

Programma Short-Term Mobility Anno 2007

Relazione Scientifica sull'Attività di Ricerca Svolta

Proponente:

Dr. Gloria Rassu - matr. 18169

Fruitore:

Dr. Elisabetta Alberico - matr. 8318

Istituzione ospitante:

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Albertstr. 21, 79104 Freiburg. Professor Dr. Bernhard Breit

Periodo di Svolgimento:

6.11.2007 – 28.11.2007

Dipartimento:

6

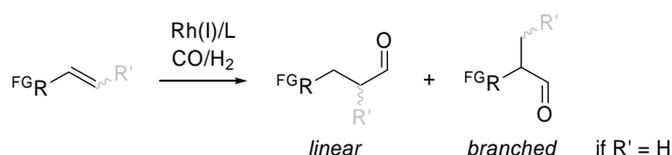
Titolo del Programma:

Applicazione dell'idroformilazione asimmetrica quale stadio chiave nella sintesi di molecole dotate di potenziale attività biologica: idroformilazione diastereoselettiva di derivati della vinilglicina contenenti il gruppo *orto*-difenilfosfonil-benzoico.

Introduzione

Nell'ambito del progetto di ricerca relativo alla sintesi mirata di molecole dotate di potenziale attività biologica mediante l'applicazione di processi catalitici innovativi ed eco-sostenibili, viene investigata l'idroformilazione asimmetrica promossa da complessi di rodio di derivati della vinilglicina.

L'idroformilazione di olefine è una trasformazione sintetica particolarmente interessante: l'addizione di monossido di carbonio e idrogeno ad un alchene porta alla formazione di un nuovo legame carbonio-carbonio e di un nuovo legame carbonio-idrogeno (Schema 1).^[1]

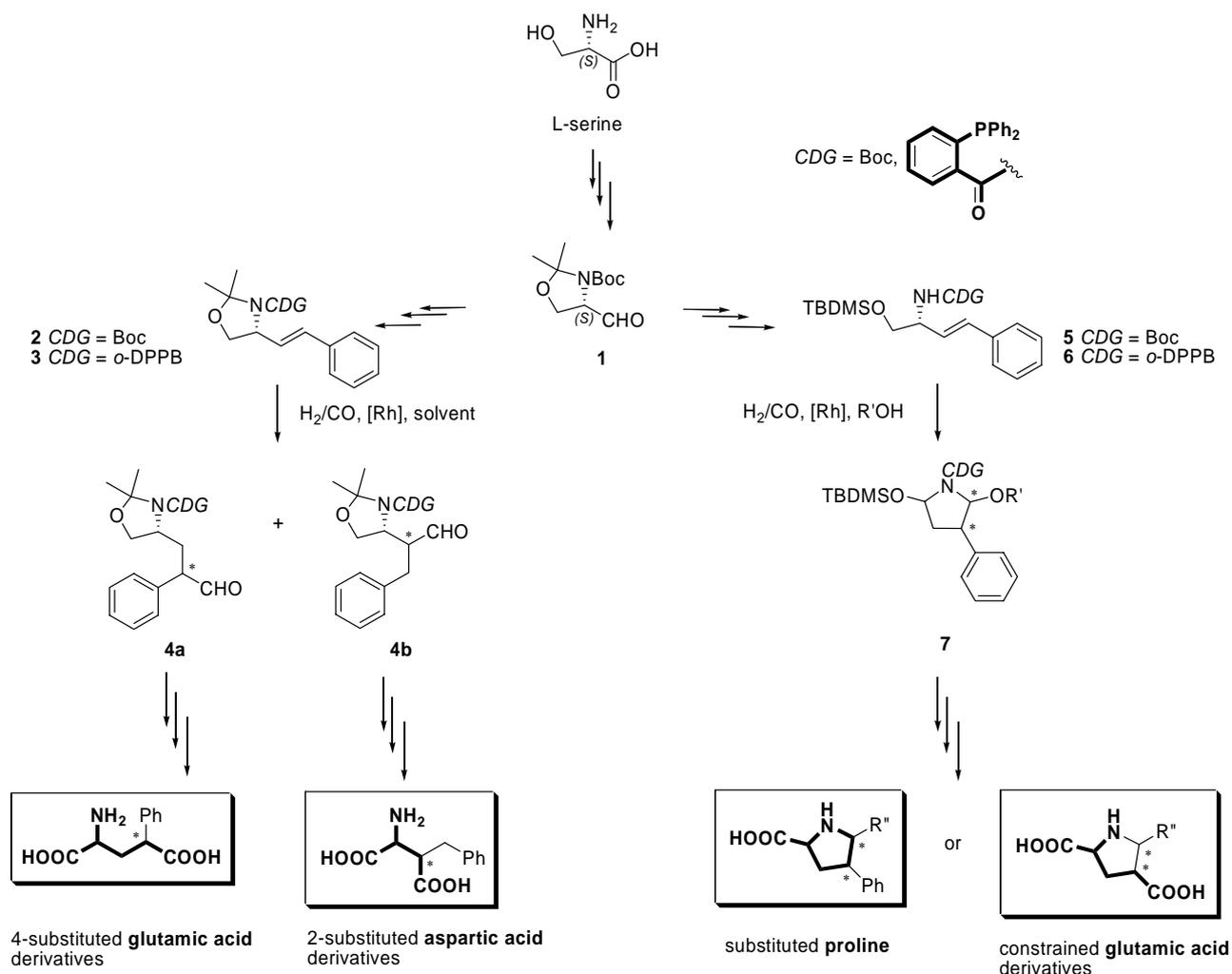


Schema 1. Idroformilazione di alcheni

Entrambi gli eventi possono comportare la creazione di un nuovo stereocentro. Contemporaneamente la reazione introduce la funzione aldeidica, da un punto vista sintetico estremamente versatile, grazie alla quale è possibile elaborare ulteriormente la struttura del prodotto. La reazione richiede solo una quantità catalitica di un complesso di un metallo di transizione, in particolare i catalizzatori di rodio(I) modificati con leganti fosforati sono tra i più attivi e selettivi per questo tipo di processo. Tutti gli atomi presenti nel substrato e nei reagenti sono incorporati nel prodotto, dunque l'idroformilazione è un prototipo di reazione "economica" secondo

la definizione di Trost, con ovvi vantaggi economici e di salvaguardia dell'ambiente.^[2] Da un punto di vista sintetico, è interessante notare che la funzione olefinica è inerte verso un'ampia varietà di reagenti, dunque può essere presente nel substrato inalterata attraverso diversi stadi sintetici fino alla applicazione della reazione di idroformilazione per la formazione di un nuovo legame carbonio-carbonio.

L'idroformilazione e l'idroformilazione-ciclicizzazione di derivati **2** e **5** della vinilglicina possono dare accesso ad una varietà di molecole, tra le quali derivati dell'acido glutammico o dell'amminoacido prolina (Schema 2).



Schema 2. Possibili prodotti derivanti dalla elaborazione sintetica dei composti ottenibili dall'idroformilazione di derivati della vinilglicina

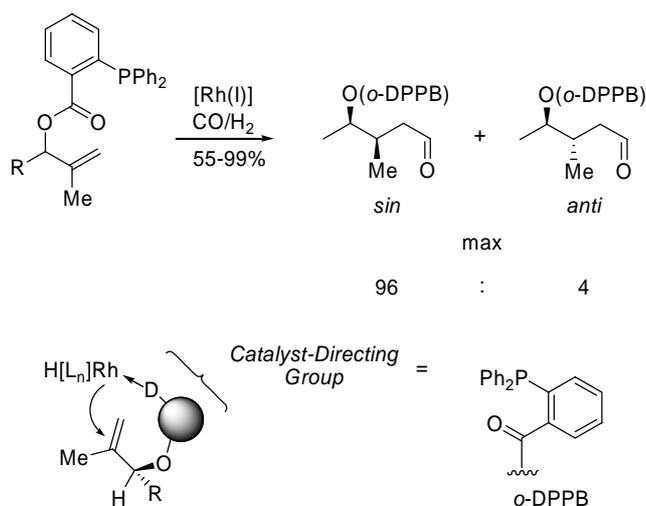
L'acido (*S*)-glutammico è il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel sistema nervoso centrale: nel cervello è coinvolto in funzioni cognitive quali apprendimento e memoria.^[3] Il glutammato costituisce tuttavia anche la principale neurotossina endogena responsabile dei danni neuronali osservati a seguito di ischemia, anossia o ipoglicemia. Si ritiene pertanto che il glutammato possa essere coinvolto in malattie neurologiche quali il morbo di Parkinson e di Alzheimer e questo spiega l'enorme interesse della ricerca nel campo della sintesi di possibili ligandi dei recettori dell'acido glutammico.

La prolina e suoi analoghi variamente sostituiti conferiscono inusuali caratteristiche conformazionali a peptidi e proteine che possono tradursi in interessanti proprietà biologiche e terapeutiche.

La principale sfida sintetica del progetto riportato nello schema 2 è rappresentata dal controllo della selettività della reazione di idroformilazione: per ciascun substrato **2** o **5** infatti sono possibili due regioisomeri **a** e **b**, e, per ciascun regioisomero, sono possibili due stereoisomeri. Ciascun prodotto può essere opportunamente elaborato per preparare prodotti con possibile rilevanza biologica. I substrati sono delle olefine funzionalizzate 1,2-disostituite e, prescindendo da fattori sterici e dalla natura del catalizzatore, la selettività è influenzata dal gruppo protettivo Boc, che può coordinare il catalizzatore e favorire la formazione del regioisomero **b**, e dal gruppo fenile che, per ragioni elettroniche, favorisce invece la formazione del regioisomero **a**. La regioselettività può essere modificata variando le condizioni di reazione e la natura del legante coordinato al metallo nel catalizzatore. Quando l'idroformilazione del substrato **2** viene condotta con catalizzatori di rodio modificati con leganti fosforati chirali e non, si ottiene prevalentemente il substrato **4a**, tuttavia la stereoselettività non supera il 56%. I leganti chirali utilizzati sono commercialmente disponibili: ciò è stato fatto per verificare la selettività indotta dallo stereocentro già presente nel substrato, e per contenere il costo di un eventuale processo applicativo. In questa prima fase, non sono stati pertanto utilizzati quei leganti chirali quali BINAPHOS, P-Amidito-BINAPHOS, Bis-3,4-diazafosfolano, e Kelliphite che ad oggi si sono dimostrati i migliori in termini di selettività nell'idroformilazione di substrati standard quali stirene, vinilacetato e allil cianuro.^[4]

I substrati sottoposti ad idroformilazione sono noti e vengono preparati a partire dall'aldeide di Garner.^[5] La loro varietà può essere facilmente ampliata sostituendo il sostituito fenile con gruppi diversi e ciò dovrebbe estendere ulteriormente il range di molecole accessibili mediante questa strategia sintetica.

Un'altra possibilità per influenzare la selettività della reazione di idroformilazione, sia in termini di regioselettività sia in termini di diastereoselettività, è offerta dal protocollo messo a punto dal Prof. Breit dell'Università di Friburgo per l'idroformilazione di alcoli allilici chirali (Schema 3): il gruppo ossidrilico viene trasformato in un efficiente gruppo coordinante per il catalizzatore mediante esterificazione con l'acido orto-difenilfosfino benzoico.^[6]



Schema 3. Esempio di substrato contenente un gruppo coordinante (*o*-DPPB) in grado di orientare il catalizzatore nella reazione di idroformilazione

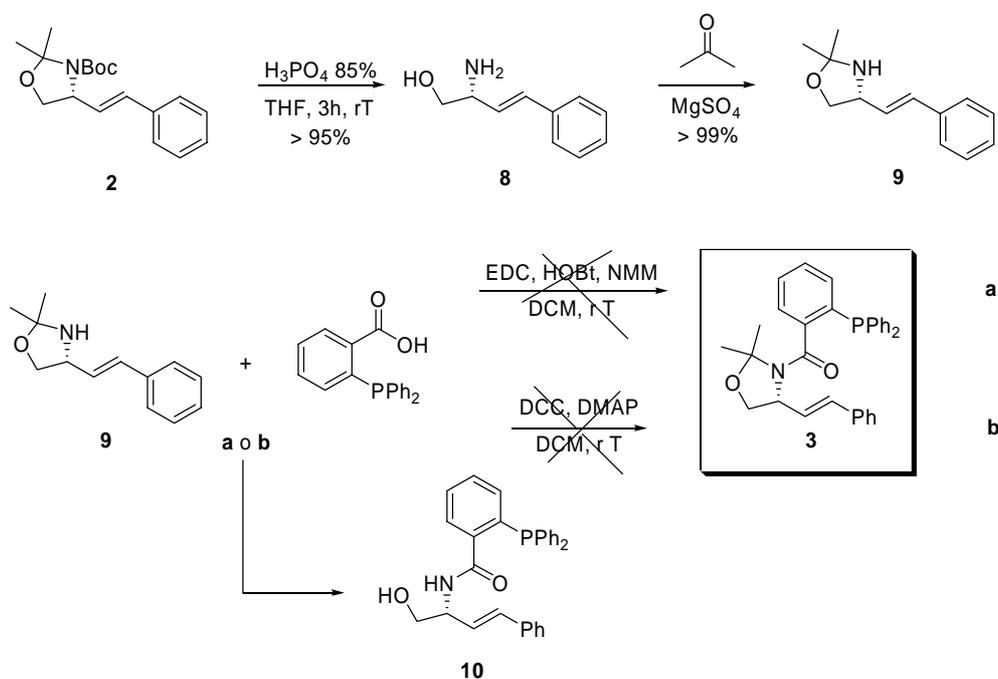
Il gruppo difenilfosfino dovrebbe fungere da secondo sito di coordinazione del catalizzatore, essendo il primo il doppio legame carbonio-carbonio. In questo modo, lo stadio del ciclo catalitico che determina la selettività del processo si dovrebbe realizzare attraverso uno stato di transizione ciclico altamente ordinato e conformazionalmente non ambiguo, energeticamente ben differenziato da stati di transizione diastomerici competitivi. Seguendo questa idea, il gruppo di ricerca del Prof. Breit ha condotto con successo l'idroformilazione regio- e diastereoselettiva di alcoli meta-allilici e omo-meta-allilici.

Il nostro obiettivo era dunque quello di modificare i substrati **2** e **4**, sostituendo il gruppo Boc con il gruppo orto-difenilfosfinobenzoico (*o*-DPPB) e di sottoporre i prodotti **3** e **5** così ottenuti ad idroformilazione.

Attività svolta presso l'Università di Friburgo

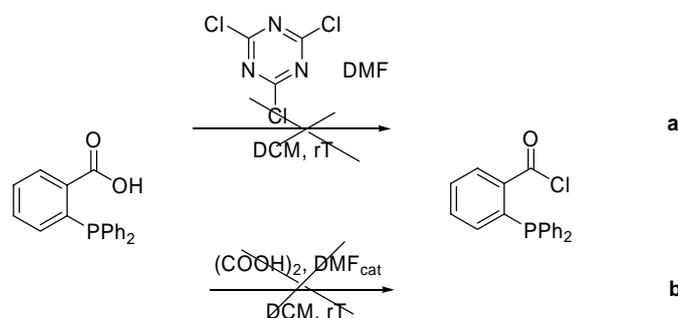
Preparazione dei substrati

Per la preparazione del substrato **3** era stata inizialmente scelta la procedura sintetica riportata nello schema 4. L'amminoalcol **8** è stato ottenuto con resa superiore al 95% mediante reazione di **2** con acido fosforico all'85%.^[7] L'ossazolidina **9**, preparata per reazione dell'amminoalcol con acetone in presenza di solfato di magnesio,^[8] è instabile all'idrolisi e non può essere cromatografata su silice, dunque non è stata isolata (la sua formazione quantitativa viene però verificata mediante NMR). Essa è stata fatta reagire *in situ*, dopo evaporazione del solvente, con acido 2-difenilfosfinobenzoico in presenza di un agente di coupling quali 1-etil-3-(3'-dimetilammino)carbodiimmide·HCl – EDC (Schema 4, **a**) o dicicloesil carbodiimmide – DCC (Schema 4, **b**).^[9] In entrambi i casi tuttavia il prodotto atteso non è stato ottenuto ed il prodotto osservato è **10**, nel quale il dimetilacetale risulta essere stato idrolizzato.



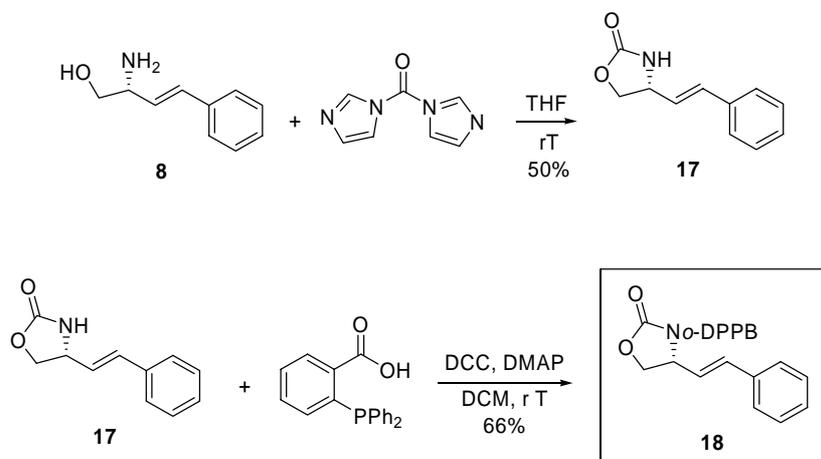
Schema 4: Possibile procedura sintetica per la preparazione dell'olefina **3** contenente il gruppo orto-difenilfosfinobenzoico.

E' stata pertanto investigata un'altra via di sintesi nella quale la formazione del legame ammidico ha luogo per reazione dell'ossazolidina con un reagente più reattivo quale il cloruro dell'acido 2-difenilfosfinobenzoico. Per preparare il cloruro dell'acido 2-difenilfosfinobenzoico sono state seguite due procedure: la prima basata sull'uso di un potente agente clorurante quale triclorotriazina^[10] (Schema 5, **a**), l'altra basata sull'uso di acido ossalico in presenza di una quantità catalitica di dimetilformammide (Schema 5, **b**). In entrambi i casi si è invece ottenuta una miscela complessa di prodotti.



Schema 5. Tentativi di preparazione del cloruro dell'acido orto-difenilfosfinobenzoico

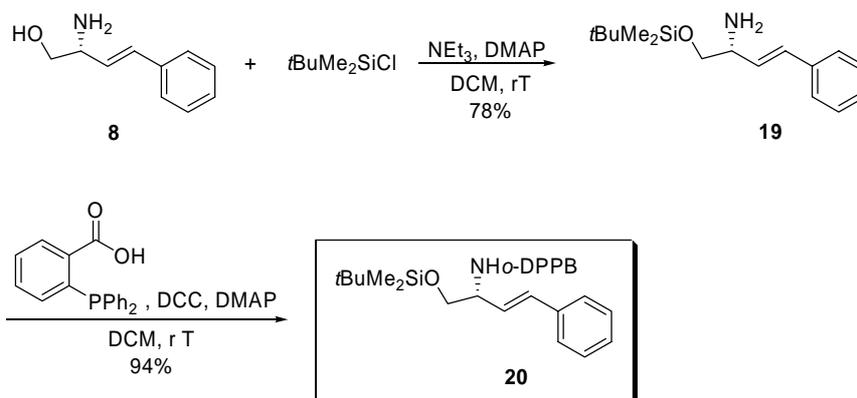
Il gruppo amminico ed il gruppo ossidrilico sono stati allora protetti attraverso la formazione dell'ossazolidinone per trattamento dell'amminoalcol **8** con carbonildiimidazolo (**Schema 6**).^[11] Il prodotto **17** così ottenuto è stato fatto reagire con acido 2-difenilfosfinobenzoico per dare l'olefina **18** (Schema 6).^[12]



Schema 6. Schema sintetico per la preparazione dell'olefina **18**

Per la preparazione del substrato **20** sono state seguite due procedure sintetiche nelle quali la protezione della funzione alcolica quale silyl derivato segue o precede rispettivamente l'introduzione del gruppo 2-difenilfosfinobenzoico. Sebbene entrambe consentano di ottenere il prodotto desiderato, la seconda è da preferire. Nel primo caso infatti, non è stato possibile ottenere il prodotto finale con elevata purezza. La seconda procedura (Schema 7) presenta due vantaggi: quando il gruppo orto difenilfosfinobenzoico viene introdotto solo nell'ultimo stadio dello schema sintetico si riduce il numero di elaborazioni alle quali viene sottoposto un substrato sensibile perchè contenente una funzione fosforata suscettibile di ossidazione. Il secondo vantaggio è rappresentato dal fatto che, essendo il gruppo ossidrilico protetto, la reazione dell'acido orto

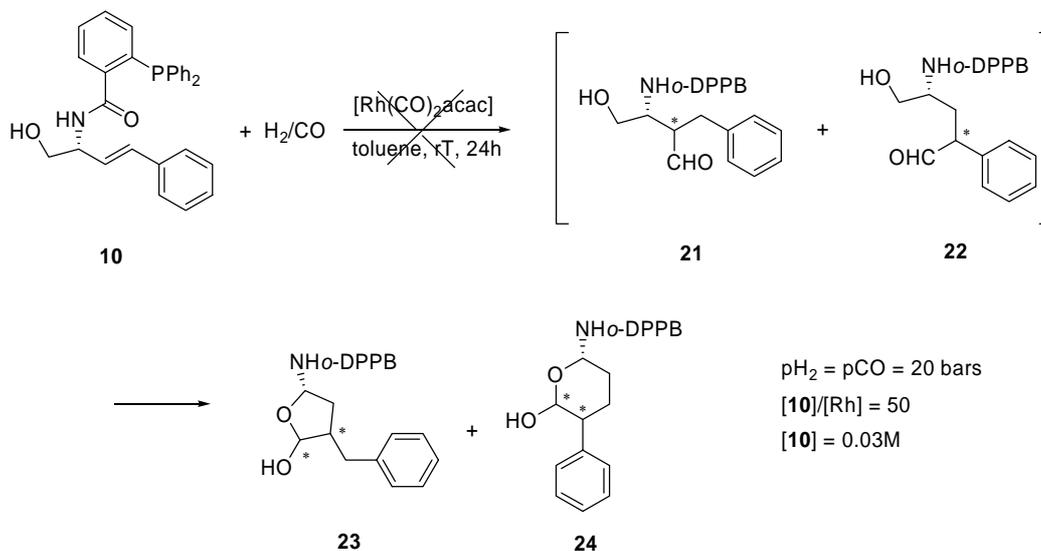
difenilfosfinobenzoico può avvenire unicamente con la funzione amminica. Ne consegue una resa complessiva più elevata.



Schema 7. Preparazione dell'olefina **20**

Prove di idroformilazione

Quando l'idroformilazione del substrato **10** è stata condotta nelle condizioni riportate nello schema 8 non si è osservata alcuna conversione.

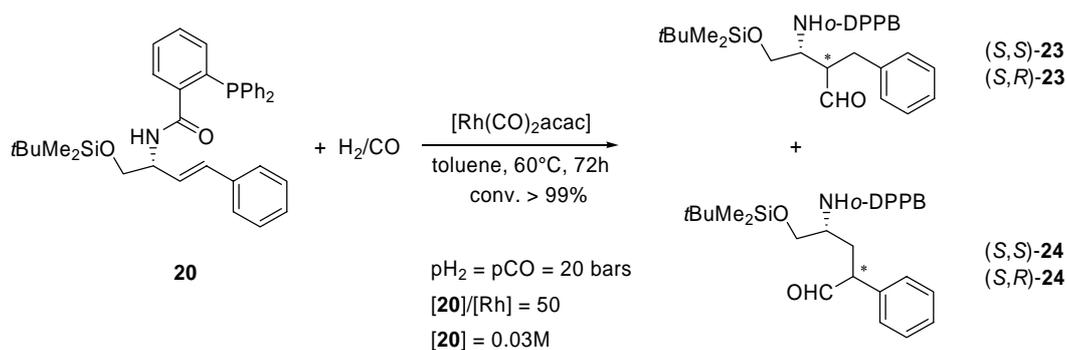


Schema 8. Tentata idroformilazione del substrato **10** – possibili prodotti

L'idroformilazione del secondo substrato **20**, stericamente più ingombrato, è stata pertanto condotta ad una temperatura più elevata - 60°C - per un tempo più lungo - 72 ore (Schema 9). La conversione del substrato è stata completa e si sono formati quattro prodotti, come indicato dallo spettro ^{31}P -NMR.

Conclusioni

Durante la permanenza a Friburgo, sono state messe a punto le procedure per la sintesi dei substrati da sottoporre ad idroformilazione. Il progetto proseguirà a Sassari, presso la sezione dell'ICB, per valutare l'effettiva fattibilità di questo approccio sintetico: i substrati preparati verranno sottoposti ad idroformilazione, si cercherà di identificare tutti i possibili prodotti e, per ciascun substrato, di individuare le condizioni di reazione ottimali per rendere l'idroformilazione un processo selettivo.



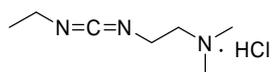
Schema 9. Possibili prodotti derivanti dall'idroformilazione del substrato **20**
(l'identificazione dei prodotti è in corso)

Riferimenti

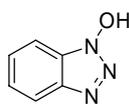
- [1] a) P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver Eds., *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* **2000**, Kluwer Academic Publishers; b) B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, *1*, 1-36; c) B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264-275.
- [2] B. M. Trost, *Ang. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.
- [3] H. Bräuner-Osborne, J. Egebjerg, E. Ø. Nielsen, U. Madsen, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2609-2645.
- [4] J. Klosin, C. R. Landis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251-1259, e riferimenti in esso contenuti.
- [5] a) X. Liang, J. Andersch, M. Bols, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136-2157; b) D. Gryko, J. Chalko, J. Jurkzak, *Chirality*, **2003**, *15*, 514-541.
- [6] a) B. Breit, *Directed rhodium-catalyzed hydroformylation of alkenes*, in *Topics in Organometallics Chemistry*, Vol. 24, Ed. N. Chatani, Springer, Berlin-Heidelberg **2007**, 145-168; b) B. Breit, C. Grünanger, O. Abillard, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2497-2503.
- [7] B. Li, M. Berliner, R. Buzon, C. K.-F. Chiu, S. T. Colgan, T. Kaneko, N. Keene, W. Kissel, T. Le, R. Leeman, B. Marquez, R. Morris, L. Newell, S. Wunderwald, M. Witt, J. Weaver, Z. Zhang, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9045-9050.
- [8] A. Pastor, W. Adam, T. Wirth, G. Toth, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3075-3084.
- [9] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, *Org. Synt.* **2004**, Coll. Vol. 10, 509.
- [10] a) L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 553-555; b) comunicazione personale di A. Porcheddu.
- [11] R. Polt, M. A. Peterson, L. De Youngt, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5469-5480.
- [12] B. Breit, A. C. Laungani, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3823-3826.

Elenco abbreviazioni

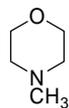
EDC



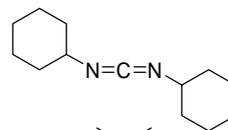
HOBt



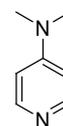
NMM



DCC



DMAP



Il Proponente

Dr. Gloria Rassu

Il Fruitore

Dr. Elisabetta Alberico

Sassari, 10 Gennaio 2008