

INVESTIGACIÓN
QUÍMICA



N. Rodríguez^{1,2,3}

R. Gómez Arrayás^{1,2,3}



J. C. Carretero^{1,2,3}

¹Dpto. de Química Orgánica. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Cantoblanco 28049 Madrid.

²Institute for Advanced Research in Chemical Sciences (IAChem). UAM.

³Center for Innovation in Advanced Chemistry (ORFEO-CINQA). UAM.

C-e: juancarlos.carretero@uam.es

Recibido: 23/07/2022

Aceptado: 26/07/2022

ORCID: 0000-0003-4822-5447

Funcionalización C–H catalizada por paladio de aminoácidos y derivados dirigida por el grupo 2-piridilsulfonilo

Nuria Rodríguez, Ramón Gómez Arrayás
y Juan Carlos Carretero 

Resumen: Los aminoácidos presentan una importancia crucial en múltiples ámbitos. En este artículo se describen diversas reacciones de funcionalización C–H catalizada por paladio en varias posiciones de la cadena carbonada. Concretamente se han desarrollado métodos robustos y selectivos de γ - y δ -arilación, así como γ - y ε -carbonilación con formación de γ -lactamas y benzazepinonas, respectivamente. Estos procedimientos se han extendido igualmente a pequeños péptidos. En todas las reacciones desarrolladas el grupo coordinante SO_2Py unido al nitrógeno del aminoácido desempeña un rol clave y puede eliminarse mediante métodos reductores suaves.

Palabras clave: Funcionalización C–H, paladio, aminoácidos, sulfonas, piridina.

Abstract: The amino acids are of crucial importance in many research areas. This article describes a variety of C–H functionalization reactions of amino acids catalyzed by Pd in diverse positions of the carbon chain. In particular, we have developed robust and selective procedures for the γ - and δ -arylation, as well as γ - and ε -carbonylation with formation of γ -lactams and benzazepinones, respectively. These methodologies have been also extended to small peptides. In all these C–H functionalization reactions the coordinating group SO_2Py plays a crucial role and can be eliminated in the final products under mild reductive conditions.

Keywords: C–H Functionalization, palladium, amino acids, sulfones, pyridine.

Introducción

Por definición el enlace C–H es omnipresente en los compuestos orgánicos, sea cual sea su naturaleza. No es de extrañar por tanto que la manipulación de este enlace de forma selectiva, como si se tratara de *un grupo funcional más*, sea una de las fronteras de la síntesis orgánica actual, denominada genéricamente como reacciones de activación o funcionalización C–H.^[1]

La estrategia más comúnmente utilizada consiste en el empleo de un grupo director coordinante que facilite conformationalmente la interacción del metal con un enlace C–H determinado con la resultante formación del metalociclo intermedio clave.^[2] En este contexto, el grupo picolinamida (COPy), inicialmente utilizado por Daugulis en 2005 en la reacción de γ -arilación de aminas catalizada por paladio^[3] (Figura 1A), ha sido ampliamente utilizado.

En 2009 nuestro grupo investigador introdujo un grupo director estructuralmente relacionado, el grupo 2-piridilsulfonilo (SO_2Py), en la reacción de alqueniación oxidativa

en C-2 de indoles catalizada por paladio^[4] (Figura 1B), posteriormente extendida en 2011 al caso de la *orto*-alqueniación de anilinas, bencilaminas y fenetilaminas^[5] (Figura 1C).

Estos resultados iniciales nos incitaron a explorar su potencial aplicación a reacciones de funcionalización selectiva C(sp³)–H, que constituye un reto más complejo que la funcionalización C(sp²)–H. Por su interés transversal en múltiples ámbitos nos centramos preferentemente en la funcionalización C–H en aminoácidos.

En este artículo se resumen los resultados obtenidos por nuestro grupo en este campo durante los últimos años, los cuales muestran el amplio potencial del grupo coordinante SO_2Py en reacciones de funcionalización C–H catalizadas por paladio, así como su carácter diferencial a nivel sintético y mecanístico respecto al grupo COPy. Concretamente, a continuación se describen diversos métodos altamente selectivos de funcionalización C–H en posiciones γ , δ , o ε de aminoácidos y pequeños péptidos, con especial atención a las reacciones de arilación y de carbonilación.

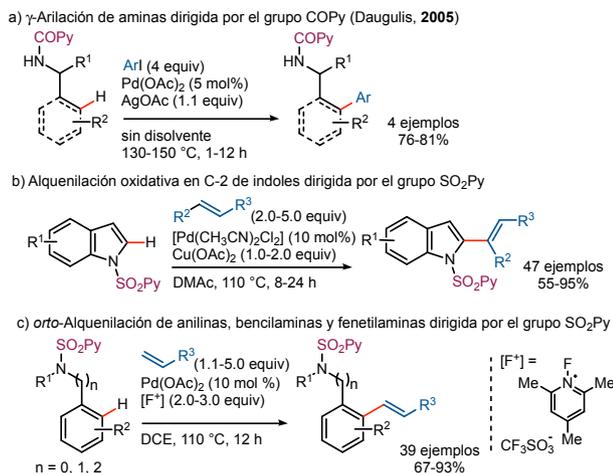


Figura 1. Precedentes de Daugulis y de nuestro laboratorio en reacciones de funcionalización C(sp²)-H dirigidas por el grupo COPy y SO₂Py.

Reacciones de funcionalización γ -C(sp³)-H en aminoácidos

Reacción de γ -arilación

En 2011 Chen y col. describieron la γ -arilación de aminoácidos conformacionalmente restringidos (ciclohexilaminoácidos) dirigida por el grupo COPy (Figura 2).^[6]

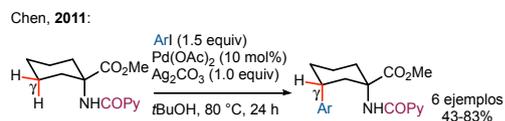


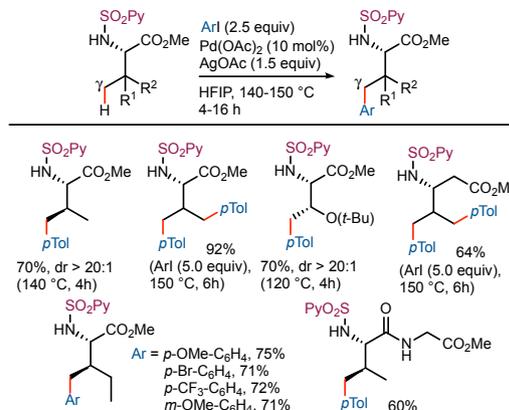
Figura 2. Precedente de Chen en la reacción de γ -arilación de aminoácidos dirigida por el grupo COPy.

En nuestro laboratorio abordamos el caso más general de la reacción de arilación de aminoácidos naturales acíclicos protegidos con el grupo SO₂Py en el átomo de nitrógeno.^[7] Como aminoácido modelo escogimos el éster metílico de la valina. Tras una amplia experimentación utilizando yodoarenos como agentes arilantes encontramos que en presencia de 10mol% de Pd(OAc)₂, AgOAc como oxidante terminal y hexafluoroisopropanol (HFIP) como disolvente era posible la arilación selectiva del metilo γ de la valina. En función de la cantidad del yodoareno y el tiempo de reacción fue posible controlar tanto la monoarilación como la diarilación de ambos metilos sin observarse racemización de la potencialmente lábil posición α .

Esta reacción se extendió satisfactoriamente a otros aminoácidos con metilos en posición γ , tales como la treonina, la isoleucina, los β -aminoácidos o el dipéptido valina-glicina (Figura 3A). En cuanto a la desprotección final del grupo director SO₂Py, a diferencia de otros tipos de sulfonamidas, la ruptura del enlace N-S se llevó a cabo fácilmente en condiciones reductoras por tratamiento con Zn.

En la exploración mecanística del proceso resultó de gran interés la reacción del sustrato modelo derivado de valina con una cantidad estequiométrica de Pd(OAc)₂ en ausencia del yodoareno. En esta reacción se aisló con un 80% de rendimiento el dímero **1** (Figura 3B), que muestra una estructura de paladacíclico de cinco miembros (enlace C γ -Pd) con la esperada coordinación del átomo de Pd a los nitrógenos sulfonamídico y piridínico. Este tipo de coordinación en torno al átomo de Pd en el paladaciclo clave de cinco miembros explicaría la falta de reactividad de otras sulfonamidas ensayadas (por ejemplo, N-Ts) o de aminoácidos carentes de un metilo en posición γ (por ejemplo alani-na). A su vez este paladaciclo intermedio ha sido utilizado posteriormente en nuestro laboratorio de forma sistemática como banco de pruebas en la exploración de la reactividad con otros electrófilos.

A) γ -Arlación de aminoácidos dirigida por el grupo SO₂Py



B) Síntesis y reactividad del dímero de Pd (**1**)

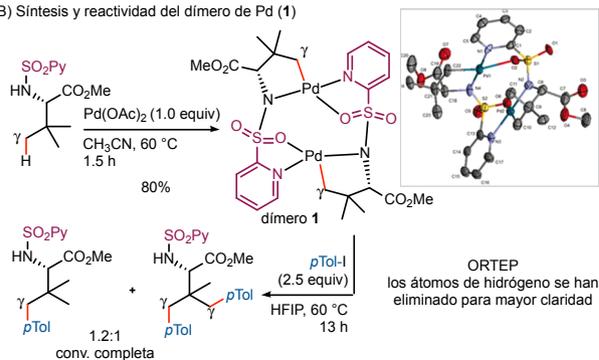


Figura 3. γ -Arlación de aminoácidos dirigida por el grupo SO₂Py.

Reacción de γ -carbonilación: formación de γ -lactamas

El estudio por RMN de la reacción del paladaciclo **1** con Mo(CO)₆ (o en atmósfera de CO) resultó ser de especial relevancia, pudiéndose aislar y caracterizar por RMN, IR y EM el paladaciclo monomérico intermedio **2**, con coordinación Pd-CO ($\nu = 2095$ cm⁻¹). Este complejo evoluciona espontáneamente a la correspondiente γ -lactama mediante inserción de la unidad de CO y eliminación reductora (Figura 4A).

análogo indólico del rucaparib (fármaco aprobado para el tratamiento del cáncer de ovario). Al igual que en las demás reacciones la unidad SO₂Py se desprotegió finalmente por tratamiento reductor (Zn, NH₄Cl) (Figura 6B).

El estudio DFT de los cursos potenciales de reacción reveló que mientras que la activación ε-C(sp²-H) es reversible y cinéticamente más favorable, el proceso γ-C(sp³-H) con formación final de una γ-lactama es el termodinámicamente favorecido.^[10] Este estudio computacional dio pie a buscar condiciones alternativas de reacción dirigidas al control termodinámico del proceso, especialmente aquellas que favorecieran la etapa de inserción CO en el paladacilo intermedio de cinco miembros. Concretamente la adición de AcOH y el uso de un disolvente muy polar (HFIP) permitió el acceso altamente selectivo a las correspondientes γ-lactamas (Figura 7).

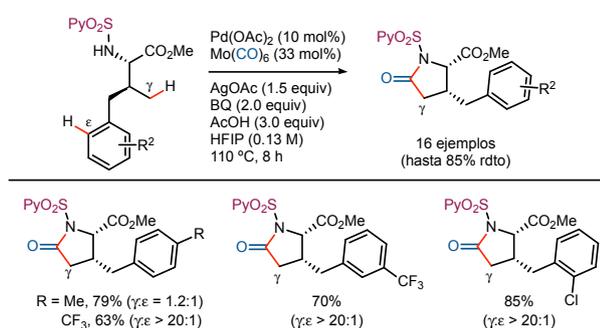


Figura 7. Control selectivo de la carbonilación en posición γ .

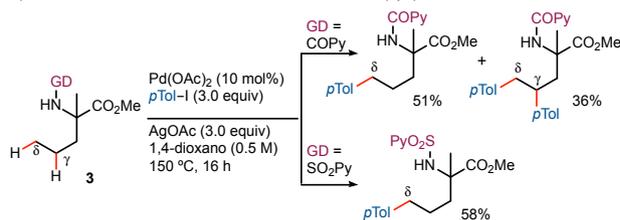
Reacciones de funcionalización δ -C(sp³)-H en aminoácidos

La activación δ -C(sp³)-H catalizada por paladio supone un reto muy superior a la correspondiente activación en posición γ , al implicar la participación de un paladacilo de seis miembros, cinéticamente mucho menos favorecido que el de cinco eslabones.^[11] Concretamente nos centramos inicialmente en la reacción de arilación en posición δ , en la que los únicos precedentes existentes utilizando COPy como grupo director requerían el empleo de sustratos cíclicos conformacionalmente restringidos o el bloqueo de la posición γ .^[12]

Efectivamente, utilizando como sustrato modelo el derivado de aminoácido acíclico **3**, con las posiciones γ -CH₂ y δ -CH₃ potencialmente accesibles, observamos que la reacción con *p*-Tol-I catalizada por Pd empleando COPy como grupo director condujo muy mayoritariamente al producto esperado de funcionalización en la posición γ -CH₂ (Figura 8A). Por el contrario, para nuestra gran satisfacción, el grupo SO₂Py presentó una quimioselectividad muy diferente, con completo control hacia la arilación en la posición terminal δ -CH₃.^[13]

En la Figura 8B se muestra el alcance estructural de esta reacción una vez optimizadas las condiciones de reacción. Se obtuvieron moderados o buenos rendimientos en producto

A) Evaluación del GD en la arilación del enlace δ -C(sp³)-H



B) Arilación δ -C(sp³)-H en aminas y aminoácidos dirigida por el grupo SO₂Py

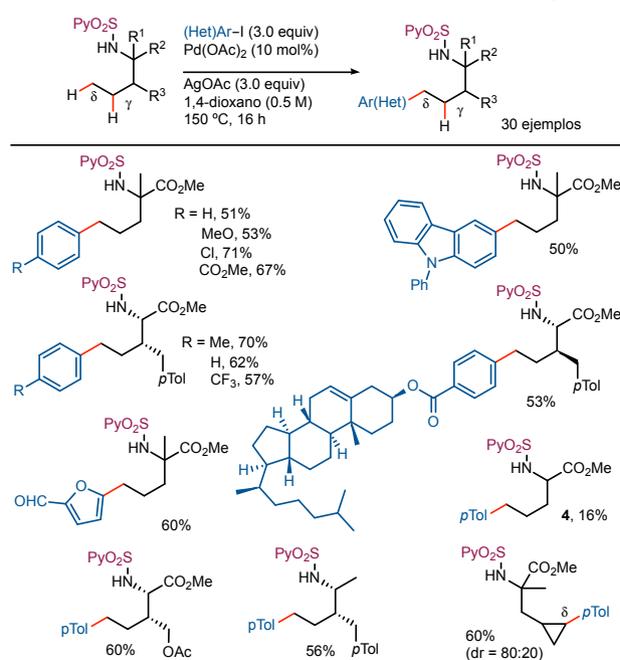


Figura 8. Reacción de δ -arilación de aminoácidos y derivados de aminas.

puro δ -arilado (50-71%) en todos los casos salvo para el derivado de aminoácido **4** (16%) que no presenta ni sustitución en posición α ni β .

Los cálculos DFT del curso de la reacción proporcionaron una información muy relevante en cuanto al comportamiento tan dispar entre los grupos coordinantes COPy y SO₂Py. Así, el paladacilo intermedio COPy de seis miembros resultó ser termodinámicamente bastante menos estable que el paladacilo SO₂Py, fruto de la mayor planaridad del primero debida a la coordinación del Pd con el nitrógeno amidico sp² (a diferencia del nitrógeno sulfonamídico sp³). Este factor estructural proporciona al paladacilo SO₂Py una conformación claramente de tipo silla, más estable y con menor distorsión de la planaridad en torno al átomo de Pd, lo que determina finalmente que en este caso el proceso de δ -paladación sea más favorable e irreversible (Figura 9).

Es importante destacar que este comportamiento tan distinto entre ambos grupos directores no es específico de la reacción de arilación, sino que es extensible a otros procesos actualmente en curso en nuestro laboratorio tales como las reacciones de δ -acetoxilación y la alquenilación remota intramolecular de péptidos.

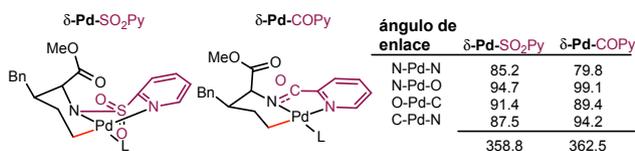


Figura 9. Estructura y ángulos de enlace de los paladacidos $\delta\text{-Pd-SO}_2\text{Py}$ y $\delta\text{-Pd-COPy}$.

Conclusiones

En resumen, el grupo *N*-2-piridilsulfonilo, fácilmente instalable y eliminable, constituye una eficaz herramienta para la funcionalización C-H catalizada por paladio de aminoácidos y derivados de amins. Entre las reacciones hasta ahora desarrolladas, no factibles con otros grupos directores relacionados, cabe destacar los procesos selectivos de γ - y δ -arilación, así como la γ - y ε -carbonilación con formación de γ -lactamas y benzazepinonas, respectivamente. El carácter robusto de los procedimientos desarrollados ha permitido su extensión a otros sustratos nitrogenados, incluida la funcionalización C-H en pequeños péptidos.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento al MICINN/FEDER por su continuada financiación al grupo (Proyectos CTQ2012-35790, CTQ2015-66954-P y PGC2018-098660-B-I00).

Bibliografía

- [1] T. Rogge, N. Kaplaneris, N. Chatani, J. Kim, S. Chang, B. Punji, L. L. Schafer, D. G. Musaev, J. Wencel-Delord, C. A. Roberts, R. Sarpong, Z. E. Wilson, M. A. Brimble, M. J. Johansson, L. Ackermann, *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 43.
- [2] Reseñas seleccionadas: a) C. Sambigioglio, D. Schönbauer, R. Blicke, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603-6743; b) P. Gan-

- deepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199-222; c) G. Meng, N. Y. S. Lam, E. L. Lucas, T. G. Saint-Denis, P. Verma, N. Chekshin, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10571-10591.
- [3] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154-13155.
- [4] a) A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 6511-6515. Ver también: b) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 9676-9685.
- [5] A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 10927-10931.
- [6] G. He, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192-5196.
- [7] N. Rodríguez, J. A. Romero-Revilla, M. A. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 175-179.
- [8] E. Hernando, J. Villalva, A. M. Martínez, I. Alonso, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6868-6882.
- [9] M. Martínez-Mingo, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4345-4349.
- [10] M. Martínez Mingo, I. Alonso, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 1590-1601.
- [11] a) J. Das, S. Guin, D. Maiti, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10887-10909; b) Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 841-852; M. Martínez Mingo, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4914-4946; c) S. Sen, J. Das, D. Maiti, *Tetrahedron Chem* **2022**, *1*, 100005.
- [12] a) S. Guin, P. Dolui, X. Zhang, S. Paul, V. K. Singh, S. Pradhan, H. B. Chandrashekar, S. S. Anjana, R. S. Paton, D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5633-5638; b) H. Lin, X. Pan, A. L. Barsamian, T. M. Kamenecka, T. D. Bannister, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4887-4891; c) Y.-Q. Chen, Z. Wang, Y. Wu, S. R. Wisniewski, J. X. Qiao, W.R. Ewing, M. D. Eastgate, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17884-17894; d) W. Cui, S. Chen, J.-Q. Wu, X. Zhao, W. Hu, H. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4288-4291; e) S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124-2127; f) G. He, Y. Zhao, S. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3-6; g) E. T. Nadres, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7-10.
- [13] M. Martínez Mingo, A. Garcia-Viada, I. Alonso, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5310-5317.