

University of Groningen

Advancing selectivity control with highly reactive organometallic reagents

Giannerini, Massimo

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):

Giannerini, M. (2015). *Advancing selectivity control with highly reactive organometallic reagents*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

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.

Nederlandse Samenvatting

Koolstof-koolstof-bindingsvormende reacties zijn een fundamenteel instrument in de organische synthese. Onder de verschillende voorhanden zijnde transformaties, zijn Pd-gekatalyseerde koppelingsreacties en Cu-gekatalyseerde allylische alkylaties erg veelzijdige en waardevolle methodes. Pd-gekatalyseerde reacties maken het mogelijk om een verscheidenheid aan koolstof verbindingen te koppelen en is een van de meest gebruikte koolstof-koolstof-bindingsvormende reacties in de organische synthese. Cu-gekatalyseerde allylische alkylaties worden gebruikt om alkyl groepen in allylische systemen te introduceren. Deze reactie wordt veel toegepast in zijn asymmetrische vorm om enantioverrijke α -chirale alkenen te verkrijgen.

Deze beide reacties werken in het algemeen met behulp van een organometaal koppelingspartner. Harde organometaal reagentia waren voorheen een uitdaging om toe te passen en vormen nog steeds een uitdaging, omdat wanneer deze toegepast worden in organische reacties ze de hoge reactiviteit van deze reacties beïnvloeden.

Een bespreking van de meest recente ontwikkelingen op het gebied van organolithium verbindingen dat gepresenteerd wordt in hoofdstuk 1, is er op gericht om de inspanning die de chemische gemeenschap gedaan heeft om de selectiviteit van dergelijke reacties te controleren, te illustreren.

Grignard verbindingen zijn een van de meest reactieve organometalen. Desalniettemin zijn er verschillende katalytische procedures beschreven die gebruikt kunnen worden om de selectiviteit van de reacties te beïnvloeden. In hoofdstuk 2 wordt de ontwikkeling van een Cu-gekatalyseerde asymmetrische allylische alkylatie (AAA) met Grignard verbindingen beschreven. De keuze voor allylische *gem*-dichloriden als substraat leiden naast enantioselectiviteit, regioselectiviteit en chemoselectiviteit, ook tot de formatie van interne alkenen met een hoge selectiviteit voor de thermodynamisch ongunstige *Z*-isomeer. Dit is een opmerkelijke uitbreiding van het terrein van Cu-gekatalyseerde AAA, omdat normaliter de bereiding van interne alkenen met deze methodologie beperkt wordt door het ontbreken van selectiviteit met betrekking op de dubbele binding. De enantioverrijke vinylchloriden die verkregen zijn met deze methodologie zijn veelzijdige bouwblokken die met behulp van een Suzuki koppeling gemakkelijk omgezet kunnen worden in een verscheidenheid aan dubbel gesubstitueerde *cis* alkenen.

In hoofdstuk 3 wordt een methode gepresenteerd voor katalysator geïnduceerde omgekeerde selectiviteit. Terwijl normale Cu-gekatalyseerde allylische alkylaties met harde organometaal reagentia intrinsiek γ -selectief zijn, zijn α -selectieve procedures schaars en voornamelijk gebaseerd op Grignard reagentia. De keuze van het ligand maakt het mogelijk om een eenvoudige inversie van de regioselectiviteit van de Cu-gekatalyseerde allylische alkylatie met organolithium reagentia te bewerkstelligen, wat een korte synthetische route tot het α -gealkyleerde product mogelijk maakt. Dit is een opmerkelijk voorbeeld van hoe selectiviteit gedirecteerd wordt door de keuze van het ligand.

In hoofdstuk 4 en 5 wordt het gebruik van organolithium verbindingen in Pd-gekatalyseerde koppelingsreacties beschreven. Merkwaardigerwijs is deze groep van organometaal reagentia, die vaak gebruikt wordt als voorloper van de bereiding van zachte organometaal verbindingen die gangbaar zijn in koppelingsreacties, over het hoofd gezien sinds een belangrijk artikel uit 1979. De potentie van organolithium verbindingen in koppelingsreacties wordt onderstreept door de korte reactietijden en milde condities die nodig zijn om volledige conversie te bereiken. Hoge selectiviteit wordt bereikt door zorgvuldige keuze van de katalysator en condities die veelvoorkomende zij-reacties kunnen inhiberen (halogeen/lithium uitwisseling en homo-koppeling), die normaliter het gebruik van organolithium verbindingen in koppelingsreacties bemoeilijken. Alkylolithium verbindingen reageren zonder het optreden van de beruchte β -hydride eliminatie, zelfs wanneer de uitdagende secundaire alkyl groepen worden gekoppeld. Aryllithium verbindingen, snel vervaardigd door halogeen/lithium uitwisseling en *ortho*-metallatie, kunnen ook efficiënt deelnemen in koppelingsreacties met zowel arylbromiden als arylchloriden.

In hoofdstuk 6 wordt gebruik gemaakt van de neiging van organolithium om deel te nemen in een snelle transmetallatie stap, in een uitdagende koppelingsprocedure: de combinatie van twee *ortho*-gesubstitueerde aryl groepen om erg gehinderde tri- en tetra-*ortho*-gesubstitueerde systemen te verkrijgen. Dit is een van de weinige voorbeelden waar dergelijke reacties onder milde condities uitgevoerd kunnen worden en de snelste procedure voor de vervaardiging van sterk gehinderde biaryl verbindingen met behulp van Pd-katalyse.

Als laatst wordt in hoofdstuk 7 het eerste voorbeeld gegeven van een 1,2 additie/koppelingsreactie van Weinreb amides en organolithium verbindingen voor de synthese van alkyl en aryl ketonen. Deze procedure maakt het mogelijk om de formele reactie van een keton (gemaskeerd als 1,2 adduct intermediair) houdend molecuul met een organolithium verbinding, zonder het gebruik van bescherm en ontscherm stappen. Deze eenpots procedure is een versnelde methode in vergelijking met de gebruikelijk twee-staps sequentie en maakt het mogelijk om een verscheidenheid aan organolithium verbindingen te kiezen. Verschillende ketonen met verschillende substitutie patronen kunnen worden bereid van makkelijk toegankelijk startmateriaal.

