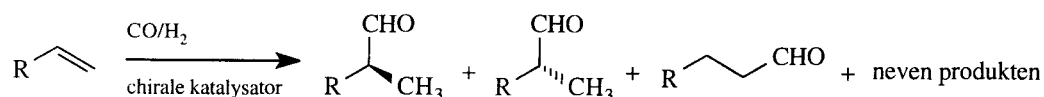


## Samenvatting

Veel biologisch actieve stoffen waaronder medicijnen, agrochemicaliën en geur- en smaakstoffen behoren tot de groep van optisch actieve verbindingen. Een veel voorkomende eigenschap van deze verbindingen is dat slechts één stereoisomer de gewenste biologische activiteit bezit en dus gewenst is, terwijl het andere stereoisomeer contraproductief werkt of zelf toxisch kan zijn. De selectieve bereiding van het gewenste stereoisomeer brengt bovendien een besparing van grondstof met zich mee en is daarom vanuit economisch opzicht eveneens interessant. Tevens resulteert een selectieve bereiding in een reductie van afvalstromen hetgeen vanuit milieu-perspectief voorkeuren geniet. De industriële belangstelling voor selectieve omzettingen heeft er de laatste jaren toe geleid dat *katalyse* een belangrijke rol is gaan spelen binnen de organische chemie. Tijdens het promotie-onderzoek heeft de nadruk gelegen op de enantioselectieve bereiding van aldehydes welke op hun beurt kunnen dienen als uitgangsstoffen voor de synthese van hoogwaardige optisch zuivere verbindingen zoals carbonzuren, alcoholen en aminen (b.v. Ibuprofen<sup>®</sup> en Naproxen<sup>®</sup>). De toegepaste methode om dit doel te bewerkstelligen was de asymmetrische hydroformylering van alkenen m.b.v. een homogene rhodium katalysator. Bij deze reactie wordt een alkeen met een geschikte katalysator omgezet in een mengsel van vertakte en lineaire aldehydes.



Als gevolg van het chirale centrum dat tijdens de omzetting ontstaat, bestaat het vertakte aldehyde uit twee enantiomeren. De chemo-, regio- en enantioselectiviteit naar het gewenste product kan worden gestuurd door gebruik te maken van een selectieve chirale katalysator. Bij de aanvang van het hier beschreven onderzoek werden met rhodium katalysatoren enantioselectiviteiten van hooguit 30% bereikt. Tijdens het onderzoek is veel aandacht besteed aan het synthetiseren van chirale difosfiet-verbindingen welke zijn gebruikt als liganden in de rhodium-gekatalyseerde asymmetrische hydroformylering van styreen. Eén van de grote voordelen van het homogene reactieproces is dat de selectiviteit van de katalysator eenvoudig kan worden gestuurd door slechts het ligand via organische synthese te modificeren. Mede dankzij spectroscopische technieken is een goed inzicht verkregen in het mechanisme van de asymmetrische inductie en kunnen enantioselectiviteiten tot 87% worden gerealiseerd.

**Hoofdstuk I** beschrijft de doelstellingen van het promotie-onderzoek: vanaf 1970 zijn chirale C<sub>2</sub>-symmetrische *difosfine* liganden met succes toegepast in de enantioselectieve hydrogenering van alkenen. Het gebruik van deze liganden in de rhodium- en platina-gekatalyseerde asymmetrische

hydroformylering geeft echter niet de gewenste chemo-, regio- en enantioselectiviteit naar het vertakte chirale hydroformyleringsproduct. Bovendien vereisen platina/difosfine-katalysatoren de toevoeging van een co-katalysator ( $\text{SnCl}_3$ ) en zijn relatief hoge reaktietemperaturen en partiële gasdrukken nodig om de reactie te doen verlopen. De nadelen van het gebruik van platina katalysatoren zijn niet eenvoudig te overwinnen hetgeen aanleiding is geweest rhodium-katalysatoren verder te ontwikkelen. Eén van de redenen dat de bestaande  $C_2$ -symmetrische difosfine-liganden, ontwikkeld voor de asymmetrische *hydrogenering*, niet effectief zijn in de rhodium gekatalyseerde asymmetrische *hydroformylering* komt vermoedelijk voort uit het verschil in de structuur van de katalysator. Voor de asymmetrische hydrogenering wordt aangenomen dat het katalytische deeltje een vlak-vierkant kationisch rhodium(I) complex is terwijl voor de asymmetrische hydroformylering een trigonaal bipyramidale (TBP) structuur wordt aangenomen. De  $C_2$ -symmetrische difosfine-liganden, ontwikkeld voor een  $90^\circ$  hoek in vlak vierkante kationische rhodium-complexen, coördineren in trigonale bipyramidale rhodium complexen vermoedelijk equatoriaal-axiaal waardoor de effectieve  $C_2$ -symmetrie in de katalysator, nodig voor de asymmetrische inductie, verdwijnt. In dit proefschrift wordt de synthese en toepassing van  $C_2$ -symmetrische *difosfiet* liganden beschreven. In tegenstelling tot fosfines zijn fosfieten niet gevoelig voor oxidatie en zijn chirale fosfieten eenvoudig te synthetiseren vanuit commercieel verkrijgbare chirale alcoholen.

**Hoofdstuk II** beschrijft de synthese van chirale difosfieten (**5**, **6** en **7**) gebaseerd op een achirale 2,2'-bisphenolbrug gesubstitueerd met twee chirale dioxaphospholaan-eenheden. De difosfieten bezitten interessante spectroscopische eigenschappen. Een lange-afstandskoppeling ( $^7J_{PP}$ ) van 20 Hz wordt waargenomen in een geïsoleerd stereoisomeer van **6**. De  $^1\text{H}$  en  $^{13}\text{C}$  NMR spectra vertonen verscheidene resonanties met een multiplet-structuur die worden toegeschreven aan virtuele  $J_{PH}$ - en  $J_{PC}$ -koppelingen. In de kristalstructuur wordt een afstand van 5.88 Å tussen de beide fosfor-atomen gevonden. Difosfiet **5** vertoont bij kamertemperatuur een snelle rotatie rond de bifenylbinding welke bij lage temperatuur op de NMR-tijdschaal kan worden uitgevoren. De fosfieten zijn als ligand toegepast in de asymmetrische hydroformylering van styreen. Lage enantioselectiviteiten (<5%) zijn waargenomen in 2-fenylpropanal.

In tegenstelling tot de difosfieten beschreven in hoofdstuk II, beschrijft **hoofdstuk III** de synthese van difosfieten opgebouwd uit een chirale koolstofbrug voorzien van twee achirale bisfenol substituenten. Commercieel verkrijgbare diolen waaronder (2*R*,3*R*)-wijnsteenzuur, (2*R*,3*R*)-diethyltartraat en 1,2:5,6-diisopropylideen-*D*-mannitol zijn voor de synthese als uitgangsstof gebruikt. De sterische hindering in de difosfieten bepaalt in grote mate de selectiviteit van de katalysator. Een enantioselectiviteit van 20% is bereikt in de asymmetrische hydroformylering van styreen met het bulky difosfietligand **3b**.

**Hoofdstuk IV** handelt over de structuur van een hydridorhodium-difosfiet-dicarbonyl-complex  $[\text{HRhPP}(\text{CO})_2]$  in oplossing. Het difosfiet-ligand (PP), waarvan de synthese en de katalyse is beschreven in hoofdstuk II, coördineert equatoriaal-axiaal aan het rhodium. Variabele temperatuur NMR toont een fluxioneel gedrag in het  $\text{HRhPP}(\text{CO})_2$  complex hetgeen wordt toegeschreven aan een equatoriale-axiale fosfor-fosfor-uitwisseling. Voor het intramoleculaire proces is een activeringsenthalpie van  $38.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  berekend.

**Hoofdstuk V** beschrijft de synthese en toepassing van structureel sterk gelijkende  $\text{C}_2$ -symmetrische difosfieten. De difosfieten zijn gebaseerd op  $(2R,3R)$ -butaan-2,3-diol,  $(2R,4R)$ -pentaan-2,4-diol en  $(2S,5S)$ -hexaan-2,5-diol als chirale bouwsteen. Met behulp van NMR- en IR-spectroscopie zijn de structuren in oplossing van de actieve katalysatoren  $\text{HRhPP}(\text{CO})_2$  bepaald: difosfietliganden die aanleiding geven tot de vorming van een 7-ring coördineren equatoriaal-axiaal, terwijl difosfieten die een 8- en 9-ring vormen equatoriaal-equatoriaal aan rhodium coördineren. De verschillen in de TBP structuur worden in verband gebracht met de stabiliteit en enantioselectiviteit van de  $\text{HRhPP}(\text{CO})_2$  katalysator: 8-ring bisequatoriaal coördinerende difosfieten geven aanleiding tot stabiele  $\text{HRhPP}(\text{CO})_2$  complexen. Onder milde reactieomstandigheden is een enantioselectiviteit tot 76% gerealiseerd.

In **Hoofdstuk VI** wordt de synthese beschreven van difosfieten gebaseerd op chirale suikers waaronder 1,2-*O*-isopropylideen-*D*-xylofuranose, methyl-2,3-*O*-isopropylideen- $\alpha$ -*D*-mannopyranoside en tricyclische anhydro derivaten. De specifieke koolstofbrug in de difosfiet liganden geeft aanleiding tot een bisequatoriale coördinatie aan rhodium, en geeft aanleiding tot de vorming van stabiele  $\text{HRhPP}(\text{CO})_2$  complexen. Op grond van  $^{31}\text{P}$ - en  $^1\text{H}$ -NMR-spectroscopie wordt aangenomen dat de hoogste enantioselectiviteit wordt verkregen met onverstoorde TBP  $\text{HRhPP}(\text{CO})_2$  complexen. Ondanks de afwezigheid van  $\text{C}_2$ -symmetrie in de vrije liganden wordt een enantioselectiviteit van 64% gerealiseerd in de asymmetrische hydroformylering van styreen.

**Hoofdstuk VII** handelt over de synthese van  $\text{C}_2$ -symmetrische difosfieten.  $(2R,4R)$ - en  $(2S,4S)$ -Pentaan-2,4-diol zijn gebruikt als chirale bruggen voor de synthese van difosfieten. De diolbruggen zijn gesubstitueerd met bisfenol- en bisnaftolfosforochloridieten. De aanwezigheid van een chirale as in bisfenol- en bisnaftol-eenheden kan aanleiding geven tot een mengsel van diastereoisomeren als gevolg van een gehinderde rotatie. De invloed van deze additionele chiraliteit tijdens de asymmetrische hydroformylering is onderzocht door gebruik te maken van liganden die een gefixeerde (*S*)-bisnaftol-eenheid bevatten. Een geschikte methode is ontwikkeld voor de substitutie van het *ortho*-waterstof-atoom door trialkylsilyl ( $\text{SiMe}_3$ ,  $\text{SiEt}_3$ ,  $\text{Si-tert-BuMe}_2$ ) in de bisfenol- en bisnaftol-groepen. Tevens is er een relatie aangetoond tussen de sterische omvang van het difosfiet ligand en de mate van asymmetrische inductie. Subtiele structurele verschillen in de

liganden zijn van grote invloed op de selectiviteit van de katalysator. Enantioselectiviteiten tot 87% zijn gehaald in de asymmetrische hydroformylering van styreen.

**Hoofdstuk VIII** behandelt de structuren van  $\text{HRhPP}(\text{CO})_2$  complexen in oplossing. Difosfiet liganden gebaseerd op  $(2R,4R)$ -pentaan-2,4-diol en  $(2S,5S)$ -hexaan-2,5-diol coördineren bisequatoriaal aan rhodium in een TBP structuur. Variabele  $^1\text{H}$ - en  $^{31}\text{P}$ -NMR temperatuur experimenten laten een fluxioneel proces zien waarin beide fosfor-atomen van het ligand uitwisselen. Een toename van sterische hindering in het  $\text{HRhPP}(\text{CO})_2$  complex resulteert in een toename van de activeringsenthalpie.

**Samenvattend** kan worden geconcludeerd dat het ontwikkelen van chirale difosfieten heeft geresulteerd in enantioselectieve rhodium hydroformylerings-katalysatoren. Zoals beschreven in dit proefschrift kunnen met rhodium/difosfiet katalysatoren enantioselectiviteiten tot 87% worden behaald in de asymmetrische hydroformylering van styreen. Dit is een aanzienlijke verbetering ten opzichte van de resultaten behaald met 'klassieke' rhodium/difosfine systemen (enantioselectiviteit beneden 30%). De *in situ* NMR- en IR-studies aan hydridorhodium-difosfiet-dicarbonyl complexen hebben een goed inzicht gegeven in de vereiste ruimtelijke structuur van effectieve hydroformylerings-katalysatoren. Hierdoor is het mogelijk geweest om gericht een katalysator te ontwikkelen met de gewenste chemo-, regio- en enantioselectiviteit. De behaalde enantioselectiviteiten (tot 87%) zijn bemoedigend maar niet toereikend voor directe toepassing binnen de synthese van bijvoorbeeld optisch zuivere geneesmiddelen. Een verdere ontwikkeling op het gebied van de chirale fosfiet-synthese is daarom aan te bevelen. Op dit punt kan het gebruik van computer-modelerings programma's aanvullende structurele informatie verschaffen omtrent de structuur-selectiviteits relatie van de katalysator. Tevens bieden recente ontwikkelingen op het gebied van de enantiomeren-scheiding alternatieve mogelijkheden om een optisch zuiver product te isoleren. Preparatieve enantiomeren-scheiding met behulp van membraan-vloeistofstromen tonen aan dat relatief grote hoeveelheden enantiomeer-zuiver produkt kan worden geïsoleerd uit mengsels zonder de nadelen zoals die bekend zijn voor de, industriël vaak toegepaste, kristallisatie-stap aan het eind van een proces (Keurentjes, J.T.F., *Patent Application, PCT/EP93/02715*, 1993 en Nielen, M.W.F., *Analytical Chemistry*, 1993, 65, 885). De resultaten in dit proefschrift tonen een dat een aanzienlijke vooruitgang is geboekt wat betreft de chemo-, regio- en enantioselectiviteit van de hydroformylerings-katalysator. Nu het inzicht in de relatie tussen de *structuur* en de *selectiviteit* van actieve rhodium/difosfiet katalysatoren sterk is toegenomen, kan een verdere ontwikkeling op het gebied van rhodium/difosfine hydroformyleringskatalysatoren worden verwacht. Een voordeel van rhodium/difosfine systemen is dat difosfine liganden relatief eenvoudig gefunctionaliseerd kunnen worden zodat een noodzakelijke scheiding van product en katalysator aan het eind van het hydroformyleringsproces kan worden gerealiseerd.