

University of Groningen

Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation using Phosphoramidite Ligands

Berg, Michel van den

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:

2006

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

Citation for published version (APA):

Berg, M. V. D. (2006). *Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation using Phosphoramidite Ligands*. [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.

**Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation
using Phosphoramidite Ligands**

Michel van den Berg

Cover: Rendered using POV-Ray for Windows v3.5 and MegaPov 1.0



The work described in this thesis was carried out at the department of Organic and Molecular Inorganic Chemistry, Stratingh Instituut, University of Groningen, The Netherlands.



The work described in this thesis was financially supported by DSM Research and the Dutch Ministry for Economic Affairs (grants: EETK97107 and EETK99104).

RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN

**Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation
using 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 20 januari 2006
om 16.15 uur

door

Michel van den Berg

geboren op 29 maart 1974
te 's-Gravenhage

Promotores: Prof. dr. J. G. de Vries
Prof. dr. B. L. Feringa

Copromotor: Dr. ir. A.J. Minnaard

Beoordelingscommissie: Dr. D. Heller
Prof. dr. H.J. Heeres
Prof. dr. J.B.F.N. Engberts

Voorwoord

Nu is dan eindelijk de tijd gekomen om mijn promotietijd af te ronden. Ik kijk met veel plezier terug op een hele mooi tijd in Groningen. Een groot aantal mensen hebben, in meer of mindere mate, een bijdrage geleverd aan deze mooie periode van mijn leven. Het spreekt voor zich dat ik deze mensen wil bedanken.

Allereerst wil ik mijn promotores prof. dr. B.L. Feringa en prof. dr. J.G. de Vries bedanken voor het geven van de gelegenheid om mijn promotieonderzoek uit te voeren. De vrijheid die me geboden werd om mijn onderzoek in te delen, maar ook de sturende werking die van jullie uitging heb ik als zeer prettig ervaren. Het was ook zeer leerzaam om zowel een promotor verbonden aan de universiteit als een promotor uit het bedrijfsleven, ieder met z'n eigen perspectief op de chemie, te hebben. Dr. ir. A.J. Minnaard wil ik bedanken voor mijn dagelijkse begeleiding. Je deur stond altijd open voor advies en voor de nodige discussies kon ik ook altijd bij jou terecht.

De leescommissie bestaande uit dr. D. Heller, prof. dr. H.J. Heeres en prof. dr. J.B.F.N. Engberts wil ik bedanken voor hun snelle en kritische correctie van het manuscript.

Veel dank ben ik verschuldigd aan Robert Haak die als hoofdvakstudent veel van het werk besproken in hoofdstuk 3 voor zijn rekening heeft genomen. Michel Leeman die een gedeelte van hoofdstuk 2 voor zijn rekening heeft genomen en Niels van Vegten die de kinetische analyse, besproken in hoofdstuk 6, voor zijn rekening heeft genomen ben ik veel dank verschuldigd. Leggy en Rienk wil ik onder andere bedanken voor de lessen steile wand klimmen die ze me hebben gegeven. Daarnaast wil ik sabum Robert Boer bedanken voor zijn lessen in Taekwon-do. Met veel plezier ging ik naar de lessen toe en heb daar ook veel geleerd. De groep waar ik mee trainde, met name Remko, Jelmer, Maurits, Marco en Jur, heeft ook een grote bijdrage geleverd aan het plezier dat ik aan deze sport beleefde.

Verder natuurlijk een hele reeks mensen die tijdens de pauze's, lunches en borrels mijn verblijf op het lab hebben veraangenaamd. Marco, Linda, Diederik, Jelle, Hans, Jaap (was Michel er nou wel of niet bij dat weekend?), Bas, Tieme, Chris, Ruben, Wesley, Niek (ook voor het snowboarden) en Joost (ook voor het mede organiseren van de bonte avond) bedankt. Mijn labgenoten op 14.233Z en 14.240 met in het bijzonder Ebe Schudde die me heeft geholpen met het opbouwen van de hydrogeneringsfaciliteit die niet aanwezig was toen ik met mijn promotie begon. Verder wil ik ook mijn zaalgenoot Alex Comely bedanken voor de tijd dat ik op 14.240 stond, het was maar een klein zaaltje maar door de raves die jij daar

organiseerde was het er goed toeven. Iedereen die aanwezig was bij de subgroep asymmetrische katalyse wil ik bedanken voor alle discussies en adviezen. Hetzelfde geldt voor de leden van de 'Hans' subgroep met name Lavinia en Jiang. Rob wil ik bedanken voor de goede samenwerking en discussies, als een van de weinigen deed jij ook asymmetrische hydrogeneringen. Tevens bedankt voor de mooie tijd die we hebben gehad in Bristol. Diego en Heiko wil ik bedanken voor al het werk dat ze gedaan hebben in de asymmetrische hydrogenering. Het was teveel werk om allemaal zelf uit te voeren en het zorgde ervoor dat ik me kon richten op het werk wat ik in dit proefschrift heb beschreven. Auke Meetsma wil ik bedanken voor het meten en oplossen van verscheidene kristalstructuren. Mark van Gelder en Theodora Tiemersma-Wegman wil ik bedanken voor al hun hulp die ze geboden hebben bij de chirale analyses met GC en HPLC. Verder wil ik Ron Hulst en Jan Meine Ernsting bedanken voor de NMR-metingen die ze voor mij hebben uitgevoerd. Voor het opnemen van massaspectra wil ik Albert Kievit bedanken. André, David, Jeroen, Dave en alle anderen die bij de EET-bijeenkomsten aanwezig waren wil ik bedanken voor alle discussies en adviezen de afgelopen jaren. De bijeenkomsten waren gezellig en nog leerzaam bovendien. Verder wil ik Kevita, die begreep hoe ik de laatste tijd van mijn promotie heb doorgebracht, bedanken. Het was goed om iemand te hebben om daarover te kunnen praten. I would like to thank D. Heller, H.-J. Drexler, C. Pribbenow and W. Baumann for the pleasant period I had in Rostock. Albeit a short period I learned a lot about the hydrogenation I was performing. The kinetic analysis and NMR measurements were very insightful. Sander wil ik bedanken voor de mooie tijden die we hebben meegemaakt tijdens de congressen door de jaren heen. Ik heb gemerkt dat je kan bowlen als de beste wat niet in de laatste plaats komt door die professionele bowlingschoenen van je. Verder wil ik iedereen bedanken die mee waren tijdens de wintersportvakanties, ik heb er hele goede herinneringen aan overgehouden. De leden Azraël Merak van Schaffelaer, Masscheroen, Magnellotron[†], Elkerlieck Mardonium en Cerberus Horribilus van de zware metalen band 'Naerling' wil ik, Rhodium Colossus, bedanken voor de mooie tijd die we samen hebben doorgemaakt met de band. Verder wil ik een ieder die ook zijn / haar bijdrage geleverd heeft aan de mooie tijd die ik de afgelopen jaren heb gehad en die zich niet vermeld ziet in het voorafgaande, maar die ik zeker niet vergeten ben, bij deze ook bedanken.

Als laatste wil ik mijn ouders, mijn zus en mijn zwager heel erg bedanken voor de steun en vrijheid die ze me al die jaren hebben gegeven om mezelf te ontplooien, alsmede de interesse die ze getoond hebben in de loop der jaren.

Michel

Contents

Chapter 1	Asymmetric Hydrogenation using Monodentate Ligands	1
1.1	Introduction	2
1.2	Monodentate phosphines	4
1.3	Monodentate phosphonites	7
1.4	Monodentate phosphites	10
1.5	Monodentate phosphoramidites	25
1.6	Monodentate phosphinites, aminophosphinites, diazaphospholidine and phosphinic acid ligands	39
1.7	State of the Art	42
1.8	Aims and outline of this thesis	42
1.9	References and Notes	43
Chapter 2	The Synthesis of Enantiopure Amino Acids Using Homogeneous Asymmetric Hydrogenation	49
2.1	Introduction	50
2.2	Results and Discussion	52
2.2.1	Synthesis of phosphoramidite ligands	52
2.2.2	Synthesis of the substrates	54
2.2.2.1	Synthesis of the azlactone	54
2.2.2.2	Synthesis of dehydroamino acid	55
2.2.2.3	Synthesis of dehydroamino acid methyl esters	55
2.2.3	Preliminary hydrogenation experiments	56
2.2.4	Solvent screening	58
2.2.5	Effects of pressure and substrate over catalyst ratios (S/C)	60
2.2.6	Substrates with different substitution patterns	61
2.2.7	Examples of the application of enantiopure non-natural amino acids	63
2.2.8	Further ligand optimization	64
2.3	Conclusions	66
2.4	Experimental	67

2.5	References and Notes	77
Chapter 3	Asymmetric hydrogenation of 3,3-disubstituted dehydroamino acids	81
3.1	Introduction	82
3.1.1	3,3-Disubstituted 2-acetamido acrylates	82
3.1.2	Methyl 3,3-disubstituted 2-benzyloxycarbonylamino acrylates	83
3.2	Results and Discussion	85
3.2.1	Substrate synthesis	85
3.2.1.1	Synthesis of methyl 3,3-disubstituted 2-acetamido acrylates	85
3.2.1.1.1	Synthesis using Horner-Wadsworth-Emmons olefinations	86
3.2.1.1.2	Acetamide condensation of α -ketoesters	87
3.2.1.2	Synthesis of methyl 3,3-disubstituted 2-benzyloxycarbonyl-amino acrylates	88
3.2.2	Hydrogenation	89
3.2.2.1	Hydrogenation of methyl 3,3-disubstituted 2-acetamido acrylates	89
3.2.2.2	Hydrogenation of methyl 3,3-disubstituted 2-Cbz-amino acrylates	95
3.3	Conclusions	98
3.4	Experimental	99
3.5	References and Notes	106
Chapter 4	Monodentate Phosphoramidites as Ligands in the Rhodium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Enamides	109
4.1	Introduction	110
4.2	Results and Discussion	113
4.2.1	Substrate synthesis	113
4.2.1.1	Synthesis of the enamides via oxime intermediates	113
4.2.1.2	Synthesis of the enamides via Grignard addition	115
4.2.2	Hydrogenation of enamides using phosphoramidites	116
4.3	Conclusions	122
4.4	Experimental	123
4.5	Crystal structure determination	126
4.6	References and Notes	128
Chapter 5	Asymmetric Hydrogenation of Enol Acetates and Enol Carbamates	131
5.1	Introduction	132
5.2	Results and Discussion	135
5.2.1	Enol acetate synthesis	135
5.2.2	Enol carbamate synthesis	136

5.2.3	Ligands tested in the rhodium-catalyzed hydrogenation	136
5.2.4	Hydrogenation of enol acetates	137
5.2.5	Hydrogenation of enol carbamates	137
5.3	Conclusions	139
5.4	Experimental	140
5.5	References and Notes	141
Chapter 6	Reaction Kinetics and Mechanistic Studies of the Rh-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation with MonoPhos™	143
6.1	Introduction	144
6.1.1	Reaction parameters in asymmetric hydrogenation	144
6.1.2	Mechanisms	145
6.1.3	Stereochemistry	147
6.2	Results and Discussion	150
6.2.1	Kinetic study	150
6.2.1.1	Reaction conditions	150
6.2.1.2	Experimental results	151
6.2.1.3	Modeling outline	153
6.2.1.4	Catalyst kinetics	154
6.2.1.5	Modeling results	162
6.2.1.6	Kinetics of the hydrogenation of (<i>Z</i>)-methyl 2-acetamido- 3-phenylacrylate (3)	166
6.2.2	Non-linear effect	168
6.2.3	EI-MS experiment and X-ray analysis	171
6.2.4	NMR measurements	173
6.2.5	UV measurements	177
6.3	Conclusions	178
6.4	Experimental	179
6.5	Crystal structure determination	181
6.6	References and Notes	183
Chapter 7	Asymmetric Hydrogenation on Preparative Scale using Rhodium Catalysts Based on Monodentate Phosphoramidites	189
7.1	Introduction	190
7.1.1	Itaconates as prochiral substrates	190
7.1.2	Catalysis on preparative scale	192
7.2	Results and Discussion	193
7.2.1	Hydrogenation of itaconates	193
7.2.2	Hydrogenations at preparative scale	194

7.3	Conclusions	199
7.4	Experimental	199
7.5	References and Notes	201
Appendix		205
Samenvatting		207
List of publications		211