



UNIVERSITAT DE BARCELONA



CENTRE de
RÈCERCA i DESENVOLUPAMENT en
SÍNTESI ORGÀNICA per a la INDÚSTRIA
QUÍMICO FARMACÈUTICA

AMINOCATÁLISIS ASIMÈTRICA Y CATÁLISIS COOPERATIVA EN REACCIONES CASCADA



Carlos Arróniz, Alberto Gil, Mercedes Amat, Joan Bosch, Carmen Escolano

FÁRMACOS ENANTIOPUROS



Pharmaceutical Sales 2009

The following is a list of the top 200 pharmaceutical drugs by retail sales in 2009, listed by U.S. sales value and brand name.

Top 200 Drugs for 2009 by Sales

View data for: [2003](#) | [2004](#) | [2005](#) | [2006](#) | [2007](#) | [2008](#) | 2009

([By Units](#))

| Rank | Drug | Current Manufacturer | Total Sales (\$000) | % change 2008 |
|------|-------------------------|--|---------------------|---------------|
| 1 | Lipitor | Pfizer Inc | 5,363,193 | -8.8% |
| 2 | Nexium | AstraZeneca Pharmaceuticals | 5,014,827 | 4.6% |
| 3 | Plavix | Bristol-Myers Squibb Company | 4,223,124 | 11.2% |

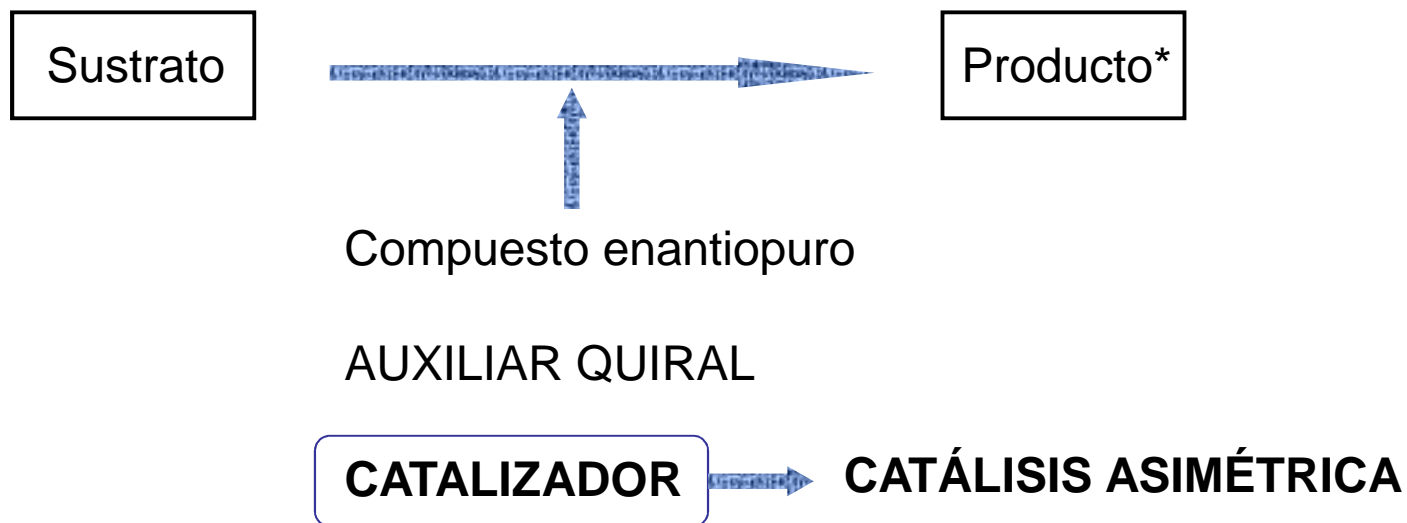
<http://www.drugs.com/top200.html>

Estrategias para la generación de compuestos enantiopuros



1. Procesos de resolución de mezclas de enantiómeros (racémicos)
2. Síntesis a partir de la reserva quiral (*chiral pool*)

3. Síntesis asimétrica

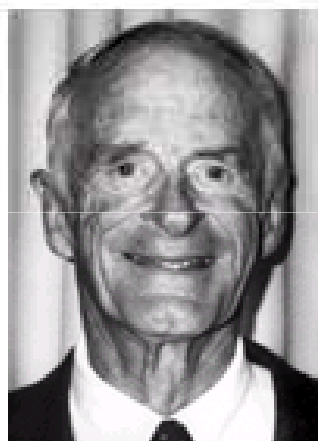




The Nobel Prize in Chemistry 2001

"for their work on chiral catalysed hydrogenation reactions"

"for his work on chiral catalysed oxidation reactions"



William S. Knowles

🕒 1/4 of the prize

USA

St. Louis, MO, USA

b. 1917



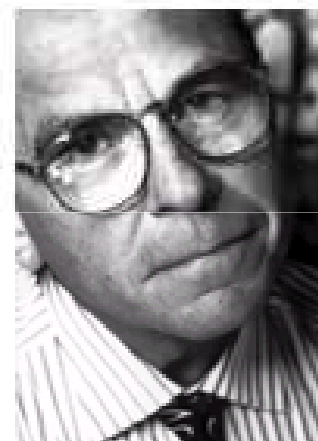
Ryoji Noyori

🕒 1/4 of the prize

Japan

Nagoya University
Nagoya, Japan

b. 1938



K. Barry Sharpless

🕒 1/2 of the prize

USA

The Scripps
Research Institute
La Jolla, CA, USA

b. 1941

Catálisis asimétrica



- Proporciona directamente enantiómeros a partir de un compuesto proquiral
- Cantidades subestequiométricas
- Activación del sustrato *REVERSIBLE*

Ventajas

- Economía de átomo óptima para el proceso
- Minimiza residuos tóxicos generados
- *Multiplicación de la quiralidad*: a partir de cantidades subestequiométricas de catalizador se obtienen cantidades estequiométricas de producto enantioenriquecido.

Catálisis asimétrica



1. **Catálisis enzimática (biocatálisis)**
2. **Catálisis organometálica**

Catálisis asimétrica



1. Catálisis enzimática (biocatálisis)

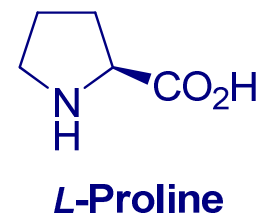
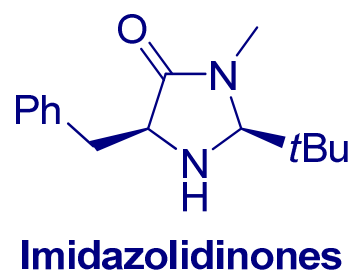
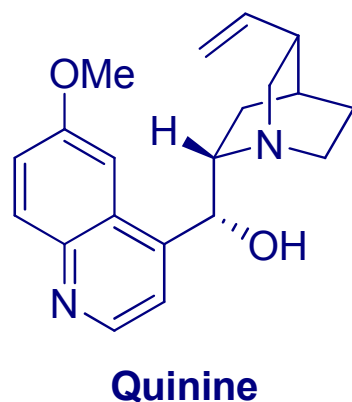
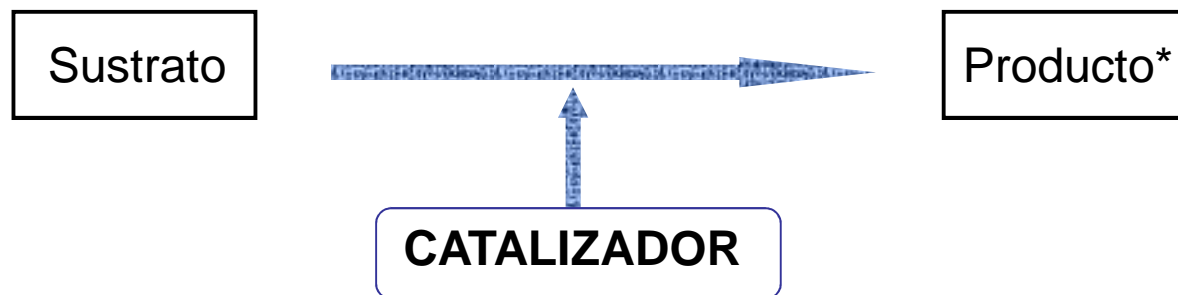
2. Catálisis organometálica

3. Organocatálisis



Aceleración de reacciones químicas mediante moléculas orgánicas de bajo peso molecular, en ausencia de metales.

Catálisis asimétrica



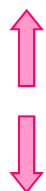
3. Organocatálisis



Aceleración de reacciones químicas mediante moléculas orgánicas de bajo peso molecular, en ausencia de metales.

Organocatálisis

- Los organocatalizadores suelen ser insensibles a la humedad y al oxígeno del aire.
- No requieren estrictas condiciones de trabajo ni material especial como el uso de cajas secas, gas inerte o disolventes anhidros.
- Son compuestos enantiopuros disponibles en la naturaleza o fácilmente asequibles. Obtención barata y rápida.
- Ambas series enantioméricas disponibles.
- Respetuosos con el medio ambiente:
 - Baja o nula toxicidad
 - Se aíslan fácilmente del crudo de reacción
 - Reacciones en elevada concentración, disminuye la cantidad de disolvente

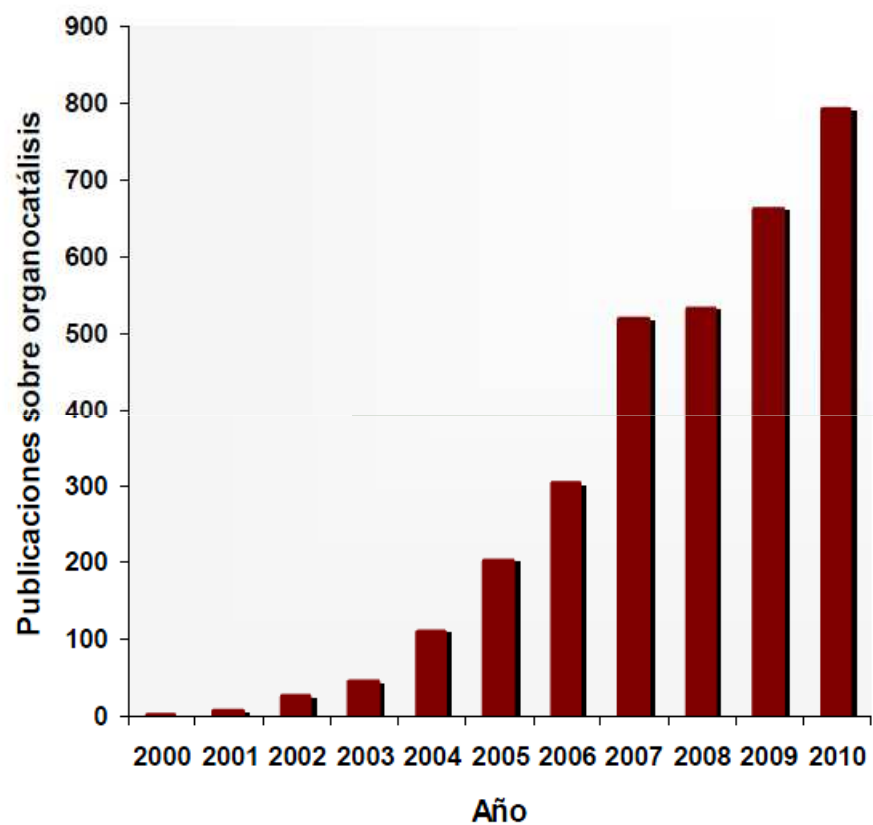


Seguridad

Costes



Organocatálisis

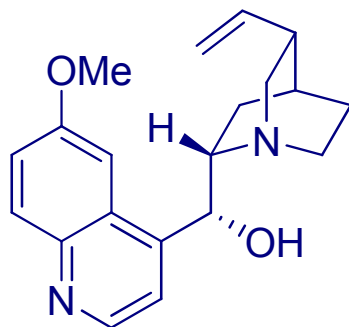


Número de publicaciones en las que aparece el término “organocatálisis” en el título o abstract desde el año 2000 hasta 2010 a partir de SciFinder (2007).

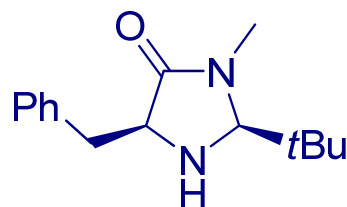
Organocatálisis



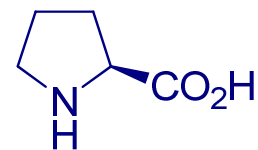
Catálisis con aminas (aminocatálisis)



Quinine



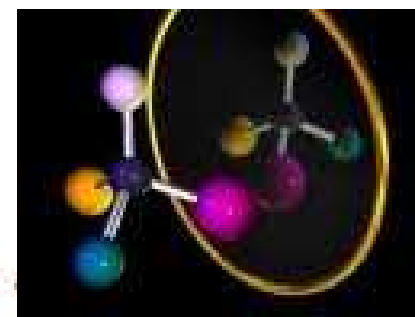
Imidazolidinones



L-Proline



Aminocatálisis



Aminocatálisis

Organocatálisis

Catálisis asimétrica

Síntesis asimétrica

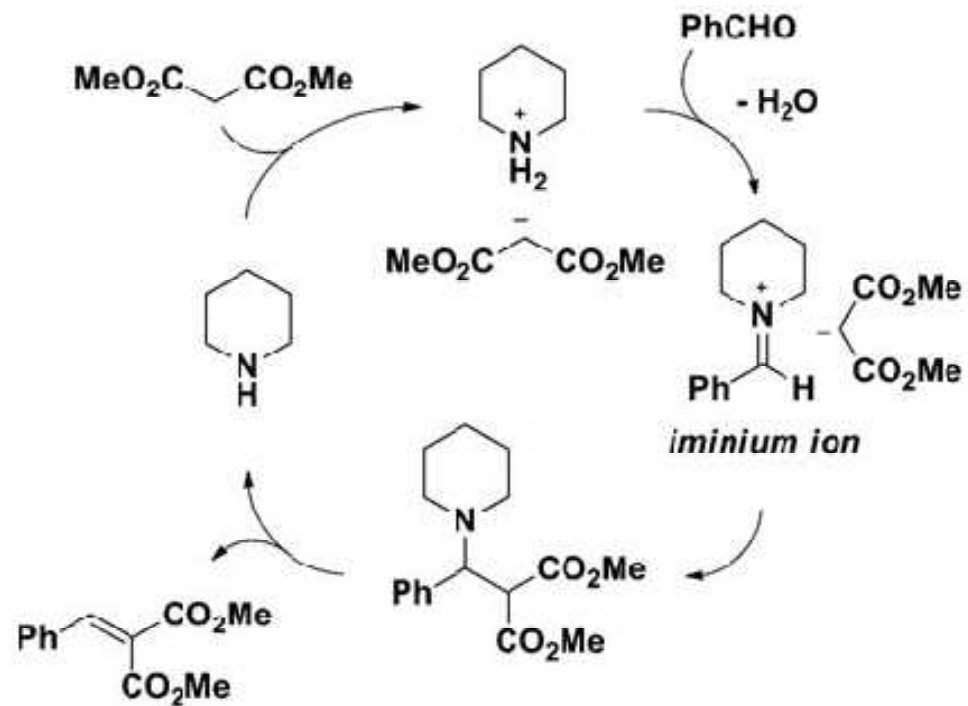
**Estrategias para la generación
de compuestos enantiopuros**



Aminocatálisis



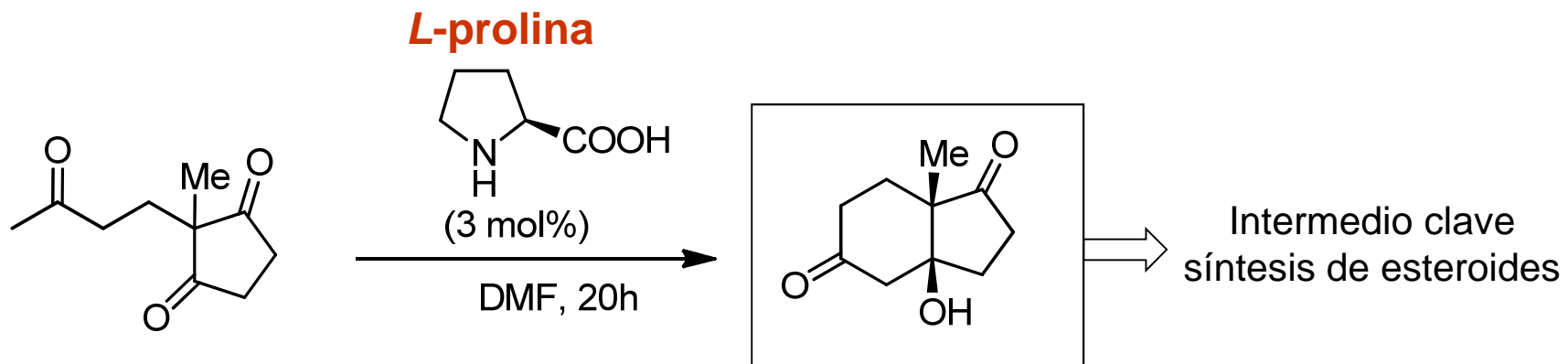
Emil Knoevenagel (1865-1921)



Las aminas catalizan la reacción de β -cetoésteres o malonatos con aldehidos o cetonas

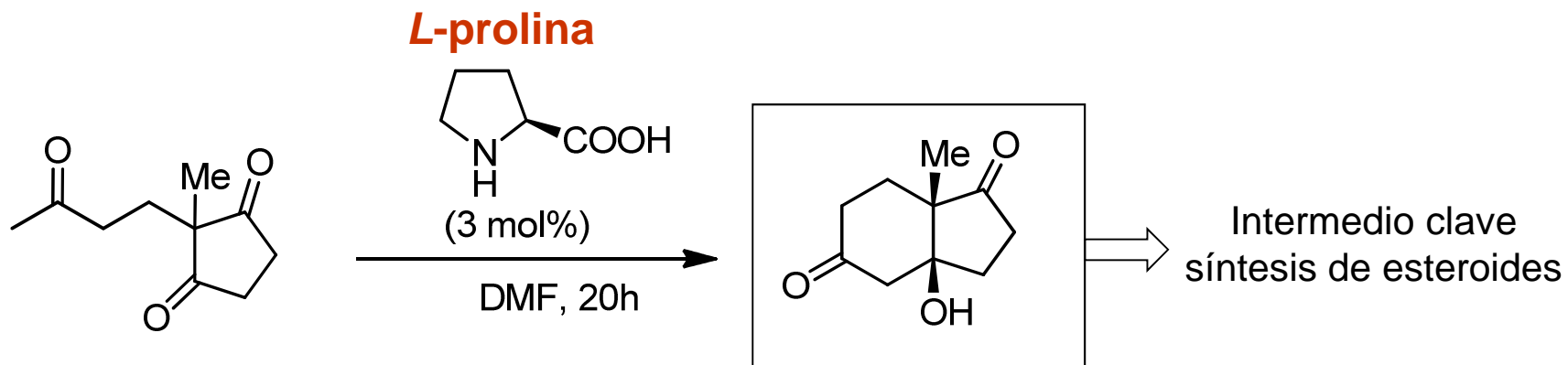
Aminocatálisis

Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (1970s)



Aminocatálisis

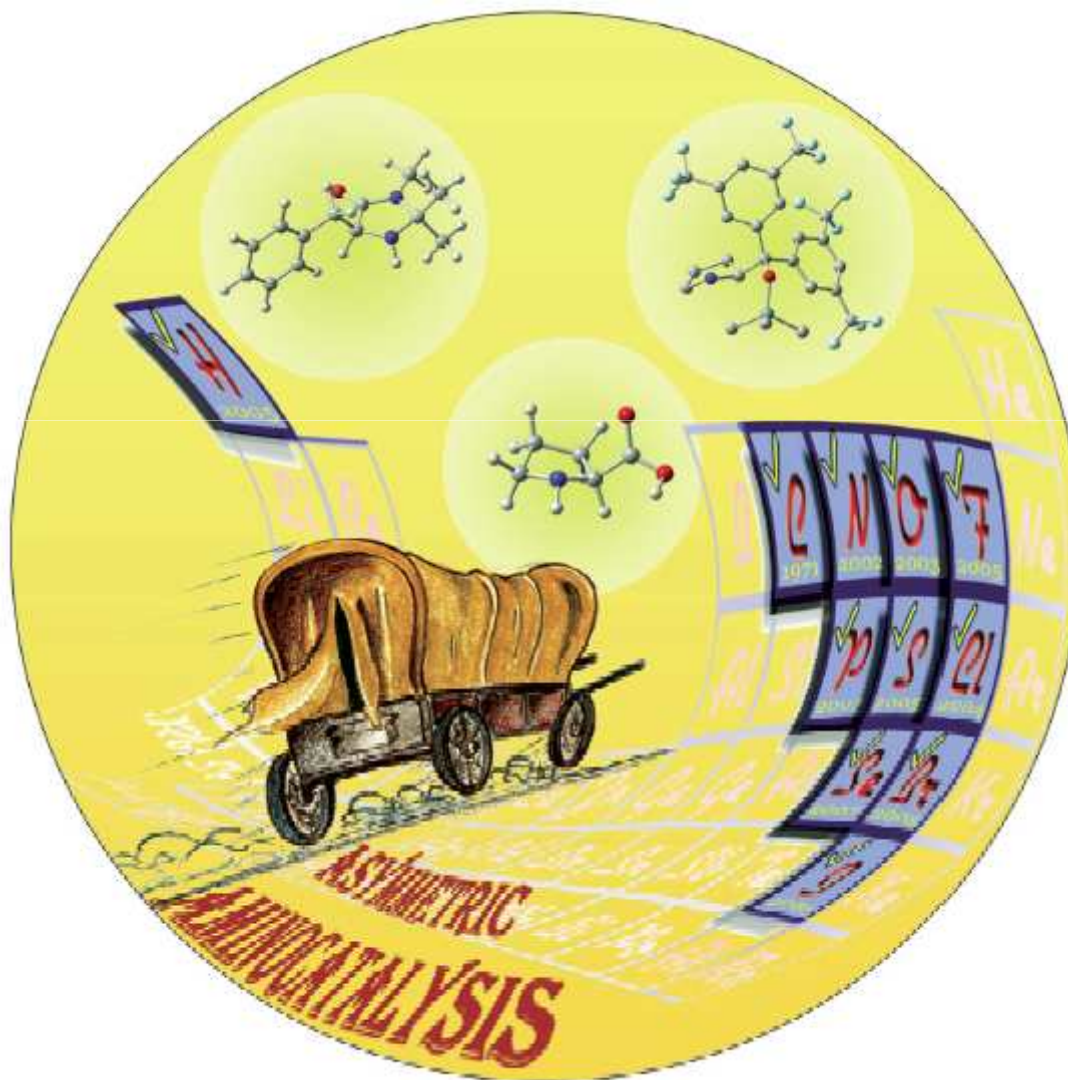
Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (1970s)





Aminocatálisis

Asymmetric Aminocatalysis—Gold Rush in Organic Chemistry



Reacciones en cascada



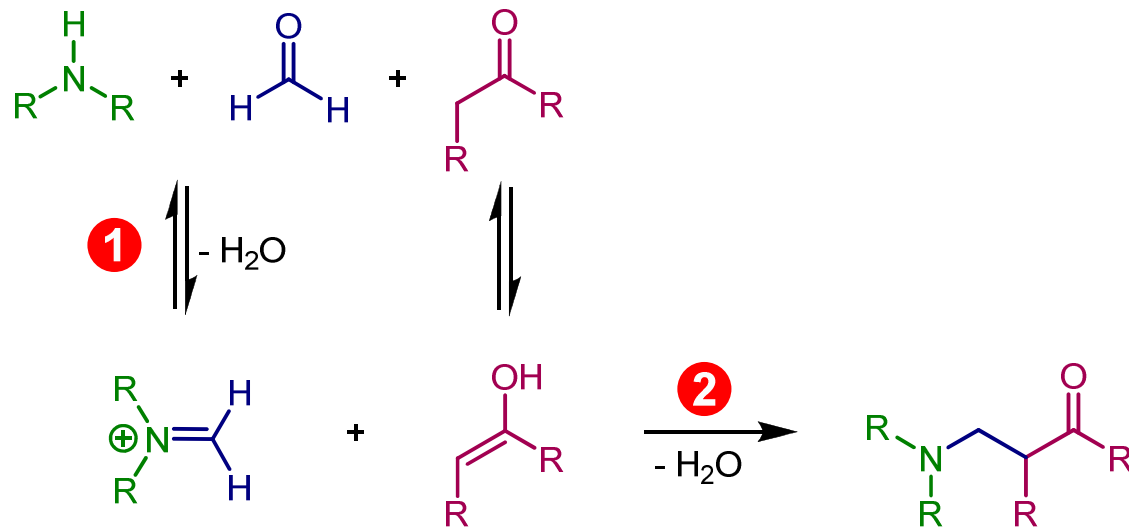
Reacciones cascada
(dominó, tándem, one-pot)



- Proceso químico en el que se forman dos o más enlaces bajo las mismas condiciones de reacción, sin la adición de otros reactivos o catalizadores, y que ocurren en el mismo matraz de reacción.

Reacciones en cascada

Reacción de Mannich



Reacciones en cascada

- Formación de varios enlaces a la vez.
- No hay necesidad de purificación de intermedios, ni de hacer finales de reacción. (síntesis “stop-and-go”).



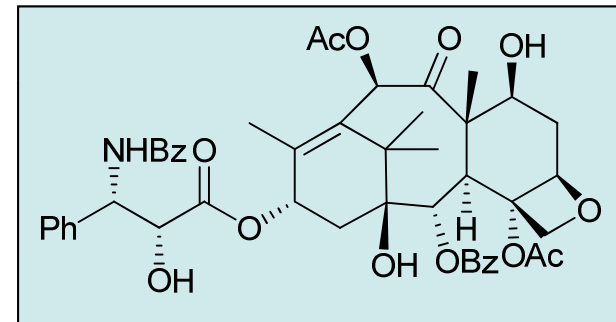
Costes
Tiempo
Residuos

***ÍDEAL PARA ACCEDER A
UNA COMPLEJIDAD
MOLECULAR DE MANERA
EFICIENTE Y ECOLÓGICA***



Reacciones en cascada

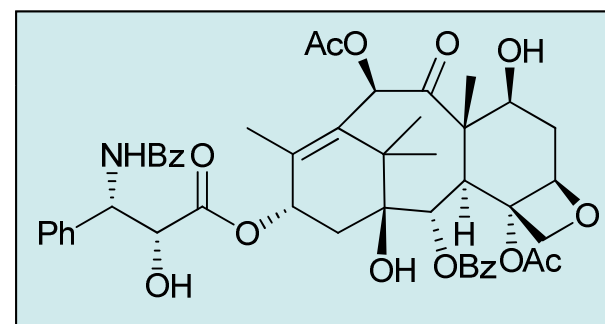
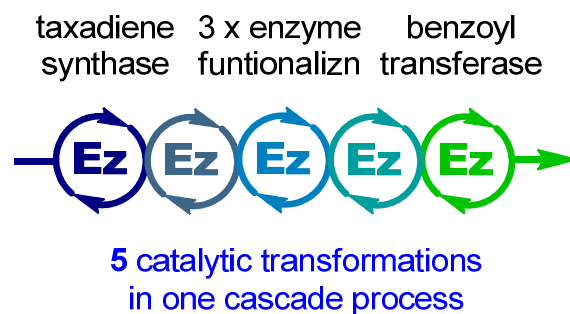
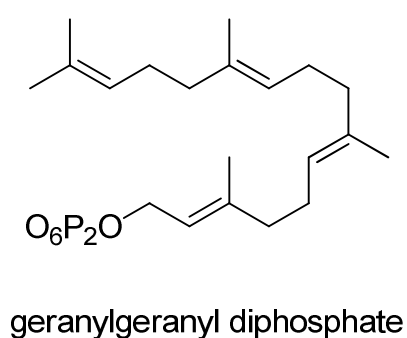
- Aislado de *Taxis brevifolia* (1966)
- Tratamiento para cáncer de ovario y mama utilizado a nivel mundial.
- Uno de los compuestos activos más atractivos



Taxol

Reacciones en cascada

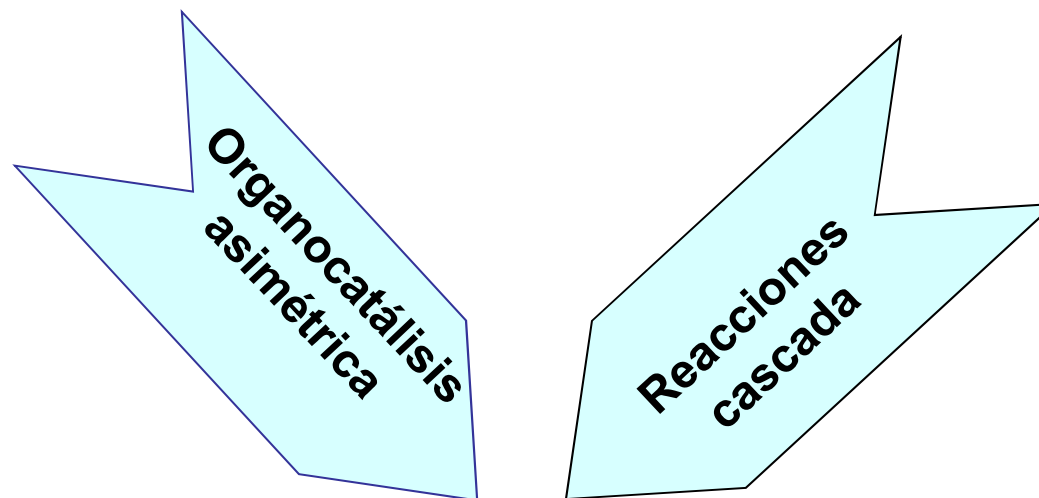
Taxol a partir de geranyl difosfato en cinco etapas catalizadas por enzimas



Taxol

-La síntesis más eficiente publicada por Wender consta de 37 pasos con un 0.44% de rendimiento (1997).

- “Stop-and-go” synthesis



ORGANOCASCADAS CATALÍTICAS

Tesis Dr. Carlos Arróniz

- Búsqueda de nuevos aminocatalizadores
- Búsqueda de nuevas reacciones organocascada



ORGANOCASCADAS CATALÍTICAS

Tesis Dr. Carlos Arróniz

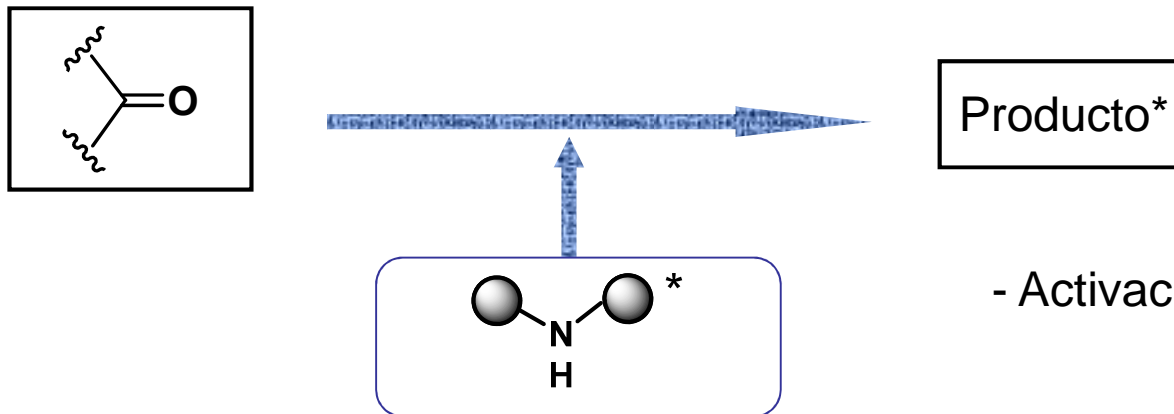
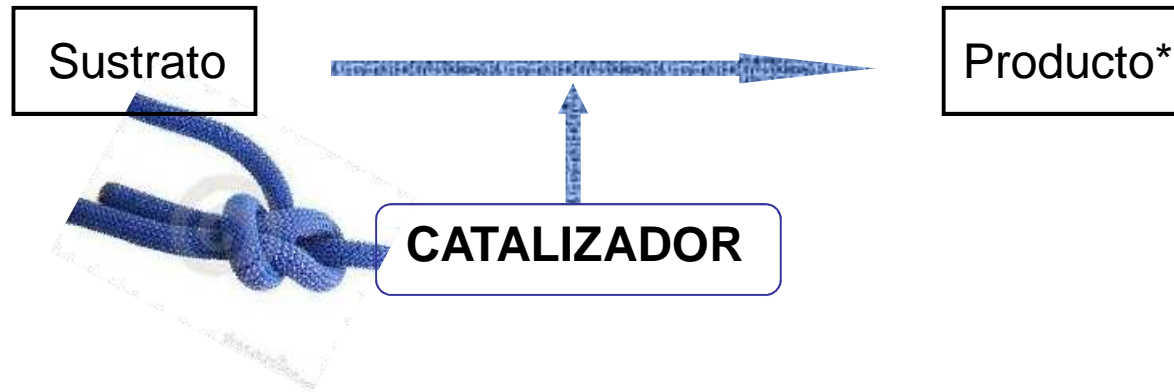
- Búsqueda de nuevos aminocatalizadores
- Búsqueda de nuevas reacciones organocascada



ORGANOCASCADAS CATALÍTICAS

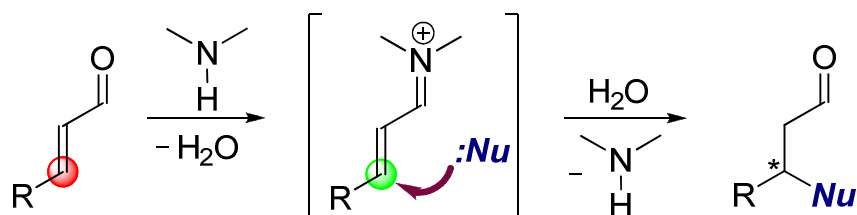


Interacción sustrato-catalizador

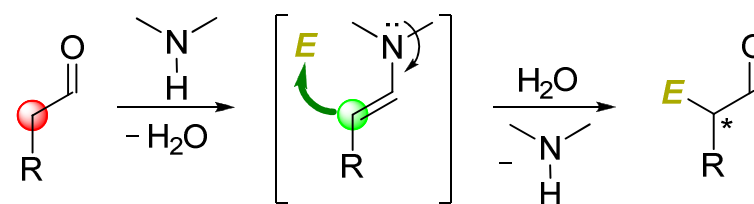


- Activación del sustrato *REVERSIBLE*

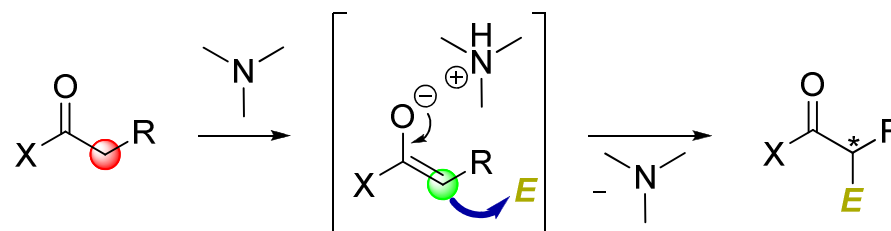
Interacción sustrato-catalizador



Iminium Activation

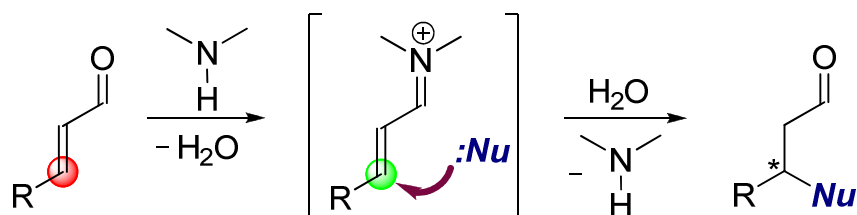


Enamine Activation

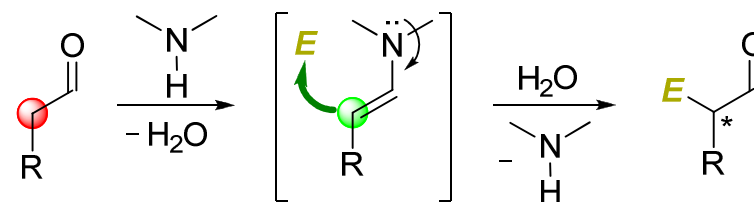


Ammonium Activation

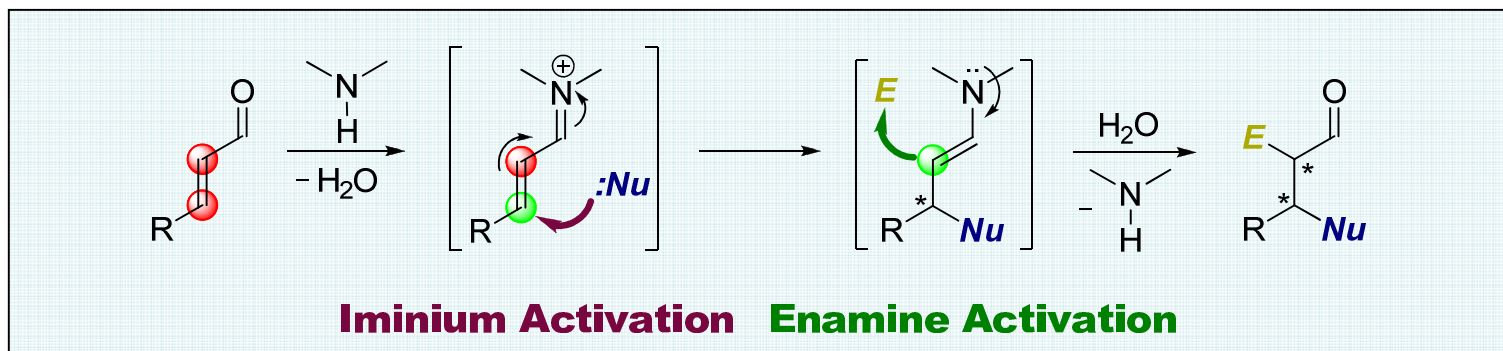
Interacción sustrato-catalizador



Iminium Activation



Enamine Activation



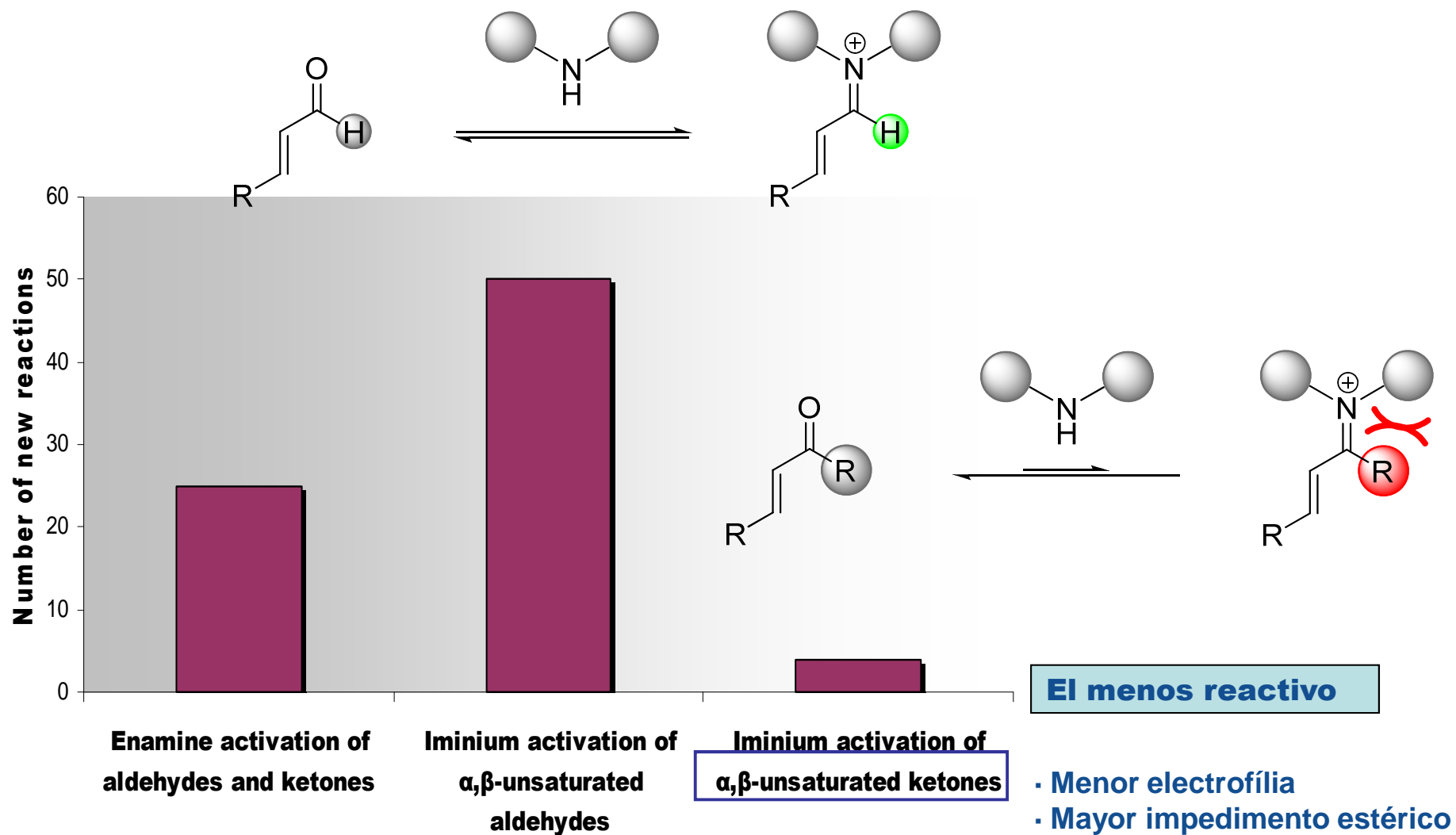
Iminium Activation Enamine Activation

ORGANOCASCADAS CATALÍTICAS

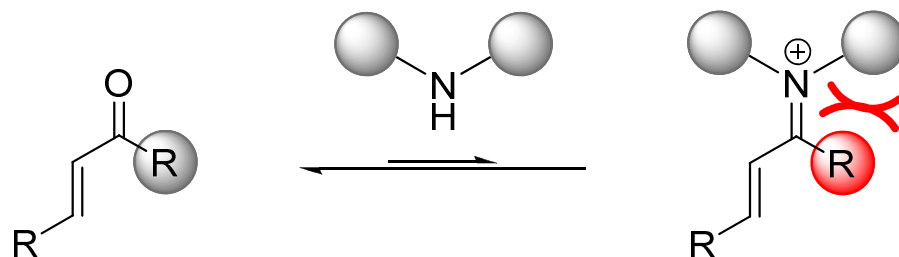


Búsqueda de nuevos aminocatalizadores

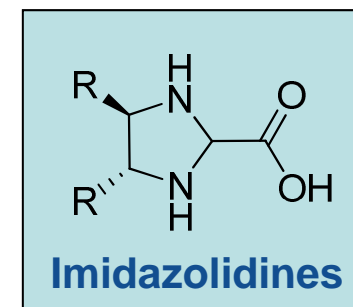
Sustrato carbonílico



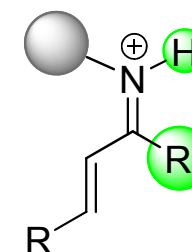
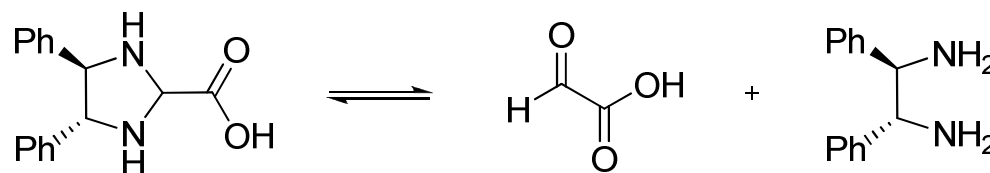
Búsqueda de nuevos aminocatalizadores



**Congested
iminium adducts**



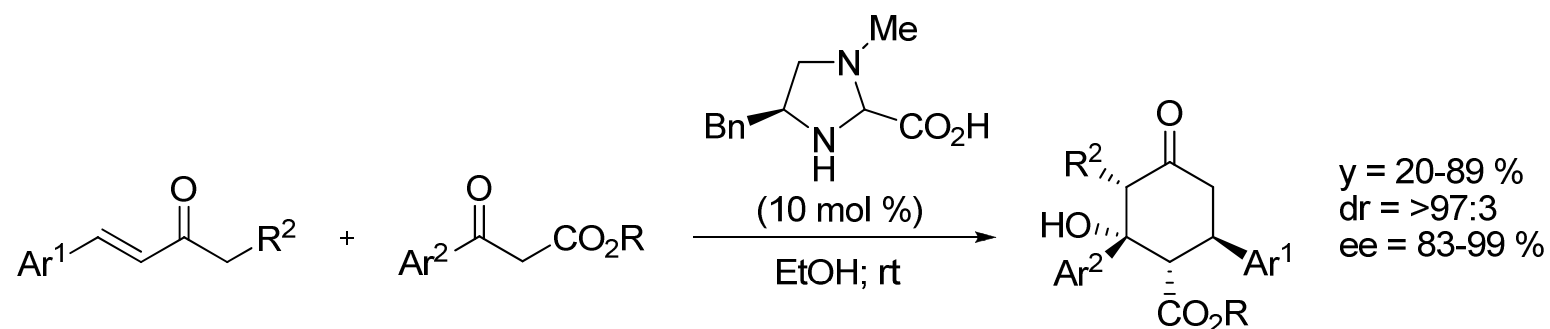
Catalizador real: amina secundaria vs amina primaria



**Fast iminium ion
formation**



Búsqueda de nuevos aminocatalizadores

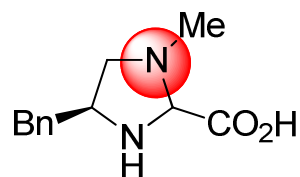


- Aminocatálisis (amina y co-catalizador ácido)
- Reacción en cascada (Michael-aldólica)
- Hasta cuatro centros quirales
- Elevado dr y ee

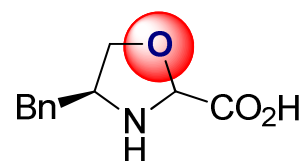


Búsqueda de nuevos aminocatalizadores

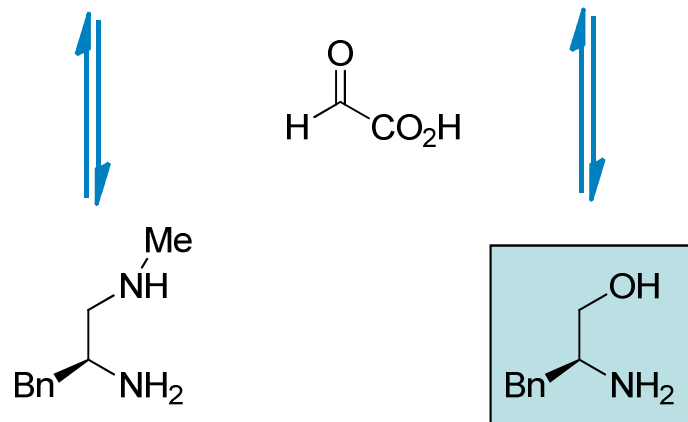
¿ Pueden las oxazolidinas catalizar la reacción ?



Imidazolidina
(Jørgensen *et al.*)



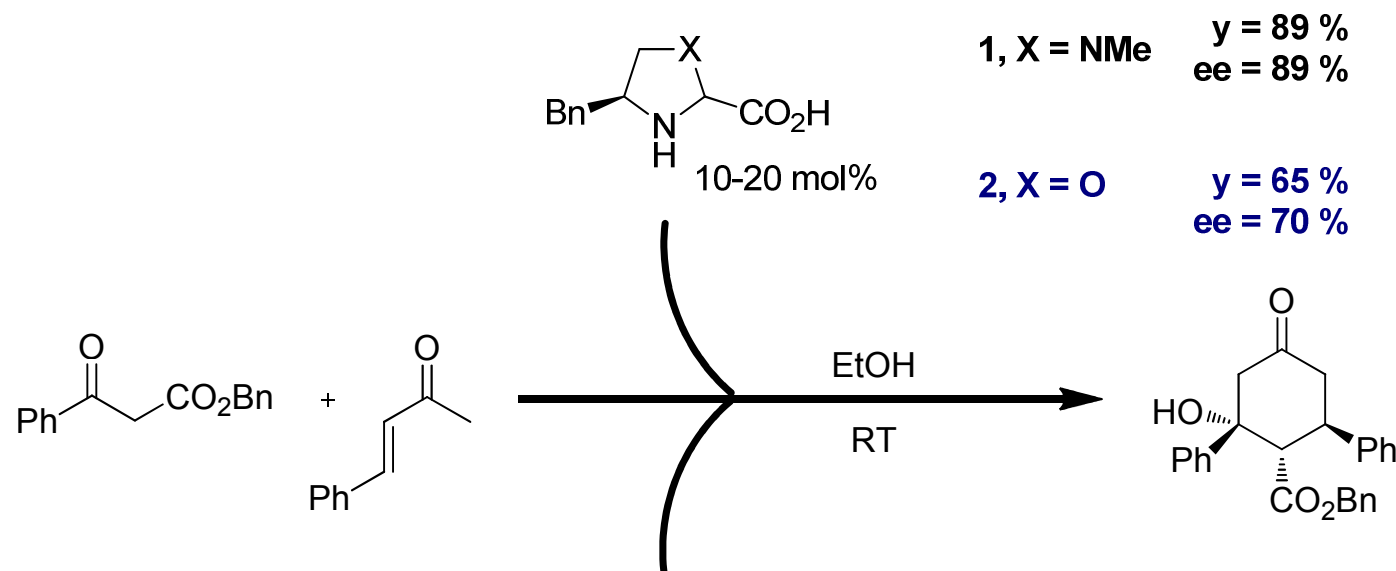
Oxazolidina



Catalizador real de la reacción: amina primaria o secundaria



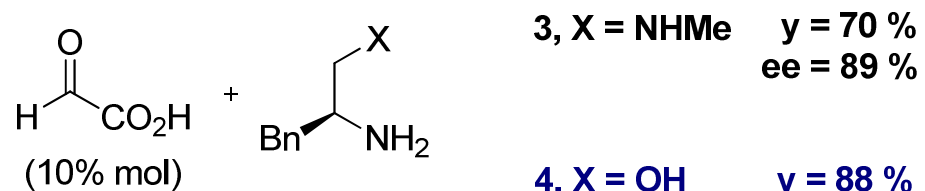
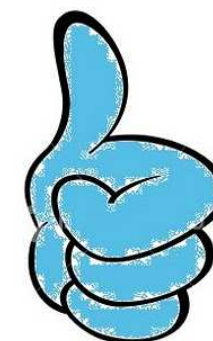
Búsqueda de nuevos aminocatalizadores



1, X = NMe y = 89 %
ee = 89 %

2, X = O y = 65 %
ee = 70 %

Oxazolidinas



3, X = NHMe y = 70 %
ee = 89 %

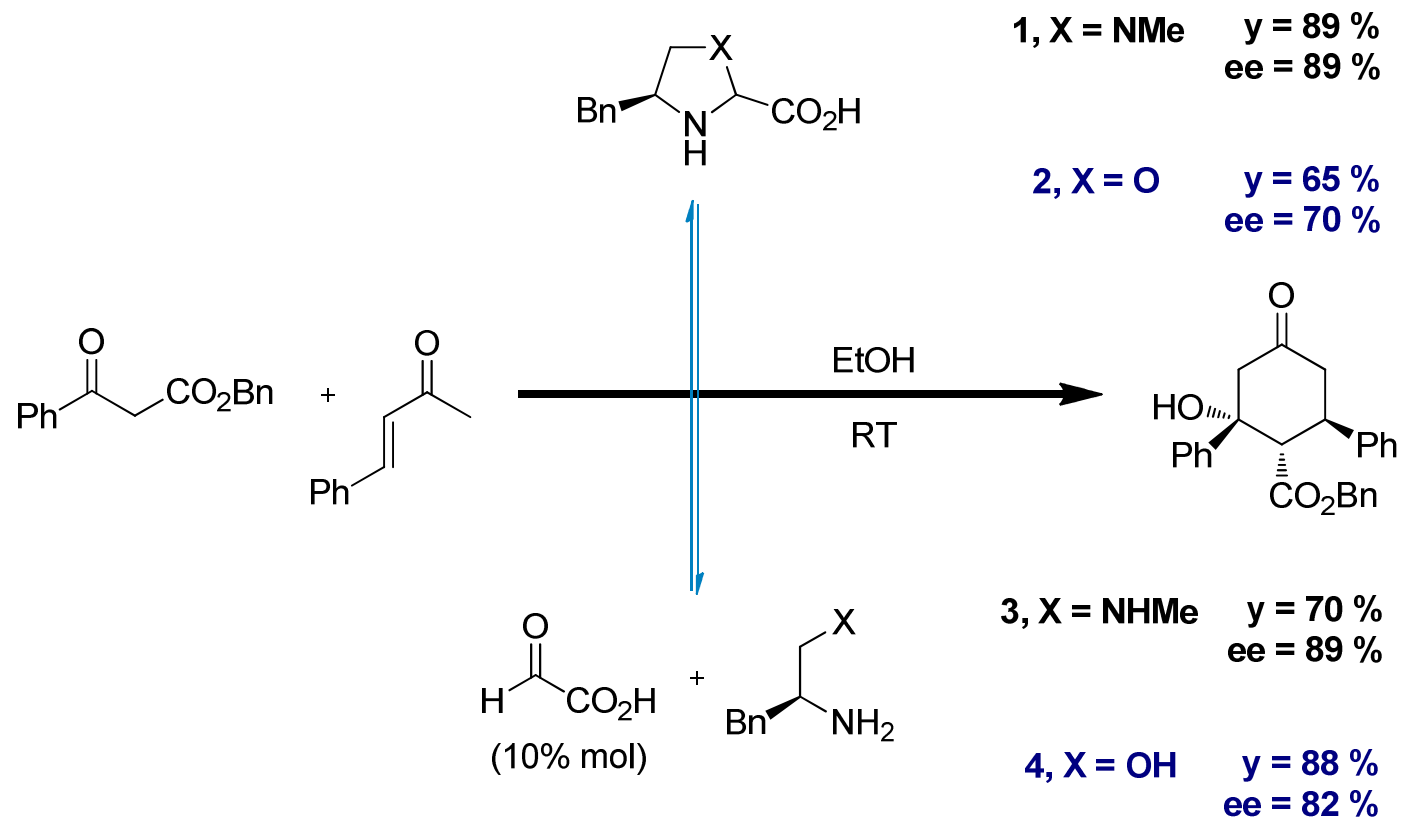
4, X = OH y = 88 %
ee = 82 %

Diaminas y
aminoalcoholes



Búsqueda de nuevos aminocatalizadores

¿Es la amina secundaria el catalizador?

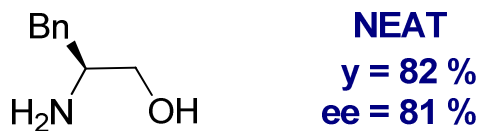
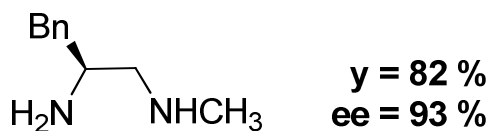
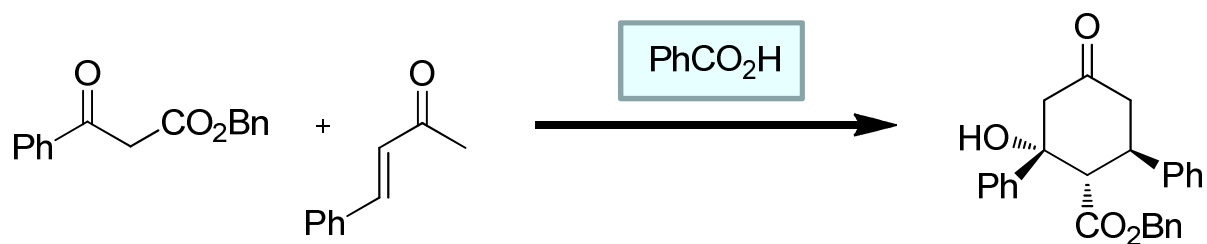


¿Se forma la amina secundaria *in situ*?



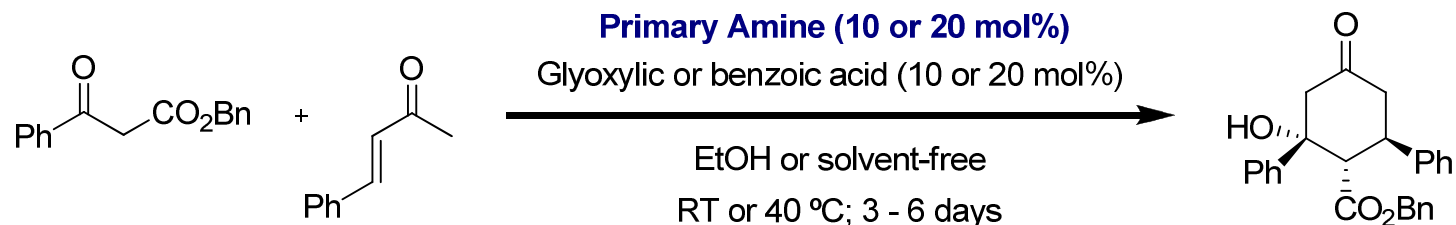
Búsqueda de nuevos aminocatalizadores

¿ Pueden las diaminas o aminoalcoholes (aminas primarias) catalizar la reacción ?

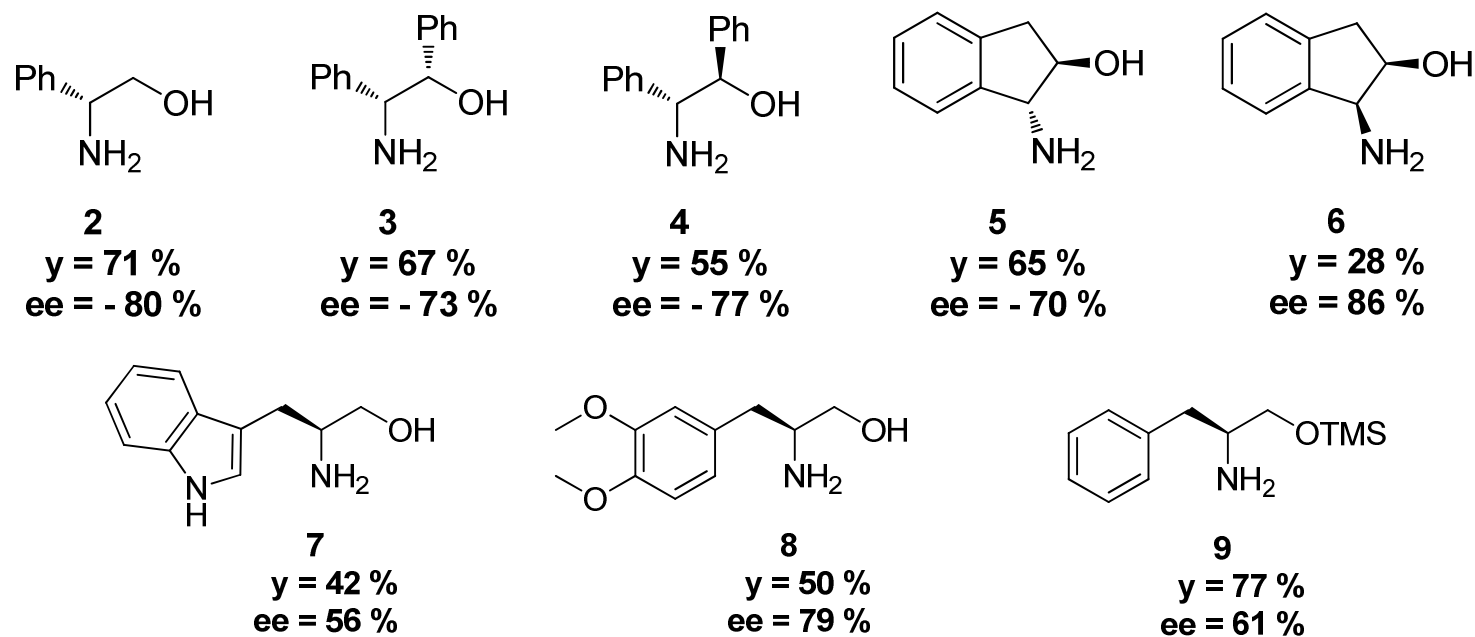


Las aminas primarias catalizan la reacción

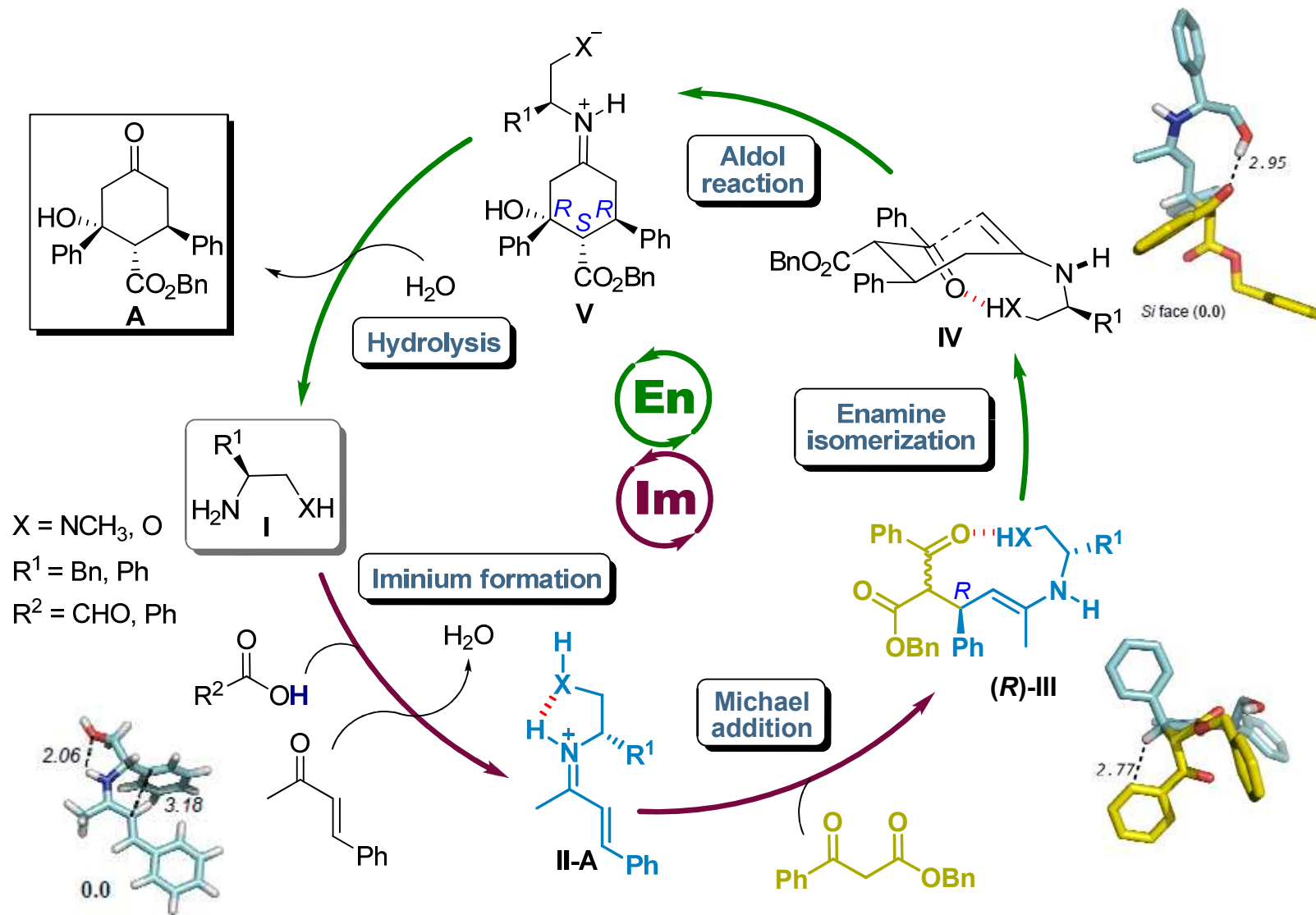
Búsqueda de nuevos aminocatalizadores: Amino alcoholes



AMINO ALCOHOLES: A partir de aminoácidos naturales en un paso de síntesis



Consideraciones teórico-mecánicas: Prof. F. J. Luque





Conclusiones

- Primera reacción cascada en la que se han utilizado amino alcoholes quirales
- Estudios encaminados a la elucidación de la especie catalítica real
- Estudios mecanístico-teóricos del proceso

Cite this: DOI: 10.1039/c0xx00000x

www.rsc.org/xxxxxx

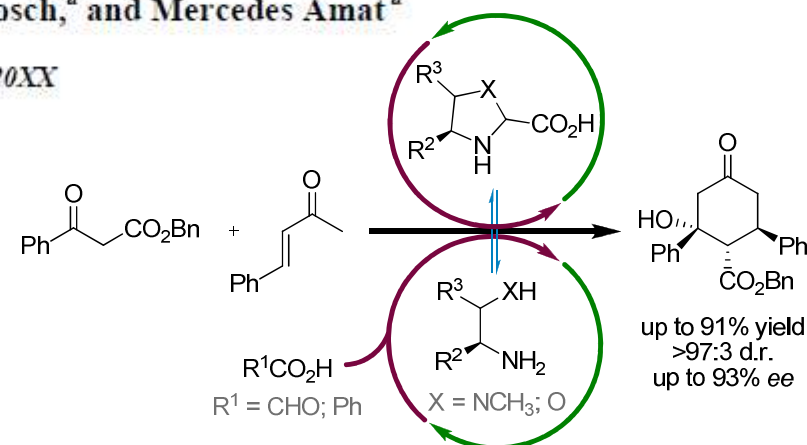
ARTICLE TYPE

First Asymmetric Cascade Reaction Catalysed by Chiral Primary Amino Alcohols

Carlos Arróniz,^a Carmen Escolano,^{*a} F. Javier Luque,^{*b} Joan Bosch,^a and Mercedes Amat^a

Received (in XXX, XXX) Xth XXXXXXXXX 20XX, Accepted Xth XXXXXXXXX 20XX

DOI: 10.1039/b000000x



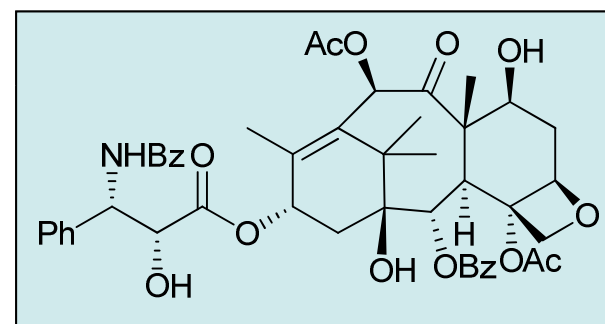
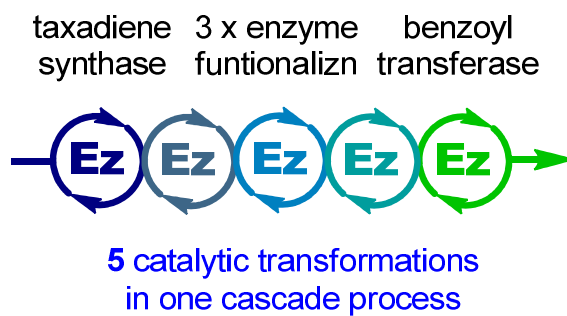
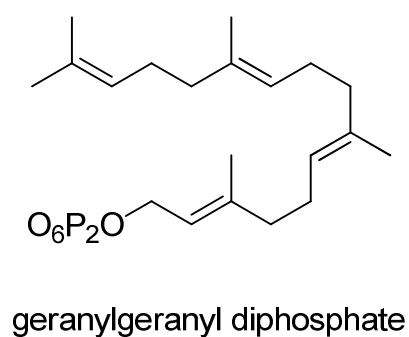
Tesis Dr. Carlos Arróniz

- Búsqueda de nuevos aminocatalizadores
- Búsqueda de nuevas reacciones organocascada



Reacciones en cascada

Taxol a partir de geranyl difosfato en cinco etapas catalizadas por enzimas



Taxol

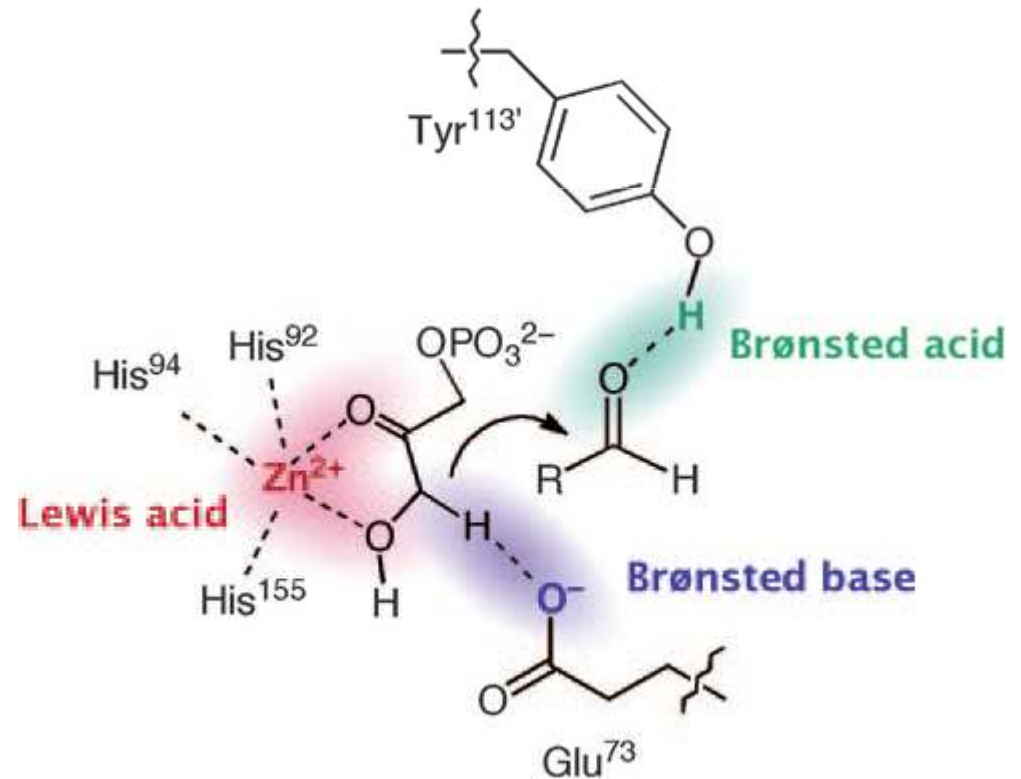
Catálisis cooperativa

¿Cómo promueve la naturaleza las reacciones?
¿Cómo funcionan los enzimas?



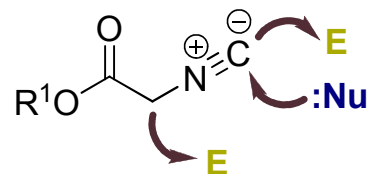
- H** •Formación de enlaces de hidrógeno
- C** •Enlaces covalentes
- A-B** •Catálisis ácido-base
- M** •Catálisis con metales, etc.

Activación cooperativa de la dihidroacetona fosfato (DHAP) en aldolasas (clase II)

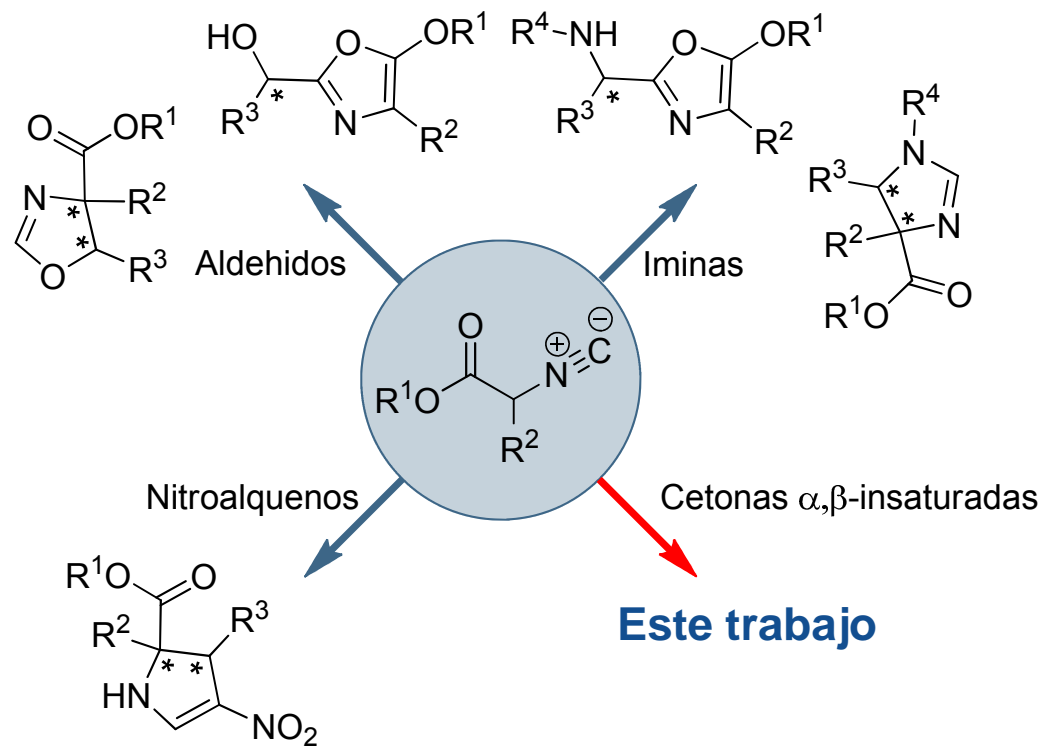


Catálisis cooperativa: Búsqueda de nuevas reacciones

Isocianoacetatos

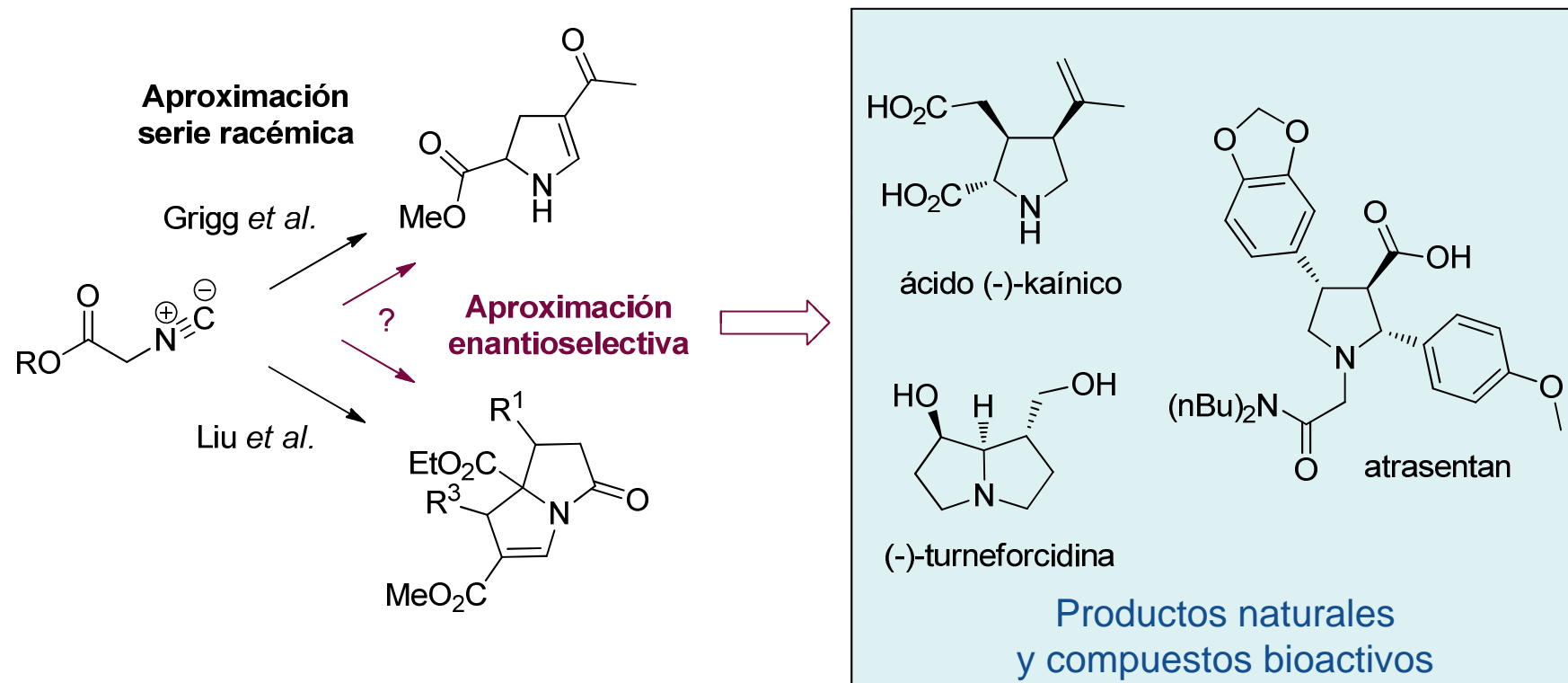


Adiciones enantioselectivas de isocianoacetatos



Catálisis cooperativa

Adiciones racémicas de isocianoacetatos a cetonas α,β -insaturadas

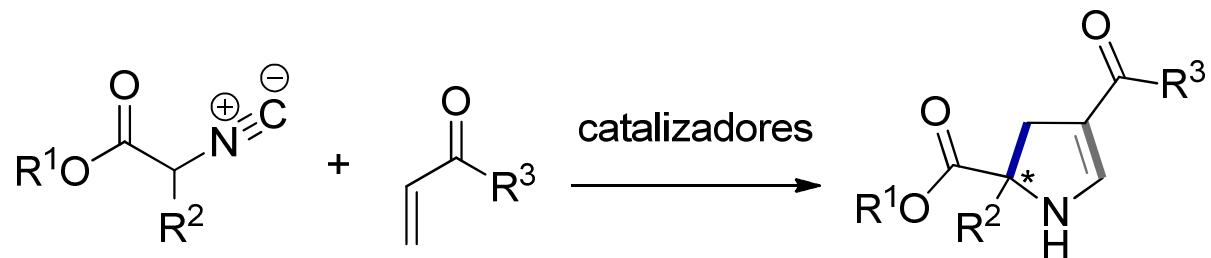


Grigg, R.; Lansdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025.

Zhang, D.; Xu, X.; Tan, J.; Liu, Q. *Synlett*. **2010**, 917.

Tan, J.; Xu, X.; Zhang, L.; Li, Y.; Liu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2868.

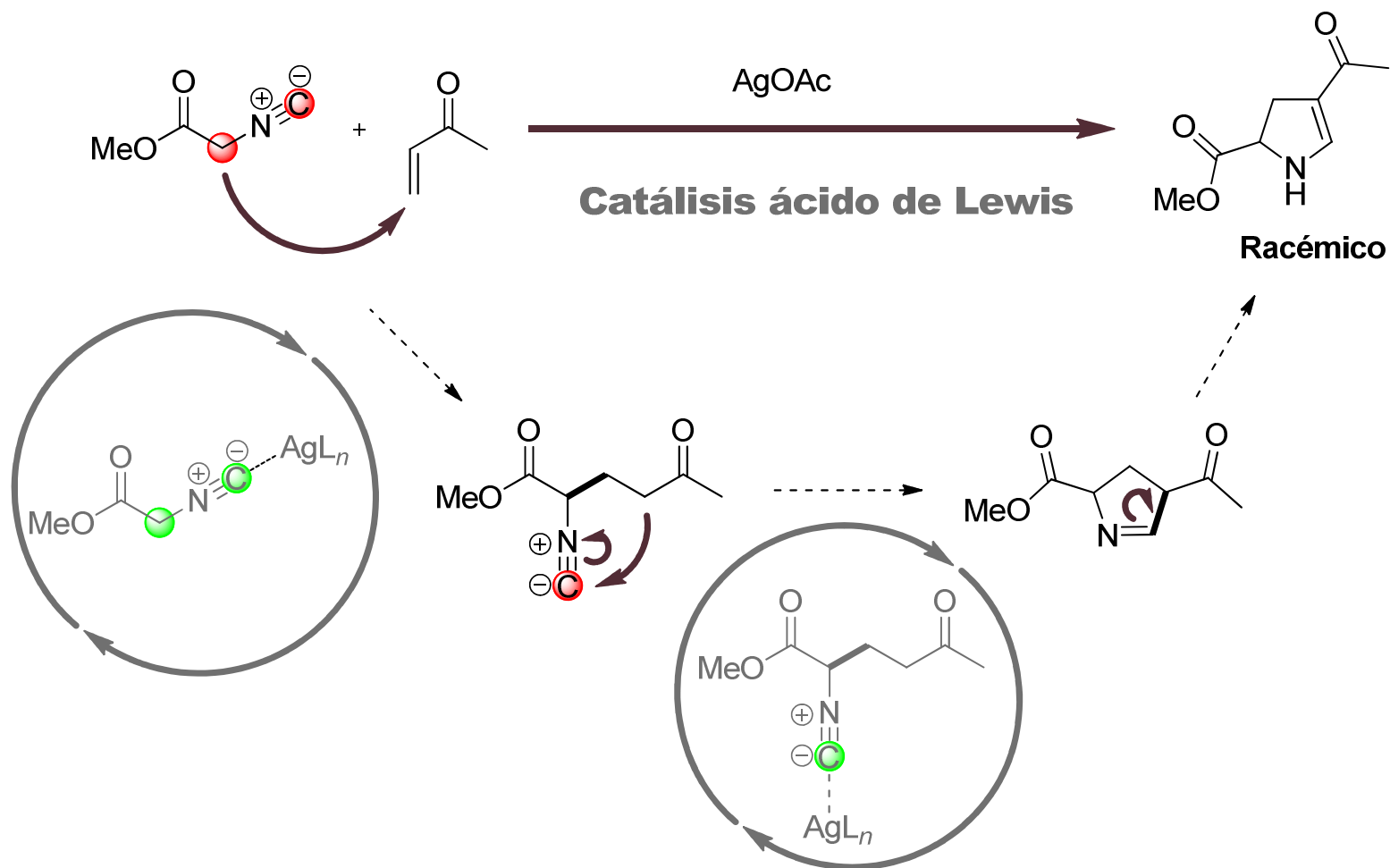
Catálisis cooperativa: Primera cicloadición [3+2] asimétrica de isocianoacetatos a cetonas α,β -insaturadas



2,3-dihidropirroles enantiopuros

Catálisis cooperativa

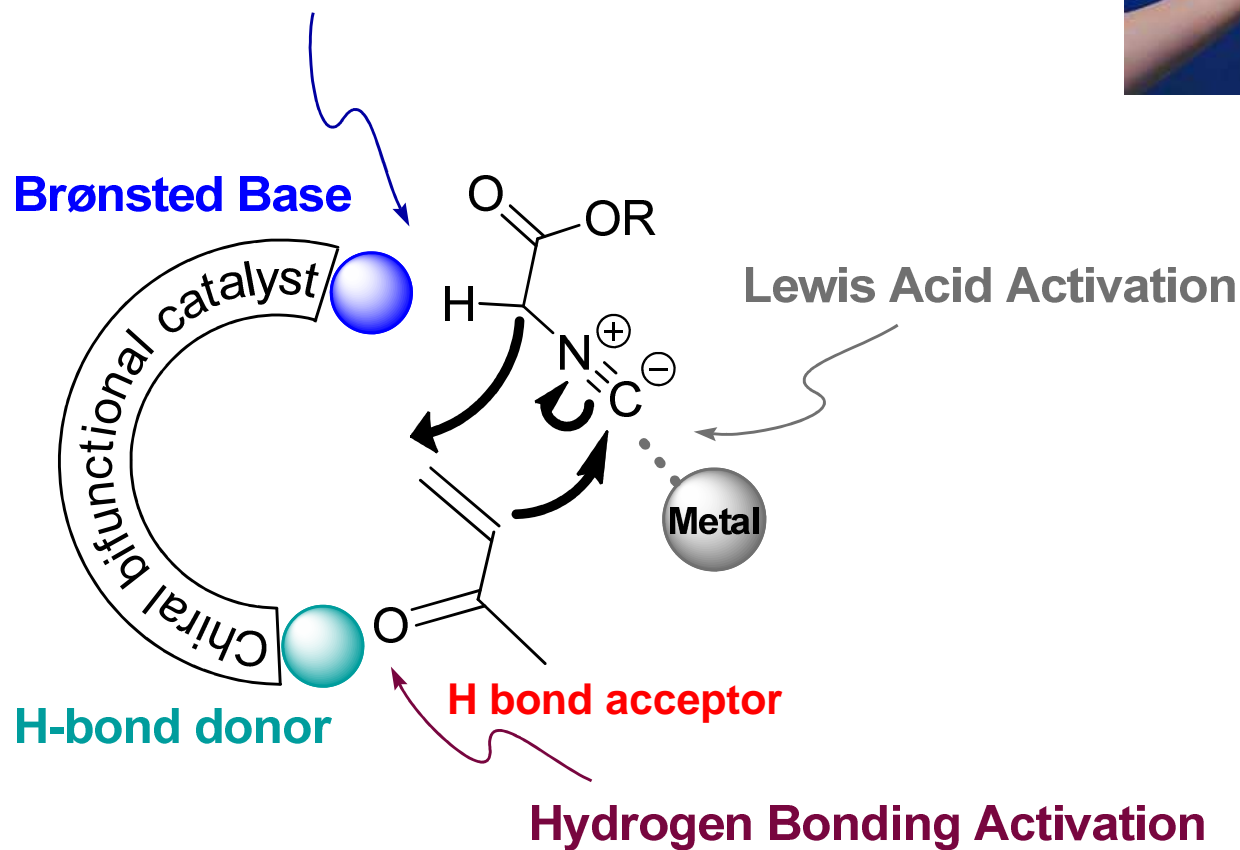
Estrategia serie racémica



Catálisis cooperativa

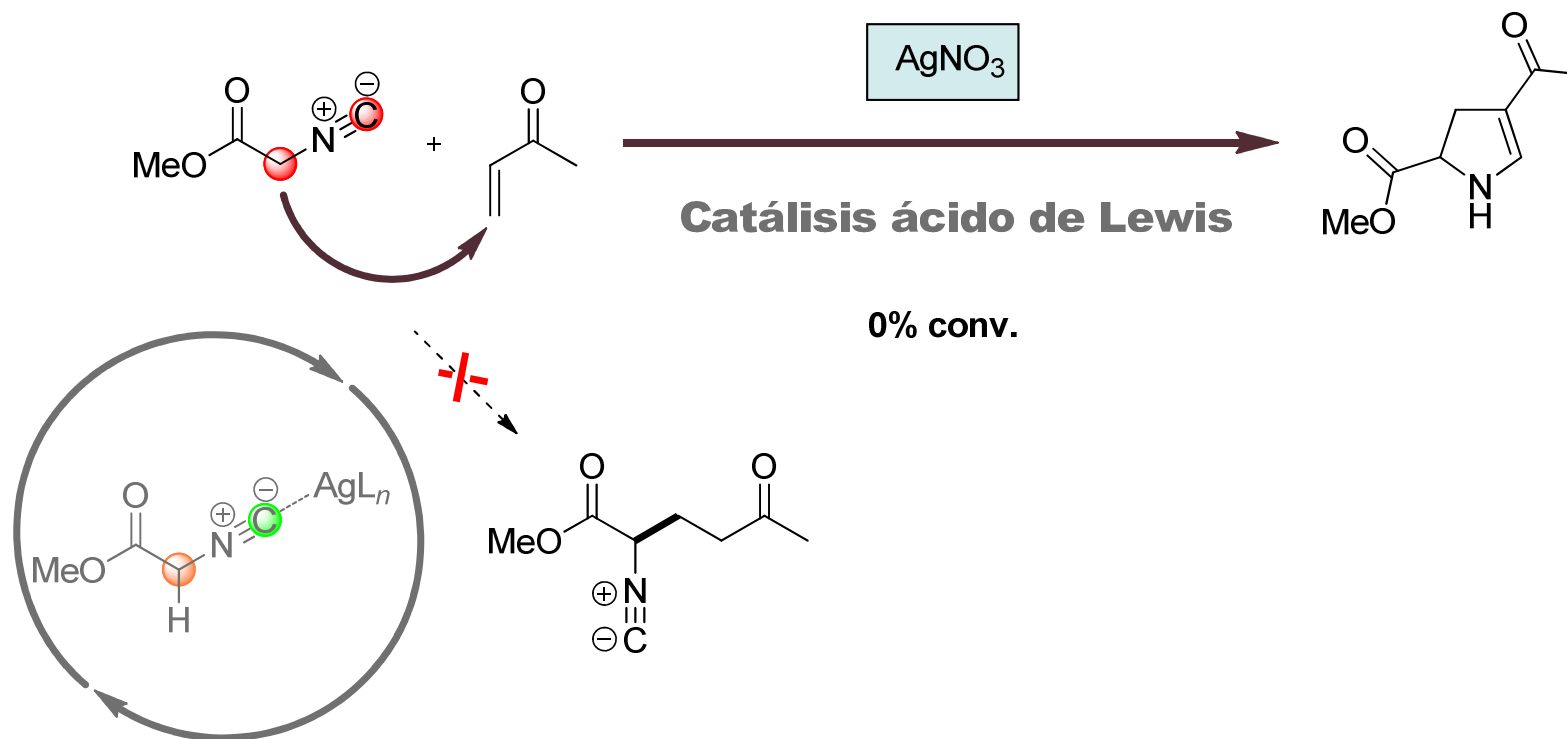


Ammonium Activation

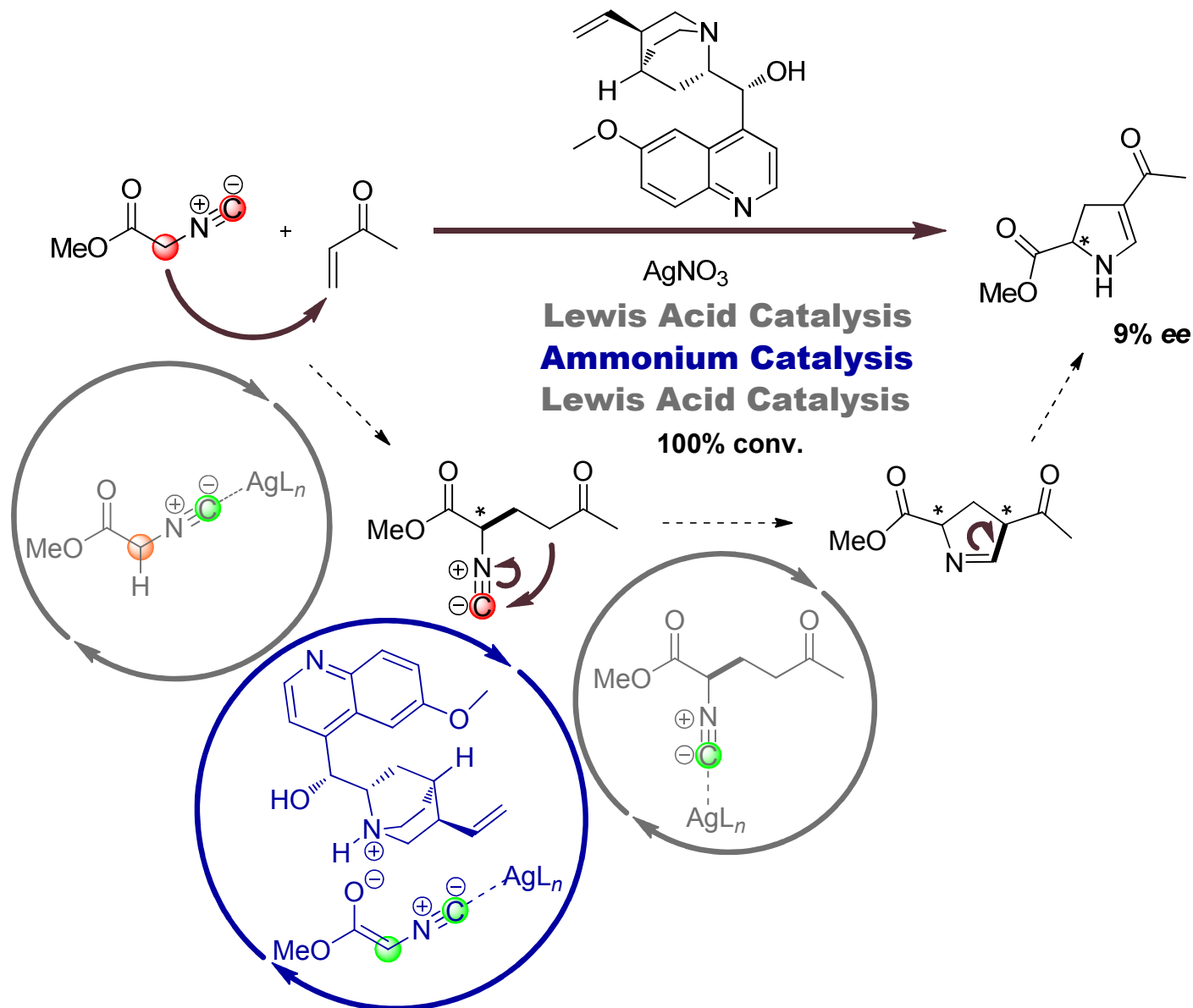


Catálisis cooperativa

“Screening” de sales de plata

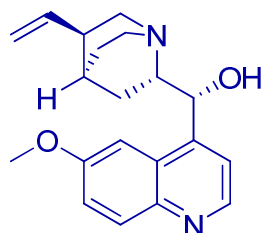
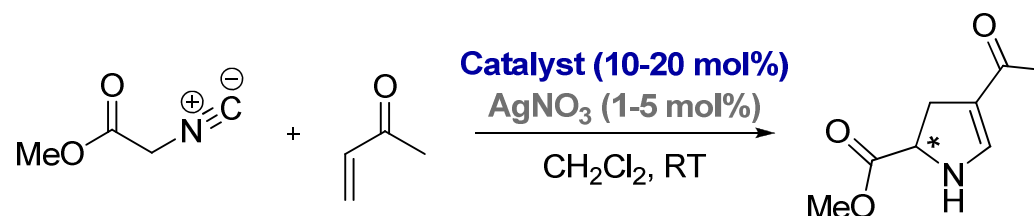


Catálisis cooperativa

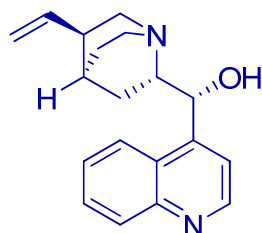


Catálisis cooperativa

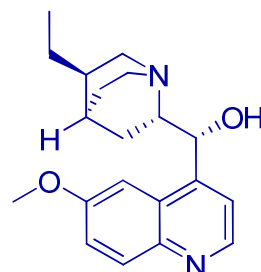
“Screening” alcaloides chincona y derivados



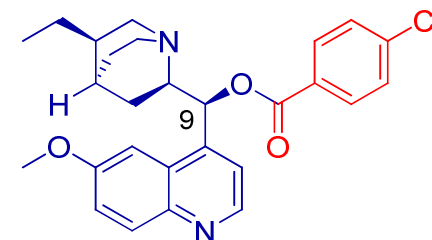
Quinine
9% ee



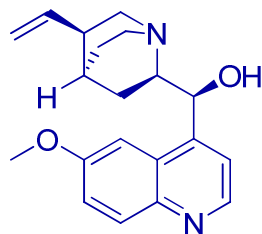
Cinchonidine
12% ee



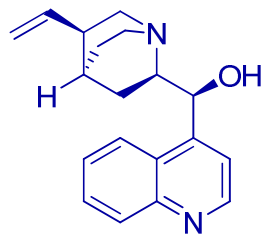
Hydroquinine
10% ee



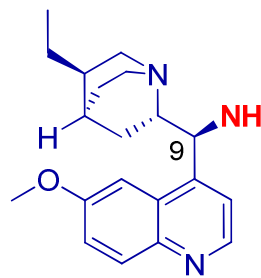
Hydroquinidine 4-chlorobenzoate
No reaction



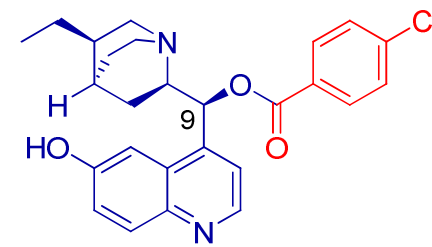
Quinidine
-7% ee



Cinchonine
-4% ee



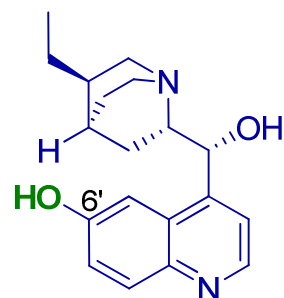
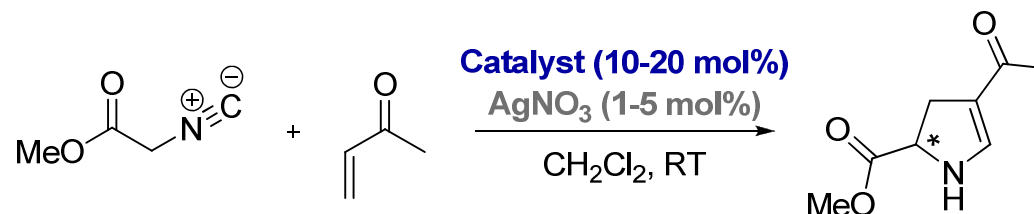
9-Amino Hydroquine
No reaction



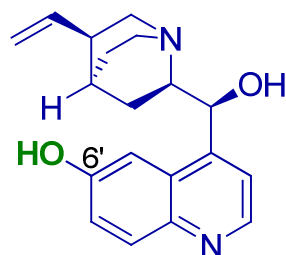
Hydrocupreine 4-chlorobenzoate
No reaction

Catálisis cooperativa

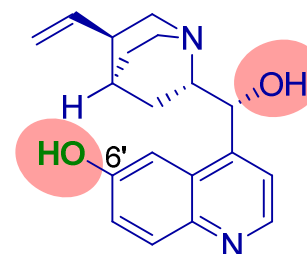
“Screening” alcaloides chincona y derivados



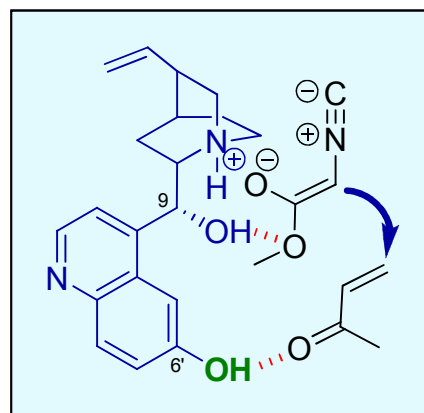
Hydrocupreine
46% ee



Cupreidine
-41% ee

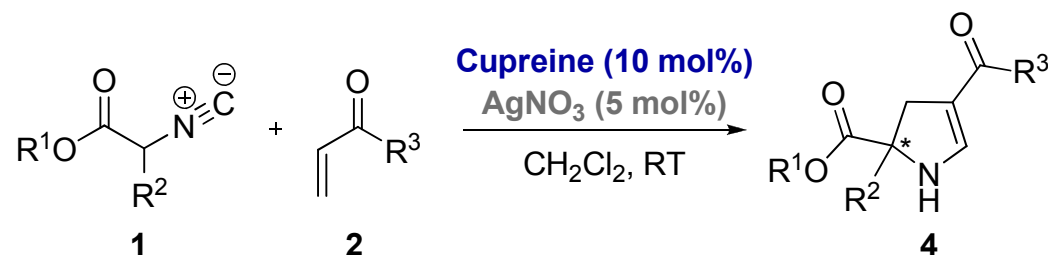


Cupreine
60% ee
(72% ee in toluene)



Catálisis cooperativa

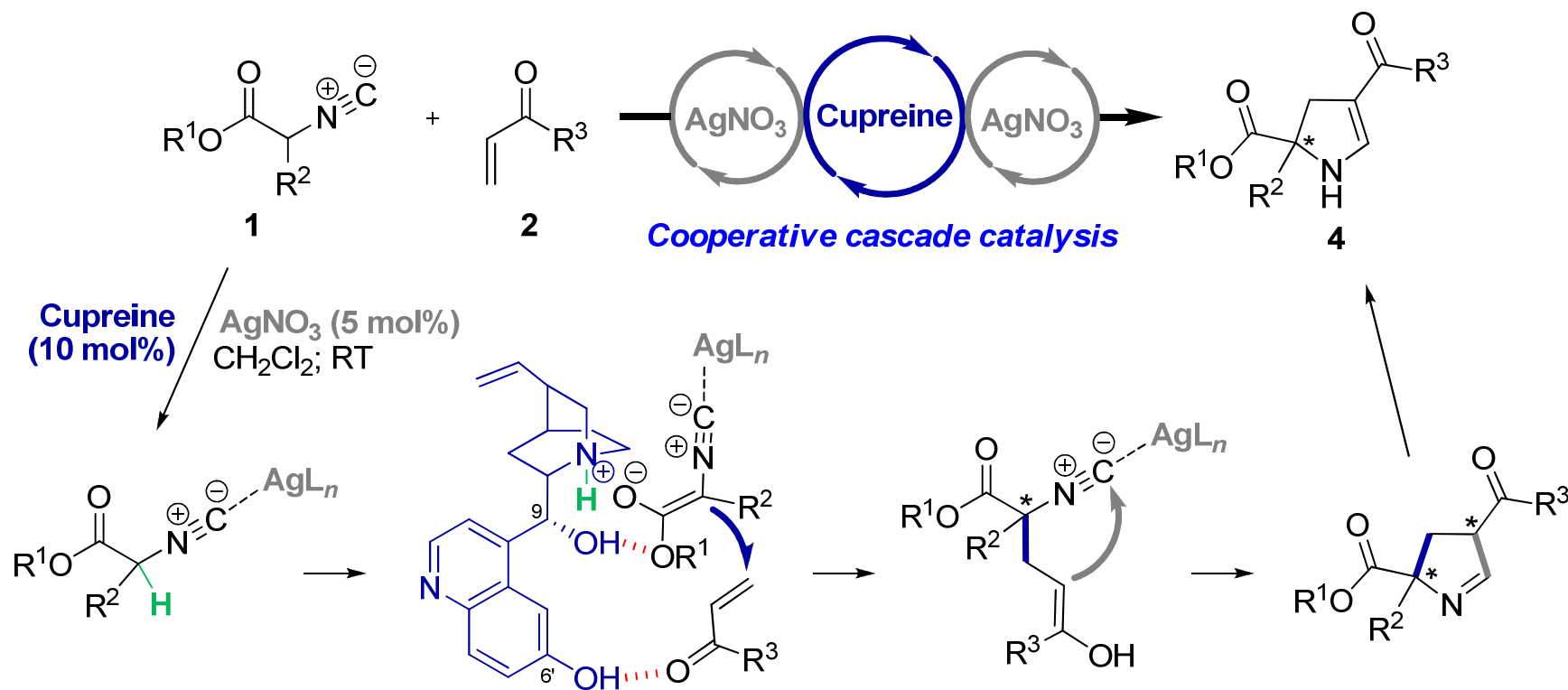
“Screening” estructura sustratos de partida



| Entry | R ¹ | R ² | R ³ | Yield (%) | ee (%) |
|-------|----------------|----------------|----------------|-----------|--------|
| 1 | Me | H | Et | 49 | 74 |
| 2 | Me | H | Et | 20 | 89 |
| 3 | Me | Bn | Me | 85 | 16 |
| 4 | Me | Bn | Et | 66 | 36 |
| 5 | <i>t</i> Bu | H | Me | 59 | 58 |
| 6 | Et | H | Me | 48 | 68 |
| 8 | Et | H | Et | 43 | 52 |

Catálisis cooperativa

Mecanismo propuesto



Conclusiones

DOI: 10.1002/ejoc.201100409

Cooperative Catalysis for the First Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition Reaction of Isocyanoacetates to α,β -Unsaturated Ketones

Carlos Arróniz,^[a] Alberto Gil-González,^[a] Vladislav Semak,^[a] Carmen Escolano,^{*[a]}
Joan Bosch,^[a] and Mercedes Amat^[a]

Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition Reactions



Cooperative Catalysis



Cooperative cascade catalysis Up to 85% yield
Up to 89% ee

Cooperation is the key: Cinchona alkaloid derived organocatalysts were combined with silver nitrate to achieve the first

asymmetric formal [3+2] cycloaddition reaction of isocyanoacetates to α,β -unsaturated ketones.

C. Arróniz, A. Gil-González,
V. Semak, C. Escolano,* J. Bosch,
M. Amat 1–7

Cooperative Catalysis for the First Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition Reaction of Isocyanoacetates to α,β -Unsaturated Ketones

Keywords: Silver / Organocatalysis / Ketones / Domino reactions / Asymmetric synthesis



CENTRE de
RÈCERCA i DESENVOLUPAMENT en
SÍNTESI ORGÀNICA per a la INDÚSTRIA
QUIMICO **FARMA**CÈUTICA

Prof. Joan Bosch
Prof. Mercedes Amat

Vladislav Semak
Alberto Gil
Sonia Abas
Laura Casals

Dr. Carlos Arróniz

Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ 2009-0702/BQU
AGAUR, Generalitat de Catalunya (2009-SGR-111)
Becas Ministerio Ciencia y Tecnologia y Facultat de Farmacia (Beca d'estiu)

GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN