ETH zürich

ETH Library

Direct Access to Unprotected Primary Amines via Iron Catalysis

Doctoral Thesis

Author(s):
Makai, Szabolcs

Publication date:
2022

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-b-000593964

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Funding acknowledgement:
- Catalytic synthesis of unprotected amines and heterocycles ()

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

DISS. ETH NO. 28681

Direct Access to Unprotected Primary Amines via Iron Catalysis

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

SZABOLCS MAKAI

M. Sc., Ludwig-Maximilians-Universität München
born on 18.07.1993
citizen of the Federal Republic of Germany

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Bill Morandi, examiner
Prof. Dr. Jeffrey W. Bode, co-examiner

2022

Abstract

Nitrogen-containing molecules, particularly amines, play crucial roles within the molecular sciences. Despite their significance throughout the scientific community, the synthesis of these target molecules is often hampered by the challenging installation of the amino group. The majority of synthetic strategies consisted of the use of pre-functionalised building blocks and tedious protecting-group manipulations. To increase synthetic simplicity and versatility, the use of abundant feedstock chemicals such as unsaturated hydrocarbons and sulfur compounds, and the installation of unprotected amino groups are highly desired. Moreover, the development of difunctionalisation reactions that install a useful functional group in the proximity of the amine would accelerate the transformation of simple building blocks into densely functionalised molecules, thus reducing synthetic steps and resources. Within this thesis, these concepts were followed and resulted in the discovery of novel amination reactions using benign iron-catalysts.

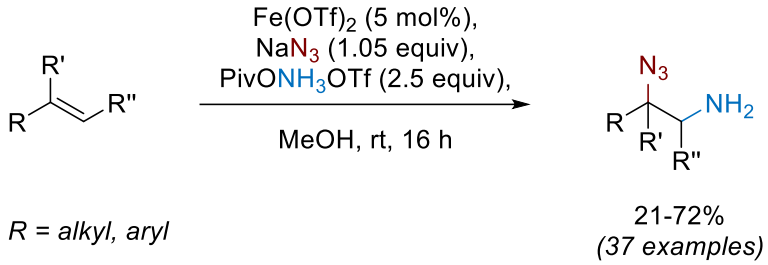

Figure I: An aminoazidation reaction of alkenes as an unsymmetrical diamination strategy.

First, an aminoazidation reaction was established which functioned as an unsymmetrical diamination strategy to access unprotected 2-azidoamines from alkenes in a single step.

Applying this methodology, a broad range of aliphatic alkenes and vinyl arenes were successfully converted with excellent regio- and chemoselectivity. Moreover, this reaction displayed immense functional group tolerance allowing for the specific transformation of highly complex alkenyl substrates, including a tripeptide. Simultaneously, it demonstrated high tolerance towards air and moisture and good scalability, making it a practical synthetic tool. Owing to the unprotected nature of the primary amino group, these synthesised azidoamines are ideally masked, unsymmetrical vicinal diamines which allowed for sequential functionalisation of both amino groups. This behaviour could be harnessed in the (formal) synthesis of three different bioactive compounds. Mechanistically, the stereoconvergent transformation of internal alkenes, as well as radical clock experiments and the results of a Hammett-plot support a radical pathway.

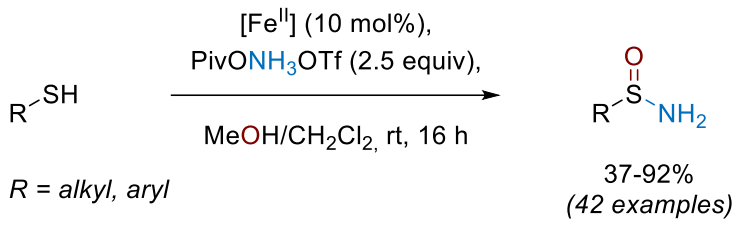

Figure II: An amino-oxygenation reaction of thiols to access unprotected, primary sulfinamides.

Furthermore, the same hydroxylamine-derived reagent was employed in an iron catalysed amino-oxygenation reaction of thiols to afford unprotected, primary sulfinamides. A dual role was played by the reagent as it acted both as aminating reagent and oxidant in this transformation. This enabled the facile conversion of several aliphatic and aromatic thiols, resulting in a broad substrate scope and good functional group tolerance. Further investigations led to a proposed mechanism which featured an uncommon sulfinimidate-ester. This intermediate would result from a reaction with methanol, thus identifying the solvent as the source for the incorporated oxygen.

Zusammenfassung

Stickstoffhaltige Moleküle, insbesondere Amine, spielen in den Molekularwissenschaften eine entscheidende Rolle. Trotz ihrer Bedeutung in der wissenschaftlichen Gemeinschaft wird die Synthese dieser Zielmoleküle häufig durch die schwierige Installation der Aminogruppe erschwert. Die meisten Synthesestrategien bestanden in der Verwendung von präfunktionalisierten Bausteinen und der von umständlichen Schutzgruppenmanipulationen. Um die Einfachheit und Vielseitigkeit der Synthese zu erhöhen, ist die Verwendung reichlich vorhandener chemischer Ausgangsstoffe wie ungesättigte Kohlenwasserstoffe und Schwefelverbindungen, sowie der Einbau ungeschützter Aminogruppen sehr wünschenswert. Darüber hinaus würde die Entwicklung von Difunktionalisierungsreaktionen, bei denen eine nützliche funktionelle Gruppe in der Umgebung des Amins installiert wird, die Umwandlung von einfachen Bausteinen in dicht funktionalisierte Moleküle beschleunigen und so Syntheseschritte reduzieren und Ressourcen schonen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden diese Konzepte beherzigt und führten zur Entdeckung neuartiger Aminierungsreaktionen unter Verwendung von umweltfreundlichen Eisenkatalysatoren.

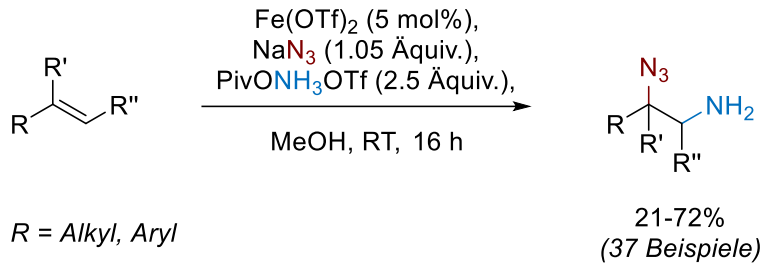

Abbildung I: Eine Aminoazidierungsreaktion von Alkenen als eine Strategie zur unsymmetrischen Diaminierung.

Zunächst wurde eine Aminoazidierungsreaktion etabliert, die als unsymmetrische Diaminationsstrategie fungierte um in einem einzigen Schritt ungeschützte 2-Azidoamine aus Alkenen zu gewinnen.

Mit dieser Methode konnte ein breites Spektrum aliphatischer Alkene und Vinylarene mit hervorragender Regio- und Chemoselektivität erfolgreich umgesetzt werden. Darüber hinaus zeigte diese Reaktion eine enorme Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und ermöglichte die spezifische Umwandlung hochkomplexer Alkenylsubstrate, einschliesslich eines Tripeptids. Gleichzeitig zeigte sie eine hohe Toleranz gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit und eine gute Skalierbarkeit, was sie zu einem praktischen Synthesewerkzeug macht. Aufgrund des ungeschützten Charakters der primären Aminogruppe sind diese synthetisierten Azidoamine ideal maskierte, unsymmetrische benachbarte Diamine, die eine sequentielle Funktionalisierung beider Aminogruppen erlauben. Dieses Verhalten konnte für die (formale)

Synthese von drei verschiedenen bioaktiven Verbindungen genutzt werden. Mechanistisch gesehen sprechen die stereokonvergente Umwandlung interner Alkene sowie Radikaluhr-Experimente und die Ergebnisse eines Hammett-Plots für einen radikalischen Reaktionsablaufs.

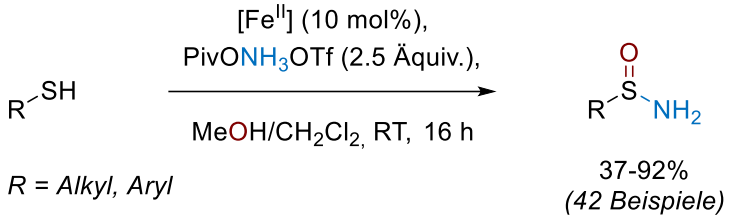

Abbildung II: Eine Amino-Oxygenierungsreaktion von Thiolen für den Zugang zu ungeschützen, primären Sulfinamiden.

Darüber hinaus wurde dasselbe Hydroxylamin-Reagenz in einer eisenkatalysierten Amino-Oxygenierungsreaktion von Thiolen eingesetzt, um ungeschützte, primäre Sulfinamide zu erhalten. Dieses vielseitige Reagenz spielte bei der Umwandlung eine doppelte Rolle und fungierte sowohl als Aminierungsreagenz als auch als Oxidationsmittel. Dies ermöglichte die einfache Umwandlung verschiedener aliphatischer und aromatischer Thiole, was zu einer breiten Substratpalette und einer guten Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen führte. Weitere Untersuchungen ergaben einen vorgeschlagenen Mechanismus, der einen ungewöhnlichen Sulfinimidat-Ester enthielt. Dieses Zwischenprodukt könnte aus einer Reaktion mit Methanol resultieren, wodurch das Lösungsmittel als Quelle für den eingebauten Sauerstoff identifiziert wurde.