



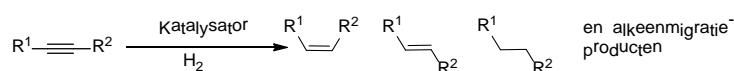
*The Pd-Catalyzed Semihydrogenation of Alkynes to Z-Alkenes:  
Catalyst Systems and the Type of Active Species*

R.M. Drost

# Samenvatting

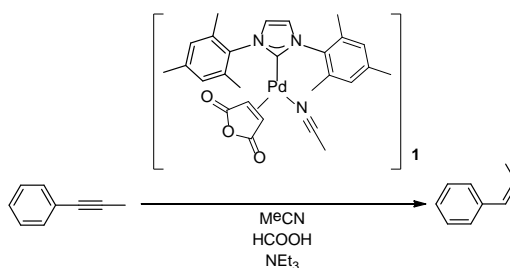
## De Pd-Gekatalyseerde Z-Selectieve Semi-hydrogenering: Katalysatorsystemen en het Type Katalysator

Z-alkenen komen onder andere voor in biologisch actieve moleculen zoals feromonen en geurstoffen. Daarom zijn synthesesmethodes voor Z-alkenen relevant op zowel bulk- als laboratoriumschaal. De semihydrogenering van alkyne naar Z-alkenen met een Pd-katalysator is hiervoor een veel gebruikte methode bijvoorbeeld voor de synthese van vitamine A. In deze reactie is chemoselectiviteit een belangrijk aspect omdat een verscheidenheid aan bijproducten gevormd kan worden (Figuur 1).



**Figuur 1.** De semihydrogenering van alkyne naar Z-alkenen en bijproducten.

De selectiviteit en activiteit van moleculaire overgangsmetaal gebaseerde katalysatoren kunnen gestuurd worden, op basis van het fundamentele begrip van hun reactiemechanismes. Om die reden zijn moleculaire katalysatorsystemen voor de semihydrogenering van alkyne ontwikkeld. Een dergelijk systeem voor de transfer-semihydrogeneringsreactie is gebaseerd op een  $[\text{Pd}^0(\text{NHC})]$ -katalysator (NHC = N-heterocyclisch carbeen). Dit systeem is gebaseerd op mierenzuur en triethylamine als waterstofdonor-paar en is zeer selectief voor uitdagende substraten als 1-fenyl-1-propyn (Figuur 2).

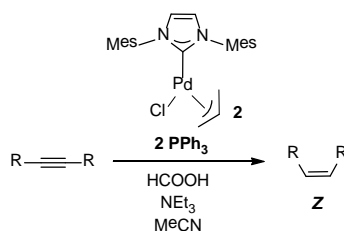


**Figuur 2.** De transfer-semihydrogenering van 1-fenyl-1-propyn tot Z-1-fenyl-1-propeen.

In dit proefschrift worden op  $[\text{Pd}(\text{NHC})]$ -gebaseerde (pre)katalysatorsystemen voor de semihydrogenering van alkyne tot Z-alkenen onderzocht. Deze studies leggen zich toe op de ontwikkeling van eenvoudig toepasbare systemen, het mechanisme waarop deze werken en het type katalysator dat gegenereerd wordt uit dit soort (pre)katalysatorsystemen. **Hoofdstuk 1** geeft een introductie betreffende de gebruikte NHC-liganden, de semihydrogeneringsreactie en methodes om het katalysator type te bepalen.

De transfer-semihydrogeneringsreactie met katalysator **1** is uitermate geschikt voor synthese op laboratoriumschaal, omdat er geen gebruik wordt gemaakt van  $\text{H}_2$ -gas en er geen reductie of isomerisatie van het Z-alken plaats vindt na volledige omzetting van het alkyne (Figuur 2). Een nadeel van dit katalysatorsysteem is dat de katalysator *in situ* moet worden gegenereerd, waarbij gebruik wordt gemaakt van Schlenk-technieken. Deze extra handelingen maken het systeem minder praktisch. In **hoofdstuk 2** wordt de ontwikkeling van een katalysatorsysteem besproken, waarvoor het stabiele  $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{IMes}(\eta^3\text{-allyl})]$ -complex **2** met twee equivalenten  $\text{PPh}_3$  als additief ligand wordt gebruikt (Figuur 3).

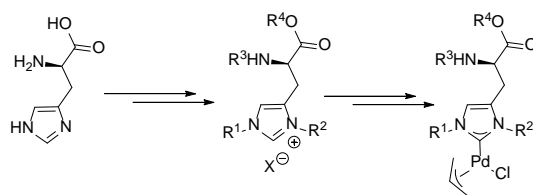
Dit systeem is eenvoudig te gebruiken, het behoeft geen Schlenk-technieken en het zet een verscheidenheid aan alkynen om in *Z*-alkenen, waarbij hoge selectiviteiten bereikt worden.



**Figuur 3.** Een gemakkelijk toepasbaar systeem voor de transfer-semihydrogenering met een [Pd<sup>II</sup>(η<sup>3</sup>-allyl)IMes]-prekatalysator (**2**) en PPh<sub>3</sub> als additief-ligand.

Het begrijpen van het additief-effect op het reactiemechanisme is van belang voor de verdere ontwikkeling van dit katalysatorsysteem, in specifieke zin, maar ook voor de toepassing van de additief-strategie in het algemeen. In **hoofdstuk 3** is het mechanisme achter dit additief-effect onderzocht met mechanistische en kinetische studies. Op basis daarvan is vastgesteld dat het additief-ligand de selectiviteit verhoogt door competitie met het product-*Z*-alkeen voor het Pd-atoom. Als gevolg van deze competitie worden de verdere reductie en isomerisatie van het *Z*-alkeen voorkomen.

Nieuwe NHC-liganden met meer mogelijkheden voor verdere functionalisering bieden mogelijkheden voor de verdere optimalisatie van katalysatoren, bijvoorbeeld voor de transfer-semihydrogeneringsreactie. Het aminozuur histidine is een interessante uitgangsverbinding voor de ontwikkeling van dergelijke NHC-verbindingen (Figuur 4).



**Figuur 4.** Histidine als uitgangsverbinding voor NHC-precatalysatoren voor de transfer-semihydrogeneringsreactie.

In **hoofdstuk 4** worden synthesemethodes voor nieuwe histidylidenen, NHCs die zijn afgeleid van histidine, gepresenteerd. Via deze routes kunnen symmetrisch en asymmetrisch gesubstitueerde alkyl-, benzyl- en arylhistidiniumzouten gesynthetiseerd worden. Met deze methode kan zowel het vrije amine als het ontschermde zuur selectief worden verkregen. Uit deze histidiniumzouten zijn Pd<sup>II</sup>-complexen gemaakt. Deze zijn getest in de transfer-semihydrogenering van 1-phenyl-1-propyn. Met deze studies zijn de invloed van de aminozuur-functionaliteit en de verschillende substitutiepatronen op het NHC-ligand onderzocht. Hieruit bleek dat het complex met een histidylideen dat gefunctionaliseerd is met hemilabiele picolyl-substituenten de beste resultaten geeft in de katalyse.

Zowel metaal(nano)deeltjes als moleculaire katalysatoren zijn actief in de semihydrogeneringsreactie. Het mechanisme is verschillend voor deze twee typen katalysatoren. Het is van belang voor de verdere ontwikkeling van katalysatorsystemen voor de semihydrogeneringsreactie te weten welk type katalysator actief is. In **hoofdstuk 5** is een protocol ontwikkeld voor het bepalen van het type katalysator en dit is toegepast op drie katalysatorsystemen voor de semihydrogeneringsreactie. Met dit protocol tonen we aan dat in de semihydrogeneringsreactie met waterstof niet het voorgestelde [Pd<sup>0</sup>(IMes)(MA)<sub>2</sub>]-complex (**1**) de katalysator is, maar dat nanodeeltjes verantwoordelijk zijn voor de katalytische activiteit. Voor de transfer-semihydrogenering met complex **1** (Figuur 2) toonde het protocol aan dat slechts een klein deel van het palladium actief is. Op basis van de resultaten van het protocol zijn drie typen katalysatorsystemen mogelijk actief. De resultaten van het protocol zijn multi-interpretabel wat betreft de transfer-semihydrogeneringsreactie met een [Pd<sup>II</sup>(IMes)(η<sup>3</sup>-allyl)Cl]-precatalysator (**2**) met twee equivalenten PPh<sub>3</sub>. Op basis van de mechanistische experimenten aan dit katalysatorsysteem lijken de resultaten van het protocol te duiden op een moleculaire katalysator waarvan een deel van het palladium zich in een inactieve toestand bevindt. In deze studies naar het type van de katalysator zijn (kwantitatieve) katalysatorvergiftigingsexperimenten uitgevoerd. Een onderdeel van de ontwikkeling van het protocol betreft de selectie en validatie van tetramethylthiourem (TMTU) als katalysatorvergiftigingsligand. Uit de resultaten van de experimenten blijkt dat dit ligand een verbetering is ten opzichte van het standaard vergiftigingsligand CS<sub>2</sub>.

Het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift heeft tot nieuwe inzichten geleid in de semihydrogeneringsreactie van alkyne naar Z-alkenen. [Pd<sup>II</sup>(NHC)]-complexen zijn in combinatie met de additief-strategie goede katalysatorsystemen voor deze reactie en het gebruik van additieven blijkt een effectieve methode om de selectiviteit ervan te sturen. Tevens is het duidelijk geworden dat studies naar het soort katalysator van belang zijn voor de Pd-gekatalyseerde semihydrogenering van alkyne. Het in dit proefschrift ontwikkelde protocol is een toevoeging aan de methodes om deze bepaling mee uit te voeren en is ook toepasbaar op andere katalysatorsystemen.

