

1,3-Dipolarna cikloadicija (II. dio): Trokomponentne Cu(I) katalizirane klik-reakcije

DOI: 10.15255/KUI.2014.019
KUI-30/2015
Pregledni rad
Prispjelo 8. srpnja 2014.
Prihvaćeno 2. rujna 2014.

L. Krstulović,^{a*} D. Saftić,^b J. Matić,^c M. Bajić,^a i B. Žinić^b

^a Zavod za kemiju i biokemiju, Veterinarski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Heinzelova 55, 10 000 Zagreb

^b Laboratorij za supramolekularnu i nukleozidnu kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10 000 Zagreb

^c Laboratorij za studij interakcija biomakromolekula, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10 000 Zagreb

|| Sažetak

Cu(I) kataliziranim reakcijama sulfonil- odnosno fosforil-azida i terminalnih alkina nastaje intermedijar ketenimin koji reagira s nukleofilima kao što su voda, alkoholi, amini, pirol i indoli, pri čemu nastaju odgovarajući amidi, imidati, amidini i supstituirani heterocikli, u jednom reakcijskom koraku. Te selektivne reakcije zbivaju se pri blagim reakcijskim uvjetima (sobna temperatura, prisustvo zraka i vode), bez steričkog i elektronskog utjecaja supstituenata na ishod reakcije.

|| Ključne riječi

Alkin, azid, klik-kemija, bakar, trokomponentna reakcija

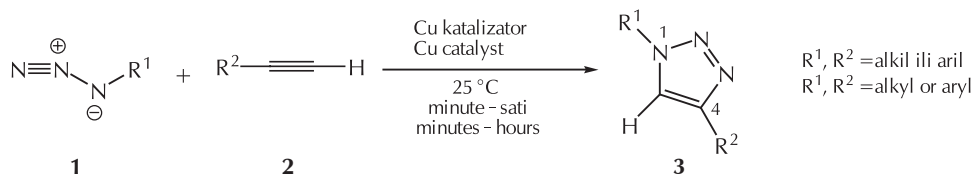
Uvod

Pojam klik-kemija uveli su 2001. godine Sharpless, Kolb i Finn,¹ a podrazumijeva kemijske reakcije u kojima nastaju veze ugljikovih atoma s heteroatomima i u kojima se brzo i pouzdano dolazi do produkata spajanjem više manjih jedinica. Sharpless i sur. definirali su niz uvjeta koje reakcija treba zadovoljiti da bi se smatrala klik-reakcijom: široki raspon primjene, neškodljivi i lako uklonjivi nusprodukti, stereospecifičnost (ne nužno i enantioselektivnost), jednostavni reakcijski uvjeti, neosjetljivost na vodu i kisik, uporaba pristupačnih reagenasa i lako uklonjivih neškodljivih otapala, te nastanak stabilnog produkta u velikom iskorištenju uz jednostavnu izolaciju metodama kao što su kristalizacija i filtracija. Iako je teško navesti reakciju koja zadovoljava baš sve navedene, gotovo idealne uvjete, u posljednjih deset godina raste broj poznatih klik-reakcija.

Meldal i Sharpless 2001. godine u reakciju 1,3-dipolarne cikloadicije azida **1** i terminalnih alkina **2** uvode bakar(I)

kao katalizator.² Cu(I) katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija je mnogo brža od nekatalizirane Huisgenove³ cikloadicije, a odvija se pri temperaturama od 0 do 25 °C. Sterička i elektronska svojstva supstituenata ne utječu bitno na tijek katalizirane reakcije. Reakcijom regioselektivno nastaju 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli **3** (shema 1) koji su stabilni u hidrolitičkim i oksidoredukcijskim uvjetima te pri visokim temperaturama. Cu(I) katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija azida i alkina (krat. CuAAC engl. *Copper (I) Catalysed Azide-Alkyne Cycloaddition*) najzastupljenija je i najpoznatija klik-reakcija čiju primjenu, osim u sintetskoj organskoj kemiji, nalazimo i u medicinskoj kemiji⁴ i kemiji materijala.⁵

Sudjelovanjem sulfonil- ili fosforil-azida u Cu(I) kataliziranim klik-reakcijama nastaje reaktivni intermedijar ketenimin koji može reagirati s različitim nukleofilima dajući imidate, amide, amidine i supstituirane heterocikle. Ovaj rad daje uvid u mehanizam i raznovrsnost trokomponentnih Cu(I) kataliziranih klik-reakcija.



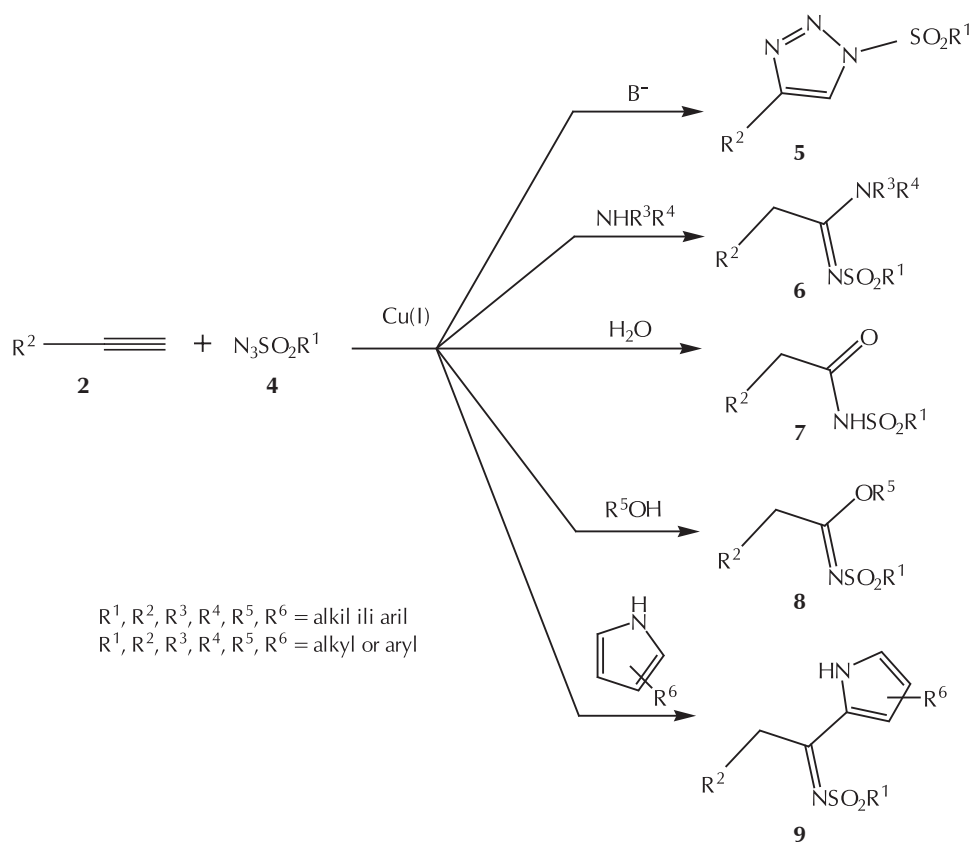
Shema 1 – Cu(I) katalizirana azid-alkinska cikloadicija
Scheme 1 – Cu(I) catalysed azide-alkyne cycloaddition

* Autor za dopisivanje: Dr. sc. Luka Krstulović
e-pošta: lkrstulovic@vef.hr

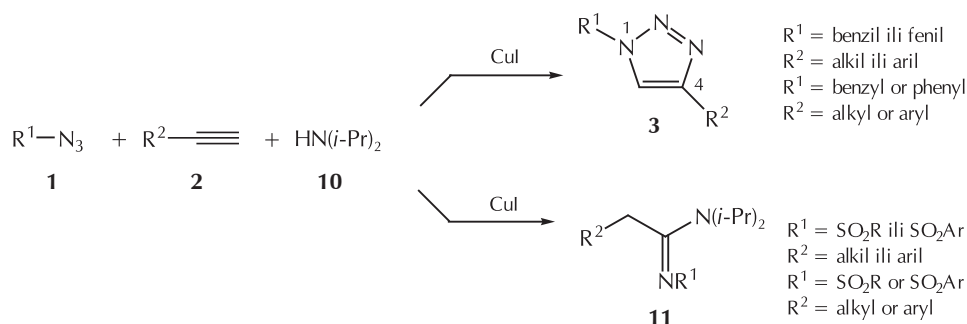
Mehanizam trokomponentnih Cu(I) kataliziranih reakcija

Chang i sur. su 2005. godine prvi put objavili saznanja o trokomponentnim Cu(I) kataliziranim reakcijama.⁶ Studija koje su uslijedile, utvrdili su da se ovaj tip reakcija najvjerojatnije zbiva preko ketenimina nastalog *in situ* reakcijom sulfonil-azida **4** i terminalnog alkina **2**. Nastali ketenimin podložan je adiciji različitih nukleofila kao što su amini, voda, alkoholi ili heterociklički spojevi pri čemu nastaju amidini **6**, amidi **7**, imidati **8** i heterociklički adukti **9** (shema 2).⁷ Međutim, ovisno o vrsti baze i temperaturi, u trokomponentnim Cu(I) kataliziranim reakcijama sulfonil-azida **4** i terminalnih alkina **2** mogu nastati i 1,4-disupstituirani-1,2,3-triazoli **5**.

Vrsta produkta koji nastaje u Cu(I) kataliziranoj azid-alkinskoj cikloadiciji ovisi o tipu azida koji sudjeluje u reakciji.^{7a} U reakcijama benzil- ili fenil-azida **1** s 1-alkinima **2** u prisutnosti diizopropilamina **10** dobiveni su očekivani 1,4-disupstituirani-1,2,3-triazoli **3**, dok upotrebom *N*-sulfonil-azida pretežno nastaju amidini **11** (shema 3).



Shema 2 – Trokomponentne Cu(I) katalizirane reakcije
Scheme 2 – Three-component Cu(I) catalysed reactions

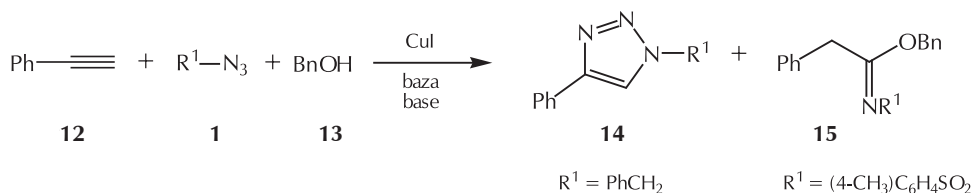


Shema 3 – Sintaza 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola i *N*-sulfonilamidina Cu(I) kataliziranim klik-reakcijama

Scheme 3 – Synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles and *N*-sulfonylamidines with Cu(I) catalysed reactions

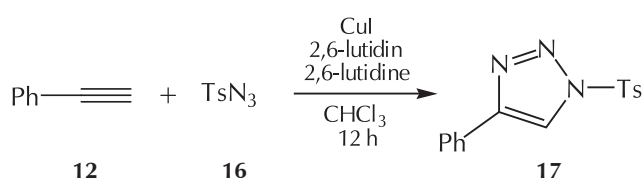
U trokomponentnim klik-reakcijama u kojima su alkoholi upotrijebljeni kao nukleofili primijećen je isti tip selektivnosti (shema 4). Reakcijom etinilbenzena **12** s benzil-azidom **1** čak i u prisutnosti benzilnog alkohola **13** gotovo u potpunosti nastaje odgovarajući triazol **14**, dok sulfonil-azid **4** u istim uvjetima daje imidatni produkt **15** (shema 4).^{7b} Za dobivanje imidata u zadovoljavajućim iskorištenjima potrebno je prisustvo baze. pK_a upotrijebljene baze kod reak-

cije sa sulfonil-azidima ima značajan utjecaj na selektivnost reakcije. Nastajanje triazola **14** favorizirano je slabijim bazama, dok nastanku imidata **15** pogoduju jače baze. Temperatura također ima značajan utjecaj na ishod reakcije sa sulfonil-azidima. Na niskim temperaturama (npr. $-25\text{ }^\circ\text{C}$) nastaje triazolni produkt **14**, čak i u prisutnosti baze, ali u niskom iskorištenju. Međutim povišenjem temperature prevladava imidatni produkt **15** u većem iskorištenju.^{7b}



Shema 4 – Trokomponentna Cu(I) katalizirana reakcija alkina, azida i benzilnog alkohola
Scheme 4 – Three-component Cu(I) catalysed reaction of alkyne, azide and benzyl alcohol

Iako je nastajanje imidata entropijski povoljnije, podešavanjem reakcijskih uvjeta kojima se olakšava protoniranje bakar-triazolilnog intermedijara i snižavanjem temperature, moguće je izolirati *N*-sulfonil-1,2,3-triazole (shema 5).^{7a} U reakciji etinilbenzena **12** s *p*-toluensulfonil-azidom (TsN_3) **16** testiran je utjecaj temperature, vrste bakrovog katalizatora i baze te otapala na tijek reakcije. Najbolji rezultati dobiveni su na $0\text{ }^\circ\text{C}$, u prisutnosti 2,6-lutidina i CuI kao katalizatora, u kloroformu, pri čemu nastaje 4-fenil-1-(*N*-tosil)-1,2,3-triazol **17** u visokom iskorištenju od 80 % (shema 5). 2,6-lutidin se pokazao kao najbolji izbor među brojnim organskim i anorganskim bazama, dok je CuI pokazao najveću katalitičku aktivnost u bezvodnim uvjetima i nepolarnom otapalu kao što je kloroform.^{7a}



Shema 5 – Sinteza *N*-sulfonil-1,2,3-triazola
Scheme 5 – Synthesis of *N*-sulfonyl-1,2,3-triazole

U trokomponentnim klik-reakcijama voda reagira kao treća komponenta dajući *N*-sulfonamide **7**,⁸ dok u reakciji pirola kao nukleofila regioselektivno nastaje adukt **9** s novom vezom C–C u položaju C2 pirolnog prstena (shema 2).⁹

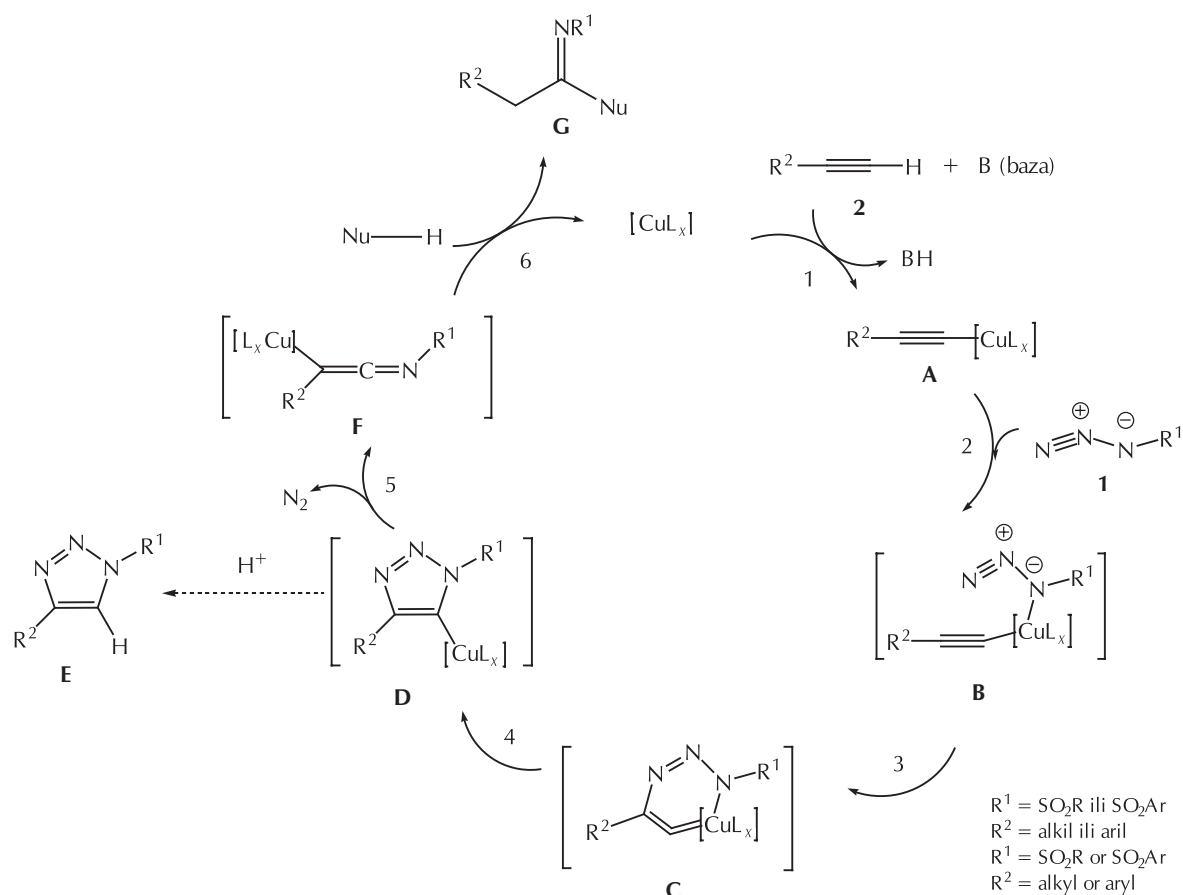
N-karbonil- i fosforil-azidi reagiraju na analogan način te nastaju odgovarajući amidini, imidati i amidi, mada su se sulfonil-azidi pokazali najreaktivnijima u ispitivanim reakcijama.

Na shemi 6 prikazan je najvjerojatniji mehanistički tijek Cu(I) katalizirane trokomponentne reakcije alkina, sulfonil-azida i nukleofila. Iako je vjerojatno da u katalizi sudjeluje više bakrovih atoma,¹⁰ prikazane su, radi jednostavnosti, specije koje sadržavaju jedan bakrov atom.

Pretpostavljeno je da su početni stupnjevi (koraci 1, 2 i 3) u cikloadiciji terminalnog alkina i sulfonil-azida isti kao i kod bakrom katalizirane azid-alkinske 1,3-dipolarne cikloadicije koja uključuje aril- ili alkil-azide.¹¹ Baza asocira proton s terminalnog alkina **2** i nastaje bakrov acetilid **A** (korak 1). Reakcijom bakrovog acetilida **A** sa sulfonil-azidom nastaje bakrov intermedijar **B** (korak 2). On ciklizira i daje šesteročlani Cu-prsten **C** (korak 3) i zatim pregradnjom nastaje peteročlani triazolil **D** (korak 4), gdje je bakar vezan na C5-položaju prstena. *N*-sulfoniltriazolili i *N*-fosforiltriazolili u ovim su uvjetima stabilni, pa se pretpostavlja da je intermedijar baš triazolilni **D**, a ne triazolni oblik **E**. Intermedijar **D** podliježe pregradnji i otvaranju prstena, što vodi do nastajanja keteniminskog intermedijara **F** i otpuštanja molekule dušika (korak 5). Energija aktivacije za otvaranje prstena je za 84 kJ mol^{-1} manja kod *N*-sulfoniltriazolila u odnosu na *N*-alkiltriazolil. Nakon toga slijedi adicija nukleofila kao što su amini, alkoholi, voda ili heterocikli te nastaju odgovarajući amidini, imidati, amidi odnosno novi heterociklički spojevi.

Treba napomenuti da je bakrov triazolil **D** ključni intermedijar iz kojega, ovisno o vrsti baze i temperaturi reakcije, može protoniranjem nastati triazolni adukt **E** ili nastaje keteniminski intermedijar **F** koji reagira s nukleofilima dajući odgovarajuće produkte **G**.

Mehanizam Cu(I) kataliziranih trokomponentnih reakcija sulfonil-azida, terminalnih alkina i nukleofila detaljno je opisan na temelju mehanističkih studija⁷ koje su pokazale da kod ovih reakcija zaista nastaje intermedijarni ketenimin **F** (strukturni derivat ketena opće formule $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{C}=\text{NR}^3$), za kojeg je poznato da reagira s različitim nukleofilima, elektrofilima ili radikalima.¹² Uz pomoć kompeticijske studije vođene u uvjetima u kojima nastaju amidini utvrđeno je da elektron-odvlačeći supstituenti na reaktantima ubrzavaju reakciju i to manje ako se nalaze na alkinu odnosno više ako su na azidu, u stupnju koji određuje brzinu reakcije.⁷ Računalne metode (DFT, engl. *density functional theory*) također su poduprle eksperimentalne dokaze za stvaranje i raspad triazolilnog intermedijara **D**



Shema 6 – Mehanizam Cu(I) katalizirane trokomponentne reakcije

Scheme 6 – Mechanistic pathway for the Cu(I) catalysed three-component reaction

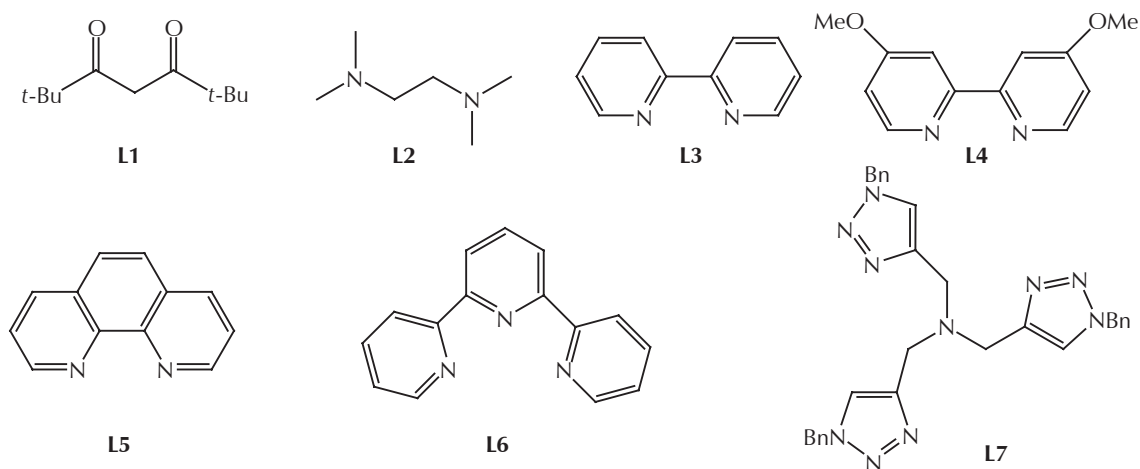
(shema 6), te dokazale da zbog nižih energijskih barijera prijelaznih stanja sulfonil-azidi lakše reagiraju s bakrovim acetilidima nego alkil-azidi.¹¹

Cu katalizatori trokomponentnih klik-reakcija

U studiji iz 2008. godine uspoređen je utjecaj različitih liganada i oksidacijskih stanja bakra na ishod trokompo-

nentnih klik-reakcija.^{7c} Neočekivano, kod reakcija nastajanja amidina i imidata, nije uočena razlika u iskorištenjima primjenom Cu(II) katalizatora ili Cu(I) katalizatora. Kod reakcija nastajanja amida uočena su znatno veća iskorištenja uz Cu(I) katalizator.

Utjecaj liganada bakra na ishod trokomponentnih klik-reakcija ispitan je usporednim reakcijama bez liganada i uz ligande (slika 1).

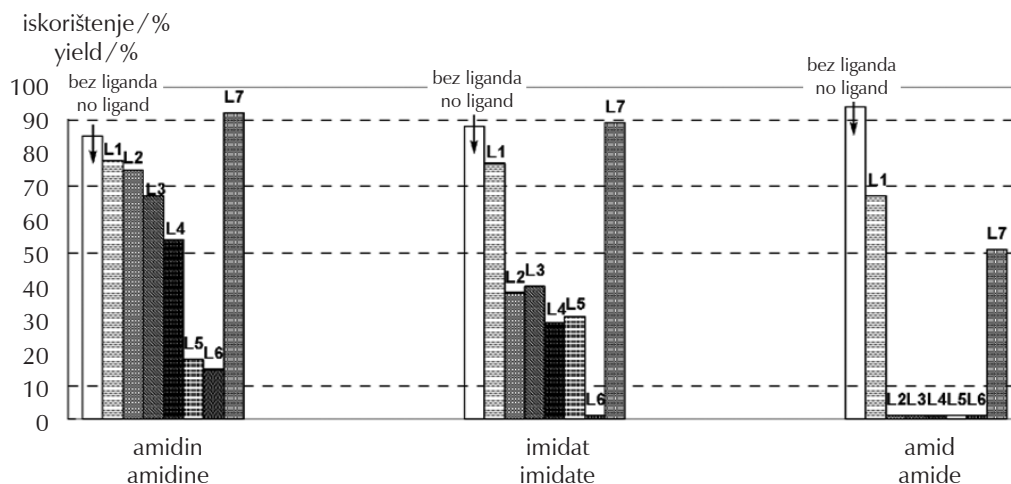


Slika 1 – Testirani ligandi Cu katalizatora

Fig. 1 – Tested Cu catalyst ligands

Utvrđeno je da svi ligandi osim tris[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA) (slika 1, L7) u određenoj mjeri inhibiraju reakcije nastajanja *N*-sulfonilamidina, *N*-sulfoni-

lamida i *N*-sulfonilimidata. Reakcije uz ligand TBTA imale su nešto veća iskorištenja u slučaju *N*-sulfonilamidina i *N*-sulfonilimidata (slika 2).



Slika 2 – Usporedba djelovanja ligandada na iskorištenje Cu katalizirane reakcije^{7c}

Fig. 2 – Comparison of the ligands influence on the yield of the Cu catalysed reaction^{7c}

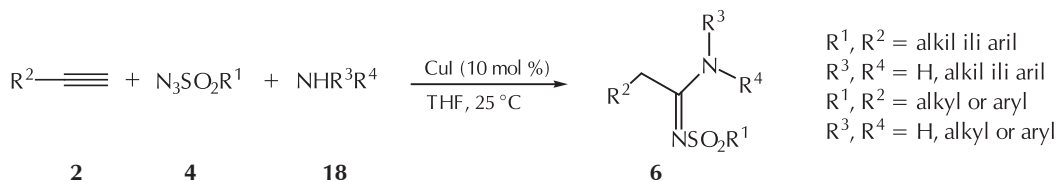
Trokomponentne Cu(I) katalizirane reakcije

Sinteza *N*-sulfonilamidina

Amidini su spojevi široko zastupljeni u organskoj sintezi kao intermedijari i građevne jedinice kod sinteze heterocikličkih spojeva i metalnih kompleksa¹³ te kao farmakofori i strukturne komponente biološki aktivnih spojeva.¹⁴ Opisane su mnoge metode sinteze amidina, a najčešće se sintetiziraju iz amida,¹⁵ karboksilnih kiselina¹⁶ i nitrila.¹⁷ Sve navedene reakcije provode se u više stupnjeva, zahtijevaju bezvodne uvjete i često podrazumijevaju rad s opasnim reagensima uz složene postupke izolacije. Trokomponentna Cu(I) katalizirana sinteza sulfonilamidina **6** provodi se na

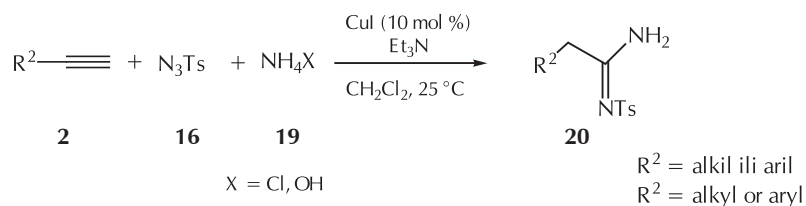
sobnoj temperaturi 1 do 6 sati (shema 7), a u reakcijama sudjeluju aromatski i alifatski alkin **2** i sulfonil-azidi **4** te aromatski, primarni, sekundarni i ciklički amini **18**.⁶

N-nesupstituirani *N*-sulfonilamidini **20** nastaju reakcijom terminalnog alkina **2**, sulfonil-azida **16** i amonijevog klorida ili amonijevog hidroksida, uz bazu trietilamin, katalizator CuI, u diklormetanu i pri sobnoj temperaturi (shema 8). U reakcijama s amonijevim kloridom ili amonijevim hidroksidom i *p*-toluensulfonil-azidom **16** sudjeluju aromatski ili alifatski terminalni alkin **2**. Voda u amonijevom hidroksidu ne utječe na tijek reakcije te su iskorištenja reakcija nešto bolja uz upotrebu amonijeva hidroksida umjesto amonijeva klorida (shema 8).¹⁸



Shema 7 – Sinteza *N*-sulfonilamidina Cu(I) kataliziranom klik-reakcijom

Scheme 7 – Cu(I) catalysed synthesis of *N*-sulfonylamidines



Shema 8 – Sinteza *N*-nesupstituiranih *N*-sulfonilamidina Cu(I) kataliziranom klik-reakcijom uz amonijev klorid ili amonijev hidroksid

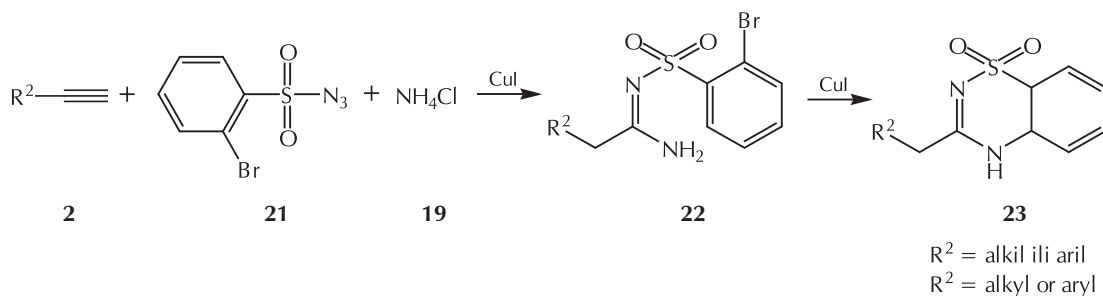
Scheme 8 – Cu(I) catalysed synthesis of *N*-nonsubstitued *N*-sulfonylamidines with ammonium chloride or ammonium hydroxide

Trokomponentna reakcija s amonijevim kloridom **19** primijenjena je kod sinteze 2*H*-1,2,4-benzotiadizin-1,1-dioksida **23** koji je dobiven intramolekularnim *N*-ariliranjem *N*-nesupstituiranog *N*-sulfonilamidina **22** (shema 9).

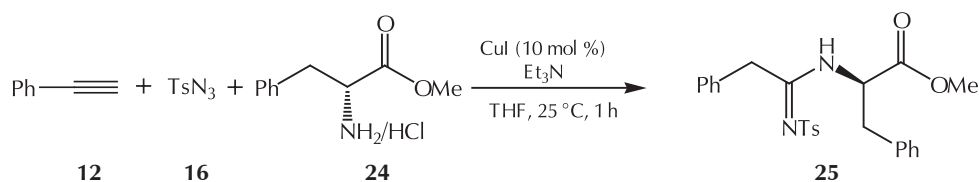
Trokomponentnom Cu(I) kataliziranom reakcijom *p*-toluensulfonil-azida **16**, etinilbenzena **12** i soli optički aktivnog estera **24**, uz bazu trietilamin nastaje optički

aktivan *N*-sulfonilamidin **25** u visokom iskorištenju bez naznaka racemizacije (shema 10).⁶

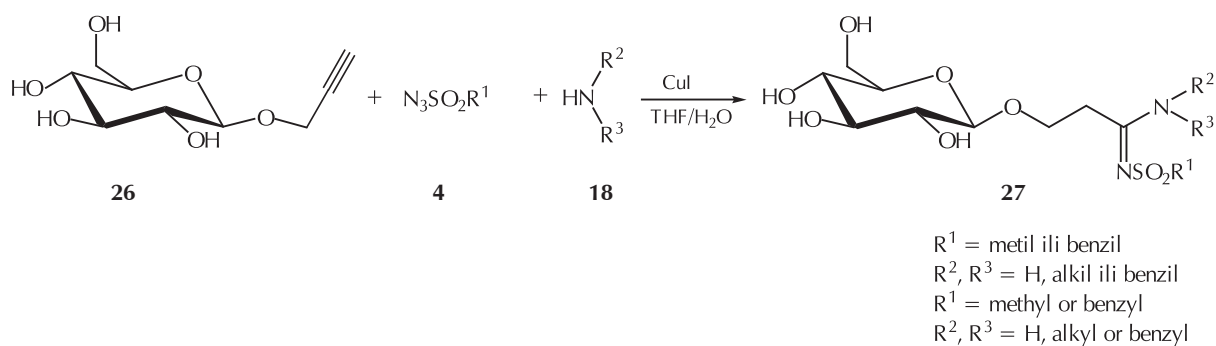
Mandal i sur. sintetizirali su glikozidne *N*-sulfonilamidine **27** trokomponentnom reakcijom glikozidnog alkinu **26**, sulfonil-azida **4** i amina **18** (shema 11).¹⁹ Uvjeti reakcije ispitani su s različitim alkinima, azidima i aminima. Najbolja iskorištenja dobivena su u reakcijama uz CuI kao katalizator i u smjesi otapala THF/H₂O 4 : 1.



Shema 9 – Sinteza 2*H*-1,2,4-benzotiadizin-1,1-dioksida
 Scheme 9 – Synthesis of 2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide



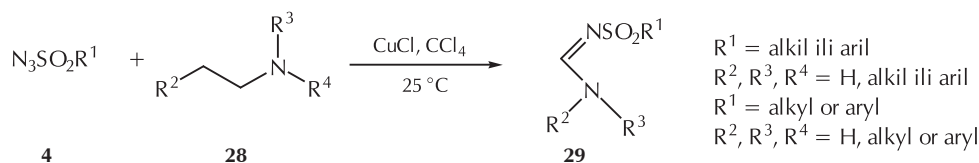
Shema 10 – Sinteza optički aktivnog *N*-sulfonilamidina
 Scheme 10 – Synthesis of optically active *N*-sulfonamide



Shema 11 – Sinteza glikozidnih *N*-sulfonilamidina
 Scheme 11 – Synthesis of glycosylated *N*-sulfonamides

U trokomponentnim reakcijama upotrebljavaju se tercijarni amini kao dodatne baze, no *Li i sur.* opisali su Cu(I) kataliziranu reakciju dobivanja *N*-sulfonylformamidina **29** reakcijom aromatskih sulfonyl-azida **4** s tercijarnim aminima **28**

uz tetraklorogljik koji ima dvojnju ulogu reagensa i otapala. Iskorištenja reakcija su visoka bez obzira na elektronsku prirodu supstituenta na aromatskim sulfonyl-azidima, a reakcija se odvija i s cikličkim tercijarnim aminima (shema 12).²⁰

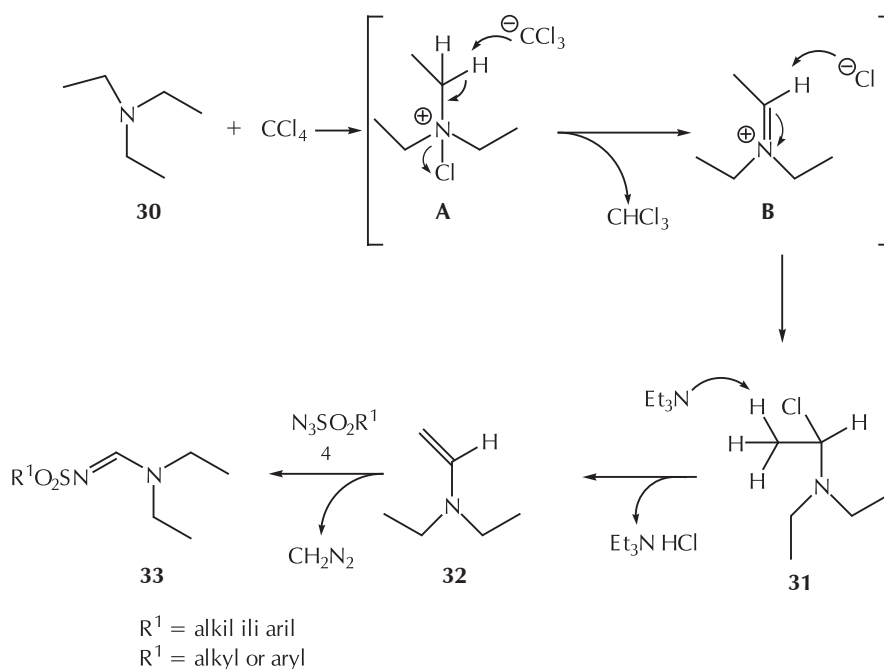


Shema 12 – Sinteza *N*-sulfonylformamidina
Scheme 12 – Synthesis of *N*-sulfonylformamidines

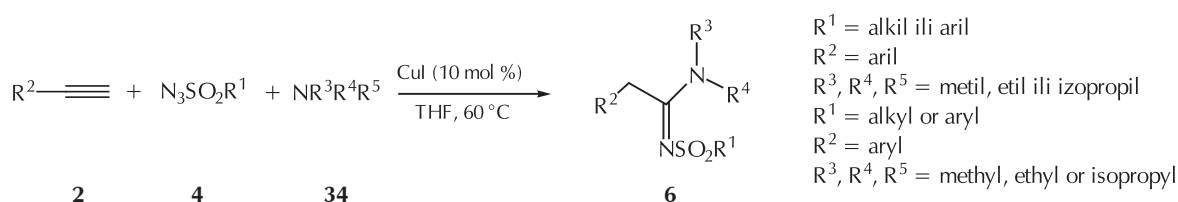
Pretpostavljeni mehanizam reakcije prikazan je na shemi 13. Inicijalno u reakciji nastaje amonijeva sol **A** iz koje anion CCl_3^- uzima proton, pri čemu nastaje kloroform, a oslobođeni kloridni ion nukleofilnom adicijom na međuprodukt **B** daje 1-klor-*N,N*-dietiletanamin **31**. Uz pomoć još jedne molekule trietilamina eliminacijom se uklanja HCl i nastaje enamin **32**. Mehanizmom 1,3-dipolarne cikloadicije između nastalog enamina i sulfonyl-azida na-

staje *N*-sulfonylformamidin **33**.

Yavari i sur. opisali su trokomponentnu reakciju dobivanja *N*-sulfonylamidina **6**, u kojoj uz tercijarni amin **34** sudjeluju sulfonyl-azidi **4**, terminalni alkini **2** i CuI katalizator (shema 14).²¹ Reakcija se odvija na povišenoj temperaturi, a aromatski alkini daju bolja iskorištenja od alifatskih.



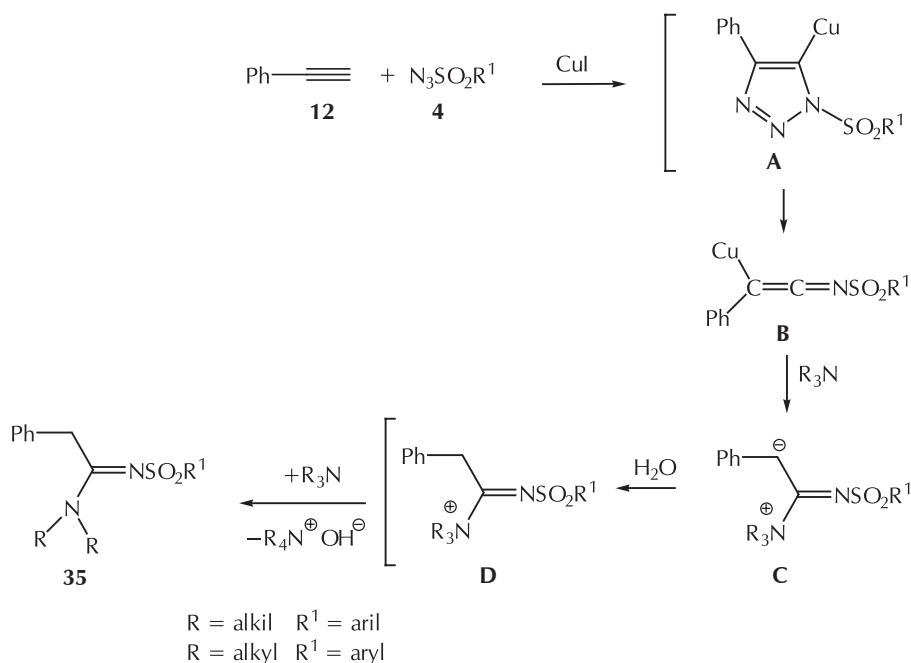
Shema 13 – Mehanizam dobivanja *N*-sulfonylformamidina
Scheme 13 – Mechanistic pathway for the synthesis of *N*-sulfonylformamidines



Shema 14 – Sinteza *N*-sulfonylamidina reakcijom alkina, sulfonyl-azida i tercijarnih amina
Scheme 14 – Synthesis of *N*-sulfonylamidines, with reaction of alkynes, sulfonyl azides and tertiary amines

Pretpostavljeni mehanizam te reakcije prikazan je na shemi 15. Prvi dio reakcije slijedi prethodno prikazani mehanizam trokomponentne Cu(I)-katalizirane reakcije (shema 2), gdje cikloadicijom bakrovog acetilida i sulfo-

nil-azida **4** nastaje triazolil **A**, koji se pregrađuje u ketenimin **B**. Trialkilamin reagira s nastalim keteniminom **B** dajući *zwitterion* **C** koji vjerojatno utjecajem vlage daje sol **D**. Dealkiliranjem soli **D** uz trialkilamin nastaje amidin **35**.



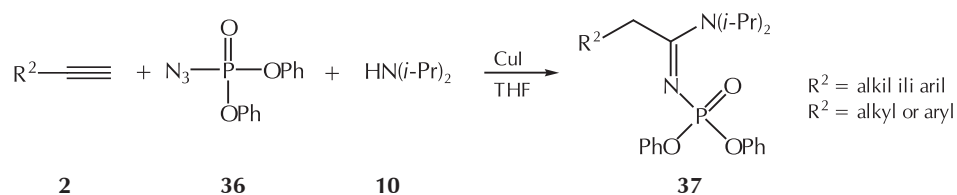
Shema 15 – Mehanizam dobivanja *N*-sulfonylamidina reakcijom alkinu, sulfonyl-azida i tercijskih amina

Scheme 15 – Mechanistic pathway for the synthesis of *N*-sulfonylamidines in the reaction of alkynes, sulfonyl azides and tertiary amines

Sinteza *N*-fosforilamidina

U trokomponentnim reakcijama nastajanja *N*-fosforilamidina **37**, s terminalnim alkinom **2** i aminom **10** reagira fosforil-azid **36** (shema 16).²²

Pretpostavljen je identični mehanizam reakcije kao i kod sulfonyl-azida. Cikloadicijom azida **36** i alkinu **2** nastaje triazolil koji se oslobađanjem dušika pregrađuje u ketenimin, a on podliježe nukleofilnoj adiciji amina, pri čemu nastaje *N*-fosforilamidin **37**. U reakcijama dobivanja *N*-fo-

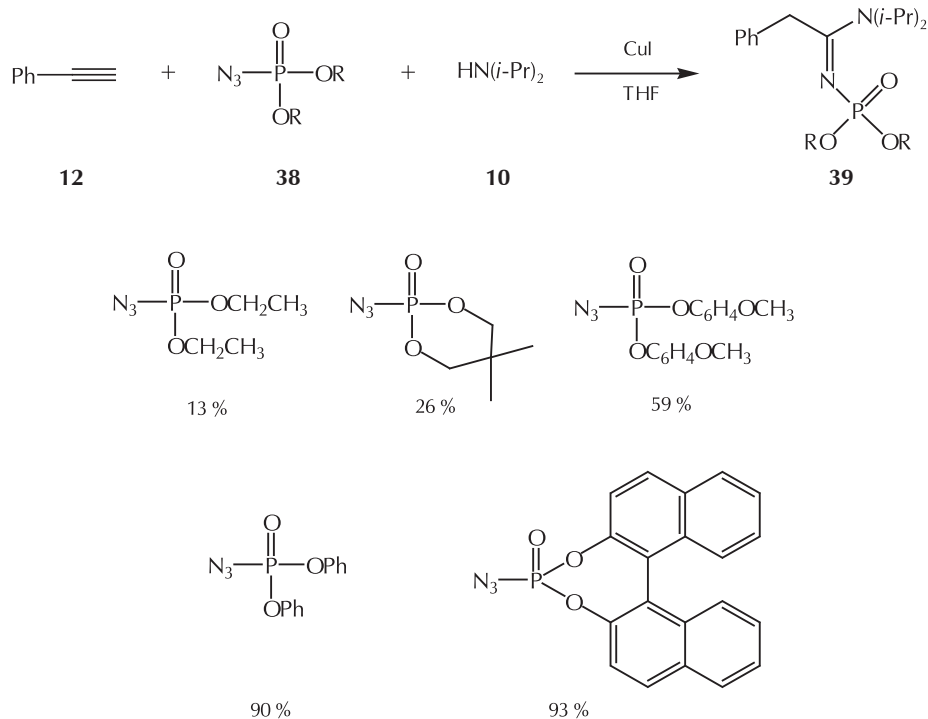


Shema 16 – Sinteza *N*-fosforilamidina

Scheme 16 – Synthesis of *N*-phosphorylamidines

sforilamidina upotrijebljeni su terminalni alkini s različitim alifatskim, aromatskim, heterocikličkim i sterički zaklanja-jućim supstuentima, a produkti nastaju u vrlo dobrim odnosno odličnim iskorištenjima. Nije uočen utjecaj sup-

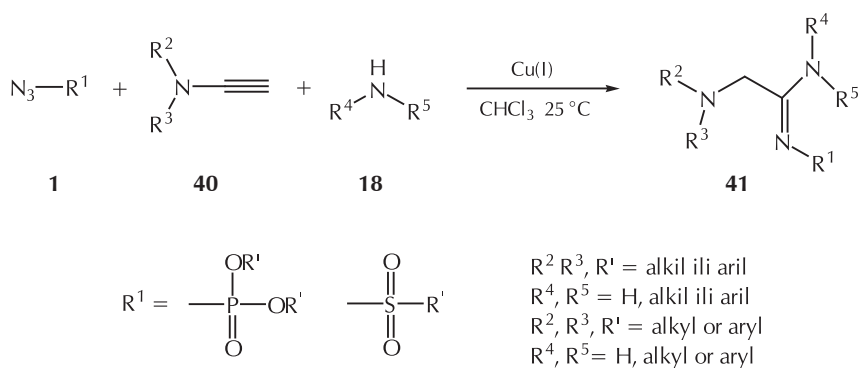
stituenta terminalnog alkina na ishod reakcije, a u reakci-jama jednako uspješno sudjeluju alifatski, ciklički i optički aktivni amini. Utjecaj supstuenata na fosforil-azidu **38** na iskorištenja reakcija prikazan je na shemi 17.



Shema 17 – Reaktivnost fosforil-azida u trokomponentnim Cu(I) kataliziranim reakcijama²²
Scheme 17 – Reactivity of phosphonyl azides in three-component Cu(I) catalysed reactions²²

Trokomponentnom Cu(I) kataliziranom reakcijom sulfonil-azida ili fosforil-azida **1**, amina **18** i inamida kao alkina **40**, nastaju α -amino-*N*-sulfonilamidini tj. α -amino-*N*-fosforilamidini **41** (shema 18).²³ U reakciji sudjeluju aromat-

ski ili alkil-azidi te primarni ili sekundarni amini. *Chang i sur.* testirali su niz Cu katalizatora i otapala, a najbolja iskorištenja dobivena su s katalizatorima CuI i CuCN u kloroformu.



Shema 18 – Sinteza α -amino-*N*-sulfonilamidina i α -amino-*N*-fosforilamidina
Scheme 18 – Synthesis of α -amino *N*-sulfonylamidines and α -amino *N*-phosphorylamidines

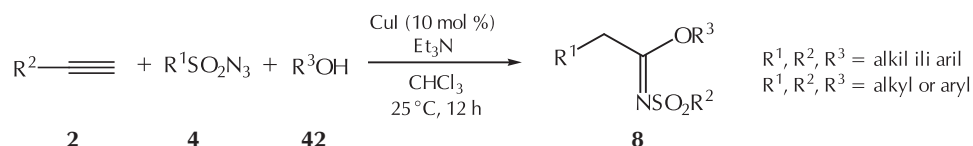
Sinteza *N*-sulfonilimidata

Imidati (karboksimidati, imido esteri) su poznati farmakofori i sintetske građevne jedinice.²⁴ Imidati se najčešće sintetiziraju Pinnerovom reakcijom nitrila i alkohola u kiselim uvjetima.^{17a,b} *N*-sulfonilimidati **8** nastaju trokomponentnom Cu(I) kataliziranom reakcijom sulfonil-azida **4**, terminalnog alkina **2** i alkohola **42**, uz bazu trietilamin u kloroformu (shema 19). Bez dodatka baze ne dolazi do reakcije. U reakciji sudjeluju primarni i sekundarni alkoholi,

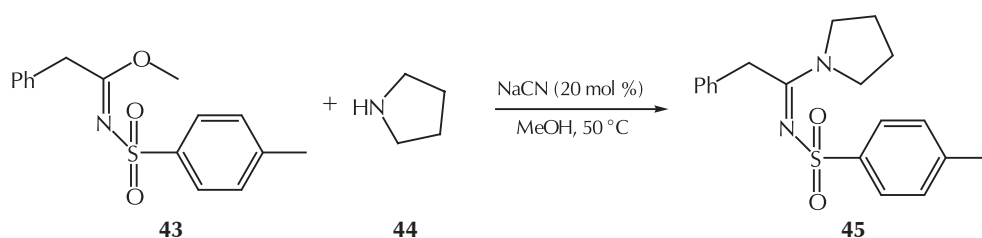
supstituirani fenoli i dioli (daju 1,3-bisimidatne produkte) te alifatski i aromatski terminalni alkini i sulfonil-azidi.²⁵

Metilni *N*-sulfonilimidat **43** reakcijom s cikličkim aminom **44**, uz NaCN kao katalizator, daje *N*-sulfonilamidin **45** (shema 20).²⁶ Reakcija se odvija u metanolu pri 50 °C.

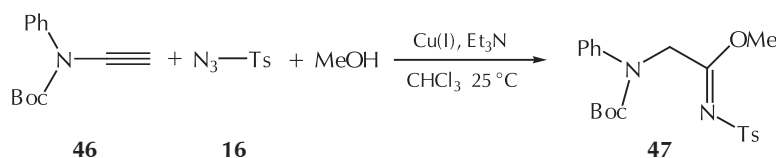
Trokomponentnom Cu(I) kataliziranom reakcijom inamida **46**, *p*-toluensulfonil-azida **16** i metanola dobiva se α -amino-*N*-sulfonilimidat **47** (shema 21).



Shema 19 – Priprava *N*-sulfonilimidata
Scheme 19 – Synthesis of *N*-sulfonylimidates



Shema 20 – Sinteza *N*-sulfonilamidina iz *N*-sulfonilimidata
Scheme 20 – Synthesis of *N*-sulfonylamidines from *N*-sulfonylimidates

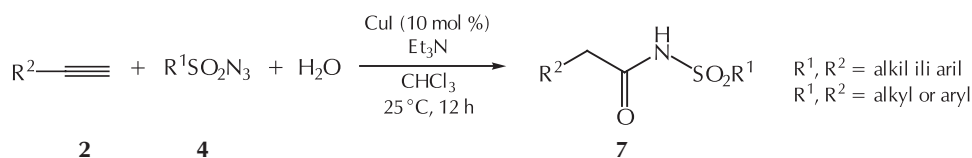


Shema 21 – Sinteza α -amino-*N*-sulfonilimidata
Scheme 21 – Synthesis of α -amino *N*-sulfonylimidates

Sinteza *N*-sulfonilamida

Amidna skupina jedna je od ključnih struktura u kemiji i biologiji.²⁶ *N*-sulfonilamidi **7** nastaju trokomponentnom Cu(I) kataliziranom reakcijom sulfonil-azida **4**, 1-alkina

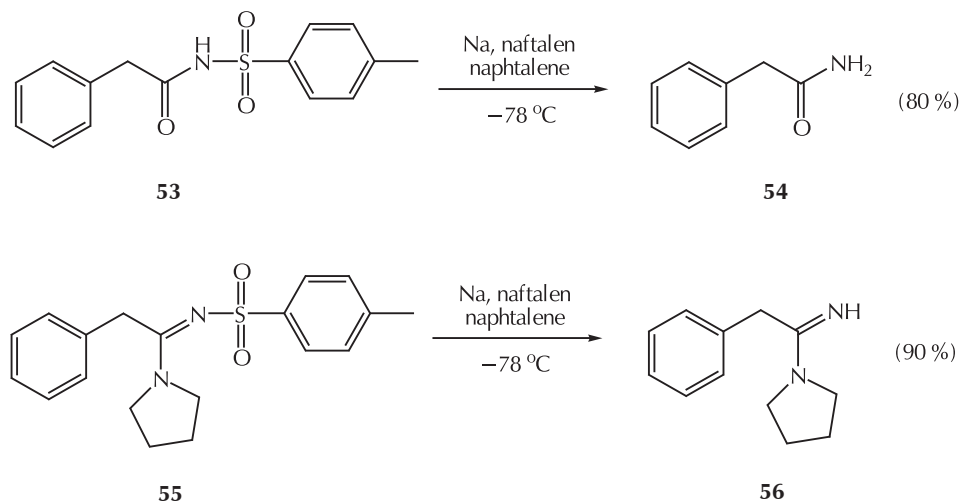
2 i vode (shema 22).^{8a,b,d} Utvrđeno je da do reakcije ne dolazi bez dodatka baze, a najbolja iskorištenja dobivena su s trietilaminom. U reakciji sudjeluju aromatski i alifatski alkini i sulfonil-azidi, dajući dobra iskorištenja neovisno o različitim elektronskim i steričkim svojstvima supstituenata.



Shema 22 – Sinteza *N*-sulfonilamida
Scheme 22 – Synthesis of *N*-sulfonylamides

Benzensulfonilna skupina se upotrebljava kao jedna od stabilnijih zaštitnih skupina dušika koji je vezan na alifatski lanac ili je dio heterocikličkog sustava. Skupina se uvodi reakcijom odgovarajućeg benzensulfonil-klorida i HN-spoja uz bazu kao što je piridin ili trietilamin. Postoji velik broj poznatih metoda uklanjanja sulfonilne skupine: natrijevim

naftalenidom u 1,2-dimetoksietanu (DME),²⁸ magnezijem u metanolu,²⁹ tetrabutilamonijevim fluoridom (TBAF) u THF-u.³⁰ *Chang i sur.* objavili su radove u kojima opisuju uspješno uklanjanje *p*-toluensulfonilne skupine kod *N*-sulfonilamida **53**^{3a} i *N*-sulfonilamidina **55**²⁵ s natrijevim naftalenidom u DME-u (shema 25).



Shema 25 – Uklanjanje *p*-toluensulfonilne skupine s natrijevim naftalenidom kod *N*-sulfonilamida i *N*-sulfonilamidina

Scheme 25 – Removal of the *p*-toluenesulfonyl group in *N*-sulfonylamides and *N*-sulfonylaminidines with sodium naphthalene

Zaključak

Bakrom katalizirana cikloadicija 1-alkina i azida kojom nastaju 1,4-disupstituirani-1,2,3-triazoli, najpoznatija je klik-reakcija sa širokim rasponom primjene. Upotrebom sulfonil- odnosno fosforil-azida i terminalnih alkina, ovisno o uvjetima i trećoj nukleofilnoj komponenti koja sudjeluje u reakciji, nastaju odgovarajući amidi, imidati, amidini ili supstituirani heterocikli. Mehanizam reakcije podrazumijeva otvaranje bakar-triazolnog intermedijara i nastanak ketenimina podložnog reakcijama nukleofilne adicije. Ove svestrane trokomponentne reakcije omogućavaju lagani pristup nizu produkata pogodnih za biološka ispitivanja, čija priprava inače podrazumijeva višestupnjevit i složenu sintezu.

Popis kratica

List of abbreviations

BOC	– <i>tert</i> -butiloksikarbonil – <i>tert</i> -butyloxycarbonyl
CuAAC	– bakrom(I) katalizirana azid-alkinska cikloadicija – copper (I) catalysed azide-alkyne cycloaddition
DFT	– teorija funkcionalne gustoće – density functional theory
DME	– 1,2-dimetoksietan – 1,2-dimethoxyethane
Et ₃ N	– trietilamin – triethylamine

TBAF	– tetrabutilamonijev fluorid – tetrabutylammonium fluoride
TBS	– <i>tert</i> -butildimetilsilil – <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBTA	– tris[(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil]amin – tris[(1-benzyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amine
THF	– tetrahidrofuran – tetrahydrofurane

Literatura

References

1. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 2004–2021, doi: [http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.3.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.3.CO;2-X).
2. a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, A stepwise Huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective ligation of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 2596–2599, doi: [http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4); b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 3057–3064, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jo011148j>.
3. R. Huisgen, 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry – introduction, survey, mechanism u A. Padwa (ur.), 1,3-Dipolar Cy-

- click chemistry Vol 1, John Wiley & sons, New York, 1984, str. 1–176.
- a) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radić, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, Click chemistry in situ: Acetylcholinesterase as a reaction vessel for the selective assembly of a femtomolar inhibitor from an array of building blocks, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 1053–1057, doi: [http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773\(20020315\)41:6%3C1053::AID-ANIE1053%3E3.O.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3773(20020315)41:6%3C1053::AID-ANIE1053%3E3.O.CO;2-4); b) Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn, Bioconjugation by copper(I)-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 3192–3193, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja021381e>; c) A. D. Moorhouse, A. M. Santos, M. Gunaratnam, M. Moore, S. Neidle, J. E. Moses, Stabilization of G-quadruplex DNA by highly selective ligands via click chemistry, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 15972–15973, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja021381e>; d) F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi, Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide, and oligonucleotide chemistry, *Chem. Rev.* **109** (2009) 4207–4220, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/cr9001462>; e) A. H. El-Sagheer, T. Brown, Click chemistry with DNA, *Chem. Soc. Rev.* **39** (2010) 1388–1405, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/b901971p>; f) P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications, *Chem. Rev.* **113** (2013) 4905–4979, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/cr200409f>.
 - a) P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Frechet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, Efficiency and fidelity in a click-chemistry route to triazole dendrimers by the copper(I)-catalyzed ligation of azides and alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 3928–3932, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200454078>; b) P. Wu, M. Malkoch, J. N. Hunt, R. Vestberg, E. Kaltgrad, M. G. Finn, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C. J. Hawker, Multivalent, bifunctional dendrimers prepared by click chemistry, *Chem. Commun.* (2005) 5775–5777, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/b512021g>; c) B. A. Laurent, S. M. Grayson, An efficient route to well-defined macrocyclic polymers via “click” cyclization, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 4238–4239, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja0585836>.
 - I. Bae, H. Han, S. Chang, Highly efficient one-pot synthesis of *N*-sulfonylamidines by Cu-catalyzed three-component coupling of sulfonyl azide, alkyne, and amine, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 2038–2039, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja0432968>.
 - a) E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Chang, Copper-catalyzed synthesis of *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles: Controlling selectivity, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 1730–1733, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200604241>; b) E. J. Yoo, M. Ahlquist, I. Bae, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, S. Chang, Mechanistic studies on the Cu-catalyzed three-component reactions of sulfonyl azides, 1-alkynes and amines, alcohols or water: Dichotomy via a common pathway, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 5520–5528, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jo800733p>; c) S. J. Hwang, S. H. Cho, S. Chang, Evaluation of catalytic activity of copper salts and their removal processes in the three-component reactions, *Pure Appl. Chem.* **80** (2008) 873–879, doi: <http://dx.doi.org/10.1351/pac200880050873>.
 - a) S. H. Cho, E. J. Yoo, I. Bae, S. Chang, Copper-catalyzed hydrative amide synthesis with terminal alkyne, sulfonyl azide and water, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 16046–16047, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja056399e>; b) M. P. Cassidy, J. Rauschel, V. V. Fokin, Practical synthesis of amides from in situ generated copper(I) acetylides and sulfonyl azides, *Angew. Chem., Int. Ed.* **45** (2006) 3154–3157, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200503805>; c) S. H. Cho, S. Chang, Rate accelerated nonconventional amide synthesis in water: A practical catalytic aldol-surrogate reaction, *Angew. Chem., Int. Ed.* **46** (2007) 1897–1900, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200604358>; d) S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, Copper-catalyzed three component reaction of 1-alkynes, sulfonyl azides and water: *N*-(4-acetamidomethyl)-2-phenylacetamide, *Org. Synth.* **85** (2008) 131–137, doi: <http://dx.doi.org/10.15227/orgsyn.085.0131>.
 - S. H. Cho, S. Chang, Room temperature copper-catalyzed 2-functionalization of pyrrole rings by a three-component coupling reaction, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47** (2008) 2836–2839, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200705940>.
 - a) V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, Mechanism of the ligand-free Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (2005) 2210–2215, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200461496>; b) M. Ahlquist, V. V. Fokin, Enhanced reactivity of dinuclear copper(I) acetylides in dipolar cycloadditions, *Organometallics* **26** (2007) 4389–4891, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/om700669v>.
 - F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT Study predicts unprecedented reactivity and intermediates, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 210–216, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja0471525>.
 - a) C. Fromont, S. Masson, Reactivity of *N*-phenyl silylated ketenimines with electrophilic reagents, *Tetrahedron* **55** (1999) 5405–5408, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00219-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00219-7); b) F. P. Cossio, A. Arrieta, B. Lecce, M. Alajarin, A. Vidal, F. Tovar, Highly efficient induction of chirality in intermolecular [2 + 2] cycloadditions between ketenimines and imines, *J. Org. Chem.* **65** (2000) 3633–3643, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jo991826q>; c) A. Vidal, M. Alajarin, M. –M. Ortin, First radical addition onto ketenimines. A novel synthesis of indoles, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 3027–3030, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja0471525>.
 - J. Barker, M. Kilner, The coordination chemistry of the amidine ligand, *Coord. Chem. Rev.* **133** (1994) 219–300, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0010-8545\(94\)80059-6](http://dx.doi.org/10.1016/0010-8545(94)80059-6).
 - P. Sienkiewicz, K. Bielawski, A. Bielawska, J. Palka, Inhibition of collagen and DNA biosynthesis by a novel amidine analogue of chlorambucil is accompanied by deregulation of beta1-integrin and IGF-I receptor signaling in MDA-MB 231 cells, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **20** (2005) 118–124, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2004.11.001>.
 - a) M. W. Partridge, A. Smith, Cyclic amidines. Part XXIV. Cyclisation of *N*-allyl-*N'*-arylacetylaminides to imidazolines, dihydroquinazolines, and dihydrobenzodiazepines, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1973) 453–456, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/p19730000453>; b) A. J. Hill, J. V. Johnston, Amidines derived from ethylenediamine, I. diamidines, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 920–922, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja01632a092>; c) H. G. Mandel, A. J. Hill, The conversion of formamides into formamidines, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 3978–3982, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja01644a034>.
 - A. A. Aly, A. M. Nour El-Din, Functionality of amidines and amidrazones, *Arkivoc* **1** (2008) 153–194, doi: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.106>.
 - R. Roger, D. G. Neilson, The chemistry of imidates, *Chem. Rev.* **61** (1961) 179–211, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/cr60210a003>; b) F. C. Schaefer, G. A. Peters, Base catalyzed reactions of nitriles with alcohols. A convenient route to imidates and amidine salts, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 412–418, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jo01061a034>; c) R. S. Garigipati, An efficient conversion of nitriles to amidines, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1969–1972, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200503805>

- org/10.1016/S0040-4039(00)88891-7; d) R. A. Moss, W. Ma, D. C. Merrer, S. Xue, Conversion of „obstinate“ nitriles to amidines with Garigipati's reaction, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 8761–8764, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01925-8](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039(95)01925-8).
18. J. Kim, S. Y. Lee, Y. Dou, S. Chang, Synthetic utility of ammonium salts in a Cu-catalyzed three component reaction as a facile coupling partner, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 9454–9457, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jo802014g>.
 19. S. Mandal, H. M. Gauniyal, K. Pramanik i B. Mukhopadhyay, Glycosylated *N*-sulfonylamidines: Highly efficient copper-catalyzed multicomponent reaction with sugar alkynes, sulfonyl azides, and amines, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 9753–9756, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jo701565m>.
 20. X. Xu, Z. Ge, D. Cheng, L. Me, C. Lu, Q. Zhang, N. Yao, X. Li, CuCl/CCl₄-promoted convenient synthesis of sulfonyl amidines from tertiary amines and sulfonyl azides, *Org. Lett.* **12** (2010) 897–899, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ol1000236>.
 21. I. Yavari, S. Ahmadian, M. Ghazanfarpur-Darjani, Y. Solgi, Formation of sulfonylamidines by copper-catalyzed coupling of sulfonyl azides, terminal alkynes, and trialkylamines, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 668–670, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.11.135>.
 22. S. H. Kim, D. Y. Jung, S. Chang, Phosphoryl azides as versatile new reaction partners in the Cu-catalyzed three-component couplings, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 9769–9771, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jo7016247>.
 23. Y. J. Kim, S. H. Kim, S. Chang, Highly efficient synthesis of α -amino amidines from ynamides by the Cu-catalyzed three-component coupling reactions, *Tetrahedron Lett.* **49** (2008) 1745–1749, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.073>.
 24. D. G. Neilson, Imidates including cyclic imidates u S. Patai (ur.), *The chemistry of Amidines and Imidates*, Vol. 1, John Wiley & sons, London, 1975, str. 385–489.
 25. E. J. Yoo, I. Bae, S. H. Cho, H. Han, S. Chang, A facile access to *N*-sulfonylimidates and their synthetic utility for the transformation to amidines and amides, *Org. Lett.* **8** (2006) 1347–1350, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ol060056j>.
 26. J. M. Huphrey, A. R. Chamberlin, Chemical synthesis of natural product peptides: coupling methods for the incorporation of noncoded amino acids into peptides, *Chem. Rev.* **97** (1997) 2243–2266.
 27. J. Wang, J. Wang, Y. Zhu, P. Lu, Y. Wang, Copper-cascade catalysis: synthesis of 3-functionalized indoles, *Chem. Commun.* **47** (2011) 3275–3277, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/c0cc04922k>.
 28. S. J. Li, L. B. Gortler, A. Wiring, A. Battisti, S. Bank, W. D. Closson, Cleavage of sulfonamides with sodium naphthalene, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 5311–5312, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/ja00996a055>.
 29. U. K. Nadir, R. V. Krishna, Facile cleavage of *N*-arylsulfonyl bond of *N*-arylsulfonyl imidazolidinone with magnesium in methanol, *J. Heterocyclic Chem.* **41** (2004) 737–739, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570410514>.
 30. A. Yasuhara, T. Sakamoto, Deprotection of *N*-sulfonyl nitrogen-heteroaromatics with tetrabutylammonium fluoride, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 595–596, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10653-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10653-0).

SUMMARY

1,3-Dipolar Cycloaddition (Part II): Three-Component Cu(I) Catalysed Click Reactions

Luka Krstulović,^a Dijana Saftić,^b Josipa Matić,^c Miroslav Bajić,^a and Biserka Žinić^b

The Cu(I) catalysed reaction of sulfonyl or phosphoryl azide and terminal alkyne obtains a ket-enimine intermediate that reacts with nucleophiles like water, alcohols, amines, imines, pyrroles or indoles producing corresponding amides, imidates, amidines and substituted heterocycles, in one reaction step. These selective reactions are characterised by mild reaction conditions (room temperature, presence of air and water), without steric or electron influence of substituents on the reaction outcome.

Keywords

Alkyne, azide, click chemistry, copper, three-component reaction

^aDepartment of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Heinzelova 55, 10 000 Zagreb, Croatia

^bLaboratory of Supramolecular and Nucleoside Chemistry, Division of Organic Chemistry and Biochemistry, Ruder Bošković Institute, Bijenička cesta 54, 10 000 Zagreb, Croatia

^cLaboratory for the study of interactions of biomacromolecules, Division of Organic Chemistry and Biochemistry, Ruder Bošković Institute, Bijenička cesta 54, 10 000 Zagreb, Croatia

Review

Received July 8, 2014

Accepted September 2, 2014