

Renesansa Hofmann-Löffler-Freytag reakcije – razvoj C–H funkcionalizacijskih strategija po principima zelene kemije

G. Zubčić, S. Shkunnikova, D. Šakić i M. Marijan*

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Sažetak

Hofmann-Löffler-Freytagova reakcija otkrivena je krajem 19. stoljeća, a munjeviti razvoj događa se posljednjih 20 godina. Primjenjuje se za stvaranje C–N veze na nesupstituiranim C–H pozicijama te za uvođenje pirolidinskih i piperidinskih prstenova na ekološki prihvatljiv način, bez upotrebe skupih metalnih katalizatora i uz vrlo učinkovite sinteze. U ovom pregledu prikazat će se računalne i eksperimentalne studije koje pokazuju fleksibilnost i mogućnosti optimizacije navedene metode s ciljem povećanja ekonomičnosti i smanjenja količine otpadnih tvari, po principima zelene kemije.

Ključne riječi

Hofmann-Löffler-Freytagova reakcija, zelena kemija, 1,5-HAT, 1,6-HAT, regioselektivnost, mehanistički prekidač

1. Uvod

Lijek je kemijska tvar koja mijenja strukturu ili funkciju bioloških procesa u organizmu.¹ Sastoji se od farmakološki djelatnih tvari te je namijenjen prevenciji oboljenja, liječenju bolesti ili ublažavanju simptoma bolesti.¹ Uslijed rasta svjetske populacije i povećanog udjela starijih osoba s kroničnim bolestima potražnja za lijekovima raste te se javlja potreba za razvojem jednostavnih, ekološki prihvatljivih i učinkovitih metoda sinteze biološki aktivnih spojeva. Veća potražnja za lijekovima učinila je farmaceutsku industriju jednim od najdinamičnijih sektora kemijske industrije u 21. stoljeću. Velik dio farmaceutске industrije čine sustavna istraživanja i optimiziranja sinteze farmakološki djelatnih tvari koja pružaju mogućnost učinkovitije sinteze novih lijekova, ali i lakšu modifikaciju već postojećih biološki aktivnih spojeva. U posljednje vrijeme sve se više pozornosti posvećuje razvoju metoda zelene sinteze (engl. *green synthesis*).² Zelena sinteza temelji se na 12 načela³ koja uključuju optimizaciju kemijskih procesa s ciljem povećanja iskorištenja te smanjenja upotrebe otapala i količine nusprodukata nastalih tijekom kemijske reakcije. Načela zelene sinteze naglašavaju štetnost upotrebe metalnih katalizatora u organskoj sintezi te potiču upotrebu ekološki prihvatljivijih organskih katalizatora. Također, preporučuje se primjena recikliranih materijala, maksimalno uključivanje početnih sirovina u konačni produkt te optimizacija reakcijskih uvjeta (tlaka i temperatura), čime se smanjuje potrošnja energije. Prema tome, LSF (engl. *late stage functionalisation*) sintetske metode koje omogućuju jednostavnu funkcionalizaciju već postojećih spojeva zadovoljavaju osnovne postulate zelene sinteze. Među ostalim, LSF metode mogu se primjenjivati pri modifikaciji kemijskih spojeva uvođenjem različito supstituiranih pirolidinskih prstenova, koji su česti strukturni motivi u brojnim lijeko-

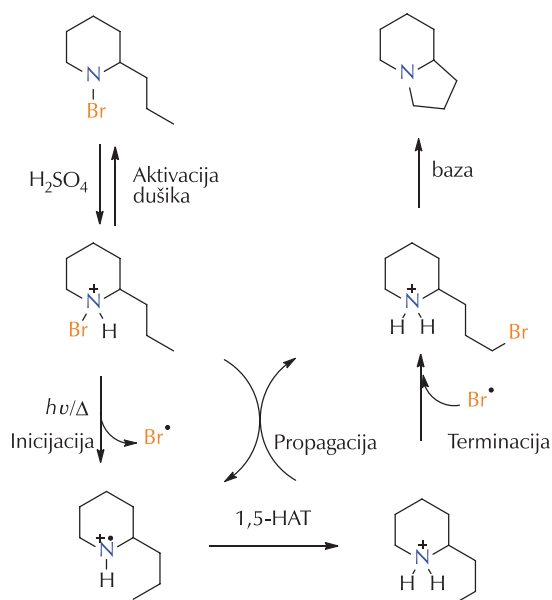
vima. Naime, prema podacima američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*), pirolidinski prsten najčešća je upotrijebljena nearomatska peteročlana jezgra koja sadrži dušik, te je peti najučestaliji heterociklički prsten u lijekovima odobrenim za uporabu.⁴⁻⁵ Poznate sinteze pirolidina zahtijevaju agresivne kisele uvjete i/ili metalne katalizatore. U navedenim sintezama najčešće upotrijebljeni metalni katalizatori su prijelazni metali poput paladija, iridija, rodija i rutenija, koji su iznimno toksični, vrlo skupi te se upotrebljavaju u velikim količinama.⁶ Svi spomenuti aspekti zelene kemije mogu se primijeniti na optimizaciju sinteze heterocikličkih spojeva s dušikom. Jedan od primjera sinteze heterocikličkih spojeva s dušikom je i Hofmann-Löffler-Freytagova (HLF)⁷⁻⁹ reakcija koja kombinira aktivaciju udaljenih C(sp³)-H veza na prethodno nefunkcionaliziranim položajima i formiranje C–N veze jednostavnim sintetskim postupkom. Navedena reakcija uobičajeno se primjenjuje za zatvaranje pirolidinskih prstenova, a u nekim strukturama (najčešće u rigidnim cikličkim sustavima) može se postići i zatvaranje piperidinskog prstena.⁷⁻⁹ HLF pripada grupi "alata" za C–H funkcionalizaciju,¹⁰ tj. za aktivaciju ugljika uvođenjem halogena pomoću "radikalnih migracijskih strategija".¹¹ U ovom radu prikazat će se razvitak HLF reakcije od njezina otkrića do modernih inačica s posebnim osvrtom na moguću optimizaciju reakcijskih uvjeta.

2. HLF reakcija

Hofmann je izvorno razvio HLF reakciju promatranjem *N*-haloamina i *N*-haloamida koji su reakcijom u kiselom mediju, uz zagrijavanje, zatvarali peteročlane heterocikličke prstenove.⁷⁻⁹ Proceduru su naknadno primijenili i modifikirali Löffler i Freytag za sintezu različitih heterocikličkih spojeva.¹² Cjeloviti opis mehanizma navedene reakcije prikazan je u radovima Wawnozeka¹³ i kasnije Coreya.¹⁴

* Autor za dopisivanje: dr. sc. Marijan Marijan
e-pošta: marijan.marijan@pharma.unizg.hr

Reakcija se odvija kroz nekoliko koraka (shema 1). Protoniranjem *N*-haloamina u kiselom mediju pri 140 °C nastaje *N*-halogen kation. Pod tim uvjetima *N*-halogen kation podliježe spontanom homolitičkom kidanju N–Br veze. Tako nastaje *N*-kation radikal koji se pregrađuje, uz intramolekularni prijenos atoma vodika s δ -C-atoma (engl. *hydrogen atom transfer*, HAT), pri čemu nastaje C_{δ} -radikal i *N*-kation. *C*-radikal zatim reagira s drugom molekulom *N*-halogen kationa dajući protonirani δ -haloalkilamin i *N*-kation radikal uz završetak jednog ciklusa lančane reakcije. Reakcijom s bazom nastupa ciklizacija protoniranog δ -haloalkilamina, koja slijedi S_N2 mehanizam.

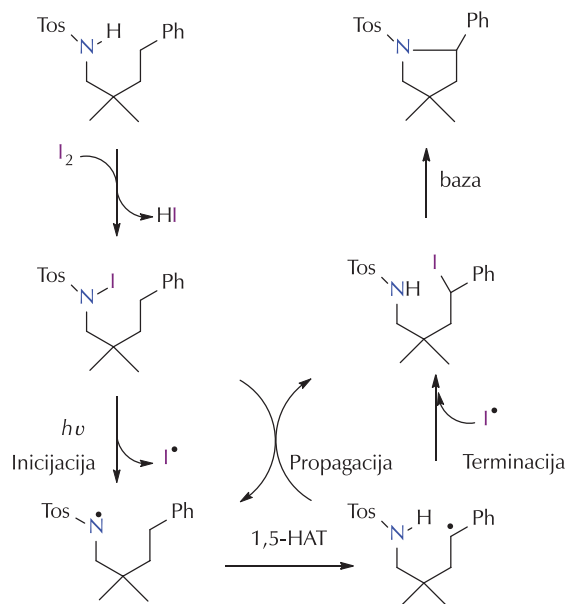


Shema 1 – Shema izvorne HLF reakcije prikazana na primjeru *N*-bromo-2-propilpiperidina⁷⁻⁹

Scheme 1 – Scheme of the archetypal HLF reaction delineated on the example of *N*-bromo-2-propylpiperidine⁷⁻⁹

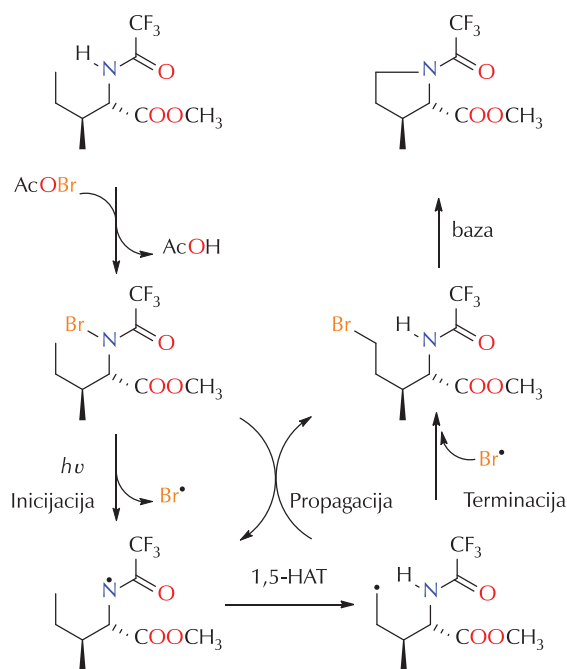
Suarez *i sur.*¹⁵⁻¹⁹ modificirali su HLF reakciju tako da su krenuli sa sintezom prekursora *N*-jodoamida, dok su fotoke-mijsku C–H aktivaciju i ciklizaciju sveli na jedan sintetski korak (shema 2). Nadalje, upotrijebljeni su oksidansi koji sadrže hipervalentni jod kao što je DAIB (*1,1*-diacetatojodbenzen) u kombinaciji s I_2 kao kokatalizatorom/kooksidansom. Glavna prednost upotrebe hipervalentnog joda je da zamjenjuje kisele reakcijske uvjete, odnosno metalne katalizatore u drugim LSF procedurama te je u skladu s principima zelene kemije.

Idući korak u razvoju navedene reakcije napravili su *Corey i sur.* razvojem i primjenom svjetlošću potaknute HLF reakcije.²⁰ Prvi dio sintetskog procesa uključuje pripremu odgovarajućeg bromoamidnog prekursora pomoću acetyl hipobromita. Ozračivanjem navedenog prekursora u CCl_4 na sobnoj temperaturi nastao je C5-bromo derivat uz iskorištenje od 90 %. Dobiveni derivat može ciklizirati do pirolidina reakcijom sa sterički ometenom aminsom bazom.²⁰



Shema 2 – Esencijalni koraci mehanizma Suarezove modifikacije prikazani na primjeru sulfonamida¹⁵⁻¹⁹

Scheme 2 – Essential mechanistic steps in the Suarez modification using sulphonamide as an example¹⁵⁻¹⁹

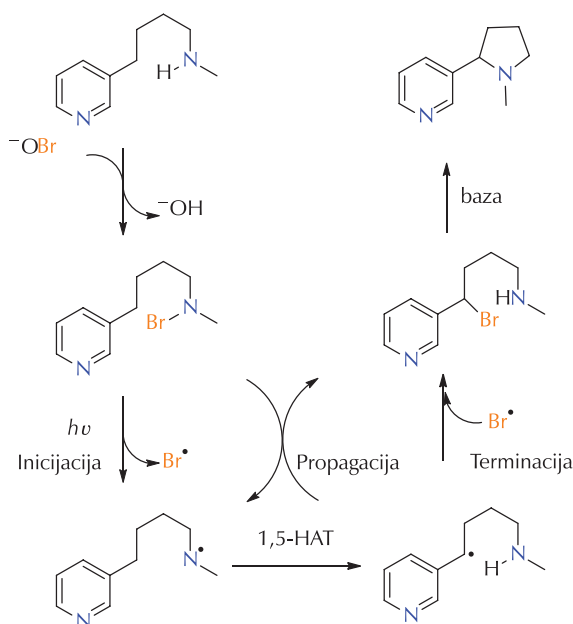


Shema 3 – Esencijalni koraci mehanizma Coreyve modifikacije prikazani na primjeru *N*-bromoizoleucina²⁰

Scheme 3 – Essential mechanistic steps in the Corey modification using *N*-bromoisoleucine as an example²⁰

*Löffler i Kober*²¹ uspješno su primijenili HLF reakciju za intramolekularnu aminaciju C–H veze na benzilnoj metilenskoj skupini na β -položaju pridinskog prstena u sintezi nikotina. U prvom koraku, 3-(4-(metil-amino)butil)piridin prevodi se u *N*-bromo derivat u jako kiselim uvjetima i pri

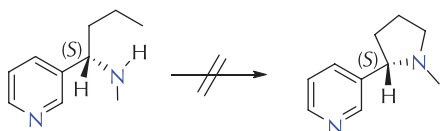
visokoj temperaturi (shema 4). Nastali *N*-radikal sudjeluje u 1,5-HAT procesu dajući C-radikal koji zatim apstrahira atom broma iz molekule prekursora zatvarajući pri tome jedan propagacijski ciklus. Šakić i sur.²² teorijski su pokazali da se Löffler i Koberova sinteza nikotina mogla provesti u znatno blažim reakcijskim uvjetima upotrebom odgovarajućih destabilizirajućih supstituenata na *N*-atomu, čime bi se postigla znatno povoljnija pokretačka sila i snizila reakcijska barijera 1,5-HAT koraka.



Shema 4 – Mehanizam HLF reakcije sinteze nikotina iz originalnog Löfflerova rada²

Scheme 4 – Mechanism of the HLF reaction from the synthesis of nicotine taken from the original Löffler's work²¹

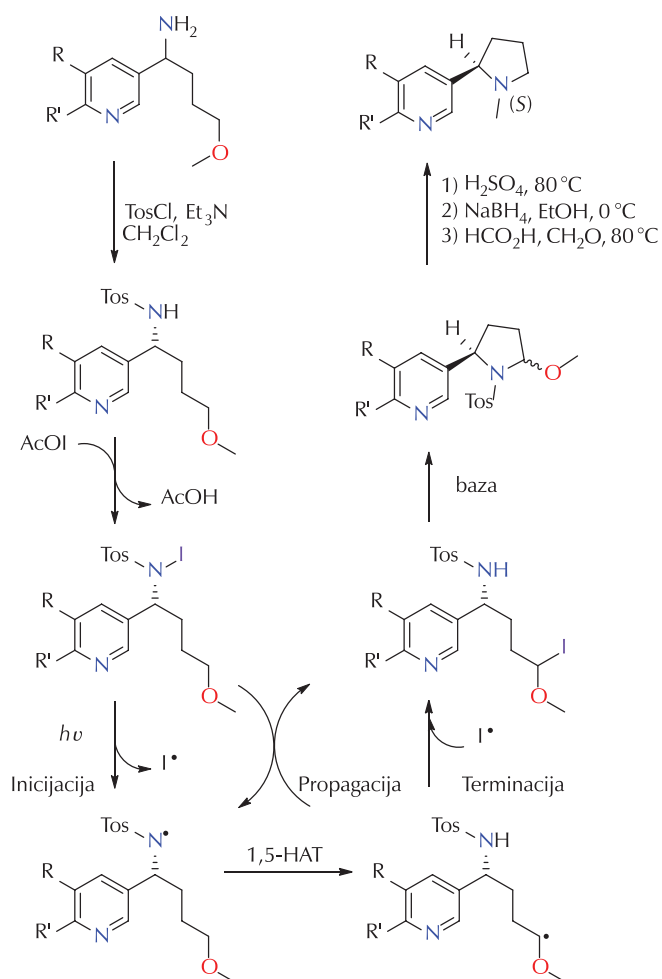
Löffler i Kober²¹ neuspješno su pokušali alternativni retrosintetski pristup formiranja C–N veze na primarnom C–H položaju. Takav pristup trebao je biti enantioselektivan jer sinteza započinje od prekursora koji sadrži stereogeni centar (shema 5). Šakić i sur.²² pokazali su da se u navedenim uvjetima može uspješno provesti stereoselektivna sinteza nikotina upotrebom nemetiliranih primarnih amskih supstrata koji se mogu metilirati u daljnjem tijeku reakcije. Treba napomenuti da početkom 20. stoljeća nisu bile dobro razvijene tehnike *N*-metiliranja, te se reakcija u navedenim uvjetima nije mogla provesti.



Shema 5 – Neuspješna enantioselektivna sinteza (*S*)-nikotina²¹

Scheme 5 – Unsuccessful enantioselective synthesis of (*S*)-nicotine²¹

Više od stotinu godina kasnije Muñiz i sur.²³ razvili su enantioselektivnu totalnu sintezu nikotina upotrebom C–H aminacije u sklopu HLF reakcije kao ključnog koraka (shema 6). Traženi prekursor *N*-radikala autori su proizveli upotrebom molekularnog joda u kombinaciji s $\text{PhI}(\text{O}_2\text{C}Ar)_2$. U reakciji konproporcioniranja nastaje hipojodid arilne kiseline ($\text{I}-\text{O}_2\text{C}Ar$) koji ima dvostruku ulogu oksidansa i katalizatora. Nadalje, homolitičkim cijepanjem *N*–I veze nastaje tosilamidni radikal koji apstrahira *H*-atom s C5 položaja, odnosno sudjeluje u 1,5-HAT koraku. Potrebna pokretačka sila za ključni korak reakcije ostvarena je upotrebom destabilizirajuće tosilne skupine koja aktivira nastali *N*-radikal, dok se aktivacija C–H veze u δ -položaju postiže implementacijom metoksi skupine. Nakon HLF reakcije slijedi uklanjanje metoksi i tosilne skupine u kiselom mediju uz zagrijavanje. Nastali ciklički imin se redukcijom s NaBH_4 u etanolu pri 0 °C prevodi u piroolidin. Na kraju, Eschweiler-Clarkeovim *N*-metiliranjem nastaje željeni produkt nikotin.



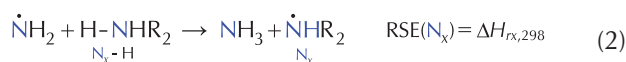
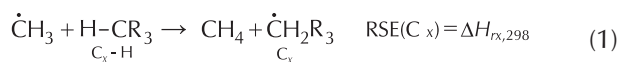
Shema 6 – Stereoselektivna sinteza (*S*)-nikotina ($R=\text{C}_2\text{TMS}$, $R'=\text{H}$, Br)²³

Scheme 6 – Stereoselective synthesis of (*S*)-nicotine ($R=\text{C}_2\text{TMS}$, $R'=\text{H}$, Br)²³

Autori su implementacijom osnovnih principa Suarezove organo-katalizirane verzije HLF reakcije izbjegli primjenu

jako kiselih uvjeta i visokih temperatura koje podrazumijeva klasična HLF reakcija. Međutim, uklanjanje destabilizirajućih i stabilizirajućih skupina koje zahtijeva ta varijanta HLF reakcije odvija se u uvjetima koji su u suprotnosti sa zahtjevima zelene sinteze. Šakić i sur.²² riješili su navedeni problem odabirom supstituenata na reakcijskim centrima, uz koje ključni korak HLF reakcije (1,5-HAT) ima povoljniju pokretačku silu i nižu reakcijsku barijeru te se uklanjaju pod blažim reakcijskim uvjetima. Prilikom optimizacije reakcijskih uvjeta definirani su parametri koji utječu na intramolekularni prijenos atoma vodika: stabilnosti *N*-radikala, stabilnosti *C*-radikala te kinetički i termodinamički parametri.

Termodinamička stabilnost radikala može se definirati kroz izodezmičku reakciju prijenosa vodikova atoma s neutralne na radikalsku jedinku. Reakcije za *C*- i *N*-radikale prikazane su jedn. (1) i (2). Izodezmička reakcija je po definiciji kemijska reakcija u kojoj broj i vrste kemijskih veza prije i poslije reakcije ostaju isti. Standardna reakcijska entalpija ($\Delta H_{rx,298}$) te reakcije zapravo je radikalska stabilizacijska energija (RSE) i jednaka je razlici u energijama homolitičkih reakcija (engl. *bond dissociation energy*, BDE) cijepanja $\text{CH}_3\text{--H}$ i $(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3)\text{C--H}$ veza, odnosno $\text{NH}_2\text{--H}$ i $(\text{R}_1\text{R}_2)\text{N--H}$ veza. Tako se BDE vrijednost za točno određenu *C*–H ili *N*–H vezu u molekuli, za koju nemamo eksperimentalni podatak, može neizravno izračunati zbrajajući eksperimentalnu BDE vrijednost standarda (metan i amonijak) i RSE vrijednošću (jedn. (3) i (4)). To je energija koju je potrebno dovesti sustavu za kidanje određene veze, a ujedno govori o relativnim stabilnostima radikala istog tipa. Za kinetičke parametre može se iskoristiti Bell-Evans-Pollanyijev princip linearne ovisnosti između energije aktivacije, ΔH^\ddagger_{298} , i reakcijske entalpije, $\Delta H_{rx,298}$, primjenjiv za reakcije koje se odvijaju istim reakcijskim mehanizmom (jedn. (5)).²²



$$\text{BDE}(\text{C}_x\text{--H}) = \text{BDE}(\text{CH}_4) + \text{RSE}(\text{C}_x) \quad (3)$$

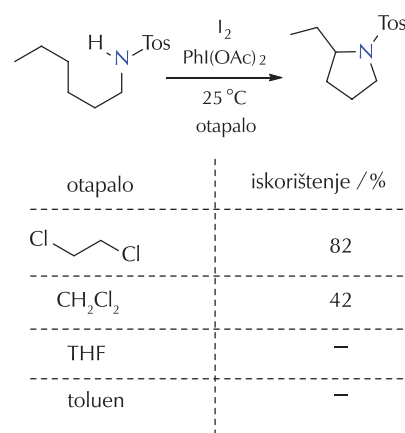
$$\text{BDE}(\text{N}_x\text{--H}) = \text{BDE}(\text{NH}_3) + \text{RSE}(\text{N}_x) \quad (4)$$

$$\Delta H^\ddagger_{298} = E_0 + \alpha \Delta H_{rx,298} \quad (5)$$

Prema tome, ako je *N*-radikal destabiliziran, a *C*-radikal stabiliziran upotrebom odgovarajućih supstituenata, reakcijska entalpija ključnog koraka je povoljnija, a prema Bell-Evans-Pollanyijevom principu i kinetička barijera je niža. Kvantno-kemijski računi pokazali su da zamjena silne skupine na *N*-atomu nikitina s Boc (*tert*-butiloksikarbonil), Ac (acetil) ili TFAc (trifluoroacetamid) skupinama na *N*- i *C*-atomu pozitivno utječe na reakciju. Odabirom navedenih skupina pokretačka sila ključnog koraka postaje povoljnija te je reakcijska barijera niža. Osim toga, inkorporiranjem skupine kao što je TFAc na *N*- i *C*-atomu, koja se lako uklanja, proces se reducira za dva koraka, osiguravajući bolje iskorištenje i primjenu blažih reakcijskih uvjeta uz uštedu energije.

Wu i sur.²⁴ razvili su metodu oksidacije $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ veza sulfonamida u δ -položaju upotrebom DAIB-a i I_2 . Ta reak-

cija omogućuje učinkovitu sintezu pirolidina bez upotrebe organometalnih katalizatora. Autori predlažu reakcijski mehanizam koji uključuje reakciju između DAIB-a i I_2 pri čemu nastaje acetil hipojodit. Eksperimentalni rezultati²⁴ pokazali su da upotrebom TFAc i benzamidne skupine na *N*-atomu ne dolazi do reakcije, što nije u skladu s rezultatima dobivenim od strane Šakića i sur.²² Moguće objašnjenje je kiselinom katalizirano uklanjanje destabilizirajuće skupine prilikom reakcije acetil hipojodita i nastanka octene kiseline. Dodatno objašnjenje može se pronaći i u utjecaju otapala na sam reakcijski put, te rezultate Šakića i sur.²² ne treba brzo odbaciti. Presudan utjecaj otapala na reakciju potvrđuje se i u eksperimentima; do reakcije ne dolazi kad su kao otapala upotrijebljeni THF (tetrahidrofuran), DMF (dimetilformamid), *t*-BuOH (*tert*-butanol) i toulen, dok su bolja iskorištenja dobivena u AcOEt (etil-acetat) i DCM (diklormetan) (shema 7).

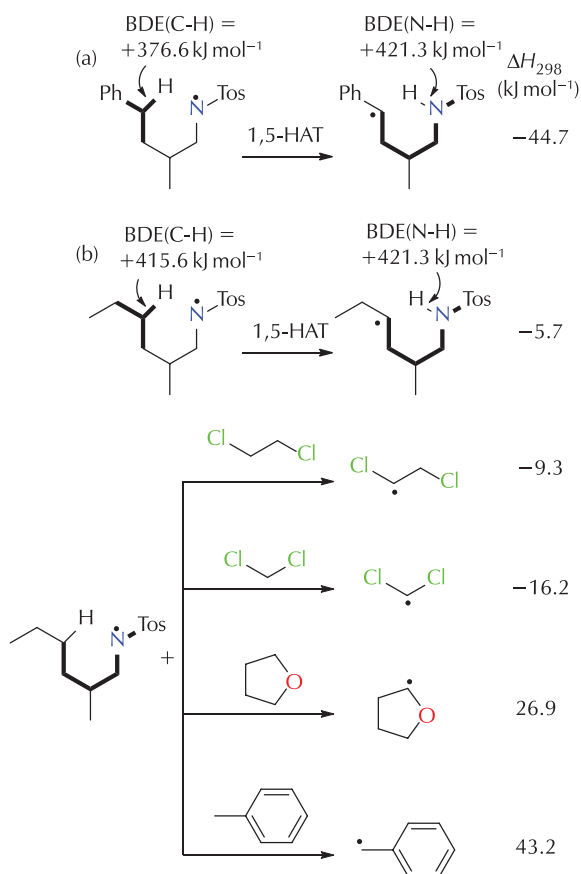


Shema 7 – Ciklizacija sulfonamida u Suarezovim uvjetima prema Wu i sur.²⁴

Scheme 7 – Cyclisation of sulphonamide under Suarez conditions as reported by Wu et al.²⁴

Zipse i Šakić objasnili su zašto do reakcije ne dolazi u navedenim otapalima.²⁵ Naime, kvantifikacija pokretačke sile ključnog koraka HLF reakcije može se postići usporedbom RSE odgovarajućih *N*- i *C*-radikala. Poseban naglasak je na uobičajenim organskim otapalima prisutnim u toj vrsti reakcije, jer otapalo može promijeniti stabilnosti radikala ili čak eksplicitno sudjelovati u pregradnji radikala. U tom kontekstu, intermolekularni HAT koraci između molekula supstrata i organskih otapala pružaju objašnjenje zašto se u nekim otapalima (npr. THF i toulen) reakcije koje uključuju sulfonamidne radikale ne odvijaju,²⁴ dok se u drugima (npr. 1,2-dikloroetan i DCM) dobiva ciklizirani produkt u dobrom iskorištenju. Zipse i Šakić²⁵ prikazali su termokemijske profile za fragmente spomenutih intermolekularnih HAT koraka između molekula supstrata i molekula otapala (shema 8). Pokazana je značajna pokretačka sila za apstrakciju H-atoma s molekule toulena i THF-a. Važno je naglasiti da postoje dva temeljna pristupa računanja termokemijskih profila: a) pristup koji podrazumijeva modeliranje cijelih supstrata te b) pristup koji upotrebljava samo reaktivne fragmente unutar supstrata. Zbog sličnosti u procedurama, dobivaju se rezultati koji su međusobno

usporedivi, tako da se za izračun pokretačkih sila mogu primjenjivati obje metode.

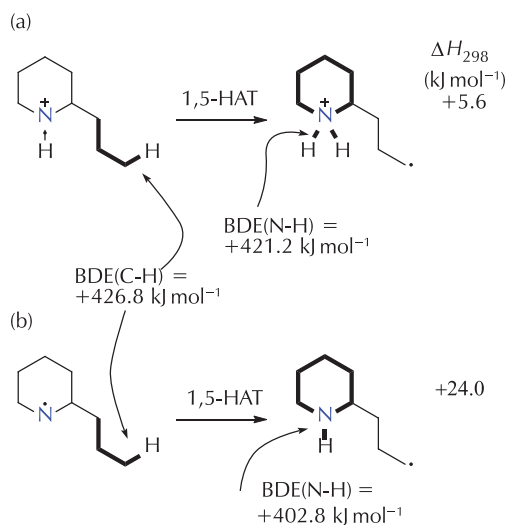


Shema 8 – Termokemijski profili za prijenos atoma vodika (HAT) u kojemu sudjeluju sulfonamidni radikali. BDE vrijednosti odnose se na označeni dio strukture.²⁵

Scheme 8 – Thermochemical profiles for hydrogen atom transfer (HAT) involving sulphonamide radicals. BDE values are from bolded structure fragment.²⁵

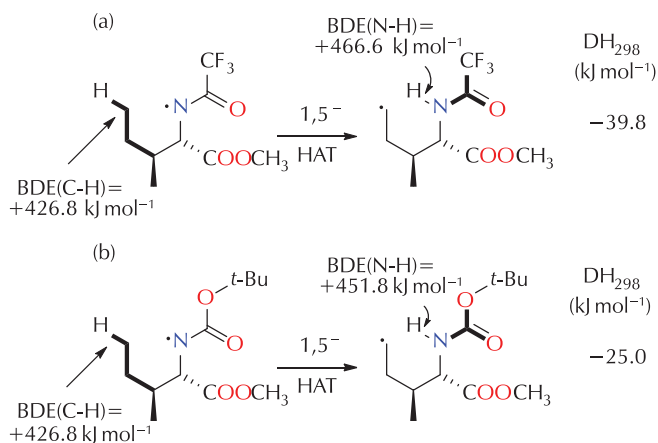
Izračunata je reakcijska entalpija i visina reakcijske barijere ključnog koraka HAT za klasičnu, Suarezovu i Coreyevu inačicu HLF reakcije.²⁵ Računi pokazuju da se termokemijski profili znatno razlikuju unatoč tome što je u sve tri verzije ključni korak 1,5-HAT. Za izvornu HLF reakciju (shema 9) pokazano je da protonirani prekursor sudjeluje u termodinamički i kinetički znatno povoljnijem 1,5-HAT procesu u odnosu na isti korak u neutralnom mediju. Prema tome, za izvornu HLF reakciju nužni su jako kiseli uvjeti da bi se dobio produkt u dobrom iskorištenju.

S druge strane, 1,5-HAT korak u Coreyevoj modifikaciji HLF reakcije odvija se u neutralnom mediju uz odlična iskorištenja. Blaži i ekološki prihvatljiviji reakcijski uvjeti u usporedbi s klasičnom HLF reakcijom postignuti su upotrebom TFAc skupine na *N*-atomu koja destabilizira *N*-radikal. Time se postiže potrebna pokretačka sila HAT koraka, što su potvrdili *Zipse i Šakić*²⁵ izračunom termokemijskog profila (shema 10).



Shema 9 – Termokemijski profili za 1,5-HAT korake u izvornoj HLF reakciji za: (a) protonirane i (b) neprotonirane radikalske supstrate. BDE vrijednosti odnose se na označeni dio strukture.²⁵

Scheme 9 – Thermochemical profiles for 1,5-HAT step in archetypal HLF reaction for: (a) protonated and (b) non-protonated substrate radicals. BDE values are from fragments marked in bold.²⁵



Shema 10 – Termokemijski profili 1,5-HAT koraka u Coreyevoj modifikaciji HLF reakcije u kojoj se upotrebljavaju *N*-Boc zaštićeni supstrati. BDE vrijednosti odnose se na označeni dio strukture.²⁵

Scheme 10 – Thermochemical profile for 1,5-HAT steps in the Corey modified HLF reaction deploying a *N*-Boc protected substrate. BDE values are from fragments marked in bold.²⁵

Nadalje, upotrebom Boc skupine koja ima slabiji destabilizacijski učinak pokretačka sila se smanjuje, ali je i dalje dovoljna da bi se HLF reakcija odvijala u dobrom iskorištenju u neutralnom mediju. I zaista, Corey je svojim eksperimentima pokazao da su iskorištenja znatno manja kad se upotrijebi Boc umjesto TFAc zaštitne skupine.²⁰ Međutim, reakcijska entalpija nije jedini faktor koji utječe na iskorištenje te se moraju uzeti u obzir i konformacijske preferencije supstituenata različitih veličina kao i polarizacijski

efekti u 1,5-HAT prijelaznom stanju. Primjenom prethodne analize na Suarezovu modifikaciju, koja upotrebljava sulfonamidne radikale u 1,5-HAT koraku (shema 8), dobivena je povoljna pokretačka sila. To se može pripisati stabilizaciji C-radikala, odnosno aktivaciji C–H veze uvođenjem benzilne skupine na C-atom. S druge strane, ako se upotrijebi etilni supstituent na C-atomu pokretačka sila znatno opada. Izračunati termokemijski profili pokazuju da tada može doći do intermolekularne HAT reakcije u kojoj sudjeluju molekule otapala.

Prema tome, može se reći da je za odvijanje HLF reakcije važno poznavanje stabilnosti N- i C-radikala koji daju glavni doprinos reakcijskoj entalpiji ključnog koraka prijenosa atoma vodika. Iznos entalpije same reakcije izravno je proporcionalan konstanti brzine reakcije prema Bell-Evans-Polanyi postulatu, što rezultira boljim iskorištenjem i kao posljedicu ima blaže reakcijske uvjete (niže u tekstu).²² U slučaju kad je C–H veza na C6 reaktivnija, tj. nastali C-radikal stabilniji, može doći do 1,6-HAT procesa i posljedično funkcionalizacije supstrata u ϵ -položaju. Tada govorimo o regioselektivnosti HLF reakcije, te je potrebno istražiti uvjete koji pogoduju 1,5-, odnosno 1,6-HAT procesima.

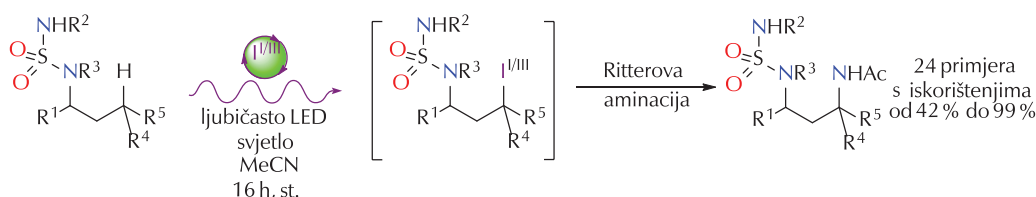
3. 1,5 ili 1,6-HAT regioselektivnost

Za bolje razumijevanje HLF procesa potrebno je odrediti kinetičke i termodinamičke parametre koji upravljaju regiospecifičnošću reakcije tj. koji objašnjavaju zašto i kad je 1,5-HAT proces favoriziran u odnosu na 1,6-HAT, ili obrnuto. Navedeni parametri mogu se definirati kombiniranjem podataka dobivenih računalnim i eksperimentalnim studijama. Međutim, prije implementacije takvog pristupa,

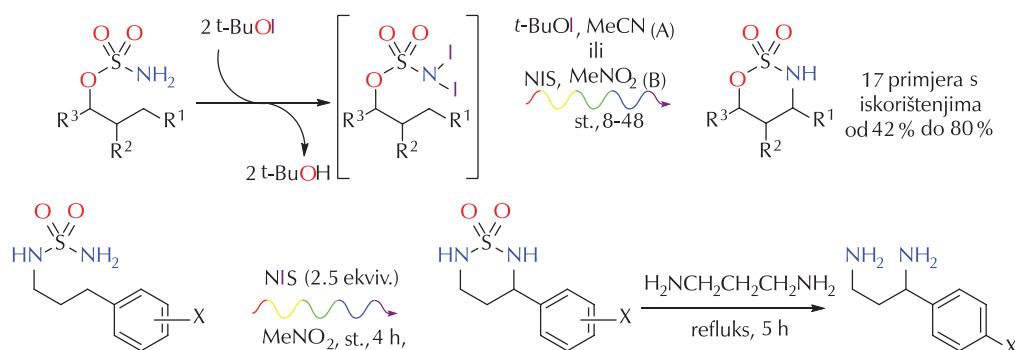
potrebno je sagledati što kažu isključivo eksperimentalni rezultati. Stoga sada slijedi pregled nekoliko studija HLF reakcije s 1,6-HAT procesom.

*Muñiz i sur.*²⁶ razvili su jodom-kataliziranu C(sp³)–H modifikiranu aminacijsku HLF reakciju. Reakcija se odvija preko sulfamidnih radikala te slijedi 1,6-HAT mehanizam, nakon čega slijedi Ritterova aminacija, koja sprječava uobičajenu ciklizaciju te omogućuje intermolekularnu nukleofilnu regeneraciju joda kao katalizatora te konačno stvaranje 1,3- α -tercijarnih diamina (shema 11). Na taj način postignuto je da vanjski nukleofil sudjeluje u konačnom koraku stvaranja C–N veze. Autori su upotrijebili molekularni jod u kombinaciji s DAIB-om da bi se formirala potrebna N–I veza na vanjskom sulfamidnom dušikovu atomu. Ona se pod utjecajem svjetla homolitički cijepa, pri čemu nastaje sulfamidni radikal koji apstrahira H-atom s C6 na terciarnoj ili benzilnoj poziciji. Amino- i alkil-jodidi kao intermedijeri u HLF reakciji su kemijske vrste čija se uobičajena reaktivnost očituje na dva načina: 1) sadrže jodid kao dobru izlaznu skupinu i 2) sklonošću prema oksidativnoj razgradnji.

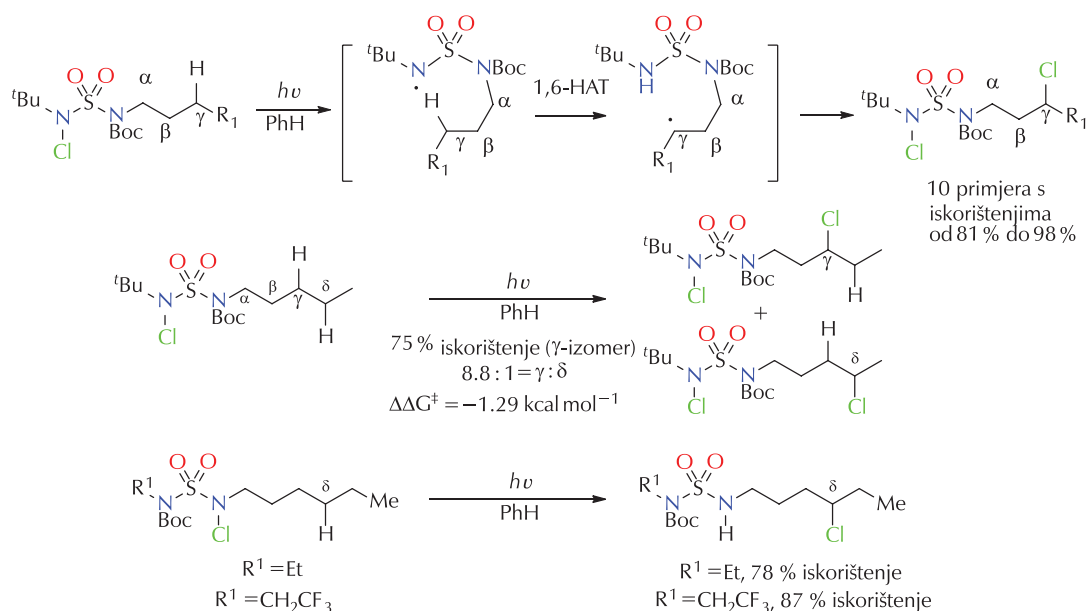
*Minakata i sur.*²⁷ razvili su proceduru za intramolekularnu C–H aminaciju sulfamatskih estera upotrebom oksidansa s jodom, *t*-BuOI (*tert*-butil hipojodita) i NIS (*N*-jodosukcinimida), pri čemu nastaju ciklički oksatiazinanski derivati koji se mogu prevesti u 1,3-amino alkohole. Nadalje, upotreba NIS reagensa pokazala se uspješna u reakciji oksidativne ciklizacije *N*-alkilsulfamida uz nastanak cikličkih sulfamida koji se jednostavno prevode u slobodne 1,3-diamine (shema 12). Autori su pokazali da je za uspješnu provedbu intramolekularne aminacije potrebna prikladna kombinacija oksidansa i otapala, točnije *t*-BuOI u kombinaciji s MeCN (acetonitril) te NIS u kombinaciji s MeNO₂ (nitrometan).



Shema 11 – Nastajanje 1,3-diamina putem HLF reakcije²⁶
Scheme 11 – 1,3-Diamine formation through HLF reaction²⁶



Shema 12 – Intramolekularna C–H aminacija sulfamatskih estera i sulfamida²⁷
Scheme 12 – Intramolecular C–H amination of sulphamate esters and sulphamides²⁷



Shema 13 – Sulfamidima vođena i radikalski posredovano kloriranje alifatskih C–H veza te njihov ishod kad je zaštićen “unutarnji” dušikov atom i obrnuto²⁸

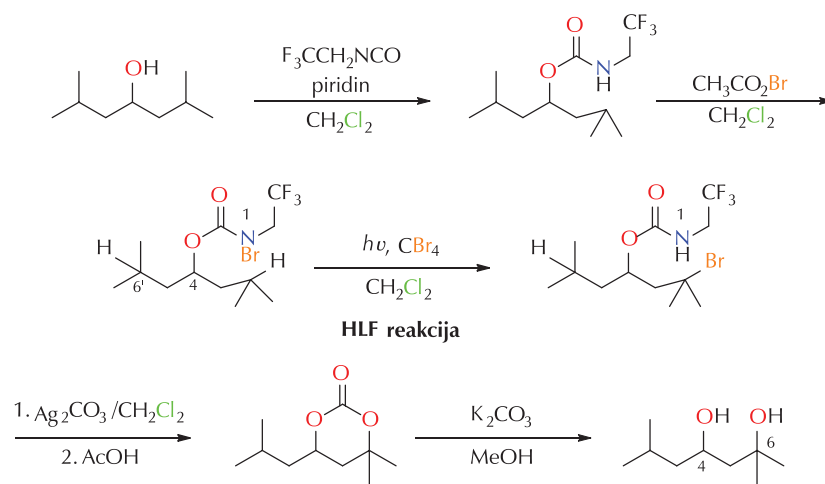
Scheme 13 – Sulphamide guided radical-mediated chlorination of aliphatic C–H bonds and reaction outcomes when “internal” nitrogen is protected and vice versa²⁸

Mehanistička studija potvrdila je da sulfamidni radikali, *in situ* generirani homolitičkim cijepanjem N–I veze, slijede 1,6-HAT te apstrahiraju H-atom s benzilnih, sekundarnih i tercijarnih centara supstrata. Kad su dvije C–H veze u supstratu bile dostupne za aminaciju, točnije benzilna C–H veza i sekundarna C–H veza, došlo je isključivo do aminacije benzilne C–H veze.

Roizen i sur. razvili su postupak kloriranja alifatskih C–H veza u γ -položaju preko radikalskog međuproducta.²⁸ Postignuta regioselektivnost posljedica je 1,6-HAT procesa u kojemu sudjeluju sulfamidni radikali proizvedeni svjetlošću potpomognutim homolitičkim cijepanjem N–Cl veze. Autori su razmatrali HLF reakciju s obzirom na dvije strukturne varijante sulfamida. U prvoj varijanti vanjski dušik je zaštićen Boc skupinom, dok je unutarnji nezaštićen i obrnuto (shema 13). U slučaju kad je vanjski dušik zaštićen Boc grupom, unutarnji dušik sudjeluje u 1,5-HAT koraku te daje produkt funkcionaliziran u δ -položaju. Međutim, kad je unutarnji dušik zaštićen Boc skupinom, vanjski dušik sudjeluje u dva kompetitivna procesa, 1,6-HAT i 1,7-HAT te daje smjesu produkata funkcionaliziranih u γ - i δ -položaju na primarnim, sekundarnim i tercijarnim centrima. Omjer dobivenih produkata kontrolira se podešavanjem steričkih i elektronskih svojstava supstituenta vezanih na sulfamidni dušikov atom. U velikom broju slučajeva većinski produkt nastaje 1,6-HAT procesom. Prema autorima, S–N veza je dulja od C–N veze te na temelju tog geometrijskog ograničenja

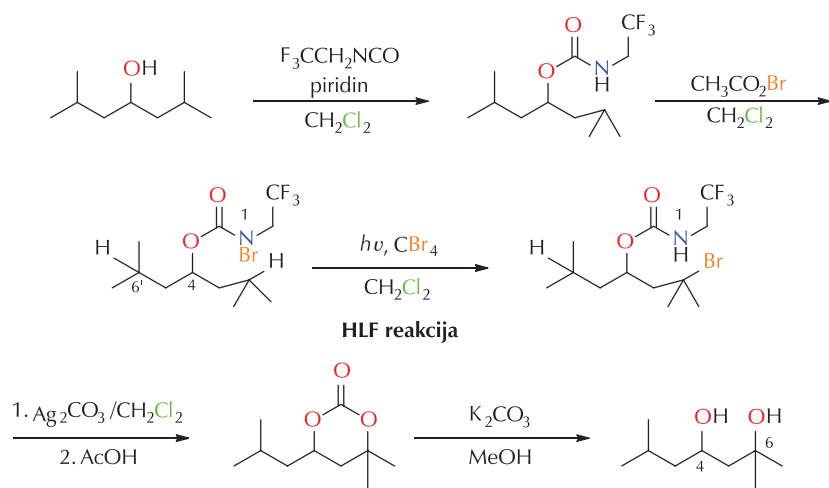
sulfamidni radikal kinetički traži sedmeročlano prijelazno stanje za C–H apstrakciju.

*Baran i sur.*²⁹ razvili su sintezu 1,3-diola iz alkohola koja primjenjuje HLF reakciju u ključnom koraku pripreve γ -bromiranih karbamatskih intermedijera. Za pripremu potrebnog prekursora bromida upotrijebili su oksidans CH_3COOBr (acetil hipobromit) (shema 14). Upotrebom trifluoroetil karbamata generirana je dovoljna pokretačka sila za HLF reakciju. Pokazalo se da karbamilni radikalni intermedijeri preferencijalno apstrahiraju H-atom s tercijarnih



Shema 14 – *Baran i sur.*²⁹ razvili su stupnjevitu pripremu 1,3-diola. Ključni korak je HLF reakcija s regioselektivnim 1,6-HAT procesom.

Scheme 14 – *Baran et al.* delineate a multistep sequence to access 1,3-diols. The key step relies on a HLF reaction which implies a 1,6-HAT process to yield the desired regioselectivity.²⁹



Shema 15 – Ispitivanje regioselektivnosti³⁰
 Scheme 15 – Examination of regioselectivity³⁰

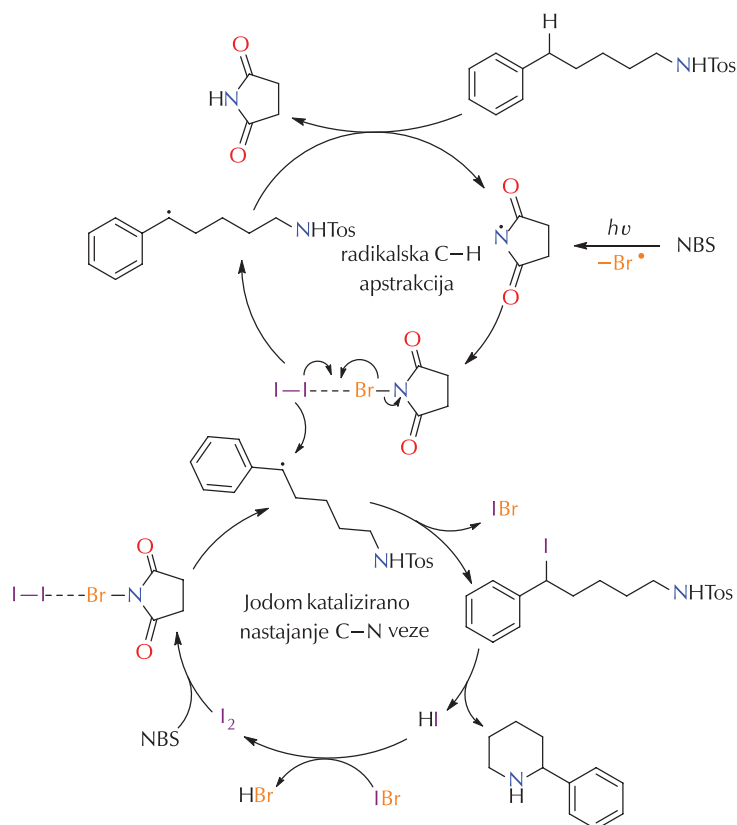
i benzilnih položaja te sudjeluju u 1,6-HAT procesu, dok bi 1,5-HAT proces rezultirao funkcionalizacijom sekundarnih pozicija. Navedeno sugerira da su karbamilni radikalni intermedijeri selektivni u reakcijama funkcionalizacije tercijarnih i benzilnih C–H veza. U slučaju kad supstrat ima dva tercijarna centra, mogu se odvijati 1,5-HAT ili 1,6-HAT procesi. Tada reakcija nije selektivna te u jednakoj mjeri nastaju produkti koji slijede 1,5-HAT i 1,6-HAT mehanizam.

Nagib i sur.³⁰ opisali su jodom kataliziranu β -C–H aminaciju alkohola u prisutnosti imidata koji su prethodno generirani adicijom alkohola na nitrile. Homolizom selektivno formirane N–I veze nastaju imidatni radikali koje slijede 1,5-HAT mehanizam te sudjeluju u regioselektivnoj aminaciji primarnih, sekundarnih, tercijarnih i benzilnih C–H veza. Razvijena katalitička β -C–H aminacija dopušta prisutnost raznih funkcionalnih skupina, uključujući alkene i alkine. Provedena su mehanistička istraživanja regioselektivnosti te imidatnim radikalima posredovane β -C–H aminacije u prisutnosti reaktivnijih benzilnih i tercijarnih C–H veza na γ -poziciji. Uprkos termodinamički pristranom sustavu, eksperimentalno je uočena β -selektivnost putem 1,5-HAT mehanizma u odnosu na γ selektivnost putem 1,6-HAT procesa (shema 15).

Muñiz i Zhang³¹ istražili su sintezu piperidina putem intermolekularne jodo-katalizirane C(sp³)-H aminacije pod utjecajem vidljivog svjetla. Rad opisuje dva sjedinjena katalitička ciklusa od kojih je jedan ciklus radikalne C–H funkcionalizacije, a drugi jodom katalizirano nastajanje C–N veze. Unutar oba ciklusa N-bromosukcinimid (NBS) u kombinaciji s I₂ sudjeluje u intermolekularnom HAT procesu dajući iste produkte koje bi dala hipotetska HLF reakcija koja slijedi 1,6-HAT. Time se postigla izvrsna regioselektivnost, pri čemu dolazi do apstrakcije H-atoma s benzilne pozicije i izbjegava se stvaranje labilne N-halogen veze (shema 16).

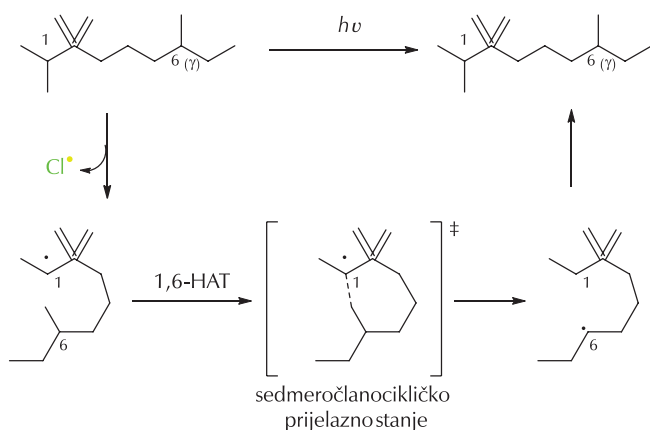
Roizen i sur.³² ispitivali su selektivno kloriranje alifatskih C–H veza posredovano sulfamatskim esterima preko radikalnog međuprodukta. Potreban prekursor radikala dobiven je tretmanom sulfamatnih estera s trikloroisocijanuričnom kiselinom ili terc-butil hipokloritom te svjetlošću potpomognutim generiranjem sulfamilnih radikala. Nastali sulfamilni radikal sudjeluje u 1,6-HAT koraku, pri čemu nastaje produkt funkcionaliziran klorovim atomom u γ -položaju uz izvrsnu regioselektivnost (shema 17). Ta metoda transformira C(sp³)-H veze na sekundarnim, tercijarnim i benzilnim centrima i kad odabrana molekula ima slabije β -C–H veze te u prisutnosti niza funkcionalnih skupina inkorporiranih u supstrat. Autori objašnjavaju zašto sulfamilni radikali sudjeluju u 1,6-HAT, a ne u 1,5-HAT procesu. Naime, izdužene S–O i S–N veze i smanjeni O–S–N kut veze geometrijski utječu na odabir sedmeročlanog prijelaznog stanja za C–H apstrakciju.

Mjerenja kvantnog iskorištenja pružaju uvid u operativni reakcijski mehanizam te pružaju dokaz da se reakcija odvija kroz svjetlošću iniciran lančano propagacijski mehanizam.



Shema 16 – Dva katalitička ciklusa u regioselektivnoj sintezi piperidina³¹

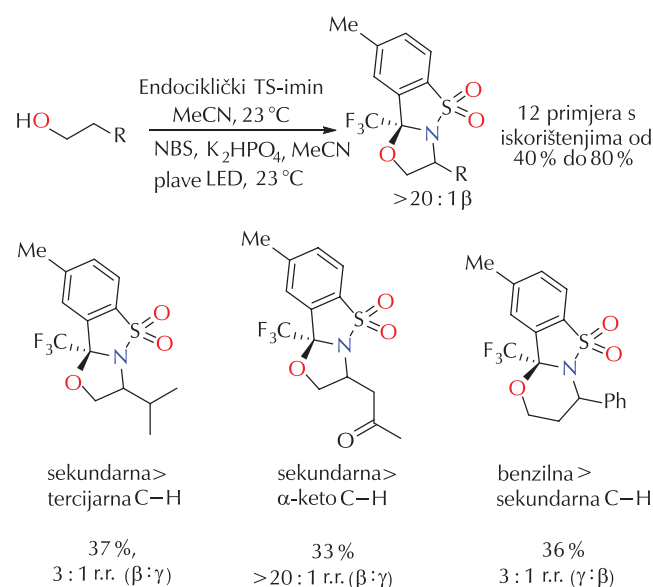
Scheme 16 – Two catalytic cycles comprising regioselective piperidine synthesis³¹



Shema 17 – Sulfamatni esteri selektivno sudjeluju u 1,6-HAT procesu, pri čemu se postiže kloriranje alifatskih C–H veza putem radikalskog lančanog propagacijskog mehanizma³²

Scheme 17 – Sulphamate esters selectively engage in 1,6-HAT processes to chlorinate aliphatic C–H bonds by a radical chain propagation mechanism³²

Nagib i sur.³³ razvili su metodu za β -C–H aminaciju alkohola putem kemo-, regio- i stereoselektivnog HAT mehanizma. U prvom koraku se u blagim uvjetima *in situ* generira hemiaminal iz odgovarajućeg alkohola i endocikličkog tosil-imina. Idući korak je svjetlošću potpomognuto homolitičko cijepanje N–Br veze uz nastanak sulfamidnog radikala, koji sudjeluje u 1,5-HAT procesu i daje produkt funkcionaliziran u β -položaju u odnosu na alkohol. U radu su funkcionalizirane sekundarne i benzilne C–H veze uz izvrsnu regioselektivnost. Nadalje, sintetizirani su alkoholi koji imaju slabije C–H veze u γ -položaju da bi se ispitala regioselektivnost i tendencija prema 1,5-HAT procesu u

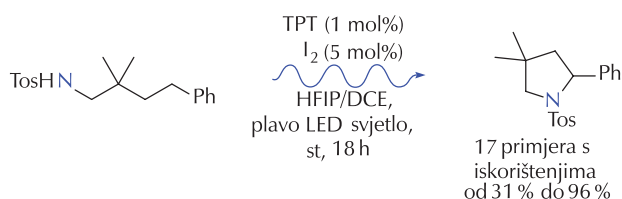


Shema 18 – Strategija za β -C–H aminaciju alkohola i istraživanje regioselektivnosti³³

Scheme 18 – Strategy for β -C–H amination of alcohols and regioselectivity probes³³

odnosu na 1,6-HAT proces (shema 18). U slučaju tercijarnih i α -keto C–H veza opažena je potpuna β -selektivnost, dok je na primjeru benzilne C–H veze, s nižom BDE opažena γ -selektivnost, što sugerira 1,6-HAT mehanizam.

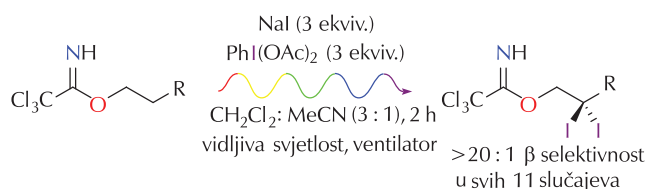
Muñiz i sur.³⁴ razvili su strategiju za kooperativnu svjetlošću iniciranu jodo- i fotoredoks kataliziranu aminaciju benzilnih C(sp³)–H veza (shema 19). Pri tome jod služi kao primarni katalizator koji aktivira C(sp³)–H vezu putem svjetlošću inducirano homolitičkog cijepanja *in situ* generirane N–I veze nakon čega slijedi 1,5-HAT proces u kojemu sudjeluju amidilni radikali. Nakon rekombinacije radikala i intramolekularne supstitucije, pri čemu dolazi do zatvaranja pirolidina, molekularni jod se reoksidira u odvojenom svjetlošću iniciranom fotoredoks-kataliziranom procesu. Autori su pokazali da su mješavina 1,2-dikloretna i HFIP (heksafluoroprop-2-ol) kao otapala i intenzitet izvora zračenja (vrlo često LED izvor svjetlosti) ključni da bi se dobila zadovoljavajuća iskorištenja reakcije.



Shema 19 – Jodo/fotoredoks katalizirana aminacija C–sp³-H veza³⁴

Scheme 19 – Iodine/photoredox catalysed amination of C–sp³-H bonds³⁴

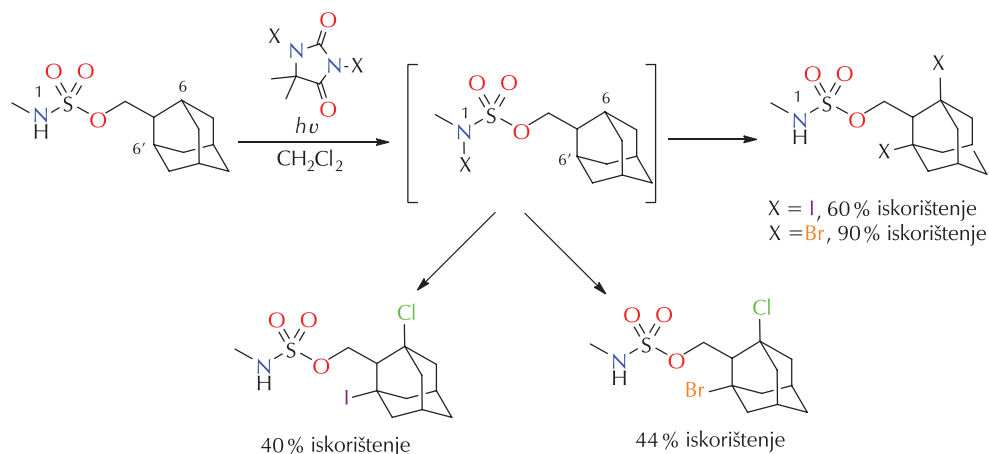
Nagib i sur.³⁵ razvili su proceduru za β -C–H dihalogeniranje imidata koja uključuje iterativni 1,5-HAT te sekvencijalno jodiranje (shema 20). Proces je iniciran *in situ* nastankom N(sp²)–I veze te njezinim homolitičkim cijepanjem pod utjecajem svjetlosti uz nastanak imidatnog radikala koji sudjeluje u iterativnom 1,5-HAT procesu. Optimalnim odabirom reakcijskih uvjeta autori su uspjeli detektirati reaktivne vrste, što je omogućilo prvu sintezu mono- i di- β -jodida HLF reakcijom.



Shema 20 – β -C–H mono- i di-jodiranje imidata putem radikal-ske migracijske strategije³⁵

Scheme 20 – β -C–H mono- and di-iodination of imidates via radical relay strategy³⁵

Muñiz i sur.³⁶ razvili su metodu višestrukog halogeniranja alifatskih C–H veza primjenjujući sekvencijalne HLF reakcije. U navedenoj HLF reakciji sudjeluju sulfamatni radikali



Shema 21 – Strategija višestrukog halogeniranja alifatskih C–H veza omogućena uzastopnim HLF reakcijama³⁶

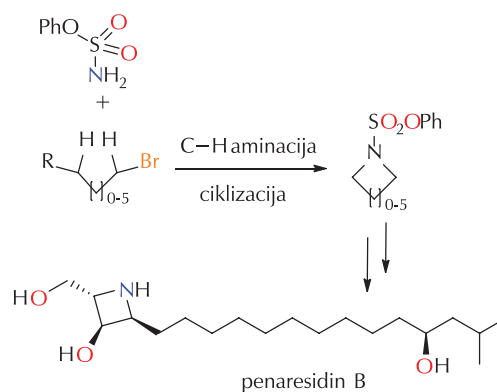
Scheme 21 – Strategy for multiple halogenations of aliphatic C–H bonds via consecutive HLF reactions³⁶

kao intermedijeri koji induciraju 1,5-HAT i 1,6-HAT procese nakon kojih slijedi halogeniranje. Potrebno N-halogeniranje supstrata provedeno je *in situ* upotrebom hidantoina nakon čega se fotokemijski generiraju sulfamatni radikali. U HLF reakciji inicijalno C–H halogeniranje uobičajeno prati nukleofilna aminacija koja generira heterociklički produkt. Navedeni problem izbjegnut je izborom odgovarajućeg halogenirajućeg agensa učinivši reakciju N–H halogeniranja kinetički povoljnijom u odnosu na nukleofilnu aminaciju. Time je omogućeno višestruko geminalno i vicinalno halogeniranje što je demonstrirano na 27 primjera (shema 21).³⁶

Neke od praktičnih primjena HLF reakcije ovise isključivo o mogućnosti intermolekularne reakcije. Na primjer, *Du Bois i sur.*³⁷ razvili su metodu selektivne aminacije za uvođenje reaktivnog centra za sintezu aza- cikličkih spojeva različitih veličina prstena te su reakciju uspješno primijenili na supstrate koji sadrže benzilnu, tercijarnu ili karbonilom zaštićenu C–H vezu (shema 22).

*Muñiz i sur.*³⁸ razvili su jodom kataliziranu regioselektivnu intermolekularnu aminaciju alifatskih C–H veza, uključujući neočekivanu funkcionalizaciju sekundarne benzilne pozicije u prisutnosti tercijarne metinske skupine te benzilnog položaja u prisutnosti α karbonilnih C–H veza. Također, ponajprije se funkcionaliziraju benzilne pozicije u odnosu na dibenzilene. U navedenoj intermolekularnoj aminaciji sudjeluju amidilni radikali koji se generiraju svjetlošću potpomognutim homolitičkim cijepanjem N–I veze N-jodiranog triflamida. N–H veza je halogenirana upotrebom $\text{PhI}(\text{CO}_2\text{Ar})_2$ kao elektrofilnog katalizatora. Praktična primjena te metode demonstrirana je sintezom 4 relevantne farmaceutika (shema 23).³⁸

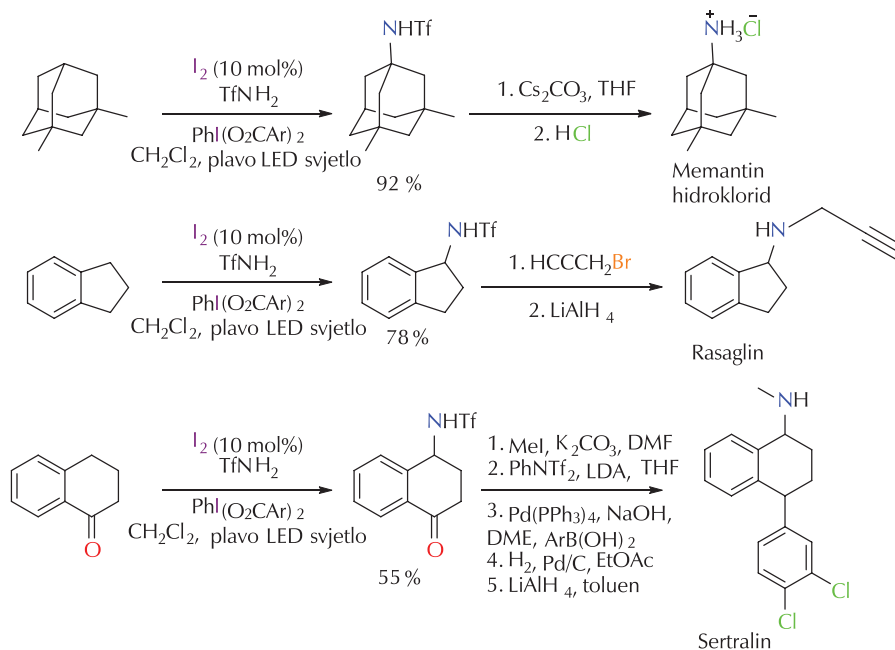
Prikazane sintetske studije upućuju na to da se prekidač između 1,5 i 1,6-HAT regioselektivnosti nalazi u strukturi lanca koji povezuje N-atom s C5/C6 atomom. Analizom



Shema 22 – Selektivna intermolekularna C–H aminacija za pripremu cikličkih amina, uključujući polifunkcionalne azetidina³⁷

Scheme 22 – Selective intermolecular C–H amination for the preparation of cyclic amines, including polyfunctionalised azetidines³⁷

literaturno dostupnih podataka mogu se izvući sljedeći zaključci: kad se na C2 položaju supstrata nalazi sp^2 atom ugljika, ako se C5 i C6 položaj strukturalno ne razlikuju, ili je nastanak radikala na C6 položaju stabilniji, nastali produkt bit će funkcionaliziran u ϵ -položaju. Jedini način da uz C2(sp^2) nastane produkt funkcionaliziran u δ -položaju jest da je radikal na C5 položaju znatno više termodinamički stabiliziran od C6 položaja. Nadalje, ako se na C2 položaju nalazi sulfon te se C5 i C6 položaji strukturalno ne razlikuju, uvijek slijedi 1,6-HAT. Nasuprot tome, ako je C2 položaj sp^3 hibridiziran te ne postoji razlika u stabilnosti nastalih C-radikala, uvijek slijedi 1,5-HAT uslijed entropijski povoljnijeg šesteročlanog cikličkog prijelaznog stanja koje poprima konformaciju stolice, uz nastanak kinetičkog produkta funkcionaliziranog u δ -položaju.



Shema 23 – Jodom katalizirana C–H aminacija primijenjena u sintezi farmaceutika³⁸

Scheme 23 – Iodine-catalysed C–H amination utilised in the synthesis of pharmaceuticals³⁸

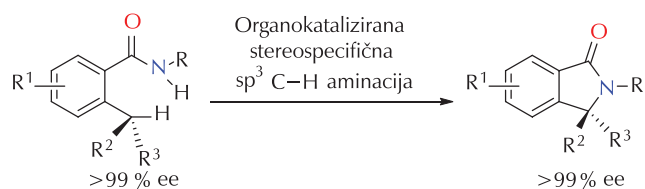
4. Preispitivanje reakcijskog mehanizma HLF reakcije

Dosad smo vidjeli kako se razvijala HLF reakcija, kako su rasle spoznaje o samom mehanizmu reakcije i kako se sama reakcija modificirala i širila da bi postala učinkovitiji alat u organskoj sintezi. U tom kontekstu, razvile su se nove, neočekivane metode za efektivnu konstrukciju C–N veze iz C–H veza u blagim i ekološki prihvatljivim uvjetima. Spomenute metode temelje se na činjenici da se na dušikov atom mogu istodobno vezati stabilizirajuće i destabilizirajuće skupine, što tada radikalski mehanizam čini manje vjerojatnim. Što se događa s regiospecifičnošću takve HLF reakcije kad u početnom koraku ne nastaje *N*-radikal, već nitrenium kation, koji parametri tad utječu na izmjenu radikalskog i ionskog mehanizma te koja je uloga oksidansa u novom kontekstu, sve su to pitanja koja čine HLF reakciju još intrigantnijom.

4.1. Izmjena radikalskog i ionskog mehanizma

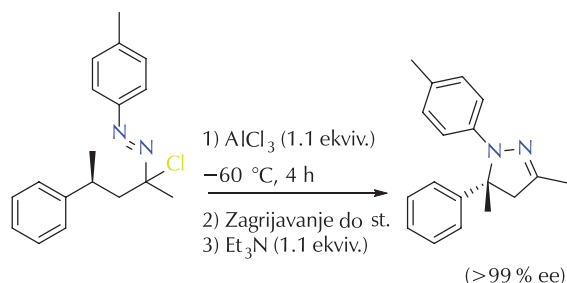
Jedan od parametara koji može biti odgovoran za izmjenu radikalskog u ionski mehanizam je relativna stabilnost *N*-radikala u odnosu na *C*-radikal. Mogućnost generiranja *N*-radikala u početnom koraku ponajprije ovisi o supstituentima i odlazećoj skupini na *N*-atomu. U tom kontekstu, mehanizmi pojedinih *one-pot* reakcija, neovisno o upotrebi UV zračenja uz DAIB/I₂ nisu uvijek dobro razumljivi. Houk i Shi³⁹ razvili su jodoarenima kataliziranu intramolekularnu C(sp³)-H aminaciju u blagim uvjetima uz upotrebu *m*-CPBA (meta-kloroperoksibenzojeva kiselina) kao oksidansa za sintezu γ -laktama. Navedena C(sp³)-H

funkcionalizacija upotrebljava jodo(III) reagense generirane *in situ* i odvija se na sterički zahtjevnim tercijarnim centrima s potpunim očuvanjem stereoinformacije, što radikalski mehanizam čini manje vjerojatnim (shema 24). Međutim, po kvantno-kemijskim izračunima,³⁹ riječ je o neuoobičajenom ionskom mehanizmu s obzirom na nastanak kratkoživućeg karbokationskog intermedijera koji u usklađenoj reakciji odmah nestaje. Reakcijski put tako uključuje nastanak jodonium kationskog intermedijera, nastalog od heterolitičkog cijepanja N–I veze te se odvija usklađenim prijelaznim stanjem u kojem istodobno dolazi do prijelaza hidridnog aniona na elektron-deficijentan dušikov te spontanog nastanka C–N veze iz nascentnog karbokationa. U slučaju supstitucije *N*-atoma karbonilnom i metoksi skupinom, svojstva elektron-donorske metoksi grupe mogu pogodovati predloženom atipičnom ionskom putu. Naime, *N*-radikal koji bi mogao nastati je izrazito termodinamički stabilan, te stoga ne sudjeluje u reakcijama pregrađivanja. Za razliku od radikalskih reakcija, za odvijanje reakcije kationskim mehanizmom nije potrebna svjetlost ni toplina.



Shema 24 – Stereospecifična tercijarna C–H aminacija³⁹
Scheme 24 – Stereospecific tertiary C–H amination³⁹

*Brewer i sur.*⁴⁰ opisali su intramolekularnu C–H aminaciju reakciju uz nastajanje pirazolinskih produkata u kojoj sudjeluju 1-aza-2-azoniaalenske soli generirane iz α -kloroazo spojeva tretmanom s halofilnim Lewisovim kiselinama. Ta intramolekularna aminacija odvija se na benzilnim i tercijarnim alifatskim položajima, ali i na tercijarnom benzilnom kiralnom centru uz zadržavanje enantioselektivnosti (shema 25). Dobiveni rezultati sugeriraju da je riječ o usklađenom C–H umetanju u kojemu sudjeluje nitrenium kation u singletnom stanju kao intermedijer.



Shema 25 – Stereospecifična C–H aminacija⁴⁰
Scheme 25 – Stereospecific C–H amination⁴⁰

U posljednjem radu koji se bavi tematikom promjene mehanizma reakcije, *Houk i Brewer*⁴¹ objavili su studiju mehanizma i porijekla stereospecifičnosti prethodne reakcije. Naime, autori su utvrdili da se C–H-aminacija odvija putem usklađenog prijelaznog stanja u kojemu dolazi do apstrakcije hidridnog aniona od strane elektrofilnog heterokumulena, pri čemu inicijalno nastaje N–H veza, dok se naknadno formiranje C–N veze odvija spontano uz nastajanje heterocikličkog produkta. Drugim riječima, od supstrata do produkta postoji samo jedna sedlasta točka te nakon prijenosa hidridnog aniona ne nastaje stabilni intermedijer. Premda se formiranje veza odvija stupnjevito, ipak je riječ o energijski usklađenom procesu koji se odvija putem jednog prijelaznog stanja. Stereospecifičnost C–H aminacije objašnjava se time što je nastajanje C–N veze mnogo brži proces nego rotacija C–C veze.

4.2. Između kationa i radikala – kation radikal

Na početku ovog rada detaljno je opisana izvorna HLF reakcija. Kasnije je detaljno pokazana važnost protoniranog oblika za izvođenje reakcije. U ovom pregledu, osim u okviru promjene stabilnosti *N*-radikala, nismo se doticali *N*-kation radikala. S druge strane, pokazano je da nitrenium kationi imaju sasvim drugačiju reaktivnost. Specije koje imaju kationska i radikalska svojstva su *N*-kation radikali, koji se često upotrebljavaju u reakcijama adicije na pi-sustave, ali i u HAT reakcijama.⁴²

Nekoliko *N*-kation radikala, RSE i BDE vrijednosti, te njihove reakcije pregrađivanja opisane su u prethodno spominjanim radovima.^{25,43,44} Generiranje *N*-kation radikala moguće je izvesti elektrokemijski i to jednom elektronskom oksidacijom.⁴² Sama oksidacija može biti izravno na anodi (direktna elektroliza) ili upotrebom molekularnog elektroka-

talizatora. Time se izbjegava upotreba hipervalentnog joda te je olakšano čišćenje reakcijske smjese. Pri pregledu reakcija u kojima se pojavljuju *N*-kation radikali vrlo je teško razlučiti sve korake i parametre koji utječu na reaktivnost. Naime, reakcije pregrađivanja u stabilnije C- i O- radikale vrlo su brze i česte, pri čemu nastaje kation dušika i odgovarajući radikal. Točan utjecaj protoniranja na različite varijante HLF reakcije trenutačno se intenzivno istražuju.

5. Zaključak

Provedene računalne i eksperimentalne studije dokazale su da izbor supstituenata utječe na stabilnost *N*- i C-radikala, a samim time i na iskorištenje reakcija i njihovo odvijanje u blažim uvjetima uz smanjen broja sintetskih koraka. Također, odabir odgovarajućeg otapala pokazao se kao jedan od čimbenika koji mogu znatno utjecati na iskorištenje HLF reakcija. Međutim, kad je riječ o potpunom rasvjetljavanju mehanizma HLF reakcije, potrebna su daljnja istraživanja, koristeći se i postojećim eksperimentalnim podacima, da bi se odredili termodinamički i kinetički parametri koji upravljaju i vode HLF reakciju. To uključuje ispitivanje utjecaja otapala na 1,5-HAT ili 1,6-HAT regioselektivnost, određivanje uloge oksidansa u promjeni mehanizma s inter- na intramolekularni HAT te definiranje mehanističkog prekidača koji je odgovoran za izmjenu radikalskog i ionskog mehanizma.

ZAHVALE

Ovaj je rad izrađen u sklopu Uspostavnog istraživačkog projekta UIP 2020-02-4857 LIGHT-N-RING, financiranog od strane Hrvatske zaklade za znanost. Autori zahvaljuju Katarini Rajkovača, mag. chem. i recenzentima na raspravi i sugestijama.

Popsi kratica i simbola

List of abbreviations and symbols

Ac	– acetil – acetyl
AcOEt	– etil-acetat – ethyl-acetate
AcOI	– acetil hipojodit – acetyl hypoiodite
AcOBr	– acetil hipobromit – acetyl hypobromite
BDE	– energija disocijacije veze – bond dissociation energy
Boc	– <i>tert</i> -butiloksikarbonil – <i>tert</i> -butyloxycarbonyl protecting group
<i>t</i> -BuOH	– <i>tert</i> -butanol – <i>tert</i> -butanol
<i>t</i> -BuOI	– <i>tert</i> -butil hipojodit – <i>tert</i> -butyl hypoiodite
<i>m</i> -CPBA	– meta-kloroperoksibenzojeva kiselina – <i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid

DAIB	– <i>l,l</i> -diacetatiodobenzen – <i>l,l</i> -diacetatiodobenzene
DCM	– diklormetan – dichloromethane
DFT	– teorija funkcionala gustoće – density functional theory
DMF	– dimetilformamid – dimethylformamide
ee	– enantiomerni suvišak – enantiomeric excess
E_0	– energija aktivacije referentne reakcije – activation energy for the reference reaction
FDA	– američka Agencija za hranu i lijekove – Food and Drug Administration
ΔH^\ddagger_{298}	– energija aktivacije pri 298 K – activation energy at 298 K
$\Delta H_{rx,298}$	– reakcijska entalpija pri 298 K – reaction enthalpy at 298 K
HAT	– prijenos atoma vodika – hydrogen atom transfer
HFIP	– heksafluoroprop-2-ol – hexafluoro-2-propanol
HLF	– Hofmann-Löffler-Freytagova reakcija – Hofmann-Löffler-Freytag reaction
LED	– svjetlost emitirajuća dioda – light emitting diode
LSF	– funkcionalizacija u kasnoj fazi – late stage functionalisation
MeCN	– acetonitril – acetonitrile
MeNO ₂	– nitrometan – nitromethane
NBS	– <i>N</i> -bromosukcinimid – <i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	– <i>N</i> -jodosukcinimid – <i>N</i> -iodosuccinimide
PhI(O ₂ CAr) ₂	– (diariliodo)benzene – (diaryliodo)benzene
RSE	– radikalska stabilizacijska energija – radical stabilisation energy
st., RT	– sobna temperatura – room temperature
TFac	– trifluoroacetil – trifluoroacetyl
THF	– tetrahidrofuran – tetrahydrofuran
Tos	– toulensulfonil – toluenesulfonyl
TPT	– 2,4,6-trifenilprilij tetrafluoroborat – 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate

Literatura References

1. J. Ritter, R. Flower, G. Henderson, Y. K. Loke, D. MacEwan, H. P. Rang, Rang & Dale's Pharmacology, Vol. 9, Elsevier, Edinburgh London New York, 2020.
2. M. Jukić, S. Đaković, Ž. Filipović-Kovačević, J. Vorkapić-Furač, "Zelena" kemija otvara put čistim ekološki prihvatljivim kemijskim procesima, Kem. Ind. **53** (2004) 217–224.
3. P. Anastas, N. Eghbali, Green Chemistry: Principles and Practice, Chem. Soc. Rev. **39** (2010) 301–312, doi: <https://doi.org/10.1039/B918763B>.
4. E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals: Miniperspective, J. Med. Chem. **57** (2014) 10257–10274, doi: <https://doi.org/10.1021/jm501100b>.
5. R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, Rings in Drugs: Miniperspective, J. Med. Chem. **57** (2014) 5845–5859, doi: <https://doi.org/10.1021/jm4017625>.
6. P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, 3d Transition Metals for C–H Activation, Chem. Rev. **119** (2019) 2192–2452, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00507>.
7. A. W. Hofmann, Ueber die Einwirkung des Broms in alkalischer Lösung auf Amide, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **14** (1881) 2725–2736, doi: <https://doi.org/10.1002/cber.188101402242>.
8. A.W. Hofmann, Ueber die Einwirkung des Broms in alkalischer Lösung auf die Amine, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **16** (1883) 558–560, doi: <https://doi.org/10.1002/cber.188301601120>.
9. A.W. Hofmann, Zur Kenntniss der Coniin-Gruppe, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **18** (1885) 109–131, doi: <https://doi.org/10.1002/cber.18850180126>.
10. T. Cernak, K. D. Dykstra, S. Tyagarajan, P. Vachal, S.W. Kraska, The medicinal chemist's toolbox for late stage functionalization of drug-like molecules, Chem. Soc. Rev. **45** (2016) 546–576, doi: <https://doi.org/10.1039/C5CS00628G>.
11. W. Li, W. Xu, J. Xie, S. Yu, C. Zhu, Distal radical migration strategy: an emerging synthetic means, Chem. Soc. Rev. **47** (2018) 654–667, doi: <https://doi.org/10.1039/C7CS00507E>.
12. K. Löffler, C. Freytag, Über eine neue Bildungsweise von *N*-alkylierten Pyrrolidinen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42** (1909) 3427–3431, doi: <https://doi.org/10.1002/cber.19090420377>.
13. S. Wawzonek, P. J. Thelen, Preparation of *N*-Methylgranatamine, J. Am. Chem. Soc. **72** (1950) 2118–2120, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01161a068>.
14. E. J. Corey, W. R. Hertler, A Study of the Formation of Haloamines and Cyclic Amines by the Free Radical Chain Decomposition of *N*-Haloammonium Ions (Hofmann-Löffler Reaction)¹, J. Am. Chem. Soc. **82** (1960) 1657–1668, doi: <https://doi.org/10.1021/ja01492a035>.
15. P. de Armas, R. Carrau, J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, E. Suárez, Synthesis of 1,4-epimine compounds. Iodosobenzene diacetate, an efficient reagent for neutral nitrogen radical generation, Tetrahedron Letters **26** (1985) 2493–2496, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)94862-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)94862-7).
16. R. Carrau, R. Hernández, E. Suárez, C. Betancor, Intramolecular functionalization of *N*-cyanamide radicals: synthesis of 1,4- and 1,5-*N*-cyanoepimino compounds, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** (1987) 937–943, doi: <https://doi.org/10.1039/P19870000937>.
17. R. Hernández, M. C. Medina, J. A. Salazar, E. Suárez, T. Prangé, Intramolecular functionalization of amides leading

- to lactams, *Tetrahedron Letters* **28** (1987) 2533–2536, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)95460-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)95460-1).
18. P. de Armas, C. G. Francisco, R. Hernandez, J. A. Salazar, E. Suárez, Steroidal N-Nitroamines. Part 4. Intramolecular Functionalization of N-Nitroamine Radicals: Synthesis of 1,4-Nitroimine Compounds, *Chem. Inform.* **20** (15) (1989) no–no, doi: <https://doi.org/10.1002/chin.198915297>.
 19. R. L. Dorta, C. G. Francisco, E. Suárez, Hypervalent Organiodine Reagents in the Transannular Functionalisation of Medium-sized Lactams: Synthesis of I-Azabicyclo Compounds, (n.d.) 2.
 20. L. R. Reddy, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, Efficient Method for Selective Introduction of Substituents as C(5) of Isoleucine and Other α -Amino Acids, *Org. Lett.* **8** (2006) 2819–2821, doi: <https://doi.org/10.1021/ol060952v>.
 21. K. Löffler, S. Kober, Über die Bildung des Nicotins aus N-Methyl-*p*-pyridyl-butylamin (Dihydrometanicotin), *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **42** (1909) 3431–3438, doi: <https://doi.org/10.1002/cber.19090420378>.
 22. S. Shkunikova, H. Zipse, D. Šakić, Role of substituents in the Hofmann-Löffler-Freytag reaction. A quantum-chemical case study on nicotine synthesis, *Org. Biomol. Chem.* **19** (2021) 854–865, doi: <https://doi.org/10.1039/D0OB02187C>.
 23. E. Del Castillo, K. Muñiz, Enantioselective Synthesis of Nicotine via an Iodine-Mediated Hofmann-Löffler Reaction, *Org. Lett.* **21** (2019) 705–708, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03909>.
 24. R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, δ and α SP³ C–H Bond Oxidation of Sulfonamides with Ph(OAc)₂/I₂ under Metal-Free Conditions, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 8994–8997, doi: <https://doi.org/10.1021/jo7016982>.
 25. D. Šakić, H. Zipse, Radical Stability as a Guideline in C–H Amination Reactions, *Adv. Synth. Catal.* **358** (2016) 3983–3991, doi: <https://doi.org/10.1002/adsc.201600629>.
 26. T. Duhamel, M. D. Martínez, I. K. Sideri, K. Muñiz, 1,3-Diamine Formation from an Interrupted Hofmann-Löffler Reaction: Iodine Catalyst Turnover through Ritter-Type Amination, *ACS Catal.* **9** (2019) 7741–7745, doi: <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b01566>.
 27. K. Kiyokawa, S. Nakamura, K. Jou, K. Iwaida, S. Minakata, Transition-metal-free Intramolecular C–H amination of sulfamate esters and N-alkylsulfamides, *Chem. Commun.* **55** (2019) 11782–11785, doi: <https://doi.org/10.1039/C9CC06410A>.
 28. M. A. Short, M. F. Shehata, M. A. Sanders, J. L. Roizen, Sulfamides direct radical-mediated chlorination of aliphatic C–H bonds, *Chem. Sci.* **11** (2020) 217–223, doi: <https://doi.org/10.1039/C9SC03428E>.
 29. K. Chen, J. M. Richter, P. S. Baran, 1,3-Diol Synthesis via Controlled, Radical-Mediated C–H Functionalization, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 7247–7249, doi: <https://doi.org/10.1021/ja802491q>.
 30. L. M. Stateman, E. A. Wappes, K. M. Nakafuku, K. M. Edwards, D. A. Nagib, Catalytic β C–H amination via an imidate radical relay, *Chem. Sci.* **10** (2019) 2693–2699, doi: <https://doi.org/10.1039/C8SC05685D>.
 31. H. Zhang, K. Muñiz, Selective Piperidine Synthesis Exploiting Iodine-Catalyzed C_{sp}³–H Amination under Visible Light, *ACS Catal.* **7** (2017) 4122–4125, doi: <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00928>.
 32. M. A. Short, J. M. Blackburn, J. L. Roizen, Sulfamate Esters Guide Selective Radical-Mediated Chlorination of Aliphatic C–H Bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57** (2018) 296–299, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201710322>.
 33. K. M. Nakafuku, R. K. Twumasi, A. Vanitcha, E. A. Wappes, K. Namitharan, M. Bekkaye, D. A. Nagib, Development of an Imine Chaperone for Selective C–H Functionalization of Alcohols via Radical Relay, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 13065–13072, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02052>.
 34. P. Becker, T. Duhamel, C. J. Stein, M. Reiher, K. Muñiz, Cooperative Light-Activated Iodine and Photoredox Catalysis for the Amination of Csp³–H Bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56** (2017) 8004–8008, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201703611>.
 35. E. A. Wappes, A. Vanitcha, D. A. Nagib, β C–H di-halogenation via iterative hydrogen atom transfer, *Chem. Sci.* **9** (2018) 4500–4504, doi: <https://doi.org/10.1039/C8SC01214H>.
 36. E. Del Castillo, M. D. Martínez, A. E. Bosnidou, T. Duhamel, C. Q. O’Broin, H. Zhang, E. C. Escudero-Adán, M. Martínez-Belmonte, K. Muñiz, Multiple Halogenation of Aliphatic C–H Bonds within the Hofmann-Löffler Manifold, *Chem. Eur. J.* **24** (2018) 17225–17229, doi: <https://doi.org/10.1002/chem.201804504>.
 37. K. N. Betz, N. D. Chiappini, J. Du Bois, Intermolecular sp³–C–H Amination for the Synthesis of Saturated Azacycles, *Org. Lett.* **22** (2020) 1687–1691, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04096>.
 38. A. E. Bosnidou, K. Muñiz, Intermolecular Radical C(sp³)–H Amination under Iodine Catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **58** (2019) 7485–7489, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201901673>.
 39. C. Zhu, Y. Liang, X. Hong, H. Sun, W.-Y. Sun, K. N. Houk, Z. Shi, Iodoarene-Catalyzed Stereospecific Intramolecular sp³ C–H Amination: Reaction Development and Mechanistic Insights, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 7564–7567, doi: <https://doi.org/10.1021/jacs.5b03488>.
 40. D. A. Bercovici, M. Brewer, Stereospecific Intramolecular C–H Amination of 1-Aza-2-azoniaallene Salts, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 9890–9893, doi: <https://doi.org/10.1021/ja303054c>.
 41. X. Hong, D. A. Bercovici, Z. Yang, N. Al-Bataineh, R. Srinivasan, R. C. Dhakal, K. N. Houk, M. Brewer, Mechanism and Dynamics of Intramolecular C–H Insertion Reactions of 1-Aza-2-azoniaallene Salts, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 9100–9107, doi: <https://doi.org/10.1021/jacs.5b04474>.
 42. N. Chen, H.-C. Xu, Electrochemical generation of nitrogen-centered radicals for organic synthesis, *Green Synthesis and Catalysis.* **2** (2021) 165–178, doi: <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2021.03.002>.
 43. D. Šakić, F. Achraimer, V. Vrček, H. Zipse, The chemical fate of paroxetine metabolites. Dehydration of radicals derived from 4-(4-fluorophenyl)-3-(hydroxymethyl) piperidine, *Org. Biomol. Chem.* **11** (2013) 4232, doi: <https://doi.org/10.1039/c3ob40219c>.
 44. J. Hioe, D. Šakić, V. Vrček, H. Zipse, The stability of nitrogen-centered radicals, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 157–169, doi: <https://doi.org/10.1039/C4OB01656D>.

EXTENDED ABSTRACT**Renaissance of the Hofmann-Löffler-Freytag Reaction
– Development of C–H Functionalisation Strategies
Based on Green Chemistry Principles***Gabrijel Zubčić, Sofia Shkunnikova, Davor Šakić, and Marijan Marijan**

Increased demand for drugs has promoted the pharmaceutical and chemical industries as the most dynamic industries of the 21st century. By using the Hofmann-Löffler-Freytag (HLF) reaction, the modification of pharmacologically active substances and biologically important compounds can be achieved in an environmentally friendly manner by highly efficient syntheses. This reaction enables the formation of new compounds according to the principles of green chemistry, without expensive metal catalysts. Numerous computational and experimental studies have shown exceptional flexibility and the possibility of optimising this method in order to increase the economy and reduce the amount of waste generated as by-products of synthetic processes. However, the mechanism of this reaction is yet to be elucidated sufficiently, and further experiments are necessary in order to determine the thermodynamic and kinetic parameters that control and guide the HLF reaction. It is necessary to determine the influence of substituents and solvents on 1,5-HAT or 1,6-HAT regioselectivity, and to recognise the mechanism responsible for switching between the radical and ionic mechanism of the reaction.

Keywords*Hofmann-Löffler-Freytag reaction, green chemistry, 1,5-HAT, 1,6-HAT, regioselectivity, mechanistic switch**University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ante Kovačića 1
10 000 Zagreb**Review
Received October 30, 2021
Accepted December 15, 2021*