

University of Groningen

Selective catalytic oxidations by palladium and manganese

Dong, Jiajia

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Dong, J. (2015). *Selective catalytic oxidations by palladium and manganese: Selectivity, reactivity and mechanistic studies*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

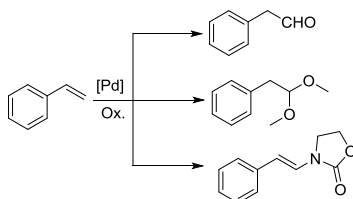
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

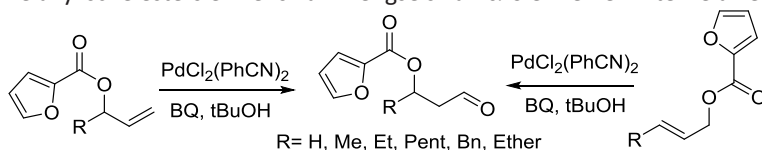
Wat is het verschil tussen vuur en leven? Beide zijn in wezen oxidatie met zuurstof; het verschil tussen hun is selectiviteit en controle. Het doel in dit proefschrift is vooral het bereiken van controle over oxidatie processen om selectiviteit te verkrijgen met behulp van palladium- en mangaan-gebaseerde katalysatoren.

Selectieve palladium-gekatalyseerde anti-Markovnikov (AM) oxidatie van α -olefinen, inclusief de bereiding van aldehyden en acetalen, is een uitdaging en is zeer gewenst in de moderne chemie. Dit omdat deze reacties in één stap aldehyden opleveren onder neutrale condities en bij kamertemperatuur.^[1] AM selectiviteit is duidelijk afhankelijk van het substraat of, meer specifiek, van de functionele groepen die aanwezig zijn in het substraat zoals bijvoorbeeld styreen (zie schema 1).^[2] Het is echter onwaarschijnlijk dat een algemene methode met specifieke reactie omstandigheden gevonden zal worden, desalniettemin suggereren recente voorbeelden dat voor verschillende substraatklassen algemene methoden ontwikkeld kunnen worden (zie hoofdstuk 1).



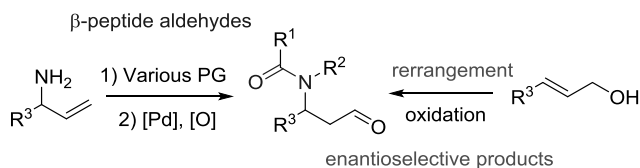
Schema 1. Verschillende AM oxidatie reacties voor styreen die met behulp van palladium-katalyse gerealiseerd kunnen worden.

In hoofdstuk 2 wordt de eerste zeer selectieve AM oxidatie van allylische esters beschreven. Deze methode maakt een gemakkelijke route voor de synthese van beschermde β -hydroxy aldehyden van α -olefinen mogelijk met een hoge selectiviteit, hoge opbrengst en, belangrijk, met een kleine hoeveelheid Pd-katalysator. De meest relevante nevenreactie was de door palladium-gekatalyseerde Overman omlegging die de enantiomere overmaat van de substraten snel verminderde. Echter, deze omlegging kan ook een voordeel zijn omdat dezelfde aldehyde producten gemaakt kunnen worden uit zowel vertakte als lineaire allylische esters onder dezelfde reactiecondities. Hierdoor is er een compleet nieuwe aanpak mogelijk voor de bereiding van β -hydroxy aldehyden uit lineaire allylische esters en zelfs van mengsels van α -olefinen en interne alkenen.



Schema 2. Palladium-gekatalyseerde AM oxidatie van allylische esters onder vorming van aldehyden.

In hoofdstuk 3 wordt aangetoond dat hetzelfde katalysatorsysteem toegepast kan worden voor de synthese van beschermde β -amino aldehyden, de palladium-gekatalyseerde omlegging zorgt ervoor dat de deze β -amino aldehyden zelfs bereid kunnen worden uit beschermde lineaire allylische alcoholen bij kamertemperatuur met verscheidene beschermgroepen. Het belangrijkste verschijnsel is, in tegenstelling tot de allylische esters, de retentie van enantioselectiviteit van de chirale beschermde allylische amines en de toepasbaarheid van deze methode voor het bereiden van peptides. Hierdoor zijn diverse toepassingen in zowel de synthese als in de chemische biologie mogelijk (zie schema 3). Deze studies stellen ons in staat om de exacte rol van de alcoholen en in het bijzonder van *t*-BuOH te indentificeren in deze reactie. *t*-BuOH is hier een nucleofiel en zorgt direct voor de vorming van het aldehydeproduct door eliminatie van isobuteen.



Schema 3. AM oxidatie van allylische amiden gekatalyseerd door palladium.

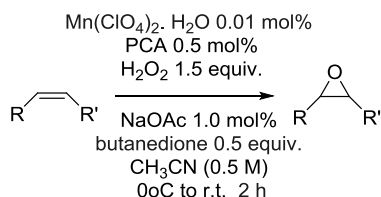
Vanuit een mechanistisch oogpunt wordt in hoofdstuk 4 uiteengezet hoe het katalytische systeem, waarvan de ontwikkeling is beschreven in hoofdstuk 2 en 3, en dat bestaat uit een Pd(II) katalysator, benzochinon als oxidant en *t*-BuOH als oplosmiddel in verscheidene aspecten afwijkt van de klassieke Wacker-Tsuji oxidatie. De bevindingen wijzen erop, dat ondanks dat Pd(II) in staat is om alkenen te binden, een dergelijke complexatie de oxidatiereactie vertraagt en dat daarbij nevenproducten ontstaan zoals andere isomeren en zelfs enamines. Coördinatie van de oxidator geschiedt naar alle waarschijnlijkheid alvorens de aanval op het substraat plaatsvindt. Deze resultaten hebben belangrijke implicaties met betrekking tot het standaard voorgestelde mechanisme van de Wacker Tsuji^[3] reactie in de zin dat een redox neutrale cyclus (m.a.w. de Pd(II) oxidatiestaat verandert niet gedurende de cyclus) betrokken kan zijn in plaats van de algemeen geaccepteerde Pd(II)/Pd(0) cyclus (Hoofdstuk 4). De coördinatie van de oxidator suggereert dat het gebruik van andere oxidanten dan benzochinon, zoals *t*-BuOOH, verdere kansen zou kunnen bieden in de AM oxidatie van alkenen.

Tenslotte toont de recente vooruitgang in het behalen van selectieve AM oxidatie onder relatieve milde reactiecondities en zelfs met kortere reactietijden, aan dat verdere inspanningen gericht op selectieve AM methoden ook zullen leiden tot gelijktijdige vermindering van de hoeveelheid benodigde katalysator. Het vooruitzicht van directe katalytische AM functionalisering van het uiteinde van α -olefinen door middel van complete katalysator controle maakt deze inspanningen zeer aantrekkelijk en de moeite waard om na te streven.

In hoofdstuk 5 en 6 wordt een op mangaan/pyridine-2-carbonzuur gebaseerde katalysatoronderzocht welke recentelijk door onze onderzoeksgroep ontwikkeld is.^[4] Dit katalysator systeem is zeer aantrekkelijk omdat stoichiometrische hoeveelheden van de milieuvriendelijke oxidator H₂O₂ zorgde voor een goede oxidatie van alkenen. Verder was het niet nodig om gesynthetiseerde liganden te gebruiken waardoor energie en kosten bespaard worden. Echter, bij de start van het in dit proefschrift beschreven

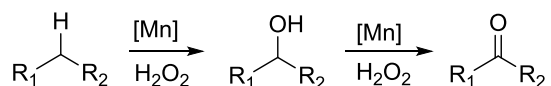
project waren er nog beperkingen die overwonnen moesten worden, waaronder een veiligheidskwestie ten aanzien van het gebruik van aceton als oplosmiddel in combinatie met H_2O_2 als oxidator vanwege mogelijk explosiegevaar tijdens het opschalen van de reactie. Door andere ketonen te gebruiken als neven oplosmiddel zou dit risico vermeden kunnen worden. CF_3COCH_3 is een effectief alternatief, maar het is vluchtig en corrosief en is hierdoor een verre van ideale oplossing voor het probleem.

In hoofdstuk 5 wordt aangetoond dat een veiliger systeem kan worden gebruikt waarin een sub-stoichiometrische hoeveelheid butaandion als additief is toegevoegd. Dit systeem is getest met een groot aantal verschillende oplosmiddelen. Deze methode is toegepast voor de *cis*-dihydroxylering van elektronendeficiënte alkenen en laat dezelfde uitzonderlijke selectiviteit en activiteit zien als in aceton. Hiernaast is selectieve epoxidatie van elektronrijke alkenen met H_2O_2 bereikt met hoge turnovers (tot 300.000) en een hoge turnover frequentie (tot 40 s^{-1}). De tolerantie voor andere oxidatiegevoelige functionele groepen, de milde omstandigheden (temperatuur tussen 0°C en kamertemperatuur) en het grote aantal oplosmiddelen dat gebruikt kan worden maken dit systeem een waardig alternatief voor stoichiometrische oxidanten zoals *m*CPBA (zie schema 4). Het systeem laat een goede tot excellente selectiviteit zien voor de epoxidatie van dienen en bifunctionele substraten. De mechanistische studies waren gefocust op de rol van butaandion in de reactie en laten zien dat de vorming van butaandion-waterstof peroxide adducten een belangrijk rol hebben in de reactie. Uit deze studie werd duidelijk dat het een uitdaging is om de concurrerende oxidatie van de ketonen, die leidend tot een lagere turnover, te verminderen.



Schema 4. Epoxidatie van alkenen met mangaan/pyridine-2-carbonzuur.

In hoofdstuk 6 wordt aangetoond dat selectieve oxidatie van secundaire alcoholen kan worden bereikt bij kamertemperatuur met deze *in situ* bereide mangaankatalysator waarbij een hoge turnover wordt behaald (tot 10.000) met een bijna stoichiometrische hoeveelheid H₂O₂. De reactie is schaalbaar van 100 mg tot 4 gram en bezit in de meeste gevallen een zeer hoge selectiviteit. In hoofdstuk 5 is aangetoond dat dit katalysatorsysteem tolerant is ten aanzien van verschillende beschermende groepen. Daarnaast werd de selectiviteit van de katalysator voor secundaire alcoholen boven primaire alcoholen ook aangetoond. Hierdoor is het niet nodig om de primaire alcoholen te voorzien van een beschermende groep voordat de oxidatie uitgevoerd wordt. Deze methode is aanvullend op de selectieve oxidatie van primaire alcoholen op basis van koper en Tempo katalysatoren.^[5] Voor oxidatie van benzyl alcoholen en in het bijzonder voor cyclische systemen, kan selectieve oxidatie naar het mono-keton produkt worden bereikt onder milde omstandigheden waarbij een hoge efficiëntie behaald wordt ten aanzien van de oxidator H₂O₂. Met hogere percentages katalysator (0.1 mol%) is selectieve C-H activering mogelijk van de benzylicke posities evenals C-H activatie van alkanen (zie schema 5, hoofdstuk 6)



Schema 5. C-H bond activatie en alcohol oxidatie gekatalyseerd door mangaan.

Het oorspronkelijke doel van het onderzoek dat beschreven wordt in dit proefschrift - het verkrijgen van selectiviteit en controle over de oxidatie van alkenen, alcoholen en alkanen - is grotendeels bereikt. De belangrijkste uitdaging die er nog ligt voor de palladium-gekatalyseerde AM oxidatie van alkenen is om het gebruik van zuurstof als uiteindelijke oxidator mogelijk te maken, hoogstwaarschijnlijk door regeneratie van het verbruikte benzochinon. Met betrekking tot oxidatie met het mangaan/picolinezuur katalysator-systeem, zijn er nog onduidelijkheden over het mechanisme waarmee deze reacties plaatsvinden. Verdere uitdagingen zijn om dit systeem toe te passen in katalytische oxidaties over meerdere stappen om toegang te krijgen tot andere functionele groepen, in het bijzonder α -hydroxyketonen, en als alternatief voor ozonolyse.

Referenties

- [1] J. Muzart, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7505-7521.
- [2] a) M. J. Gaunt, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Commun.* **2001**, 1844–1845; b) T. Hosokawa, T. Ohta, S. Kanayama, S.-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1758-1764; c) V. I. Timokhin, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17888-17893
- [3] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Ruttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176 – 182; b) J. Tsuji, H. Nagashima, H. Nemoto, *Org. Synth.* **1990**, *7*, 137 –139;
- [4] a) D. Pijper, P. Saisaha, J. W. de Boer, R. Hoen, C. Smit, A. Meetsma, R. Hage, R. P. van Summeren, P. L. Alsters, B. L. Feringa, W.R. Browne, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10375-10381; b) P. Saisaha, D. Pijper, J. W. de Boer, R. Hoen, R. P. van Summeren, P. L. Alsters, R. Hage, B. L. Feringa, W. R. Browne, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4444-4450.
- [5] a) J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910; b) F. Shi, M. K. Tse, M.-M. Pohl, A. Bruckner, S. Zhang, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8866–8868.
