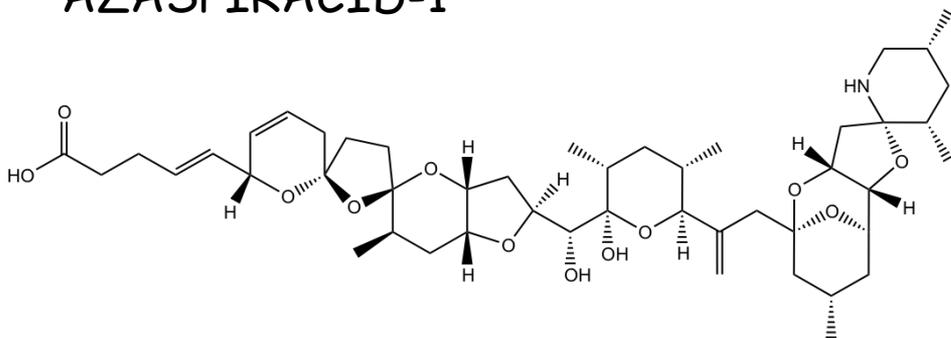


# CLICK CHEMISTRY

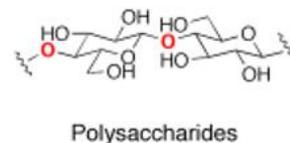
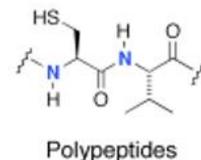
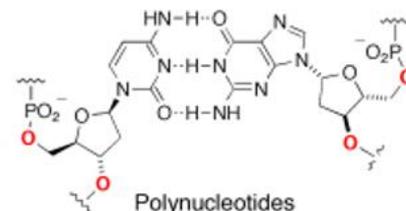


## Secondary metabolite AZASPIRACID-1



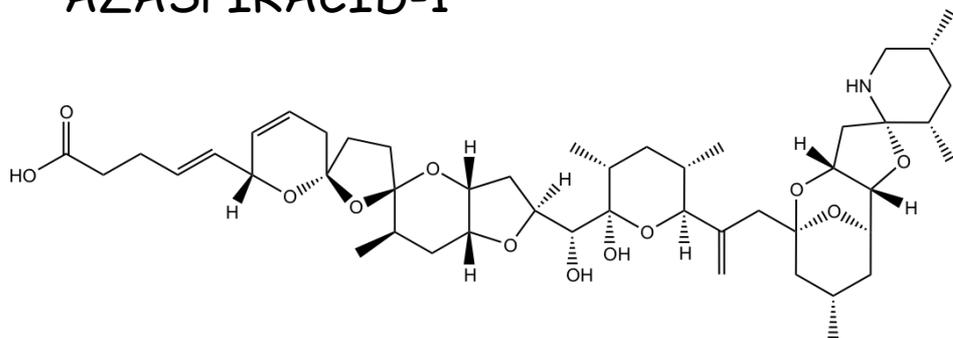
Contaminante di COZZE e mitili dà sintomi gastrointestinali di intossicazione

Importanza dei legami carbonio-eteroatomo



Consider how nature synthesizes her most important molecules, the *primary metabolites*. While the aforementioned secondary metabolites have extensive networks of contiguous carbon-carbon bonds, and have claimed the lion's share of synthetic organic chemists' attention, it is reversible condensation processes involving carbon-heteroatom connections that are used to assemble polynucleotides, polypeptides, and polysaccharides—the three families of macromolecules that are central to life processes. By embracing the strategy of making large oligomers from small building blocks,

## Secondary metabolite AZASPIRACID-1



Contaminante di COZZE e mitili dà sintomi gastrointestinali di intossicazione

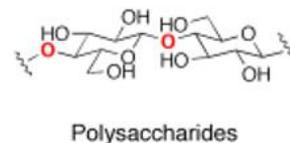
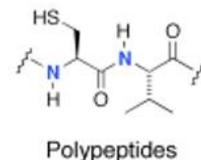
**Synthetic methods for drug discovery:**

**All search must be made for molecules that are easy to make**

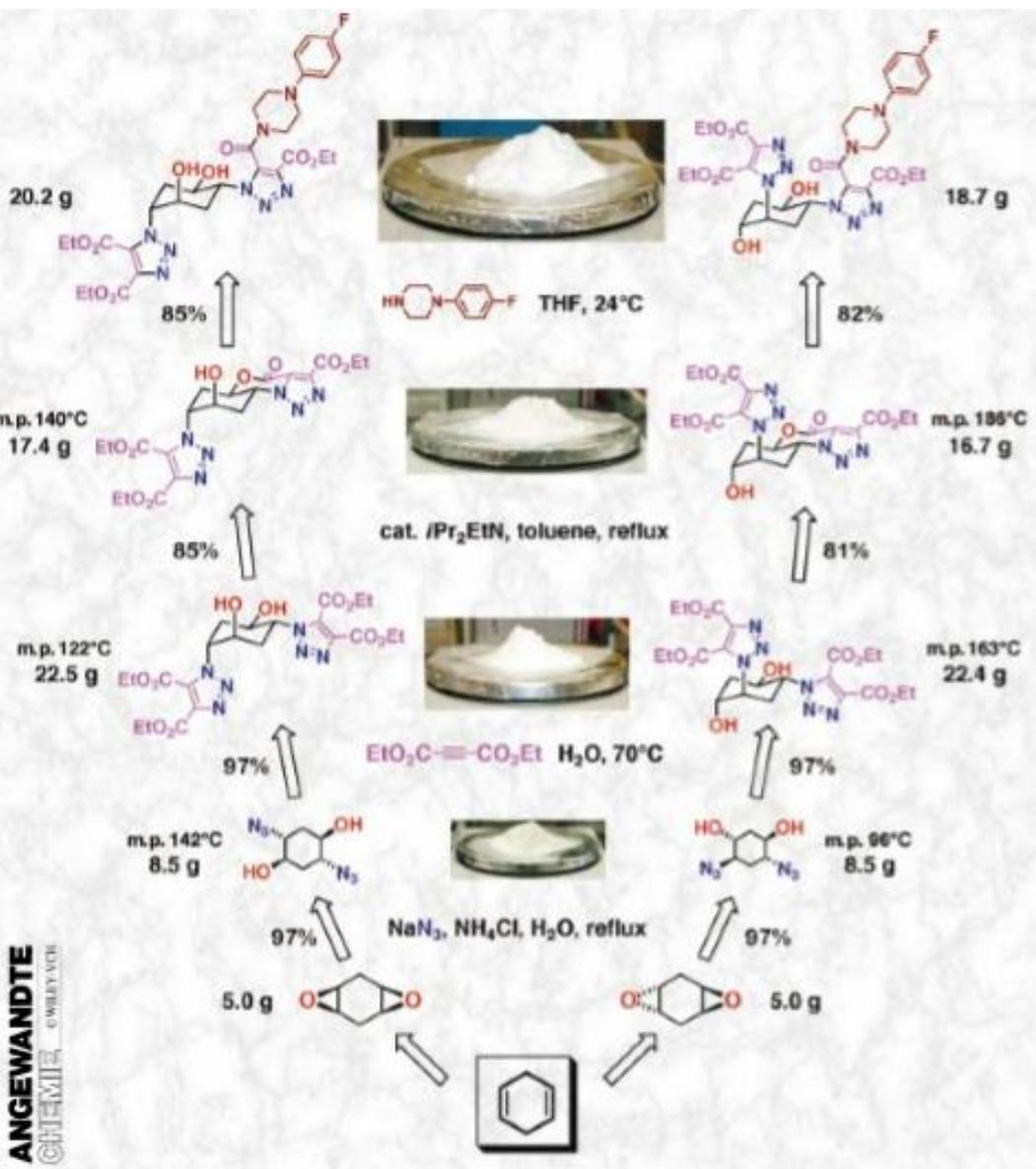
**FUNCTION vs. STRUCTURE**

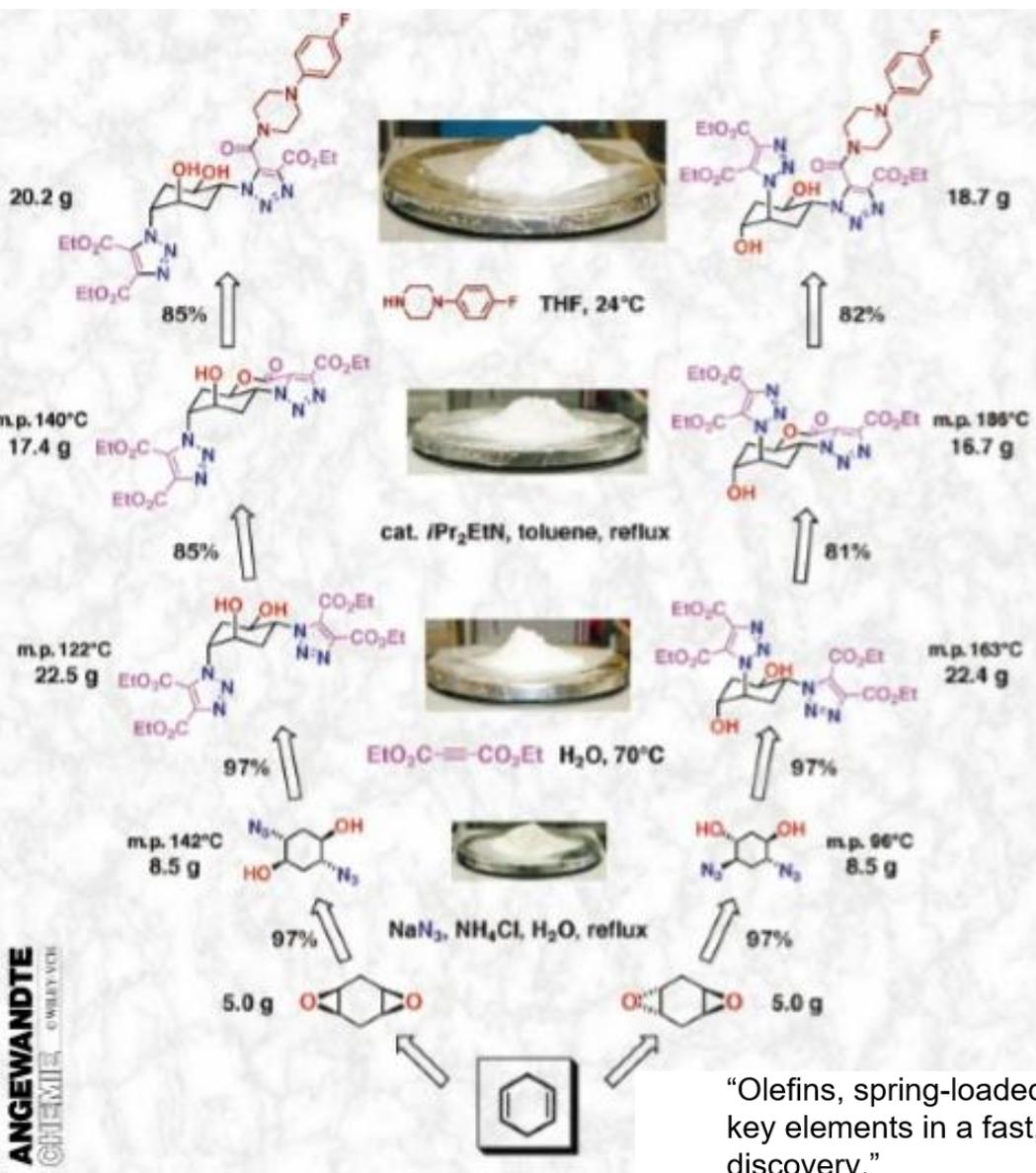
ACIE 2001, 40, 2004

Importanza dei legami carbonio-eteroatomo



Consider how nature synthesizes her most important molecules, the *primary metabolites*. While the aforementioned secondary metabolites have extensive networks of contiguous carbon-carbon bonds, and have claimed the lion's share of synthetic organic chemists' attention, it is reversible condensation processes involving carbon-heteroatom connections that are used to assemble polynucleotides, polypeptides, and polysaccharides—the three families of macromolecules that are central to life processes. By embracing the strategy of making large oligomers from small building blocks,





- cycloadditions of unsaturated species, especially 1,3-dipolar cycloaddition reactions, but also the Diels–Alder family of transformations;
- nucleophilic substitution chemistry, particularly ring-opening reactions of strained heterocyclic electrophiles such as epoxides, aziridines, aziridinium ions, and episulfonium ions;
- carbonyl chemistry of the “non-aldol” type, such as formation of ureas, thioureas, aromatic heterocycles, oxime ethers, hydrazones, and amides; and
- additions to carbon–carbon multiple bonds, especially oxidative cases such as epoxidation, dihydroxylation, aziridination, and sulfenyl halide addition, but also Michael additions of Nu–H reactants.

“Olefins, spring-loaded electrophiles, and heteroatom connections are key elements in a fast, modular, process-driven approach to molecular discovery.”

Kolb, H. C.; M. G. Finn, K. Barry Sharpless *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021.

ACIE 2001, 40, 2004

“the way organic synthesis is done has pervasive effects on the entire process of drug discovery, development, and manufacture.”

# Click Chemistry

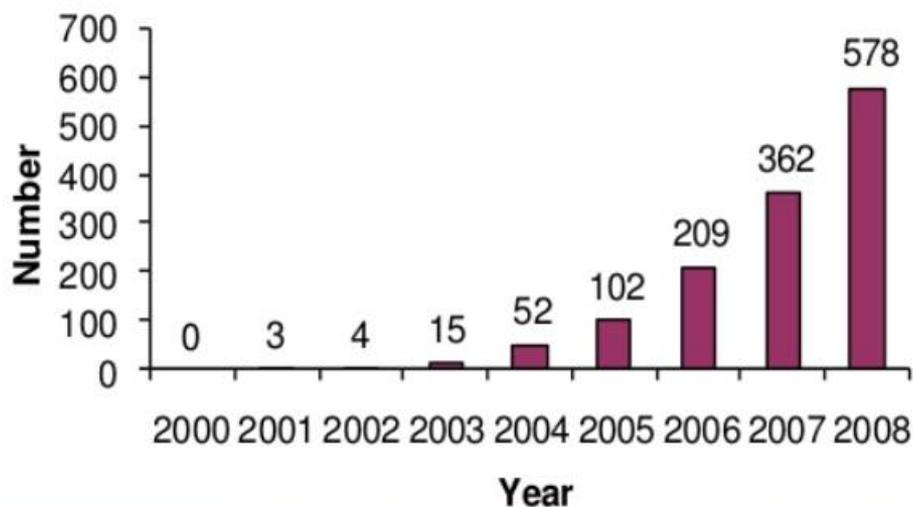
"...powerful, highly reliable, and selective reactions for the rapid synthesis of useful new compounds and combinatorial libraries through heteroatom links (C-X-C), ..."

**Criteria:** the reaction must be modular, wide in scope, give very high yields, generate only inoffensive byproducts ..., and be stereospecific

**Process Characteristics:** simple reaction conditions, readily available starting materials and reagents the use of non solvent or a solvent that is benign and simple product isolation

# Impatto della Click chemistry

Numero di articoli scientifici sulla «click chemistry» suddivisi per anno di pubblicazione



Aree di impatto:

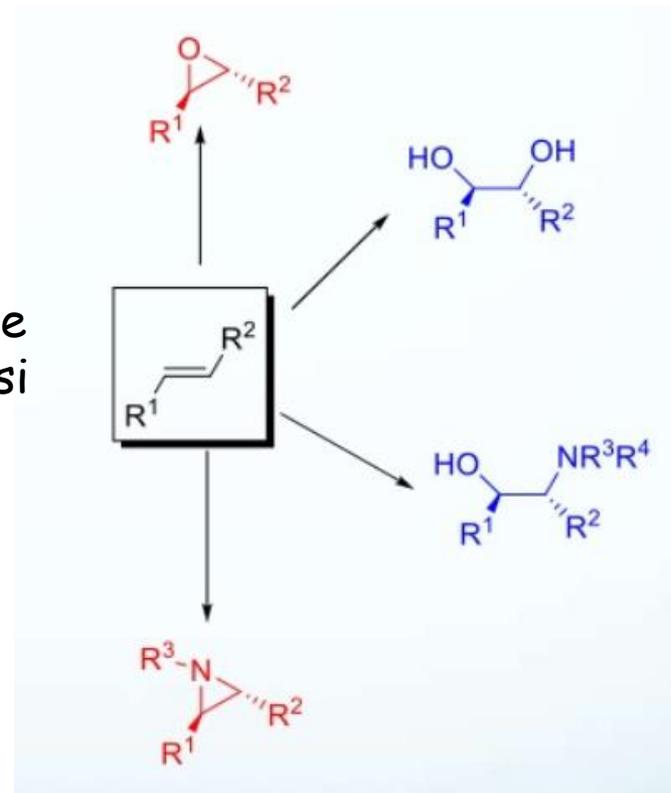
1. Bioconiugazione
2. Scienza dei materiali
3. Drug discovery

# Addizione sulle olefine

Le olefine sono degli ottimi reagenti in quanto ampiamente disponibili (soprattutto dal petrolio)

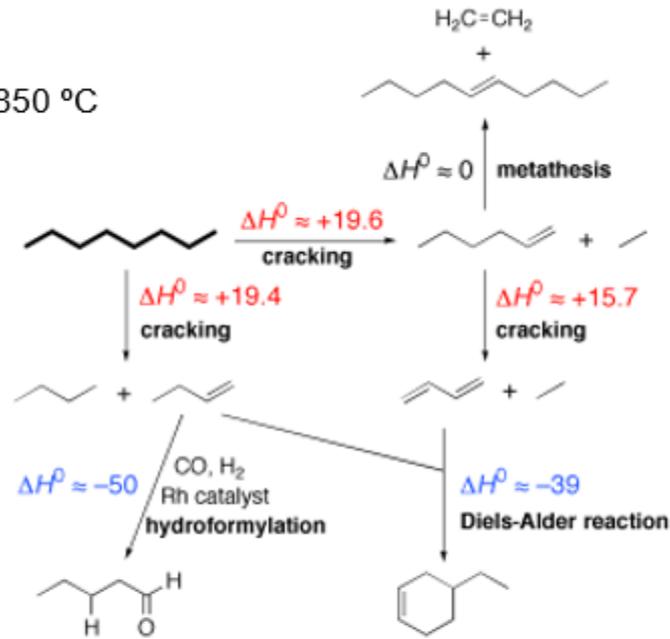
Tramite addizione ossidativa di eteroatomi alle olefine si possono ottenere dei «moduli» cioè dei composti con diversi gruppi funzionali, ognuno con una propria reattività, ad es.:

- Epossidi
- Aziridine
- Dioli
- Idrossilamine vicinali



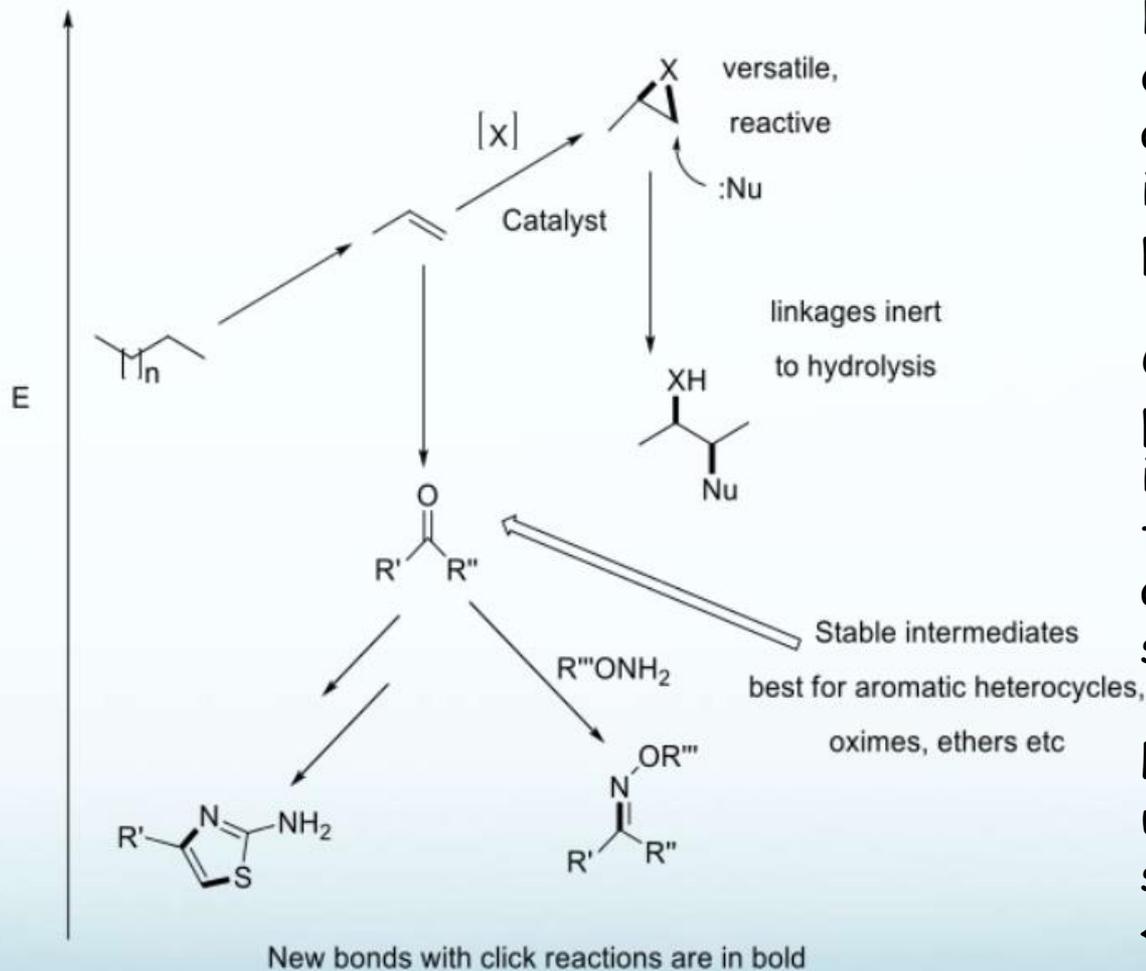
# Produzione di olefine

Il craking viene condotto a 850 °C



“olefins are the most attractive starting materials available to the synthetic chemist, readily accessible in large quantities and in many varieties, especially if one includes the naturally abundant terpenes.”

# Energie relative dei componenti della «click chemistry»



Dalle olefine si possono ottenere eterocicli a tre atomi (epossidi, aziridine) i quali sono particolarmente reattivi.

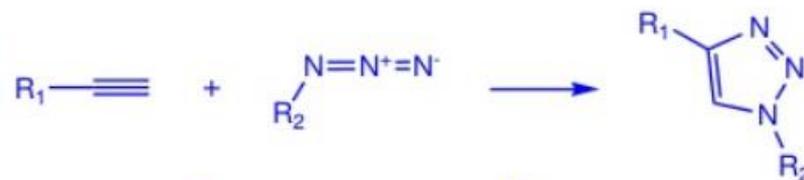
Oppure dalle olefine si possono ottenere altri intermedi che portano alla formazione di eterocicli aromatici, estremamente stabili

Le reazioni che seguono una diminuzione di energia saranno favorite, come le «click»

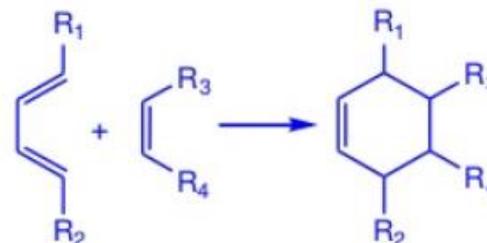
# CLASSI di CLICK reactions

## CYCLO ADDITION REACTIONS

Azide- Alkyne  
cycloaddition

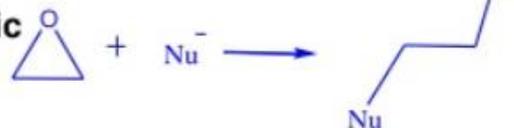


Diels-Alder reaction



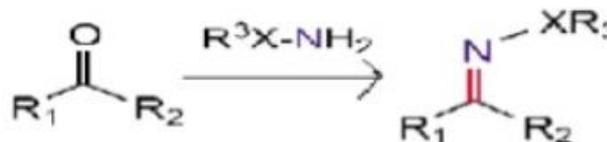
## NUCLEOPHILIC OPENING OF HIGHLY STRAINED RINGS

(like epoxides, aziridines cyclic sulphonates etc)



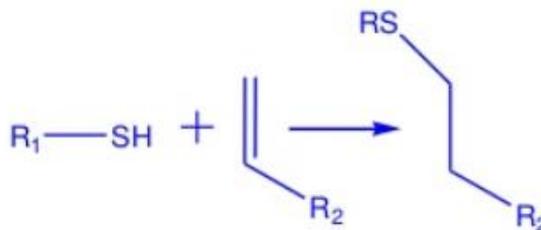
## Non-Aldol type Carbonyl Chemistry

(like the formation of oxime ethers, hydrazones and aromatic heterocycles)



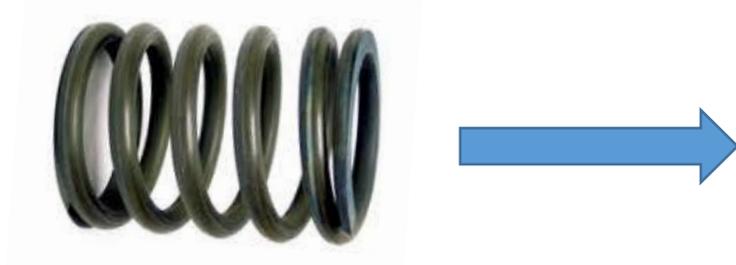
## ADDITION REACTIONS OF ALKENES AND ALKYNES

(di hydroxylation of alkynes, Thiol-ene reaction, Michael addition etc)



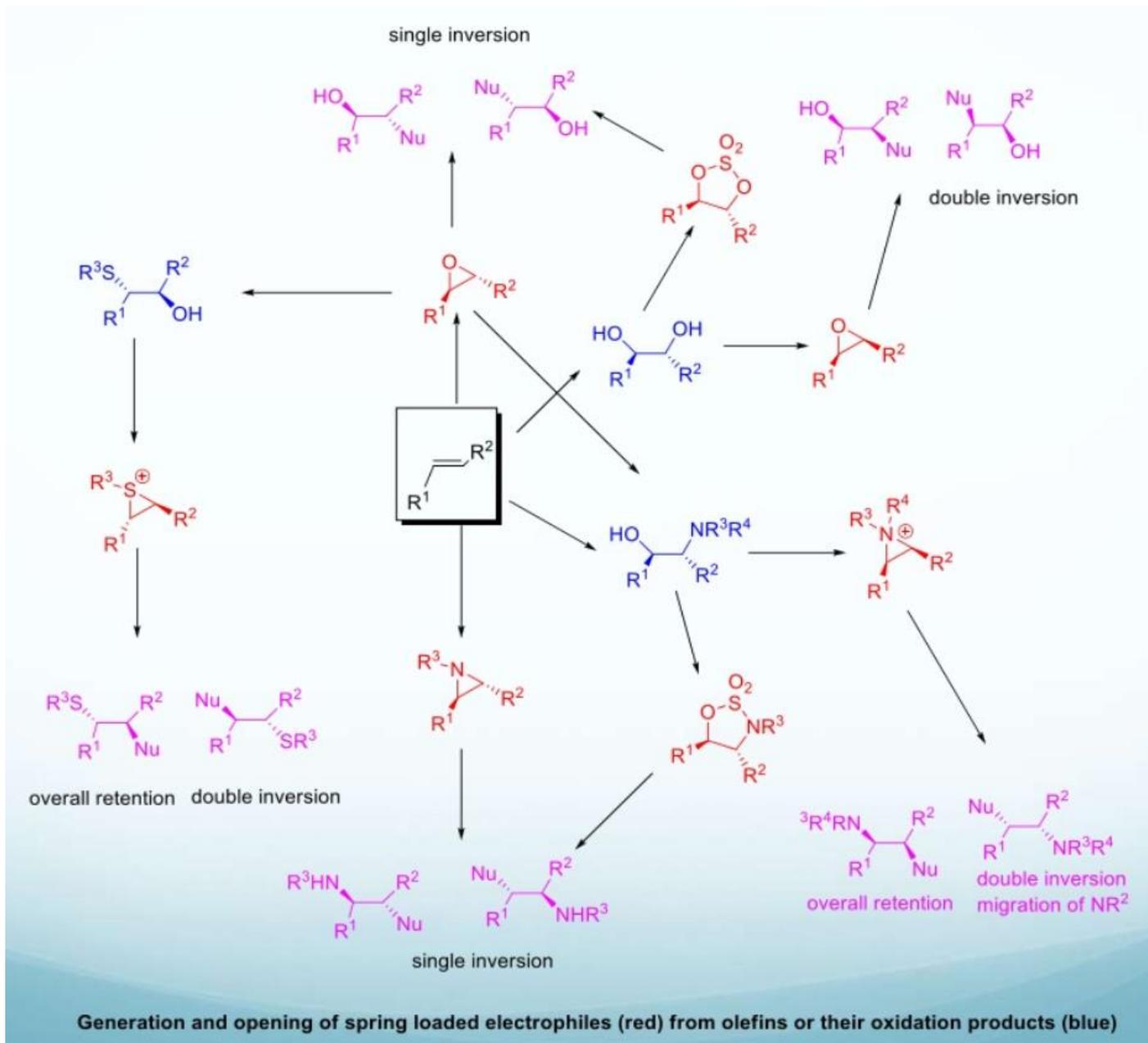
## Apertura di cicli a tre atomi da parte di nucleofili

Questo è un tipo di reazione esotermica per cui si rilascia l'energia dovuta alla costrizione geometrica dell'anello, che può essere considerato come una molla «schiacciata» pronta a scattare ed aprirsi.

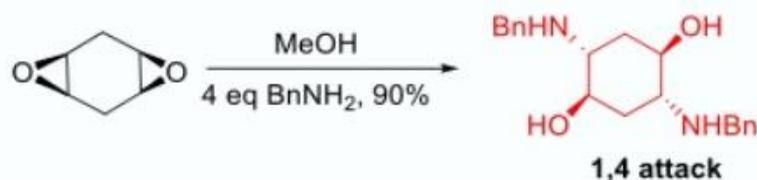


Le aperture di epossidi ed aziridine tramite reazione  $S_N2$  sono:

- Affidabili
- Stereospecifiche
- Regioselettive (per la maggior parte)
- Quantitative

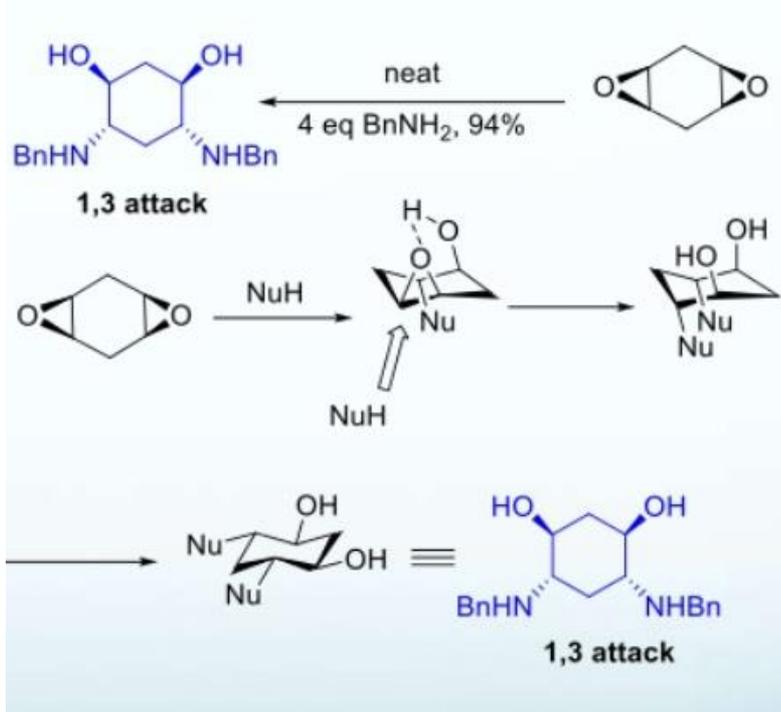


# Reazioni «click» sugli epossidi - esempio particolare



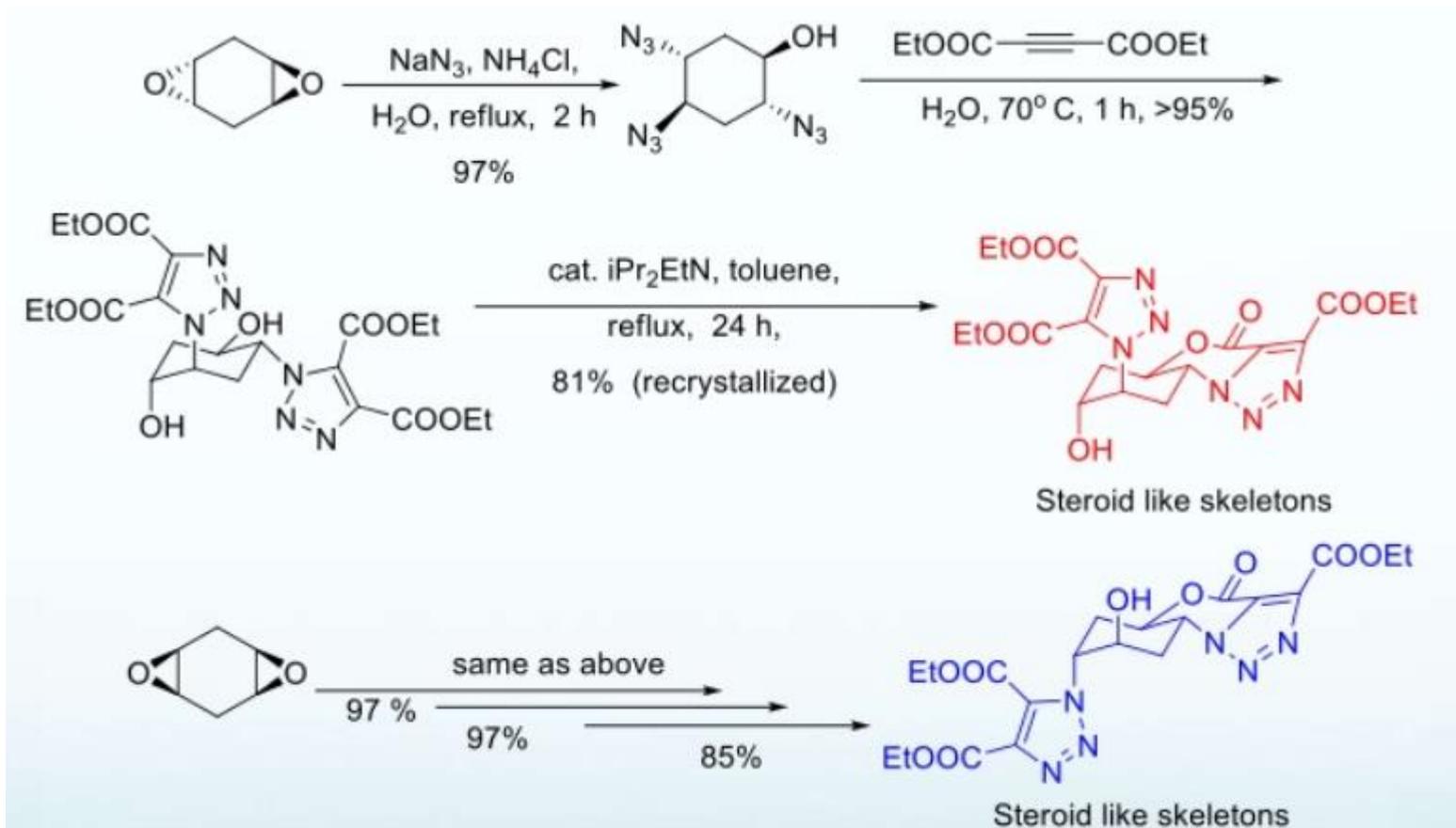
La stessa reazione può avvenire in 1,3 o 1,4 a seconda delle condizioni. La selettività 1,3 si ottiene senza solvente perché passa attraverso una interazione 1,3- diassiale (normalmente sfavorita) che in questo caso è favorita da un legame idrogeno intramolecolare.

Se usiamo però un solvente polare in grado di competere con il legame a idrogeno, l'effetto è notevolmente diminuito

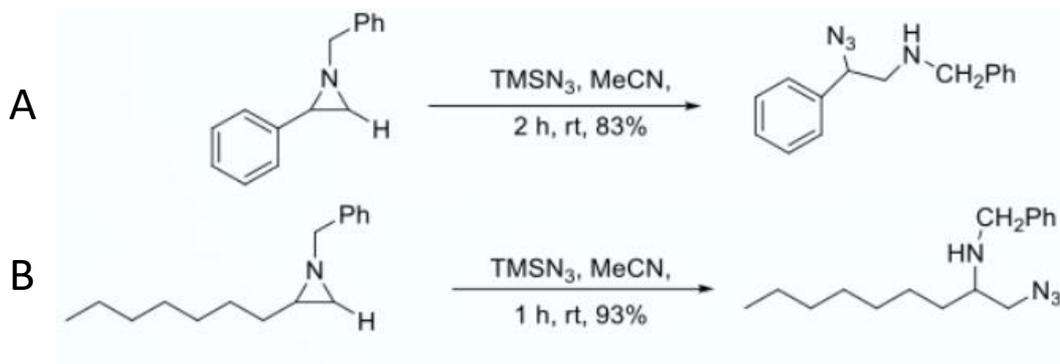


# Click chemistry nella sintesi di bioattivi

Tramite 1) apertura di epossidi e 2) reazione click tra azidi e alchini, è possibile ottenere dei composti policiclici che hanno uno scheletro «simile» agli steroidi e quindi idealmente possono fungere da alternative agli steroidi come composti bioattivi.

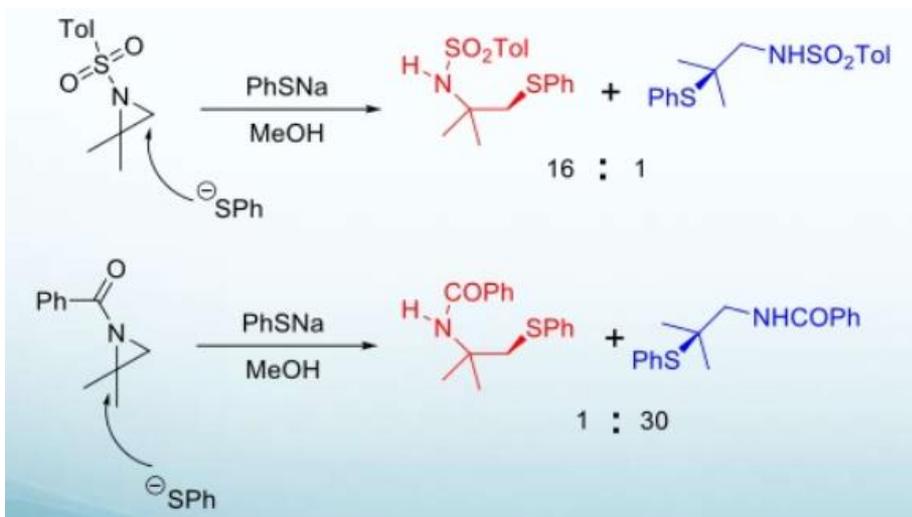


## Reazioni «click» sulle aziridine - esempi



Le reazioni regioselettive di apertura di aziridine sono principalmente controllate dal substrato.

Nell'esempio qui sopra l'azide preferisce attaccare un carbonio terziario (A) o secondario (B) a seconda dei sostituenti dell'aziridina.



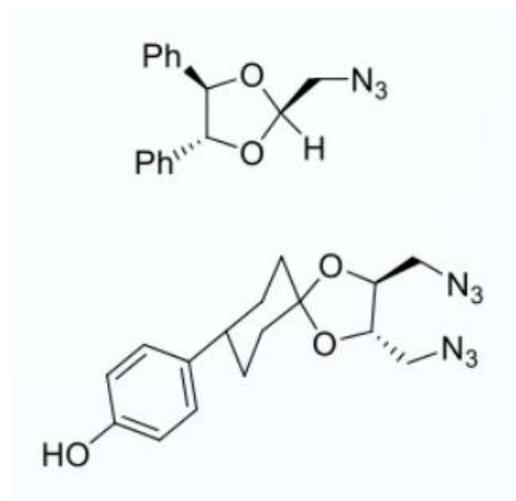
Nell'esempio qui a sinistra il sostituito sull'N influenza la regioselettività dell'apertura d'anello dell'aziridina.

## Gruppi protettivi «ripensati» nella «click»

Acetali, chetali, e i loro analoghi azotati (nonché le azidi) sono stati a lungo considerati solo dei «gruppi protettivi» di carbonili e ammine.

In realtà si possono anche considerare eterocicli (o semplicemente reattivi nel caso delle azidi) con un grande potenziale nella chimica farmaceutica.

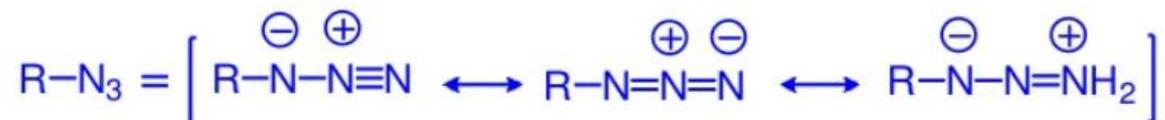
In questo caso quindi essi diventano dei «reattivi» per la «click» chemistry in condizioni di reazione appropriate.



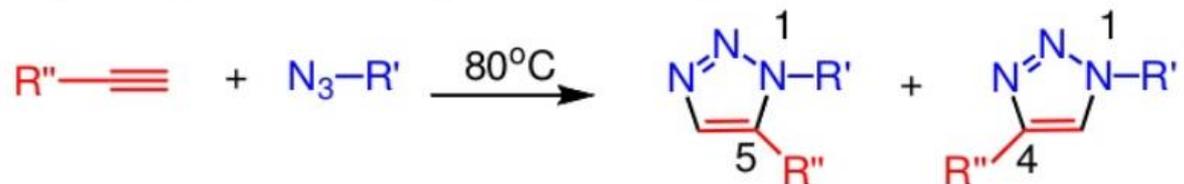
# Storia delle cicloaddizioni tra alchini e azidi

Agli inizi del 1900 la cicloaddizione di un azide e acetilene fu riportata da Dimroth.

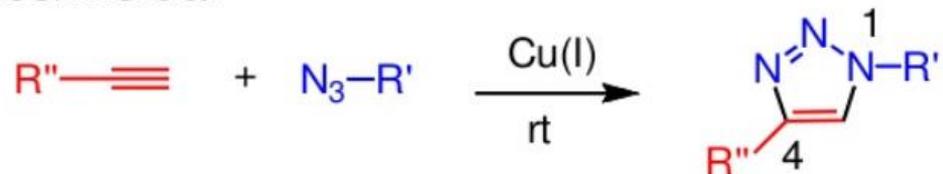
1933- Dipolar nature of azide first recognized by Linus Pauling



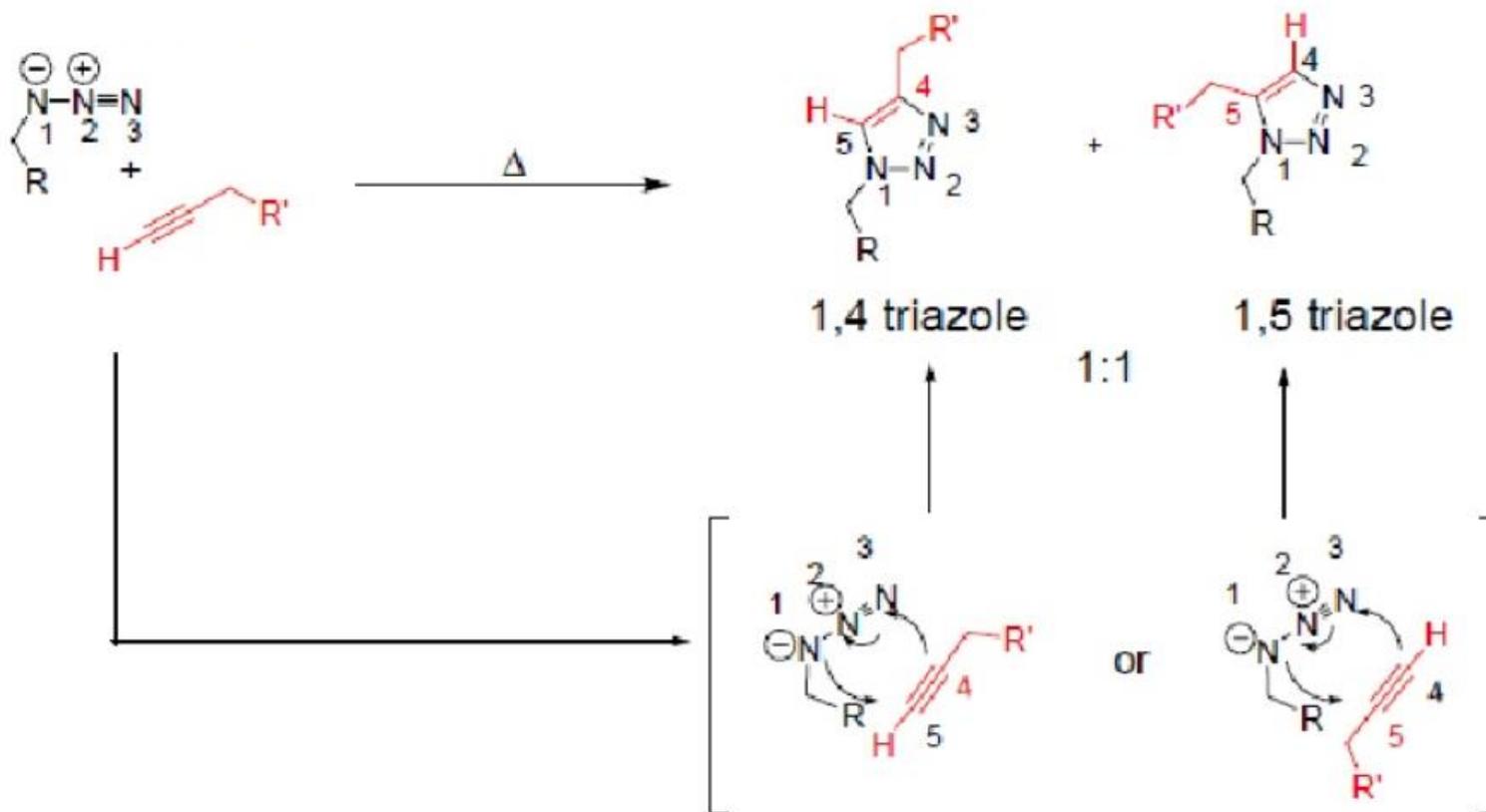
1960- Mechanism of 1,3-dipolar cycloaddition of azides and alkynes pioneered by Rolf Huisgen



2001- Copper catalyzed 1,3-Dipolar cycloaddition by Sharpless/Meldal



A seconda di come si orienta l'alchino avvicinandosi all'azide, si possono ottenere triazoli sostituiti in 1,4 o 1,5.

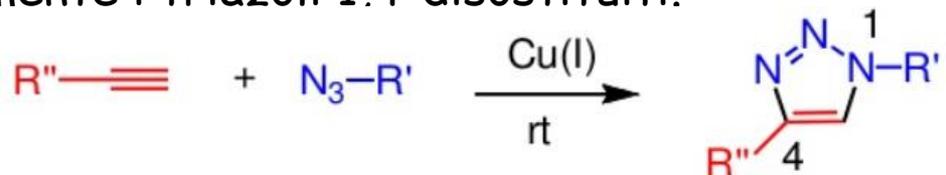


Huisgen, R. 1984. 1,3-dipolar cycloaddition- Introduction, survey, mechanism. In: Padwa, A.; ed. 1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry (Vol. 1). Wiley. P. 1-176.

# Cicloaddizione tra azidi e alchini catalizzata dal rame (I)

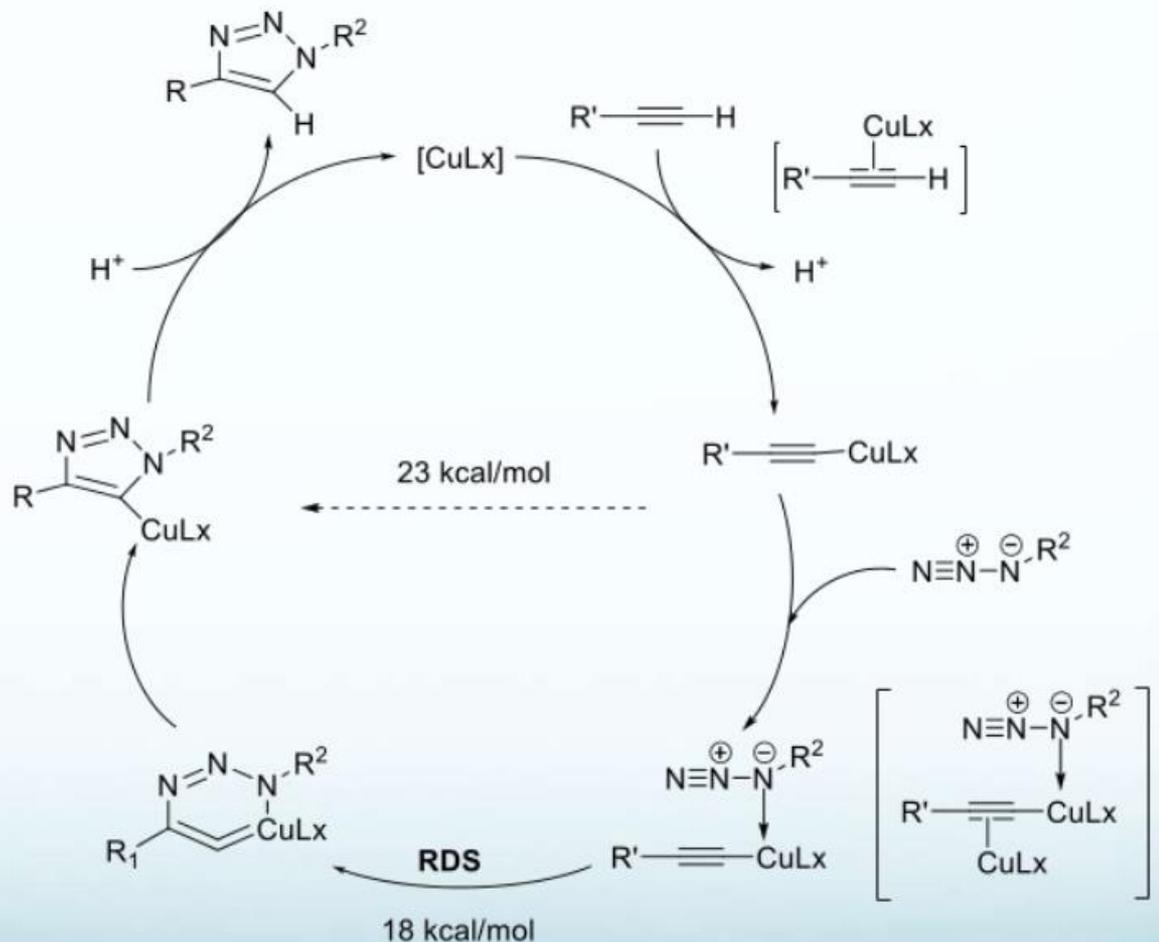
## CuAAC

La reazione è stata scoperta contemporaneamente da Sharpless e Meldal e utilizza un catalizzatore di Cu(I) a temperatura ambiente per dare esclusivamente i triazoli 1,4-disostituiti.



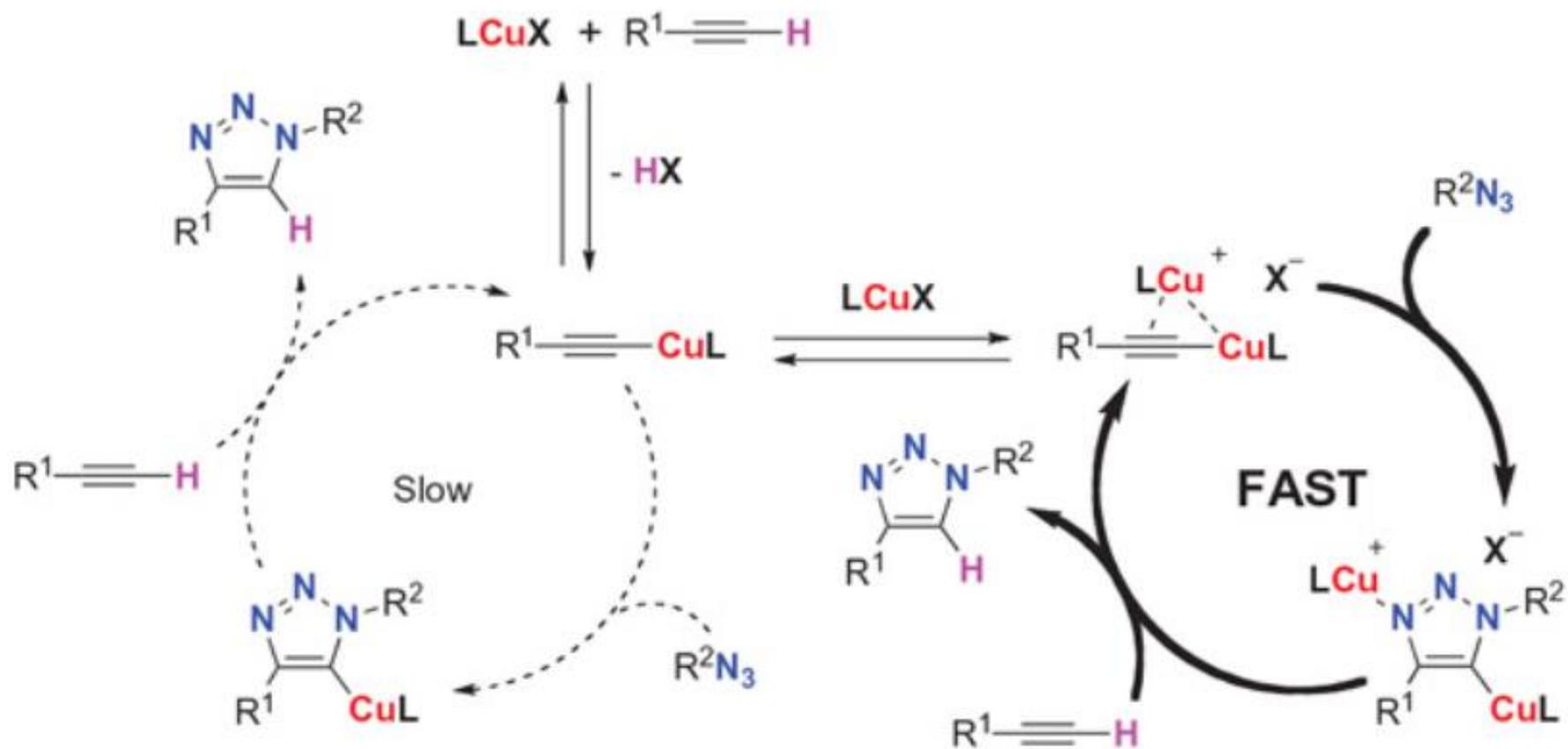
- Regioselettiva (non si ottiene il triazolo 1,5-disostituito)
- Chemoselettiva (tollera molti altri gruppi funzionali che non danno interferenza)
- Viene considerata la reazione «click» «perfetta» in quanto avviene con altissime rese in una varietà di condizioni.
- Richiede un alchino terminale (R-C≡CH)
- È termodinamicamente e cineticamente favorita
- Il prodotto (triazolo) è aromatico e molto stabile

# CuAAC - ciclo catalitico



Himo, F. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210-216.  
 Ahlquist, M., Fokin, V.V. *Organometallics* **2007**, 26, 4389-4391

## CuAAC - ciclo catalitico



Both the mono- and bis-copper pathways are active in the CuAAC reaction, but the latter is kinetically favoured ©

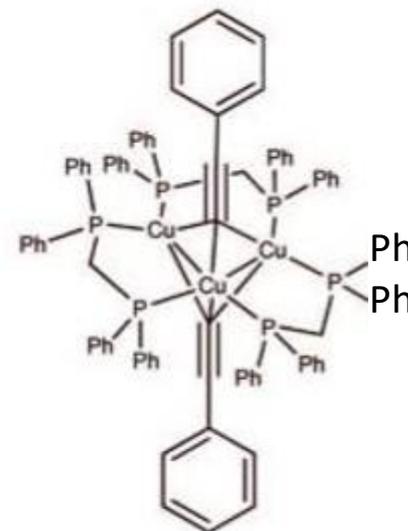
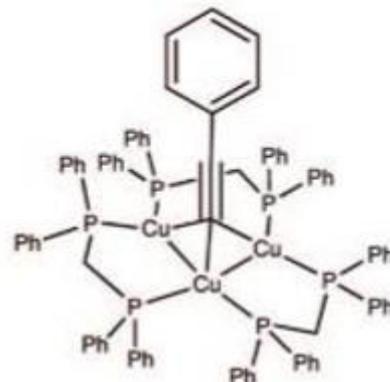
<http://www.rsc.org/chemistryworld/2015/06/copper-click-chemistry-mechanism-unravelling>

## Geometria dei complessi Cu(I)-alchini

Studi iniziali suggerivano coordinazione di  $\text{Cu}^+$  all'alchino, abbassando il  $\text{pK}_a$  dell'alchino stesso, e favorendo la formazione di



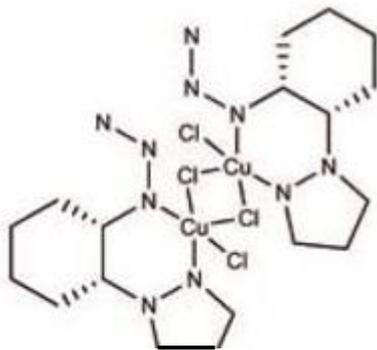
Tuttavia, analizzando oltre 30 strutture a raggi X di cristalli di complessi tra alchini e  $\text{Cu(I)}$ , si è visto che in oltre il 90% dei casi l'alchino si coordina a **3 atomi di Cu**, e il secondo tipo di complesso più comune coinvolgeva **2 atomi di Cu**, in ogni caso con angoli di legame di  $130^\circ$ - $140^\circ$  (non  $180^\circ$ !)



## Geometria dei complessi Cu(I)-azidi

Gli azidi invece dalle strutture di cristalli si vede che coordinano Cu(I) in 2 modi:

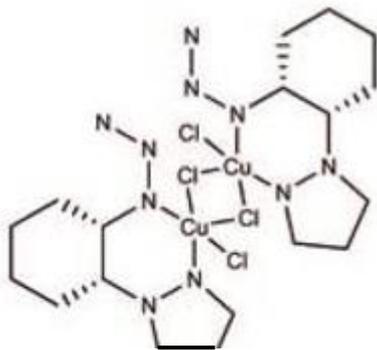
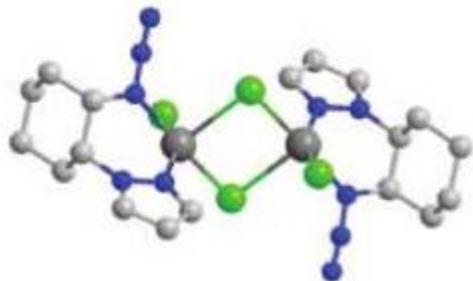
1. Lineare ( $180^\circ$ ):  $R-N_3-Cu$
2. Con angolo di  $120^\circ$ :



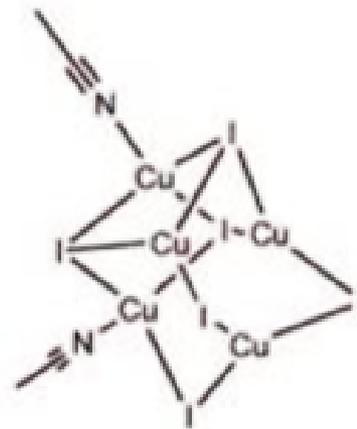
# Geometria dei complessi Cu(I)-azidi

Gli azidi invece dalle strutture di cristalli si vede che coordinano Cu(I) in 2 modi:

1. Lineare ( $180^\circ$ ):  $R-N_3-Cu$
2. Con angolo di  $120^\circ$ :



Inoltre il Cu(I) può esistere in forma di clusters solvatati: (esempio in MeCN)



## Fonte di Cu(I)

Cu(I) è il catalizzatore attivo e si può:

1. usare come tale oppure
2. formare *in situ* da Cu(II) + agente riducente

Spesso si preferisce (2) per mantenere costantemente alti i livelli di Cu (II) e ridurre il rischio di disproporzionamento di Cu (I) a Cu (II) e Cu (0)

Table 1

Cu source (equiv)	reducing agent (equiv)	solvent	base	ligand	temp/°C, (h)	yield (%)
CuI (0.01–0.1)		THF	DIPEA		25	70–98
		pyridine				
		THF	DIPEA		23	76
		DMSO			25	
		DMSO			80	85–97
		THF	DIPEA	TBTA	20 (2)	
		DMF	DBU		60	
		toluene			80	61–98
		NMP	DIPEA		23	3–11
		toluene	DIPEA		23 or 40 (10–16)	49–97
		NaAsc	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O/tBuOH	DIPEA	23	~80
		NaAsc	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O/DMSO	Lut	23	15–20
		NaAsc	DMF or DMF/iBuOH	pyridine	23 (72)	up to 96
		0.1 M in pyridine		THF	DIPEA	23 (5)
purified (0.01)		DMSO	Et <sub>3</sub> N	proline	65	
		H <sub>2</sub> O/EtOH	Et <sub>3</sub> N		60	45–90
		H <sub>2</sub> O/(CH <sub>3</sub> CN or MeOH)	Et <sub>3</sub> N		25	up to 90
		THF	Et <sub>3</sub> N		35 (2–4)	53
		CH <sub>3</sub> CN	DIPEA		23 (144), 45 (78)	22

## Fonte di Cu(I)

Cu(I) è il catalizzatore attivo e si può:

1. usare come tale oppure
2. formare *in situ* da Cu(II) + agente riducente

Spesso si preferisce (2) per mantenere costantemente alti i livelli di Cu (II) e ridurre il rischio di disproporzionamento di Cu (I) a Cu (II) e Cu (0)

I sistemi più usati sono:

1. CuI + base
2. CuBr + base
3. CuSO<sub>4</sub> + ascorbato di sodio

**Table 1.** Solubility Tests of Copper(I) Halides in Organic Solvents<sup>a</sup>

salt	EtOH	MeOH	DMSO	DMF	THF	AcOEt	CH <sub>3</sub> CN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
CuCl	I	I	I	I	I	I	I	I
CuBr	S	S	S	S	I	I	I	I
CuI	I	I	I	I	I	I	S	I

<sup>a</sup> For 0.1 M solutions (0.5 mmol of CuX/5 mL of solvent); S = soluble, I = insoluble or partially soluble.

La base è importante soprattutto per i sali di Cu(I) che possono formare clusters solvatati risultando in ridotta attività catalitica.

Bisogna anche considerare

- Solubilità di Cu (I)
- Purezza di Cu (I) che influenza MOLTO la reazione

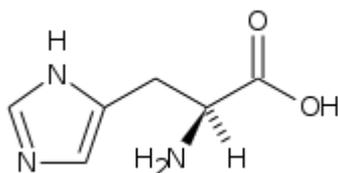
Varianti con Cu(I) supportato su polimero, zeoliti o nanoparticelle di Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

## Leganti per Cu(I)

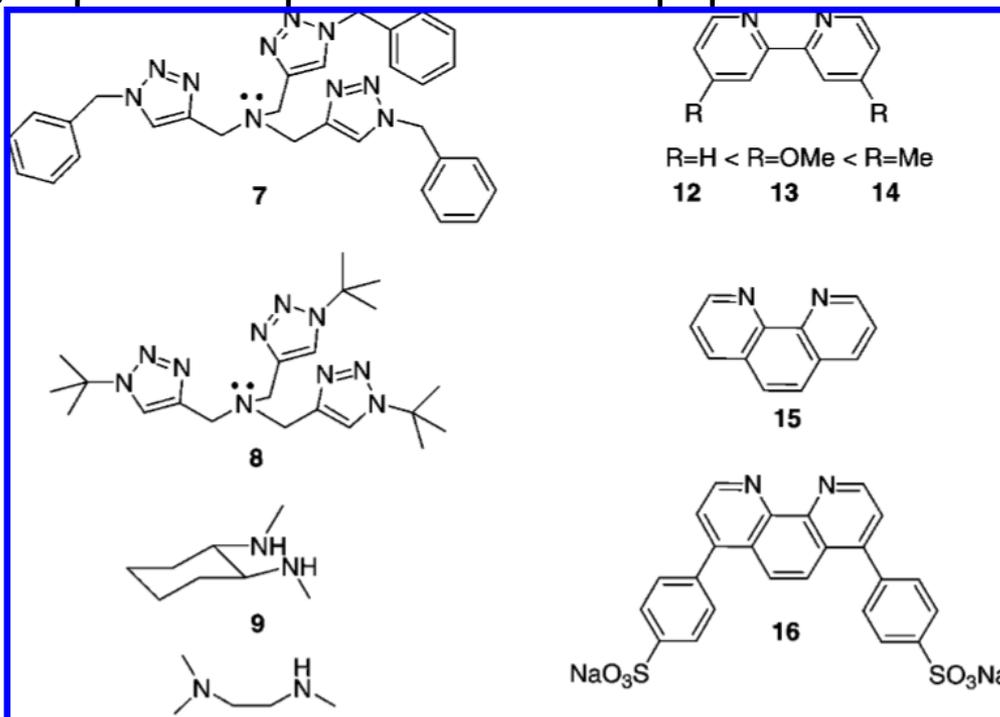
Leganti per Cu(I) NON sono essenziali per la catalisi, però accelerano la Reazione e proteggono Cu(I) da ossidazione (e inattivazione).

Il legante più usato è il TBTA ([Tris\(benzyltriazolylmethyl\)amine](#), 7) introdotto da Sharpless.

Altro esempio: ISTIDINA (His), importante per reazioni con peptidi



His



# Riflessioni...

- Il concetto di click chemistry ha creato reazioni «bipolari» (cioè entusiasmo e critica)
- È un concetto importante che per le implicazioni sociali e ambientali DEVE essere ampliato, per cui è auspicabile trovare nuove reazioni che siano «click»
- Le critiche alla click dicono che si tratta solo di un modo di rifrasare concetti già noti di buon senso, in quanto i bravi chimici organici ovviamente cercano sempre la via più efficiente di sintesi
- Inoltre anche se ci sono molte reazioni «click», tuttavia la click chemistry non copre uno spettro ampio di chimica organica
- La click chemistry ha avuto successo nella chimica farmaceutica e di processi industriali su larga scala, ma non ancora nella sintesi organica più tradizionale