



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Triazole-based P,N ligands : discovery of an enantioselective copper-catalyzed propargylic amination reaction

Detz, R.J.

**Publication date**

2009

**Document Version**

Final published version

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Detz, R. J. (2009). *Triazole-based P,N ligands : discovery of an enantioselective copper-catalyzed propargylic amination reaction*.

**General rights**

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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

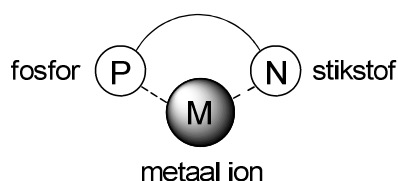
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

# SAMENVATTING

## OP TRIAZOOL GEBASEERDE P,N LIGANDEN

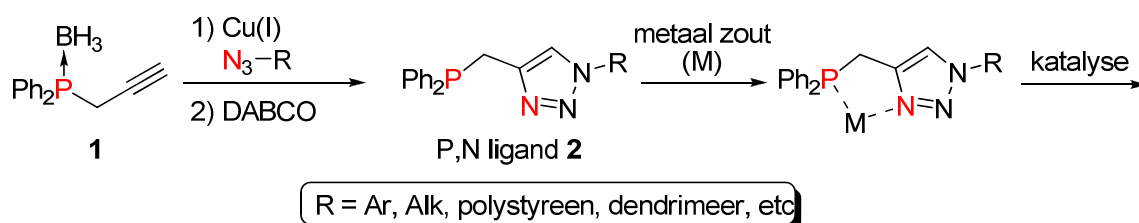
### ONTDEKKING VAN EEN DOOR KOPER GEKATALYSEERDE ENANTIOSELECTIEVE PROPARGYLISCHE AMINERING REAKTIE

Moleculaire chiraliteit speelt een zeer belangrijke rol in het dagelijks leven. De chirale gastheermoleculen in het menselijk lichaam herkennen twee enantiomere gastmoleculen op een verschillende manier. Daarom is de toegang tot enantiomeer zuivere verbindingen erg belangrijk voor de ontwikkeling van medicijnen, maar ook voor landbouwchemicaliën, en geur- en smaakstoffen. Asymmetrische katalyse met overgangsmetalen heeft laten zien een erg efficiënte manier te zijn om enantiomeer verrijkte moleculen te synthetiseren. Om de katalytische activiteit van het overgangsmetaal te beïnvloeden spelen liganden een belangrijke rol. Het eerste hoofdstuk begint met een kort overzicht van de geschiedenis van de asymmetrische katalyse met overgangsmetalen en de daarbij behorende liganden. Een wijd gebruikte klasse van chirale liganden zijn de heterobidentaat P,N liganden waarin een fosfor- en stikstofatoom coördineren aan het metaal ion. De ontwikkeling van dit soort liganden is een belangrijk thema van het proefschrift.



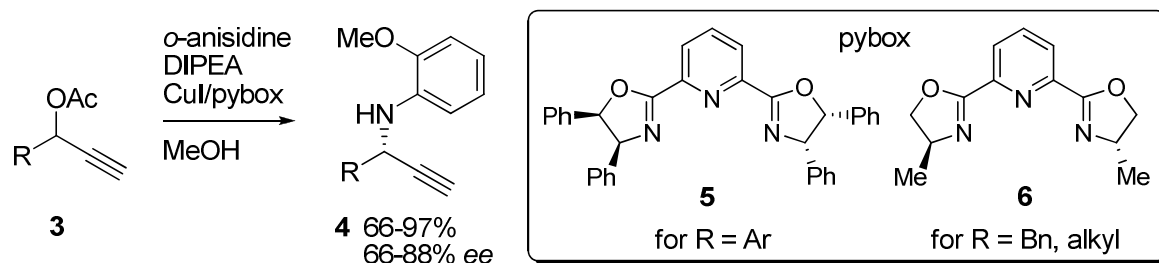
De onlangs ontdekte koper gekatalyseerde “click” reactie tussen azides en eindstandige alkyne leidt tot 1,4-digesubstitueerde 1,2,3-triazolen op een regioselectieve manier. Wij denken dat het toepassen van deze reactie kan leiden tot een eenvoudige, modulaire synthese van nieuwe P,N liganden met een triazoolgroep als coördinerende stikstofcomponent. Voor de benodigde bouwstenen om chirale, enantiomeer zuivere P,N liganden te maken voor asymmetrische katalyse lijkt een enantioselectieve propargylische substitutiereactie erg geschikt. Een propargylgroep is zeer geschikt voor verdere chemische transformaties en maakt ook deel uit van verschillende natuurproducten, fijnchemicaliën en synthetische medicijnen. Toch is er weinig bekend over propargylische substituties en in de literatuur is er slechts één voorbeeld bekend van een metaalcomplex, een chiraal diruthenium complex, dat asymmetrische propargylische substituties katalytisch kan uitvoeren. Het spreekt voor zich dat het vinden van nieuwe enantioselectieve propargylische substitutiereacties belangrijk is.

In hoofdstuk 2 is de synthese van de eerste, achirale, met triazool gefunctionaliseerde P,N liganden beschreven. Propargylering van met boraan beschermd difenylfosfine met propargylbromide geeft het propargylische fosfine **1**. De triazoolgroep wordt geïntroduceerd via de door koper gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie. Het interessante van deze reactie is dat deze ook werkt met azides die gebonden zijn aan polystyreen of aan dendrimeren leidend tot katalysatoren die ook hergebruikt kunnen worden. De ontschermd P,N liganden (**2**) worden verkregen na uitwisseling van de beschermgroep met DABCO. Als naam voor deze klasse van liganden hebben we gekozen voor ClickPhine, om aan te geven dat deze fosfinen heel *fijn* met *click*chemie gemaakt kunnen worden. De palladiumcomplexen van de nieuwe liganden zijn zeer actief en selectief in de door palladium gekatalyseerde allylische alkylering van cinnamylacetaat met het natriumzout van de diethylester van methylmalonzuur als nucleofiel.

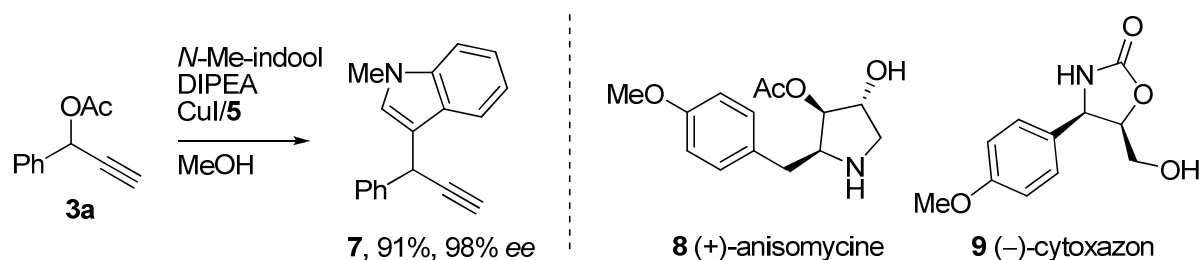


In het volgende hoofdstuk is het eerste voorbeeld van een enantioselectieve koper gekatalyseerde propargylische aminering beschreven. Vanuit verschillende, goed toegankelijke propargylische acetaten zijn propargylische amines vervaardigd in hoge

opbrengsten en optische zuiverheid door gebruik te maken van chirale pyridine-2,6-bisoxazoline (pybox, **5** of **6**) liganden en koperjodide als katalysator. De beste resultaten zijn verkregen in methanol en met diisopropylethylamine (DIPEA) als de base.

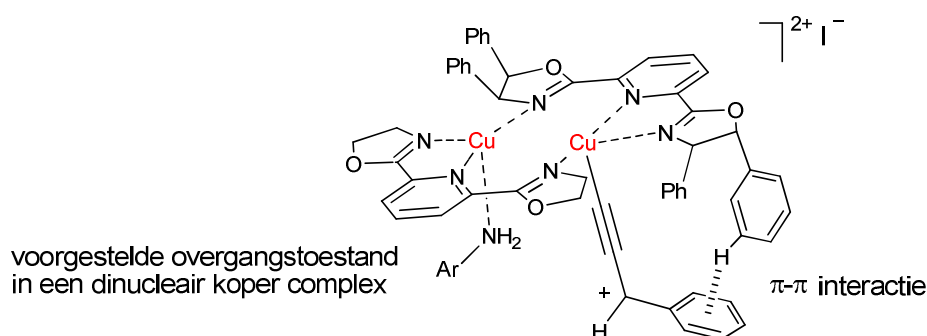


Het onderzoek laat zien dat propargylische amines met een aromatische zijketen (R = Ar) met de hoogste enantiomere overmaat worden verkregen door gebruik te maken van pyboxligand **5**. Pyboxligand **6** levert de producten met een benzyl- of alkylgroep als zijketen met de hoogste enantioselectiviteit. Als nucleofiel voor deze amineringen is gekozen voor *o*-anisidine; de anisidylring kan namelijk worden verwijderd en zodoende het primaire amine opleveren. In hoofdstuk 4 zijn verschillende stikstof- en koolstofnucleofielen getest in de door koper gekatalyseerde enantioselectieve propargylische substitutiereactie. Hoewel carbamides en sulfonamides niet werken, geven amines de gewenste producten in hoge opbrengsten (66-97%). De verkregen enantioselectiviteit is het beste voor aniline en zijn derivaten (tot 87% ee). Het is interessant dat ook enkele soorten koolstofnucleofielen gebruikt kunnen worden, met indolen zijn zelfs uitstekende enantiomere overmaten verkregen (98% ee voor **7**). Om de veelzijdigheid van de verkregen propargylische amines aan te tonen is met succes de formele synthese voltooid van twee biologisch actieve stoffen, (+)-anisomycine **8** en (-)-cytoxazon **9**.

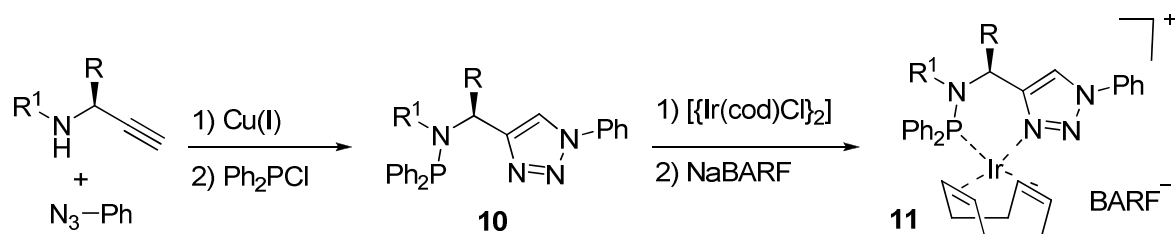


Het mechanisme van de door koper gekatalyseerde enantioselectieve propargylische aminering is bediscussieerd in hoofdstuk 5. Door de reactie te volgen met chirale HPLC, NMR en ESI-MS zijn nieuwe data gegenereerd met als doel het mechanisme op te helderen.

Hoewel initiële snelheidskinetiek en ESI-MS experimenten suggereren dat er sprake is van de vorming van multinucleaire koperclusters, is er geen direct bewijs verkregen voor de aanwezigheid van een actief mono- of multinucleair koper deeltje. Bij het bestuderen van de afhankelijkheid van de reactie van substraat en oplosmiddel is naar voren gekomen dat  $\pi$ - $\pi$  interacties mogelijk de enantiobepalende stap beïnvloeden. Uiteindelijk is er een katalytische cyclus voorgesteld met illustraties van mogelijke overgangstoestanden, gebaseerd op de eigen resultaten en die van andere onderzoeksgroepen.



In het laatste hoofdstuk is de synthese van enantiomeer zuivere ClickPhine P,N liganden behandeld uitgaande van chirale propargylische amines. De propargylische amines zijn verkregen uit de door koper gekatalyseerde enantioselectieve propargylische aminering of vanuit het  $\alpha$ -aminozuur (*S*)-proline. De enantiomeer zuivere P,N liganden **10** zijn verkregen door de triazolylamines, voortkomend uit de door koper gekatalyseerde azide-alkyn “click” reactie, te koppelen met een chloorfosfine. De Ir-BARF complexen van deze liganden (**11**) zijn met succes gebruikt in de asymmetrische hydrogenering van uitdagende olefines waarbij de verzadigde producten met veelbelovende enantioselectiviteit (tot 77% *ee*) zijn verkregen.



cod = 1,5-cyclooctadien, BARF = tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]boraat.