

University of Groningen

Enantioselective copper-catalysed addition of organometallic reagents using phosphoramidite ligands

Pizzuti, Maria Gabriella

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:

2008

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

Citation for published version (APA):

Pizzuti, M. G. (2008). *Enantioselective copper-catalysed addition of organometallic reagents using phosphoramidite ligands*. 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>.

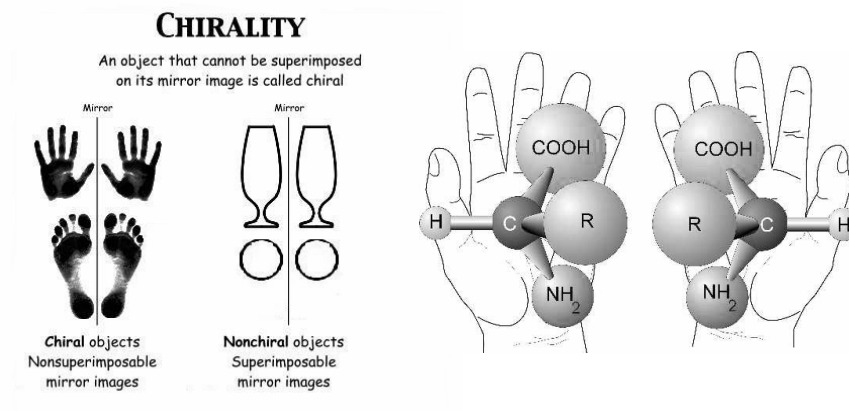
Take-down policy

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.

Samenvatting

Chiraliteit is een eigenschap van een object dat op geen enkele manier door draaien omgezet kan worden in zijn spiegelbeeldvorm. De term chiraliteit komt van het Griekse woord $\chi\epsilon\iota\rho$ (cheir), dat hand betekent. Handen zijn waarschijnlijk het meest algemene voorbeeld van een chiraal object. De linkerhand en de rechtshand zijn spiegelbeelden van elkaar maar ze kunnen niet gedraaid worden dat ze samenvallen. Dit wordt verduidelijkt als een linker handschoen aan de rechter hand wordt geprobeerd te dragen en vice versa. Een chiraal object en zijn spiegelbeeld worden enantiomorphs genoemd of enantiomeren, als het moleculen betreft.



Chirale systemen omringen ons in het alledaagse leven. Schoenen, oren, voeten, schelpen, schroeven, wenteltrappen etc. maar ook moleculen zoals DNA, enzymen, aminozuren en suikers. Het is wel bekend, bij voorbeeld, dat levende wezens aminozuren en suikers nodig hebben om te groeien en leven. Misschien minder bekend is dat alleen een van de enantiomere vormen van deze voedingsstoffen gemetaboliseerd kan worden door het menselijk lichaam. Normaal gesproken, speelt de chiraliteit van een bepaald molecuul een belangrijke rol in biologische systemen. De tegenoverstaande enantiomeren kunnen op een totaal verschillende manier interacties aangaan met enzymen en chirale receptoren zodat ze een verschillende biologische uitwerking hebben. De werkingen die velen chirale geneesmiddelen uitoefenen zijn afhankelijk van de enantiomeer die gebruikt wordt. *Thalidomide* is een geneesmiddel dat eind jaren vijftig als slaapmiddel en als middel tegen ochtendmisselijkheid op de markt werd gebracht. *Thalidomide* werd verkocht

als racemische mengsel (1:1 mengsel van beide enantiomeren). Na een aantal jaren bleek dat het bij baby's ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakte als de moeder het gedurende een bepaalde periode van de zwangerschap had gebruikt. Het is aangenomen dat terwijl één enantiomeer de gewenste werking heeft, het andere een teratogeen effect vertoonde. Ongeveer 12000 baby's werden geboren met schade veroorzaakt door thalidomide. Slechts 5000 van deze baby's bereikten de puberteit. Andere voorbeelden zijn het *ethambutol*, waarbij één enantiomeer gebruikt wordt tegen tuberculose terwijl het andere blindheid veroorzaakt en *naproxen*, waarbij één enantiomeer artritische pijn kan verhelpen en de andere verantwoordelijk is voor lever vergiftiging. Het komt uit deze voorbeelden voort dat het controleren van stereochemie een belangrijk punt is voor farmaceutische en voedings industrie. De noodzaak om producten als één bepaalde enantiomeer te verkrijgen heeft een groeiend belang aan de asymmetrische synthese van chirale moleculen teweeggebracht. In dit proefschrift wordt de synthese van chirale moleculen door asymmetrische katalyse beschreven. In deze methode wordt een chirale katalysator gebruikt om één enantiomeer selectief te produceren. In het algemeen is een katalysator een stof die kan meereageren in een bepaalde reactie om de activerings energie, die nodig is om de reagentia in de producten te transformeren, omlaag te brengen. Aan het eind van de reactie, komt de katalysator weer terug in zijn oorspronkelijke vorm en kan opnieuw een reactie aangaan. Een lagere activerings energie betekent een snellere reactie in vergelijking met de situatie waarin de katalysator niet gebruikt wordt. Een chirale katalysator kan de snelheid van de productie van enantiomeren op verschillende manieren beïnvloeden. Als dit verschil in de snelheid substantieel is, zou een bepaald enantiomeer selectief gevormd worden.

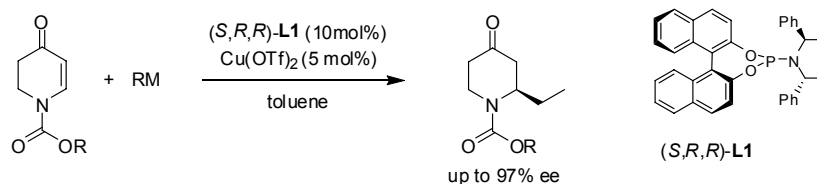
Het voornaamste doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is de ontwikkeling van nieuwe strategieën voor de asymmetrische synthese van veelzijdige verbindingen door het gebruik van katalysatoren gebaseerd op koper en chirale fosforamidiet liganden. Met name, draait dit onderzoek om de enantioselectieve vorming van C-C bindingen door de additie van organometallische reagentia zoals organozink en trimethylaluminium.

Hoofdstuk 1: De meest belangrijke toepassingen van de kopergecatalyseerde asymmetrische geconjugeerde additie in synthese in de laatste

Samenvatting

jaren werden gepresenteerd. Het resultaat van mechanistische onderzoeken over dit onderwerp werd ook beschreven.

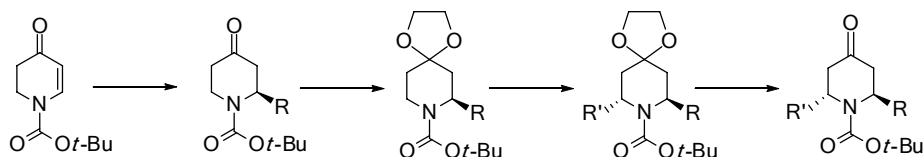
Hoofdstuk 2: De eerste zeer efficiënte katalytische enantioselectieve additie van organozink reagentia en trimethylaluminium aan *N*-beschermd-2,3-dehydro-4-piperidonen werd beschreven. Met deze methode kunnen optisch actieve *N*-beschermd-2-alkyl-4-piperidonen gemaakt worden. Deze producten zijn belangrijke bouwstenen voor de synthese van piperidine alkaloiden.



Schema 1 *Koper-gekatalyseerde geconjugeerde additie van organometallische reagentia aan N-beschermd-2,3-dehydro-4-piperidonen met chirale fosforamidiet liganden.*

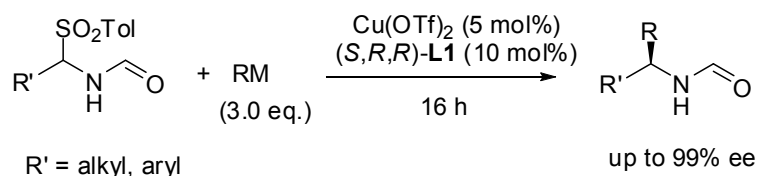
Het directe product van de additie van Et₂Zn aan het substraat is een zink enolaat dat met een “one-pot” palladium-gekatalyseerde allylatie gevangen kan worden om *trans* 2,3-gesubstitueerde-4-piperidonen selectief te vormen.

Hoofdstuk 3: Verschillende methoden voor de synthese van 2,6-gesubstitueerde-piperidonen worden bestudeerd. De geconjugeerde additie van organometallische reagentia aan *N*-beschermd-pyridonen en *N*-acyliminium ionen wordt beschreven. Het gebruik van methoden gebaseerd op α -methoxylatie of IBX oxidatie wordt ook behandeld. De beste methode voor de synthese van *trans* 2,6-gesubstitueerde-piperidonen bleek de lithiatie/substitutie reactie. Dit protocol werd gebruikt om de alkaloiden (+)-myrtine te synthetiseren.



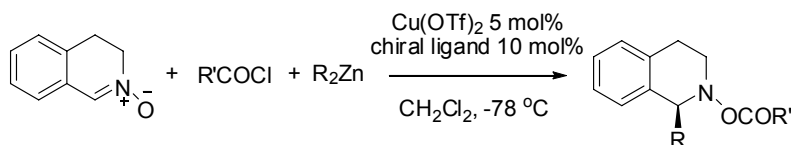
Schema 2 *Asymmetrische geconjugeerde additie / lithiatie / substitutie sequentie.*

Hoofdstuk 4: De koper/fosforamidiëten gekatalyseerde additie van organozink reagentia en trimethylaluminium aan *N*-acylimines, *in situ* gevormd uit aromatische en alifatische α -amidosulfonen, levert de gewenste α -alkylamides in hoge opbrengst en een enantioselectiviteit tot 99%. Het chirale fosforamidiëet ligand bleek tijdens de reactie gemodificeerd te worden. De oorzaak en het mogelijke gevolg van deze transformatie werden bestudeerd.



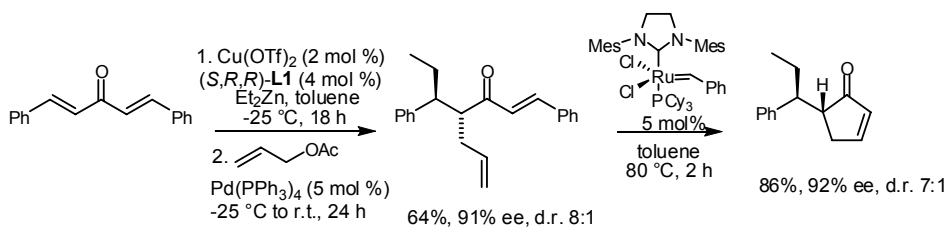
Schema 3 *Koper-gecatalyseerde geconjugeerde additie van organometallische reagentia aan α -amidosulfonen met chirale fosforamidiëet liganden.*

Hoofdstuk 5: De eerste gekatalyseerde additie van Et_2Zn aan *N*-acyloxyiminium ionen, *in situ* gevormd uit de overeenkomstige *N*-oxides met een acyl chloride, is beschreven. De invloed op de opbrengst en de enantioselectiviteit van de producten door variatie van de reactie parameters werden in detail geanalyseerd. Door optimalisering van de reactie condities werden enantioselectiviteiten tot 55% verkregen.



Schema 4 *Asymmetrische additie van organozink reagentia aan *N*-acyloxyiminium ionen, *in situ* gevormd uit 3,4-dihydroisoquinoline *N*-oxide.*

Hoofdstuk 6: De enantioselectieve koper/fosforamidieten gekatalyseerde additie van organozink reagentia en trimethylaluminium aan acyclische dienonen is behandeld. De katalysator gevormd uit $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en het chirale fosforamidiet ligand (*S,R,R*)-**L1** kan gebruikt worden om alkyl groepen zoals Et, *i*-Pr en *n*-Bu te introduceren in hoge opbrengst en met een enantioselectiviteit tot 95%.



Schema 5 Tandem geconjugeerde additie / ring-sluitende metathese.

De mogelijkheden die deze substraten bieden worden gedemonstreerd door de combinatie van drie sequentiële katalytische reacties: geconjugeerde additie, allylatie en ring-sluitende methatase. Optische actieve cyclopentenonen zijn op deze manier verkregen.