 1-Azidoalkinen lediglich durch Charakterisierung der vorhergesagten Folgeprodukte (**22**, **23**, **24**, Schema 4) erbracht werden kann, gelang der definitive Synthesenachweis für ein 1-Azidoalkin als Produkt der Umsetzung von hypervalenten Iodoniumalkynyltriflaten mit Azid erst kürzlich durch Charakterisierung von 1-Azidoacetylen

durch Banert und Auer et al.^[14] Die Synthese dieser 1-Azidoalkin-Spezies gelang unter ähnlichen Bedingungen wie den von Croatt gewählten: Als Azid-Quelle wurde das nichtexplosive und in organischen Lösungsmitteln sehr gut lösliche Hexadecyltributylphosphoniumazid (QN₃) gewählt, welches in aprotischen Lösungsmitteln bei –40 °C mit Phenylodoniumacetyltriflaten und -tetrafluoroboraten umgesetzt wurde. Nach Isolierung und Charakterisierung der Zielverbindung **21b** wurden zum vollständigen Nachweis eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit Cyclooctin (unter Bildung des Triazols **22**) sowie eine Cyclopropanierung unter Zugabe von Alkenen durchgeführt (Schema 4; hier wird als Intermediat die Cyancarben-Zwischenstufe **23** postuliert).



Scheme 4. Reaktionen und Nachweis von 1-Azidoalkinen **21**.^[11,14]

Durch den spektroskopischen Nachweis von 1-Azidoacetylen (**21b**) konnte nun ein über viele Jahre stets lediglich postuliertes Intermediat beschrieben werden. Bisherige mechanistische Beschreibungen unter anderem zur Bildung von Cyancarbenen und deren Abfangprodukten können nun begründet formuliert werden. Der bewiesene Zugang zu 1-Azido-1-alkinen sollte Impulse zu neuen Synthesen geben, sodass diese Verbindungen vergleichbare Bedeutung erlangen könnten wie in den letzten Jahren deren Azidoalken-Analoga.

Eingegangen am 9. August 2012

Online veröffentlicht am 24. Oktober 2012

- [1] G. L'Abbé, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 831–838; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 775–782.
- [2] a) F. Palacios, A. M. Ocjoa de Retana, E. Martínez de Mari-gorta, J. M. de Los Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2401–2414; b) A. G. O'Brien, F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2688–2690; c) H. Zou, H. Zhu, J. Shao, J. Wu, W. Chen, M. A. Giulianotti, Y. Yu, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4887–4891; d) Y. F. Wang, K. K. Toh, E. P. J. Ng, S. Chiba, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6411–6421; e) S. Sato, H. Kato, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2938–2942; f) E. P. J. Ng, Y.-F. Wang, B. W.-Q. Hui, G. Lapointe, S. Chiba, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7728–7737; g) B. Hu, Z. Wang, N. Ai, J. Zheng, X.-H. Liu, S. Shan, Z. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6362–6365.
- [3] S. Chiba, *Synlett* **2012**, 21–44.
- [4] Y. F. Wang, K. K. Toh, J.-Y. Lee, S. Chiba, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6049–6053; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5927–5931.
- [5] B. J. Stokes, H. Dong, B. E. Leslie, A. L. Pumphrey, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500–7501.

- [6] a) A. Hassner, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2686–2691; b) „The Chemistry of Vinyl, Allenyl, and Ethynyl Azides“: K. Banert in *Organic Azides: Syntheses and Applications* (Hrsg.: S. Bräse, K. Banert), Wiley, Chichester, **2010**; c) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [7] L. Kupracz, J. Hartwig, J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1441–1448.
- [8] W. Zhu, D. Ma, *Chem. Commun.* **2004**, 888–889.
- [9] a) V. Nair, G. G. Tesmol, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3199–3201; b) V. N. Telvekar, B. S. Takale, H. M. Bachhav, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5056–5058.
- [10] T. Kitamura, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1887–1890.
- [11] I. F. D. Hyatt, M. P. Croatt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7629–7632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7511–7514.
- [12] M. Ochiai, M. Kunishima, K. Fuji, Y. Nagao, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6144–6145.
- [13] a) S. G. D'yachkova, E. A. Nikitina, N. K. Gusarova, A. I. Albakov, B. A. Trofimov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 782–785; b) R. Tanaka, K. Yamabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 329–330.
- [14] a) K. Banert, R. Arnold, M. Hagedorn, P. Thoss, A. A. Auer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7633–7636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7515–7518; b) E. Prochnow, A. A. Auer, K. Banert, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 9945–9951.