

Metalorganisk katalyse i organisk syntese

På organisk-kemisk afdeling på DTU er det vist, at man ved brug af overgangsmetal-komplekser kan udføre meget selektive reaktioner på alkener. Det åbner for nye metoder med færre syntesetrin til at lave komplicerede organiske forbindelser

Af Robert Madsen, rm@kemi.dtu.dk, David Tanner, dt@kemi.dtu.dk og Mogens Johannsen, mj@kemi.dtu.dk Organisk Kemi, Kemisk Institut, DTU

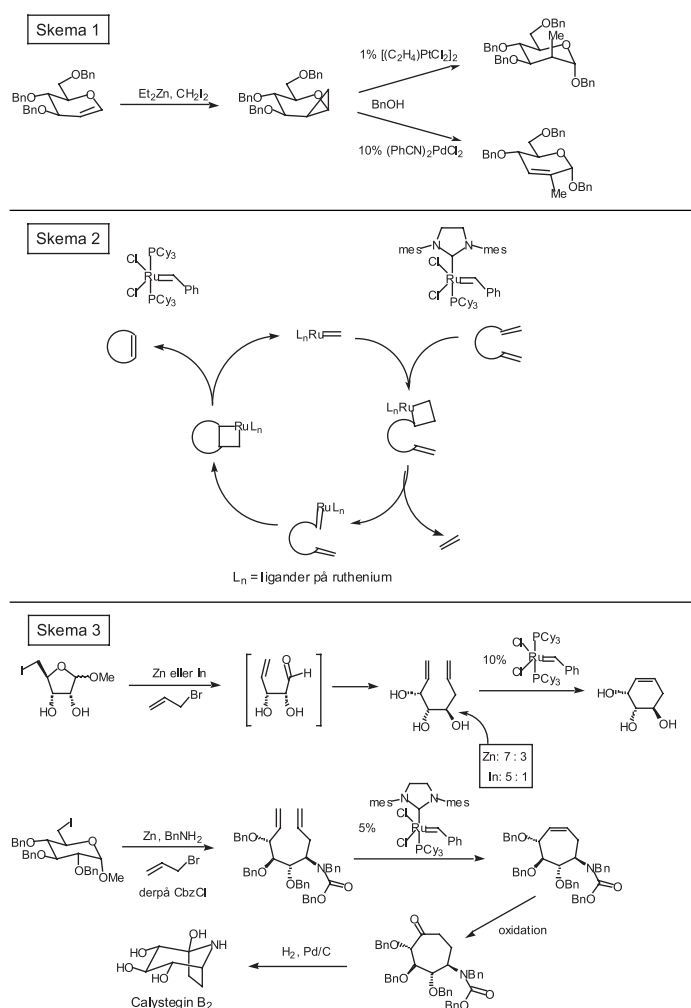
De senere år har den metalorganiske kemi gennemgået en rivende udvikling. Allerede i 1990 forudsagde Dieter Seebach i sin oversigtsartikel »Organic Synthesis – Where now?« at »The discovery of truly new reactions is likely to be limited to the realm of transition-metal organic chemistry, which will almost certainly provide us with additional »miracle reagents« in the years to come« [1]. Profetien har holdt stik, og i den organisk-kemiske litteratur publiceres der hele tiden nye metoder til at bryde eller danne bindinger vha. metaller.

Metalorganisk kemi er defineret som studier af forbindelser eller reaktioner, hvori der optræder en direkte metal-kulstof-binding (en σ - eller en π -binding). Den store drivkraft bag de senere års udvikling er metallers evne til under milde betingelser at danne og bryde kulstof-kulstof-bindinger. Metalorganisk kemi og katalyse udgør også fundamentet for meget af forskningen inden for

asymmetrisk syntese med det formål at fremstille organiske forbindelser i enantiomer ren form. I en tidligere artikel her i *Dansk Kemi* blev de fundamentale principper i metalorganisk kemi og en række koblingsreaktioner fremhævet [2]. Her beskrives en række nyere eksempler på anvendelse af metalorganisk kemi, især katalyse, i organisk syntese.

Det begyndte i Danmark

Den metalorganiske kemi blev faktisk »født« i Danmark. William Christopher Zeise, der var Danmarks første egentlige organisk-kemiker, fremstillede og karakteriserede omkring 1830 det gule kompleks $K[(CH_2=CH_2)PtCl_3]$ [3,4]. Denne forbindelse, der siden er blevet kendt som Zeises salt, er den første metalorganiske forbindelse, der er rapporteret i litteraturen. En af årsagerne til at Zeise kunne isolere Zeises salt er, at det er meget stabilt, hvorfor



det reagerer dårligt med organiske molekyler. Når Zeises salt omsættes med saltsyre fås det orange farvede kompleks $[(CH_2=CH_2)PtCl_2]_2$, der betegnes Zeises dimer. Denne forbindelse er væsentlig mere reaktiv over for organiske forbindelser og kan bl.a. bruges til åbning af cyclopropaner.

En overraskende reaktion

Vi ved, at cyclopropanerede kulhydrater kan fremstilles fra glycaler. Bindingerne i en cyclopropanring minder om en kulstof-kulstof-dobbeltbinding, og cyclopropaner kan gennemgå nogle af de samme reaktioner - bl.a. addition af stærk syre. Kulhydrater er imidlertid ikke stabile ved disse betingelser. Vi har opdaget, at Zeises dimer ved tilstedeværelsen af en alkohol ringåbner cyclopropanringen i disse cyclopropanerede kulhydrater og giver 2-C-methylforgrenede glycosider (skema 1) [5]. Stereokemien ved C-2 bestemmes af cyclopropaneringsreaktionen, mens stereokemien på C-1 bestemmes af den anomere effekt. Alkoholen kan være en simpel primær alkohol som benzylalkohol, men kan også være et delvist beskyttet monosakkarid, hvorved der opnås et disakkarid. Erstatte katalysatoren med det elektrophile palladium-kompleks $(PhCN)_2PdCl_2$, foregår der en helt anden reaktion [5]. I dette tilfælde sker der en omlejring til den 2,3-umættede forbindelse, og der observeres intet af produktet fra platinreaktionen. Selv om platin står lige under palladium i det periodiske system, reagerer de markant forskelligt med en cyclopropan. Dette er et af de fascinerende aspekter ved metalorganisk kemi: ved at ændre metalkatalysatoren og især selve metallet kan udfaldet af en kemisk reaktion ændres dramatisk.

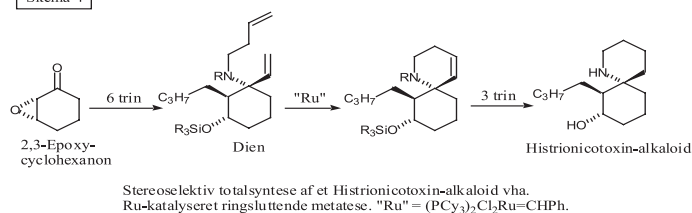
Rutheniumcarben-katalysatorer

Også ruthenium fra gruppen af platinmetaller har i de senere år fået stor opmærksomhed. Sammenlignet med de andre platinmetaller er ruthenium nemlig forholdsvis billig. Det er især udviklingen af stabile rutheniumcarben-katalysatorer til metatase (= ombytning) af dobbeltbindinger, som har vakt stor interesse. Det violette kompleks $(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh$ og det rød-brune kompleks $(PCy_3)(C_3H_4N_2mes_2)Cl_2Ru=CHPh$ er de meste anvendte til ringsluttende metatase af diener, hvor sidstnævnte med den heterocycliske carbenligand er den mest reaktive (skema 2). Begge komplekser er kommercielt tilgængelige og udviklet i R. H. Grubbs's laboratorier på Cal. Tech [6]. Mekanisme for den ringsluttende metatase med disse komplekser kan meget forenklet anskues som en serie af 2+2 cycloadditioner og retroadditioner, hvorved dienen omdannes til en cyclisk alken og ethylen frigøres. Alle trin i den katalytiske cyklus er i princippet reversible, og drivkraften bag reaktionen er det cykliske produkts større termodynamiske stabilitet.

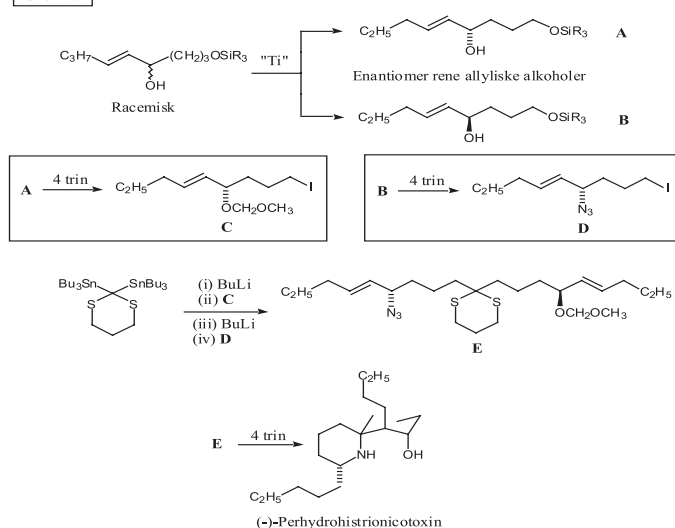
Teknik til kort syntese af naturstoffer

Ringsluttende metatase er et stærkt værktøj i organisk syntese. Rutheniumcarben-katalysatorerne er stabile over for mange funktionelle grupper, og en kulstof-kulstof-dobbeltbinding er stabil over for mange reaktionsbetingelser. Herved kan der undgås en del reaktionstrin til beskyttelsesgruppe kemi. I to trin har vi omdannet kulhydrater til carbocycliske forbindelser ved brug af en tandem-fragmenterings-alkyleringsreaktion efterfulgt af en metatesereaktion (skema 3) [7]. Princippet består i, at et glycosid med iod i den primære position fragmenteres med zink eller indium, hvorved et umættet aldehyd opnås. Hvis der samtidig tilsættes et alkylhalid såsom allylbromid, der også kan aktiveres af zink eller indium, kan aldehydet reagere videre via en Barbier-reaktion. I alkyleringen dannes et nyt chiralt center, og interessant nok afhænger stereokemien i nogle tilfælde af det valgte metal. De dannede produkter indeholder to dobbeltbindinger og er dermed direkte sat op til ringsluttende metatase. Denne teknik er nyttig til korte synteser af naturstoffer. Et eksempel er syntesen af Calystegin B₂, der er en stærk β -glucosidase inhibitor [8].

Skema 4

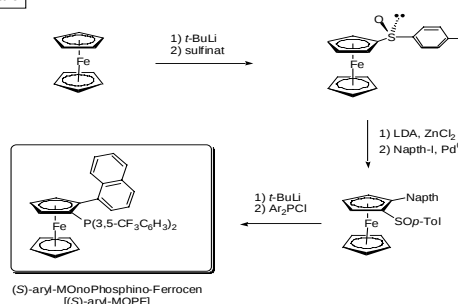


Skema 5

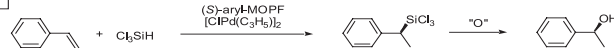


Enantioselektiv totalsyntese af (-)-Perhydrohistronicotxin vha. katalytisk asymmetrisk syntese. "Ti" = chiral katalysator fra $Ti(O^iPr)_4$ og (+) eller (-)-vinsyredietyler.

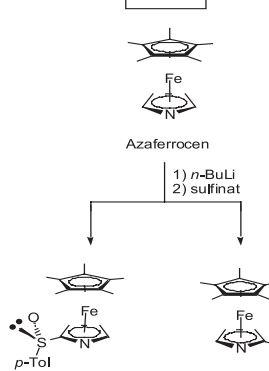
Skema 6



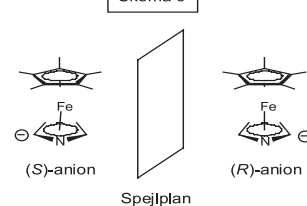
Skema 7



Skema 8



Skema 9



Benzylbeskyttet methyl-6-iodo-D-glucopyranosid omsættes med zink, benzylamin og allylbromid. Det intermediære aldehyd fra fragmenteringen fanges herved som den tilsvarende imin, der derefter allyleres. I oparbejdningen Cbz (carbonylbenzyloxy)-beskyttes den dannede aminodien. Ringsluttende metatase med rutheniumcarben-katalysator giver herefter den syv-leddede ring. Dobbeltbindingen heri er svagt polariseret og kan regioselektivt iltes til den tilsvarende keton. Brintning af benzylgrupperne giver efter kun fire reaktionstrin Calystegin B₂ [8]. En markant forbedring i forhold til den korteste syntese i litteraturen, der kræver tolv trin.

Totalsyntese af vigtige alkaloider

Vi har også brugt ringsluttende metatase til totalsyntese af Histrionicotoxiner, biologisk vigtige alkaloider der er stærke neurotoksiner, isoleret fra sydamerikanske frøer (skema 4) [9]. En dien syntetiseres i seks trin fra det simple udgangsmateriale 2,3-epoxycyclohexanon og ringsluttet i højt udbytte vha. Grubbs-Ru-katalysatoren. Yderligere tre reaktionstrin giver alkaloidet, og primært pga. ringsluttende metatase kræver totalsyntesen kun ti trin og har et totaludbytte på 20%. Denne syntese er således en af de mest effektive af alle totalsynteser af Histrionicotoxiner.

En alternativ syntese af alkaloidet (-)-Perhydrohistrionicotoxin er baseret på brug af asymmetrisk metalorganisk katalyse vha. en reaktion udviklet af K. B. Sharpless og medarbejdere (skema 5) [10,11]. Her bruges en katalytisk mængde titan til at fremstille to allyliske alkoholer (A og B) i enantiomer ren form, og begge kan derefter omdannes til chirale »byggeblokke« (C hhv. D) for totalsyntesen af alkaloidet. Totalsyntesen er både *enantioselektiv* (giver kun den ene spejlbilledeform af produktet) og *konvergent*, dvs. relativt store dele af slutproduktet (»mål molekylet«) syntetiseres hver for sig, inden de kobles sammen.

Ny type modulære ligander

Asymmetrisk katalyse vha. metalorganiske forbindelser kræver selvfølgelig chirale ligander for metallet, og i Sharpless-reaktionen er disse ligander faktisk simple derivater af vinsyre (den »arke-typiske« chirale forbindelse) [12].

Udvikling af nye chirale ligander er en meget tidskrævende proces, da hver enkelt reaktion ofte stiller nye krav til strukturen af den chirale katalysator. Den bedste måde at løse det problem på er ved at lave en modulær ligandtype, dvs. en der let kan varieres. Vi har lavet en ny type modulære ligander, der både er axiale og plane chirale [13]. Liganderne kan laves i tre trin ud fra let tilgængelige udgangsstoffer og er således hurtige at fremstille (skema 6). Ferrocen lithieres i første trin med stærk base (*tert*-butyllithium), og anionen fanges derefter med et optisk rent sulfinat. Produktet, et chiralt ferrocenylsulfoxid, kan derefter diastereoselektivt *ortho*-lithieres med en anden stærk base (lithiumdiisopropylamid), og anionen derefter bruges i f.eks. ferrocenyl-aryl kryds-koblinger med forskellige aromatiske halogenforbindelser. Ved behandling med *tert*-butyllithium kan man til sidst fjerne sulfoxidet igen fra ferrocenmolekylet og indføre substituent nummer 2 ved en elektrofil addition. Den sidste substituent kan igen være en arylgruppe, en alkylgruppe, eller som i det viste tilfælde en diarylphosphin. Ved at variere de to substituenten på ferrocenskelettet kan man på enkel vis optimere de chirale omgivelser på metalkatalysatoren, til de passer til den ønskede reaktion. Vi har fundet en ligand, der sammen med et palladiumkompleks kan katalysere den enantioselektive Markovnikov-addition af trichlor-silan til alkenen via denne procedure. De chirale silan-produkter kan oxideres til optisk aktive alkoholer mv. (skema 7).

En beslægtet metode, også udviklet i vores laboratorier, ses i skema 8 [14]. Her er et ligerende kvælstofatom blevet »indbygget« i selve ferrocenmolekylet (en azaferrocen). Efter *ortho*-lithiering med *n*-butyllithium og behandling med et chiralt sulfinat

fås to diastereomere azaferrocenyl sulfoxider. Ved tilsætning af base dannes de to enantiomere azaferrocenyl anioner i optisk ren form (skema 9). De kan hver for sig fungere som håndtag, hvorpå man kan sætte forskellige substituenten såsom iod, trialkyl-silaner eller -stannaner, phosphiner eller en simpel alkylgruppe via elektrofil addition. Herved kan man i to enkle trin lave begge enantiomere af en række forskellige optisk aktive nitrogenligander. Vi har endnu ikke anvendt disse komplekser, men G. C. Fu har med held benyttet lignende forbindelser i enantioselektiv katalyse [15].

Selektive alkenreaktioner

Det er vores håb, at vi, med dette lille indblik i det arbejde der udføres på organisk kemisk afdeling på DTU, har gjort det klart, at man ved brug af overgangsmetalkomplekser kan udføre meget selektive reaktioner på alkenen. De her beskrevne katalytiske reaktioner har alle det tilfælles, at de er chemoselektive, dvs. at de primært reagerer med alkenfunktionaliteten, selv ved tilstedeværelse af grupper, der normalt anses for at være mere reaktive over for elektrofil eller nukleofil angreb.

Denne selektivitet mindsker behovet for beskyttelsesgrupper, men muliggør også brugen af helt nye og forbedrede strategier til at lave komplicerede organiske forbindelser. Det betyder færre syntesetrin til gavn for både økonomi og miljø.

Designet af de anvendte (chirale) metalkatalysatorer bygger endnu meget på empiri, og det er derfor nødvendigt at have enkle og effektive metoder ved hånden til at fremstille ligander såvel som selve metalkomplekserne.

Dieter Seebachs mere end ti år gamle forudsigelse er stadig særdeles aktuel. Organisk syntese vil også i fremtiden komme til at afhænge meget af de landvindinger, der gøres inden for metalorganisk kemi og katalyse.

Referencer

1. D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 1320.
2. M. Begtrup, S. Havez, A. M. Horneman og P. Vedsø, *Dansk Kemi*, 1997, **78**(8), 16.
3. William Christopher Zeise – en dansk kemiker, Dansk Selskab for Historisk Kemi, 1990.
4. D. Seyferth, *Organometallics*, 2001, **20**, 2.
5. J. Beyer, P. R. Skaanderup og R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 9575.
6. T. M. Trnka og R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 18.
7. L. Hyltoft og R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 8444.
8. P. R. Skaanderup og R. Madsen, manuskript under udarbejdelse.
9. D. Tanner, L. Hagberg og A. Poulsen, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 1427.
10. D. Tanner og L. Hagberg, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 7907.
11. V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda og K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 6237.
12. L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, 1848, **24**, 442.
13. Resultaterne er delvist beskrevet i: H. L. Pedersen og M. Johannsen, *Chem. Commun.*, 1999, 2517.
14. J. G. Hansen, I. Sjøtofte og M. Johannsen, *Org. Letters*, 2001, *in press*.
15. G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 412.