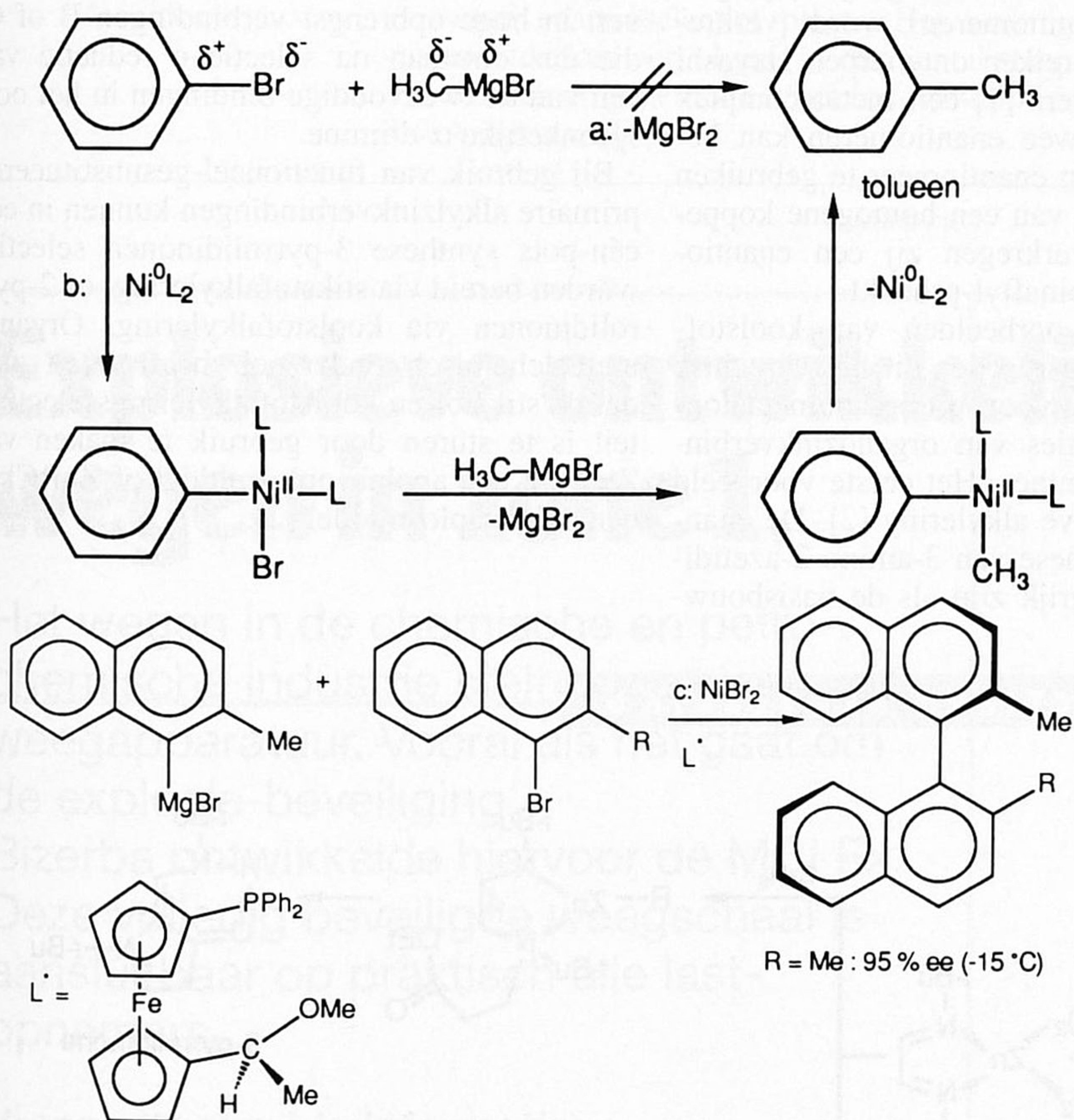


# Metalen als selectieve koppelaars

Metaalcomplexen zijn in staat reacties selectief te activeren en te sturen. Synthetici maken daarom in hun routes voor de produktie van farmaceutica en fijnchemicaliën graag gebruik van organometaalverbindingen. De discipline organometaalchemie bestudeert wisselwerkingen van organische moleculen met metalen en levert de spelregels voor deze nieuwe synthese strategie.

Gerard van Koten

## ALTERNATIEVE SYNTHESESTRATEGIEËN



De koppeling van een methylgroep aan een benzeenring door reactie van broombenzeen met methylmagnesium bromide, één van de best bekende en meest gebruikte organometaalverbindingen (route a). Deze reactie geeft niet het gewenste resultaat, toluen, ondanks het feit dat de koolstof-broom en koolstof-magnesiumbindingen een tegengestelde polariteit bezitten.

Bij toevoegen van een geschikt metaalcomplex, en dit kan in katalytische hoeveelheden, verloopt de reactie volledig en selectief: er vindt uitsluitend methyl-fenyl-koppeling plaats (route b). Het nikkelcomplex assisteert door splitsing van de C-Br binding en het bij elkaar brengen en laten koppelen van de fenyl- en methylgroep tot toluen.

De vorming van een enantiomeer-zuiver produkt (route c). Een chiraal metaalcomplex  $\text{NiL}^*$  katalyseert de 1,1'-koppeling van naftylgroepen en leidt tot de vorming van één enantiomeer van de binaftylverbinding (figuur 1).

In de (nabije) toekomst zullen organische syntheseroutes voor de produktie van fijnchemicaliën, zoals farmaceutica, organische materialen, etc., in hoge mate selectief moeten zijn, dat wil zeggen energie- en grondstofbesparend en schoon. Synthese met behulp van metaalcomplexen is een mogelijkheid om dit doel te bereiken. De coördinatie- en organometaalchemie levert de mechanistische inzichten voor deze nieuwe aanpak in de organische synthese.

Een belangrijke stap in bijna iedere organische synthese is de vorming van een koolstof-koolstof binding tussen twee moleculaire eenheden waardoor een groter molecuul wordt verkregen. Bij dit proces kan een metaalcomplex zowel activerend als sturend werken.

Een eenvoudig voorbeeld is de koppeling van een methylgroep aan een benzeenring door reactie van broombenzeen met methylmagnesium bromide, één van de best bekende en meest gebruikte organometaalverbindingen (zie figuur 1: 'alternatieve synthese strategieën', route a). Deze reactie geeft niet het gewenste resultaat, toluen, ondanks het feit dat de koolstof-broom en koolstof-magnesiumbindingen een tegengestelde polariteit bezitten.

Bij toevoegen van een geschikt metaalcomplex, en dit kan in katalytische hoeveelheden, verloopt de reactie volledig en selectief: er vindt uitsluitend methyl-fenyl-koppeling plaats. De activerende en sturende rol van het metaal, in dit voorbeeld nikkel, is duidelijk (zie figuur 1: 'alternatieve synthese strategieën', route b). De koolstof-broombinding wordt geactiveerd en gesplitst aan het metaalcentrum waarbij twee nieuwe bindingen ontstaan, een koolstof-nikkel- en een broom-nikkelbinding. In de volgende stap vindt selectieve vervanging plaats van het broom in de broom-nikkelbinding door een methylgroep. In de laatste stap worden de twee groepen, ook wel liganden genoemd, selectief gekoppeld in het metaalcomplex. Na dit zogenaamd ligandkop-

pelingsproces verlaat het nieuw gevormde molecuul, toluen, het metaalcomplex en de beschreven cyclus kan opnieuw worden doorlopen.

**Enantiomeer-zuivere produkten.** Een ander voorbeeld dat duidelijk de kracht en schoonheid van de synthese-benadering via metaalcomplexen laat zien, is de koppeling van twee naftaleenmoleculen via hun 1-plaatsen (zie figuur 1: 'alternatieve synthestrategieën', route c). De zo verkregen 1,1'-binaftylverbindingen zijn van belang voor de synthese van nieuwe katalysatoren in de homogene katalyse. Bij de koppeling van de twee naftylfragmenten komt naast *koppelingsselectiviteit* ook nog de *stereoselectiviteit* aan de orde. Voor het toepassen van deze binaftylverbindingen in stereoselectieve katalytische processen is het van belang dat het produkt slechts in één van beide mogelijke spiegelbeeldvormen (enantiomeren) wordt verkregen. Om dit te bereiken ontwierpen Hayashi en zijn medewerkers [1] een metaalcomplex dat zelf ook in twee enantiomeren kan bestaan. Door nu één enantiomeer te gebruiken voor de bereiding van een homogene koppelingkatalysator verkregen zij een enantiomeer-zuiver 1,1'-binaftyl-*product*.

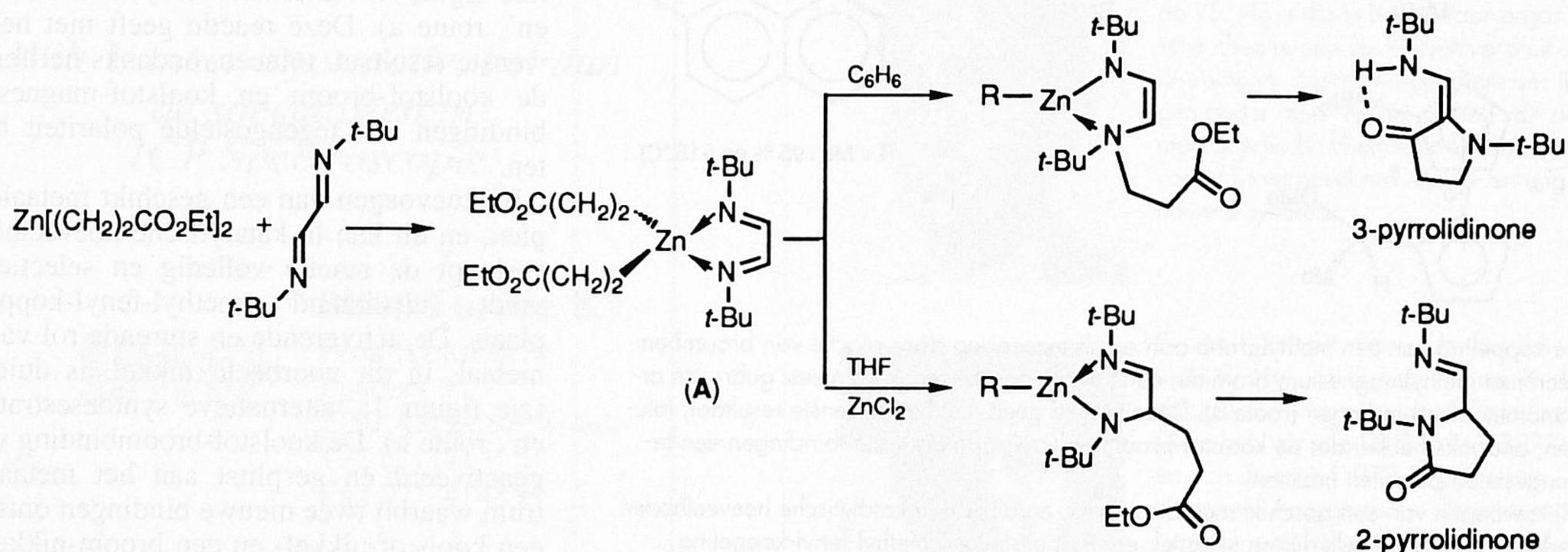
Twee recente voorbeelden van koolstof-koolstof koppelingsreacties uit het Utrechtse werk komen direct voort uit organometaalonderzoek aan reacties van organozinkverbindingen met  $\alpha$ -diimines. Het eerste voorbeeld betreft de selectieve alkylering [2]. De enantioselectieve synthese van 3-amino-2-azetidiononen, die belangrijk zijn als de basisbouw-

stenen van  $\beta$ -lactam antibiotica vormt het tweede voorbeeld [3].

**Nieuwe mogelijkheden voor de organische synthese.** De selectieve alkylering van  $\alpha$ -diimines door organometaalverbindingen is een boeiend onderwerp door de combinatie van fundamenteel organometaalonderzoek en nieuwe mogelijkheden voor de organische synthese (zie figuur 2: 'selectieve alkylering'). Reactie van dialkylzinkverbindingen met het  $\alpha$ -diimine, t-Bu-DAB, resulteert in een geactiveerd complex (A) dat -afhankelijk van de aard van de alkylgroepen- selectief verder reageert. Hierbij wordt óf het stikstof- óf het koolstofatoom in het  $\alpha$ -diimine skelet gealkyleerd door intramoleculaire overdracht van één van de alkylgroepen van het zink. De produkten, zinkimine-amines of zink-enamines, kunnen worden gebruikt voor verdere omzetting of worden gehydrolyseerd. Dit laatste levert in hoge opbrengst verbindingen B of C, die dus ontstaan na selectieve reductie van één van de tweevoudige bindingen in het oorspronkelijke  $\alpha$ -diimine.

Bij gebruik van functioneel-gesubstitueerde primaire alkylzinkverbindingen kunnen in een één-pots synthese 3-pyrrolidinonen selectief worden bereid via stikstofalkylering, of 2-pyrrolidinonen via koolstofalkylering. Organometaalchemisch onderzoek heeft laten zien dat de stikstof en koolstofalkyleringsselectiviteit is te sturen door gebruik te maken van  $ZnR_2$  in een apolair oplosmiddel of  $ZnRCl$  in een polair oplosmiddel [2].

## SELECTIEVE ALKYLERING



De selectieve alkylering van  $\alpha$ -diimines door organometaalverbindingen leidt tot de synthese van 2- of 3-pyrrolidinonen. Het is een boeiend onderwerp door de combinatie van fundamenteel organometaalonderzoek en nieuwe mogelijkheden voor de organische synthese. Er vindt een selectieve overdracht plaats van een organische groep van zink naar koolstof of stikstof in  $\alpha$ -diimine (figuur 2).

**Verrassende ontdekkingen.** Een aanvankelijke verrassing in dit onderzoek was de selectieve vorming van trans-3-amino-2-azetidinen ( $\beta$ -lactamen) in de reactie van  $\alpha$ -imino-esters met primaire dialkylzinkverbindingen. Deze route werd bij toeval ontdekt (Zie Serendipiteit, CM november 1990, pg 561). Uit mechanistisch onderzoek werd duidelijk dat ook hier activering van de imino-ester door complexvorming wordt gevolgd door N-alkylering, waarbij een zeer reactief aminozinkenolaat ontstaat. Dit zinkenolaat reageert verder met imino-ester tot een zinkaldolaat dat door ringsluiting in het 3-amino-2-azetidinon overgaat. Dit mechanistisch inzicht werd vervolgens gebruikt voor de ontwikkeling van een enantioselectieve syntheseroute van 3-amino-2-azetidinen.

Hier wordt het benodigde zinkenolaat via een andere route uit een glycine ester gegeneerd. De koppeling met het chirale imine vindt enantioselectief plaats. Het verkregen produkt kan vervolgens in een aantal stappen worden omgezet tot het bekende antibioticum Aztreonam [4].

Deze voorbeelden illustreren de rol die metaalcomplexen bij de organische synthese kunnen spelen. Het is een gebied van onderzoek dat zich afspeelt op het raakvlak van drie chemische basisdisciplines: anorganische chemie, organische synthese en katalyse. Het is van groot belang dat de traditionele scheiding in de chemische opleiding tussen deze disciplines wordt opgeheven en dat deze drie elementen op een evenwichtige wijze bij elkaar gebracht worden.

In het basispakket van de onderzoeker/student die zich begeeft op dit nieuwe gebied, zouden ook bepaalde aspecten van de biochemie - met name kennis van metallo-enzymen - moeten worden opgenomen. In de natuur zijn het immers de metallo-enzymen die laten zien hoe selectieve omzettingen aan metaalcentra kunnen plaatsvinden.

**Referenties:**

1. T. Hayashi et al., J. Amer. Chem. Soc., 110 (1988) 8154; Tetrahedron Lett., 30 (1989) 215.
2. E. Wissing, W. Kaim, G. van Koten et al., J. Amer. Chem. Soc. in print.
3. F.H. van der Steen, G. van Koten et al., J. Org. Chem., 56 (1991) 5147.
4. F.H. van der Steen, G. van Koten et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1991) 503.

ADVERTENTIE

# Explosieve ontwikkeling voor het wegen in zone 1.

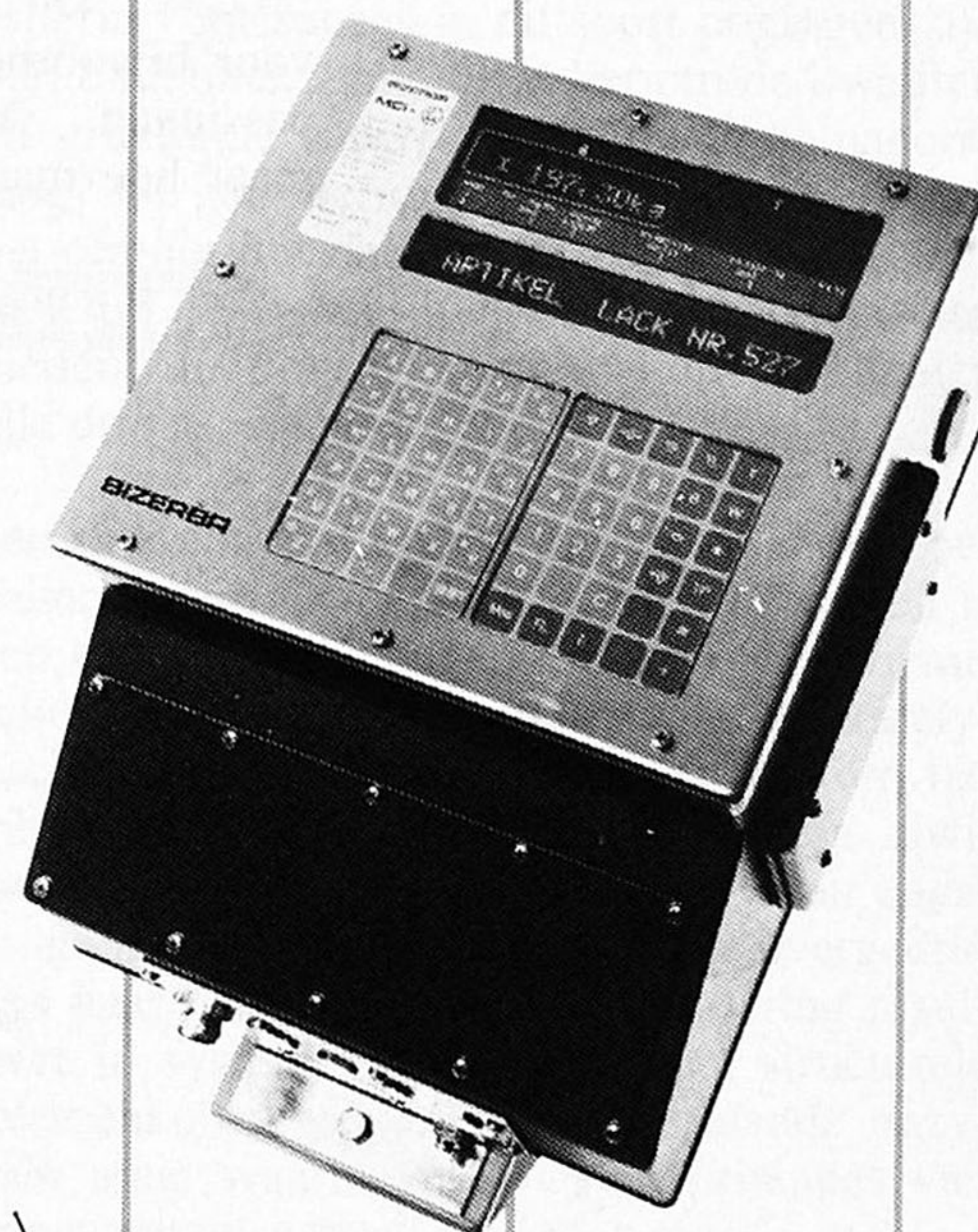
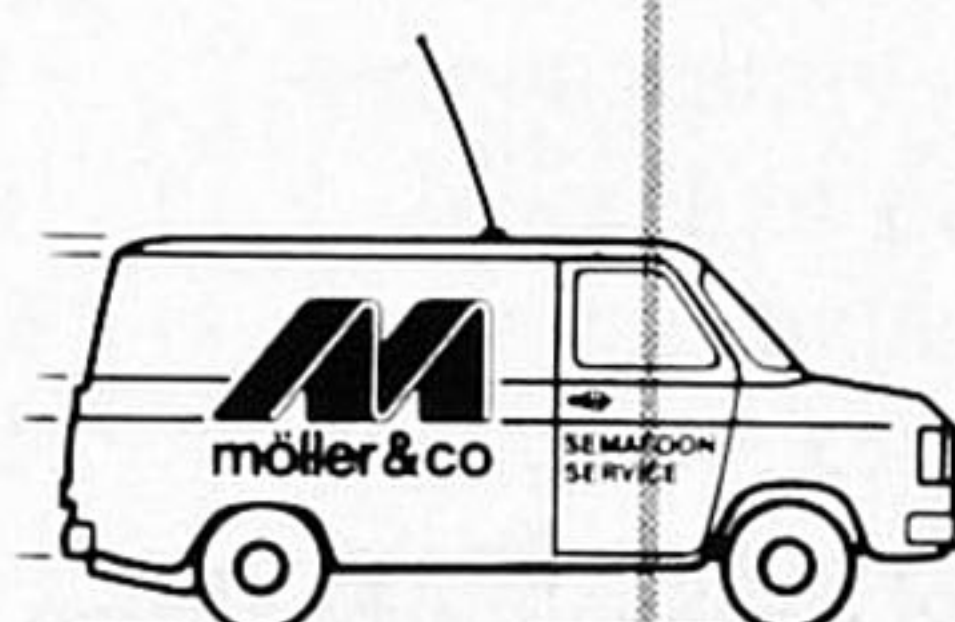
Het wegen in de chemische en petrochemische industrie stelt hoge eisen aan weegapparatuur. Vooral als het gaat om de explosie-beveiliging.

Bizerba ontwikkelde hiervoor de MCI Ex. Deze volledig beveiligde weegschaal is aansluitbaar op praktisch alle lastopnemers.

**Vraag uitgebreide informatie:  
bel 074-498498.**



Handelmaatschappij Möller & Co. B.V.  
Oude Boekeloseweg 31,  
Postbus 10, 7550 AA Hengelo.  
Telefoon 074-498 498\*,  
Fax 074-432 006, Telex 44318.



**BIZERBA**