



# $\alpha$ -amminazioni asimmetriche con esteri azodicarbossilici

Seminario di Tecniche Chimiche Avanzate

---

Mattia Bondanza

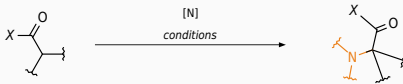
21 gennaio 2018

Università di Pisa

# $\alpha$ -amminazioni

Una  $\alpha$ -amminazione è una reazione che introduce un gruppo amminico in posizione  $\alpha$  ad un **carbonile**.

Danno accesso a  $\alpha$ -ammino carbonili come, ad esempio  **$\alpha$ -amminoacidi non naturali** o molti composti **biologicamente attivi**.

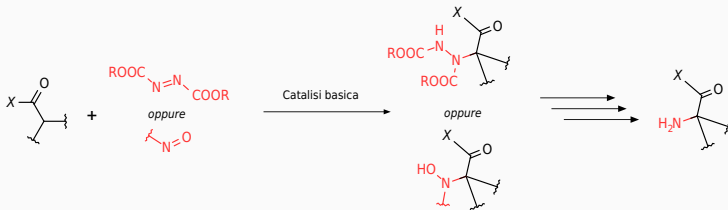


# $\alpha$ -amminazioni

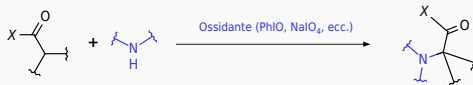
Sia la maggior parte dei composti all'azoto che il C- $\alpha$  a un gruppo carbonilico hanno caratteri marcatamente nucleofili.

Per ottenere una reazione bisogna quindi:

(a) utilizzare composti **elettrofili** all'azoto



(b) utilizzare una miscela di un **nucleofilo** all'azoto e di un ossidante<sup>1</sup>



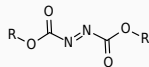
<sup>1</sup>Angewandte Chemie International Edition, 2017, **56**, 12416–12423.

L'uso di reagenti **elettrofilici** è stato **ampiamente studiato**, applicato a molti substrati ma necessita di **elaborazioni successive** per rivelare la funzionalità amminica introdotta; i più comuni reattivi elettrofili sono gli azodicarbossilati, le idrossilammine e le solfonilazidi.

L'uso di reagenti **nucleofilici** è un campo emergente, è applicato principalmente a **carbonili reattivi** (aldeidi, chetoni,  $\alpha,\beta$ -dicarbonili, ecc.) ed è richiesto l'impiego di un equivalente **stechiometrico di ossidante**.

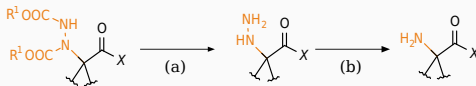
# $\alpha$ -amminazioni con azodicarbossilati

I reagenti elettrofili all'azoto più diffusi sono gli **azodicarbossilati**:



- in molti casi sono commercialmente disponibili,
- sono elettrofili energici e reagiscono efficacemente con molti substrati,
- l'elaborazione successiva è fortemente dipendente azodicarbonylato utilizzato,
- l'introduzione di unità amminiche secondarie o terziarie richiede diversi step sintetici.

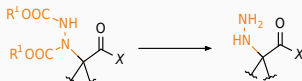
# Elaborazione dei prodotti di $\alpha$ A degli azodicarbossilati



Per rivelare la funzionalità amminica dai prodotti di amminazione derivanti dagli azodicarbossilati sono necessari due passaggi:

- (i) la rimozione dei gruppi protettori sull'unità idrazinica,
- (ii) la fissione del legame  $\text{NH}-\text{NH}_2$ .

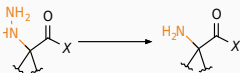
# Elaborazione dei prodotti di $\alpha$ A degli azodicarbossilati



La rimozione dei gruppi protettori può essere effettuata in **condizioni blande** se  $\text{R}^1 = \text{}^t\text{Bu}$ ; richiede invece condizioni molto drastiche se  $\text{R}^1 = \text{}^i\text{Pr}$ , Et; quando  $\text{R}^1 = \text{Bn}$  è possibile applicare protocolli idrogenolitici.

$\text{COOR}^1$	Condizioni di sblocco	Problemi
$\text{COOEt}$	$\text{KOH } 2.5 \text{ M in } \text{}^i\text{PrOH}$ , reflusso, 4 h	basse rese, retro-amminazione
$\text{COO}^i\text{Pr}$	conc. $\text{HCl}$ , reflux, 23 h	degradazione del substrato
Boc	$\text{HCl}$ o $\text{TFA}$ in solvente organico RT, 1 – 3 h	-
Cbz	$\text{Pd/C (10\%)}$ , $\text{H}_2$ in $\text{MeOH}$ , RT	(retro-amminazione)

# Elaborazione dei prodotti di $\alpha$ A degli azodicarbossilati



La fissione del legame  $\text{NH}-\text{NH}_2$  richiede normalmente **condizioni idrogenolitiche**. I catalizzatori più usati sono stati il  $\text{Ni/Raney}$ ,  $\text{Pd/C}$  e  $\text{Rh/C}^2$ . Alcuni autori sostengono che quando non si utilizzi  $\text{Rh/C}$  si registri una estensiva formazione del prodotto deamminato (fissione del legame  $\text{C}-\text{NH}$ )<sup>3</sup>.

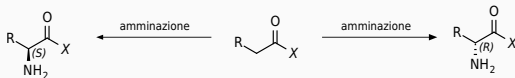
In ogni caso sulla molecola non possono essere presenti gruppi sensibili all'idrogenazione catalitica ( $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$ , ...)

<sup>2</sup> *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2011, **353**, 2945–2952.

<sup>3</sup> *HETEROCYCLES*, 2012, **84**, 879.



## $\alpha$ -amminazioni asimmetriche

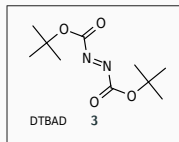
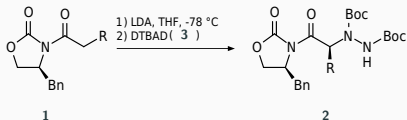


Quando la reazione è condotta su un substrato la avente un  $\text{C}_\alpha$  **prochirale**, si possono formare due prodotti che si differenziano per la configurazione assoluta del nuovo centro stereogenico, ovvero sono **enantiomeri o epimeri**.

Lo sviluppo di metodi per controllare il **decorso stereochimico** di questo tipo di reazioni è importante in quanto questi composti sono studiati per applicazioni in ambito biologico.

# $\alpha$ -amminazioni diastereoselettive

I primi lavori nel settore hanno riguardato **amminazioni diastereoselettive**. Evans *et al.* propongono ad esempio l'amminazione di un'amide utilizzando un ossazolidinone chirale come gruppo protettore<sup>4</sup>.



Questo approccio è svantaggioso in quanto richiede l'uso di una quantità **stechiometrica** sia di base che di **ausiliario chirale**.

<sup>4</sup> *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5525–5540.

## $\alpha$ -amminazioni enantioselettive

Per superare i difetti degli approcci diastereoselettivi Evans *et al.* propongono una **versione enantioselettiva** della reazione.

La funzionalità carbossilica viene protetta con un ossazolidinone non chirale e viene introdotto **un sistema catalitico chirale**, basato sul complesso di magnesio **4** che trasferisce chiralità al prodotto<sup>5</sup>.

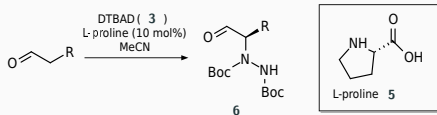
La reazione risulta ancora limitata nello scopo e necessita di un sistema di protezione della funzionalità carbossilica per funzionare.

---

<sup>5</sup> *Journal of the American Chemical Society*, 1997, **119**, 6452–6453.

# $\alpha$ -amminazioni enantioselettive

I gruppi di B. List e K. Jørgensen svilupparono in maniera contemporanea un nuovo protocollo di  $\alpha$ -amminazione asimmetrica per aldeidi, chetoni e altri carbonili facilmente enolizzabili basata sull'uso della (L)-prolina (**5**) come organocatalizzatore chirale<sup>6,7</sup>.

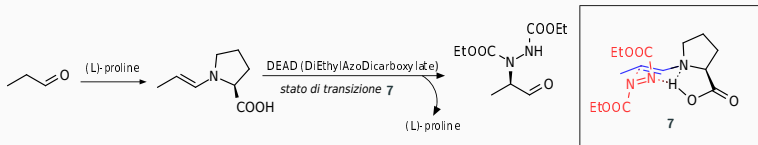


<sup>6</sup> *Journal of the American Chemical Society*, 2002, **124**, 5656–5657.

<sup>7</sup> *Angewandte Chemie International Edition*, 2002, **41**, 1790–1793.

# $\alpha$ -amminazioni enantioselettive

La reazione di  $\alpha$ -amminazione asimmetrica basata sulla prolina è stata studiata intensamente e si è proposto un probabile **stato di transizione** (**7**) confermato sia da evidenze sperimentali<sup>8</sup> che da calcoli DFT<sup>9</sup>.



Lo stato di transizione proposto implica che la reazione proceda per la formazione dell'**enammina del composto carbonilico** su cui attacca l'elettrofilo.

<sup>8</sup> *Organic Letters*, 2011, **13**, 5644–5647.

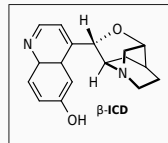
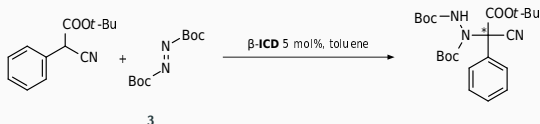
<sup>9</sup> *Chemical Physics*, 2015, **455**, 65–72.

# $\alpha$ -amminazioni enantioselettive

Le catalisi via formazione dell'enammina è intrinsecamente **limitata a substrati facilmente enolizzabili**.

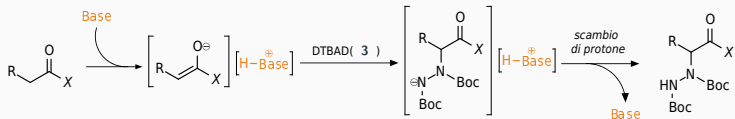
Sono stati proposti metodi basati sulla semplice **catalisi basica**, in particolare sull'utilizzo di **derivati degli alcaloidi di cincona**.

Uno dei primi esempi è riportato da Jørgensen *et al.*:



# $\alpha$ -amminazioni enantioselettive

In questo caso la chiralità è trasferita dal catalizzatore al prodotto attraverso la **formazione all'equilibrio di un enolato** avente come controione il catalizzatore protonato<sup>10</sup>.



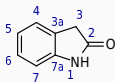
In queste condizioni è possibile amminare anche **composti carbonilici poco reattivi**.

Lo specifico meccanismo di induzione asimmetrica dipende dalla base catalitica usata; i solventi hanno una forte influenza.

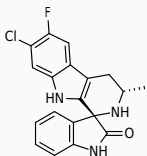
<sup>10</sup> *The Journal of Organic Chemistry*, 2009, **74**, 8935–8938.

# $\alpha$ -amminazioni enantioselettive sui 2-ossindoli

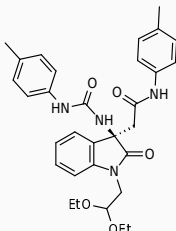
Dei substrati particolarmente interessanti per queste reazioni sono i 2-ossindoli; pur essendo formalmente dei *lattami* hanno un'acidità al  $C_\alpha$  notevolmente superiore a normali ammidi<sup>11</sup>.



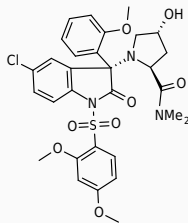
Molti 3-ammino-2-ossindoli sono composti con interesse biologico.



**NITD609**  
agente antimalarico *in vivo*



**AG-041R**  
antagonista della gastrina/CCK-B



**SSR149451 - Nelivaptan**  
farmaco studiato come ansiolitico

<sup>11</sup> *The Journal of Organic Chemistry*, 1991, **56**, 4218–4223.

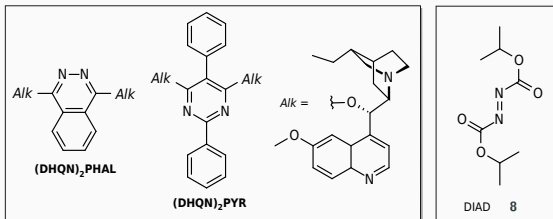
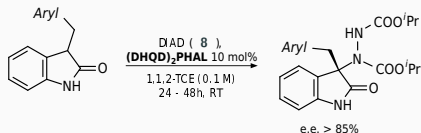


Sono stati sviluppati **diversi protocolli** per l'amminazione di questi composti che si differenziano per:

- l'azodicarbossilato usato,
- il sistema catalitico usato,
- il livello di sostituzione tollerato alle posizioni 1 e 3 del sistema 2-ossindolico,
- il grado di induzione asimmetrica raggiunto dalla reazione.

# $\alpha$ -amminazioni enantioselettive sui 2-ossindoli

Il primi protocolli proposti sono quelli di Chen *et al.*<sup>12</sup> e Zhou *et al.*<sup>13</sup> in cui sono usati i **derivati dimerici degli alcaloidi di cincona** **(DHQD)<sub>2</sub>PHAL** e **(DHQD)<sub>2</sub>PYR**.

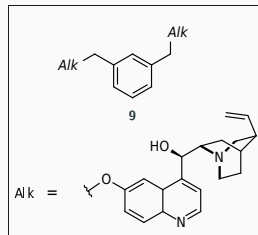
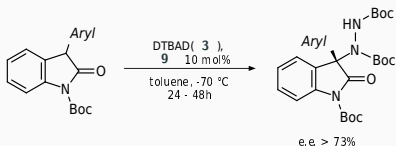


<sup>12</sup> *Organic Letters*, 2009, **11**, 3874–3877.

<sup>13</sup> *Chemical Communications*, 2009, 6753.

# $\alpha$ -amminazioni enantioselettive sui 2-ossindoli

Un protocollo successivo proposto da Barbas III *et al.*<sup>14</sup> propone l'utilizzo di un sistema catalitico non commerciale (**9**) per amminare 3-aril-2-ossindoli.

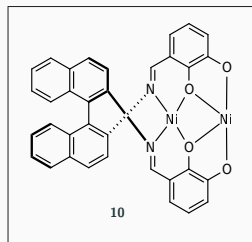
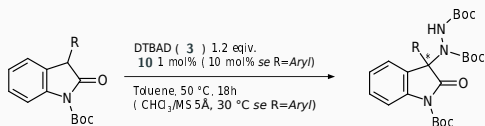


<sup>14</sup> *Organic Letters*, 2010, **12**, 5696–5699.

# $\alpha$ -amminazioni enantioselettive sui 2-ossindoli

Il protocollo che ad oggi ha si presenta come il più generale è quello proposto da Shibasaki *et al.*<sup>15</sup>.

Questo protocollo utilizza però un sistema catalitico basato sul nickel



La reazione è stata utilizzata per effettuare una sintesi formale del composto biologicamente attivo **AG-041R**.

<sup>15</sup> *HETEROCYCLES*, 2012, **84**, 879.

**Domande?**

I sorgenti di questa presentazione sono liberamente scaricabili da:

`github.com/Biondilbiondo/seminarioLTCA`

