

RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN

**Asymmetric catalysis with chiral monodentate  
phosphoramidite ligands**

Proefschrift

ter verkrijging van het doctoraat in de  
Wiskunde en Natuurwetenschappen  
aan de Rijksuniversiteit Groningen  
op gezag van de  
Rector Magnificus, dr. F. Zwarts,  
in het openbaar te verdedigen op  
vrijdag 24 september 2004  
om 14.45 uur

door

**Ate Duursma**

geboren op 1 juli 1977  
te Groningen

*voor mijn ouders*



Promotor: Prof. dr. B.L. Feringa

Copromotor: Dr. A.J. Minnaard

Beoordelingscommissie:

Prof. dr. H. Hiemstra

Prof. dr. R.M. Kellogg

Prof. dr. J.G. de Vries

ISBN 90-367-2086-9

## Voorwoord

In tegenstelling tot wat het titelblad suggereert is een promotieonderzoek gelukkig geen solo-activiteit. Gedurende de afgelopen vier jaar heb ik met veel plezier samengewerkt met een hoop verschillende mensen, die ieder een bijdrage hebben geleverd aan dit proefschrift. Dat kan op het chemisch vlak zijn, of juist anderszins, op deze plaats wil ik iedereen daar hartelijk voor bedanken. Een aantal mensen heeft een speciale rol gespeeld gedurende mijn promotieonderzoek en die wil ik dan ook apart noemen.

Allereerst wil ik mijn promotor, prof. dr. B.L. Feringa, bedanken voor de mogelijkheid om na mijn hoofdvak aan een promotie op "*iets met stereochemie*" te kunnen beginnen. Ben, je constante stroom wilde ideeën en niet aflatende enthousiasme heb ik altijd als een geweldige steun ervaren. Als copromotor is de bijdrage van dr. A.J. Minnaard onmisbaar geweest. Adri, je grote synthetische kennis en je nuchtere kijk op vele zaken (niet alleen de chemische) staan garant voor bijzonder prettige discussies en hebben mij altijd een eind op weg geholpen.

De beoordelingscommissie bestaande uit prof. dr. H. Hiemstra, prof. dr. R.M. Kellogg en prof. dr. J.G. de Vries ben ik zeer erkentelijk voor de vlotte en kritische correcties van het manuscript.

Na een moeizaam eerste jaar, waarin het af en toe meer op vallen dan opstaan leek, heb ik voort te kunnen bouwen op het succesvolle werk van Leggy, Robert en Roos. Ik ben deze en vele andere voorgangers op het gebied van de fosforamidiet liganden dan ook veel dank verschuldigd. Mede door hun "erfenis" in de vorm van adviezen en chemicaliën was een snelle start van het tweede deel van mijn onderzoek mogelijk. Tijdens de begeleiding van twee hoofdvakstudenten, eerst Gerlof en later Sven, zijn een aantal interessante vondsten gedaan die ongetwijfeld tot mooie publicaties gaan leiden. Onderzoek op het gebied van asymmetrische katalyse betekent in de praktijk dat je veel tijd spendeert achter een chirale GC- en HPLC-apparaten. De prettige samenwerking met Marc en Theodora tijdens het uitzoeken van de vele scheidingen heeft me daarbij erg geholpen. Op het gebied van apparatuur, van een stuk glaswol tot een complete robot, bleek Ebe een essentiële factor. Bij het opnemen en interpreteren van enkele  $^{31}\text{P}$ -NMR spectra was de hulp van Ron Hulst en Piet van Leeuwen onmisbaar. Voor de vele discussies binnen de subgroep asymmetrische synthese ben ik een hoop mensen dank verschuldigd, maar met name aan Alex, Diego, Heiko, Jean-Guy, Julia, Koen, Lavina, Michel, Richard, Rienk, Rob, Robert en Ruben. De samenwerking met DSM is erg productief geweest, met als gevolg de kleurrijke resultaten in hoofdstuk 7 en twee mooie publicaties, waarvoor ik André, Jeroen en Laurent erg dankbaar ben.

Voor de goede sfeer op zowel de labzaal als de gehele C-poot werd gezorgd door de (film) muziek, een eindeloze reeks verloren sportpoules, dito rondjes lab en de vele borrels. Vooral Dirk, Francesca, Gerlof, Inge, Jan, Jort, Julia, Jean-Guy, Lavinia, Matthijs, Rob, Robert, Roos en Richard waren verantwoordelijk voor de organisatie en uitvoering hiervan. Bij de chemische activiteiten buiten het lab denk ik met plezier terug aan de organisatie van

de werkweek naar Göttingen, waarbij Matthijs de buschauffeur op het juiste pad hield en Jan zijn hekel aan schoolreisjes overwon. Hetzelfde geldt voor de reis naar Bristol met Michel en Rob, die strandde zonder bagage in Cardiff maar alsnog goed verliep dankzij een overwachte lift en de schone t-shirts van Rob. De deelname samen met Jan aan de ACS meeting in New York aan het eind van de promotie, inclusief het optreden bij Letterman, zou ik niet graag gemist willen hebben.

Voor de broodnodige relativering van de dagelijkse bezigheden van een promovendus heb ik altijd kunnen rekenen op de jongens van '95: Bram, Fokke, Hans, Hendrik, Jan, Peter, Sander en Thijl. Kijkduin, de koninginnedag barbeque en het pokeren zijn inmiddels succesvolle tradities die hopelijk nog een lang leven beschoren zijn. Het doet me dan ook goed dat Fokke en Thijl als paranimf willen fungeren tijdens de promotie.

Hopelijk geeft dit boekje, en anders de samenvatting aan het eind ervan, ook aan vrienden en familie zonder chemische achtergrond een idee wat ik de afgelopen vier jaar nu daadwerkelijk gedaan heb. Speciaal wil ik mijn ouders en ook Broer en Hans bedanken voor de altijd oprechte belangstelling en onvoorwaardelijke steun.

En boven alles gaat mijn dank en bewondering uit naar Astrid, voor alles dat niet met woorden gezegd kan worden.

## Contents

<b>Chapter 1</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	The language of chemistry	1
1.2	Chirality	1
1.3	Consequences of chirality	3
1.4	Routes to enantiomerically pure compounds	3
1.5	Homogeneous asymmetric catalysis	4
1.6	Monodentate phosphorus ligands in asymmetric catalysis	6
1.6.1	Hydrogenation	7
1.6.2	Allylic substitution	7
1.6.2.1	Allylic alkylation	8
1.6.2.2	Allylic amination	10
1.6.2.3	Allylic etherification	11
1.6.3	Hydrovinylation	11
1.6.4	Hydrosilylation	12
1.6.5	Hydroformylation	13
1.6.6	Conjugate addition	13
1.6.7	Suzuki cross-coupling	16
1.6.8	Heck reaction	16
1.6.9	Other reactions	17
1.6.10	MOP ligands	17
1.7	Combinatorial asymmetric catalysis	19
1.8	Aims and outline of this thesis	19
1.9	References	20
<b>Chapter 2</b>	<b>Conjugate additions of diethylzinc to nitrostyrenes</b>	
2.1	Introduction	25
2.2	Earlier work	26
2.3	Asymmetric conjugate addition of diethylzinc to nitrostyrenes	27
2.4	One-pot multi-substrate screening	27
2.5	Chloride effect	30
2.6	Further developments	36
2.7	Conclusions	37
2.8	Experimental section	37
2.9	References	41
<b>Chapter 3</b>	<b>Conjugate additions of dialkylzincs to aliphatic nitroalkenes</b>	
3.1	Introduction	43
3.2	Earlier work	43
3.3	Synthesis of aliphatic nitroalkenes	44

3.4 Conjugate additions of dialkylzincs	45
3.5 Synthesis of $\beta^2$ -amino compounds	53
3.6 Nitronate trapping reactions	54
3.7 Halide effect	56
3.8 Increase of e.e. with conversion	56
3.9 Further developments	58
3.10 Conclusions	59
3.11 Experimental section	60
3.12 References	67

#### **Chapter 4 Asymmetric conjugate addition of phenylboronic acid to nitroalkenes**

4.1 Introduction	71
4.2 Earlier work	72
4.3 Conjugate additions to aliphatic nitroalkenes	74
4.4 Conjugate additions to aromatic nitroalkenes	77
4.5 Further developments	81
4.6 Conclusions	81
4.7 Experimental section	82
4.8 References	84

#### **Chapter 5 The monodentate ligand combination approach**

5.1 Introduction	87
5.2 The monodentate ligand combination approach	88
5.3 Earlier work	90
5.4 Copper-catalyzed asymmetric conjugate addition	91
5.5 Rhodium-catalyzed asymmetric conjugate addition	94
5.5.1 Combinations of chiral ligands	94
5.5.2 $^{31}\text{P}$ -NMR of rhodium-phosphoramidite complexes	97
5.5.3 Combinations of chiral and achiral ligands	100
5.6 Further developments	102
5.7 Conclusions	103
5.8 Experimental section	104
5.9 References	107

#### **Chapter 6 Asymmetric conjugate addition of organotrifluoroborates**

6.1 Introduction	109
6.2 Earlier work	110
6.3 Screening of alkenyl donors	110
6.4 Synthesis of organotrifluoroborates	112

6.5 Asymmetric conjugate addition of organotrifluoroborates	113
6.6 Further developments	124
6.7 Conclusions	125
6.8 Experimental section	125
6.9 References	132

## **Chapter 7 Parallel synthesis of phosphoramidite ligand libraries for high throughput experimentation**

7.1 Introduction	135
7.2 Synthetic routes to phosphoramidites	136
7.3 Preparative scale synthesis of phosphoramidite ligands	137
7.4 Synthesis of solution phase phosphoramidite ligand libraries	138
7.5 Applications of of solution phase phosphoramidite ligand libraries	142
7.6 Cascade synthesis and catalysis	148
7.7 Further developments	149
7.8 Conclusions	149
7.9 Experimental section	150
7.10 References	156

<b>Samenvatting</b>	159
---------------------	-----

