



Doctoral Thesis

Kinetic Resolution of Cyclic Amines and Automated Synthesis of N-Heterocycles

Author(s):

Wanner, Benedikt

Publication Date:

2016

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010663362> →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH Nr. 23379

**Kinetic Resolution of Cyclic Amines and
Automated Synthesis of N-Heterocycles**

A Thesis Submitted to Attain the Degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Benedikt Wanner

Master of Science in Chemistry, ETH Zurich

Born on 16.06.1988

Citizen of Germany

Accepted on the Recommendation of

Prof. Dr. Jeffrey W. Bode, examiner

Prof. Dr. Peter Chen, co-examiner

2016

Abstract

N-Heterocycles are highly prevalent compounds featured in all areas of chemistry. In the development of new pharmaceuticals, these scaffolds are becoming more and more desirable. Of all small molecule drugs approved by the United States Food and Drug Administration, 59% contain at least one N-heterocyclic structure.

Their preparation still remains challenging. To address this issue the Bode group has developed technologies for the preparation of N-heterocycles and to obtain these in their enantiomeric forms. First, the Stannyl (**Sn**) **A**mine **P**rotocol (SnAP) allows rapid access, in one-pot, to saturated N-heterocycles. These products vary in ring size and are prepared from commercially accessible, stable SnAP reagents and a variety of structurally diverse aldehydes. Second, a kinetic resolution protocol was developed based on an achiral N-heterocyclic carbene and a chiral hydroxamic acid co-catalyst. This enables the separation of racemic mixture of secondary cyclic amines and can provide enantioenriched N-heterocycles with high selectivities (s up to 127). In this dissertation future developments of these two methods are discussed.

In Chapter 2, we disclose efforts towards identifying a new chiral hydroxamic acid co-catalyst to further enhance selectivities for the kinetic resolution. Furthermore, the effect of the substitution patterns of disubstituted piperidines in the kinetic resolution is also described, where practical selectivity factors (s up to 52) can be obtained (Chapter 3). Detailed experimental and computational studies of the kinetic resolution of various disubstituted piperidines uncovered an unexpected and pronounced conformational effect resulting in disparate reactivity and selectivity between the *cis*- and *trans*-substituted piperidine isomers. This work provides further support for the concerted 7-member transition state model for acyl transfer reagents and expands the substrate scope and functional group tolerance of the kinetic resolution of secondary amines.

Chapter 4 outlines the work conducted at the interface of chemistry, engineering and computer science to create and develop a fully automatic synthesizer for the generation of N-heterocycle compounds on the basis of novel polymer supported SnAP reagents. This enables non-specialized researchers to conduct “SnAP chemistry” without any drawbacks. The machine utilizes disposable cartridges containing the all reagents and requires no user involvement for the rapid access to *N*-unprotected N-heterocycles, in a fully automated fashion, with no exposure to toxic reagents. Initial tests of an assembled prototype are encouraging and future commercialization of this technology is planned.

Zusammenfassung

N-Heterocyclische Verbindungen sind weit verbreitet in allen Bereichen der Chemie. Für die Entwicklung neuer Arzneimittel gewinnen diese Strukturen vermehrt Bedeutung. Von allen von der „United States Food and Drug Administration“ zugelassenen Arzneistoffe mit geringem Molekulargewicht enthalten 59% mindestens eine N-heterocyclische Struktur.

Allerdings ist deren Herstellung nach wie vor eine Herausforderung. Die Bode Gruppe hat sich dieser Herausforderung angenommen und Technologien für die Synthese von N-Heterocyclen entwickelt und außerdem diese als reine Enantiomere zu erhalten. Das „Stannyl (Sn) Amine Protokoll“ (SNAP) erlaubt den schnellen Zugang zu gesättigte N-Heterocyclen. Die Produkte variieren in Ringgröße und können aus den kommerziell erhältlichen, stabilen SnAP Reagenzien und einer Vielzahl von strukturell unterschiedlichen Aldehyden in einem Schritt hergestellt werden. Außerdem wurde die kinetische Racematspaltung von Aminen entwickelt auf der Grundlage eines N-heterocyclischen Carbens und eines chiralen Hydroxamsäure Co-katalysators. Dadurch wird die Trennung von Razematen von sekundären cyclischen Aminen ermöglicht und liefert deren reine Enantiomere mit hohen Selektivitäten (s bis zu 127). In dieser Dissertation werden unter anderem weitere Entwicklungen dieser beiden Methoden diskutiert.

In Kapitel 2, legen wir Anstrengungen zur Identifizierung eines neuen chiralen Hydroxamsäure co-Katalysators dar um verbesserte Selektivitäten in der kinetische Racematspaltung zu erhalten. Darüber hinaus wurde der Effekt unterschiedlicher Substitutionsmuster von disubstituierten Piperidinen in der kinetischen Racematspaltung untersucht und wertvolle Selektivitäten (s bis zu 52) (Kapitel 3) wurden beobachtet. Detaillierte Experimente und Berechnungen der kinetischen Racematspaltung ergaben eine unerwartete und ausgeprägte Wirkung der unterschiedlichen Konformationen von *cis*- und *trans*-substituierten Piperidinen auf Reaktivität und Selektivität. Unsere Untersuchungen liefern weitere Belege für den konzertierten 7-gliedrigen Übergangszustand von Acyltransfer Reagenzien und erweitern die Bandbreite und Toleranz funktioneller Gruppen in der kinetischen Racematspaltung von sekundären Aminen.

Kapitel 4 beschreibt ein Projekt an der Schnittstelle von Chemie, Ingenieurwissenschaften und Informatik für die Entwicklung eines vollautomatisierten Synthesizers zur Herstellung von N-Heterozyklischen Verbindungen auf der Basis neuer immobilisierter SnAP Reagenzien. Dies ermöglicht nicht-spezialisierten Forschern "SnAP Chemie" ohne Schwierigkeiten durchzuführen. Der Automat nutzt Kartuschen, die alle Reagenzien enthalten, und erfordert keine menschliche Beteiligung um den schnellen Zugang zu N-ungeschützten N-Heterozyklen ohne Kontakt zu toxischen Reagenzien zu gewährleisten. Erste Tests mit einem Prototyp zeigen derart vielversprechende Ergebnisse, dass von einer Vermarktung dieser Technologie in naher Zukunft auszugehen ist.