

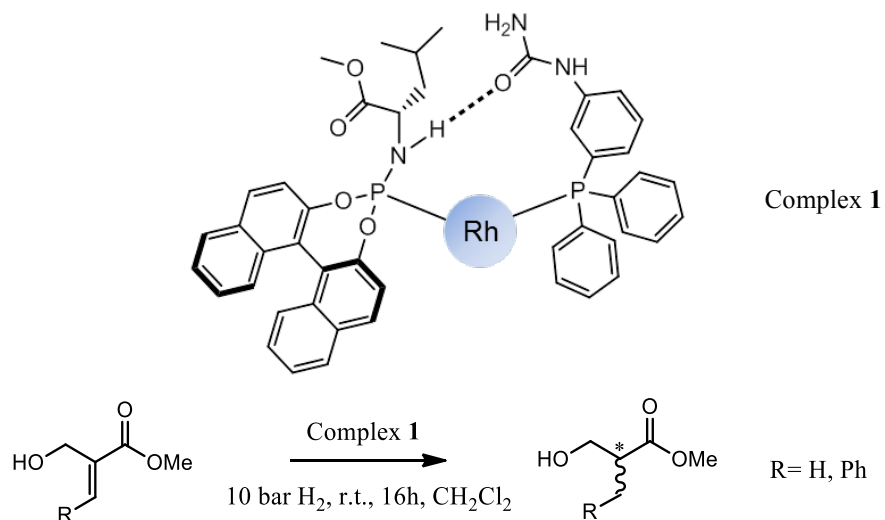
Samenvatting

Katalyse is een methode om op een snelle en selectieve manier chemicaliën te kunnen produceren. De introductie van katalyse binnen het vakgebied van de chemie was een mijlpaal voor de industriële productie van chemicaliën. Tegenwoordig berusten de processen voor het vervaardigen van vele farmaceutische producten, geurstoffen, kunststoffen en landbouwchemicaliën op katalyse. De voordelen voor het gebruik van katalyse voor industriële processen liggen in economische als ook in milieu-gerelateerde aspecten, omdat het de synthese van commercieel relevante verbindingen in een kleiner aantal productiestappen mogelijk maakt. Hierdoor worden tijd en kosten bespaard. Om deze redenen is overgangsmetaal-katalyse een algemeen toegepaste methodologie voor de industrie en is het een groeiend onderzoeksveld binnen de chemie. Doorgaans wordt het overgangsmetaal gebruikt als reactief centrum, waar de reactie plaats vindt door reactanten samen te brengen en te activeren. De coördinatie van liganden aan het metaal is belangrijk omdat het de prestatie van de katalysator kan verbeteren in termen van activiteit en selectiviteit. Aangezien slechts een select aantal overgangsmetalen kunnen worden gebruikt als katalysator voor een bepaalde reactie, wordt er veel aandacht besteed aan onderzoek naar de synthese van nieuwe liganden. Inmiddels zijn er vele families van liganden gebruikt in de overgangsmetaal-katalyse en de intensieve zoektochten naar nieuwe katalysatoren blijven nodig om de synthese van (nieuwe) producten verder te verduurzamen. Naast nieuwe liganden zijn ook nieuwe concepten in het katalyseveld belangrijk, omdat de gewenste selectiviteit of activiteit voor bepaalde reacties niet altijd gevonden kan worden. Geïnspireerd door enzymen, maken supramoleculaire katalysatoren gebruik van supramoleculaire interacties om de reactiviteit en selectiviteit te beïnvloeden; een concept dat recent veel aandacht krijgt. Het gebruiken van zwakke interacties, zoals waterstofbruggen, is interessant omdat daarmee meer complexe moleculaire architecturen toegankelijk worden, zoals multi-component liganden of moleculaire kooien. Ze kunnen ook ingezet worden om het reactiemechanisme beïnvloeden om zo hogere reactiviteiten of hoge selectiviteiten te realiseren. Bijvoorbeeld, monodentaat liganden die gefunctionaliseerd zijn met geschikte functionele groepen voor de vorming van waterstofbruggen kunnen worden gebruikt in de vorming van bidentaat liganden door zelf-assemblage van deze ligandbouwstenen. Hierdoor kunnen zowel homo- als heterobidentaat liganden worden gevormd door slim gebruik te maken van selectieve interacties.

Dit proefschrift beschrijft een gedetailleerde studie van een katalytisch systeem waarin waterstofbruggen worden gevormd tussen twee ligandbouwsteen, alsmede tussen de katalysator en het substraat. Tijdens de door rhodium complexen gekatalyseerde asymmetrische

hydrogeneringsreactie spelen deze interacties een belangrijke rol. Het begrip van het mechanisme van deze transformatie stelde ons in staat om een tweede generatie katalysatoren te ontwikkelen. Deze katalysatoren lieten een hogere activiteit zien in de hydrogenering van gefunctionaliseerde substraten terwijl een excellente selectiviteit gehandhaafd bleef. Ook is diezelfde supramoleculaire strategie toegepast voor de vorming van iridium complexen. In **Hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de rhodium gekatalyseerde asymmetrische hydrogeneringsreactie en het mechanisme wordt besproken. De zoektocht naar nieuwe katalysatoren kan op verschillende manieren worden aangepakt. Eén methode maakt gebruik van een “trial-and-error” strategie waarin gebruik wordt gemaakt van “high-throughput screening” methodes. Een andere strategie is gebaseerd op het rationele ontwerp van katalysatoren, waarbij begrip van het mechanisme noodzakelijk is. Beide strategieën worden besproken in dit hoofdstuk. Het gebruik van supramoleculaire strategieën voor het ontwerp van katalytische systemen heeft een aantal klassen van supramoleculaire systemen aan het licht gebracht. Deze verschillende supramoleculaire concepten zullen ook gepresenteerd worden in dit inleidende hoofdstuk.

In **Hoofdstuk 2**, laten we een gedetailleerde studie zien naar het reactiemechanisme van de asymmetrische hydrogeneringsreactie, gekatalyseerd door een rhodium complex die gevormd is door het samenbrengen van een urea-gefunctionaliseerde fosfine en een fosforamidiet ligand (Figuur 1). Dit complex is zeer selectief in de asymmetrische hydrogenering van methyl 2-hydroxymethacrylaat (ee tot 99%), wat een uitgangsstof is voor de zogenaamde “Roche ester”. Dit is een belangrijk tussenproduct in de bereiding van verschillende biologisch actieve verbindingen. Controle experimenten hebben uitgewezen dat waterstofbrug-vorming tussen het substraat en de katalysator belangrijk is in het reactiemechanisme.

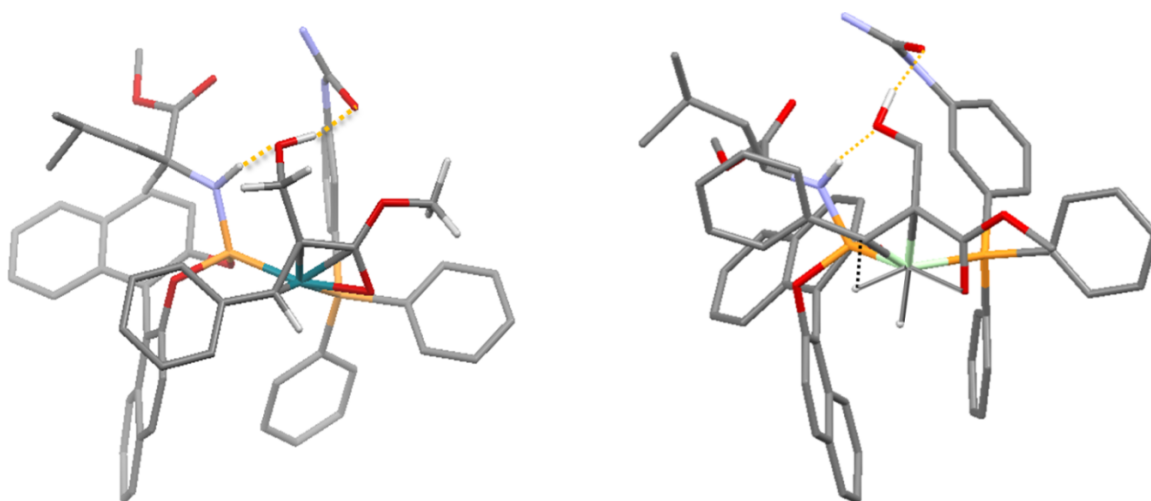


Figuur 1. Boven: Supramoleculair complex **1** bestudeerd in hoofdstuk 2 en 3 van dit proefschrift. Onder: asymmetrische hydrogenering van methyl 2-hydroxymethacrylaat en het fenylderivaat gebruik makend van complex **1**.

Een diepgaande studie van het reactiemechanisme, gebruikmakend van NMR spectroscopie, X-ray kristallografie, UV-vis spectroscopie en reactiekinetiek, is uitgevoerd om te detecteren of zulke interacties actief betrokken zijn tijdens de reactie. De identificatie van verscheidene tussenproducten in een vroeg stadium van de reactie hebben de betrokkenheid van waterstofbruggen duidelijk laten zien. Zo zijn er twee waterstofbruggen tussen de katalysator en het substraat geïdentificeerd in het katalysator-substraat complex, welke een cruciale rol spelen in de stabilisatie van dit belangrijke tussenproduct. Gasopname experimenten en *in situ* NMR spectroscopie hebben het reactiemechanisme ontrafeld. Hierbij kwam aan het licht dat de katalytische cyclus een “lock-and-key” mechanisme volgt waarin het substraat eerst coördineert vóór de activering van moleculair waterstof. Verdere kinetische experimenten waarin gasopname experimenten zijn gecombineerd met stopped-flow kinetische experimenten, om de coördinatie van het substraat te evalueren, laten zien dat de snelheids-bepalende stap van de reactie plaatsvindt in een later stadium van de reactie. Kinetische resultaten, gebaseerd op toepassing van de Michaelis-Menten snelheidsvergelijking, om het katalytische systeem te beschrijven, benadrukken ook de cruciale rol van de vorming van waterstofbruggen in een laat stadium van de reactie.

Aangezien meer informatie nodig was om het waterstofbrug-effect tijdens de reactie te begrijpen, hebben we een gedetailleerde theoretische studie van het reactiemechanisme uitgevoerd, welke is beschreven in **Hoodstuk 3**. Door het berekenen van verschillende reactiepaden die kunnen voorkomen in de asymmetrische hydrogenering (de onverzadigde route, de dihydride route en de

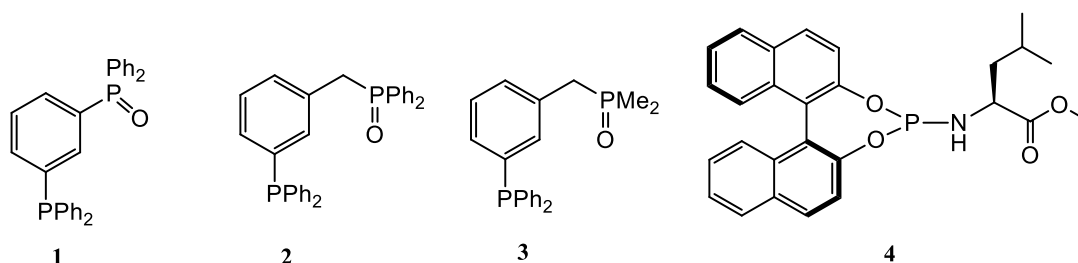
semi-dihydride route), laten we zien dat de reactie een onverzadigde route volgt waarin migratie van het hydride de snelheidsbepalende stap is. Ook hebben we de mogelijkheid van verschillende onverzadigde reactie routes met en zonder de betrokkenheid van waterstofbruggen vergeleken, waaruit bleek dat de meest effectieve route diegene is waar het substraat-complex gestabiliseerd is door twee waterstofbruggen gevormd tussen de katalysator en het substraat (zie Figuur 2). Deze studie van de verschillende reactiepaden die leiden tot producten met een tegenovergestelde absolute configuratie, hebben uitgewezen dat de vorming van de waterstofbruggen tussen de katalysator en het substraat betrokken zijn in de hele cyclus van het mechanisme waardoor de experimenteel waargenomen hoge selectiviteit verklaard kan worden.



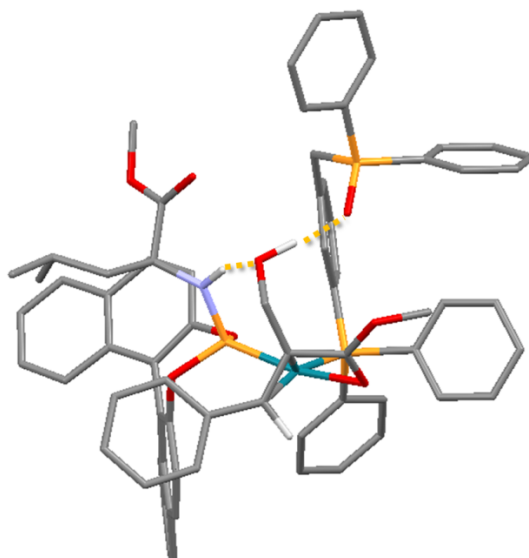
Figuur 2. Links: Katalysator-substraat complex waarin twee waterstofbruggen gevormd zijn tussen de katalysator en het substraat. Rechts: Overgangstoestand van de migratie van het hydride waarin twee waterstof-bindingen gevormd zijn tussen de katalysator en het substraat.

In **Hoofdstuk 4** is een nieuwe serie van ligandbouwstenen ontworpen voor de vorming van supramoleculaire rhodium complexen die geëvalueerd zijn voor de asymmetrische hydrogenerings-reactie (Figuur 3). Gebaseerd op het begrip van het reactiemechanisme zoals beschreven in hoofdstuk 2 en 3, hebben we een serie bisfosfine monoxide liganden gemaakt. Van de fosfine-oxide groep is het bekend dat ze de beste waterstofbrug acceptoren zijn, en deze zullen daarom waterstofbruggen met de PNH groep van een fosforamidiet vormen. Dit resulteert in de vorming van nieuwe supramoleculaire bidentaat liganden. Deze op fosfine-oxide gebaseerde supramoleculaire complexen zijn erg selectief in de hydrogenering van verscheidene substraten die een hydroxyl groep hebben. NMR spectroscopie en DFT studies laten zien dat de vorming van waterstofbruggen verantwoordelijk zijn voor de stabilisatie van het katalysator-

substraat complex (Figuur 4). Ook laten kinetische studies zien dat deze supramoleculaire complexen hogere snelheden vertonen voor de hydrogenering en een verbeterde robuustheid met het oog op de reactiecondities, vergeleken met de eerste generatie op urea gebaseerde katalysatoren.



Figuur 3. Ligand bouwstenen gebaseerd op PO groepen (liganden 1, 2 en 3) en waterstofbrug acceptoren voor de vorming van de supramoleculaire complexen Rh(L)(4) (L= 1, 2, 3) waarbij gebruik is gemaakt van fosforamidiet 4 als een waterstofbrug donor ligand bouwsteen.



Figuur 4. Katalysator-substraat complex gebaseerd op fosfine oxide liganden waarin twee waterstofbruggen zijn gevormd tussen de katalysator en het substraat.

Hoofdstuk 5 beschrijft de vorming van supramoleculaire iridium complexen. Een serie van iridium complexen is gemaakt door gebruik te maken van de gefunctionaliseerde fosfines en fosforamidiet ligandbouwstenen. Coördinatie experimenten ondersteund door X-ray kristallografie hebben de vorming van supramoleculaire bidentaatsliganden op het iridium metaal aangetoond. Uiteindelijk is doormiddel van het evalueren van deze complexen aangetoond dat in de hydrogenering van ongefunctionaliseerde alkenol substraten en hun methoxy analogen een

verhoogde activiteit bestaat voor het substraat met een hydroxyl groep, vermoedelijk doordat deze een waterstofbrug kunnen vormen met de liganden zoals eerder beschreven in de voorgaande hoofdstukken.

Het werk beschreven in dit proefschrift geeft gedetailleerde inzichten hoe de vorming van waterstofbruggen een rol spelen in de asymmetrische hydrogeneringsreactie van gefunctionaliseerde substraten, gekatalyseerd door supramoleculaire rhodium complexen. Het ontwerpen en optimaliseren van traditionele katalysatoren is gebaseerd op de modificatie van de elektronische en sterische parameters die veranderd kunnen worden in de structuur van de katalysator. De resultaten die voortvloeien uit deze huidige studie laten zien dat de vorming van waterstofbruggen tussen de katalysator en het substraat een belangrijke factor is om hoge reactiesnelheden en selectiviteiten te bewerkstelligen. Het zal nog moeten blijken of dit concept ook kan worden toegepast op andere reacties.