

Samenvatting

Asymmetrische katalyse met chirale monodentaat fosforamidiet liganden

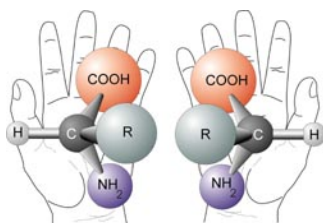
Katalyse en chiraliteit

Een *katalysator* wordt, geheel terecht, door de meeste mensen gezien als een essentieel onderdeel van de auto. En deze past ook prima binnen de definitie van een katalysator in het algemeen: “iets dat een reactie versnelt zonder daarbij zelf verbruikt te worden”. De katalysatoren zoals die in auto's toegepast worden zorgen ervoor dat stoffen zoals koolmonoxide en stikstofoxides omgezet worden in het minder schadelijke koolstofdioxide en stikstof. Zo'n katalysator bestaat uit een keramieken filter dat bedekt is met een laagje metaal, bijvoorbeeld platina of rhodium (Figuur 1a). Voor chemische reacties wordt ook veelvuldig gebruik gemaakt van katalysatoren. Hoewel het principe identiek is aan de katalysator in een auto, kan een chemische katalysator een totaal andere structuur hebben. De katalysatoren die in dit proefschrift beschreven worden, bestaan uit slechts enkele molekulen (Figuur 1b). Het zijn homogene katalysatoren, d.w.z. ze zijn oplosbaar in het reactiemedium, bestaande uit een metaal (M) zoals koper of rhodium en twee liganden. Een *ligand* is in dit geval een organisch molecuul dat het metaal bindt, in oplossing houdt en waarmee de eigenschappen van het metaal beïnvloed kunnen worden.



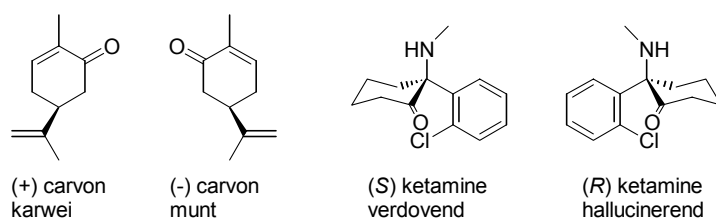
Figuur 1. Structuur van een katalysator zoals toegepast in een a) auto b) chemische reactie

Deze liganden zijn van groot belang voor het onderzoek beschreven in de proefschrift want naast het versnellen van chemische reacties, hebben deze katalysatoren nog een tweede functie, namelijk op het gebied van de controle van *chiraliteit*. Net als wijzelf zijn veel organische molekulen namelijk chiraal. Het woord chiraal is afgeleid van het Griekse woord voor hand, *cheir* (χείρ).



Figuur 2. Chiraliteit van handen en molekulen.

Van een voorwerp wordt gezegd dat het chiraal is wanneer het spiegelbeeld ervan niet tot dekking te brengen is met het origineel. Dit is in Figuur 2 weergegeven voor een hand en een aminozuur molecuul. De chiraliteit van een hand zorgt er dus voor dat een rechterhand niet in een linker handschoen past. Dit gaat ook op voor veel molekulen en de twee spiegelbeeldvormen worden dan enantiomeren genoemd. Behalve een verschillende ruimtelijke configuratie hebben enantiomeren ook verschillende interacties met andere chirale stoffen, zoals de enzymen in het menselijk lichaam. Dit leidt ertoe dat twee enantiomeren van dezelfde stof een totaal andere werking kunnen hebben. Voorbeelden zijn de geur van carvon en de werking van het medicijn ketamine (Figuur 3).



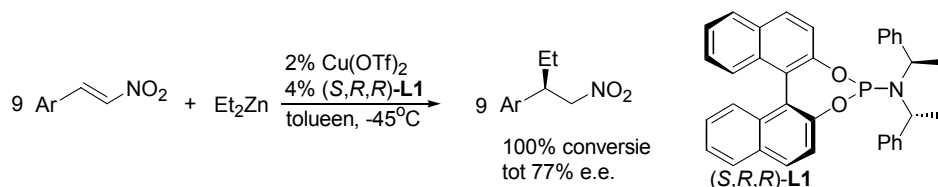
Figuur 3. Enantiomeren met verschillende bioactiviteit.

Het is daarom van belang dat bij de productie van biologisch actieve stoffen zoals geneesmiddelen slechts een van beide enantiomeren wordt verkregen. Dit kan onder andere door gebruik te maken van een chirale katalysator. Een goede manier om een katalysator chiraal te maken is door gebruik te maken van chirale liganden. Het voordeel hiervan is dat met een geringe hoeveelheid chiraal materiaal een grote hoeveelheid chiraal product verkregen kan worden. De chirale liganden die in dit proefschrift beschreven worden, namelijk *fosforamidiëten*, zijn gebaseerd op een fosforatoom dat omringd is door twee zuurstofatomen en een stikstofatoom. De selectiviteit van een chirale katalysator wordt uitgedrukt in e.e. (naar het Engelse *enantiomeric excess*), waarbij 0% overeenkomt met een gelijke verhouding van enantiomeren en 100% de aanwezigheid van uitsluitend één enantiomeer aangeeft. Het gebruik van een willekeurig chiraal ligand in combinatie met een metaal leidt helaas niet automatisch tot een e.e. van 100%, het vergt daarom veel onderzoek om de juiste chirale katalysator voor een bepaalde reactie te vinden. Gedurende zo'n onderzoek wordt een aantal chirale liganden gemaakt en getest en op basis van die resultaten vindt verdere optimalisatie plaats. Dit, soms tijdrovende, proces kan verkort worden door het gebruik van combinatoriele technieken. De ontwikkeling van enantioselectieve katalysatoren voor geconjugeerde addities met behulp van combinatoriele principes is het hoofdonderwerp van dit proefschrift.

Inhoud van dit proefschrift

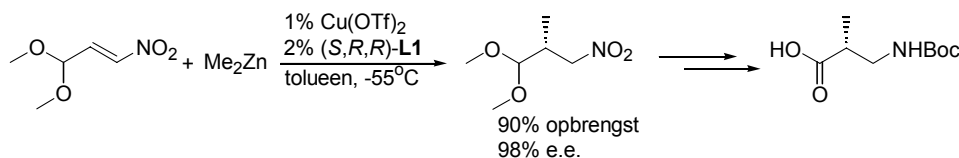
In hoofdstuk 1 wordt een uitgebreidere inleiding over chiraliteit gevolgd door een overzicht van het gebruik van *monodentaat* liganden in de asymmetrische katalyse. In tegenstelling tot de *bidentaat* liganden, die met twee posities aan het metaal gecoördineerd zijn, hebben monodentaat liganden slechts één coördinatie mogelijkheid met het metaal. Het gebruik van twee chirale monodentaat liganden in plaats van één bidentaat wint aan populariteit in het veld van de asymmetrische homogene katalyse, en het overzicht in hoofdstuk 1 geeft de succesvolle voorbeelden daarvan vanaf de tweede helft van 2002 tot en met het begin van 2004. Fosforamidiëten, waarvan de algemene structuur al aangegeven is in Figuur 1b, zijn

uitstekende chirale monodentaat liganden, wat blijkt uit het grote aantal toepassingen ervan die in hoofdstuk 1 genoemd worden. In hoofdstuk 2 worden toepassingen van fosforamidiëten beschreven als liganden in de koper gekatalyseerde enantioselectieve 1,4-additie van diethylzink aan aromatische nitroalkenen (Schema 1).



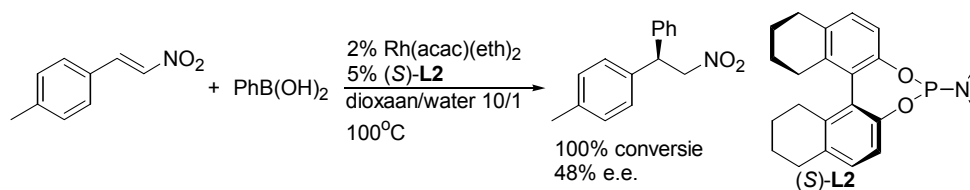
Schema 1. Enantioselectieve 1,4-additie van diethylzink aan nitrostyrenen (H2).

Als eerste voorbeeld van een combinatorische techniek wordt een mengsel van negen verschillende nitrostyrenen volledig omgezet in de overeenkomstige nitroalkanen, met e.e. waarden tot 77%. Door zowel tijdens de reactie als tijdens de e.e. bepaling gebruik te maken van een mengsel, kon snel de selectiviteit van een katalysator voor verschillende substraten getest worden. Tijdens deze reacties bleek dat de katalysator bestaande uit koper en twee fosforamidiëten liganden (S,R,R)-L1 erg gevoelig is voor de aanwezigheid van chloride. De toevoeging van 0.8% chloride gaf een katalysator die orders van grootte sneller was als een katalysator in de afwezigheid van chloride. De oorsprong van dit “halide effect” kon tot nu toe niet ontrafeld worden. In hoofdstuk 3 worden de resultaten van het gebruik van alifatische nitroalkenen als substraten beschreven. De synthese van de nitroalkanen bleek relatief eenvoudig en kon op grote schaal worden uitgevoerd. De hoge selectiviteit voor deze verbindingen, tot 98% e.e., heeft geleid tot de eerste enantioselectieve katalytische route naar β²-aminozuren (Schema 2).



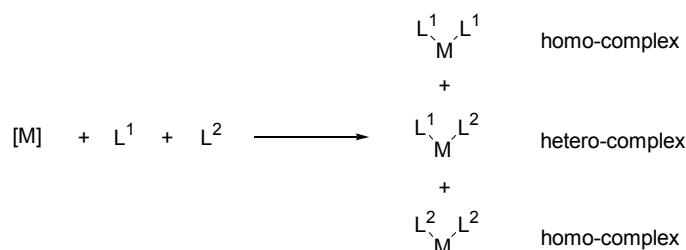
Schema 2. Synthese van β²-aminozuren (H3).

Dit type aminozuur is een belangrijke bouwstof in de synthese van biologische active verbinding en enkele geneesmiddelen. In hoofdstuk 4 komt de rhodium gekatalyseerde 1,4-additie aan bod. Deze reactie is complementair aan de koper gekatalyseerde versie omdat de eerstgenoemde de beste manier is om aromatische groepen te introduceren, terwijl de tweede het meest geschikt is voor de additie van alifatische groepen. Hoewel de reactie goed verliep bleek de rhodium gekatalyseerde 1,4-additie van fenylboorzuur minder enantioselectief dan gehoopt en niet altijd reproduceerbaar. Een belangrijke vondst was dat voor de meest succesvolle fosforamidiëten kleine substituenten op het amine deel van het ligand essentieel waren (Schema 3).



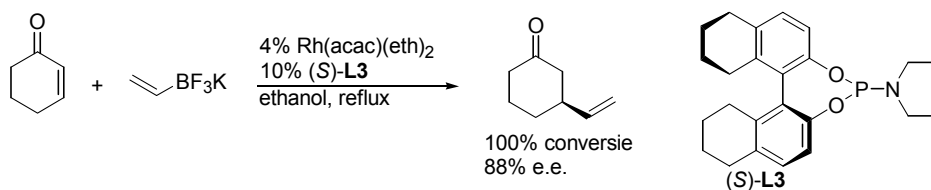
Schema 3. Rhodium gekatalyseerde 1,4-additie van fenylborzuur (H4).

Hoofdstuk 5 gaat over de toepassing van de monodentaat ligand combinatie methode. Bij deze methode wordt gebruik gemaakt van twee verschillende monodentaat liganden, in plaats van de gebruikelijke twee identieke liganden. Dit leidt tot een mengsel van drie verschillende katalysatoren (complexen), waarbij het hetero-complex een nog niet eerder gemaakte katalysator is (Schema 4).



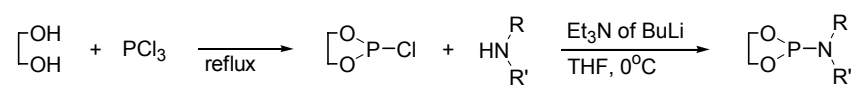
Schema 4. De monodentaat ligand combinatie methode (H5).

Wanneer dit hetero-complex zowel selectiever als actiever is als de homo-complexen leidt dit tot betere resultaten. De methode is succesvol toegepast in de rhodium gekatalyseerde 1,4-additie van arylboorzuren; de combinatie van liganden gaf in enkele gevallen een verdubbeling van de enantioselectiviteit en een viervoudige activiteit. Met behulp van ^{31}P -NMR werd de aanwezigheid van een hetero-complex aangetoond, en het mengsel bleek hier soms voor meer dan 90% uit te bestaan. In hoofdstuk 6 wordt de enantioselectieve 1,4-additie van alkenyl nucleofielen besproken. Een rhodium-fosoramidiet katalysator in combinatie met een alkenyltrifluoroboraat bleek het juiste systeem om dit type 1,4-additie te bewerkstelligen. Een uitgebreide optimalisatie van de reactiecondities en de ligandstructuur resulteerde in een e.e. van 88% voor de 1,4-additie van de vinylgroep (Schema 5).



Schema 5. Enantioselectieve 1,4-additie van kalium vinyltrifluoroboraat (H6).

De synthese van de fosoramidiet liganden wordt behandeld in hoofdstuk 7. Van de meerdere routes die beschikbaar zijn, bleek de route via een fosforochloridiet de meest praktische en efficiënte. Deze route kon ook geautomatiseerd worden waardoor het mogelijk werd om 96 verschillende fosoramidiet liganden met een robotsysteem simultaan te synthetiseren en vervolgens te testen (Schema 6).



Schema 6. Fosforamidiet synthese (H7).

Dit heeft geleid tot de identificatie van enkele veelbelovende fosforamidiet liganden voor de rhodium gekatalyseerde 1,4-additie en de enantioselectieve protonering.