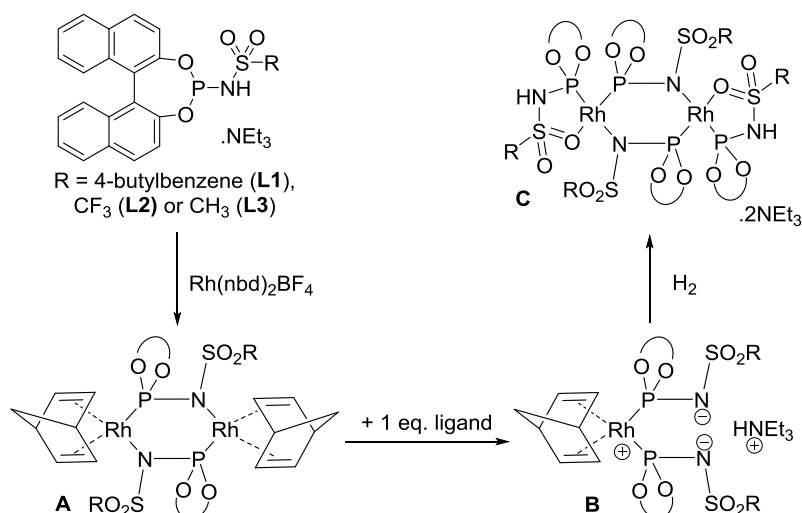


Samenvatting

Door de mens-gemaakte goederen worden geproduceerd vanuit chemicaliën en/of chemische processen. Ongeveer 80-90% van alle industriële chemische processen maakt gebruik van minstens één katalytische stap, aangezien katalytische processen minder chemisch afval produceren en minder energie gebruiken. Academisch en industrieel onderzoek, gedreven door economische belangen en milieu-aspecten, is constant gericht op het verbeteren van katalytische systemen. Enzymen, de katalysatoren van levende organismen, maken (in)direct gebruik van zonnenenergie en zijn een bron van grote inspiratie voor wetenschappers vanwege hun grote katalytische activiteit bij relatief lage temperaturen en drukken. Veel inspanningen worden geleverd om aspecten van enzym-gekatalyseerde processen na te bootsen. Bijvoorbeeld, katalyse in beperkte ruimte substraat-organisatie en redox-actieve liganden zijn voorbeelden van succesvolle strategieën om enzymen te imiteren. Recentelijk is complexiteit ontstaan als nieuw onderwerp voor wetenschappers. Door het begrijpen van de individuele interacties tussen verschillende componenten in een systeem verschaft men een beter begrip van het collective systeem. Dit geeft de mogelijkheid systemen te ontwikkelen met nuttige eigenschappen. In tegenstelling tot “traditionele” gesynthetiseerde katalysatoren zijn enzymen geen geïsoleerde moleculen maar elementen uit een complex systeem, namelijk levende organismen. Elk onderdeel van een biologisch complex systeem heeft een goed gedefinieerde rol en interactie met andere andere delen van het systeem. De uitdaging voor scheikundigen is dit geordende systeem na te bootsen en hiermee nieuwe systemen te ontwikkelen met reactiviteit die zonder deze complexiteit niet mogelijk is of die van bestaande systemen overtreft. Hoofdstuk 1 omschrijft verschillende interpretaties van “synthetische imitaties van enzymen”: van complete nabootsing tot gedeeltelijke structurele and functionele imitaties en het ontwikkelen van een kunstmatig complex katalytisch systeem. Het wetenschappelijk onderzoek omschreven in dit proefschrift behandelt verschillende natuur-geïnspireerde katalytische systemen en richt zich op inzichten in mechanismen en identificatie van interacties tussen verschillende componenten in die systemen. In hoofdstuk 2, wordt in detail een katalytisch systeem gebaseerd op racemische en non-racemische METAMORPhos liganden voor asymmetrische hydrogenering beschreven. De liganden vormen een variatie aan complexen: mononucleaire complexen $[\text{RhL}_2(\text{nbd})]$ en dinucleaire complexen $[\text{Rh}_2\text{L}_2(\text{nbd})_2]$ en $[\text{Rh}_2\text{L}_4]$. De coordinatie in deze complexen is bestudeerd onder verschillende condities, waarbij zelf-sorteer gedrag werd gevonden bij complexen $[\text{Rh}_2\text{L}_2(\text{nbd})_2]$ en $[\text{Rh}_2\text{L}_4]$ dat leidt tot homo-chirale complexen. Dit werd niet gevonden voor de mono-nucleaire complexen $[\text{RhL}_2(\text{nbd})]$. Alle complexen zijn gekarakteriseerd door middel van X-ray kristallografie. Ongebruikelijke lone-pair- π interacties tussen binaphthol (BINOL) groepen werden geobserveerd in de kristalstructuur van $[\text{Rh}_2(\text{L}2)_4]$. Deze supramoleculaire interacties lijken, samen met sterische effecten, bij te dragen aan het geobserveerde zelf-sorteer gedrag. Experimenteel werk en computer-simulaties suggereren bovendien dat het zelf-sorteren van de dinucleaire complexen een thermodynamische grondslag heeft.



Scheme 1. Coordinatie van METAMORPhos liganden aan rhodium in drie stappen en de vorming van het viervoudig geligeerde dinucleaire complex.

Het zelf-gesorteerde racemaat van het homochirale complex [Rh₂(**L2**)₄] heeft een lage oplosbaarheid. Deze eigenschap leidt tot een groot non-lineair effect (NLE) in asymmetrische hydrogenering, waarbij hoge enantioselectiviteit kon verkregen met een relatief lage ligand enantio-zuiverheid (bijv. 90% ee van product met 40% ee van het ligand). Dit is alleen geobserveerd wanneer het substraat wordt geïntroduceerd na een incubatietijd waarin de zelf-sortering plaats vindt. Als de substraten bij het begin van het experiment worden toegevoegd wordt er een (gematigd) negatief NLE verkregen. Dit laat zien dat het niet-zelf-gesorteerde monomere intermediaire complex, wat vormt voordat het thermodynamische evenwicht zich heeft ingesteld, ook katalytisch actief is. Daarnaast beïnvloedt het substraat de oplosbaarheid van [Rh₂(**L2**)₄], wat invloed heeft op de NLEs die geobserveerd worden: het substraat dimethylitaconaat verlaagt de oplosbaarheid van het racemaat, waardoor het NLE effect toeneemt, terwijl methyl 2-acetamidoacrylaat het tegenovergestelde effect heeft. Aangezien het substraat invloed heeft op de katalysator kunnen we spreken over een feedback loop.

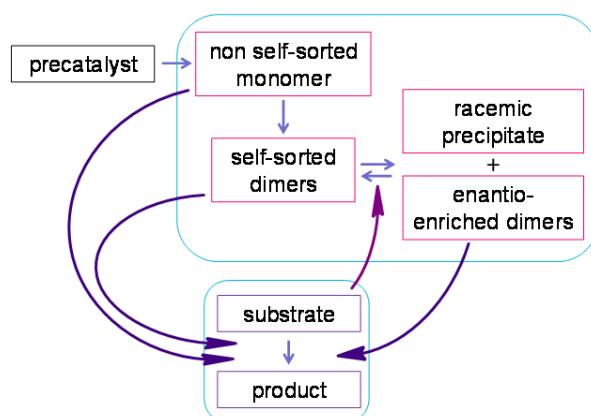


Figure 1. Schematische afbeelding van het systeem bestudeerd in hoofdstuk 2.

In **hoofdstuk 3** wordt de invloed van het ionische milieu op de prestatie van een dianionisch binucleair Rh complex [Rh₂(**L2**)₄] beschreven. Het tegenion van het anionische METAMORPhos ligand **1** kan worden gewijzigd zonder dat de coordinatie ervan verandert.

De katalytische activiteit van de resulterende complexen is afhankelijk van de protische (of aprotische) eigenschappen van de kationen in oplossing. Als aprotische tegenionen zoals PPh_4^+ worden gebruikt, neemt de TOF significant af, terwijl de reactie significant sneller wordt met het gebruik van protische ammonium-zouten als tegen-ionen. De hoogste reactiesnelheden werden verkregen met het toevoegen van een kleine overmaat van milde protische ammonium zouten aan het reactie-mengsel. Als zuurdere lutidinium of anilinium zouten gebruikt worden, deactiveert het complex door middel van niet-reversibele protonatie van het metaal, zoals geobserveerd met NMR spectroscopie. DFT berekeningen suggereren dat tijdelijke protonatie van de chelerende liganden van het dimeer met milde zuren de energie van de overgangstoestand minimaal beïnvloeden, terwijl het laatste katalytische intermediair significant gedestabiliseerd wordt.. Aangezien protische kationen de eigenschappen van de katalysator verbeteren en de uitkomst van de reactie doen veranderen d.m.v. interacties met een andere deel van het complex dan de actieve site, kunnen we spreken over een effector, een molecuul dat een allosterische respons in enzymen ontketent. Met deze benadering is voor het eerst het tetra-gesubstitueerde enamine **2** volledig gehydrogeneerd met 99% enantiomere overmaat.

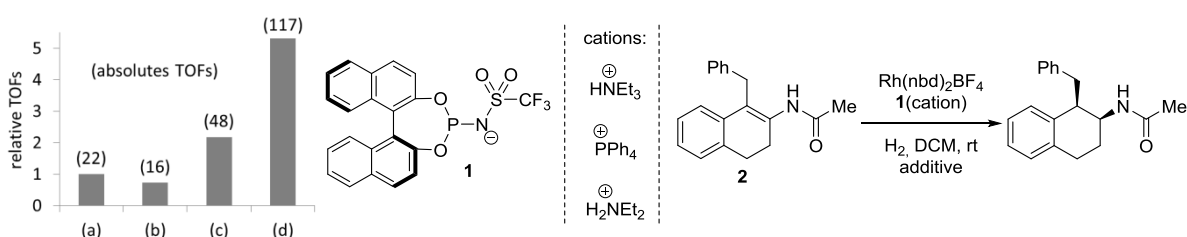


Figure 2. Relatieve en absolute Turnover Frequenties (in $\text{mol}_{\text{substrate}}/\text{mol}_{\text{Rh}}/\text{h}$) voor de hydrogeneringsreactie (rechts aangegeven) met (a) **1**.HNEt₃ als ligand en geen additief, (b) **1**.PPh₄ als ligand en geen additief, (c) **1**.HNEt₃ als ligand en HNEt₃.BF₄ als additief en (d) **1**.HNEt₃ als ligand en H₂NEt₂.BF₄ als additief.

In **hoofdstuk 4** wordt een nieuwe benadering voor combinatoriale katalyse voorgesteld. Anionische METAMOPhos liganden en neutrale amino-zuur gebaseerde liganden werden apart en als mengsels gebruikt in rhodium gekatalyseerde asymmetrische hydrogenering van acht industrieel-relevante substraten. Spectroscopische studies onder katalytische condities tonen aan dat de mononucleaire heterocombinatie als hoofdproduct in de oplossing aanwezig is wanneer anionische en neutrale liganden dezelfde chiraliteit hebben. Wanneer het neutrale en anionische ligand verschillende chiraliteit rond het fosfor atoom hebben, werden er monomeren en dimeren heterocomplexen gedetecteerd met NMR en massa spectrometrie.

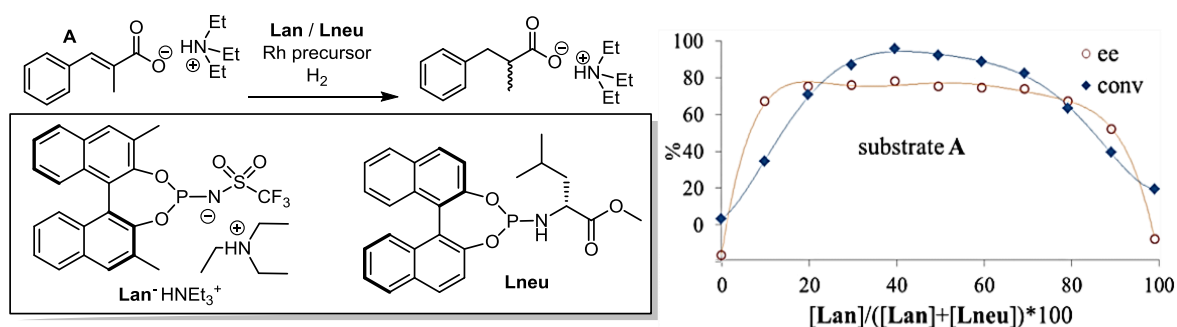
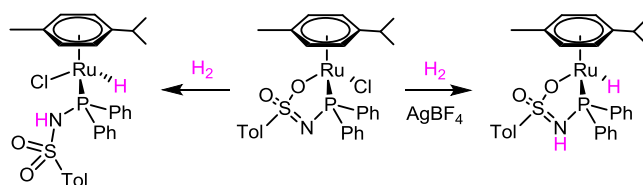


Figure 3. Hydrogenering van olefinen met verschillende ratios van anionische en neutrale liganden.

Met het merendeel van de bestudeerde substraten werd een hogere enantioselectiviteit verkregen met de hetero-complexen van een anionisch en neutraal ligand in vergelijking tot de homo-complexen. Hogere TONs en enantioselectiviteit konden gemakkelijk worden verkregen door middel van ligand optimalisatie. Het hetero systeem biedt superieure eigenschappen aangezien significante afwijkingen van de 1:1 ratio tussen liganden de selectiviteit van de katalysator niet beïnvloeden. Het systeem maakt een diverse set van katalysatoren toegankelijk – monometallisch of bimetaalisch, anionisch, kationisch of neutraal – waarmee een nieuwe dimensie in de zoektocht voor de beste katalysator kan worden onderzocht.

In **hoofdstuk 5** wordt het synthetische bereik van sulfonamidofosfor liganden vergroot en de principes van selectieve formatie van tautomeren, ion paren en dubbel-condensatie producten belicht. Deze liganden zijn voor het eerst geïntroduceerd als monoanionische P,O chelaten in de coordinatie-sfeer van ruthenium. Afhankelijk van welk ruthenium uitgangsmateriaal gebruikt wordt, zijn halogeen-gebrugde dinucleaire complexen of cymeen-pianokruk complexen geïsoleerd and gekarakteriseerd. Er wordt aangetoond dat het raamwerk van het METAMORPhos ligand een rol speelt in het heterolytisch splitsen van H_2 , aangezien de pianokruk complexen reageren tot neutrale monohydrides wanneer ze worden blootgesteld aan waterstofgas. Substitutie van het cymeen ligand is ook onderzocht en verschillende tetrakis(acetonitril) adducten werden verkregen. Door de opheldering van vier kristalstructuren van ruthenium-METAMORPhos complexen is inzicht verkregen in de exacte coordinatie van het anorganische PNSO-geraamte. Deze resultaten tonen de verdere mogelijkheden van dit katalytische systeem met betrekking tot het proton-responsieve karakter van het ligand aan.



Scheme 2. Heterolytische activatie van H_2 met een METAMORPhos pianokruk complex.

De bijdragen gepresenteerd in dit proefschrift tonen de stappen richting het nabootsen van aspecten van natuurlijke katalytische systemen aan, in het bijzonder hun complexe gedrag. Dit werk laat zien dat door middel van het omarmen van het idee complexiteit er nieuwe benaderingen kunnen worden gedefinieerd waarvan de resultaten de traditionele benaderingen kunnen overtreffen. Aangezien het onderwerp complexiteit weinig overlap heeft met de huidige chemie geloven wij dat dit proefschrift zal bijdragen aan een beter begrip van het concept Complexiteit in katalyse. Het is voorzien dat in de toekomst het begrip en ontwerp van complexere synthetische katalytische systemen van groter belang wordt en toegang geeft tot technologieën voor een duurzame industrie.