

VU Research Portal

Stereoselective Syntheses of 2-Imidazolines

Janssen, G.V.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Janssen, G. V. (2015). *Stereoselective Syntheses of 2-Imidazolines*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Chirale 2-imidazolines zijn een groep van *N*-heterocyclische verbindingen. Ze zijn chemisch en biologisch interessant vanwege diverse biologische activiteiten en toepassing als ligand of als organokatalysatoren in (asymmetrische) katalyse. Hiervoor is het van groot belang om 2-imidazolines asymmetrisch te kunnen synthetiseren. Hoewel er al een aantal enantioselectieve syntheses van 2-imidazolines bekend zijn, hebben deze vaak als nadeel dat de variatie van R-groepen op de reactanten beperkt is. Dit proefschrift beschrijft een studie naar nieuwe strategieën voor de enantioselectieve synthese van 2-imidazolines. Het uitgangspunt van de onderzochte strategieën is de imidazoline 3-componenten reactie (imidazoline-3CR) die eerder in de groep van Romano Orru werd ontwikkeld.

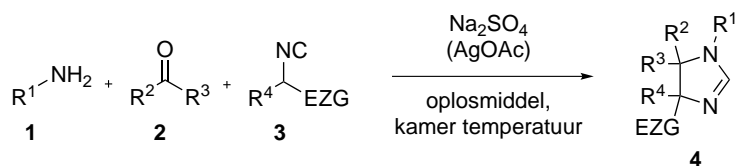
In hoofdstuk 1 wordt het onderzoek in een context geplaatst. De relevantie van 2-imidazolines in medicinale chemie en katalyse wordt besproken, gevolgd door een overzicht van gerapporteerde methodes voor de enantioselectieve synthese van 2-imidazolines.

Imidazoline-3CR

De imidazoline-3CR is een breed toepasbare (zilver(I) gekatalyseerde) multicomponenten reactie (MCR) voor de synthese van 2-imidazolines **4**. In deze reactie reageren amines **1**, ketonen of aldehydes **2** en α -zure isocyanides **3** tot 2-imidazolines **4**. Het gegeven dat de R-groepen van de reactanten makkelijk gevarieerd kunnen worden, maakt het mogelijk om een grote groep structureel verschillende 2-imidazolines te synthetiseren. Tot nog toe was het echter niet mogelijk om deze reactie enantioselectief uit te voeren.

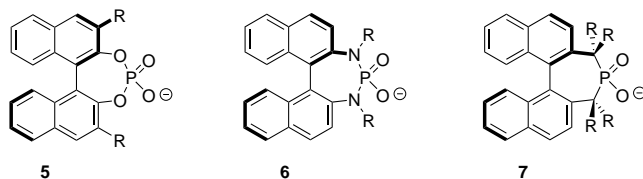
Asymmetrische Katalyse

Hoofdstuk 2 beschrijft de studie naar een asymmetrische synthese van 2-imidazolines, waarin het relatief nieuwe concept van chiraal anion-gestuurde katalyse wordt toegepast. In dit concept wordt



Schema 1: Algemene reactievergelijking van de imidazoline-3CR. (EZG = elektronen zuigende groep)

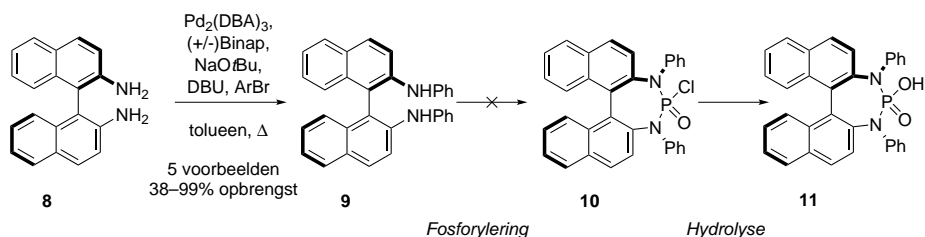
de chirale omgeving in de enantiobepalende stap gevormd door een chiraal anion dat een ion-paar vormt met een geladen kationisch reactie intermediair. De op C2-symmetrisch BINOL gebaseerde fosfaten **5** zijn hiervoor erg geschikt en worden daarom vaak gebruikt binnen dit soort katalyse. Belangrijk voor een efficiënte overdracht van chiraliteit zijn grote R-groepen op de 3/3'-plaats van de naftyl backbone, zodat er een chirale omgeving rond het fosfaat anion wordt gevormd.



Schema 2: BINOL-gebaseerde fosfaten **5** en analoge structuren.

We hebben geprobeerd **6** en **7** synthetiseren als analoge chirale anionen gebaseerd op **5**, voordat we aan de ontwikkeling van de katalyse begonnen. Het verplaatsen van de sturende groepen van de naftyl-3/3' plaatsen naar de atomen naast het fosfor atoom, moet zorgen voor een betere chirale omgeving en daardoor een efficiënte overdracht van de chiraliteit tijdens katalytische reacties.

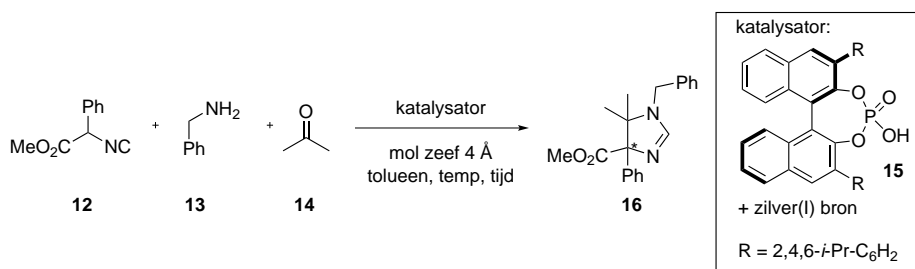
We begonnen de synthese vanuit optisch zuiver diamine **8**. In de eerste stap werden verschillende sturende groepen geïntroduceerd door middel van een Buchwald-Hartwig koppeling met broombenzenen (**9**, 38–99%, Schema 3). Helaas bleek vervolgens



Schema 3: Synthese van het chirale fosfordiamide zuur **11**.

de fosforylering naar **10** problematisch. Alle pogingen met verschillende fosforylerings reagentia mislukten, waarschijnlijk door onvoldoende reactiviteit van de stikstofatomen. Hierop werd besloten de ontwikkeling van stikstof analoog **6** en koolstof analoog **7** te stoppen.

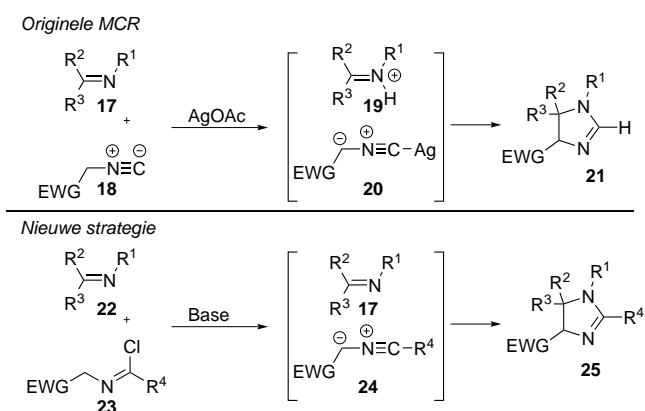
De reactie die in Schema 4 is weergegeven, is gekozen als standaardreactie voor de ontwikkeling van de asymmetrisch katalytische imidazoline-3CR. Na optimalisatie van de reactiecondities, was de hoogst verkregen *ee* 27%. Toen we vervolgens de R-groepen van de reactanten gingen variëren, bleek dat de grootte van de R-groepen substantiële invloed had op de *ee*. Hoewel er verschillende R-groepen mogelijk waren, kwam de *ee* niet boven 27%.



Schema 4: Standaardreactie voor ontwikkeling van de asymmetrische katalyse.

Diastereoselectieve 1,3-Dipolaire Cycloadditie

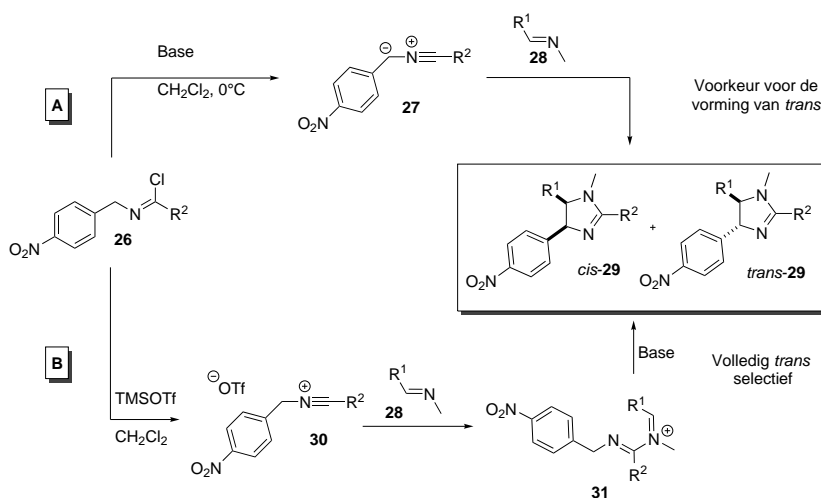
De uitkomsten van het onderzoek naar de diastereoselectieve één-staps synthese van tetra-gefunctionaliseerde 2-imidazolines staan beschreven in hoofdstuk 3. Wanneer de aan isocyanide verwante nitril ylides **24** een vergelijkbaar type 1,3-dipolaire cycloadditie ondergaan als de zilver(I)-geactiveerde isocyanides **20**, is het mogelijk om functionaliteit op de 2-plaats in te voeren (Schema 5).



Schema 5: Plan voor de één-staps synthese van tetra-gefunctionaliseerde 2-imidazolines.

De benodigde nitril ylides (**27**, Schema 6) werden, *in situ*, uit imidoyl chlorides **26** verkregen onder basische reactiecondities. De imines **28** reageerden vervolgens met **27** tot 2-imidazolines **29** in matige tot redelijke opbrengsten (19–60%). De reactie heeft een voorkeur voor de vorming van de *trans*-isomeer van **29** (d.r. = 33:67–<5:95). Helaas was het variëren van de R-groepen maar beperkt mogelijk. R^2 op het imidoyl chloride kon gevarieerd worden met een fenyl of *p*-nitrofenyl groep, terwijl de (R^1) op imine **28** kon worden gevarieerd met elektronen arme fenylingen. De *p*-nitrofenyl groep op het nitril ylide **27** kon niet gevarieerd worden.

Uit kwantummechanische berekeningen bleek dat het mechanisme voor de vorming van **29** waarschijnlijk stapsgewijs is. Hierbij is het relatief grote energieverval van de ringsluiting naar de



Schema 6: Alternatieve aanpak voor de diastereoselectieve synthese van tetra-gefunctionaliseerde 2-imidazolines.

cis- of de *trans*-isomeer verantwoordelijk voor de diastereoselectiviteit.

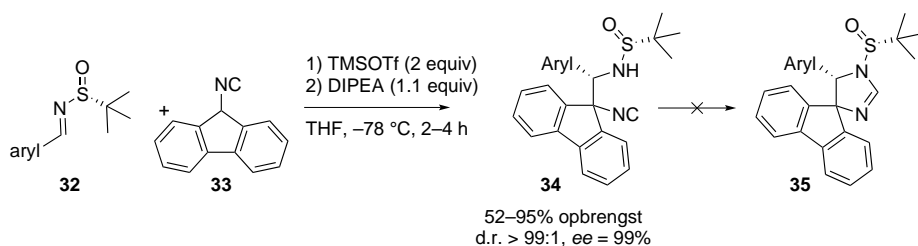
Om de opbrengst en de diastereoselectiviteit te verbeteren, hebben we vervolgens dit alternatieve stapsgewijze reactie pad onderzocht (Schema 6B). Door in plaats van nitril ylides **27** gebruik te maken van nitrilium ionen **30** in de reactie met imines **28**, wordt eerst *N*-imidoyl iminium ion **31** gevormd. Deprotonatie van dit intermediair geeft vervolgens imidazolines **29**. Dat onze aanname klopte, bleek uit het feit dat de producten allemaal als één diastereomeer gevormd werden in redelijke tot goede opbrengsten (35–85%). En hoewel de *p*-nitrofenyl groep nog steeds noodzakelijk was, konden de R^1 en R^2 groepen meer gevarieerd worden dan in de directe cycloadditie.

Toepassing van een Chirale Hulpgroep

Naast asymmetrische katalyse, is het gebruik van chirale hulpgroepen een aantrekkelijke optie in enantioselectieve synthese. De toepassing hiervan in de imidazoline-3CR staat beschreven in

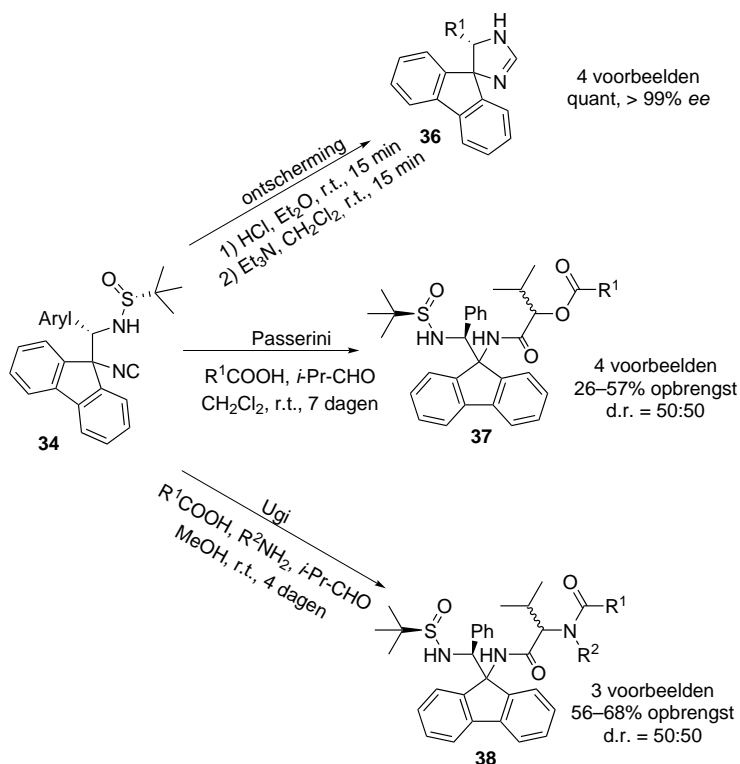
hoofdstuk 4. De chirale sulfinyl groep op sulfinimine **32** leek ons een geschikte hulpgroep voor toepassing in de imidazoline-3CR, omdat deze groep in vergelijkbare additie reacties aan imines zeer efficiënt was. Uit vorig onderzoek bleek tevens dat het gebruik van chirale amines in de imidazoline-3CR invloed op de diastereoselectiviteit had.

In eerste instantie hebben we de reactiecondities geoptimaliseerd. Verschillende voorgevormde aromatische sulfinimines **32** reageerden met 9-isocyanofluoreen **33** waarbij, volledig diastereoselectief β -sulfinylamino isocyanides werden gevormd, in opbrengsten tussen de 52 en 95% (Schema 7). Het feit dat **34** geïsoleerd werd in plaats van de verwachte imidazolines **35**, komt doordat het sulfonamide stikstofatoom blijkbaar niet nucleofiel genoeg is om op het isocyanide aan te vallen in de ringsluitingsstap.



Schema 7: Synthese van β -sulfinylamino isocyanides **34**.

Het kwantitatief omzetten van **34** naar optisch zuivere *N*-ongesubstitueerde imidazolines **36** ging zonder problemen door ontscherming van **34** met HCl in Et₂O, gevolgd door het toevoegen van Et₃N. Omdat de isocyanide functie in **34** nog steeds aanwezig was, is de toepassing van **34** in de Ugi en Passerini MCRs onderzocht. De MCR producten **37** en **38** werden in redelijke opbrengsten gevormd. De chiraliteit van het isocyanide had helaas geen invloed op de vorming van het nieuwe stereocentrum tijdens de reacties. Alle producten werden allemaal gevormd als 1:1 mengsels van diastereomeren.

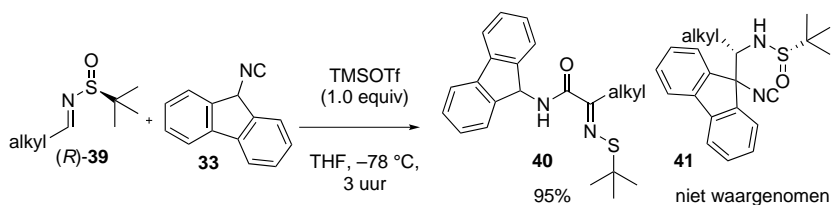


Schema 8: Vervolg chemie met de β -sulfinylamino isocyanides **34**.

Chemoselectieve Vorming van α -Sulfeneimino Acetamides

In hoofdstuk 5 staat de opmerkelijke chemoselectieve vorming van α -sulfeneimino acetamides **40** in plaats van β -sulfinylamino isocyanides **41** beschreven. Het bleek namelijk dat de reactie tussen 9-isocyanofluoreen **33** en alifatische sulfinimines **39** een volledig ander reactiepad gaf.

Een plausibel mechanisme voor deze reactie is dat de initiële aanval van het isocyanide op alifatische sulfinimine met het eindstandige isocyanidekoolstof atoom gebeurt. Dit geeft de mogelijkheid tot een serie van opvolgende reacties waarbij uiteindelijk **40** wordt gevormd. Om dit uitgesproken reactiviteitsverschil te verklaren, hebben we een computationele studie uitgevoerd. Hieruit



Schema 9: Chemoselectieve synthese van α -sulfenimino acetamides **40**.

bleek dat de barrière voor de aanval van het eindstandige isocyanide koolstof atoom op aromatische sulfinimines **32** veel hoger was dan voor de aanval op alifatische sulfinimines **39**. Als laatste hebben we ook nog gekeken naar variatie van de reactanten, waaruit we concluderen dat de reactie werkt voor verschillende alifatische sulfinimines en electronen arme isocyanides.