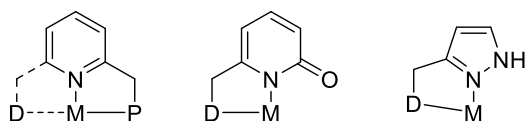

Samenvatting

Reactieve Liganden gebaseerd op Pyridine Synthese, Coördinatiechemie en Katalyse

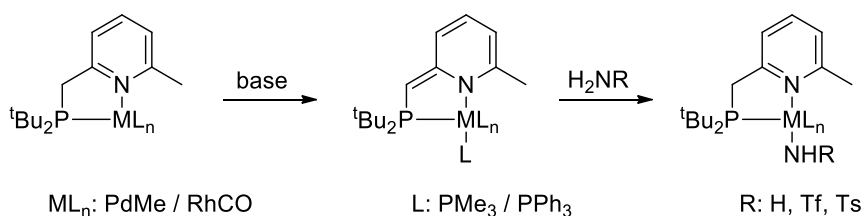
Katalysatoren zijn onmisbaar voor de samenleving, aangezien deze materialen worden toegepast in veel industriële processen om o.a. geneesmiddelen, brandstoffen en kunststoffen te produceren. Katalysatoren kunnen de snelheid van een reactie verhogen, maar kunnen ook selectief de vorming van één product stimuleren, waarbij nevenreacties en de vorming van bijproducten of afvalstoffen worden verhinderd. Dit leidt tot processen die efficiënter, milieuvriendelijk en meer atoom-economisch zijn. In het vakgebied homogene katalyse bestaat een katalysator uit een overgangsmetaal dat omringd is door liganden. Van oudsher gedragen liganden zich meer als toeschouwer dan als speler, waarbij zij alleen de reactiviteit van het metaal beïnvloeden middels hun sterische en elektronische eigenschappen, maar niet actief deelnemen aan het maken en breken van bindingen. In biologische systemen maken enzymen gebruik van eiwitten, opgebouwd uit aminozuur-sequenties, die als liganden fungeren, eventueel in combinatie met kleine organische co-factoren. De natuur gebruikt ook bijna uitsluitend veel-voorkomende metalen, die in samenwerking met de eiwit-ligandschil coöperatieve substraat activering tot stand brengen. Hierbij doen de liganden dus actief mee aan de activering van bindingen en kunnen zij een reversibele chemische transformatie ondergaan. In synthetische chemie en met name de katalyse wordt van reactieve liganden verwacht dat zij op synergistische wijze kunnen samenwerken met het metaal atoom om zo chemisch proces te realiseren. Dit concept van metaal-ligand coöperatie (MLC) heeft de afgelopen tien jaar veel belangstelling gekregen en is momenteel een snel groeiend gebied binnen de homogene katalyse.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek is gericht op de ontwikkeling van nieuwe metaal complexen waaraan verschillende reactieve ligand systemen zijn gecoördineerd. De ligand reactiviteit heeft betrekking op de mogelijkheid om reversibel protonen af te staan. In het bijzonder worden verschillende tweetandige en drietandige typen van op pyridine-gebaseerde liganden beschreven, die allen op hun eigen wijze over een coöperatief karakter beschikken. De coördinatie met voornamelijk 2^e rij late overgangsmetalen (Ru, Rh, Pd) is bestudeerd, samen met het gedrag van hun bifunctionele karakter en de toepassing in verschillende katalytische transformaties. **Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van verschillende typen gepubliceerde coöperatieve liganden die gebaseerd zijn op (fosfinomethyl)pyridine structuren alsmede gefunctionaliseerde pyridonen en pyrazolen (Figuur 1), samen met hun respectievelijke coördinatiechemie met betrekking tot overgangsmetalen. Deze systemen zijn van invloed geweest op het in dit proefschrift beschreven onderzoek en worden daarom in detail besproken, samen met de doelstellingen van het proefschrift zelf.



Figuur 1. Algemene structuur van een (fosfinomethyl)pyridine, pyridone en pyrazoool ligand, in coördinatie met een metaal atoom.

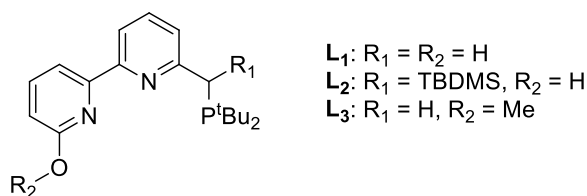
In **Hoofdstuk 2** wordt een tweetandig reactief (fosfinomethyl)pyridine ligand beschreven, evenals de coördinatie met $\text{Pd}(\text{CH}_3)(\text{Cl})(\text{cod})$, $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\mu\text{-Cl})_2]$ en $[\text{Rh}(\text{aceton})_2(\text{coe})_2]\text{BF}_4$. Drietandige PNP ('tang' ligand) analogen zijn bekend, maar het gebruik van een tweetandig ligand creëert een additionele 'vacante' plaats op het metaalcentrum die kan worden gebruikt voor reactiviteit ten behoeve van substraat activering. Deprotonering van de gevormde complexen met een sterke base vindt selectief plaats op de reactieve liganden; de hierdoor gevormde complexen met geactiveerde liganden kunnen efficiënt worden gestabiliseerd door diverse fosfine liganden of oplosmiddelmoleculen (Schema 1). Reversibele reactiviteit van de ruggengraat van het ligand is aangetoond via de activering van N-H bindingen, waarbij amines kunnen worden geactiveerd via de dearomatisering-rearomatisering strategie van het ligand. Dit resulteerde in het ontstaan van nieuwe Pd(II)- en Rh(I)-amido moleculen.



Schema 1. Deprotonering van deze complexen resulteert in gestabiliseerde gedearomatiseerde complexen die activering van N-H bindingen kunnen ondergaan via MLC.

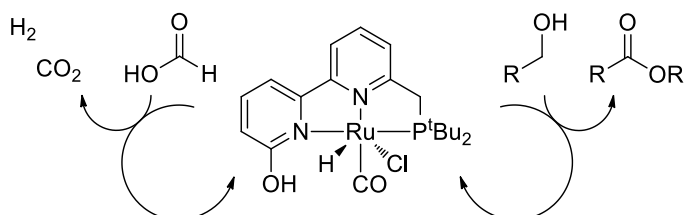
Toepassing van deze tweetandige complexen in de katalytische intra- en intermoleculaire hydroaminering van aminoalkenen was helaas niet succesvol. Het bedachte voordeel dat deze systemen hebben ten opzichte van hun drietandige analogen bleek niet werkzaam, wat suggereert dat coördinatie van een substraat *trans* ten opzicht van het fosforatoom van het ligand geen productief intermediair oplevert om de gewenste reactiviteit te verkrijgen.

Hoofdstukken 3 en 4 beschrijven de synthese en coördinatie-eigenschappen van nieuwe drietandige PNN(O) liganden die twee verschillende reactieve functionaliteiten hebben, d.w.z. een fosfinomethyl arm en een hydroxy-pyridine (Figuur 2). Dergelijke ambivalente reactieve liganden zijn momenteel onderbelicht op het gebied van coöperatieve katalyse. De zuurgraad van de ongelijke reactieve plaatsen kan worden aangetoond met basen van verschillende sterktes, wat tot selectieve dearomatisering leidt. Deze systemen zouden kunnen profiteren van hun meer toegankelijke coöperatieve functionaliteit ten opzichte van analoge PNP tang-systemen.



Figuur 2. Algemene structuur van de liganden die besproken worden in Hoofdstukken 3 en 4.

In **Hoofdstuk 3** wordt de synthese van de liganden beschreven, evenals de coördinatie aan ruthenium. Selectieve deprotonering van RuL_1 (dat zowel over een hydroxyl alsook een benzylichsch proton beschikt) vindt plaats met zowel zwakke als sterke basen. RuL_3 daarentegen, de O-methyl beschermde variant van L_1 , is alleen te deprotoneren met de sterkere basen. Toepassing van RuL_1 in de dehydrogenering van mierenzuur resulteerde in matige activiteit, maar produceerde wel schoon, CO-vrij waterstof. Ook bleek het een robuuste katalysator, aangezien het niet uit elkaar viel na verschillende opeenvolgende reacties. Gebruik van RuL_1 als katalysator in de dehydrogenatieve koppeling van alcoholen tot esters resulteerde in 90% conversie voor benzylalcohol en volledige omzetting voor 1-butanol (Schema 2). De meer uitdagende dehydrogenatieve koppeling van benzylalcohol en benzylamine tot benzyl benzamide leidde slechts tot kleine hoeveelheden amide, aangezien het hoofdproduct de ester bleek te zijn.



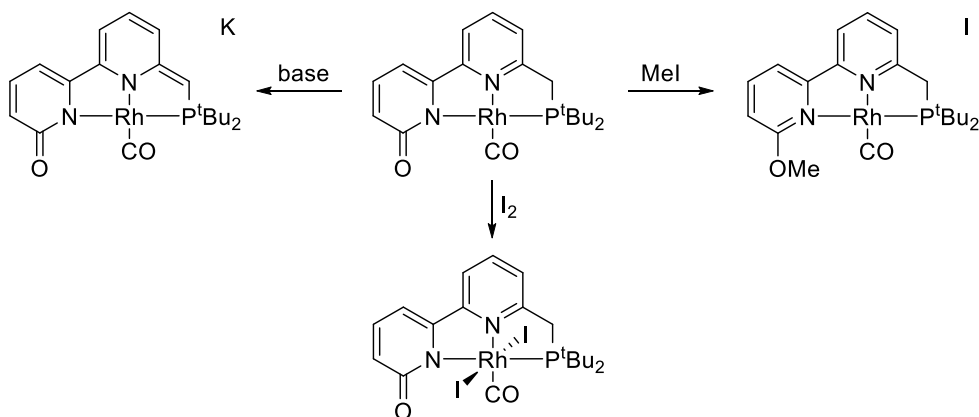
Schema 2. Toepassing van ruthenium complex RuL_1 in de dehydrogenering van mierenzuur (links) en de dehydrogenatieve koppeling van alcoholen tot esters (rechts).

Berekeningen geven aan dat dit ligand systeem verbeterde reactiviteit zou moeten laten zien in vergelijking met de bekende tang-systemen, maar dit is niet experimenteel waargenomen. De reden waarom de katalytische activiteit niet hoger is, met name in de dehydrogenering van mierenzuur, is onbekend. De uitgevoerde berekeningen hebben alleen betrekking op de stap waarin waterstof wordt gevormd. De resultaten geven aan dat deze stap inderdaad lager ligt in activerings-energie, maar dit impliceert ook dat een andere stap van de katalytische cyclus hoger ligt in energie, of dat een concurrerende, niet-productieve route actief is. Coördinatie van het substraat of activering van de O-H binding zouden bijvoorbeeld uitdagende stappen kunnen zijn, maar deze zijn niet berekend.

Hoofdstuk 4 beschrijft de coördinatie van dezelfde PNN(O) liganden met verschillende Rh(I) en Pd(II) uitgangsstoffen. Afhankelijk van het gekozen rhodium-houdende startmateriaal vindt spontane deprotonering van de pyridon zijarm plaats waarbij een

anionisch ligand wordt gemaakt, of wordt dissociatie van de halide van de precursor waargenomen. Bovendien bleken deze complexen gevoelig voor (verdere) deprotonering (dearomatisering) in reactie met zowel zwakke als sterke basen, waarbij zelfs een anionisch dubbel-gedeprotoneerd complex kon worden gevormd. Oxidatieve additie van jood aan deze complexen leidt tot de vorming van Rh(III) complexen. Toevoeging van methyljodide illustreert de reactieve aard van het ligand, waarbij de methyl groep reageert met de pyridon tot het methoxy-derivaat (Schema 3). Waar we voorzagen dat deze nieuwe complexen zouden kunnen profiteren van hun hydroxyl groep als coöperatieve functionaliteit in vergelijking met analoge tang systemen, bleek dat de toepassing van deze rhodium complexen in de hydrogenering van acetofenon met 2-propanol als waterstofdonor maar matige activiteit toonde voor slechts enkele complexen.

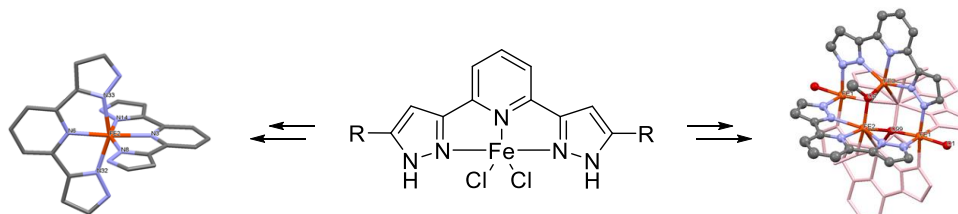
De palladium complexen werden bestudeerd in de katalytische intramoleculaire hydroaminering van (N-gesubstitueerde) aminoalkenen, maar helaas werd cyclisering niet waargenomen (over het algemeen werd isomerisatie van het uitgangsmateriaal gevonden). Het beoogde voordeel van de additionele pyridon ten opzichte van de bekende systemen gaf niet de gewenste reactiviteit. Een aannemelijke reden kan sterische hinder van de *tert*-butyl groepen aan het fosfor atoom zijn, waardoor coördinatie van de dubbele binding van het substraat en/of proton overdracht van de aminogroep wordt verhinderd.



Schema 3. Deprotonering van het rhodium complex leidt tot het dubbel gedeprotoneerde complex (links), oxidatieve additie van I_2 vormt een Rh(III) complex (onder) en toevoeging van methyljodide geeft het methoxy derivaat van het ligand (rechts).

In **Hoofdstuk 5** bespreken we de vorming van drietandige NNN liganden en hun coördinatie met verschillende 1^e rij (Fe, Co) en 2^e rij (Ru, Pd) overgangsmetalen. Deze ligand structuur kan dubbel gedeprotoneerd worden en heeft bovendien een relatief gemakkelijk omkeerbaar proces van proton overdracht in vergelijking met de eerder besproken (fosfinomethyl)pyridine structuren. Vanwege de nabijheid van de reactieve groepen tot het metaal atoom en de eenvoudige deprotonering door milde basen zou het proces van metaal-ligand bifunctionele activering mogelijk aanzienlijk vergemakkelijkt kunnen worden.

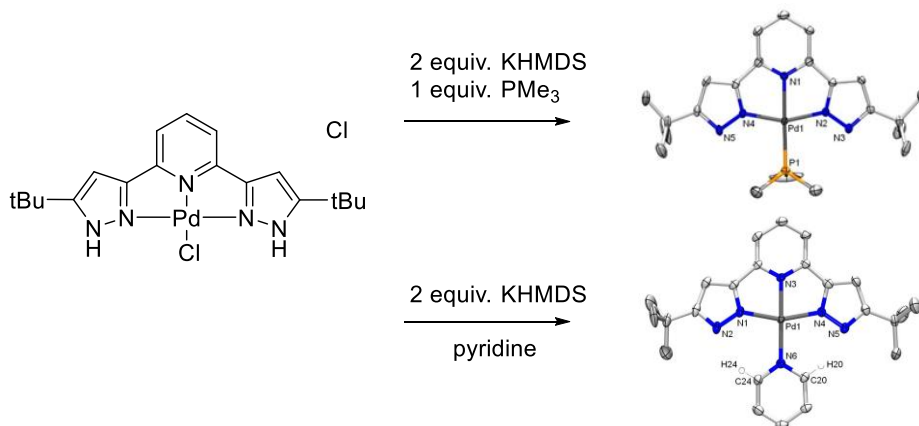
Coördinatie van de liganden aan Fe(II)Cl_2 leidt tot vijf-gecoördineerde ijzercomplexen, maar deprotonering van de pyrazool groepen resulteert in een mengsel van producten, waaronder het gewenste product. De vorming van homoleptische complexen en zelfs hexanucleaire structuren wordt ook waargenomen. Deze laatste complexen zijn thermodynamisch stabiel dan het gedeprotoneerde complex (Schema 4).



Schema 4. Deprotonering van de ijzer complexen leidt tot ongewenste bijproducten.

Als het ligand wordt gecoördineerd aan ruthenium, vertoont dit complex activiteit in de hydrogenering van acetofenon. Het aanverwante complex waarbij de coöperatieve groepen zijn beschermd kon acetofenon niet omzetten, wat de assistentie van de ligand reactiviteit tijdens de katalyse ondersteunt.

Het palladium complex kan dubbel worden gedeprotoneerd, waarbij het wordt gestabiliseerd door verschillende co-liganden zoals PMe_3 en pyridine (Schema 5). Verder kan een Pd(IV) complex worden verkregen door oxidatieve additie van I_2 . Een trigonaal bipyramidaal kobalt(II) complex toont zich stabiel onder deprotonerings omstandigheden. Reductie tot Co(I) leidde tot disproportionering en vorming van soortelijke homoleptische complexen als werd waargenomen voor ijzer.



Schema 5. Stabilisatie van het gedeprotoneerde palladium complex door trimethylfosfine of pyridine.

Toepassing van de Pd complexen in de intramoleculaire hydroaminering reactie van een CBz-gefunctionaliseerd aminoalken resulteerde in een opbrengst van 58%. Voor de aminoalkenen

met andere beschermgroepen vond de ringsluiting helaas niet plaats. Zowel de Co als Pd complexen werden gebruikt als katalysator in de intramoleculaire hydroaminering van aminoalkynen, waarbij het dihydro-pyrrool onder alle omstandigheden werd gevormd.

Met het in dit proefschrift beschreven onderzoek is de coördinatiechemie van verschillende 'reactieve' liganden aangetoond, in combinatie met vooral 2^e rij late overgangsmetalen. In katalytische reacties kunnen deze complexen tot op zekere hoogte profiteren van hun toegankelijke bifunctionele groep, maar de gevonden ontdekkingen hebben niet geleid tot de beoogde reactiviteit en katalytische activiteit. Waar de hierboven besproken systemen allen rigide structuren zijn, waarbij er zware spanning op het complex komt te staan, kunnen flexibelere liganden een metaalcomplex meer vrijheid geven, waardoor de reactiviteit vergroot zou kunnen worden omtrent de beoogde theorieën.