

University of Groningen

## Homogeneous catalytic oxidation

Zondervan, Charon

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1997

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Zondervan, C. (1997). *Homogeneous catalytic oxidation: A ligand approach*. Rijksuniversiteit Groningen.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## Samenvatting

### Inleiding

**Katalyse is overal. Maar wat betekent dat?**

Een katalysator is een chemische verbinding, die een reactie doet plaatsvinden, die zonder katalysator niet of nauwelijks verloopt. In het geval van homogene katalyse (wanneer de gehele reactie zich in oplossing afspeelt) bestaat de katalysator meestal uit twee delen: een metaal en één of meer liganden. De gekatalyseerde reactie vindt plaats op het metaal atoom. Het ligand, een organisch molecuul, kan bepaalde eigenschappen van het metaal beïnvloeden door de specifieke manier waarop het gebonden is aan het metaal. Bij het ontwerp van een katalysator moet dan ook altijd zowel aan het metaal als aan het ligand gedacht worden.

Katalyse, katalysatoren en producten van katalyse komen we in het dagelijks leven overal tegen, maar worden als zodanig vaak niet herkend. Drie typische voorbeelden zullen hieronder nader worden bekeken.

**Plastics:** Van alle soorten plastics die op dit moment gemaakt worden, nemen polyetheen, polypropreen, polyvinylchloride (PVC) en polystyreen het grootste deel van de markt in beslag. Polyetheen wordt gemaakt door etheen moleculen aan elkaar te rijgen met behulp van een katalysator. In dit geval bestaat het katalysator systeem uit titanium en aluminium verbindingen. De katalyse reactie vindt plaats op het titanium oppervlak en niet in oplossing. Daarom spreekt men van een heterogene katalyse reactie. Ook de andere plastics worden met behulp van katalysatoren gemaakt.

**Nylon 6,6:** Nylens zijn belangrijke polymeren en worden vooral toegepast waar een hoge mate van stevigheid van het polymeer wordt vereist, bijvoorbeeld in vloerbedekking. Nylon 6,6 wordt gemaakt door een condensatie van adipinezuur en hexamethyleendiamine. Deze beide chemicaliën worden gemaakt uit ruwe olie. Via benzoon, cyclohexaan en een cyclohexanol/cyclohexanon mengsel wordt adipinezuur gemaakt. Dit wordt in twee stappen omgezet in hexamethyleendiamine. In alle stappen van de industriële processen wordt gebruik gemaakt van metaal katalysatoren.

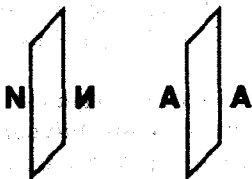
**Enzymen:** Dierlijk en plantaardig leven maakt uitgebreid gebruik van biokatalyse. De katalysatoren, die hiervoor worden gebruikt worden algemeen aangeduidt als enzymen. Een enzym bestaat uit een lange rij aan elkaar gekoppelde aminozuren. Met 20 verschillende (natuurlijke) aminozuren is het aantal mogelijke enzymen al heel groot. De meeste enzymen vouwen zich in een zeer bepaalde driedimensionale structuur. In deze structuur is een holte (de 'active site') aanwezig waar de katalyse reactie plaatsvindt. Deze enzym gekatalyseerde reacties zijn zeer selectief.

Meer specifiek is asymmetrische katalyse, ofwel het selectief maken van één enantiomeer of spiegelbeeldvorm van een product (zie kader over chiraliteit). Met behulp van een kleine hoeveelheid van een chirale katalysator kunnen de producten uit bepaalde chemische reacties enantiomeer verrijkt zijn. De mate van verrijking wordt gequantificeerd als het procentuele verschil waarin de twee enantiomeren voorkomen in het mengsel. Bestaat het product van de gekatalyseerde reactie uit een

50:50 verhouding van de twee enantiomeren, dan is de verrijking 0%: het mengsel is racemisch. Is die verhouding 80:20 dan is de verrijking 60%. Deze waarde wordt de enantiomere overmaat (of e.e.) genoemd. Bijna alle natuurstoffen zoals eiwitten, suikers, vitaminen, geur- en smaakstoffen en hormonen, maar ook veel farmaceutische verbindingen zijn chiraal. Deze natuurstoffen komen slechts voor in één enkele spiegelbeeldvorm (100% e.e.), terwijl dit voor het actieve bestanddeel in medicijnen niet per se het geval. Toch blijkt, dat van de enantiomere farmaceutisch actieve verbindingen meestal maar één de gewenste medicinale werking oplevert. Sinds enige jaren is het inzicht ontstaan om dan ook alleen die ene vorm te maken.

### Chiraliteit

Een object dat door draaiing niet tot dekking is te brengen met zijn spiegelbeeld is chiraal. In chemische termen worden het object en zijn spiegelbeeld enantiomeren genoemd. De enantiomeren worden ook wel linkshandig of rechtshandig genoemd. Voor een instructief voorbeeld van chiraliteit hoeft de lezer alleen maar te proberen om zijn linkerhand zo te draaien dat deze identiek is aan de rechterhand.



'N' is wel chiraal, maar  
'A' niet (in 2 dimensies)

Terwijl een enantiomeer paar in bijna alle fysische en chemische eigenschappen identiek is, is de biochemische werking vaak verschillend. Zo kunnen de enantiomeren verschillend ruiken of smaken. Wanneer het om medicijnen gaat kunnen de enantiomeren een totaal verschillende therapeutisch effect hebben, omdat medicijnen doorgaans inwerken op chirale biologische systemen zoals enzymen en receptoren.

Nu zijn er ruwweg twee mogelijkheden om te zorgen dat van de twee enantiomeren er slechts één in het uiteindelijke medicijn belandt. (i) Door de twee enantiomeren op een bepaald punt van de synthese route van elkaar te scheiden, bijvoorbeeld via kristallisatie (resolutie). De helft van het product wordt dan dus weggegooid. (ii) Door de verkeerde enantiomeer niet te maken. Naast asymmetrische synthese kan asymmetrische katalyse hiervoor worden gebruikt. De interactie van een enantiomeer zuivere katalysator met de uitgangsstoffen in de reactie is anders voor de route die leidt tot het linkshandig enantiomere product dan voor de route die leidt tot het rechtshandig enantiomere product. Zo maakt de katalysator verschil tussen de twee enantiomeren. Een voorwaarde voor succes is wel dat het product een hoge mate van verrijking heeft. Voor asymmetrische katalyse geldt dus: hoe hoger de e.e., hoe beter.

In dit proefschrift zijn aantal benaderingen beschreven om chirale metaalcomplexen te ontwerpen en te synthetiseren. Hiermee zijn reacties gekatalyseerd, die chirale producten met bepaalde e.e.'s opleveren.

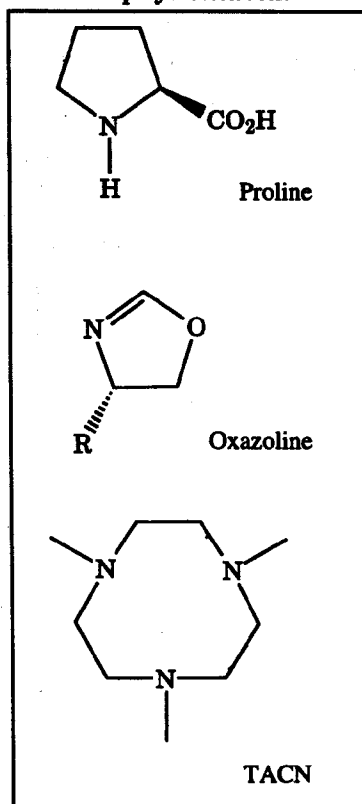
## Inhoud van dit proefschrift

In hoofdstuk 2 is een belangrijke koper gekatalyzeerde asymmetrische reactie beschreven: de allylische oxidatie. Hoewel deze reactie al ruim 40 jaar bekend is, zijn tot nog toe weinig chirale liganden geschikt gebleken waarmee, naast hoge e.e., ook een scala aan olefinische substraten kan worden omgezet. Met behulp van het aminozuur proline als ligand, is de katalytische allylische oxidatie van cyclohexeen met koper katalysatoren bestudeerd. Door ligand, oxidant, koper precursor en additieven te variëren, werd een maximale e.e. van 65% bereikt op cyclohexeen.

Hoofdstukken 3 en 4 beschrijven katalytische oxidatie reacties, met als centraal uitgangspunt het metaal mangaan en liganden gebaseerd op een macrocyclisch triamine: TACN. Dit ligand bindt aan de meeste metalen, zodat één kant wordt afgeschermd. Een mangaan complex, dat in deze hoofdstukken veel is gebruikt bestaat uit twee mangaan atomen en twee liganden die door drie bruggende zuurstof atomen bij elkaar wordt gehouden. Uit eerder werk was al gebleken dat dit complex een zeer actieve katalysator is voor bleken van vuile was. Hierop is het idee gebaseerd om selectievere oxidatie reacties uit te testen met dit complex, aangezien bleken eigenlijk een verzamelnaam is voor allerlei oxidaties.

Benzylalcoholen kunnen worden geoxideerd tot benzaldehydes, en dat zijn belangrijke verbindingen in de synthetische organische chemie. Er is dan ook een gevarieerd aanbod aan synthese methoden voor benzaldehydes. Veel daarvan zijn oxidaties, hoewel niet katalytisch. Met waterstofperoxide en t-butyl hydroperoxide kunnen verschillende benzylalcoholen worden omgezet in benzaldehydes, zoals in hoofdstuk 3 staat beschreven. Dit verloopt met hoge selectiviteit en hoge reactiviteit. De omzetting van olefines naar epoxides staat beschreven in hoofdstuk 4. In eerste instantie hebben we met behulp van de katalysator, beschreven in het voorgaande hoofdstuk, de beste condities voor deze reactie uitgezocht om die kennis toe te passen op asymmetrische epoxidaties. Voor epoxidatie van styrenen blijkt de katalysator uitermate effectief. Chirale epoxides worden steeds belangrijker als tussenproduct in organische synthese. Het ontwikkelen van goede chirale katalysatoren die allerlei olefines kunnen omzetten in enantiomeer verrijkte epoxides is daardoor dan ook een 'hot topic'. Helaas is nog geen chiraal TACN complex gemaakt, dat naast hoge omzetting ook een hoge e.e. kan bewerkstelligen in epoxidatie van styrenen.

De hoofdstukken 5 en 6 hebben één punt met elkaar gemeen: zwavel. Chirale oxazoline liganden met een bruggende zwavel bevattende groep zijn gebruikt in een



aantal metaal gekatalyseerde reacties. Het interessante aan zwavel is dat de manier waarop het kan binden aan metalen, afhankelijk is van de oxidatietoestand van zwavel. Sulfides en sulfoxides binden goed, sulfonen doorgaans slecht. Het oxideren van sulfides naar sulfoxides of sulfonen is vrij eenvoudig en zo kan de invloed van de oxidatietoestand van zwavel op de uitkomst van de reactie bestudeerd worden. In hoofdstuk 6 passeren een aantal zwavel bevattende amide-verbindingen de revue. Een aantal van deze verbindingen waren in eerste instantie gesynthetiseerd om als ligand te dienen in asymmetrische katalyse reacties, maar al snel bleek dat de oxidatietoestand van zwavel in veel van deze moleculen een controle element is voor de drie-dimensionale structuur van het gehele molecuul, voornamelijk als gevolg van veranderingen van waterstofbrug interacties. In de sulfides wordt vaak een waterstofbrug gevormd van het amide naar de zwavel, terwijl in de sulfoxides alleen een waterstofbrug wordt gevormd naar het zuurstof atoom, wanneer andere interacties een extra bijdrage kunnen leveren aan de totale structuur. In sulfonen zijn geen waterstofbrug interacties waargenomen naar de zwavel. In een vervolgonderzoek zouden een aantal van de gesynthetiseerde verbindingen ingepast kunnen worden in eiwitten. Door nu het sulfide te oxideren naar sulfoxide of sulfon kan de structuur van het eiwit en mogelijk daardoor ook de werking van het eiwit worden veranderd.