

Chemische Kinetiek van Enantioselectieve Oxidaties in Metaal Organische Roosters

Thomas Bogaerts

Promotoren: prof. dr. ir. Veronique Van Speybroeck, prof. Pascal Van Der Voort
Begeleider: ir. Matthias Vandichel

Masterproef ingediend tot het behalen van de academische graad van
Master in de ingenieurswetenschappen: chemische technologie

Vakgroep Toegepaste Fysica
Voorzitter: prof. dr. ir. Christophe Leys

Vakgroep Anorganische en Fysische Chemie
Voorzitter: prof. dr. Isabel Van Driessche

Faculteit Ingenieurswetenschappen en Architectuur
Academiejaar 2010-2011





Dit onderzoekswerk werd uitgevoerd binnen het *Center for Molecular Modeling* (CMM) en het *Centre for Ordered Materials, Organometallics and Catalysis* (COMOC).

Voorwoord

Terwijl de zon verleidelijk door het venster naar binnen valt en de temperaturen de hoogte in gaan begint mijn thesis in zijn eindstadium te komen. Ik besef maar al te goed dat dit werk zeker niet enkel mijn verdienste is. Daarom neem ik graag even de tijd om een aantal mensen te bedanken.

Eerst en vooral wil ik Prof. Van Speybroeck, Prof. Van Der Voort en Prof. Waroquier bedanken om mij de kans te geven deze thesis uit te voeren en mij de vrijheid te geven om mijn ideeën uit te werken, terwijl ik op elk moment op hun hulp kon rekenen als er een probleem opdook. Ook de mogelijkheid die we kregen om het NCCC-congres bij te wonen en er zelfs onze thesis te presenteren met een poster was een unieke ervaring. Bovendien stelden ze ook genoeg vertrouwen in mij om een aanbod te doen een doctoraatsaanvraag in te dienen.

Daarnaast wil ik Matthias bedanken voor de hulp en begeleiding. Dit niet enkel bij de standaard problemen met L^AT_EX, Unix en allerlei modelleringstechnieken. Maar vooral de lange discussie- en *brainstorm*-sessies hebben mij enorm veel inzicht gegeven in het onderzoek en brachten steeds goede en/of exotische ideeën voort. Zijn vele tips om een goede en vlotte tekst te schrijven waren ook onmisbaar om een leesbaar geheel te bekomen.

Ook de mensen van COMOC verdienen een woordje van dank voor alle hulp en de goede sfeer. Vooral Karen en Ying-Ya die mijn eindeloze vragen de experimentele kant van het onderzoek, waar ik maar weinig van afwist, steeds konden beantwoorden

De onderzoekers op het CMM mogen hier zeker niet ontbreken. Naast alle hulp die ze gegeven hebben zorgde de goede sfeer ervoor dat ik elke dag weer met plezier naar Zwijnaarde fietste. Mijn collega-thesisstudenten: Jeroen, Kristof, Lennart, Stijn en Thierry verdienen hier een aparte vermelding. Ik heb erg veel gehad aan hun steun en vriendschap en ik werd steeds gemotiveerd door de prachtige, vaak ietwat surrealistische sfeer op het bureau. Ik zal ons eiland nooit vergeten.

Uiteraard wil ik ook mijn ouders bedanken om mij de kans te geven om deze studies te kunnen doen en mij er altijd in te steunen. Het laatste jaar moesten ze vaak mijn uitleg over *berekeningen* en *optimalisaties* anhoren terwijl ze daar niet veel aan hadden, maar toch kon ik altijd op hun aandacht en steun rekenen.

Een speciaal dankwoordje gaat uit naar mijn vriendin, Sarah, bij wie ik steeds op steun en een luisterend oor kon rekenen ook al betekenen de woorden *moleculair modelleren* en *katalysatoren* weinig voor haar. Naast die onmisbare motivaties ging ze zelfs nog een stukje verder en heeft ze veel van mijn schrijfsels nagelezen waarvoor ik erg dankbaar ben.

Ten slotte wil ik al mijn vrienden en klasgenootjes doorheen de jaren bedanken, jullie maken het leven de moeite waard en zorgen ervoor dat dit alles zin heeft.

Heel erg bedankt!

Thomas Bogaerts

6 juni 2011

De auteur geeft de toelating deze masterproef voor consultatie beschikbaar te stellen en delen van de masterproef te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze masterproef.

Thomas Bogaerts
6 juni 2011

Chemische Kinetiek van Enantioselectieve Oxidaties in Metaal Organische Roosters

Thomas Bogaerts

Scriptie ingediend tot het behalen van de academische graad van Burgerlijk ingenieur
chemische technologie
Academiejaar 2010-2011

Promotoren: prof. dr. ir. Veronique Van Speybroeck, prof. dr. Pascal Van Der Voort
Begeleider: ir. Matthias Vandichel

Faculteit Ingenieurswetenschappen
Universiteit Gent

Centrum voor Moleculaire Modelling
Hoofd van de onderzoeksgroep: Prof. dr. Michel Waroquier

In de jaren 80 slaagden Sharpless en Katsuki erin met een relatief eenvoudig complex van titanium en tartraatesters een enantioselectieve, homogene katalysator te ontwikkelen voor de epoxidatie van allylische alcoholen. Het doel van dit werk is een heterogeen equivalent voor deze katalysator te vinden. Metaal organische roosters (MOFs) zijn hiervoor zeer geschikte materialen. Er worden twee mogelijke heterogene katalysatoren voorgesteld, hun bruikbaarheid voor deze reactie wordt onderzocht met een reeks computationele methoden en experimenten.

Alvorens met de simulaties van start te kunnen gaan moet er een computationele methodologie opgesteld worden. Hiervoor worden de berekende resultaten voor het homogene complex vergeleken met experimentele gegevens uit de literatuur.

Een eerste mogelijke structuur is een *ship-in-a-bottle* katalysator waar het homogene titanium-tartraat complex in de poriën van *CuBTC* wordt vastgezet. De synthese van deze katalysator is het belangrijkste probleem en de procedure die hier ontworpen werd levert tot nu toe nog geen bruikbare structuur.

De tweede mogelijkheid die voorgesteld wordt is een MOF met chirale linkers waar het actief titanium met een postmodificatiecomplex ingebouwd wordt. De simulaties tonen aan dat deze katalysator enantioselectief is, de mate van enantioselectiviteit is echter sterk afhankelijk van de gebruikte computationele methode.

Trefwoorden: Moleculair modelleren, heterogene katalyse, enantioselectieve katalyse, metaal organische roosters.

Kinetics of Enantioselective Oxidations in Metal-Organic Frameworks

Thomas Bogaerts

Supervisor(s): prof. dr. ir. Veronique Van Speybroeck, prof. dr. Pascal Van Der Voort, ir. Matthias Vandichel

Abstract—In this study a series of computational methods and experiments will be used to find a metal-organic framework (MOF) as a heterogeneous catalyst for the enantioselective epoxidation of allylic alcohols. First a computational methodology is designed by comparing simulated enantioselectivities with experimental data for the homogeneous titaniumtartrate complex. Using that methodology, newly proposed heterogeneous catalysts can be tested for their enantioselectivity. If possible, those structures will be synthesized and experiments will be designed to determine their usability for this reaction.

Keywords—Molecular modeling, heterogeneous catalysis, enantioselective catalysis, metal-organic frameworks.

I. INTRODUCTION

IN 1980 Sharpless and Katsuki achieved a breakthrough in enantioselective epoxidation of allylic alcohols. They showed that in the presence of tert-butyl hydroperoxide (TBHP) and a complex of Titanium and a chiral tartrate ligand, an allylic alcohol could be converted into an epoxide with good yield and excellent enantioselectivity [1]. The goal of this study is designing a heterogeneous catalyst for this reaction. To achieve this, metal-organic frameworks (MOFs) will be used, because of their interesting properties in catalysis [2].

II. METHODOLOGY

Before any new heterogeneous catalysts can be investigated the homogeneous catalyst will be studied to determine which computational approach gives the best results in reproducing the experimental selectivities. This model will be used to test the usability of newly proposed heterogeneous catalyst structures. Most probably van der Waals interactions will be important for this catalyst and many DFT-functionals are known to provide a bad description of these interactions. Therefore corrections on the energy must be applied to get reasonable results. Grimme *et al.* [3] proposed a series of corrections to counter this problem. Beside this approach, there are also functionals available that are designed to adequately describe dispersion effects e.g. M06-2X. This functional can be used for energy-refinements on optimized structures.

A first approach uses ship-in-a-bottle synthesis to incorporate the homogeneous complex in the pores of HKUST-1. The synthesis and selectivity of this structure will be tested by a series of experiments. A second approach is embedding a titanium active center in a chiral MOF with a post modification process. BINOL-type linkers are ideally suited for this procedure. The enantioselectivity of this MOF is studied by means of molecular modelling techniques. Hereby, a QM/QM oniom methodology is applied to evaluate the enantioselectivity of a chosen

allylic alcohol within the surroundings of the catalyst. We used 2-penten-1-ol as test substance for this study since it is a simple and easy to model compound that has limited options for side reactions.

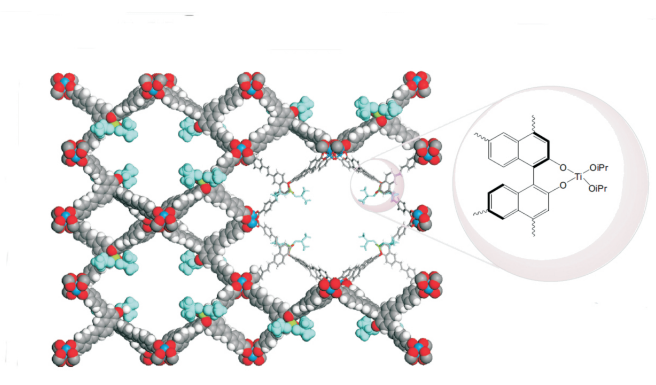


Fig. 1. Detailed view of the internal structure and the incorporated active center.

III. RESULTS AND DISCUSSION

A. Homogeneous complex

Two possible reaction mechanisms are proposed for the epoxidation on the titanium center. In a first one the allylic alcohol approaches the peroxide that is activated on titanium and the epoxidation occurs (bimolecular pathway). The second possibility, which is supported by experimental kinetic studies [4], involves the alcohol binding to the titanium before the reaction occurs (unimolecular pathway). The proposed model with a B3LYP/6-31+G(d) optimization and B3LYP/6-311+G(2df,2p) energy refinement combined with Grimme-corrections agrees well with the experimental selectivities for 2-hexen-1-ol, which is comparable to 2-penten-1-ol. The unimolecular mechanism seems to be preferred for the homogeneous catalyst. Removing the Grimme-correction and applying M062X/6-311+G(2df,2p) energy refinements lead to a better result.

TABLE I
CALCULATED SELECTIVITIES FOR THE HOMOGENEOUS CATALYST
DEPENDING ON THE USED METHODOLOGY, COMPARED WITH
EXPERIMENTAL RESULTS FOR SIMILAR ALCOHOLS.

| | selectivity |
|--------------------------|-------------|
| Grimme-corrections | 99.45% |
| M062X-refinements | 98.07% |
| experimental results [5] | 98% |

B. Ship-in-a-bottle catalyst

An attempt was made to synthesize the MOF-structure around the homogeneous complex. To accomplish that, a mild procedure where CuBTC is formed at room temperature was used to avoid decomposition of the active complex. Also, the use of water in the synthesis was avoided for the same reasons. With this method we are able to synthesize a solid that gives the same XRD-pattern than CuBTC. However when the homogeneous catalyst was added to the mixture to trap it in the pores of the forming MOF, the resulting solid did not have any recognisable XRD-pattern. A catalytic test where 2-penten-1-ol was used as allylic alcohol and *tert*-butylhydroperoxide as peroxide showed indeed that there was no conversion. This leads to the assumption that this is not the appropriate synthesis procedure. Thus another procedure has to be found to synthesize this catalyst.

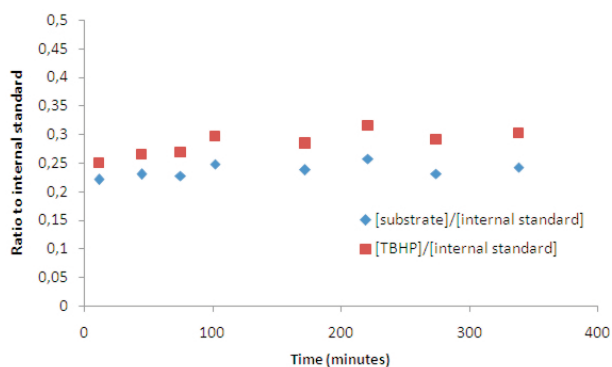


Fig. 2. Analysis of the reaction mixture over time.

C. Chiral MOF

In the chiral MOF with BINOL-linkers the staggered conformation of the naphthalene moieties and the bulky peroxide cause steric hindrance that lead to a preferred orientation in the transition state. That preferred orientation will, in turn be the cause of enantioselectivity. The calculated selectivities are very dependant on the method used. Grimme-corrections give a total lack of selectivity while the M06-2X-refinements result in a selective catalyst but with a noticeably lower selectivity compared to the homogeneous system. The preferred pathway is also dependent on the method used, dispersion corrections overestimate the contribution of the bimolecular pathway, while M06-2X-refinements gives a mixture of both favouring the unimolecular pathway. The results with the M06-functional will probably be close to reality since that method gave good results for the homogeneous system as well.

TABLE II
CALCULATED SELECTIVITIES FOR THE HETEROGENEOUS CATALYST
DEPENDING ON THE METHODOLOGY USED.

| | selectivity | Preferred mechanism |
|--------------------|-------------|---------------------|
| No corrections | 95.46% | unimolecular |
| Grimme-corrections | 61.69% | bimolecular |
| M062X-refinements | 77.63% | unimolecular |

A reason for this low selectivity could be the symmetry of the transition states. From other studies it is known that the geometry already gives a good indication for the stability of a transition state. A spiro-faced structure is for example more stable than a planar one. We assume that the geometry of the forming epoxide-ring is also important. In the heterogeneous catalyst there are two possible heterogeneous transition states which are both symmetrical in the forming epoxide 3. The difference in stability between those two structures will be small, hence the low enantioselectivity since both structures contribute to the result.

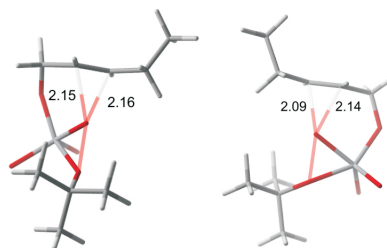


Fig. 3. Focus on the two possible unimolecular transition states for the heterogeneous catalyst, both structures are symmetrical in the forming epoxide so the difference in stability between the two will be smaller.

IV. CONCLUSIONS

Two possibilities for a heterogeneous catalyst that behave as the titanium tartrate complex were proposed. The ship-in-a-bottle approach failed with the synthesis of the structure, the formation of the MOF will probably be distorted by the presence of the dititanium tartrate complex.

Depending on the used corrections, the chiral MOF with a titanium postmodification lead to a comparable or slightly lower calculated selectivity than its homogeneous counterpart. Refinements with M06-2X give the most acceptable results. The computational parameters were found by comparing calculations with experimental results for the homogeneous complex.

Also a correlation was discovered between the symmetry of the forming epoxide-ring and the stability of the transition state. In the proposed chiral MOF all possible unimolecular transition states were symmetrical, which could explain the smaller discrepancy between them.

REFERENCES

- [1] T. Katsuki and K. B. Sharpless, "The 1st practical method for asymmetric epoxidation," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 102, no. 18, pp. 5974–5976, 1980.
- [2] J. R. Long and O. M. Yaghi, "The pervasive chemistry of metal-organic frameworks," *Chemical Society Reviews*, vol. 38, no. 5, pp. 1213–1214, 2009.
- [3] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg, "A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements h-pu," *Journal of Chemical Physics*, vol. 132, no. 15, pp. 19, 2010.
- [4] S. S. Woodard, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, "Mechanism of asymmetric epoxidation .1. kinetics," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 113, no. 1, pp. 106–113, 1991.
- [5] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, and K. B. Sharpless, "Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution - modified procedures including insitu derivatization," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 109, no. 19, pp. 5765–5780, 1987.

Lijst van afkortingen

| Afkorting | Omschrijving |
|-----------|---|
| BET | Brunauer, Emmett and Teller |
| CMOF | Chiraal metaal organisch rooster |
| CuBTC | Cu ₃ BTC ₂ of HKUST-1 |
| DET | Diëthyltartraat |
| DFT | Density Funtional Theory (dichtheidsfunctionaal theorie) |
| DIPT | Diisopropyltartraat |
| ee | enantiomeric excess (enantiomere overmaat) |
| GC | Gas Chromatografie |
| HF | Hartree-Fock |
| HL | High Level |
| IR | Infrarood |
| LL | Low Level |
| MM | Molecular Mechanics |
| MNDO | Modifed Neglect of Differential Overlap |
| MOF | Metal Organic Framework (metaal organisch rooster) |
| ONIOM | Our-own-N-layerd Integrated molecular Orbital + molecular Mechanics |
| TBHP | <i>Tert</i> -butyl Hydroperoxide |
| TGA | Thermogravimetrische Analyse |
| TS | Transitietoestand |
| TST | Transitietoestandstheorie |
| XRD | X-ray Diffraction (X-straal diffractie) |
| XRF | X-ray Fluorescence (X-straal fluorescentie) |

Lijst van symbolen

| Symbool | eenheid | Verklaring |
|----------------------------|-------------------------------------|--|
| $k(T)$ | s^{-1} | Unimoleculaire reactiesnelheidscoëfficiënt |
| r | $\text{mol m}^{-3} \text{ s}^{-1}$ | Reactiesnelheid per volume-eenheid |
| E_i^{ONIOM} | kJ/mol | Energie van een ONIOM-laag |
| c_i | mol m^{-3} | Concentratie van product i |
| v | $\text{mol m}^{-3} \text{ s}^{-1}$ | Reactiesnelheid per volume-eenheid |
| E_a | kJ/mol | Activeringsenergie |
| A | s^{-1} | Pre-exponentiële factor |
| ΔE_0^\ddagger | kJ/mol | Voorwaartse reactiebarrière |
| q_\ddagger | m^{-3} | Partitiefunctie van de transitietoestand |
| q_{elec} | - | Elektronische partitiefunctie |
| q_{rot} | - | Rotationale partitiefunctie |
| q_{trans} | m^{-3} | Translatiepartitiefunctie |
| q_{vib} | - | Vibratoire partitiefunctie |
| ν_i | s^{-1} | Frequentie horend bij de i -de eigenmode |
| I_x, I_y, I_z | kg/m^2 | Traagheidsmomenten van een molecule |
| ΔG | kJ mol^{-1} | Gibbs vrije reactie-energie |
| ΔH | kJ mol^{-1} | Reactie-enthalpie |
| ΔS | $\text{kJ mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ | Reactie-entropie |
| ΔG^\ddagger | kJ mol^{-1} | Gibbs vrije energiebarrière |
| ΔH^\ddagger | kJ mol^{-1} | Enthalpiebarrière |
| ΔS^\ddagger | $\text{kJ mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ | Entropieverschil met de transitietoestand |
| $\delta \Delta G^\ddagger$ | kJ mol^{-1} | Gibbs vrije energieverval tussen transitietoestanden |
| $\delta \Delta H^\ddagger$ | kJ mol^{-1} | Enthalpieverschil tussen transitietoestanden |

Inhoudsopgave

| | |
|---|------------|
| Voorwoord | iii |
| Samenvatting | vi |
| Extended abstract | vii |
| Lijst van afkortingen | ix |
| Lijst van symbolen | x |
| 1 Inleiding | 1 |
| 1.1 Metaal-organische roosters | 1 |
| 1.1.1 Algemeen | 1 |
| 1.1.2 Toepassingen van MOFs | 1 |
| 1.1.3 MOFs als katalysator | 2 |
| 1.1.4 MOFS of zeolieten? | 4 |
| 1.1.5 HKUST-1 | 5 |
| 1.1.6 Chirale MOFs | 5 |
| 1.2 Enantiomeren | 7 |
| 1.2.1 Algemeen | 7 |
| 1.2.2 Isomeren | 8 |
| 1.2.3 Enantiomeren en chiraliteit | 9 |
| 1.2.4 Scheidingstechnieken voor isomeren | 11 |
| 1.3 De asymmetrische Sharpless-epoxidatie | 11 |
| 1.3.1 Inleiding | 11 |
| 1.3.2 Kinetiek | 11 |
| 1.3.3 Mechanisme | 12 |
| 1.3.4 Katalysatorstructuur | 14 |
| 1.3.5 Alternatieve liganden | 15 |
| 1.3.6 Toepassingen | 18 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2 | Computationale en experimentele methoden | 20 |
| 2.1 | Modelleringstechnieken | 20 |
| 2.1.1 | Inleiding | 20 |
| 2.1.2 | Ab initio methoden | 20 |
| 2.1.3 | Hartree-Fock theorie | 21 |
| 2.1.4 | Dichtheidsfunctionaaltheorie | 21 |
| 2.1.5 | Semi-empirische methoden | 22 |
| 2.1.6 | Meerlagen technieken | 22 |
| 2.1.7 | Pseudopotentialen | 23 |
| 2.1.8 | Grimme-correcties | 24 |
| 2.2 | Chemische kinetiek | 24 |
| 2.2.1 | Inleiding | 24 |
| 2.2.2 | Transitietoestandstheorie | 25 |
| 2.3 | Selectiviteit | 27 |
| 2.4 | Experimentele analysetechnieken | 30 |
| 2.4.1 | Infrarood spectroscopie | 30 |
| 2.4.2 | X-straal diffractie | 31 |
| 2.4.3 | Röntgenfluorescentiespectrometrie | 32 |
| 2.4.4 | Gaschromatografie | 33 |
| 2.4.5 | Stikstofadsorptie | 34 |
| 2.4.6 | Thermogravimetrische analyse | 34 |
| 3 | Doel en methodologie | 36 |
| 3.1 | Doel | 36 |
| 3.2 | Methodologie | 36 |
| 3.2.1 | Homogene katalysator | 36 |
| 3.2.2 | <i>Ship-in-a-bottle</i> katalysator | 37 |
| 3.2.3 | Chirale MOF | 37 |
| 4 | Homogeen complex | 39 |
| 4.1 | Computationale methodologie | 40 |
| 4.2 | Geometrie van het complex | 40 |
| 4.2.1 | Coördinatie met het carbonyl-zuurstof | 40 |
| 4.2.2 | Oriëntatie van het titanium-alkylperoxide | 42 |
| 4.3 | Unimoleculair mechanisme | 44 |
| 4.3.1 | Uitwisseling | 45 |
| 4.3.2 | Epoxidatie | 45 |
| 4.3.3 | Uitwisseling van het product | 46 |
| 4.3.4 | Selectiviteit | 47 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.3.5 | Energieberekeningen | 47 |
| 4.3.6 | Conclusie | 48 |
| 4.4 | Bimoleculair reactiemechanisme | 49 |
| 4.4.1 | Epoxidatie | 50 |
| 4.4.2 | Selectiviteit | 51 |
| 4.4.3 | Conclusie | 52 |
| 4.5 | Vergelijking van de reactiemechanismen | 53 |
| 4.5.1 | Probleemstelling | 53 |
| 4.5.2 | Energiediagramma | 54 |
| 4.5.3 | Globale selectiviteitsanalyse | 56 |
| 4.5.4 | Vergelijking met de literatuur | 58 |
| 4.6 | Thermochemische analyse | 59 |
| 4.6.1 | Energie- en entropiebijdragen | 59 |
| 4.6.2 | Van der Waals bijdragen | 60 |
| 4.7 | Energieberekeningen met M06-2X | 62 |
| 4.7.1 | Selectiviteiten | 62 |
| 4.7.2 | Invloed op de enthalpie | 62 |
| 4.7.3 | Besluit | 64 |
| 4.8 | Alternatieve substraten | 65 |
| 4.8.1 | Resultaten | 65 |
| 5 | Een <i>ship-in-a-bottle</i> heterogene katalysator | 67 |
| 5.1 | Inleiding | 67 |
| 5.2 | Nevenreacties met TBHP op CuBTC | 68 |
| 5.3 | Morfologie van de kooien | 68 |
| 5.4 | Synthese van de <i>ship-in-a-bottle</i> katalysator | 69 |
| 5.4.1 | CuBTC zonder water | 69 |
| 5.4.2 | <i>Ship-in-a-bottle</i> synthese | 70 |
| 5.4.3 | Conclusie | 74 |
| 5.5 | Katalytische test | 74 |
| 5.6 | Conclusie en perspectieven | 74 |
| 6 | Gepostmodificeerde CMOF | 76 |
| 6.1 | Keuze van het model | 76 |
| 6.2 | Nevenreacties met TBHP op <i>CuBTC</i> | 79 |
| 6.3 | Unimoleculair mechanisme | 80 |
| 6.3.1 | Oriëntatie van de reactanten | 80 |
| 6.3.2 | Epoxidatie | 81 |
| 6.4 | Bimoleculair reactiepad | 82 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 6.4.1 | Epoxidatie | 83 |
| 6.4.2 | Conclusie | 85 |
| 6.5 | Vergelijking verschillende reactiemechanismen | 85 |
| 6.5.1 | Algemeen | 85 |
| 6.5.2 | Energiediagramma | 85 |
| 6.5.3 | Globale selectiviteit | 88 |
| 6.6 | Thermochemische analyse | 88 |
| 6.6.1 | Energie- en entropiebijdragen. | 89 |
| 6.6.2 | Van der Waals bijdragen | 90 |
| 6.7 | Energieberekeningen met M06-2X | 92 |
| 6.7.1 | Resultaten | 92 |
| 6.7.2 | Invloed op de energie | 93 |
| 6.7.3 | Besluit | 94 |
| 6.8 | Andere substraten | 94 |
| 6.8.1 | Resultaten | 95 |
| 6.8.2 | Conclusie | 96 |
| 6.9 | Vergelijking en besluit | 97 |
| 6.9.1 | Selectiviteiten | 97 |
| 6.9.2 | Geometrierverschillen | 98 |
| 7 | Besluit | 102 |
| | Bijlagen | 104 |
| A | Homogeen complex | 105 |
| A.1 | Bimoleculaire transitietoestanden | 106 |
| A.2 | Transitietoestanden voor cinnamylalcohol epoxidatie | 107 |
| B | Heterogene katalysator | 108 |
| B.1 | Transitietoestanden voor de 2-propen-1-ol epoxidatie | 108 |
| B.2 | Transitietoestanden voor de cinnamylalcohol epoxidatie | 110 |
| C | Experimentele procedures | 112 |
| C.1 | Synthese CuBTC | 112 |
| C.2 | Synthese <i>ship-in-a-bottle</i> structuur | 112 |
| C.3 | Katalytische test | 113 |
| D | Tussentijdse posterpresentatie | 114 |
| E | Poster NCCC | 116 |

| | |
|---------------------------|------------|
| Bibliografie | 118 |
| Lijst van Figuren | 121 |
| Lijst van Tabellen | 127 |

Het treurspel van de wetenschap is de dood van een mooie theorie door een lelijk feit.

H. Mulisch
De Procedure

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Metaal-organische roosters

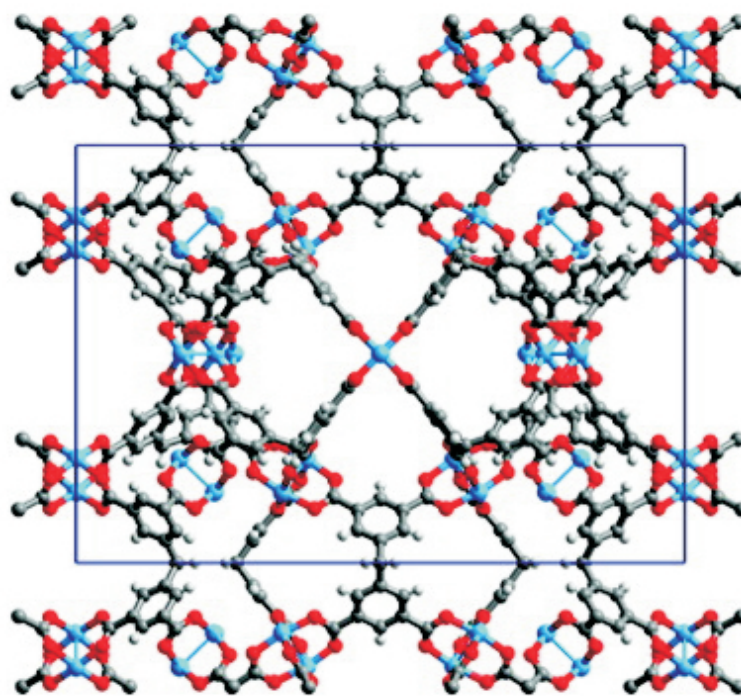
1.1.1 Algemeen

Een metaal-organisch rooster (metal-organic framework, MOF) is een kristallijne vaste stof die bestaat uit een combinatie van anorganische en organische *bouwblokken*. De anorganische delen vormen de knooppunten van de structuur en de organische componenten fungeren als linkers tussen de verschillende knooppunten. Door deze opbouw kan een kristallijn, poreus materiaal ontstaan. Er zijn reeds heel veel verschillende MOFs gekend; de mogelijke combinaties tussen verschillende metalen en organische componenten is immers bijna eindeloos.

MOFs zijn sinds een aantal jaren een dankbaar onderwerp voor onderzoek. De eerste referentie naar een dergelijk materiaal dateert al van 1965 [3], vanaf 1990 was er echter een enorme toename in het aantal publicaties over dit onderwerp [4]. Er zijn al verschillende industriële toepassingen van MOFs bestudeerd zoals gasopslag, adsorptiemedium bij scheidingen en heterogene katalyse. In deze thesis zal vooral ingegaan worden op de toepassing van deze materialen als heterogene, poreuze katalysator.

1.1.2 Toepassingen van MOFs

Een toepassingsgebied waarin de laatste jaren erg veel vooruitgang is geboekt, is het gebruik van MOFs als middel voor gasopslag, vooral voor waterstofgas. Door de zoektocht naar milieuvriendelijkere energiebronnen heeft waterstofgas immers de aandacht getrokken wegens de afwezigheid van koolstofdioxide-uitstoot. De opslag van waterstofgas, vooral bij mobiele toepassingen zoals wagens, vereist hoge drukken en cryogene temperaturen. Microporeuze materialen kunnen hier een oplossing bieden omdat er, door allerlei adsorptieverschijnselen, voor dezelfde druk meer gas per volume-eenheid opgeslagen kan worden in een microporeus materiaal dan in een gewone opslagtank. MOFs zijn uitermate interessant voor deze toepassing aangezien er een groot aantal structuren mogelijk zijn en de opbouw van de MOF kan



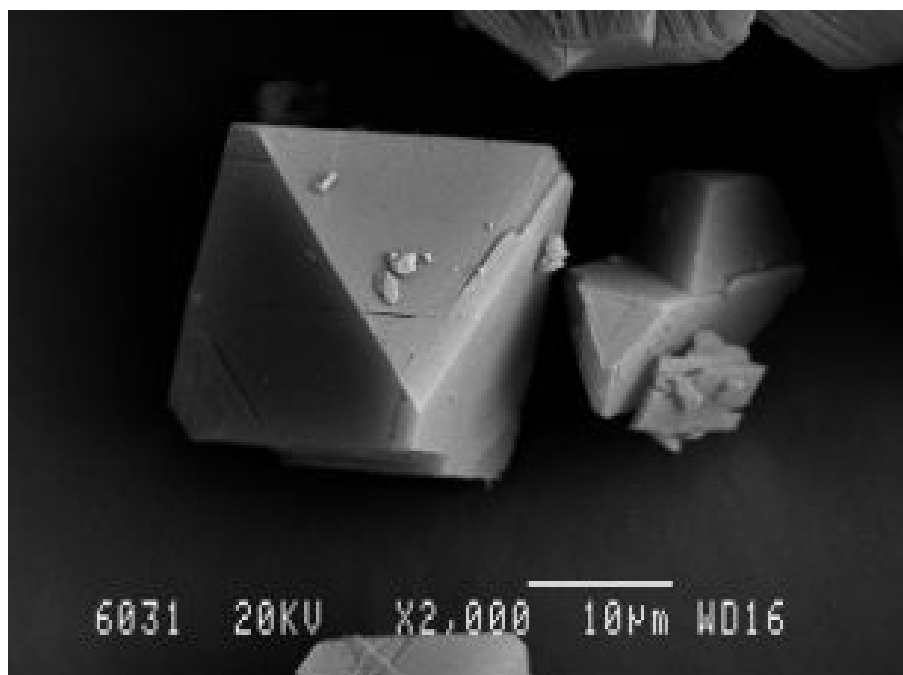
Figuur 1.1: HKUST-1 of CuBTC is een van de bekendste MOFs [1].

specifiek ontworpen worden voor een bepaalde toepassing. Over dit onderwerp zijn al vele interessante artikels en reviews verschenen [5].

1.1.3 MOFs als katalysator

Er zijn verschillende manieren gekend en getest om een metaal-organisch rooster als katalysator te gebruiken. Een eerste, voor de hand liggende, manier is gebruik te maken van de metaal(oxide) knooppunten die dan dienst doen als actief centrum voor de katalyse. We denken hier meteen aan het gebruik van het metaal als lewiszure site of als katalysator voor redoxreacties. Een voorbeeld hiervan is de Pd-MOF van Llabrés i Xamena et al. [6] die gebruikt werd voor o.a. de Suzuki-Miyaura koppeling (Figuur 1.3) en de vormselectieve hydrogenatie van dubbele bindingen. Een nadeel bij dit type katalyse is de grote verandering in oxidatietoestand van het metaal tijdens de reactie. Hierdoor verandert de MOF van structuur en kan hij zelfs instabiel worden, waardoor de katalytische eigenschappen verloren gaan.

Een tweede manier om een MOF als katalysator aan te wenden is om een homogene katalysator als linker van de structuur te gebruiken. Deze techniek steunt op een eenvoudig principe, maar het is vaak moeilijk te realiseren in de praktijk. De katalysator moet namelijk aan bepaalde voorwaarden (bijvoorbeeld terminale carbonzuurgroepen) voldoen om te kunnen coördineren met het metaal. Die eigenschappen zijn vaak niet aanwezig in de homogene katalysator.

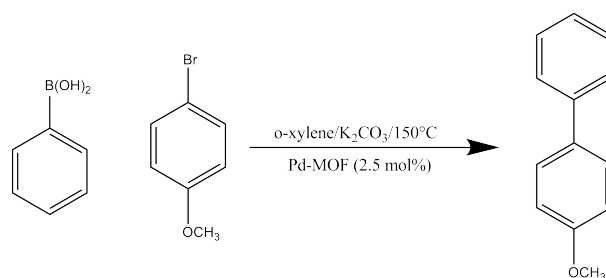


Figuur 1.2: MOFs zijn kristallijne materialen zoals duidelijk te zien is op deze SEM foto van CuBTC [2].

Daarom moeten er aanpassingen gedaan worden aan het homogeen systeem alvorens het ingebouwd kan worden in het rooster.

Het postmodificeren van een MOF is analoog aan de techniek die we hiervoor besproken hebben. Hierbij gaat men echter niet proberen het volledige homogeen systeem (bv. metaal+ligand) als linker te gebruiken. Het doel van postmodificatie is het inbouwen van een actief centrum in een reeds gesynthetiseerde structuur. Hierbij kunnen eigenschappen van de linkers, zoals chiraliteit, een belangrijke invloed uitoefenen op het verloop van de reactie waarvoor deze katalysator gebruikt wordt. Een voorbeeld hiervan zijn de zogenaamde CMOFs [7] (chirale MOFs), deze structuur heeft koper als knooppunten en chirale binolstructuren (Figuur 1.4) als linker. In dit type rooster wordt titanium met een postmodificatieproces ingebouwd. Verder in deze thesis zal nog dieper ingegaan worden op het gebruik van CMOFs in andere reacties.

Ten slotte kan men ook heterogene katalysatoren ontwerpen door gekende homogene katalysatoren vast te zetten in de poriën of kooien van de MOFs. Dit type van structuur staat bekend als een *ship in a bottle* katalysator [8, 9]. Het principe hiervan is eenvoudig: de voordelen van een goed gekende, homogene katalysator worden gecombineerd met het procestechnische gebruiksgemak van een heterogene katalysator. Praktisch is dit vaak iets moeilijker uit te voeren, want de methode om het homogene complex in het rooster te krijgen is meestal erg



Figuur 1.3: De *cross-coupling* van arylhaliden en aryl-boorzuren [6].

ingewikkeld. Op deze techniek zal ook dieper ingegaan worden.

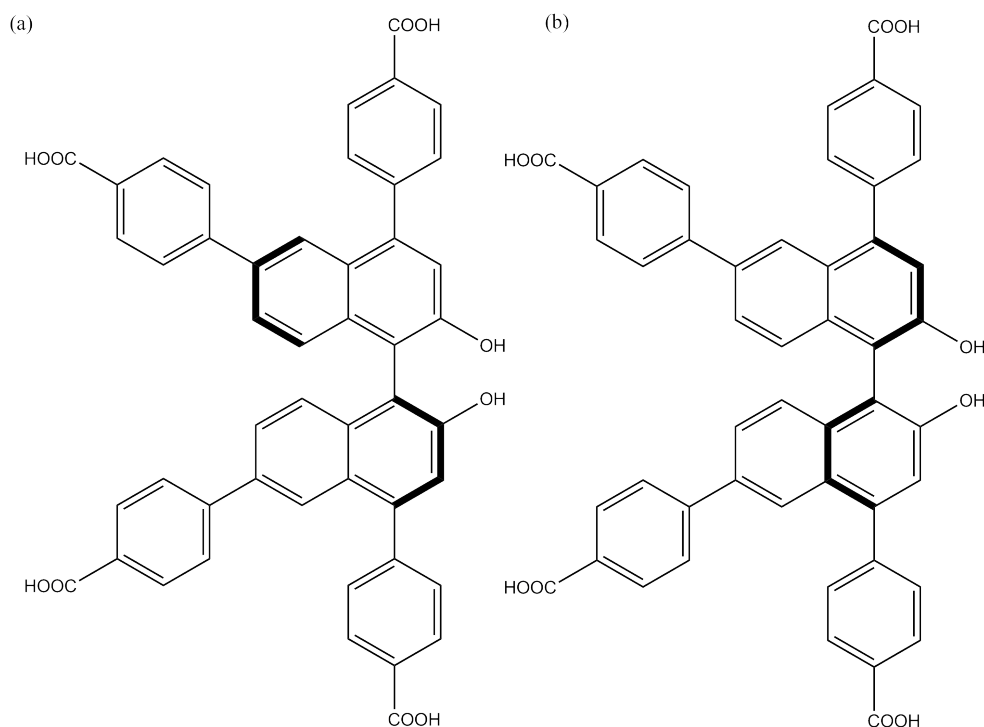
1.1.4 MOFS of zeolieten?

Aangezien momenteel in de grootschalige chemie de meestvoorkomende poreuze, vaste katalysatoren zeolieten zijn, is het zeker nuttig een vergelijking te maken tussen beide materialen. Beide types katalysator hebben hun specifieke sterktes en zwaktes, waardoor ze voor verschillende processen te verkiezen zijn.

Een eerste belangrijk punt is de poriegrootte. Zeolieten hebben meestal poriën kleiner dan 1 nm, met enkele uitzonderingen die mesoporeus zijn [10]. MOFs kennen daarentegen een enorme variëteit aan poriegroottes, zelfs binnen eenzelfde familie. De groep van Lin ontwikkelde bijvoorbeeld een serie chirale MOFs met poriën variërend van 1.3 tot 3.2 nm. Door de juiste modificaties in te voeren en doordachte keuzes voor de linker te maken, kunnen er dus materialen ontworpen worden met een erg breed spectrum aan poriegroottes.

Een tweede voordeel is de mogelijkheid om eenvoudig actieve metaalcentra in te bouwen. Bij zeolieten moeten deze centra achteraf in de kanalen als een laag afgezet worden. Bij een metaal-organisch rooster volstaat het om een goede beginstructuur te kiezen waar het gewenste metaal of metaaloxide als knooppunt dienst doet. Het is ook mogelijk het katalytisch actieve metaal na de synthese van de MOF aan de linkers te binden. Deze wordt dan gebruikt zoals een ligand bij de klassieke homogene katalyse. Het inbrengen van het gewenste metaal als actief centrum voor katalyse is dus vaak eenvoudiger in een MOF dan in een zeoliet.

Er zijn uiteraard ook nadelen verbonden aan het gebruik van MOFs als heterogene katalysator. De gevoeligheid van metaal-organische structuren voor temperatuur of bepaalde solventen is het belangrijkste nadeel. Deze structuren zijn dus enkel bruikbaar in katalyse die doorgaat onder milde condities. In een aantal toepassingen, zoals katalytisch kraken en *reforming*, is het dus weinig waarschijnlijk dat ze de huidige generatie katalysatoren zullen vervangen. In andere processen, bijvoorbeeld in de farmaceutische industrie wordt er vaak bij mildere



Figuur 1.4: Mogelijke binol linkers. (a) L-enantiomeer, (b) R-enantiomeer

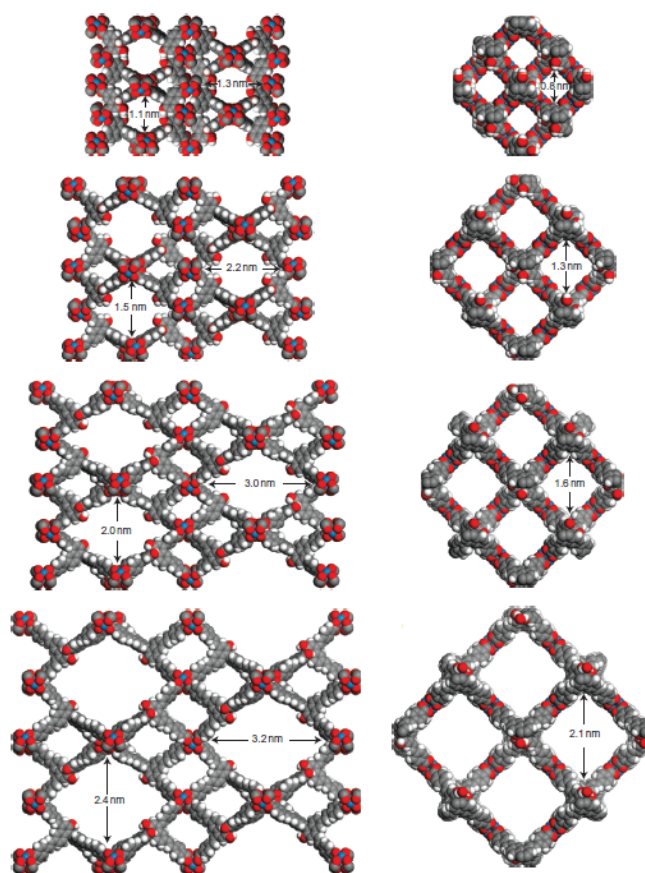
condities gewerkt. Aangezien hier nog maar zelden gebruik gemaakt wordt van heterogene katalyse kunnen MOFs er zeker een oplossing bieden.

1.1.5 HKUST-1

Een van de bekendste MOF-structuren is waarschijnlijk CuBTC (Cu_3BTC_2) of HKUST-1. Dit materiaal werd ontwikkeld in 1999 [1] en sindsdien is er al veel onderzoek gebeurd naar de mogelijke toepassingen ervan. Vooral bij gasopslag en scheiding is dit materiaal erg nuttig [11, 12], maar door de Lewiszure eigenschappen van het koper is er ook een mogelijkheid om CuBTC als katalysator te gebruiken. Bovendien is dit materiaal erg eenvoudig te maken, er zijn zelfs methoden om deze MOF bij kamertemperatuur te synthetiseren [13]. Bovendien is dit materiaal vrij temperatuurstabiel (tot ongeveer 300°C) en bestand tegen veel solventen, enkel in water breekt de structuur snel af. Dankzij deze positieve eigenschappen is dit materiaal een van de eerste MOFs die commercieel geproduceerd wordt, onder de naam *basoliet C300* bij BASF.

1.1.6 Chirale MOFs

Het maken van kristallijne chirale structuren is een goede manier om gebruik te maken van de aanpasbaarheid van MOF-materialen. Er zijn verschillende mogelijkheden om tot een



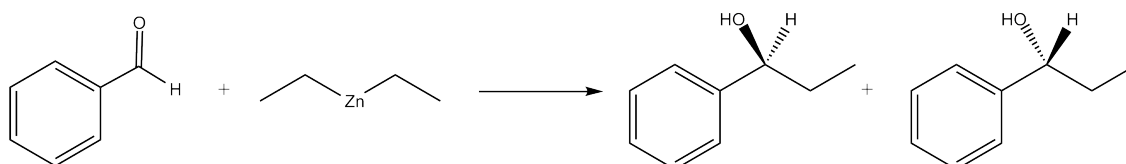
Figuur 1.5: chirale MOFs zoals gesynthetiseerd door Ma et al. [7] Het is mogelijk grootte poriën te bekomen bij MOFs en ook de diameter precies af te stemmen voor de beoogde reactie

dergelijke structuur te komen [15]. Door de juiste linkers te kiezen, kan de omgeving van de metaalbouwblokken van de MOF chiraal gemaakt worden [16]. Er zijn momenteel echter weinig materialen bekend waar dit gelukt is. Ma *et al.* pasten een andere techniek toe om tot een chirale MOF te komen. Ze vertrokken van chirale BINOL linkers (zie Figuur 1.4) die nadien gepostmodificeerd konden worden met een titaniumatoom om een actief chiraal centrum te hebben voor katalyse. Deze katalystor werd getest voor de diëthylzink additie (Figuur 1.7) met een uitstekende conversie ($>99\%$) en een zeer goede enantioselectiviteit ($ee > 91\%$).

Bovendien zijn er verschillende BINOL linkers beschikbaar om deze MOF op te bouwen (Figuur 1.8); hierdoor kan de structuur gemaakt worden met uiteenlopende poriëndimensies. De grootste gerapporteerde structuur heeft kanalen van 2.4 nm op 3.2 nm. Dit biedt interessante mogelijkheden voor de synthese van grote moleculen zoals in de fijnchemie vaak voorkomt. We kunnen dus concluderen dat de CMOF, gepostmodificeerd met titanium, een erg beloftevol materiaal is voor katalyse. Bovendien kunnen de binollinkers nog met andere metalen



Figuur 1.6: Verschillende commercieel beschikbare MOFS waaronder HKUST-1 of $(\text{Cu}_3\text{BTC}_2)$ [14].



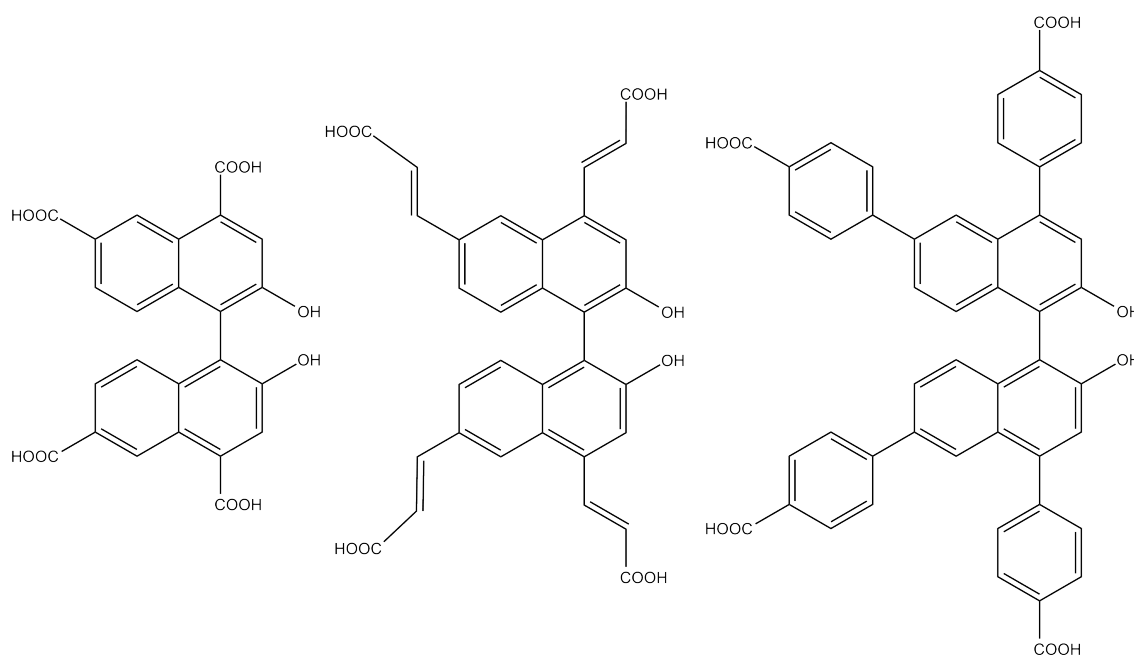
Figuur 1.7: Schema van de diëthylzink additie; dit is duidelijk een reactie waar verschillende enantiomeren gevormd kunnen worden. Een chirale katalysator die specifiek een van die enantiomeren vormt, zou erg nuttig kunnen zijn.

binden, waardoor er een groot bereik aan katalysmogelijkheden beschikbaar wordt.

1.2 Enantiomeren

1.2.1 Algemeen

Het komt in de natuur vaak voor dat een voorwerp niet superponeerbaar is met zijn spiegelbeeld. Het eenvoudigste voorbeeld is de linker- en de rechterhand. Dit kan soms vreemde gevolgen hebben. De meeste huisjesslakken hebben een rechtsdraaiend huisje, maar door een genetische afwijking komen er ook exemplaren met een linksdraaiend huisje voor. Roofdieren zoals kleine slangen hebben soms een bek die aangepast is aan de vorm van een rechtsdraaiend slakkenhuis, waardoor de slakken met een gespiegeld huisje veilig zijn voor deze roofdieren [17]. Dit triviaal voorbeeld vormt een goede analogie om het belang van enantiomeren in de chemie te illustreren. Het is mogelijk dat een chirale molecule een gewenste reactie kan aangaan terwijl het spiegelbeeld van die molecule dat niet kan omdat de ruimtelijke schikking aan

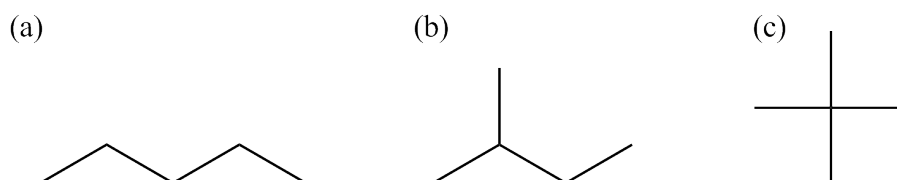


Figuur 1.8: Er bestaan binollinkers in verschillende afmetingen, afhankelijk van welk type ingebouwd wordt, ontstaat er een materiaal met een andere poriëngrootte.

het reactief centrum dat niet toelaat. Dit is iets dat vaak terug komt bij geneesmiddelen. Om een goed beeld te geven van wat een enantiomeer juist is, gaan we kort in op de verschillende types isomeren.

1.2.2 Isomeren

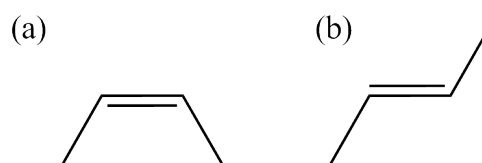
Isomeren zijn chemische verbindingen die dezelfde moleculaire structuur hebben (ze bestaan uit dezelfde set atomen) maar verschillen door hun connectiviteit. Er bestaan verschillende soorten van isomerie. Een eerste soort zijn structuurisomeren, bijvoorbeeld n-pentaan, isopentaan en neopentaan (Figuur 1.9). Hierbij zijn de atomen in een andere volgorde gebonden.



Figuur 1.9: De drie structuurisomeren van pentaan: n-pentaan (a), isopentaan (b) en neopentaan (c).

Een tweede soort isomeren zijn stereo-isomeren, dit type isomeer wordt gekenmerkt door de-

zelfde bindingsvolgorde maar met toch een structuurverschil. Stereo-isomeren zijn op hun beurt onderverdeelbaar in twee types, de eenvoudigste zijn diastereomeren. Deze moleculen hebben dezelfde bindingsvolgorde en zijn geen spiegelbeeld van elkaar; eenvoudige voorbeelden zijn cis-trans isomeren (Figuur 1.10) maar ook conformeren (bijvoorbeeld gauche- en antibutaan) behoren tot deze klasse.

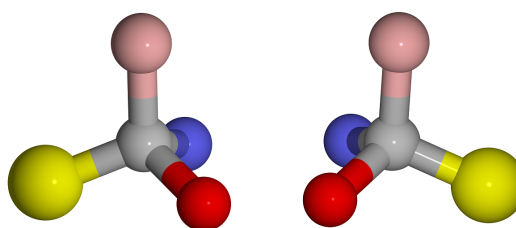


Figuur 1.10: Cis-trans isomeren van 2-buteen: cis-2-buteen (a) en trans-2-buteen (b).

Het tweede type stereo-isomeren zijn de enantiomeren. Ze hebben dezelfde bindingsvolgorde en zijn spiegelbeelden van elkaar (Figuur 1.11), net als een linker- en rechterhand.

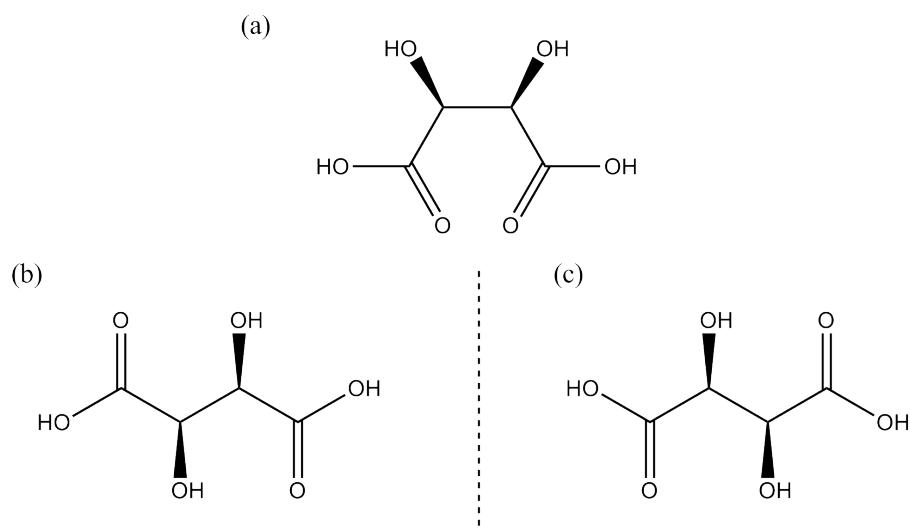
1.2.3 Enantiomeren en chiraliteit

Een molecule met een niet-superponeerbaar spiegelbeeld noemt men een enantiomeer. Hoewel deze stoffen een bijna identieke structuur vertonen, kunnen ze toch sterk verschillende eigenschappen hebben. Vooral voor farmaceutische toepassingen is dit vaak een breekpunt. Een belangrijk concept in verband met enantiomeren zijn chirale centra. Een chiraal centrum of een chiraal atoom wordt gedefinieerd als een atoom waaraan vier verschillende groepen gebonden zijn (Figuur 1.11).

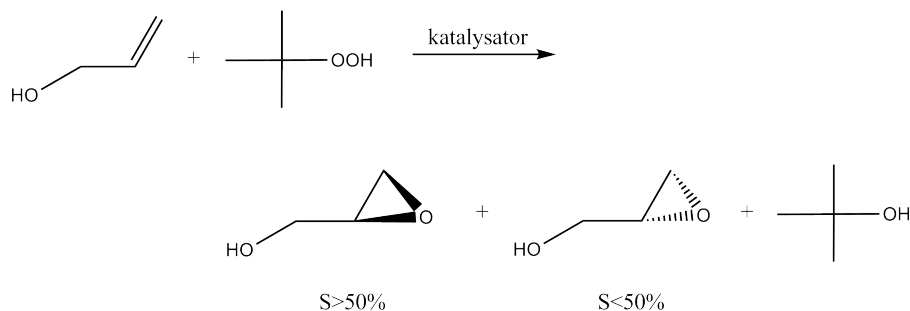


Figuur 1.11: Een chiraal centrum op het C-atoom, door de specifieke omringing zijn de spiegelbeelden niet superponeerbaar.

Elke molecule met een enkel chiraal centrum is een chirale molecule en heeft verschillende enantiomeren. Wanneer een molecule meerdere chirale centra heeft, is het daarom niet noodzakelijk een chirale molecule, bijvoorbeeld (R,S)-wijnsteenzuur.

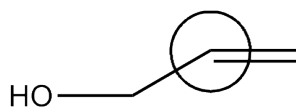


Figuur 1.12: De drie isomeren van wijnsteenzuur, hoewel (R,S)-wijnsteenzuur (a) twee chirale centra heeft is het geen chirale molecule, het spiegelbeeld is gelijk aan het origineel (dit noemt men een meso-vorm). De (R,R)- en (S,S)-enantiomeren (b) en (c) zijn wel chirale moleculen.



Figuur 1.13: Een enantioselectieve reactie.

Een ander belangrijk concept in dit verband is een prochiraal centrum. Wanneer een atoom zelf geen chiraal centrum is, maar na reactie met bepaalde stoffen wel een chiraal atoom kan worden, noemt men dit atoom een prochiraal centrum. Enantioselectieve reacties maken gebruik van dit prochiraal centrum. Het doel van dit type reacties is het selectief vormen van een gewenst enantiomeer. Als men, eventueel met behulp van een katalysator, erin slaagt om een reactant op een specifieke manier het prochiraal centrum te laten naderen wordt één enkel enantiomeer verkregen (voorbeeld Figuur 1.13). In de praktijk zal de selectiviteit nooit volledig zijn zodat we een mengsel krijgen dat rijker is aan het ene enantiomeer maar toch het andere nog bevat.



Figuur 1.14: Een prochiraal centrum.

1.2.4 Scheidingstechnieken voor isomeren

Structuurisomeren en diastereomeren zijn op grote schaal relatief eenvoudig te scheiden. Een klassieke destillatie of vloeistof-vloeistof extractie biedt meestal een oplossing. Bij een mengsel van enantiomeren (racemisch mengsel) is de scheiding moeilijker. Vaak vereist het een erg nauwkeurig gecontroleerde kristallisatie of het toevoegen van chirale liganden om het gewenste enantiomeer te binden. Het scheiden van deze mengsels is dus een erg moeilijke opgave en is meestal niet op grote schaal toepasbaar.

1.3 De asymmetrische Sharpless-epoxidatie

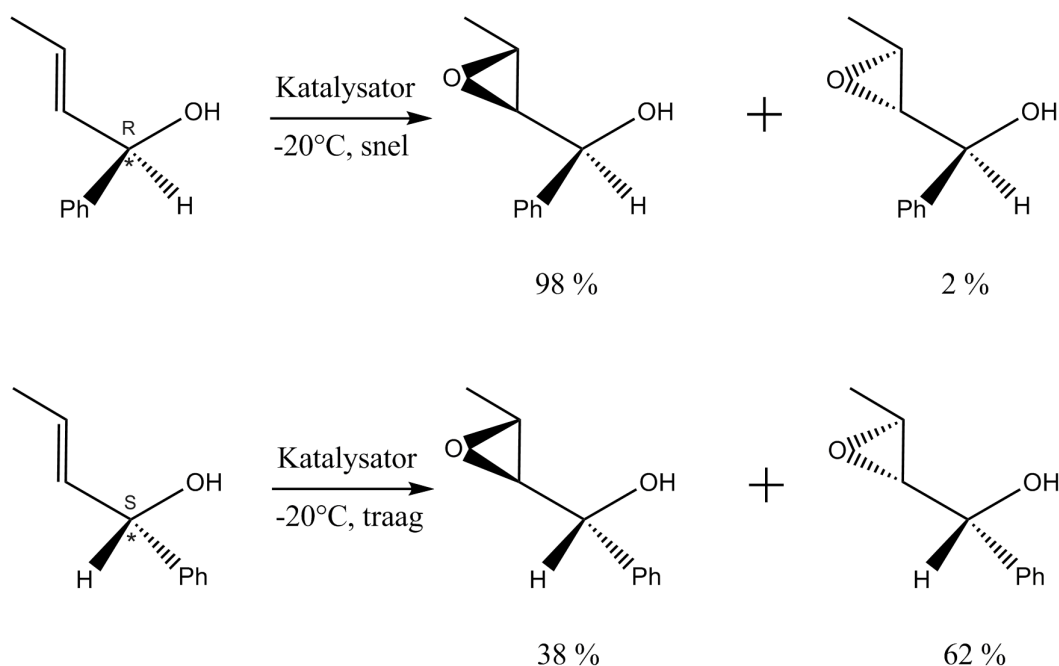
1.3.1 Inleiding

Het is duidelijk dat enantiomeren een belangrijke rol vervullen in de geavanceerde organische synthese. Daarom wordt er steeds gezocht naar enantioselectieve reacties die specifiek een bepaald enantiomeer van een product kunnen genereren, zonder de noodzaak van extra scheidingsstappen. In 1980 publiceerden Sharpless en Katsuki [18] hun resultaten waarin ze verschillende allylische alcoholen epoxideerden met een hoge selectiviteit naar een specifiek enantiomeer (Figuur 1.16). De reactie is relatief eenvoudig uit te voeren en maakt gebruik van een homogeen complex van titanium met tartraatesters als ligand. Verder bleek dit complex ook actief te zijn voor een kinetische resolutie van allylische alcoholen. Een kinetische resolutie (zie Figuur 1.15) is een reactie die een bepaald enantiomeer sneller omzet dan een ander, om zo een zuiver product te verkrijgen. Dit is een manier om de gewenste stof uit een racemisch mengsel af te zonderen.

1.3.2 Kinetiek

De kinetiek van de reactie werd experimenteel bepaald [19] door de concentraties van alle betrokken producten, behalve één, constant te houden tijdens de reactie. Uit de verdwijnsnelheid van het allylisch alcohol worden de reactieorden in de verschillende producten bepaald. Deze experimenten geven aanleiding tot de volgende snelheidswet:

$$r = k \cdot \frac{[\text{allylisch alcohol}] \cdot [\text{Ti - tartraat}] \cdot [\text{TBHP}]}{[\text{inhibitor alcohol}]^2}$$



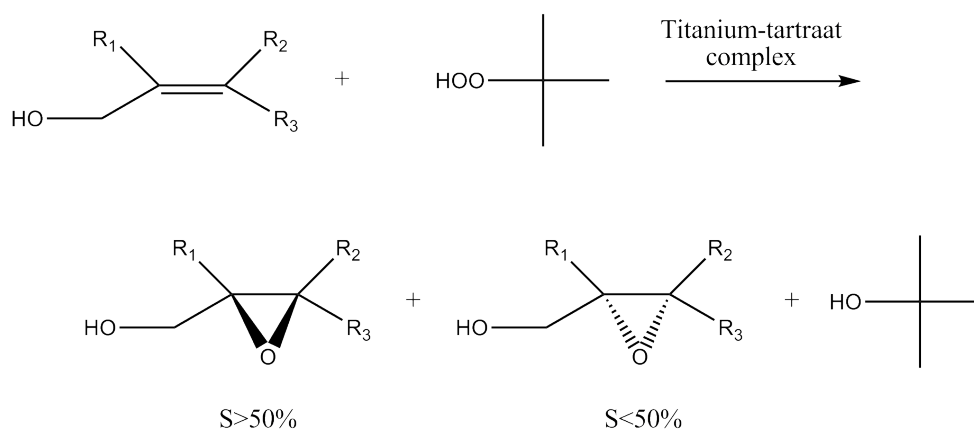
Figuur 1.15: Voorbeeld van kinetische resolutie op een enantiomeer mengsel van allylische alcoholen. Het R-enantiomeer reageert sneller weg dan het S-enantiomeer waardoor het mengsel rijker wordt aan het traag reagerende enantiomeer. Naast het selectief wegreageren van een bepaald product wordt er ook een specifiek enantiomeer van het epoxide gevormd afhankelijk van het gebruikte ligand.

Uit de reactieorden die hiermee gevonden worden, kan men veel informatie halen over het mechanisme of kan men een voorgesteld mechanisme aanvaarden of verwerpen.

1.3.3 Mechanisme

De eerste uitdaging in de zoektocht naar het mechanisme was de karakterisatie van het complex. Uit de eerste experimenten met osmose en *Rayleigh-lightscattering* bleek dat het moleculair gewicht van het complex overeenkwam met een structuur bestaande uit twee titaniumatomen en twee tartraatliganden (dititaniumcomplex) [20]. Het titanium kan vier covalente bindingen aangaan, wat ideaal is voor deze reactie. Twee bindingen dienen om het complex te vormen, een binding met het allylisch alcohol en een laatste binding met het peroxide. Bovendien zijn titaniumalkoxiden zwakke lewiszuren, waardoor het TBHP geactiveerd wordt wanneer het gebonden is aan het actieve centrum.

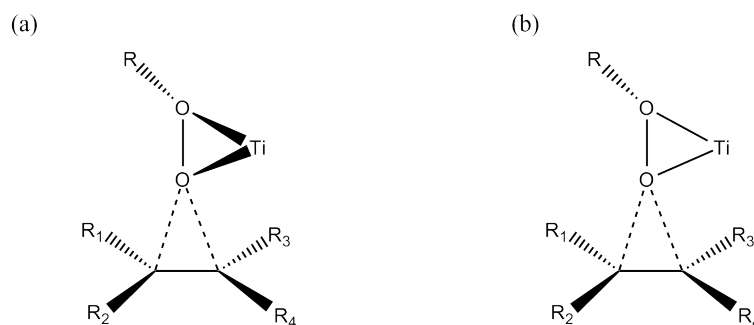
In een eerste poging om het mechanisme te verklaren ging men ervan uit dat het complex een grote ringstructuur had bestaande uit tien knooppunten, analoog aan het vanadiumtartraat complex dat reeds gekend was [21]. Verder waren er ook al een aantal mechanismen onderzocht voor oxidaties met TBHP op andere transitie-metalen [22]. Er werd verondersteld dat het



Figuur 1.16: De Sharpless-epoxidatie, door het gebruik van een geschikt ligand wordt selectief een enantiomeer van het epoxide gevormd. Deze reactie is ideaal om chiraliteit in een molecule te brengen, die als intermediair later gebruikt kan worden om een gewenst product te vormen.

verloop van de reactie daaraan gelijkaardig zou zijn. Een belangrijk gegeven in de zoektocht naar het mechanisme was het feit dat de Sharpless-katalysator ook geschikt was voor de kinetische resolutie van allylische alcoholen. De voorwaarden die nodig zijn om de kinetische resolutie uit te kunnen voeren, geven ook inzicht in het mechanisme van de enantioselectieve epoxidatie. Ten eerste moeten beide zuurstofatomen van het peroxide interageren met het titanium. Op die manier wordt de *tert*-butylgroep in de minst sterisch gehinderde positie gedwongen. Ten tweede moet de dubbele binding van het allylisch alcohol kunnen naderen volgens de as van de zuurstof-zuurstof binding die gebroken wordt. Deze twee punten geven een belangrijk inzicht in de invloed van het ligand op de reactie. De sterische omgeving van het titanium moet immers aan deze twee voorwaarden voldoen. Met dit inzicht kunnen we verklaren waarom dit complex een goede katalysator is voor de kinetische resolutie van een enantiomeer mengsel van allylische alcoholen; maar we hebben nog geen verklaring voor de enantioselectiviteit van de reactie. Om dit in het mechanisme te incorporeren voerden Sharpless *et al.* nog een derde hypothese toe [20]; de antibindende π -orbitaal van het olefine moet overlappen met een vrij elektronenpaar van de peroxo-zuurstof die uitgewisseld wordt. Dit leidt tot een voorkeur voor de spiro-georiënteerde structuur in plaats van een planaire structuur bij de transitietoestand (Figuur 1.17).

Met de voorgaande hypothesen kan men al een zeker beeld schetsen van de opbouw van de transitietoestand van de reactie. De rest van het mechanisme dat voorgesteld werd, is eenvoudig. In een eerste stap bindt het epoxide aan het titanium centrum waarbij een alcohol vrijkomt. Daarna bindt het allylisch alcohol aan het actief centrum, waarbij een tweede alcohol vrijkomt. Deze reacties zijn evenwichtsstappen, een hogere concentratie aan zogenaamde



Figuur 1.17: De relatieve stabiliteit van de spiro-transitietoestand ten opzichte van de planaire transitietoestand is een van de belangrijkste oorzaken van de selectiviteit. Het reagens kan maar op één manier naderen via een spiro-georiënteerde transitietoestand [20].

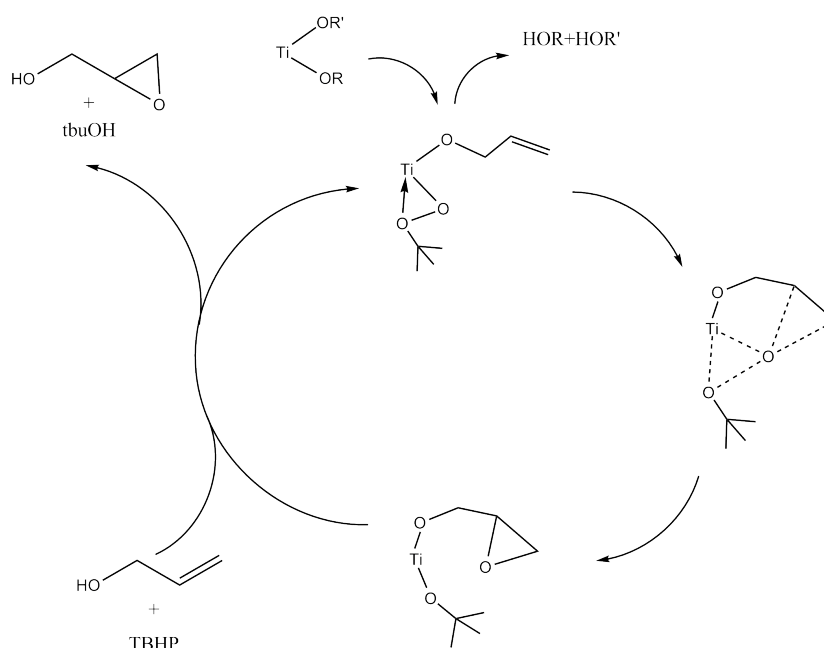
inhibitoralcoholen zal de reactie vertragen. Aangezien in de empirische snelheidswet de concentratie van de inhibitoralcoholen kwadratisch in de noemer voorkomt, is het mechanisme met twee uitwisselingsstappen aanvaardbaar. Na de uitwisseling vindt de effectieve reactie plaats, zoals hierboven beschreven is. In de volgende cyclus wordt het epoxide en het *tert*-butanol afgesplitst en vervangen door een nieuw allylisch alcohol en TBHP, waarmee de katalytische cyclus gesloten is (Figuur 1.18). De inhibitoralcoholen zijn dus de componenten die oorspronkelijk op het actieve centrum zaten, het *tert*-butanol en het gevormde epoxide. Een computationele studie bevestigde de vorm van de transitietoestand en ook aantal hypothesen in dit model [23]. Uit deze studie bleek ook dat een spiro-structuur in de transitietoestand stabiel is vergeleken met een planaire oriëntatie.

1.3.4 Katalysatorstructuur

Hoewel oorspronkelijk de tien-ring voorgesteld werd als de vorm van het katalysatorcomplex in oplossing (Figuur 1.19), bleef de juiste structuur van het Sharpless-complex een onderwerp van discussie. Vier jaar na de eerste publicatie over de enantioselectieve oxidatie van allylische alcoholen slaagden Williams *et al.* [24] erin een kristal van een gelijkaardig complex te verkrijgen. Hiermee konden ze extrapoleren hoe het echte complex eruit kon zien. Gebaseerd op XRD analyses introduceerden zij een nieuwe structuur van de homogene katalysator voor (Figuur 1.20).

Er is nog een derde dititaniumcomplex dat mogelijk de katalytisch actieve component in oplossing is. In dit complex worden de twee titanium atomen als het ware opgesloten tussen twee tartraat liganden (Figuur 1.21). Het is minder waarschijnlijk dat deze laatste structuur juist is, want er is op die manier veel minder vrije ruimte voor reactie.

Door toepassing van IR- en NMR-technieken waarbij bepaalde cruciale groepen van het complex met isotopen gelabeld werden, bleek dat de structuur, die voorgesteld werd uit de XRD-

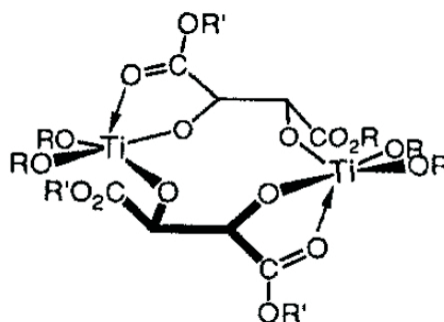


Figuur 1.18: Het volledige mechanisme van de Sharpless-reactie [20].

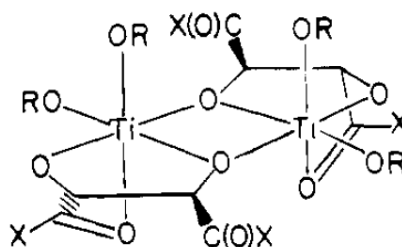
analyses van het soortgelijke complex, correct bleek te zijn (zie Figuur 1.20) [25]. Deze conclusie werd nog eens bevestigd door een studie van Jörgensen *et al.* [26] die de stabiliserende en activerende effecten van de elektronenwolken onderzochten met de uitgebreide Hückel-theorie.

1.3.5 Alternatieve liganden

Naast het tartraat als ligand voor het actief complex zijn er ook nog andere mogelijkheden onderzocht. Hiermee probeerde men niet alleen complexen te vinden die reactiever en selectiever zijn, maar ook om een beter inzicht te krijgen hoe het ligand de reactie beïnvloedt. Vooral in een studie van Burns *et al.* [27] werden een hele reeks liganden onderzocht, variërend van structuren die amper een gelijkenis vertoonden met het tartraat, tot moleculen die quasi gelijk waren met de liganden uit het oorspronkelijk onderzoek. Eenvoudige α - en β -hydroxy esters en amides (Figuur 1.22 a en b) gaven een erg lage enantioselectiviteit. Homochirale diolen (Figuur 1.22c) leidden tot een iets betere enantioselectiviteit, maar nog steeds verre van voldoende om praktisch bruikbaar te kunnen zijn. Tartraatachtige groepen waarbij een van de twee ester-functionaliteiten vervangen wordt door een andere groep (voorbeeld Figuur 1.22d), geven goede resultaten. Vooral als de nieuwe zijgroep een groot sterisch effect heeft. Verrassend genoeg gaven deze laatste structuren geen goed resultaat voor de kinetische resolutie van de allylische alcoholen. Voor deze reactie moet het ligand alle eigenschappen hebben van een tartraatester.

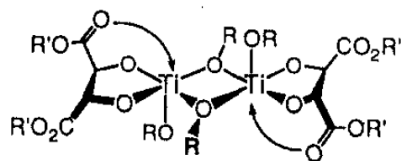


Figuur 1.19: Oorspronkelijk voorgestelde katalysatorstructuur. [24, 25].

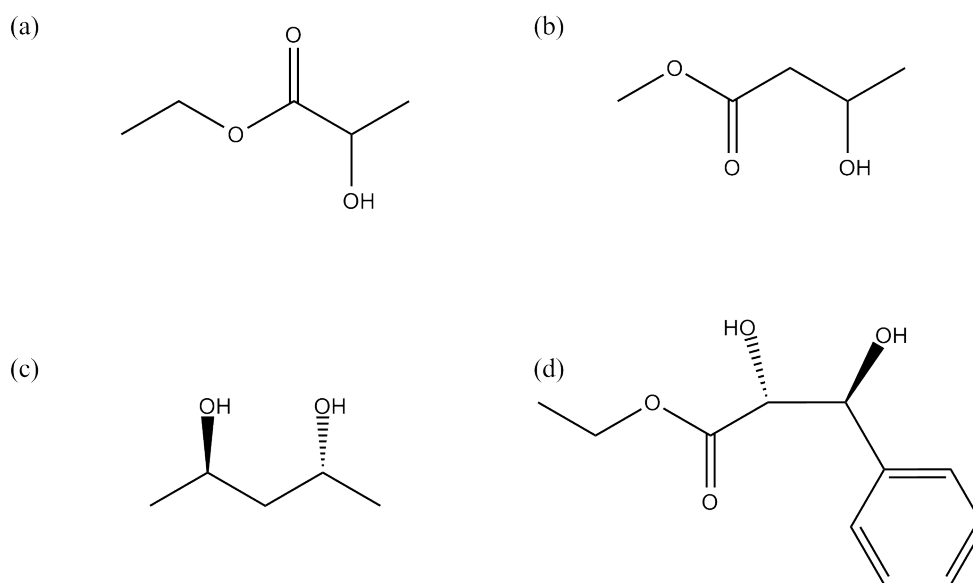


Figuur 1.20: De vorm van het complex zoals afgeleid werd uit analyses van de gekristalliseerde katalysator [24, 25].

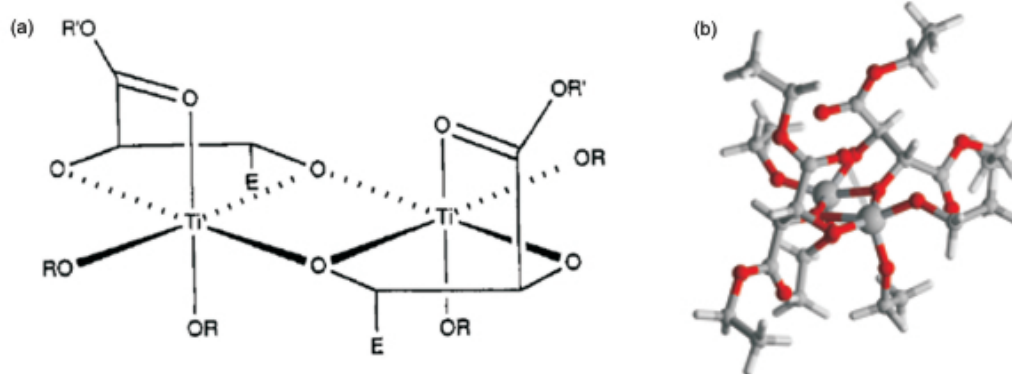
Door deze test werd het duidelijk dat tartraatesters de eenvoudigste liganden zijn die nog een goede activiteit en enantioselectiviteit vertonen. Deze experimenten tonen wel het belang aan van de coördinatie van het carbonyl-zuurstof met het titanium (Figuur 1.23). Liganden die deze binding niet kunnen aangaan (bijvoorbeeld de α -hydroxy esters), vertonen amper selectiviteit.



Figuur 1.21: Andere mogelijke structuur van het complex [25].



Figuur 1.22: Andere mogelijke linkers voor het homogeen dititaniumcomplex [27].



Figuur 1.23: Meest waarschijnlijke vorm van het complex [25].

1.3.6 Toepassingen

De Sharpless enantioselectieve epoxidatie is heel nuttig in verschillende processen. Ze laat toe een zuiver enantiomeer te creëren zonder enige geavanceerde scheidingstechniek die normaal nodig is om een dergelijk product te maken. Bovendien is het epoxide zelf erg reactief en het is dus makkelijk in te zetten als basisstof voor verdere syntheses. Deze reactie wordt echter niet enkel gebruikt om basisstoffen te maken, ook het inbrengen van een reactieve functionaliteit behoort tot de mogelijkheden.

Deze enantioselectieve reactie wordt dan ook meestal toegepast om grondstoffen of intermediaire producten voor farmaceutische en complexe landbouwtechnische chemicaliën te maken. Een voorbeeld is het gebruik bij de synthese van antibiotica zoals ambruticine S (Figuur 1.24) [28] en methymycine [29]. Daarnaast zijn er vele voorbeelden te vinden van het gebruik van de Sharpless-reactie in middelen voor chemotherapie zoals asimine [30]. Aangezien de meeste complexe fijnchemicaliën één of andere vorm van chiraliteit in zich hebben, kunnen we concluderen dat het aantal mogelijke toepassingen van de Sharpless-synthese zeer groot is.

Hoofdstuk 2

Computationale en experimentele methoden

2.1 Modelleringsstechnieken

2.1.1 Inleiding

De gebruikte modelleringsstechnieken hebben in deze scriptie steeds als doel om de optimale geometrie van een molecule te bepalen, samen met de daarbij horende energie. Dit gebeurt door een iteratieve procedure. Eerst wordt van een gegeven geometrie de meest stabiele elektronische configuratie berekend (verder in dit hoofdstuk volgt een beschrijving van de technieken die hiervoor gebruikt worden). Uit die gegeven configuratie wordt bepaald welke krachten op de verschillende atomen inwerken. De oude geometrie wordt aangepast door de atomen in de richting van die krachten te verplaatsen. Het ontkoppelen van de elektronische configuratie en de beweging van de kernen steunt op de Born-Oppenheimer benadering. Vervolgens wordt er weer een stabiele elektronenconfiguratie bepaald, passend bij deze nieuwe geometrie. Deze procedure herhaalt zich tot er geen krachten meer op de atomen inwerken, op die manier vindt men de meest stabiele toestand van een systeem.

In wat volgt, zullen we ingaan op de verschillende manieren om de elektronische configuratie van een systeem te bepalen.

2.1.2 Ab initio methoden

Een ab initio techniek heeft als doel het oplossen van een veeldeeltjesprobleem (zoals de elektronen in een molecule), door enkel gebruik te maken van kwantummechanische basisprincipes. Men gaat de Schrödinger-vergelijking voor het veeldeeltjesprobleem numeriek oplossen, zonder enige empirische gegevens in te voegen. Het voordeel hiervan is dat het systeem steeds zal convergeren naar een (lokaal) minimum in energie en dat we makkelijk een inschatting

kunnen maken van de fouten die ingevoerd worden. Het grote nadeel van deze technieken is de enorme rekentijd die soms nodig is om een probleem op te lossen. Er zijn twee grote klassen die gebruikt worden in niet-periodieke berekeningen: de golffunctiemethoden, zoals de Hartree-Fock theorie (HF), en de elektronendichtheidsmethoden zoals de dichtheidsfunctionaal theorie (DFT) [31].

2.1.3 Hartree-Fock theorie

Elke techniek voert een aantal benaderingen in om het mogelijk te maken het veeldeeltjesprobleem computationeel op te lossen. De cruciale benadering bij de HF-theorie is de aanname dat de één-elektrongolffunctie in het veeldeeltjesprobleem onafhankelijk is van de andere elektronen [31]. Om de invloed van de interactie met de omgeving toch te beschrijven, wordt een gemiddeld veld afgeleid dat onafhankelijk is van de exacte positie van de andere elektronen, maar toch hun invloed zo nauwkeurig mogelijk beschrijft. Bij deze methode worden de moleculaire orbitalen beschouwd als een lineaire combinatie van atoomorbitalen. Deze atoomorbitalen worden opgeplitst in een lineaire combinatie van *slater*-type orbitalen die weer worden benaderd door een combinatie van *gaussische* orbitalen. Deze opdeling in steeds eenvoudiger te manipuleren basissen is noodzakelijk om de rekentijd te beperken. De nauwkeurigheid vermindert wel bij elke benadering. De rekentijd hangt ook af van hoe uitgebreid de basis gekozen wordt, hier moet dus een goede verhouding tussen rekentijd en nauwkeurigheid gevonden worden.

2.1.4 Dichtheidsfunctionaaltheorie

DFT benadert het oplossen van de veeldeeltjes schrödingervergelijking op een volledig andere manier. In plaats van de veeldeeltjesgolffunctie te berekenen worden de eigenschappen van een systeem uitgedrukt via de grondtoestand-elektronendichtheid [32]. Het grote voordeel van deze grootheid is dat ze afhankelijk is van slechts drie coördinaten. In de HF-methode wordt het systeem bepaald door $3N$ vrijheidsgraden met N het aantal elektronen.

De theorema's van Hohenberg-Kohn zijn de kern van de DFT-methode [33]. Zonder in detail te treden, kunnen we de kern van hun theorema's eenvoudig als volgt samenvatten. Elke grondtoestand-elektronengolffunctie bepaalt één enkele grondtoestandsdichtheid en vice versa. Het tweede theorema stelt dat elke potentiaal een unieke grondtoestandsgolffunctie bepaalt en vice versa. Met deze twee theorema's kunnen we aantonen dat het beschrijven van een systeem door zijn dichtheid evenveel informatie kan geven als het beschrijven met de golffunctie zoals bij HF.

Voor praktische toepassingen wordt meestal gebruik gemaakt van de Kohn-Sham methode [34] om DFT in een computationale code te implementeren. Bij deze implementatie wordt

het exchange- en correlatiegedeelte van de elektron-elektron interactie afgesplitst in een afzonderlijke functionaal. Deze is niet exact gekend (anders zou het veeldeeltjesprobleem exact opgelost kunnen worden) en moet dus benaderd worden. Hoewel DFT meestal geassocieerd wordt als een *ab initio* techniek, worden bepaalde parameters van de exchange-correlatie functionaal vaak empirisch bepaald, waardoor het correcter zou zijn om van een semi-empirische techniek te spreken. Deze methoden zijn erg snel en accuraat, maar ze vereisen enkele tests om te bepalen welke functionaal geschikt is voor welk probleem. Aangezien DFT al vrij ingeburgerd is als computationale techniek, bestaat er een goede kennis over welke functionaal geschikt is voor een specifiek probleem.

De meest gekende en gebruikte DFT-functionaal voor chemische modellering is waarschijnlijk de B3LYP-functionaal. Deze is samengesteld uit de Becke exchange functionaal [35] en de Lee-Yang-Parr correlatie functionaal [36]. Doorheen deze thesis zal B3LYP gebruikt worden voor de meeste berekeningen, omdat het een veel gebruikte functionaal is die al uitgebreid getest is waardoor we *a priori* overtuigd kunnen zijn van de kwaliteit van de resultaten.

2.1.5 Semi-empirische methoden

De meest gebruikte semi-empirische methoden (MNDO, pm3 en pm6) zijn gebaseerd op het HF formalisme. Hierbij wordt de rekentijd sterk beperkt door het vervangen van de ingewikkelde integralen door empirische data [37–39]. Deze methoden slagen erin erg snel vrij nauwkeurige geometrieën te bepalen, de gevonden energie is echter onbruikbaar om conclusies uit te trekken. Semi-empirische methoden kunnen dus toegepast worden om snelle schattingen te maken van de verschillende stappen in een reactiepad, of om goede initiële geometrieën te genereren en zo de rekentijd van de fundamentele technieken te verkorten. Maar om snel en toch accuraat iets over grote systemen te kunnen zeggen, is er een andere aanpak nodig

2.1.6 Meerlagen technieken

De computertijd die nodig is om ingewikkelde systemen te simuleren is de belangrijkste beperking voor modelleringstechnieken. De semi-empirische methoden zijn een eerste stap om dit op te lossen maar, zoals reeds vermeld, geven ze energetisch weinig bruikbare resultaten. Een aanpak om hieraan tegemoet te komen, is een opdeling van het globale systeem in verschillende lagen [32]. Hierdoor kan het gedeelte van het systeem dat we nauwkeurig willen beschrijven, bijvoorbeeld het actieve centrum van de katalysator, op een hoog niveau doorgerekend worden, terwijl de andere lagen op een laag (maar snel) niveau bepaald worden. Oorspronkelijk werd deze *multi-layer* techniek ontwikkeld voor een kwantummechanisch hoog niveau en een laag niveau dat enkel met krachtvelden beschreven werd. Bij de huidige implementaties van deze techniek zijn er ook andere combinaties van lagen mogelijk: bijvoorbeeld beide lagen op een verschillend kwantummechanisch niveau. De *multi-layer* techniek die doorheen deze thesis gebruikt wordt is de ONIOM-methode (Our own N-layered Integrated

molecular Orbital + Molecular Mechanics), zoals geïmplementeerd in Gaussian09 [40]. Om de energie te berekenen maakt ONIOM gebruik van een substractief schema:

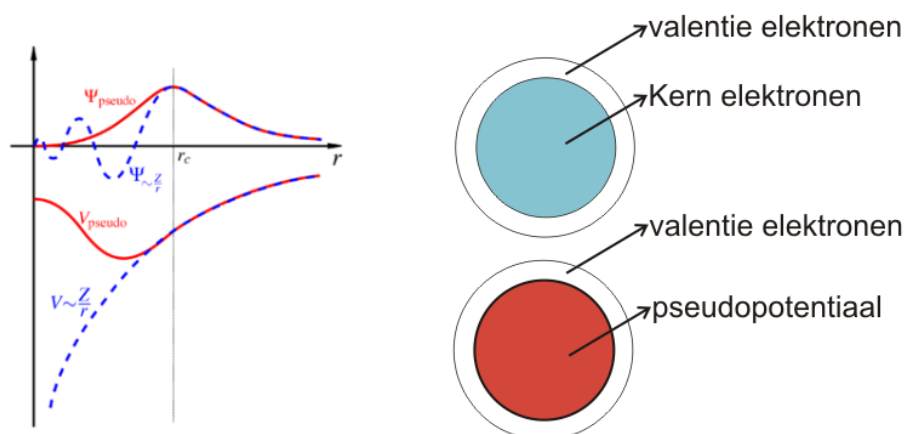
$$E_{I+B}^{\text{ONIOM}} = E_{I+B}^{\text{LL}} + [E_{I+L}^{\text{HL}} - E_{I+L}^{\text{LL}}]$$

Het volledige systeem wordt dus opgeplitst in drie delen. Ten eerste is er het centrale deel (C), dit is het deel waar de reactie plaatsvindt en het wordt op de hoogste nauwkeurigheid beschreven (HL). Daarnaast is er het buitenste deel (B), dit wordt op het laagste niveau beschreven (LL) en is het is vaak enkel nodig om de sterische effecten te beschrijven. Deze twee delen worden gekoppeld door een *linking*-regio (L). Deze koppeling is nodig omdat we doorheen het schema de verschillende delen afzonderlijk moeten beschrijven en ze dus gesatureerd moeten zijn. Meestal gebeurt deze koppeling door de afgesneden bindingen te satureren met waterstofatomen. Een belangrijke onnauwkeurigheid in de meerlagenmethoden zit in het satureren van de afgesneden binding. De lagen moeten dus zo gekozen worden dat er zo weinig mogelijk bindingen gesatureerd moeten worden.

2.1.7 Pseudopotentialen

Het gebruik van pseudopotentialen vindt zijn oorsprong bij de vlakke golf basissets. Deze methoden hebben als groot nadeel dat voor snel variërende potentialen (dicht tegen de kern) veel vlakke golven nodig zijn om ze adequaat te beschrijven. Men kan gebruik maken van het feit dat bij zwaardere atomen de elektronen tegen de kern weinig beïnvloed worden door de chemische omgeving om deze moeilijkheid op te lossen. Praktisch zal dus op kleine afstanden van de kern de potentiaal beschreven worden door een vooraf opgelegde functie, de binnenste elektronen worden zo buiten beschouwing gelaten (Figuur 2.1). Bij vlakke golf basissets leidt dit tot kleinere basissen die nodig zijn om dezelfde accuraatheid te verkrijgen.

Hoewel deze potentialen voor het eerst gebruikt werden bij vlakke golf methoden is hun toepassingsgebied zeker niet tot die klasse beperkt gebleven. Ook bij Hartree-Fock en DFT-berekeningen kunnen pseudopotentialen ingevoerd worden om de rekentijd te beperken. Door het gebruik van deze vereenvoudiging worden de kernelektronen als het ware bevroren en dat leidt tot een zeker verlies in accuraatheid. Dit negatief punt wordt gecompenseerd door de relativistische effecten die bij de ontwikkeling van pseudopotentialen in rekening gebracht worden en die kenmerkend zijn voor zwaardere atomen. Dit zal weer aanleiding geven tot een iets beter resultaat dan de klassieke methode, zonder pseudopotentialen. In deze thesis zullen de pseudopotentialen voorgesteld door Hay *et al.* [41] gebruikt worden bij de zwaardere transitie-metalen van de katalysator, namelijk het titanium dat als actief centrum dienst doet. Het is moeilijk uit te maken of dit voor een slechter of beter resultaat zal zorgen dan de klassieke methode. Het is echter waarschijnlijk dat deze vereenvoudiging, naast de beperking van de rekentijd, weinig invloed zal hebben op het resultaat.



Figuur 2.1: De elektronen tegen de kern worden *bevoren* en vervangen door een pseudopotentiaal die de rekentijd vermindert. De valentie elektronen blijven onveranderd [32].

2.1.8 Grimme-correcties

Het is gekend dat methoden zoals HF en DFT geen goede beschrijving geven van langedrachts bijdragen zoals van der Waals interacties. In bepaalde systemen is dit zelfs de belangrijkste bron van fouten [42], daarom kan het nuttig zijn een correctie in te voeren bij dergelijke systemen om zo toch een degelijk resultaat voor de energieën te krijgen. Een bekende verbetering voor de DFT-energie is de grimme correctie, ook bekend als DFT-D methode [43]. Hier worden hoge orde interactietermen (tot de achste orde) ingevoerd met parameters die gefit zijn aan nauwkeurige computationale berekeningen zoals MP2. Deze methode heeft zijn kwaliteit al bewezen bij onder andere het beschrijven van proteïneketens en metaaloppervlakken [43]. Bovendien is deze techniek erg eenvoudig want er wordt enkel gebruik gemaakt van de cartesische coördinaten van de atomen in de beschouwde molecule en niet van informatie over bindingen of de elektronische structuur in het algemeen. Computacioneel is dit dus een heel snelle methode. In deze thesis gebruiken we de, meest recente, DFT-D3 correctie. Deze resultaten werden voor enkele structuren ook vergeleken met de vorige generatie correcties, DFT-D2, maar dit gaf weinig tot geen verschil.

2.2 Chemische kinetiek

2.2.1 Inleiding

De chemische kinetiek is het onderdeel van de fysische chemie dat beschrijft hoe snel chemische reacties doorgaan. Het doel is de omzettingssnelheid van een reactant te schrijven in functie van de lokale concentratie van het reactant. Deze kinetiek is een microscopisch gegeven, maar wanneer men rekening houdt met de reactorgeometrie, diffusielimitaties, etc. kan men macroscopisch de omzettingssnelheid beschrijven. De kennis van de kinetiek van

een elementaire reactie is nodig wanneer verschillende reacties mogelijk zijn in een gegeven situatie. De reactiesnelheid kan een antwoord geven op de vraag welke reactie preferentieel door zal gaan.

Om de chemische kinetiek van een reactie te beschrijven met computationele methoden gebruiken we de transitietoestandstheorie. Om het principe uit te leggen, zullen we hier als voorbeeld een unimoleculaire reactie gebruiken. De unimoleculaire reactiesnelheid (per volume-eenheid), afhankelijk van de concentratie van het reactant (c_R), kunnen we als volgt uitdrukken.

$$v = k(T) c_R$$

Hierin is $k(T)$ de temperatuursafhankelijke reactiesnelheidscoëfficiënt (in s^{-1}). Deze coëfficiënt voldoet aan een Arrheniusbetrekking en neemt dus toe met stijgende temperatuur. Binnen een begrensde temperatuursinterval kunnen we dus de volgende betrekking gebruiken.

$$k(T) = A e^{-\frac{E_a}{RT}}$$

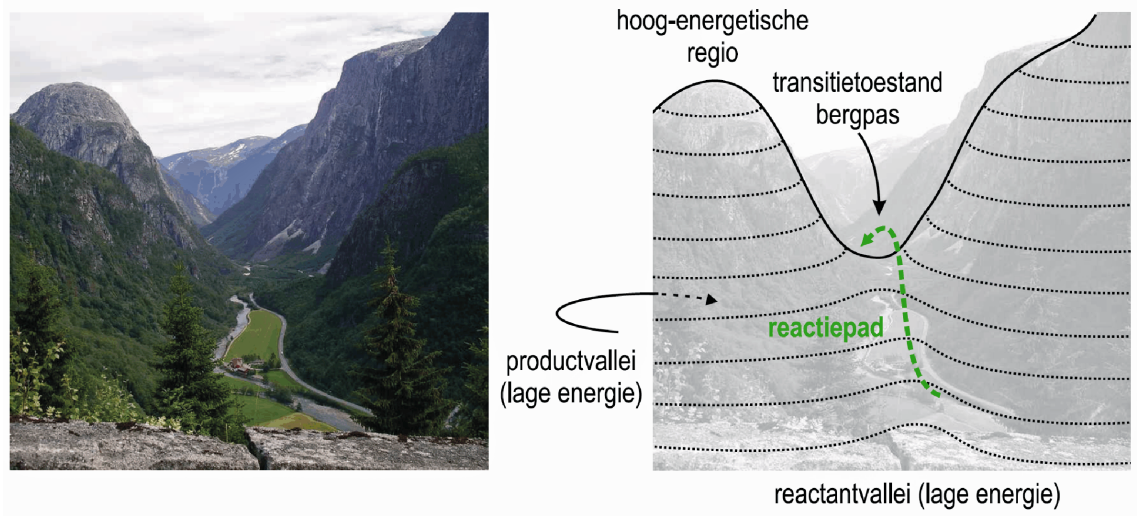
Hierbij is R de universele gasconstante, E_a de activeringsenergie en A de pre-exponentiële factor. Het doel van de modellering is het berekenen van de activeringsenergie en de pre-exponentiële factor. Daarom maken we gebruik van de transitietoestandstheorie.

2.2.2 Transitietoestandstheorie

De transitietoestandstheorie (TST) is reeds ontwikkeld in 1935 [44], hoewel deze theorie redelijk oud is, is er na al die jaren nog geen andere geschikte methode gevonden om de chemische kinetiek met een dergelijke nauwkeurigheid en eenvoud te beschrijven [31]. Om de volledige reactiesnelheid te berekenen zouden alle mogelijke reactiepaden bepaald moeten worden en zo kan na uitmiddelen de totale snelheid verkregen worden. In de praktijk is het bepalen van alle reactiepaden computationeel niet haalbaar en beperken we ons dus tot het pad met de laagste energie.

Het bestaan van een zogenaamde *transitietoestand* is de fundamentele aanname van de TST, dit is een kritisch punt dat op elk reactiepad gelegen is. De transitietoestand is een zadelpunt van het potentiële energie-oppervlak, het is een minimum energieconformeer in alle vrijheidsgraden, behalve in de reactiecoördinaat, waar het een maximum is. Een eenvoudige manier om dit voor te stellen is om zich een bergpas met twee valleien in te denken. Het reactiepad is een bergpas die de vallei van de reactanten met de vallei van de producten verbindt; de transitietoestand is dus het hoogste punt van die bergpas.

Het grote voordeel van de transitietoestandstheorie is de mogelijkheid om de chemische kinetiek te berekenen met gegevens over drie punten: de reactanten, de transitietoestand en de



Figuur 2.2: Voorstelling van de transitietoestandstheorie met de analogie van een berglandschap. Het reactiepad is de weg van de reactanten naar de producten waar het kleinste energieverval moet worden overwonnen. De transitietoestand is het hoogste punt van deze 'bergpas' [45].

producten. Als voorbeeld wordt getoond hoe dit er zou uit zien bij de reactiecoëfficiënt van een unimoleculaire reactie.

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \frac{q_{\ddagger}(T)}{q_r(T)} e^{-\frac{\Delta E_0^{\ddagger}}{k_B T}}$$

Hier is k_B de constante van Boltzmann, h de constante van Planck, q_{\ddagger} en q_r zijn respectievelijk de moleculaire partitiefuncties van de transitietoestand en de reactanten (uitgezonderd de bijdrage langs de reactiecoördinaat). Deze partitiefuncties zijn temperatuursafhankelijk. ΔE_0^{\ddagger} is de energiebarrière bij 0 K.

Deze energieën en partitiefuncties kunnen bepaald worden met ab initio berekeningen zoals hiervoor geschetst. Om de partitiefuncties op te stellen worden de verschillende vrijheidsgraden ontkoppeld. Er zal dus een bijdrage zijn van de vibrationele, translationele, rotationele en elektronische bewegingen.

$$q(T) = q_{\text{elec}} q_{\text{trans}}(T) q_{\text{vib}}(T) q_{\text{rot}}(T)$$

We gaan nu iets dieper in op deze bijdragen. De elektronische partitiefunctie wordt gelijk gesteld aan 1. Dat houdt in dat een molecule zich steeds in zijn elektronische grondtoestand bevindt.

De translationele partitiefunctie wordt benaderd door deze van een ideaal gas. Dit geeft per eenheidsvolume [46]:

$$q_{\text{trans}} = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2}$$

Om de vibratoire partitiefunctie te bepalen, maken we gebruik van de harmonische oscillator benadering. Hierbij gaan we de totale vibratoire beweging van een (niet-lineaire) molecule met N atomen benaderen door een superpositie van $3N-6$ onafhankelijke harmonische oscillatoren, elk corresponderend met een normale mode die in de molecule terug te vinden is. We vinden dus voor de vibratoire partitiefunctie:

$$q_{\text{vib}} = \prod_{i=1}^{3N-6} q_{\text{vib},i} = \prod_{i=1}^{3N-6} \frac{1}{1 - e^{-h\nu_i/k_B T}}$$

Hierbij is de bijdrage van de nulpuntsenergie reeds geëlimineerd, omdat die al opgenomen is in ΔE_0^\ddagger . De ν_i zijn de frequenties van de verschillende harmonische oscillatoren.

De laatste bijdrage is de rotationele partitiefunctie, die representeert de externe rotatie van de gehele molecule en wordt benaderd door de partitiefunctie van een niet-lineaire polyatomische molecule.

$$q_{\text{rot}} = \frac{\pi^{1/2}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 k_B T}{h^2} \right)^{3/2} (I_X I_Y I_Z)^{1/2}$$

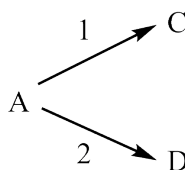
Met al deze bijdragen kunnen we de snelheidscoëfficiënt bij verschillende temperaturen berekenen en zo de waarden van de Arrheniuscoëfficiënten schatten. Praktisch zullen we deze berekeningen steeds uitvoeren met het *TAMkin* pakket. In dit pakket zitten een aantal recente methoden voor normale mode analyse. Dit pakket is reeds getest voor een uitgebreid bereik aan systemen [47].

2.3 Selectiviteit

De selectiviteit van een reactie naar een bepaald product is een rechtstreeks gevolg van de kinetiek van de reactie. Wanneer de reactie via een bepaald reactiepad sneller gaat dan via een ander pad, zal het product horend bij het snelste pad gevormd worden. We noemen de reactie dan selectief naar een product. Het is duidelijk dat we door de transitietoestanden te vergelijken een uitspraak kunnen doen over de selectiviteit van een reactiestap. Wanneer er grote energiever verschillen zijn tussen de verschillende transitietoestanden, bijvoorbeeld bij carbokationchemie of bij radicalaire reacties, is het voldoende de energie te vergelijken. In veel reacties zijn de energiever verschillen echter niet zo groot daarom zullen entropische effecten

ook bijdragen aan de selectiviteit. Het is dus niet meer accuraat om enkel de energie te vergelijken maar we moeten rekening houden met de gibbs vrije energie.

Met het volgend voorbeeld maken we duidelijk hoe we dit in praktijk gaan implementeren. Veronderstel dat voor een reactant er twee mogelijke reactiepaden zijn met respectievelijk TS1 en TS2 als transitietoestand. De transitietoestand met de laagste vrij energie zal bevoordeeld worden (zie Figuur 2.3 en 2.4), we bekijken nu het vrije energieverval tussen de twee transitietoestanden.



Figuur 2.3: Schematische voorstelling van het beschouwde systeem.

$$\Delta\Delta G^\ddagger = G_{TS1}^\ddagger - G_{TS2}^\ddagger$$

Het is duidelijk dat dit energieverval aangeeft welk reactiepad het meest zal doorgaan en dus welk product het meest gevormd zal worden. Om dit te kunnen kwantificeren beschouwen we een evenwichtsconstante tussen de twee transitietoestanden. Deze methode is in feite een limiet van het Curtin-Hammett principe [48], deze regel zegt de productsamenstelling vooral afhankelijk is van het vrije energieverval tussen de transitietoestanden en niet van de relatieve stabiliteit van de conformeren die tot een transitietoestand leiden (zie Figuur 2.4). In dit geval zijn er geen verschillende conformeren dus de producten worden volledig bepaald door de vrije energie van de transitietoestanden. De volgende evenwichtsconstante geeft dus een maat voor de productdistributie (zie Figuur 2.4 voor naamgeving).

$$K_{TS} = e^{\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} = \frac{[D]}{[C]}$$

Dit kunnen we afleiden uit de vormingssnelheden van de verschillende producten

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[A] \text{ en } \frac{d[D]}{dt} = k_2[A]$$

en dus:

$$\frac{\frac{d[D]}{dt}}{\frac{d[C]}{dt}} = \frac{k_2[A]}{k_1[A]} = \frac{e^{-\Delta G_2^\ddagger/RT}}{e^{-\Delta G_1^\ddagger/RT}} = e^{\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} = \frac{[D]}{[C]}$$

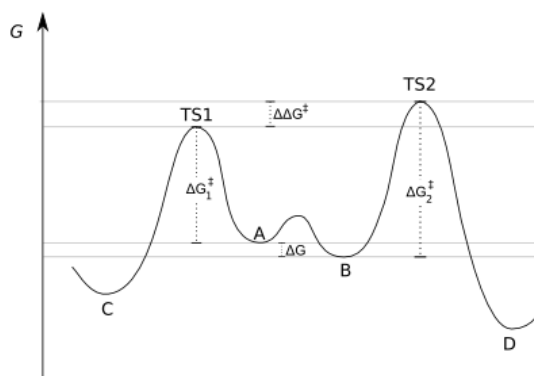
We kunnen de selectiviteit dus bepalen via:

$$\begin{aligned}
 S_D &= \frac{[D]}{[C] + [D]} \\
 &= \frac{[D]/[C]}{1 + [D]/[C]} \\
 &= \frac{K_{TS}}{1 + K_{TS}}
 \end{aligned}$$

Deze formule kan uitgebreid worden voor het geval er meer dan twee mogelijke transitietoestanden zijn:

$$S_i = \frac{K_i}{1 + K_1 + K_2 + K_3 + \dots}$$

Op deze manier wordt bepaald welk reactiepad gefavoriseerd wordt waarbij we ook rekening houden met de entropische effecten. Belangrijk is wel dat dit enkel geldt voor een elementaire reactie, de reactanten voor beide paden moeten dezelfde zijn. Wanneer er bij de één van de twee paden bijvoorbeeld nog een uitwisseling moet gebeuren op een actief metaalcentrum geldt deze vergelijking enkel als die uitwisseling voldoende snel gebeurt (principe van Curtin-Hammett [48]).



Figuur 2.4: Voorstelling van het Curtin-Hammett principe, Het energieverschil tussen de transitietoestanden ($\Delta\Delta G^\ddagger$) bepaalt in welke richting de reactie zal verlopen (vrij naar Seeman *et al.* [48]).

Selectiviteiten worden meestal uitgedrukt als een percentage van het product. bij enantiomeren wordt er soms nog een andere definitie gebruikt namelijk *enantiomeric excess* of enantiomere overmaat (ee). Dit is als volgt gedefinieerd:

$$\%ee = \frac{S - R}{S + R} \cdot 100\%$$

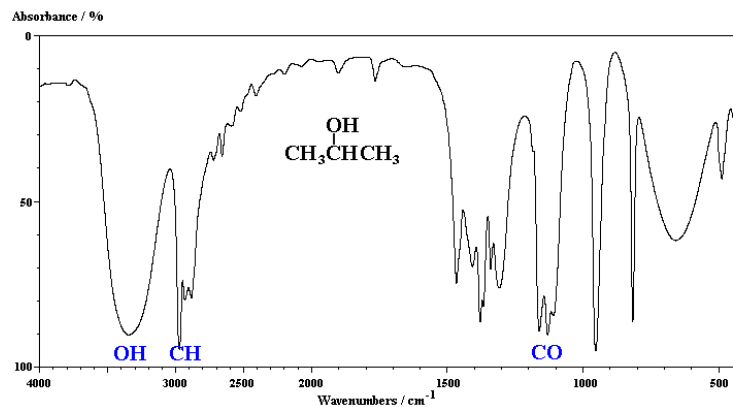
Met R en S de fracties aan aan R en S enantiomeer in het mengsel.

2.4 Experimentele analysetechnieken

Voor het experimentele deel van deze thesis werd een heel bereik aan analysetechnieken gebruikt. In dit hoofdstuk leggen we kort uit hoe deze technieken werken en waarvoor ze het beste bruikbaar zijn.

2.4.1 Infrarood spectroscopie

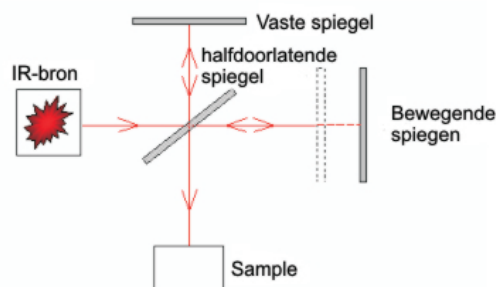
Infrarood (IR) spectroscopie is een techniek die licht gebruikt met een golflengte tussen 0.8 en 1000 μm , wat typisch wordt beschouwd als het infrarode deel van het elektromagnetisch spectrum [49]. Deze techniek kan gebruikt worden om de resonantiefrequentie van de vibraties in organische moleculen te vinden. De absorptie van elektromagnetische straling bij deze specifieke frequenties is veel groter, waardoor er een karakteristieke vingerafdruk voor een chemische omgeving bestaat. IR-metingen geven enkel informatie over delen van een molecule. De resonantiefrequenties zijn immers gekoppeld aan een normale mode in een molecule en enkel de atomen die in die normale mode betrokken zijn geven informatie (Figuur 2.5). Bijvoorbeeld in het spectrum van 1-propanol en 1-butanol zal in het spectrum dezelfde piek te zien zijn voor de terminale C-OH vibratie, onafhankelijk van de koolstofketen die eraan gekoppeld is. Om nuttige resultaten uit een IR-spectrum te kunnen halen moet er dus al informatie over de mogelijke structuur van de onderzochte stof zijn.



Figuur 2.5: Voorbeeld van een IR-spectrogram, met tabellen kunnen de golfgetallen waar een absorptiepiek ligt gekoppeld worden aan specifieke interne bewegingen van de molecule. Op deze figuur zijn CH-, CO- en OH-vibraties aangegeven [49].

In de eenvoudigste vorm wordt een infrarood spectrum steeds opgemeten voor een vaste stof. Het analiet wordt gemengd met een drager, bijvoorbeeld kaliumbromide, dit mengsel wordt samengeperst tot een doorschijnend plaatje dat dan geanalyseerd kan worden. Daarnaast kan er ook een IR-spectrum van een vloeistof opgemeten worden door een vloeistofdruppel tussen twee kaliumbromideplaatjes te klemmen.

De huidige generatie spectrometers zijn meestal *fourrier transform* infraroodspectrometers (FTIR) [50]. Hierbij gaat de invallende IR-straling eerst door een Michelson interferometer (zie figuur 2.6) voor ze op het sample invalt. Deze straling bevat alle golflengten in tegenstelling tot de oudere, dispersieve, technieken waar telkens een smalle bandbreedte afgezonderd werd. Na de interferometer is de invallende straling, en dus ook de gedetecteerde straling, veranderlijk in de tijd. Dit resultaat wordt het interferogram genoemd. Om het golflengtespectrum te bekomen moet de fouriergetransformeerde van het interferogram genomen worden. Het grote voordeel van deze techniek is de beperkte meettijd die nodig is om het spectrum op te nemen. Bovendien is de signaal over ruis verhouding erg goed [50]. Om de achtergrondstraling uit te filteren moet steeds een blanco staal als referentie opgemeten worden voor elke analyse.

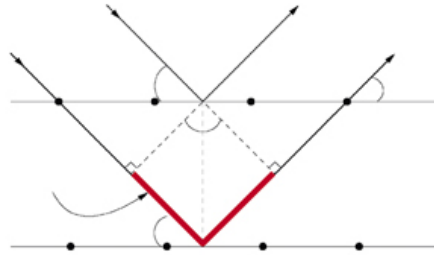


Figuur 2.6: Schema van een Michelson interferometer [50].

2.4.2 X-straal diffractie

X-straal diffractie (XRD) wordt gebruikt om de kristalstructuur van een vast materiaal te bepalen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het interferentie verschijnsel (Figuur 2.7). X-stralen (golflengte 0.1 tot 4.5 nm) vallen in op een kristal en worden weerkaatst op verschillende roostervlakken. Door dit verschil in afgelegde weg treedt er een interferentieverschijnsel op, afhankelijk van de hoek van de ingestuurde straling. Detectie van de gereflecteerde straling bij verschillende hoeken kan gebruikt worden om informatie over het kristalrooster te verkrijgen [32].

Deze techniek kan erg nuttige resultaten opleveren, het is zelfs mogelijk een 3D-structuur van het kristallijne analiet te reconstrueren, omdat uit een XRD-patroon de elektronendensiteit gereconstrueerd kan worden waaraan uiteindelijk een moleculaire structuur gefit kan worden. Een andere mogelijkheid is het vergelijken van twee kristallen om te bepalen of ze dezelfde kristalstructuur hebben. Kleine afwijkingen in de structuur, bijvoorbeeld een andere linker ingebouwd in een MOF, kunnen gedetecteerd worden door de XRD-patronen van de twee kristallen met elkaar te vergelijken.



Figuur 2.7: Het verschil in afgelegde weg tussen de teruggekaatste stralen van verschillende kristalvlakken is de bron van het interferentieverschijnsel [51].

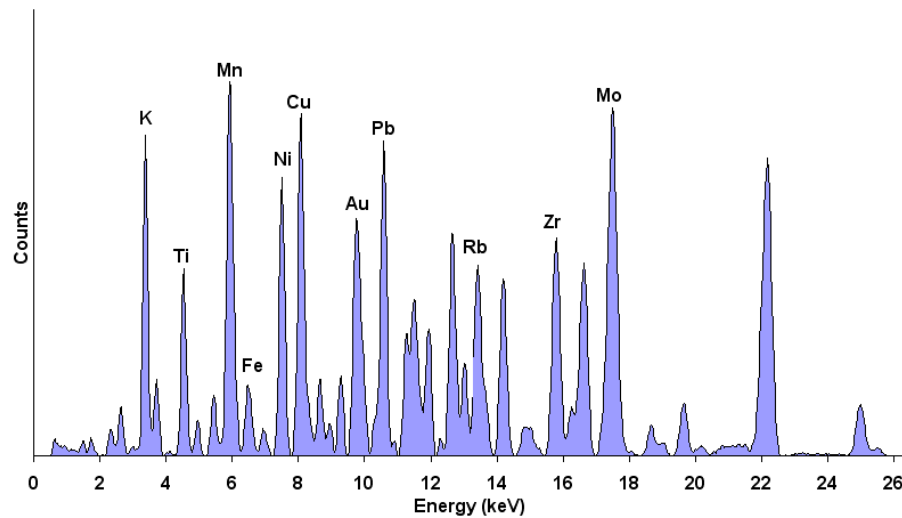
De praktische opbouw van dit toestel is zeer eenvoudig. Het staal wordt in een houder geplaatst, dit kan zowel een monokristal als een poeder zijn. Het monster wordt dan onder variërende hoeken bestraald door een X-straalbron en de straling wordt gemeten door een detector. De belangrijkste aspecten van deze techniek zijn het nauwkeurig regelen van de bestralingshoek en het vinden van een goede X-straal bron [51].

2.4.3 Röntgenfluorescentiespectrometrie

Sinds de jaren '60 is röntgenabsorptiespectrometrie (XRF) uitgegroeid tot een zeer krachtige en veelgebruikte analysetechniek. De sterkte van XRF is de mogelijkheid om heel nauwkeurig de aanwezigheid van bepaalde elementen aan te tonen, zelfs bij spoor-concentraties. Daarbij komt nog dat XRF in staat is de concentratie van deze elementen relatief nauwkeurig te bepalen. XRF kan zowel in een vloeistof als een in een vaste stof gebruikt worden. Het belangrijkste nadeel hierbij is dat deze techniek enkel bruikbaar is bij zwaardere elementen, bij voorkeur vanaf de vierde periode [52].

Röntgenstraling kan op verschillende manieren met een atoom interageren. Invallende straling kan op een elastische of inelastische manier verstrooid worden. Het verschil in golflengte tussen de invallende en verstrooide straling kan informatie geven over de geanalyseerde stof, vooral over de valentie-elektronen. Bij XRF is echter de fluorescentie van belang. Invallende röntgenstraling kan een kernelektron uit een atoom wegschieten. Deze vacature wordt dan ingevuld door een elektron uit een hogere schil wat aanleiding geeft tot een röntgenfoton. Deze secundaire straling is karakteristiek voor een bepaalde atoomsoort en kan dus gebruikt worden om de aanwezigheid van dit atoom aan te tonen [52].

Een XRF-toestel is typisch opgebouwd uit een houder voor het staal, een vaste röntgenbron en een detector. Voor concentratiemetingen moet er gebruik gemaakt worden van een reeks referentiestalen.

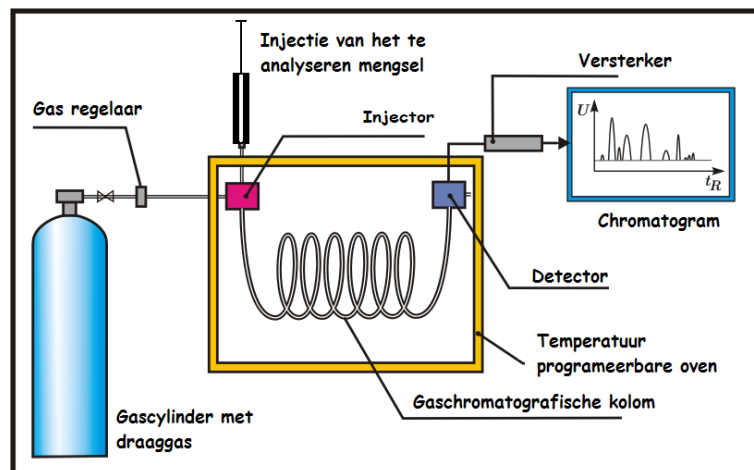


Figuur 2.8: Resultaat van een XRF analyse, zoals blijkt op de figuur worden vooral zware elementen gedetecteerd met deze techniek. Hetzelfde element geeft aanleiding tot verschillende pieken afhankelijk uit welke schil het elektron weggeslagen wordt. Meestal is er een van deze pieken meer uitgesproken dan de rest [52].

2.4.4 Gaschromatografie

Gaschromatografie (GC) is een onmisbaar hulpmiddel geworden voor het analyseren van organische mengsels. Zoals bij elke chromatografische techniek is er een bewegende en een stationaire fase. Bij GC is de stationaire fase een vaste stof (of een geïmmobiliseerde vloeistof) en de mobiele fase een gas. Het te analyseren monster wordt in een korte puls bovenaan de kolom ingebracht. Meestal wordt ook de temperatuur van de kolom via een vooraf vastgelegd profiel opgevoerd. De verschillende componenten in het staal vertonen een verschillende interactie met de vaste fase. Daardoor zullen bepaalde componenten een duidelijk langere retentietijd hebben dan andere. De retentietijd is voor een vaste kolom met een bepaald aangelegd temperatuurprofiel karakteristiek voor een specifieke stof [52]. In feite is de kern van een GC dus een eenvoudige scheidingsoperatie op kleine schaal. Aan het einde van de kolom wordt het uitstromende gas geanalyseerd, meestal met een thermische conductiviteitsdetector of een vlamionisatiedetector.

Met gaschromatografie is het dus mogelijk om te bepalen welke componenten in een mengsel zitten wanneer de retentietijden voldoende ver uit elkaar liggen. Om te weten welke component bij welke retentietijd hoort, moet de zuivere component beschikbaar zijn om de retentietijd te kunnen bepalen. Wanneer de opgemeten signalen van verschillende stoffen overlappen, is het vaak mogelijk om een ander temperatuurprofiel te kiezen dat een goede resolutie geeft [52]. Een GC-analyse kan ook voor concentratiemetingen gebruikt worden wanneer er een nauwkeurige ijklijn opgesteld wordt.



Figuur 2.9: Schematische voorstelling van een GC-toestel [52].

2.4.5 Stikstofadsorptie

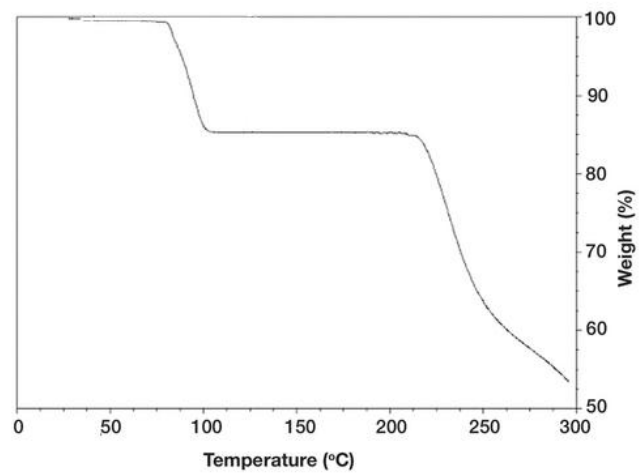
De theorie achter deze techniek is ontwikkeld door Brunhauer Emmet en Teller [53], en is in feite een uitbreiding van de Langmuirtheorie voor gasadsorptie. De belangrijkste aannames van de theorie zijn dat er op een vaste stof een oneindig aantal lagen adsorbaat kunnen opgebouwd worden die onderling niet intereageren en die zich elk afzonderlijk als een langmuir monolaag gedragen. Adsorptie-analyse maakt van deze theorie gebruik om het oppervlak van een stof te bepalen door het fitten van de theoretische curve aan het gemeten adsorptie/desorptieprofiel. Uit de gevonden parameters kan dan de interne oppervlakte van een poreuze stof bepaald worden.

Naast de BET-analyse, die geen onderscheid maakt tussen de externe oppervlakte en de oppervlakte van de microporiën, wordt er meestal ook een t-plot opgesteld. Hierbij wordt de dikte van de geadsorbeerde laag (t) uitgezet tegenover de relatieve druk van het adsorbaat. Lippens en de Boer stelden een empirisch verband op voor het t-plot in het gebied waar de externe oppervlakte, meso- en macroporiën gevuld worden [54]. Uit dat verband kan het volume van de microporiën berekend worden.

2.4.6 Thermogravimetrische analyse

Thermogravimetrische analyse (TGA) is een eenvoudige analysetechniek waarbij een monster langzaam opgewarmd wordt en het massaverlies uitgezet wordt tegenover de temperatuur. Hierbij zijn dus een heel nauwkeurige gewichtsmeting en temperatuursregeling nodig. TGA kan heel veel informatie geven over een staal. De hoeveelheid geadsorbeerde stof kan bijvoorbeeld bepaald worden door de afname van het gewicht bij de verdampingstemperatuur van die stof. De afbraak van het onderzochte staal wordt bepaald door een grote gewichtsafname die

overeenkomt met het omzetten van het monster naar gassen zoals koolstofdioxide en water.



Figuur 2.10: Voorbeeld van het resultaat van een TGA analyse [55].

Hoofdstuk 3

Doel en methodologie

3.1 Doel

Het doel van deze thesis is het vinden of ontwerpen van een heterogene katalysator voor een selectieve oxidatiereactie, meer bepaald de Sharpless enantioselectieve epoxidatie (zie hoofdstuk 2). Deze katalysator moet dus aan drie voorwaarden voldoen:

- Hij moet heterogeen zijn er mag dus ook geen uitloging van stoffen optreden tijdens het gebruik.
- De katalysator moet selectief epoxiden vormen, het epoxide mag dus niet verder reageren met andere producten in het mengsel. Titanium is hiervoor een veelgebruikt transitiemetaal, niet enkel bij de Sharpless epoxidatie, maar ook bijvoorbeeld bij de selectieve oxidatie van alcoholen.
- De voorgestelde structuur moet ook enantioselectief zijn, uit verscheidene studies is al gebleken dat dit vooral een gevolg is van het ligand of de drager van het actief centrum en het gebruikte peroxide.

Het peroxide moet volumineus genoeg zijn om via sterische hinder door de omgeving naar een bepaalde positie gericht te worden. Daarbij moet de sterische hinder van het peroxide het allylische alcohol in een bepaalde richting dwingen.

3.2 Methodologie

3.2.1 Homogene katalysator

Er is tot nu toe weinig computationeel onderzoek gedaan naar de Sharpless asymmetrische epoxidatie. Het is dus belangrijk om in een eerste stap een goed beeld te krijgen van hoe de reactie homogeen doorgaat vooraleer we een heterogeen alternatief proberen te zoeken

voor deze katalysator. We gebruiken hiervoor de structuur van het homogeen complex zoals voorgesteld door Finn *et al.* [25] als model, zonder rekening te houden met de invloed van het solvent. We proberen eerst de meest optimale structuur van het complex te zoeken, dan stellen we een ONIOM schema op om te rekentijd voor de verdere studie te beperken. We hebben twee mogelijke reactiemechanismen voorgesteld. We zullen de enantioselectiviteit van beide mechanismen bepalen en ze dan onderling met elkaar vergelijken. We beschouwen het allylisch alcohol 2-penten-1-ol om deze berekeningen uit te voeren: een eenvoudig substraat dat de rekentijd niet drastisch zal verhogen. Nadien kan het model verfijnd worden door te onderzoeken of ook voor andere substraten de experimentele selectiviteit teruggevonden wordt.

Het doel van deze eerste stap is het opstellen van een computationeel model waarmee we de experimentele selectiviteiten kunnen verklaren, hier wordt op ingegaan in hoofdstuk 4. Dit kan dan gebruikt worden om te testen of een voorgestelde heterogene katalysator een gewenste selectiviteit oplevert. Het is immers de bedoeling al informatie over de bruikbaarheid van een structuur te kunnen geven zonder experimenten op te moeten zetten.

3.2.2 *Ship-in-a-bottle* katalysator

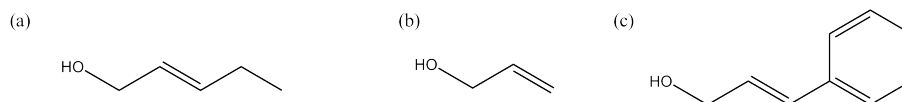
Een mogelijke aanpak is proberen de homogene katalysator op te sluiten in een heterogene, poreuze structuur, dit principe is gekend onder de naam *ship-in-a-bottle* synthese, daar wordt in hoofdstuk 5 dieper op ingegaan. Bij deze techniek maken we gebruik van alle voordelen van het homogene complex en combineren we die met de voordelen van heterogene katalyse (bijvoorbeeld efficiënte scheiding). We moeten hier een structuur kiezen met voldoende grote poriën, zodat alle reacties in de poriën kunnen doorgaan. Daarnaast moeten de kanalen klein genoeg zijn zodat het complex niet kan ontsnappen. We vermoeden dat CuBTC of HKUST-1 een goede keuze is, deze MOF is ook makkelijk bij lage temperatuur te maken [13] waardoor het risico dat het homogeen complex afbreekt tijdens de synthese minimaal is. Eerst bekijken we computationeel of de homogene katalysator wel past in de MOF. Nadien zullen we proberen deze *ship-in-a-bottle* katalysator experimenteel te maken. Verschillende experimentele technieken kunnen dan gebruikt worden om aan te tonen of het complex al dan niet in de poriën van de MOF zit. Uiteraard moet er ook een katalytische test uitgevoerd worden om te kunnen beslissen of de katalysator inderdaad gebruikt kan worden voor de reactie.

3.2.3 Chirale MOF

De eerste mogelijke strategie om een katalysator te vinden is gebruik maken van een chirale MOF. De structuren ontwikkeld door Ma *et al.* [7] (zie figuur 1.5) zijn hiervoor een ideale uitgangspunt; ze kunnen gepostmodificeerd worden om een titanium actief centrum in te brengen. Het inbrengen van de titanium modificatie is reeds beschreven [7], maar de MOF

is nog niet getest als katalysator voor de Sharpless reactie. De toepasbaarheid van deze structuur zal dus enkel onderzocht worden met computationele technieken.

In de eerste plaats moet een goed model voor de katalysator opgesteld worden. Hierbij moeten we enkele tests uitvoeren om te bepalen welke delen van de MOF nog invloed hebben op de reactie. Naast het kiezen van de grenzen van het model stellen we ook een ONIOM-schema op om de rekentijd te beperken. Het te gebruiken model ligt nu vast, om te onderzoeken of de katalysator de gewenste enantioselectiviteit zal hebben, worden twee mogelijke reactiemechanismen voorgesteld (unimoleculair en bimoleculair). Van beide mogelijkheden wordt de enantioselectiviteit berekend. Daarna moeten we beide mechanismen met elkaar vergelijken. Via een vrij energie profiel kan besloten worden welk mechanisme door zal gaan en of er uiteindelijk een enantiomeer geprefereerd zal worden. Om de reactie te kunnen simuleren, moeten we uiteraard een allylisch alcohol als testsubstraat kiezen 3.1. In een eerste stap gebruiken we ook 2-penten-1-ol, met deze eenvoudige structuur kunnen we de geometrieën van de verschillende reactiestappen met aanvaardbare rekentijd bekomen. Vertrekkende van deze geometrieën kunnen we dan een grotere structuur onderzoeken, bijvoorbeeld cinnamylalcohol. Dit alcohol is ook gebruikt als testreactant in de experimentele studies van de homogene katalysator [56]. 2-Propen-1-ol ten slotte is een allylisch alcohol dat erg moeilijk enantioselectief te epoxideren is met het titaniumtartraat complex. Enkel met peroxiden die beduidend groter zijn dan TBHP is deze reactie mogelijk. We gaan bekijken of dit ook het geval is in deze heterogene variant of dat het hier wel mogelijk is dit alcohol te epoxideren.



Figuur 3.1: Verschillende substraten waarop we de reactiviteit en enantioselectiviteit van de chirale MOF zullen bepalen. (a) 2-penten-1-ol, (b) 2-propen-1-ol, (c) cinamylalcohol.

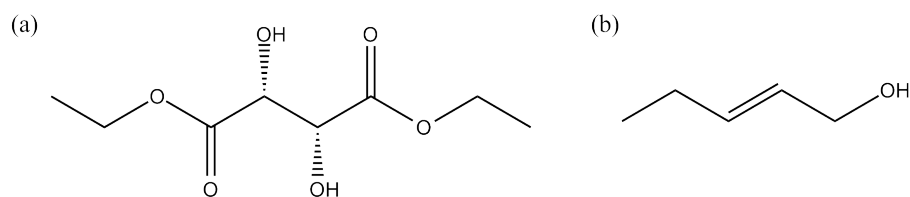
Hoofdstuk 4

Homogeen complex

Voordat er enige simulaties kunnen gedaan worden op een heterogene katalysator moeten we over gedetailleerde informatie beschikken over de mogelijke reactiemechanismen in het homogene systeem. Er zijn reeds een aantal computationele studies uitgevoerd op het homogeen titaniumtartraat complex [23, 57], maar deze zijn al redelijk oud en men maakt steeds gebruik van een verkleind clustermodel om de katalysator te beschrijven. Daarom zullen we in dit hoofdstuk eerst het gedrag van het homogene complex onderzoeken om een beter inzicht te krijgen in de reactie. Bovendien zal de methodologie die de experimentele waarnemingen het beste kan reproduceren gebruikt worden om nieuw voorgestelde, heterogene structuren te onderzoeken.

Zoals reeds vermeld, wordt 2-penten-1-ol als reactant gebruikt om de reacties te modelleren. Er zal niet bekeken worden hoe het oxidans (TBHP) juist koppelt aan het actieve centrum; de uitgangspositie is het complex met TBHP al gebonden aan het titanium. Ten eerste zal de geometrie van dat complex onderzocht worden. Aangezien het titaniumtartraat veel bewegingsvrijheid heeft, is dit geen gemakkelijke opgave en de vorm die we voorstellen zal dus maar een benadering zijn van de realiteit. Er zullen bovendien geen solventeffecten in rekening gebracht worden. Eerst zal de meest stabiele vorm van het complex bepaald worden. Nadien wordt er ingegaan op de verschillende mogelijke mechanismen en de bijhorende selectiviteiten. Deze mechanismen worden dan onderling vergeleken. Daarbij wordt ook een analyse gedaan van de verschillende invloeden op de selectiviteit. Ten slotte wordt ingegaan op het gedrag van de katalysator met andere testreactanten.

De simulaties worden uitgevoerd op het (R,R)-enantiomeer van het tartraat (zie Figuur 4.1). Volgens het onderzoek van Sharpless *et al.* geeft dit ligand een (2S,3S)-epoxide van het alcohol bij een lineaire, transgesubstitueerde startstructuur (zoals 2-penten-1-ol).



Figuur 4.1: In de simulaties wordt (R,R)-diëthyltartraat (a) als ligand gekozen en 2-penten-1-ol (b) als testreactant.

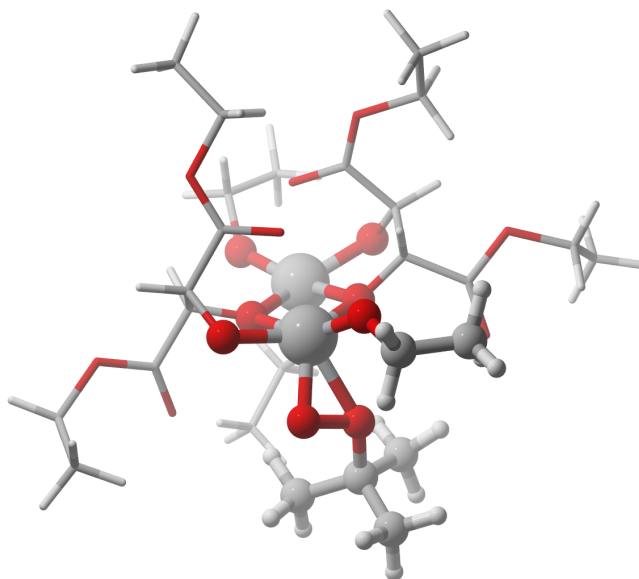
4.1 Computatieve methodologie

Het homogeen complex is voldoende klein om het volledig in rekening te kunnen brengen zonder delen te moeten benaderen door het vervangen van grote zijgroepen door gelijkaardige, maar kleinere groepen. Deze benadering zou een negatieve invloed hebben op het resultaat. In dit systeem is het zeker belangrijk om de moleculen zoveel mogelijk onaangepast te laten aangezien alle delen van het complex bijdragen aan de sterische effecten die het resultaat bepalen. Verder wordt er aangenomen dat er maar op één van beide titaniumatomen een reactie doorgaat, het andere blijft onveranderd. Het is wel essentieel om een meerlagentechniek toe te passen die de rekentijd zal beperken. Een logische keuze is de reactanten en beide titaniumatomen met de hydroxy-zuurstofatomen van het tartraat op een hoog niveau te beschrijven (zie Figuur 4.2). De methode die we hiervoor kiezen is B3LYP/6-31+G(d). De rest van het complex is, zoals reeds aangehaald, enkel belangrijk voor de sterische effecten en het is dus voldoende dit op een laag niveau te beschrijven, we kiezen hier B3LYP/3-21G. Om de optimalisaties computationeel nog iets te vereenvoudigen voeren we voor de titaniumatomen een pseudopotentiaal in (zie paragraaf 2.1.7). Er wordt gekozen voor de LANL2DZ-ECP potentiaal, ontwikkeld door Hay *et al.* [41].

4.2 Geometrie van het complex

4.2.1 Coördinatie met het carbonyl-zuurstof

De globale structuur van het complex, zoals beschreven door Finn *et al.* [25] (zie Figuur 1.23), met ethoxygroepen als substituenten wordt als vertrekpunt voorgesteld. Een grotere alkoxygroep zou de rekentijd laten toenemen en weinig invloed hebben op de resultaten. Uit experimentele resultaten is het al duidelijk dat het 10-ring dimeer en het complex waar het tartraat het titanium insluit (respectievelijk Figuur 1.19 en 1.21) in de realiteit amper zullen voorkomen. Het is dus niet nodig daar nog verder onderzoek naar te doen. Een onderdeel waar nog geen uitsluitsel over bestaat in de literatuur is hoeveel carbonyl zuurstoffen van de estergroepen juist coördineren met het titanium. We beschouwen de twee titaniumsites afzonderlijk, één waar het TBHP op gebonden is en één met twee ethoxygroepen.



Figuur 4.2: Keuze van de onderverdeling voor de ONIOM-berekening, De optimalisaties gebeuren met een ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

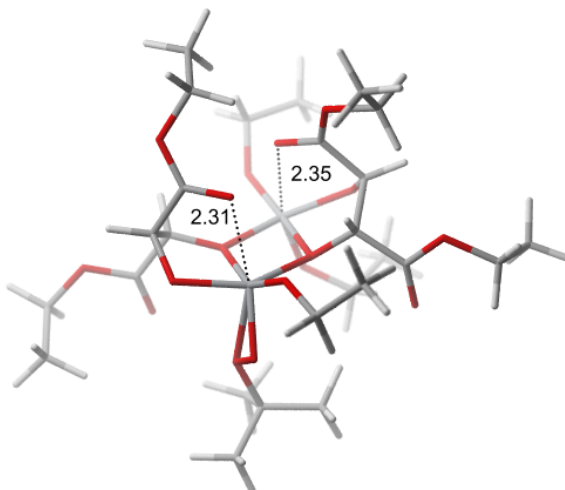
Om te bepalen welke oriëntatie bevoordeeld wordt, vergelijken we de Gibbs vrije energie bij 250 K van de verschillende mogelijkheden. Het is belangrijk om met deze vrije energie te werken aangezien entropische effecten hier een belangrijke invloed zullen hebben. Meer coördinatie zal misschien energetisch gunstiger zijn, maar kan wel zorgen voor een afname van de entropie. De optimalisaties zijn uitgevoerd met een QM/QM ONIOM schema (zie Figuur 4.2) met als basis set voor het hoog en laag niveau respectievelijk 6-31+G(d) en 3-21G. Nadien worden er Grimme-correcties toegepast.

Titaniumcentrum met geactiveerd peroxide

Wanneer het TBHP bindt met het titanium, coördineert het tweede peroxo-zuurstof ook met het metaalcentrum. Er is dus maximaal nog één plaats waar een carbonyl-zuurstof kan coördineren met het titanium, dit heeft dan een pseudo-octahedrische omringing met nog een extra coördinatie van het tweede zuurstof van het peroxide. Blijkbaar is deze omringing iets stabielere dan de structuur waar er geen extra coördinatie is, het verschil is amper 2 kJ/mol. Tijdens de reactie zal de zesde coördinatie echter minder voordelig zijn aangezien er dan een groter allylisch alcohol aanwezig is dat tot extra sterische hinder leidt. Op het TBHP-titanium beschouwen we initieel dus nog een coördinatie van de carbonyl-zuurstof maar we houden er rekening mee dat deze tijdens de reactie zal verdwijnen.

Titaniumcentrum zonder peroxide

Op het tweede titaniumcentrum bekijken we drie mogelijkheden; er kunnen geen enkele, één of twee coördinaties aanwezig zijn. De verschillen liggen hier heel dicht tegen elkaar (<1 kJ/mol) zodat we geen uitspraak kunnen doen over welke coördinatie juist geprefereerd wordt. Er zal waarschijnlijk een snelle overgang plaatsvinden tussen de drie mogelijkheden. Aangezien dit redelijk ver van het actieve centrum gebeurt, zal dit weinig invloed hebben op de reactie. We kunnen dus concluderen dat de stabielste vorm van het complex een extra coördinatie heeft aan het TBHP-titanium en dat er snelle uitwisseling tussen verschillende coördinatiemogelijkheden gebeurt op het andere titaniumatoom. Het stabielste complex is dus weergegeven in Figuur 4.3.

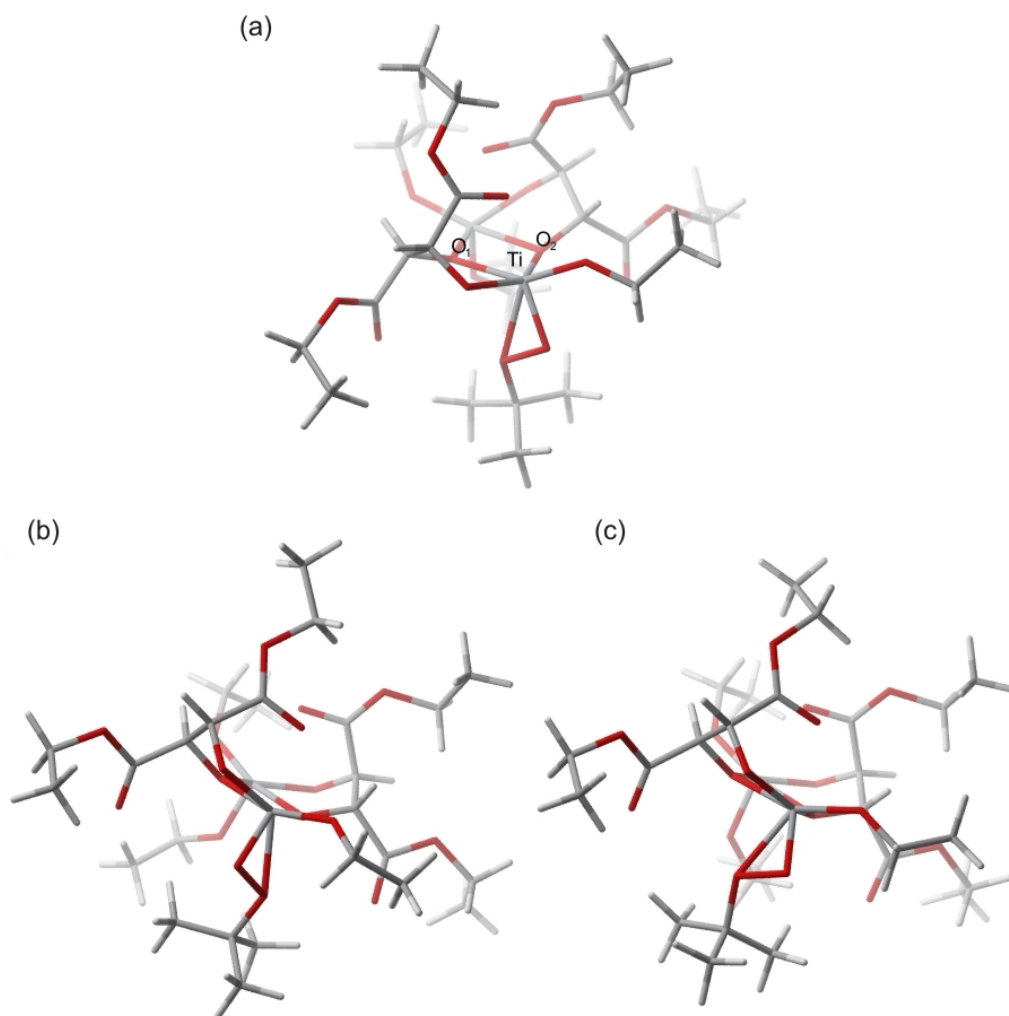


Figuur 4.3: Stabielste vorm van het complex, de afstand van de twee coördinaties is aangeven (in Ångström).

4.2.2 Oriëntatie van het titanium-alkylperoxide

Het tweede belangrijk punt is de oriëntatie van het TBHP dat gecoördineerd is met het complex. Uiteraard kan deze richting nog veranderen tijdens de reactie, maar het kan toch nuttig zijn om te weten hoe het peroxide juist interageert met het complex. Het is vanzelfsprekend dat het TBHP onder het vlak van de titanium atomen en de gebonden hydroxy zuurstoffen moet liggen (vlak $O_1 - Ti - O_2$ op Figuur 4.4(a)). De ruimte boven het vlak wordt afgeschermd door een coördinerend carbonyl-zuurstof (zie Figuur 4.4). Het gebonden

peroxo zuurstof kan ook niet in het vlak liggen aangezien er dan zes atomen gebonden aan het titanium in een vlak liggen, wat elektronisch niet mogelijk is. De enige vrijheidsgraad die dan nog overblijft is de oriëntatie van de *tert*-butylgroep. Er zijn twee opties, die weergegeven worden in Figuur 4.4(b) en (c). De tweede mogelijkheid, waar het titanium, de twee peroxo-zuurstoffen en de ethoxy-zuurstof in één vlak liggen, is vrij energetisch 10 kJ/mol stabiel en zal dus geprefereerd worden.

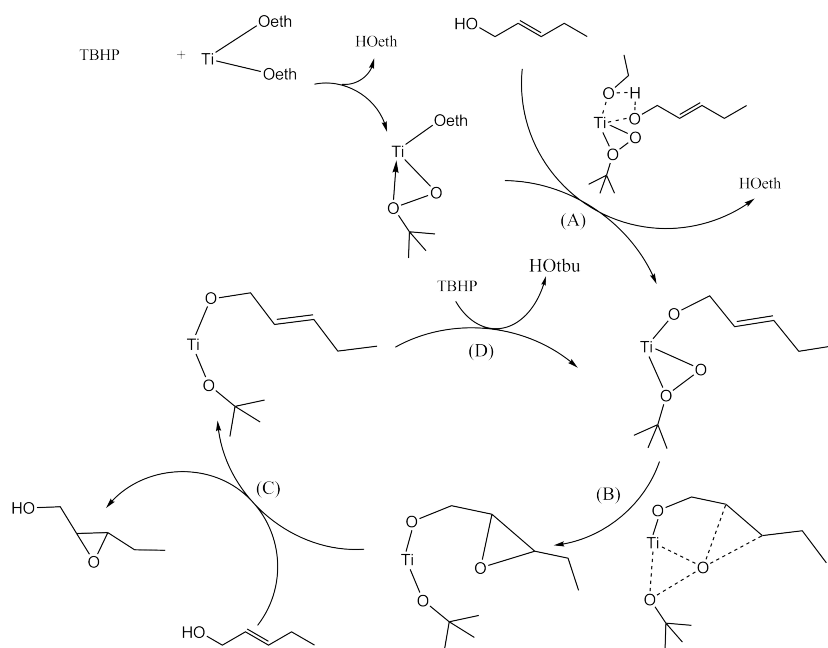


Figuur 4.4: De twee verschillende oriëntaties van het peroxide aan het complex (a). Het TBHP kan onder de ethoxy-groep gericht zijn zodat de zuurstoffen van het peroxide en van de ethoxy-groep niet in hetzelfde vlak liggen met het titanium (b). Het peroxide kan ook naast de alkoxy-groep georiënteerd zijn zodat de betrokken zuurstoffen wel in een vlak met het titaniumcentrum liggen (c).

We hebben nu een goed beeld van de structuur van het complex, maar zoals reeds vermeld, zijn er veel vrijheidsgraden. Hoewel we de stabielste conformatie gevonden hebben zijn de energiever verschillen met de andere mogelijkheden klein. Er kunnen dus snelle uitwisselingen plaatsvinden tussen de verschillende mogelijkheden en ook tijdens de reactie zullen andere oriëntaties geprefereerd worden.

4.3 Unimoleculair mechanisme

Bij het unimoleculair mechanisme (zie Figuur 4.5) vindt er eerst een uitwisseling plaats tussen het allylisch alcohol en een alkoxy groep op het titanium. Daarna plooit de dubbele binding naar het TBHP dat geactiveerd is op het titaniumcentrum en waar de zuurstoftransfer dan plaatsvindt. Er zijn twee gegevens erg belangrijk tijdens deze reactie. Ten eerste is er de oriëntatie van de *tert*-butyl groep. De geprefereerde richting komt niet noodzakelijk overeen met deze bij het lege complex, de verschillende oriëntaties moeten dus afzonderlijk in rekening gebracht worden. Ten tweede is er de manier waarop de dubbele binding de peroxy-zuurstof nadert, dit wordt zowel beïnvloed door de richting van de *tert*-butylgroep als door het omringende tartraat. Het unimoleculair reactiepad wordt algemeen aanvaard voor de homogene reactie en het komt ook overeen met de onderzochte snelheidswet [19].



Figuur 4.5: Katalytische cyclus van het unimoleculair mechanisme. Hierbij werden enkele aannames ingevoerd, het gevormde epoxide wordt vervangen door een nieuw reactant en de *tert*-butanolgroep door een nieuw TBHP. Hiernaast zijn er ook andere uitwisselingen mogelijk die niet beschouwd worden.

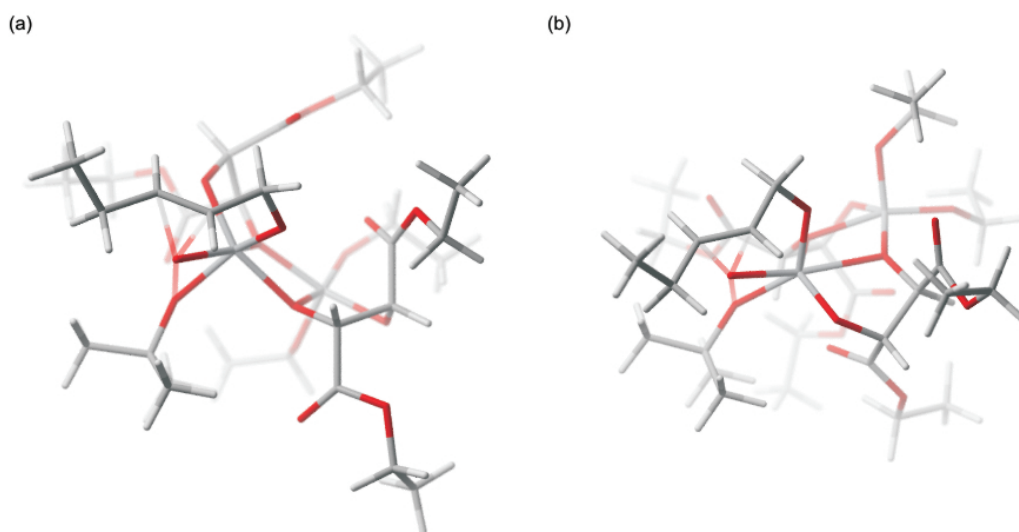
4.3.1 Uitwisseling

De eerste stap in het mechanisme is de uitwisseling van het allylisch alcohol met de ethoxy-groep, we veronderstellen dat dit via een éénstapsmechanisme gebeurt (voor de transitietoestand zie Figuur 4.5(A)). Bovendien wordt er ook aangenomen dat er geen andere moleculen assisteren bij de uitwisseling aangezien de concentratie van moleculen met hydroxy groepen klein is. De uitwisselingsstap heeft een activeringsenergie van 94.8 kJ/mol, berekend uit de snelheidscoëfficiënten tussen 200 K en 400 K. Deze reactiebarrière is onwaarschijnlijk hoog, vermoedelijk is het systeem dat we hier voorstellen niet wat in realiteit doorgaat. De uitwisselingen kunnen misschien toch geassisteerd worden door andere alcoholen die aanwezig zijn in het mengsel. Ook het solvent kan een stabiliserend effect hebben dat we niet in rekening brengen. Om een beter resultaat te krijgen moeten andere mechanismen onderzocht worden. Dit valt echter buiten het bereik van deze thesis en is ook niet belangrijk voor de selectiviteiten. Er kan dus aangenomen worden dat de uitwisselingsstap snel verloopt vergeleken met de epoxidatie zelf, zoals ook algemeen blijkt uit experimentele resultaten [19], de barrières worden verder enkel ter illustratie weergegeven.

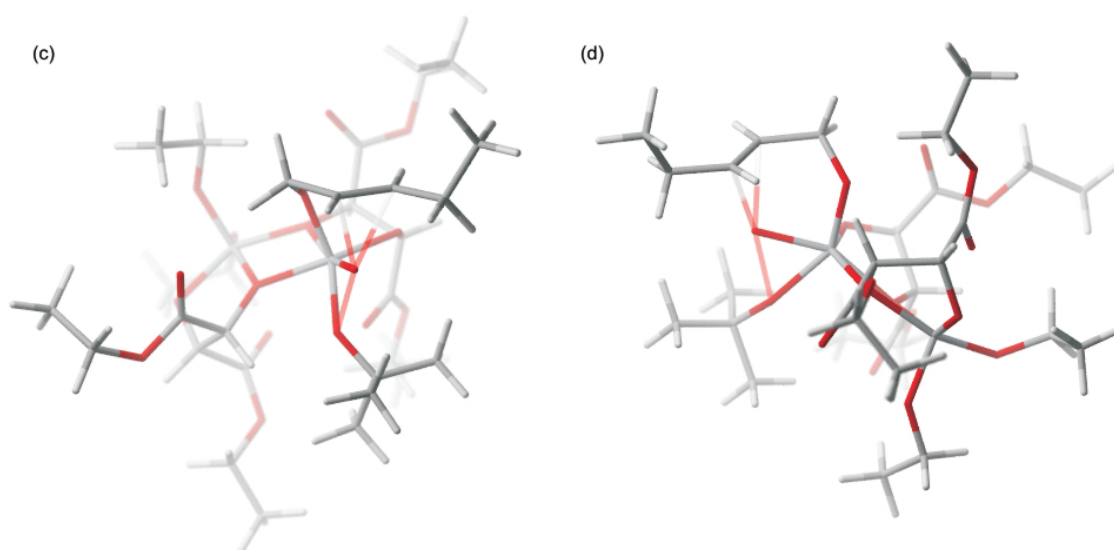
4.3.2 Epoxidatie

Het allylisch alcohol dat aan het complex gebonden is, kan nu reageren en een epoxide vormen (zie Figuur 4.5(B)). Hiervoor moet het in de richting van het peroxide plooiën. Afhankelijk van de manier waarop de nadering gebeurt, zal een bepaald enantiomeer gevormd worden. Uitgaande van de stabielste vorm van het complex zoals hierboven beschreven, worden mogelijke transitietoestanden gevonden. Die structuren worden gekarakteriseerd door de verschillende richting die het allylisch alcohol inneemt ten opzichte van het peroxide (zie Figuur 4.6). Beide structuren leiden tot een (2S,3S)-epoxide. Wanneer we de structuren beter bekijken, valt het op dat geen van beide toestanden een echte spiro-oriëntatie heeft. Zelfs bij de meest stabiele transitietoestand staat het vlak van het peroxide onder een hoek van ongeveer 65° met het vlak van de dubbele binding. Bij een zuivere spiro-structuur zou dit 90° moeten zijn. Waarschijnlijk zijn er nog transitietoestanden mogelijk die wel een zuivere spiro-structuur hebben.

Hoewel bleek dat de *tert*-butylgroep van het TBHP gericht naast de alkoxidegroep stabiel is dan wanneer hij onder het alkoxide gericht was, bleek het energieverval niet groot (zie paragraaf 4.2.2). Het kan dus voorkomen dat tijdens de uitwisselingsstap of tijdens de epoxidatie zelf de oriëntatie van de butylgroep verandert. Hiermee rekening houdend vinden we nog twee mogelijke transitietoestanden die aanleiding geven tot het (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol, dat in experimenten amper wordt waargenomen. Eén van de toestanden is blijkbaar perfect spiro gericht, terwijl de andere opnieuw een hoek van ongeveer 65° maakt.



Figuur 4.6: Mogelijke transitietoestanden voor epoxidatie. De meest stabiele toestand is spiro-georiënteerd (a). De minder stabiele toestand (b) is planair, het titaniumatoom ligt in hetzelfde vlak als de vormende epoxide-ring.



Figuur 4.7: Transitietoestanden met de andere oriëntatie van het TBHP. Structuur (c) is volledig spiro, de nadering van de dubbele binding in structuur (d) is analoog aan Figuur 4.6(b).

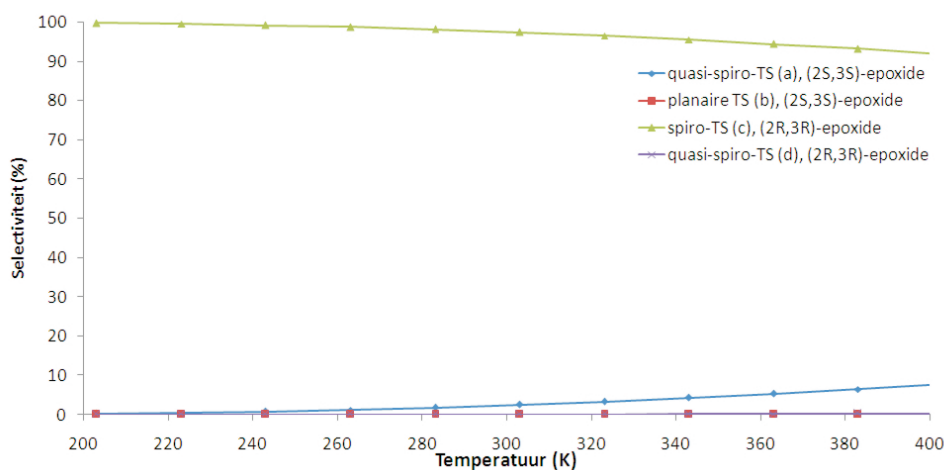
4.3.3 Uitwisseling van het product

Om de katalytische cyclus te sluiten moet het product nog uitgewisseld worden met een nieuw allylisch alcohol of één van de inhibitor alcoholen. Daarnaast moet er ook een nieuw peroxide

op het titanium gebonden worden. Deze uitwisselingen (zie Figuur 4.5(C) en (D)) worden hier niet nader bekeken aangezien dat geen invloed meer zal uitoefenen op de selectiviteit.

4.3.4 Selectiviteit

De selectiviteiten worden berekend via de methode beschreven in paragraaf 2.3. Blijkbaar is bij 250 K de transitietoestand die aanleiding geeft tot het (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol het stabielst. Dit is niet het product dat experimenteel wordt waargenomen. Deze structuur is inderdaad de meest spiro-georiënteerde. Bij hogere temperaturen zal het (2S,3S)-epoxide iets meer voorkomen. De resultaten komen echter nog helemaal niet in de buurt van de experimentele selectiviteit, er is dus nog een verfijning van de computationele methodologie nodig.



Figuur 4.8: Selectiviteiten naar alle mogelijke transitietoestanden, de meest stabiele transitietoestand geeft aanleiding tot het product dat niet experimenteel waargenomen wordt (de selectiviteit voor (b) en (d) is $<0.01\%$ en deze zijn amper zichtbaar op de figuur). Resultaten geoptimaliseerd met ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G).

4.3.5 Energieberekeningen

Een mogelijk probleem waardoor de berekende selectiviteiten niet overeenkomen met de experimentele waarden is dat we een te beperkte basisset gebruiken om alle interacties voldoende te beschrijven. Bovendien zal deze beperkte basis bij het bimoleculaire systeem ook gevoelig zijn aan basisset superpositiefouten. Op de geoptimaliseerde structuren kan een energieberekening uitgevoerd worden die enkel de energie van het systeem geeft zonder een verdere optimalisatie te doen. Omdat dit maar een stap is, is het gebruik van een veel nauwkeurigere basisset mogelijk en moet geen meerlagentechniek gebruikt worden. We voeren op de gevonden structuren een *energy refinement* uit met een 6-311+G(2df,2p) basisset. Hierin wordt

de polarisatie van atoomorbitalen heel goed beschreven (via de extra p,d en f orbitalen), wat belangrijk is omdat bij deze katalysator enkele sterk polaire interacties en bindingen aanwezig zijn. Met deze energieberekeningen worden selectiviteiten gevonden die beter overeen komen met de experimentele waarden (zie Tabel 4.1). De transitietoestand die aanleiding geeft tot het (2S,3S)-epoxide is duidelijk stabiel, wat overeenstemt met de verwachtingen.

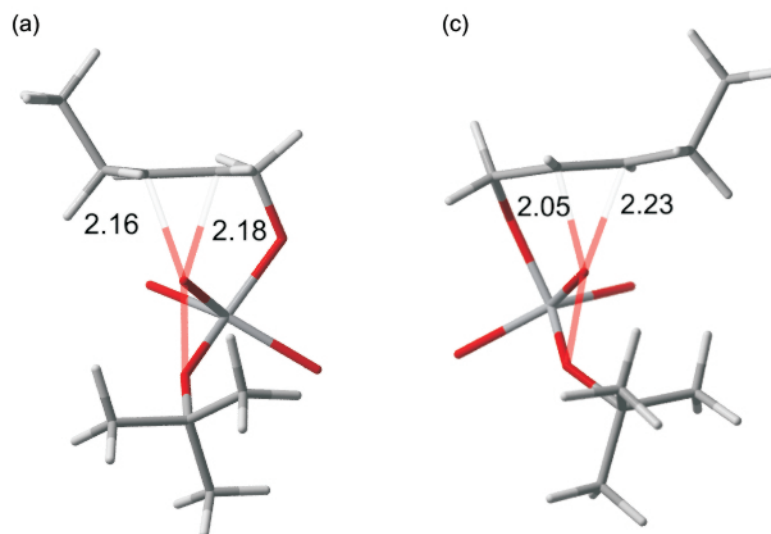
Tabel 4.1: Selectiviteiten volgens de verschillende transitietoestanden (bij 250 K), zie Figuren 4.6 en 4.7 voor de structuren. Resultaten met een ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode. S_{6-311} is de selectiviteit met *energy refinements* en Grimme correcties, S_{ONIOM} is de selectiviteit met enkel Grimme-correcties.

| | geometrie | product | $S_{\text{ONIOM}}(\%)$ | $S_{6-311}(\%)$ |
|-----|-------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| (a) | quasi-spiro | (2S,3S)-epoxide | <0.01 | 99.45 |
| (b) | planair | (2S,3S)-epoxide | <0.01 | <0.01 |
| (c) | spiro | (2R,3R)-epoxide | >99.99 | 0.19 |
| (d) | quasi-spiro | (2R,3R)-epoxide | <0.01 | 0.36 |

Uit de vergelijking van de geometrie van de twee stabielste transitietoestanden die respectievelijk aanleiding geven tot het (2S,3S)-epoxide en het (2R,3R)-epoxide volgen een aantal interessante conclusies (Figuur 4.9). Blijkbaar is de meer stabiele geometrie symmetrisch in de vormende epoxide-ring in tegenstelling tot de transitietoestand die aanleiding geeft tot het (2R,3R)-epoxide die eerder asymmetrisch is. Naast de sterische hinder en het spiro karakter is het symmetrisch zijn van de transitietoestand dus een mogelijke oorzaak voor de selectiviteit. Wanneer verschillende mogelijke transitietoestanden niet-planair zijn, zal degene met de meest symmetrisch vormende epoxide-ring het stabielste zijn.

4.3.6 Conclusie

Het unimoleculaire reactiemechanisme geeft dus al een goede verklaring voor de enantioselectiviteit van het titaniumtartraatcomplex. Uit de computationele resultaten volgt een berekende enantiomere overmaat van 98.7%. Experimenteel wordt voor lineaire allylische alcoholen een enantiomere overmaat tussen 95 en 98% gevonden [19]. Het verschil hiertussen is te verklaren door een afwijking van de methode, titanium dat niet in de complexvorm aanwezig is in de oplossing of een tweede mogelijk reactiemechanisme.



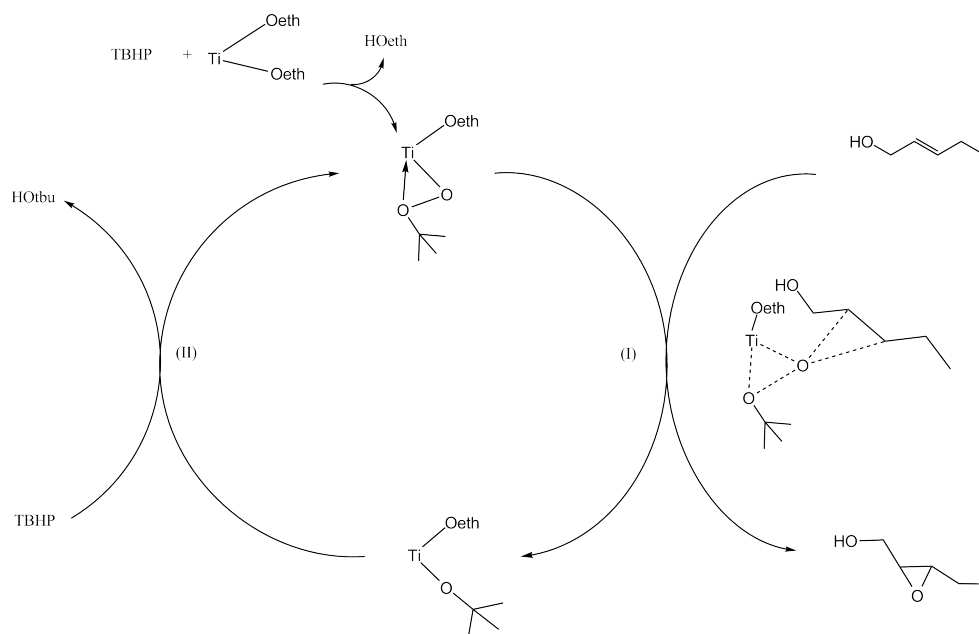
Figuur 4.9: Detail van de verschillende transitietoestanden, toestand (a) is meer symmetrisch in de vormende epoxide-ring dan toestand (c), de twee vormende C-O bindingen zijn even lang. Resultaten geoptimaliseerd met een ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

Uit al deze gegevens kunnen we een belangrijke conclusie trekken, namelijk dat de stabiliteit van de transitietoestand, en daardoor dus de enantioselectiviteit, bepaald wordt door de oriëntatie tijdens de reactie: spiro of planair (zie Figuur 1.17) en de symmetrie van de zuurstoftransfer. Het belang hiervan bij metaalgekatalyserde epoxidatiereacties was reeds uit verschillende studies bekend [19, 56] en blijktbaar is het ook de bron van de enantioselectiviteit bij de enantioselectieve epoxidatie. Door de sterische omgeving is er maar één mogelijke richting waarin de transitietoestand een spiro-structuur heeft en symmetrisch is, deze richting bepaalt de enantioselectiviteit.

4.4 Bimoleculair reactiemechanisme

Er is nog een tweede mogelijk reactiepad naast het klassieke unimoleculair mechanisme. Hier bindt het allylisch alcohol niet met het titaniumcentrum maar nadert de dubbele binding het peroxy-zuurstof zonder een voorafgaande uitwisselingsstap. In de omgeving van het actief centrum zijn er veel plaatsen waar waterstofbruggen gevormd kunnen worden. Deze interacties zullen waarschijnlijk cruciaal zijn voor de stabilisatie van de verschillende transitietoestanden en de eventuele selectiviteit naar een bepaald product. Hierbij zal de oriëntatie van het complex veranderen vergeleken met wat hiervoor berekend was. Dit is logisch, want de

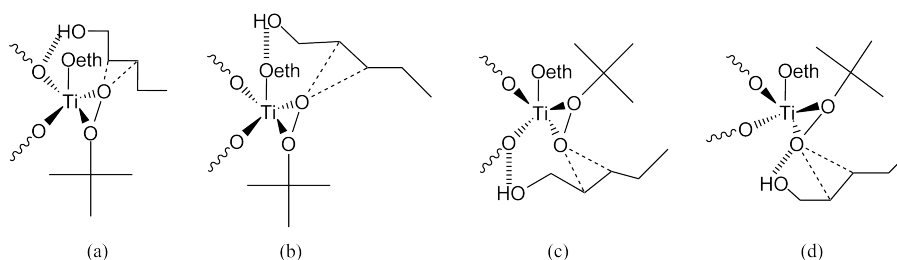
tweede alkoxygroep wordt niet afgesplitst en er zal dus meer sterische hinder zijn waardoor de structuur van het complex lichtjes zal veranderen om weer stabiel te zijn.



Figuur 4.10: Schema van het bimoleculair reactiemechanisme, hierbij vindt er geen verbinding tussen het allylisch alcohol en het titanium plaats.

4.4.1 Epoxidatie

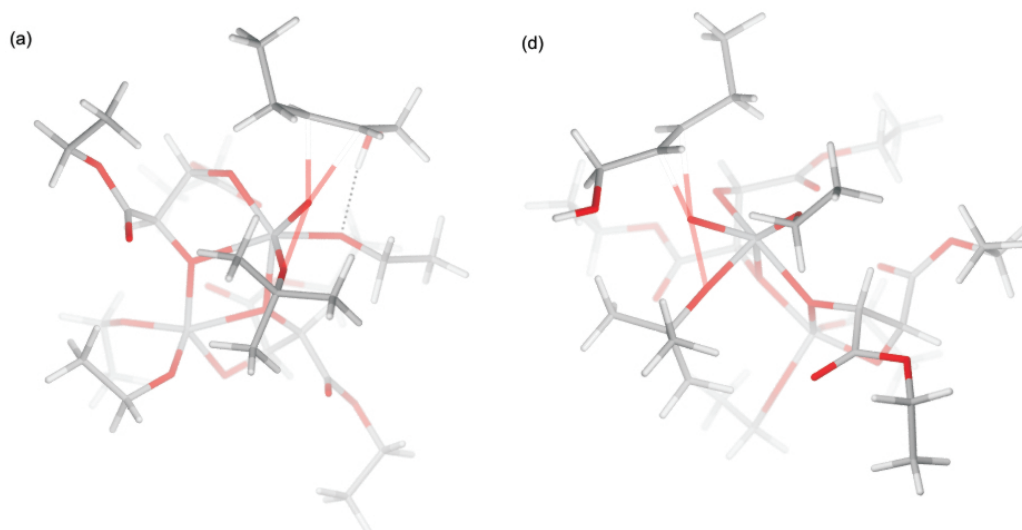
Om de verschillende mogelijke transitietoestanden te vinden (Figuur 4.10(I)), wordt er uitgegaan van de transitietoestand voor de epoxidatie van etheen op een titanium centrum en worden de andere groepen van het allylisch alcohol erop geplaatst. Zo vinden we vier mogelijkheden voor de structuur van de transitietoestand zoals weergegeven op Figuur 4.11.



Figuur 4.11: Schematische voorstelling van de verschillende oriëntaties voor de bimoleculaire transitietoestand.

Wanneer we die verschillende transitietoestanden in detail bekijken, (zie Figuur 4.11) valt

meteen op dat alle transitietoestanden overwegend spiro-georiënteerd zijn met uitzondering van één waarbij de hoek ongeveer 20° bedraagt en die dus ongeveer planair is. Wat de stabielste toestand is, zal dus vooral afhangen van de stabilisatie door waterstofbruggen.



Figuur 4.12: De stabielste (a) en de minst stabiele transitietoestand (b) voor het bimoleculaire reactiepad. Bij de minder stabiele structuur is de vormende epoxidebinding meer planair gericht, bovendien is er geen stabiliserende waterstofbrug.

4.4.2 Selectiviteit

Bij het vergelijken van de selectiviteiten wordt duidelijk dat een transitietoestand beduidend meer gestabiliseerd wordt dan de andere (zie Tabel 4.2). Hierbij is de transitietoestand met het minste sterische hinder het stabielst. Bij dit onderzoek wordt onmiddellijk rekening gehouden met nauwkeurigere energieberekeningen zoals in paragraaf 4.3.5 werd aangehaald. In dit systeem is dit nog belangrijker wegens de invloed van de basisset superpositiefout (BSSE) die voor onrealistische stabilisaties zorgt bij een bimoleculaire reactie. Deze fout is een gevolg van de ontbinding van orbitalen in basisfuncties. Er treedt overlap op van de verschillende functies wat tot een onfysische stabilisatie leidt [58]. Een grotere basisset vermindert de BSSE en is dus noodzakelijk. De meest stabiele transitietoestand geeft aanleiding tot het (2S,3S)-epoxide, dit is ook de selectiviteit die we experimenteel waarnemen.

Tabel 4.2: Selectiviteiten volgens de verschillende transitietoestanden (bij 250 K). Resultaten met de B3LYP/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode en Grimme correcties.

| | geometrie | product | S _{ONIOM} (%) | S ₆₋₃₁₁ (%) |
|-----|---------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| (a) | spiro | (2R,3R)-epoxide | <0.01 | 3.58 |
| (b) | spiro | (2S,3S)-epoxide | >99.99 | 29.06 |
| (c) | spiro | (2S,3S)-epoxide | <0.01 | 67.37 |
| (d) | quasi-planair | (2R,3R)-epoxide | <0.01 | <0.01 |

4.4.3 Conclusie

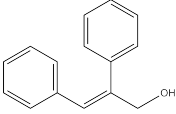
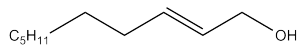
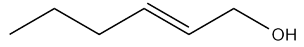
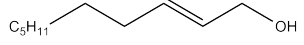
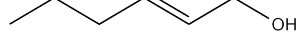
Het bimoleculaire reactiemechanisme geeft dus een kleinere enantioselectiviteit dan het unimoleculaire mechanisme. Er zijn wel een aantal experimentele aanwijzingen dat dit mechanisme in de praktijk niet voorkomt. Het belangrijkste bezwaar zit in de experimenteel bepaalde snelheidswet voor de reactie (zie paragraaf 1.3.2), meer bepaald in de reactieorde van het inhibitoralcohol:

$$r = k \cdot \frac{[\text{allylisch alcohol}] \cdot [\text{Ti} - \text{tartraat}] \cdot [\text{TBHP}]}{[\text{inhibitor alcohol}]^2}$$

Het inhibitor alcohol komt kwadratisch in de noemer voor, wat een aanwijzing is dat er twee uitwisselingsstappen zijn waar een alcohol van het titanium afsplitst. Bij het unimoleculair reactiemechanisme is hieraan voldaan, er is een uitwisseling waar het TBHP koppelt aan het titanium en een tweede afsplitsing waar het allylisch alcohol met het actief centrum bindt. Beide stappen worden vertraagd door de concentratie aan de niet-reactieve alcoholen. Bij het bimoleculair reactiemechanisme is er maar één uitwisselingsstap, namelijk het TBHP dat bindt aan het titanium. Dit zou dus een concentratie tot de eerste macht in de noemer opleveren.

Bij de experimentele bepaling van de kinetiek werden de reactieorden geschat en was het resultaat uiteraard niet exact gelijk aan -2 voor de inhibitor alcoholen. De schatting was groter en lag in de buurt van -1.9, vooral bij lineaire allylische alcoholen (zie Tabel 4.3). Dit kunnen we met dit mechanisme verklaren, de lineaire alcoholen kunnen makkelijker via het bimoleculair mechanisme reageren aangezien de sterische hinder kleiner zal zijn. Uiteraard gaat het unimoleculaire mechanisme meer door, maar de afwijking van de snelheidswet kan dus verklaard worden met dit mechanisme. Om te bepalen of dat inderdaad het geval is moeten we beide mechanismen met elkaar vergelijken.

Tabel 4.3: Overzicht van de experimenteel bepaalde reactieorden afhankelijk van het substraat en gebruikte tartraat [19].

| substraat | tartraat | reactieorde in het alcohol solvent CH ₂ Cl ₂ |
|---|----------|---|
|  | DET | -2.03 |
|  | DIPT | -1.91 |
|  | DIPT | -1.91 |
| solvent: diëthylether | | |
|  | DIPT | -1.83 |
|  | DIPT | -1.89 |

4.5 Vergelijking van de reactiemechanismen

4.5.1 Probleemstelling

Het enige dat ons nog rest is een onderlinge vergelijking van de verschillende mechanismen om uitsluitsel te krijgen over welk reactiepad nu juist geprefereerd wordt. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de vrije energie om het geprefereerde mechanisme te vinden. Er kan geen gebruik gemaakt worden van de klassieke manier: het vergelijken van activeringsenergieën van de transitietoestanden. De vergelijking van activeringsenergieën is een logische aanpak wanneer de energieverschillen relatief groot zijn. Daarnaast kan men ook de snelheidsconstanten van de verschillende reactiemogelijkheden bestuderen, die aanpak heeft als voordeel dat er ook rekening gehouden wordt met de invloed van de entropie (via de pre-exponentiële factor, zie paragraaf 2.2). In het beschouwde systeem zal geen van beide manieren goede resultaten geven. De energieverschillen tussen de transitietoestanden zijn relatief klein, dus de invloed van de entropie is essentieel. Wanneer enkel activeringsenergieën vergeleken worden, verwaarloost men dit essentiële gegeven. De kinetische parameters vergelijken biedt ook geen oplossing, want de kinetiek van een unimoleculair en een bimoleculair mechanisme kan

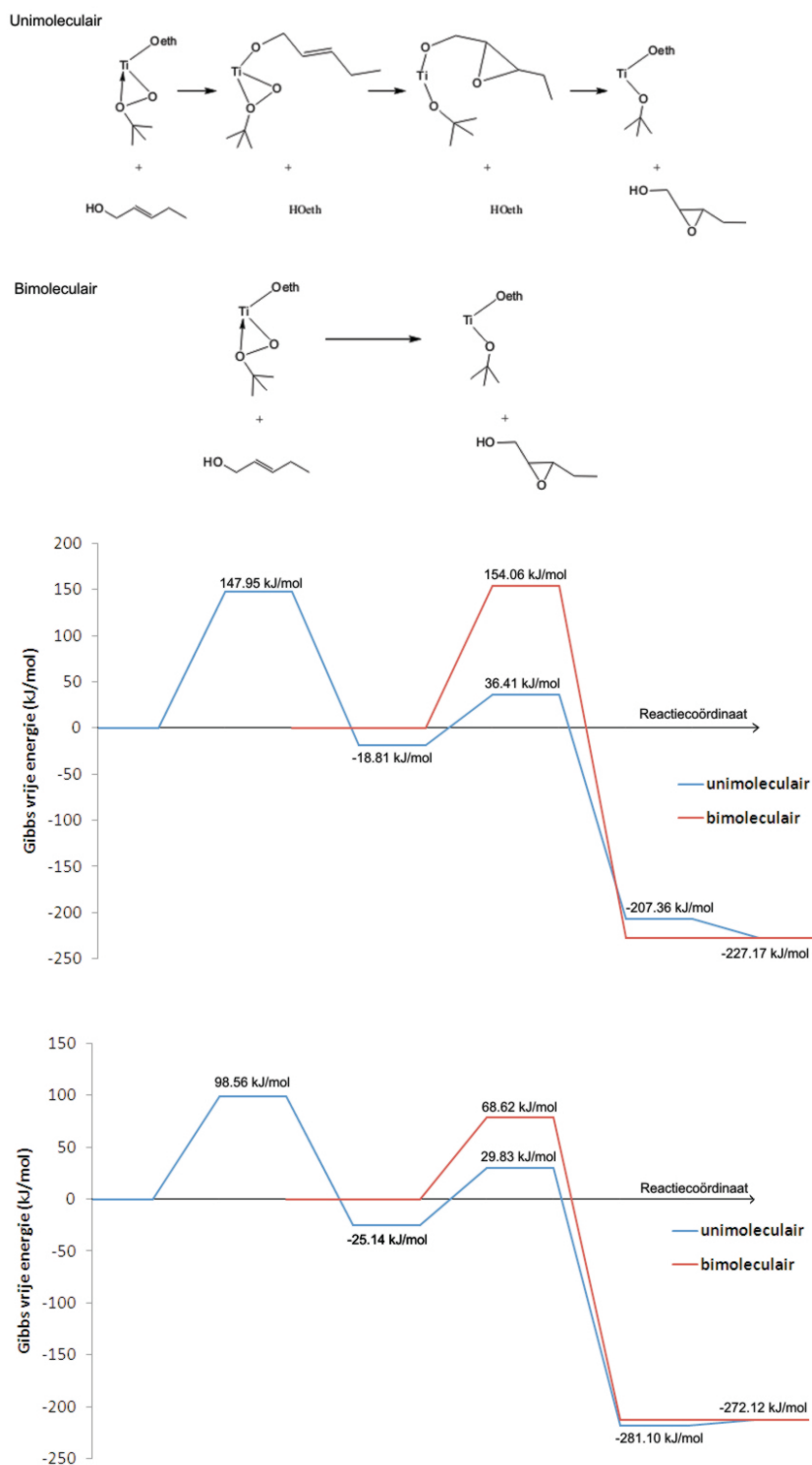
men niet zomaar met elkaar vergelijken. Dit kan men al eenvoudig zien aan de dimensies van de coëfficiënten die niet overeen komen. Een tweede probleem is het extra inhibitor alcohol dat afgesplitst wordt bij het unimoleculair mechanisme, dat moet men ook op een of andere manier in rekening brengen.

Er zijn twee mogelijke oplossingen voor het probleem van het vergelijken van de verschillende reactiemechanismen. De eerste is proberen het bimoleculair mechanisme pseudo-unimoleculair te simuleren. Beide reactanten worden hier samen geoptimaliseerd, het grote nadeel hiervan is dat er extra interacties in rekening gebracht worden in een van beide paden maar niet bij het andere. Bovendien voeren we hier het probleem van de basisset superpositiefout in, terwijl we die zoveel mogelijk willen vermijden. Wanneer we deze methode toepassen moeten we bovendien op één of andere manier compenseren voor het tweede alcohol dat afgesplitst wordt bij het unimoleculaire mechanisme. We kunnen dit niet samen optimaliseren met de transitietoestand, want dat zal opnieuw voor onrealistische interacties zorgen. Het alcohol zal niet noodzakelijk interageren met het complex, want de reactie vindt plaats bij een lage concentratie waardoor de kans dat het inhibitor alcohol in de buurt van het complex zit klein is.

Daarom zullen we kiezen voor een alternatieve aanpak, we vergelijken de Gibbs vrije energieën van de structuren. Deze methode houdt wel rekening met de entropie en er ontstaan geen onrealistische interacties. Om de selectiviteit te kunnen vergelijken kunnen we de formules gebruiken zoals beschreven in paragraaf 2.3. Bovendien is het mogelijk beide paden visueel te vergelijken met een vrije energie diagramma. Uiteraard wordt hier ook de energie na de nauwkeurige energieberekeningen gebruikt.

4.5.2 Energiediagramma

Om te bepalen welk mechanisme vooral zal doorgaan stellen we eerst een vrije energiediagramma op. Hier vergelijken we het reactieprofiel van de meest stabiele unimoleculaire met de meest stabiele bimoleculaire transitietoestand. Er wordt uitgegaan van ethanol als inhibitoralcohol. Het diagrama wordt hier berekend met en zonder van der Waals correcties om te bekijken of dit een significant verschil geeft. De energiebarrière voor de uitwisselingsstap wordt hier enkel ter illustratie weergegeven, want zoals vermeld in paragraaf 4.3.1 overschatten we die reactiebarrière waarschijnlijk.



Figuur 4.13: Energiediagramma zonder (boven) en met (onder) Grimme-correcties, uit beide blijkt het unimoleculaire mechanisme stabielier te zijn. Resultaten met een B3LYP/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d),B3LYP/3-21G)-methode.

Blijkbaar is het unimoleculair mechanisme, met van der Waals correcties, energetisch veel gunstiger dan het bimoleculair mechanisme. Het heeft een vrije energiebarrière van 55 kJ/mol vergeleken met 78 kJ/mol bij het bimoleculaire mechanisme. Zonder correcties wordt het onderscheid nog groter, een barrière van 54 kJ/mol voor het unimoleculaire en 154 kJ/mol voor het bimoleculaire mechanisme. Hierbij zien we al dat het bimoleculaire mechanisme veel meer gestabiliseerd wordt door Grimme-correcties.

4.5.3 Globale selectiviteitsanalyse

Uit het energiediagramma kan worden afgeleid welk mechanisme vooral zal doorgaan en dan kan worden aangenomen dat dit mechanisme de selectiviteit zal bepalen. Wanneer de energieverschillen tussen de mechanismen niet groot zijn kan het voorkomen dat ze beide een niet te verwaarlozen bijdrage leveren aan het resultaat. Daarom is het nuttig de selectiviteit ook te kwantificeren op een manier dat alle paden tegelijk in rekening gebracht worden. Hiervoor maken we gebruik van de veralgemeende formule voor de selectiviteit die we in paragraaf 2.3 afgeleid hebben. We gaan er dus van uit dat we het Curtin-Hammett principe kunnen toepassen om het unimoleculair (tweestaps-) mechanisme te vergelijken met het bimoleculair (éénstaps-) mechanisme. Wat de aanname inhoudt dat de uitwisseling met het inhibitor alcohol voldoende snel is in vergelijking met de eigenlijke reactie. Hoewel de berekende energiebarrière relatief groot is, is dit toch een aanvaardbare aanname. Er werd immers een eenstapsmechanisme voorgesteld, maar de uitwisseling verloopt waarschijnlijk anders en met een lagere transitietoestandsenergie (bijvoorbeeld een alcohol-geassisteerd mechanisme). Het valt echter buiten de mogelijkheden van dit onderzoek om hier nog dieper op in te gaan. Woodard *et al.* [19] concludeerden wel uit een experimentele studie dat de epoxide-vorming de snelheidsbepalende stap was, dit ondersteunt onze aanname.

We zullen ook de noodzaak van de Grimme-correcties onderzoeken omdat we door dit model te vergelijken met experimentele waarnemingen kunnen beslissen welke methodologie we het beste gebruiken voor het verdere onderzoek. Voor de heterogene katalysator zijn er immers geen experimenten voorhanden waaraan we de methodologie kunnen toetsen.

Tabel 4.4: Selectiviteiten afhankelijk van de ingevoerde correcties (bij 250 K). Resultaten met een B3LYP/6-311+G(2p,2df)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

| | Zonder correcties | | | | | | | |
|-----------------------|--|---------|--------|---------------------------------|---------|---------|--------|--------|
| | (2R,3R)-3-ethylloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethylloxiraanmethanol | | | | |
| | uni-(c) | uni-(d) | bi-(1) | bi-(4) | uni-(a) | uni-(b) | bi-(2) | bi-(3) |
| selectiviteit | 58.22% | 0.10% | <0.01% | <0.01% | 41.67 | <0.01% | <0.01% | <0.01% |
| globale selectiviteit | 58.33% | | | 41.67% | | | | |
| | Enkel Grimme-correcties | | | | | | | |
| | (2R,3R)-3-ethylloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethylloxiraanmethanol | | | | |
| | uni-(c) | uni-(d) | bi-(1) | bi-(4) | uni-(a) | uni-(b) | bi-(2) | bi-(3) |
| selectiviteit | <0.01% | <0.01% | <0.01% | <0.01% | <0.01% | <0.01% | 99.99% | <0.01% |
| globale selectiviteit | <0.01% | | | 99.99% | | | | |
| | Enkel energieberekening | | | | | | | |
| | (2R,3R)-3-ethylloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethylloxiraanmethanol | | | | |
| | uni-(c) | uni-(d) | bi-(1) | bi-(4) | uni-(a) | uni-(b) | bi-(2) | bi-(3) |
| selectiviteit | <0.01% | 0.06% | <0.01% | <0.01% | 99.94% | <0.01% | <0.01% | <0.01% |
| globale selectiviteit | 0.06% | | | 99.94% | | | | |
| | Grimme-correcties en energieberekeningen | | | | | | | |
| | (2R,3R)-3-ethylloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethylloxiraanmethanol | | | | |
| | uni-(c) | uni-(d) | bi-(1) | bi-(4) | uni-(a) | uni-(b) | bi-(2) | bi-(3) |
| selectiviteit | 0.18% | 0.34% | <0.01% | <0.01% | 99.48% | <0.01% | <0.01% | <0.01% |
| globale selectiviteit | 0.52% | | | 99.48% | | | | |

Uit Tabel 4.4 blijkt dat de gebruikte correcties inderdaad een enorme invloed hebben op de resultaten. Zonder correcties of *energy refinements* komt de selectiviteit niet overeen met de experimenteel waargenomen producten. Dat het unimoleculaire mechanisme geprefereerd wordt is echter wel in overeenstemming met de empirische snelheidswet. Het invoeren van van der Waals correcties (zie 2.1.8) leidt tot de experimenteel waargenomen selectiviteit. Het reactiepad dat vooral zal gevolgd worden is dan echter het bimoleculaire mechanisme, dit komt niet overeen met de empirische snelheidswet. Met enkel *energy refinements* vinden we de selectiviteit die ook in de realiteit voorkomt, bovendien zal de reactie hier ook vooral via het unimoleculair mechanisme doorgaan, de empirische snelheidswet wordt dus bevestigd. De combinatie van *energy refinements* en van der Waals correcties geeft resultaten gelijkaardig aan het enkel invoeren van de nauwkeurigere energie. Het bimoleculair mechanisme is duidelijk stabiel met langedrachtscorrecties, maar het is nog steeds verwaarloosbaar tegenover het unimoleculaire mechanisme.

De combinatie van energieberekeningen op hoog niveau en van der Waals correcties kan de experimentele resultaten goed verklaren. Het enkel invoeren van de Grimme-correcties, zonder verdere *energy refinements*, heeft echter een vreemd gevolg, door de extra stabilisatie is het geprefereerde mechanisme volledig anders. Bovenop de BSSE voeren deze correcties dus nog een extra stabilisatie in voor het bimoleculaire mechanisme, op de invloed hiervan wordt dieper ingegaan in paragraaf 4.6.2. Dit is een aanwijzing dat het waarschijnlijk correcter zal zijn te vertrouwen op de resultaten met enkel *energy refinements* in plaats van daarnaast nog van der Waals correcties in te voeren.

4.5.4 Vergelijking met de literatuur

Met dit model is het blijkbaar mogelijk de selectiviteit die in de literatuur beschreven staat goed te benaderen. Trans-gesubstitueerde lineaire allylische alcoholen worden geëpoxideerd met enantiomere overmaten van meer dan 95% [18, 56]. Met deze computationele methode vinden we voor 2-pentenol inderdaad een gelijkaardig resultaat. De berekende enantiomere overmaat ligt echter iets hoger, dat is waarschijnlijk een gevolg van het niet in rekening brengen van titanium dat niet in de dititaniumcomplex-vorm in de oplossing aanwezig is. Het vermoeden dat het selectiviteitsverlies een gevolg is van dit vrij titanium [20] wordt dus bevestigd door deze resultaten.

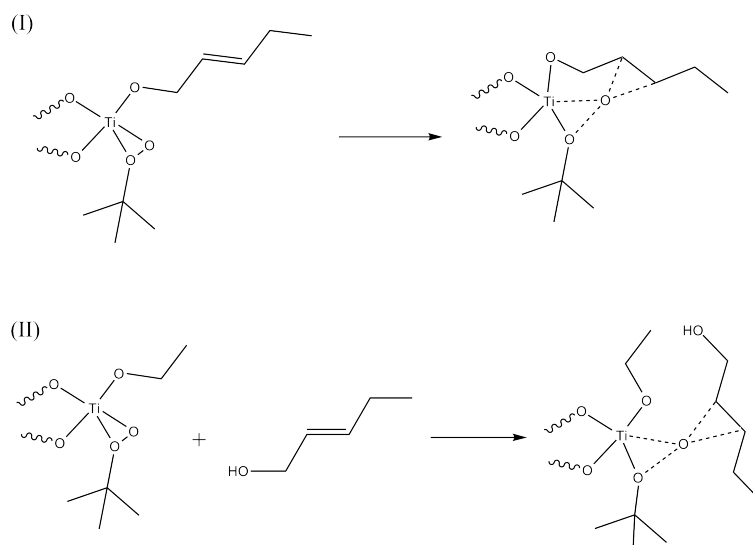
De afwijking van de theoretische reactieorde in de inhibitor alcoholen kunnen we niet verklaren door de invloed van het bimoleculaire mechanisme, want die is verwaarloosbaar vergeleken met de bijdrage van het unimoleculaire pad. Het is echter mogelijk dat we niet alle oriëntaties voor de transitietoestand in rekening gebracht hebben en dat er nog stabilere, bimoleculaire vormen zijn. Een andere mogelijkheid is dat de gebruikte methode de bijdrage van het bimoleculair mechanisme systematisch onderschat.

4.6 Thermochemische analyse

Om meer inzicht te krijgen in de reactie wordt de invloed van de enthalpie, entropie en van der Waals interacties op de stabiliteit van de transitietoestanden bestudeerd. Hiervoor wordt het verschil van deze waarden tussen de transitietoestand en de reactanten berekend. We moeten wel de opmerking maken dat we voorzichtig moeten zijn bij het vergelijken van de resultaten voor het bimoleculaire en unimoleculaire mechanisme. De reactanten voor de twee reactiepaden zijn immers niet gelijk, bij het unimoleculaire pad is het allylisch alcohol al gebonden met het titanium, bij het bimoleculaire is dit niet het geval.

4.6.1 Energie- en entropiebijdragen

Als eerste worden de enthalpie- en entropieverschillen tussen reactanten en producten bestudeerd. Bij het unimoleculair mechanisme is het substraat reeds aan het complex gebonden. Dit zal leiden tot een klein entropieverschil tussen reactant en transitietoestand, het grootste entropieverlies zit namelijk in de koppelingsstap. Dit kleine verschil is inderdaad te zien bij de resultaten in Tabel 4.5, het entropieverschil tussen producten en reactanten is gemiddeld een factor twintig tot dertig groter bij de bimoleculaire transitietoestanden.



Figuur 4.14: Uitwisselingen waarvan we de enthalpie en entropie beschouwen.

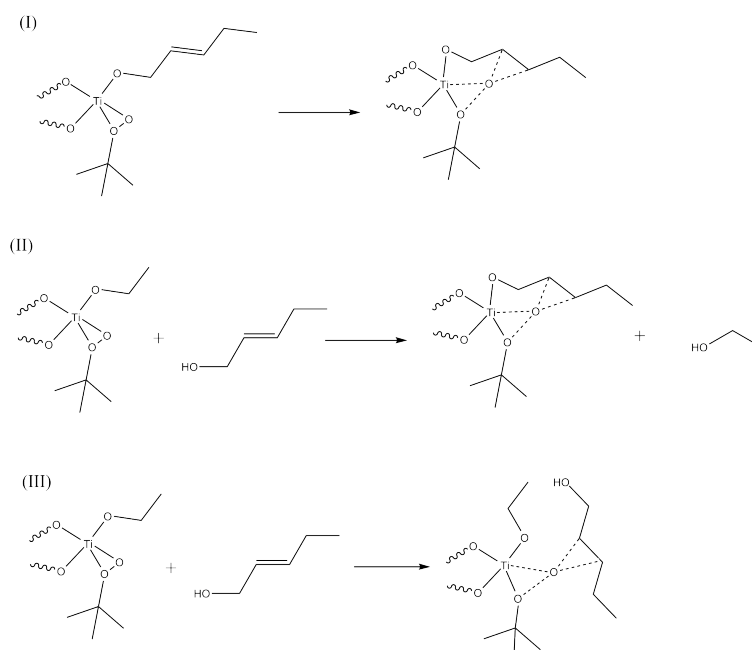
Tabel 4.5: Vergelijking van het enthalpieverschil en het entropieverschil voor de mogelijke transitietoestanden (bij 250 K), voor de naamgeving zie paragraaf 4.3.2 en 4.4.1. Resultaten met de B3LYP/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

| | | ΔH^\ddagger (kJ/mol) | ΔS^\ddagger (J mol ⁻¹ K ⁻¹) | $T\Delta S^\ddagger$ (kJ/mol) |
|---------------|----------------|------------------------------|--|-------------------------------|
| Unimoleculair | model (I)-(a) | 74.74 | -11 | -2.71 |
| | model (I)-(b) | 67.48 | -14 | -3.51 |
| | model (I)-(c) | 54.98 | -1 | -0.25 |
| | model (I)-(d) | 113.02 | -18 | -4.50 |
| Bimoleculair | model (II)-(1) | 101.94 | -224 | -56.77 |
| | model (II)-(2) | 94.92 | -234 | -59.17 |
| | model (II)-(3) | 101.15 | -234 | -59.35 |
| | model (II)-(4) | 124.26 | -196 | -49.62 |

De meest stabiele transitietoestand is degene met het kleinste entropieverschil, de stabiliteit wordt echter niet bepaald door de entropie omdat de verschillen klein zijn ten opzichte van het enthalpieverschil. De lage temperatuur waarbij de reactie uitgevoerd moet worden om selectief te zijn, is blijkbaar niet het gevolg van entropische effecten. Waarschijnlijk is de stabiliteit van het complex de belangrijkste reden om de reactie bij 250 K uit te voeren. Bij hogere temperaturen zou het tartraat in het complex gedeeltelijk of volledig kunnen vervangen worden door de verschillende alcoholen die in het mengsel aanwezig zijn en zal de selectiviteit verloren gaan.

4.6.2 Van der Waals bijdragen

Aangezien we vermoeden dat de Grimme-correcties in dit systeem aanleiding geven tot overdreven stabilisaties van bepaalde structuren waardoor de selectiviteit verkeerd berekend wordt (zie paragraaf 4.5.3), bekijken we de invloed van de correcties afzonderlijk. Om te onderzoeken in welke mate de van der Waals bijdrage de verschillende transitietoestanden stabiliseert, bestuderen we drie systemen (zie Figuur 4.15). Model (I) en (III) zijn de klassieke modellen voor het unimoleculaire en het bimoleculaire reactiemechanisme. We verwachten een groot verschil in de van der Waals bijdragen tussen die twee systemen. Bij de reactanten van het bimoleculaire systeem is er immers geen langedrachtsinteractie en het verschil met de transitietoestand (waar er wel interactie is) zal dus groot zijn. Bij het unimoleculaire systeem is er zowel bij het reactant als bij de transitietoestand een gelijkaardige invloed van de van der Waals interactie, het verschil zal dus veel kleiner zijn. Om dit beter te kunnen vergelijken kan model (II) beschouwd worden: het verschil tussen het niet-gekoppelde systeem en de unimoleculaire transitietoestand. Hierbij wordt de uitwisseling genegeerd, dit is fysisch niet correct maar het geeft wel een goed beeld van het verschil in stabilisatie tussen de mechanismen.



Figuur 4.15: Systemen waarvan de van der Waals stabilisaties afzonderlijk beschouwd worden.

Tabel 4.6: Van der Waals stabilisaties voor de verschillende modellen ($\Delta E_{\text{vdw}}^{\ddagger} = E_{\text{vdw}}^{\ddagger} - E_{\text{vdw}}^{\text{react}}$). Het is opvallend dat het bimoleculair mechanisme beduidend meer gestabiliseerd wordt door de Grimme-correcties.

| | | $\Delta E_{\text{vdw}}^{\ddagger}$ |
|---------------|-----------------|------------------------------------|
| Unimoleculair | model (I)-(a) | -9.30 kJ/mol |
| | model (I)-(b) | -4.18 kJ/mol |
| | model (I)-(c) | -0.26 kJ/mol |
| | model (I)-(d) | -10.41 kJ/mol |
| | model (II)-(a) | -15.63 kJ/mol |
| | model (II)-(b) | -10.51 kJ/mol |
| | model (II)-(c) | -6.59 kJ/mol |
| | model (II)-(d) | -16.74 kJ/mol |
| Bimoleculair | model (III)-(1) | -75.73 kJ/mol |
| | model (III)-(2) | -75.44 kJ/mol |
| | model (III)-(3) | -83.59 kJ/mol |
| | model (III)-(4) | -63.23 kJ/mol |

4.7 Energieberekeningen met M06-2X

Omdat de energievverschillen tussen de verschillende reactiepaden relatief klein zijn, rijst het vermoeden dat van der Waals bijdragen hier een belangrijk effect kunnen hebben. Kleine stabilisaties voor een bepaalde structuur kunnen immers tot een sterke verandering in de selectiviteit leiden. We hebben echter gevonden dat D-correcties vreemde resultaten geven waarbij het bimoleculaire systeem veel meer gestabiliseerd wordt dan het unimoleculaire. Er is dus een andere aanpak nodig om de invloed van dispersie in te schatten. De laatste jaren zijn enkele functionalen ontwikkeld die geparameteriseerd zijn om de invloed van dispersie beter te beschrijven. In plaats van *energy refinements* uit te voeren met B3LYP worden de energieberekeningen gedaan met één van deze functionalen, hierbij wordt gekozen voor de M06-2X functionaal [59]. Op die manier proberen we een andere inschatting te maken van de van der Waals bijdrage en te onderzoeken of de resultaten fundamenteel verschillen van de Grimme-correcties.

4.7.1 Selectiviteiten

Nu kunnen de selectiviteiten opnieuw berekend worden volgens de methode die hiervoor gebruikt werd, maar dan met de M06-2X-resultaten als *energy refinement* (en uiteraard zonder Grimme-correcties). We vinden resultaten gelijkaardig aan de selectiviteiten met B3LYP-energieberekeningen (zie Tabel 4.7). De berekende selectiviteiten liggen echter iets lager dan met de B3LYP-*refinements* en benaderen meer de experimentele waarden. Het bimoleculaire mechanisme heeft nog steeds geen invloed op de gevormde producten. De invloed van titanium dat niet in complexvorm aanwezig is, is misschien toch niet zo belangrijk op de bekomen selectiviteiten. De experimentele resultaten zijn goed te verklaren door enkel de verschillende unimoleculaire reacties in rekening te brengen. Blijkbaar zijn van der Waals interacties erg belangrijk bij dit systeem en is een goede beschrijving hiervan essentieel.

4.7.2 Invloed op de enthalpie

Om de mate van dispersiecorrectie in te schatten en te vergelijken met de berekeningen met Grimme-correcties lijkten we hier verschillen in transitietoestandsenthalpie met een gekozen referentietoestand op. Dit is eigenlijk een vergelijking tussen twee eenstapsreacties waarbij we dus voor de unimoleculaire reactie de uitwisselingsstap en bijhorende stabilisatie verwaarlozen. De waarden hebben geen fysische betekenis maar laten wel toe de van der Waals bijdrage van de verschillende berekeningsmethoden te vergelijken. Deze waarden worden berekend met de volgende formule:

$$\delta\Delta H_1^\ddagger = \Delta H_{\text{ref}}^\ddagger - \Delta H_1^\ddagger$$

Er is een groot verschil te zien tussen de resultaten met grimme-correcties en die met *energy*

Tabel 4.7: De ingevoerde M062X-energieberekeningen geven een ander, meer realistisch beeld voor de selectiviteit vergeleken met de energieberekeningen en grimme-correcties die we hiervoor ingevoerd hadden (waarden bij 250 K). Resultaten met een M062X/6-311+G(2p,2df)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

| Enkel energieberekening | |
|--|---|
| | (2R,3R)-3-ethylloxiraanmethanol |
| | (2S,3S)-3-ethylloxiraanmethanol |
| | uni-(c) uni-(d) bi-(1) bi-(4) uni-(a) uni-(b) bi-(2) bi-(3) |
| selectiviteit | <0.01% 0.06% <0.01% <0.01% 99.94% <0.01% <0.01% <0.01% |
| globale selectiviteit | 0.06% 99.94% |
| Grimme-correcties en energieberekeningen | |
| | (2R,3R)-3-ethylloxiraanmethanol |
| | (2S,3S)-3-ethylloxiraanmethanol |
| | uni-(c) uni-(d) bi-(1) bi-(4) uni-(a) uni-(b) bi-(2) bi-(3) |
| selectiviteit | 0.19% 0.36% <0.01% <0.01% 99.45% <0.01% <0.01% <0.01% |
| globale selectiviteit | <0.55% 99.45% |
| M06-2X-energieberekeningen | |
| | (2R,3R)-3-ethylloxiraanmethanol |
| | (2S,3S)-3-ethylloxiraanmethanol |
| | uni-(c) uni-(d) bi-(1) bi-(4) uni-(a) uni-(b) bi-(2) bi-(3) |
| selectiviteit | 2.28% 0.16% <0.01% <0.01% 97.57% <0.01% <0.01% <0.01% |
| globale selectiviteit | <2.43% 97.57% |

refinements. De enthalpisch meest stabiele transitietoestand met dispersie correcties (Grimme of M06-2X-functionaal) is steeds een bimoleculaire structuur. Bij de niet gecorrigeerde B3LYP-resultaten is er een duidelijke voorkeur voor de unimoleculaire structuren. Dispersie heeft dus blijkbaar een belangrijke invloed op de resultaten. De M06-2X simulaties geven een aanvaardbaarder beeld voor de energieën dan de Grimme-correcties, bimoleculaire reacties zijn gemiddeld ongeveer evenveel energetisch gestabiliseerd maar de entropie zal de unimoleculaire reacties toch bevoordelen (zie paragraaf 4.6.1). De mate van stabilisatie is kleiner dan bij de Grimme-correcties en zal dus een correcter beeld geven.

Tabel 4.8: Enthalpieverschil tegenover structuur uni-(a) als referentie. De Resultaten met de M06-berekeningen liggen in dezelfde lijn als de Grimme-correcties, de stabilisatiebijdrage is wel iets kleiner (bij 250 K). Resultaten met een M062X/6-311+G(2p,2df)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

| | $\Delta H_{\text{B3LYP}}^\ddagger$ (kJ/mol) | $\Delta H_{\text{B3LYP-D3}}^\ddagger$ (kJ/mol) | $\Delta H_{\text{M06-2X}}^\ddagger$ (kJ/mol) | $\delta\Delta H_{\text{B3LYP}}^\ddagger$ (kJ/mol) | $\delta\Delta H_{\text{B3LYP-D3}}^\ddagger$ (kJ/mol) | $\delta\Delta H_{\text{M06-2X}}^\ddagger$ (kJ/mol) |
|---------|--|---|---|--|---|---|
| uni-(a) | 54.98 | 54.72 | 75.22 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| uni-(b) | 113.02 | 102.61 | 115.19 | 58.04 | 47.89 | 39.97 |
| uni-(c) | 74.75 | 65.45 | 80.67 | 19.77 | 10.73 | 5.45 |
| uni-(d) | 67.49 | 63.31 | 86.05 | 12.51 | 8.59 | 10.83 |
| bi-(1) | 101.95 | 26.21 | 78.37 | 46.97 | -28.51 | 3.15 |
| bi-(2) | 94.91 | 19.48 | 80.46 | 39.93 | -35.24 | 5.24 |
| bi-(3) | 101.15 | 17.56 | 70.01 | 46.17 | -37.16 | -5.21 |
| bi-(4) | 124.26 | 61.03 | 111.34 | 69.28 | 6.31 | 36.12 |

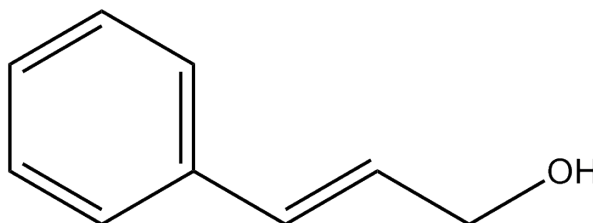
4.7.3 Besluit

Functionalen die geparameteriseerd zijn voor dispersie geven dus goede resultaten voor dit systeem, de berekende selectiviteiten komen overeen met wat experimenteel gevonden werd. Van der Waals interacties leveren dus een essentiële bijdrage aan de selectiviteit. De bimoleculaire transitietoestanden worden ook sterk gestabiliseerd door de M06-2X-energieberekeningen maar het verschil met de unimoleculaire zijn kleiner. We hebben nu afzonderlijk energieberekeningen uitgevoerd met een functionaal die dispersie-interacties in rekening brengt. Om echter een correcter beeld te krijgen van de selectiviteiten zouden de structuren ook geoptimaliseerd moeten worden met deze functionaal. Het is logisch dat de geometrie zal verschillen wanneer we de optimalisatie uitvoeren terwijl we rekening houden met de van der Waals stabilisatie. Door deze kleine veranderingen in de geometrie zullen de energieën, en dus ook de selectiviteiten, anders zijn. De rekentijd nodig om eens structuur te optimaliseren met de M06-2X functionaal is echter een aantal keer groter dan met de B3LYP-methode die we tot

nu toe gebruikt hebben. Bovendien is deze functionaal nog niet zo vaak gebruikt en zijn er dus geen studies waar de kwaliteit van deze functionaal voor dit type systemen aangetoond werd, deze optimalisaties werden hier dus niet uitgevoerd.

4.8 Alternatieve substraten

2-Penten-1-ol is een voorbeeld van een lineair, trans-gesubstitueerd allylisch alcohol. Om het voorgestelde model te testen kunnen de simulaties ook uitgevoerd worden met een ander allylisch alcohol. We gebruiken cinnamylalcohol om de invloed van een volumineuze zijgroep te testen. Experimenteel wordt voor cinnamylalcohol een gelijkaardige selectiviteit waargenomen als voor lineaire allylische alcoholen, maar met een iets lagere enantiomere overmaat (92%) [56]. Hierbij worden enkel het unimoleculaire mechanisme beschouwd omdat uit onze vorige resultaten blijkt dat dit het meest voorkomend is.



Figuur 4.16: Naast het lineair allylisch alcohol beschouwen we nog cinnamyl alcohol als testreactanten.

4.8.1 Resultaten

De resultaten voor cinnamyl alcohol komen inderdaad overeen met wat we hiervoor gevonden hadden voor 2-penten-1-ol. De berekende selectiviteit ligt iets hoger dan de experimentele waarden. We zien dus geen afname zoals bij de experimenten het geval is.

Tabel 4.9: Selectiviteiten voor de verschillende substraten bij de heterogene katalysator (bij 250 K). Resultaten met een B3LYP/6-311+G(2p,2df)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode met Grimme-correcties. De naamgeving van de mogelijke transitietoestanden is analoog aan paragraaf 4.3 en 4.4, voor alle figuren afzonderlijk zie bijlage A.2

| | Zonder Grimme-correcties | | | | | |
|------------------|--------------------------|---------|--------|-----------------|---------|---------|
| | (2R,3R)-epoxide | | | (2S,3S)-epoxide | | |
| | uni-(c) | uni-(d) | totaal | uni-(a) | uni-(b) | totaal |
| 2-penten-1-ol | <0.01% | 0.06% | 0.06% | 99.94% | <0.01% | 99.94% |
| cinnamyl alcohol | <0.01% | <0.01% | <0.01% | >99.99% | <0.01% | >99.99% |
| | Met Grimme-correcties | | | | | |
| | (2R,3R)-epoxide | | | (2S,3S)-epoxide | | |
| | uni-(c) | uni-(d) | totaal | uni-(a) | uni-(b) | totaal |
| 2-penten-1-ol | 0.19% | 0.36% | 0.55% | 99.45% | <0.01% | 99.45% |
| cinnamyl alcohol | 0.48% | 0.14% | 0.62% | 99.38% | <0.01% | 99.38% |

Het voorgesteld model slaagt er dus niet volledig in de waargenomen selectiviteiten te verklaren. Uit de resultaten in paragraaf 4.7 bleek dat het gebruik van een dispersiegecorrigeerde functionaal selectiviteiten geeft die dichter in de buurt van het experiment liggen. Het kan zijn dat die methode ook hier essentieel is om het experiment goed te kunnen beschrijven.

Hoofdstuk 5

Een *ship-in-a-bottle* heterogene katalysator

5.1 Inleiding

De eerste optie om een heteroog equivalent voor het titaniumtartraat complex te vinden is de homogene katalysator in de poriën van een MOF te vangen. Als gaststructuur werd CuBTC voorgesteld. Deze MOF heeft een stabiele kristalstructuur met verschillende types poriën waarvan de grootste een doorsnede van ongeveer 16 nm heeft. Het complex zal waarschijnlijk in deze kooien passen. Het grote voordeel van deze aanpak is dat alles wat gekend is over de homogene katalysator onmiddellijk geëxtrapoleerd kan worden naar de heterogene katalysator. De reactie vindt immers plaats op hetzelfde actief centrum met dezelfde sterische omgeving. In het ideaal geval zal de kooi waarin het complex zit, niets veranderen aan het verloop en de selectiviteit van de reactie. Het grote probleem bij deze aanpak is een geschikte manier te vinden om het complex in de poriën te bouwen. Er wordt een minder traditionele methode gebruikt waarbij de MOF rond het complex gebouwd wordt in plaats van de homogene katalysator in de kooien proberen te vormen. Dit kan mogelijk zijn omdat er een eenvoudige procedure bestaat om CuBTC te synthetiseren bij kamertemperatuur [13]. Een solvotherm proces zou geen goede resultaten opleveren omdat bij hogere temperaturen het complex waarschijnlijk afbreekt.

Om de bruikbaarheid van deze katalysator te testen wordt er eerst met computationele technieken onderzocht of het homogeen complex effectief in de poriën zal passen. Daarna synthetiseren we de katalysator en proberen te bepalen of het titaniumtartraat complex effectief in de kooien aanwezig is. Ten slotte wordt een testreactie uitgevoerd om te bevestigen of de katalysator actief is. Nadien kan de selectiviteit naar een enantiomeer gemeten worden met een analysetechniek die onderscheid kan maken tussen de verschillende isomeren, bijvoorbeeld een optische activiteitsmeting.

5.2 Nevenreacties met TBHP op CuBTC

Bij het gebruik van deze MOF als katalysator is er een belangrijk aandachtspunt, er is een tweede metaalcentrum aanwezig bij de reactie. Het koper in de bouwblokken kan zich gedragen als lewiszuur en het peroxide homolytisch splitsen. De radicalen die gevormd worden kunnen dan reageren met het allylisch alcohol en allerlei ethers en alcoholen vormen naast het gewenste epoxide. De epoxidatiereactie zal echter uitgevoerd worden bij lage temperaturen 250 K waardoor homolytische splitsing waarschijnlijk geen probleem zal zijn.

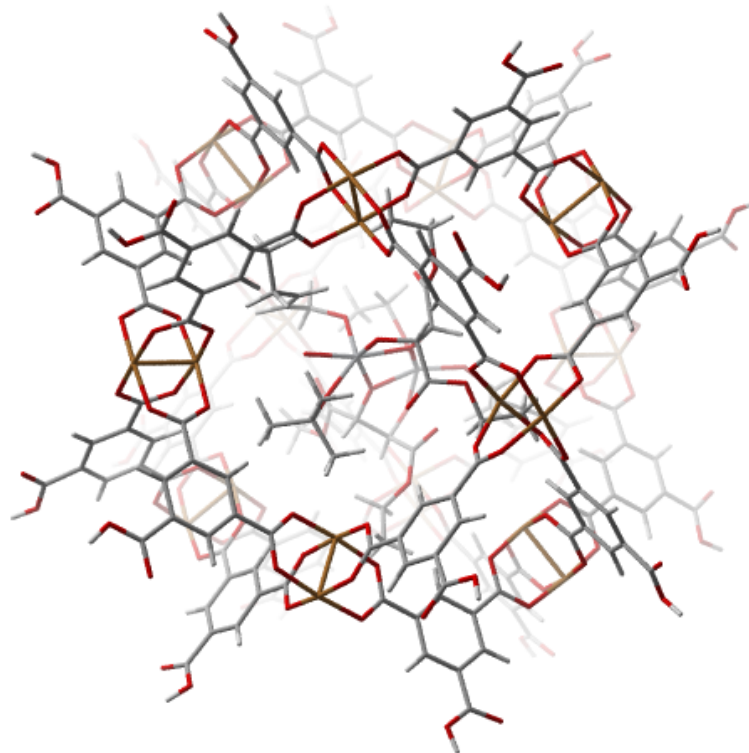
Er kan een eenvoudig experiment opgezet worden om te bepalen of deze nevenreacties aanwezig zijn. Hierbij wordt getest of er bij zuiver CuBTC conversie plaatsvindt van onverzadigde moleculen in aanwezigheid van peroxiden. Als dit het geval is zal er dus een homolytische splitsing van het epoxide op koper plaatsvinden. In plaats van het allylisch alcohol wordt cyclohexeen als reactant gebruikt, we willen immers enkel de radicaalvorming testen. De enige voorwaarde is dus dat het reactant een dubbele binding heeft, de alcoholgroep is niet noodzakelijk. We mengen het cyclohexeen met TBHP in dichloormethaan en voegen een kleine hoeveelheid CuBTC toe. We laten dit enkele uren roeren in een ijsbad (0 °C) en volgen de eventuele reactie door regelmatig een GC-analyse van het mengsel uit te voeren. Blijkbaar vindt er geen reactie plaats, de concentraties blijven constant. Bij lagere temperaturen vindt er dus geen radicaalvorming plaats op het koper in de bouwblokken. We moeten dus geen rekening houden met deze nevenreactie bij het onderzoek naar de selectiviteit.

5.3 Morfologie van de kooien

Om te beginnen gaan we ons ervan verzekeren dat het complex inderdaad in de kooien van de MOF past. Hiervoor wordt één van de transitietoestanden met 2-penten-1-ol, die gevonden werd bij de studie van de homogene katalysator, geoptimaliseerd in een grote kooi van de CuBTC-structuur. De kooi werd gevonden uit een kristalstructuur afgeleid uit een XRD-analyse. Uit deze structuur wordt één enkele kooi afgezonderd en de bindingen die hiervoor verwijderd werden, zijn gesatureerd met waterstofatomen. Deze structuur wordt gebruikt zonder verdere optimalisatie, alle atomen van de kooi worden dus vastgezet. Om effectieve optimalisaties uit te voeren op dit systeem zouden periodieke berekeningen nodig zijn en dat valt buiten het bereik van dit onderzoek. Het gevolg hiervan is dat de structuur relatief ver van de realiteit zal liggen. We willen hier echter enkel onderzoeken of de transitietoestand past in de kooien, de detailstructuur is dus niet belangrijk.

De optimalisatie gebeurt opnieuw met een ONIOM-aanpak. Voor het complex gebruiken we een B3LYP/3-21G niveau. De invloed van de omringende kooi beschrijven we door een krachtveld (UFF) in te voeren waarbij we, zoals reeds aangehaald, alle atomen van de kooi vastzetten. Bovendien worden de afstanden van de vormende epoxide-binding gefixeerd zodat

de transitietoestand behouden blijft zonder frequentieberekeningen uit te voeren om dit te controleren. Hier kan opnieuw opgemerkt worden dat dit geen goede kwantitatieve resultaten zal geven, maar de exacte energie is niet belangrijk. We willen enkel bepalen of het complex in de kooi past. Deze optimalisatie toont inderdaad aan dat de kooi voldoende groot is om het complex te bevatten (zie Figuur 5.1).



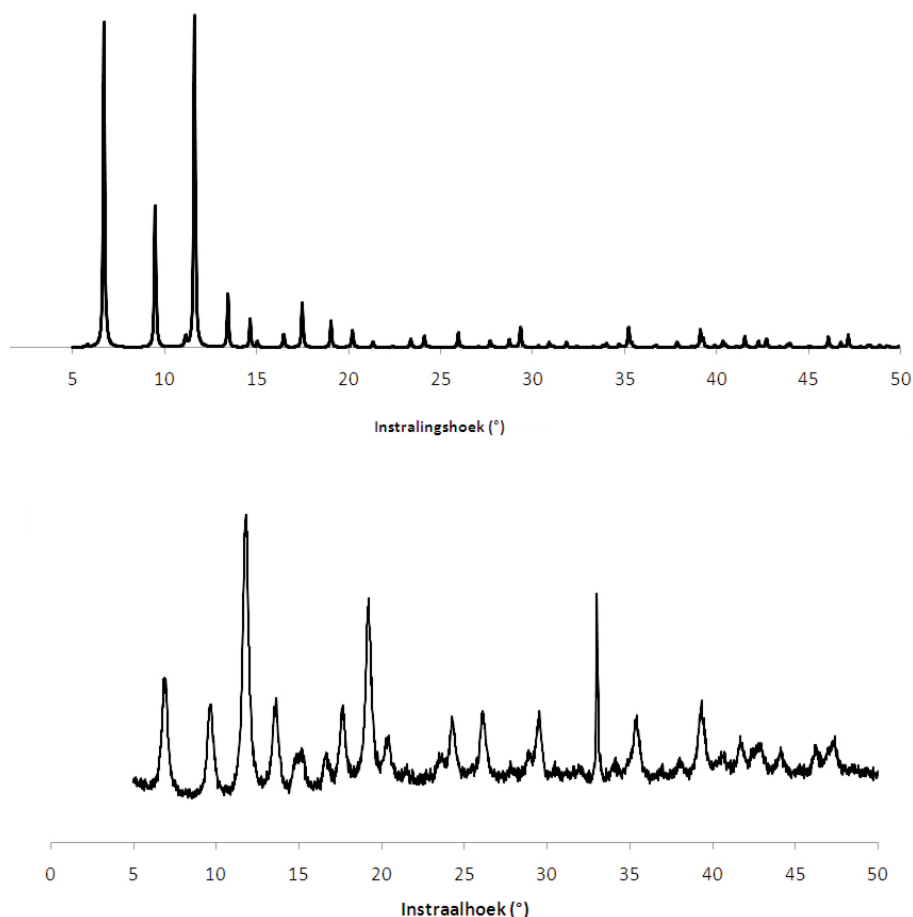
Figuur 5.1: Transitietoestand voor de epoxidatie in een grote CuBTC-kooi, hieruit blijkt dat het mogelijk is de reactie uit te voeren in een kooi van de MOF.

5.4 Synthese van de *ship-in-a-bottle* katalysator

5.4.1 CuBTC zonder water

Bij de syntheseprocedure bij kamertemperatuur voor CuBTC die voorgesteld werd door Tranchemontagne *et al.* [13] is water één van de gebruikte solventen. In de aanwezigheid van water kan titanium echter neerslaan als titaniumhydroxide en zou het complex dus afgebroken worden. Daarom proberen we de MOF te synthetiseren zonder water, dus enkel met ethanol en DMF als solventen, verder volgen we dezelfde procedure (zie C.1). Het resultaat is een vast materiaal met een blauwe kleur. Een XRD analyse toont aan dat de kristalstructuur

inderdaad overeenkomt met die van CuBTC (zie Figuur 5.2). Daarnaast wordt ook een BET-analyse uitgevoerd op de verkregen stof waaruit een interne Langmuir-oppervlakte van $315 \text{ m}^2/\text{g}$ volgt. Het gevonden poriënvolume van $0.308 \text{ cm}^3/\text{g}$ komt goed overeen met de literatuur ($0.333 \text{ cm}^3/\text{g}$). Blijkbaar levert de synthese zonder water een bruikbare MOF om het complex te kunnen inbouwen.

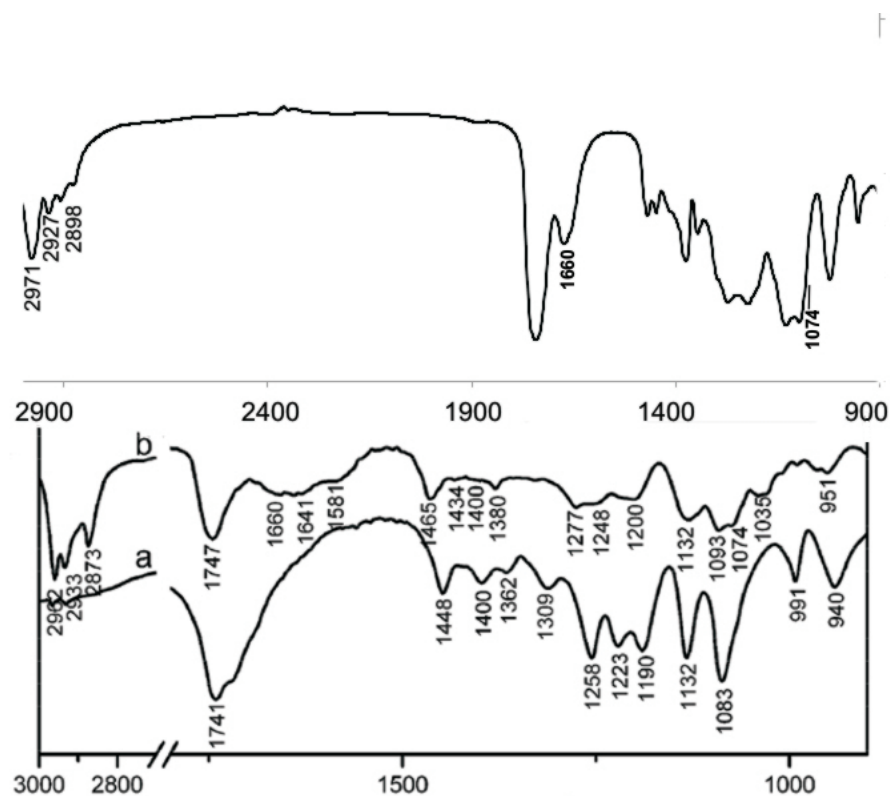


Figuur 5.2: Het XRD-patroon van de gesynthetiseerde MOF bij kamertemperatuur (onder) komt goed overeen met het theoretische XRD-patroon (boven). Het opgemeten resultaat is een poeder-XRD, die geeft aanleiding tot andere intensiteiten maar de positie van de pieken is wel dezelfde.

5.4.2 *Ship-in-a-bottle* synthese

Om de katalysator te synthetiseren maken we eerst het homogene complex in dichloormethaan. Om te bevestigen dat dit het juiste complex is voeren we een IR-analyse van het mengsel uit, deze komt overeen met resultaten uit de literatuur [60]. Daarna wordt het DMF en ethanol met kopernittraat en benzeentricarboxylzuur toegevoegd samen met een kleine hoeveelheid

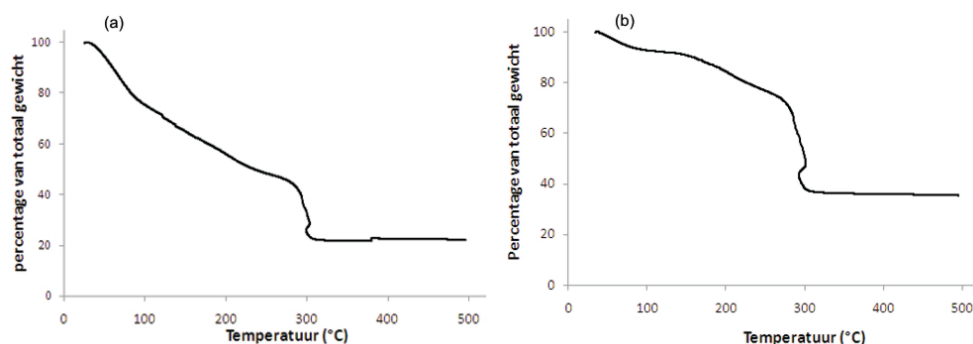
triethylamine waarna de MOF gevormd wordt. De bedoeling is nu dat een deel van het homogeen complex in de kooien van de structuur gevangen wordt. Het resultaat van dit proces is een vaste stof die we affilteren en aan een verdere analyse onderwerpen (voor een gedetailleerde procedure zie C.2).



Figuur 5.3: Vergelijking van de vloeistof-IR van het door gesynthetiseerd complex (boven) met een spectrum van Shi *et al.* [60]. Bij dit laatste spectrum is curve (a) het resultaat van het vrije tartraat en (b) van het complex. Er zijn pieken gelijkaardig met karakteristieke pieken voor de aanwezigheid van titanium (1465 cm^{-1} indicatief voor CH_2 -bending die ontstaan als alkoxygroepen aan titanium binden, pieken in de buurt van 3000 cm^{-1} horend bij C-H vibraties met dezelfde oorzaak en de C=O-Ti vibratie bij 1660). Andere pieken zoals de C-O-Ti bij 1074 cm^{-1} vibratie gaan waarschijnlijk verloren in de overmaat aan tartraat-ester.

Eerst wordt het resultaat onderzocht met een thermogravimetrische analyse. Hieruit blijkt dat er een groot gewichtsverlies optreedt voor $100\text{ }^\circ\text{C}$ (zie Figuur 5.4a). Daaruit rijst het vermoeden dat er nog een grote fractie aan solvent in de structuur aanwezig is. Om zeker te zijn dat we het actieve complex niet vernietigen, kan het product niet gedroogd worden onder hoge temperatuur. Daarom voeren we een Soxhlet-extractie uit met dichloormethaan om de laatste resten DMF en ethanol van de reactie te verwijderen. Bij deze techniek wordt het

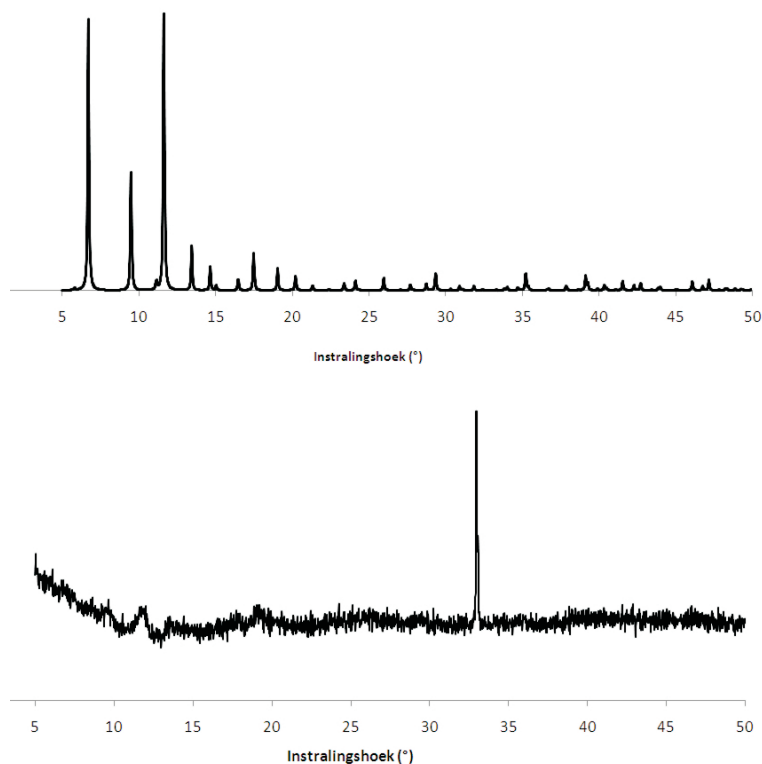
solvent verschillende keren over de vaste stof gespoeld om de laatste sporen van ongewenste stoffen uit de poriën te verdrijven. Het dichloormethaan dat in de structuur achterblijft kan met vacuümdrogen verwijderd worden. Hierna verkrijgen we een meer aanvaardbaar TGA-profiel (zie Figuur 5.4b)



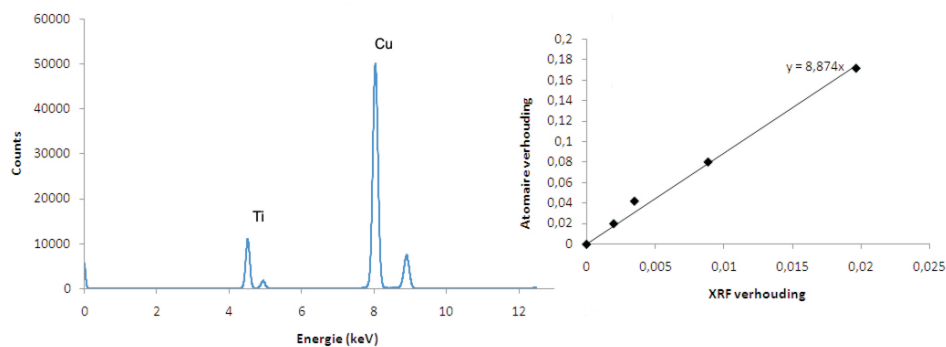
Figuur 5.4: TGA van de het CuBTC met het ingebouwde complex, voor de Soxhlet-extractie (a) en na de extractie (b). Hieruit blijkt dat er in de extractie nog veel achtergebleven materiaal uit de structuur verdwijnt.

Het poeder wordt daarna geanalyseerd met XRD. We verwachten dat het diffractiepatroon goed overeen zal komen met dat van leeg CuBTC. De extra moleculen zijn immers een amorf fase en die zou maar weinig invloed mogen hebben op het diffractiepatroon. Eventueel kunnen er extra pieken in het diffractiepatroon voorkomen omdat, ondanks het amorf karakter, het homogeen complex toch met een zekere periodiciteit in het rooster voorkomt, namelijk in alle grote kooien van CuBTC. Het resultaat is echter helemaal anders, het materiaal is blijkbaar niet kristallijn, want er zijn geen zichtbare diffractiepieken (de piek rond 33° is de achtergrond van de staalhouder).

Daarnaast werd ook een XRF-analyse uitgevoerd, hiermee kunnen we aantonen welke metalen aanwezig zijn in de stof. Om de verhouding tussen titanium en koper aan te tonen stellen we een ijklijn op met mengsels van kopernitrat en titaniumisopropoxide. Uit deze analyse blijkt dat er inderdaad titanium aanwezig is in het product. De titanium/koper verhouding is echter 1.6 wat heel onrealistisch lijkt. Wanneer alle kooien gevuld zouden zijn met het titaniumtartraat complex zou de verhouding amper 0.125 zijn.



Figuur 5.5: Vergelijking van het opgemeten XRD-patroon na het inbouwen van het titaniumtartraat complex (onder) met het theoretische XRD-patroon van CuBTC (boven). De kristaliniteit gaat blijkbaar volledig verloren.



Figuur 5.6: XRF-analyse van de katalysator na Soxhlet-extractie. De fractie titanium is heel groot, via de ijklijn (rechts) vinden we een Ti/Cu-verhouding van 1.6 terwijl we amper 0.125 verwachten als alle kooien gevuld zijn (rekening houdende met drie kooien per eenheids-cel, 48 koperatomen per eenheids-cel en twee titaniumatomen per kooi).

5.4.3 Conclusie

Het product dat we met deze synthesemethode verkrijgen is waarschijnlijk niet de gewenste katalysator. Er is te veel titanium aanwezig; dit kan aan de buitenkant van de mof zitten, onder de vorm van titaniumoxide bijvoorbeeld. Het kan echter ook dat alle poriën van de MOF gevuld zijn met een ander complex van titanium, waarschijnlijk titaniummethoxide. Voor de synthese van CuBTC moet er immers ethanol als solvent gebruikt worden. Omdat het in overmaat aanwezig is, kan ethanol in competitie treden met het tartraatester om een complex te vormen met titanium. Dit kan de afwijkende XRF-resultaten verklaren. Wanneer er effectief CuBTC gevormd wordt, zou dit, ondanks de aanwezigheid van het onbekende titanium-species een gelijkaardig XRD-patroon moeten geven. Dat betekent dat we de gewenste MOF niet maken of dat het diffractiepatroon overschaduw wordt door ruis van het niet-gekende, amorfe titanium-species.

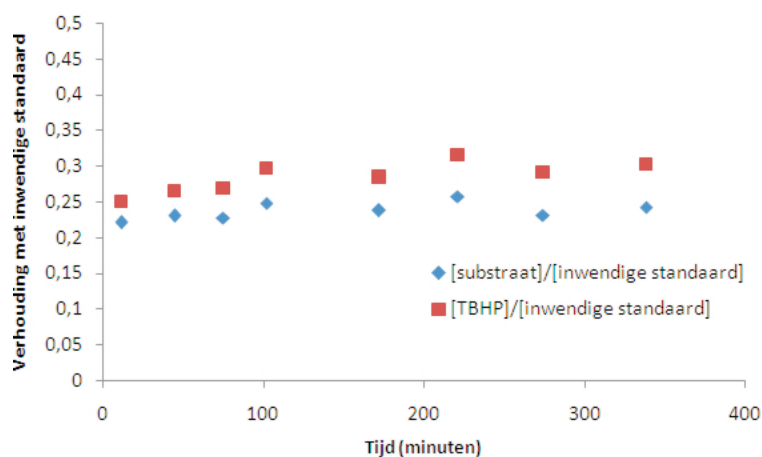
5.5 Katalytische test

Ondanks de onverwachte resultaten van de analyse van de katalysator wordt toch een katalytische test uitgevoerd om de conversie en selectiviteit te testen. We gebruiken een dubbelwandig reactievat dat gekoeld wordt tot -18°C . Als solvent wordt dichloormethaan gebruikt naar analogie met de homogene reactie. Naast de katalysator zorgen moleculaire zeven ervoor dat het reactiemengsel zeker droog blijft omdat water het titaniumtartraat kan afbreken, ook als het in de poriën van een MOF zit. Tijdens de reactie volgen we de conversie met regelmatige GC-stalen door vergelijking met een interne standaard. Na drie uur is er nog geen enkele conversie te zien (zie Figuur 5.7). We verhogen de temperatuur dan tot 0°C en laten de reactie nog twee uur doorgaan, zonder resultaat (zie C.3 voor een gedetailleerde procedure).

5.6 Conclusie en perspectieven

Uit de katalytische test kunnen we opmaken dat deze katalysator niet geschikt is voor de selectieve epoxidatie van allylische alcoholen. Waarschijnlijk is er een probleem bij de synthese in aanwezigheid van het titaniumtartraatcomplex. De XRD- en XRF-analyse geven immers onverwachte resultaten, want de stof is zelfs niet kristallijn. De computationele analyse (zie paragraaf 5.3) toont wel dat de poriën van de MOF voldoende groot zijn om het titaniumtartraat complex te kunnen bevatten en de reactie te laten doorgaan. De transitietoestand past immers in de kooi.

Het zal dus essentieel zijn om een andere syntheseprocedure voor de katalysator op te stellen, eventueel een recept zonder alcohol dat in competitie kan treden met tartraat om het titanium te binden. Het zal dan wel moeilijk zijn om CuBTC te synthetiseren want de solventen zijn erg belangrijk bij MOF-synthese. Een andere mogelijkheid is de omgekeerde methode toe te



Figuur 5.7: Resultaten van de katalytische test, er is geen conversie waar te nemen in het substraat (2-pentenol) en het peroxide. Aangezien we de conversie van de twee reactanten bekijken is er weinig kans dat de metingen vervalst worden door een productpiek die samenvalt met een van de reactanten. Na 200 minuten werd de temperatuur van de reactie verhoogd tot 0°C , ook dit leverde geen conversie op. Als inwendige standaard wordt 1,3,5-trichloorbenzeen gebruikt.

passen en het complex te synthetiseren in de poriën in plaats van de MOF rond het complex te bouwen. Het probleem hierbij is dan wel dat de vensters van de kooien groot genoeg moeten zijn om het tartraat en het titanium-isopropanol door te laten en bij CuBTC is dit niet het geval, er moet dus naar een andere gaststructuur gezocht worden.

Het kan ook dat er iets misloopt bij de Soxhlet-extractie, om het laatste solvent uit de MOF te krijgen, de MOF-structuur kan bijvoorbeeld instorten. Als een alternatieve manier om de resterende solventmoleculen uit de structuur te verwijderen zou vacuümdrogen bij een licht verhoogde temperatuur gebruikt kunnen worden. De grote hoeveelheid titanium die we met XRF vinden kan echter geen gevolg zijn van de extractie en we moeten zeker de syntheseprocedure bijstellen, deze theorie kan echter wel het gebrek aan kristalliniteit verklaren.

Hoofdstuk 6

Gepostmodificeerde CMOF

Er werd een computationele methodologie voorgesteld die in staat is de experimentele waarden van de homogene katalysator met een goede nauwkeurigheid te reproduceren (zie hoofdstuk 4). Hiermee kunnen nieuwe katalysatorstructuren onderzocht worden. Ma *et al.* slaagden erin een te MOF maken met chirale BINOL-linkers waar met een postmodificatieproces actief titanium ingebracht kon worden. In dit hoofdstuk wordt onderzocht of deze structuur ook gebruikt kan worden voor de enantioselectieve epoxidatie van allylische alcoholen.

Eerst wordt er een geschikt computationeel model opgesteld om deze structuur te beschrijven. De mechanismen die voorgesteld werden voor het homogeen complex worden ook geanalyseerd voor de CMOF. Nadien worden beide mechanismen vergeleken om de globale selectiviteit te bepalen en kan er een nauwkeurige analyse uitgevoerd worden naar de invloeden op die selectiviteit.

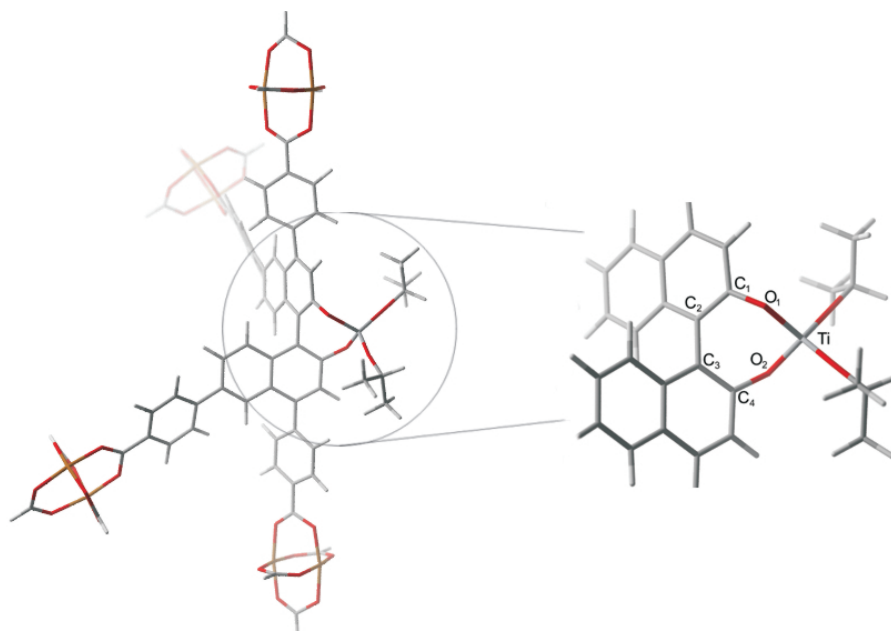
6.1 Keuze van het model

Voor enige berekeningen gestart kunnen worden om uitspraak te doen over de bruikbaarheid van deze katalysator moet een geschikt model voorgesteld worden. In het homogeen geval was dit eenvoudig, het volledige complex was nog voldoende klein om op een aanvaardbare tijd te kunnen optimaliseren. In dit systeem moet een stuk uit de MOF geïsoleerd worden dat als model zal dienen. Gezien de kooien van de CMOF groot zijn (zie Figuur 1.5), zullen naburige linkers niet veel invloed hebben op de reactie, er kan dus één enkele linker afgezonderd worden als model.

Om de oriëntatie van de structuur vast te leggen wordt één enkele linker met de metaal-bouwblokken uit de structuur, met R-binol linkers, geknipt en gesatureerd met waterstoffen. We optimaliseren deze structuur met de saturerende waterstoffen vastgezet om zo het starre effect van het rooster te simuleren. Dit gebeurt in twee stappen, eerst wordt de hele structuur behalve de waterstofatomen gefixeerd en gerelaxeerd. Daarna laten we de structuur

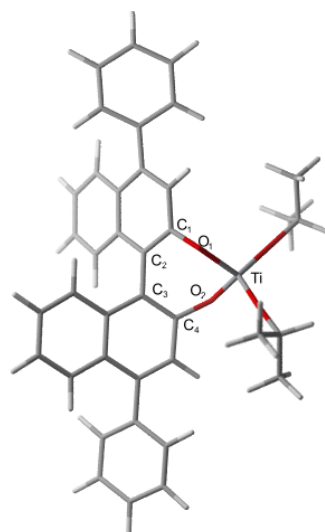
optimaliseren met de waterstofatomen en de koper-*paddlewheels* vastgezet. Hiermee wordt nagebootst dat de structuur van de MOF star is en de linkers in een bepaalde oriëntatie gedwongen worden. De optimalisatie gebeurt met de B3LYP functionaal en een 3-21G basisset. Deze optimalisatie zal geen nauwkeurige energiewaarde geven maar momenteel zijn we enkel geïnteresseerd in de structuur, en daarvoor is de nauwkeurigheid voldoende. Het resultaat is weergegeven in Figuur 6.1.

Bij deze simulaties werden ook de metaalcentra vastgezet omdat het anders erg moeilijk wordt om de hele structuur te optimaliseren. Daarom is het blijkbaar nuttig om ons model nog te verkleinen, de koper-*paddlewheels* zitten relatief ver van het actieve metaalcentrum en de elektronische invloed zal dus beperkt zijn. Deze kunnen dus nog uit het model weggesneden worden, wanneer we de overblijvende structuur optimaliseren zonder iets vast te zetten, blijkt dit een gelijkaardig resultaat op te leveren (Figuur 6.2).



Figuur 6.1: Structuur van een geoptimaliseerd deel van de MOF met de *paddlewheels* aanwezig en vastgezet om de totale kristalstructuur te simuleren.

Na optimalisatie is de structuur waarbij de uiteinden niet vastgezet worden ongeveer dezelfde als degene waarbij alles vrijgelaten wordt (zie Tabel 6.1). We zullen dus kiezen voor de structuur zonder de metaalcentra en zonder enige *constraint* van de linker. Een eerste voordeel hiervan is de rekentijd, dit model is klein genoeg zodat we het geheel met kwantummechanische methoden kunnen uitrekenen zonder gebruik te moeten maken van semi-empirische methoden of krachtvelden. Hierdoor zullen de berekende energieën erg nauwkeurig zijn.

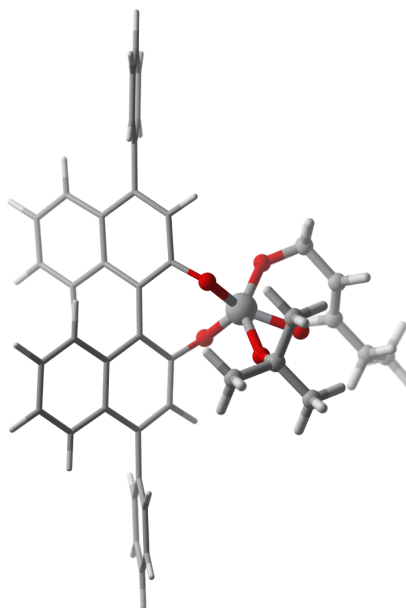


Figuur 6.2: Structuur geoptimaliseerd op een B3LYP/3-21G zonder *paddlewheels* of *constraints* aan de uiteinden van de structuur.

Hoewel het voorgestelde model al redelijk klein is, moet toch een meerlagentechniek toegepast worden om een aanvaardbare rekentijd te bekomen. De reactanten beschrijven we op een hoog niveau: B3LYP/6-31+G(d). De rest van de structuur is vooral belangrijk om sterische effecten in rekening te kunnen brengen en kan dus op een lager niveau beschreven worden, hiervoor werd een B3LYP/3-21G-niveau gekozen. Als grens van het systeem zijn de zuurstof-koolstof bindingen van de hydroxylgroepen een goede keuze. Deze binding is vrij polair en de grens van het hoge niveau daar kiezen zal een fout induceren. Het alternatief is echter om de scheiding in de aromatische ring te leggen wat een nog grotere fout met zich mee zou brengen, daarom worden de niveaus onderverdeeld zoals aangegeven in Figuur 6.3. Het katalytisch actieve titaniumcentrum beschrijven we met een pseudopotential (LANL2DZ-ECP [41]).

Tabel 6.1: Geometrieverschil tussen de verschillende modellen om de MOF te beschrijven. Het verschil tussen het expliciet in rekening brengen van de *paddlewheels* met gefixeerde uiteinden en de volledig vrije structuur is klein. Resultaten met een B3LYP/3-21G-methode.

| | met <i>paddlewheels</i> | zonder <i>paddlewheels</i> |
|---|-------------------------|----------------------------|
| Ti – O ₁ | 0.183 nm | 0.182 nm |
| Ti – O ₂ | 0.183 nm | 0.182 nm |
| O ₁ – Ti – O ₂ | 103.03° | 103.4° |
| C ₁ – C ₂ – C ₃ – C ₄ | –61.1° | –56,5° |



Figuur 6.3: Onderverdeling in de verschillende ONIOM-lagen (bollen zijn het hoge niveau), het titaniumcentrum wordt met een pseudopotentiaal beschreven.

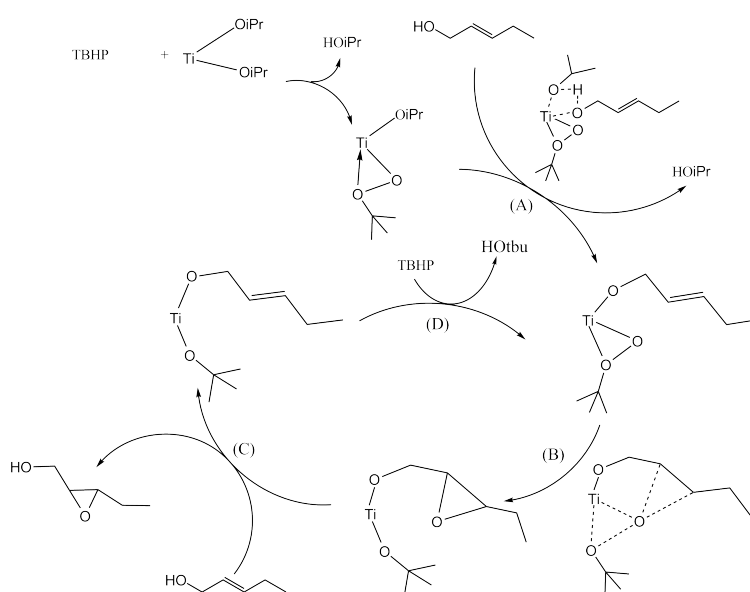
Rekening houdend met de problemen bij het homogeen complex (paragraaf 4.3.5) wordt achteraf een *energy refinement* uitgevoerd met een 6-311+G(2df,2p) basisset. Dit zal ook hier een goede beschrijving geven van de polarisatie door de p, d en f bijdragen. Ook de invloed van Grimme-correcties op het resultaat wordt onderzocht. Aangezien dit bij het homogeen complex vreemde effecten had, zou dit nu ook tot een abnormaal resultaat kunnen leiden en verkeerde conclusies opleveren.

6.2 Nevenreacties met TBHP op *CuBTC*

Net als bij de *ship-in-a-bottle* aanpak is er hier een ander transitiemetaal aanwezig, namelijk het koper in de metaalbouwblokken. Dit kan tot homolytische splitsing van het peroxide leiden. Uit hetzelfde experiment dat hiervoor beschreven werd (zie paragraaf 5.2), blijkt dat bij de lagere temperaturen waarbij deze reactie doorgaat de radicalaire nevenreacties geen probleem zijn. De resultaten voor *CuBTC* kunnen immers geëxtrapoleerd worden naar de CMOFs met binollinkers, omdat de metaalcentra en hun omgeving gelijkaardig is.

6.3 Unimoleculair mechanisme

Net zoals bij het homogeen complex zullen hier ook twee afzonderlijke reactiemechanismen onderzocht worden: een unimoleculair en een bimoleculair. Bij het titaniumtartraat complex (zie Hoofdstuk 4) werd gevonden dat het unimoleculair reactiemechanisme stabiel was omdat de omgeving van de katalysator het bimoleculair mechanisme sterk hinderde. Het unimoleculair mechanisme gebeurt in twee stappen. Eerst is er een uitwisselingsstap waarbij een inhibitoralcohol, gebonden op titanium, uitgewisseld wordt met een allylisch alcohol. De tweede stap is de effectieve epoxidatie waar de dubbele binding nadert naar het peroxide en het zuurstofatoom uitgewisseld wordt.



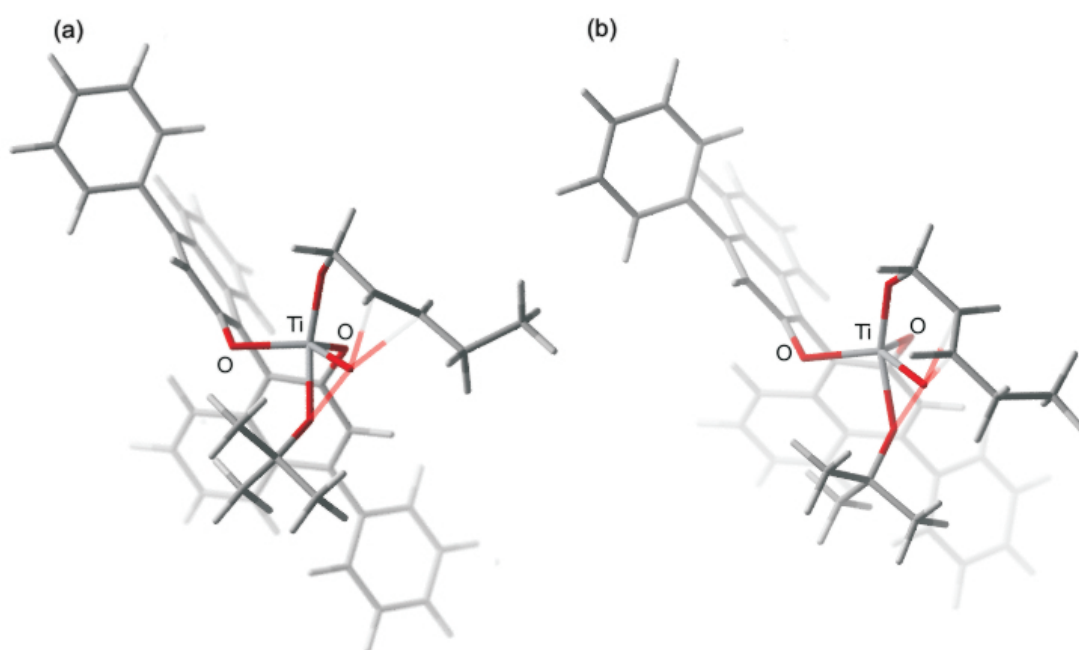
Figuur 6.4: Katalytische cyclus van het unimoleculair mechanisme. Hierbij werden enkele aannames ingevoerd, het gevormde epoxide wordt vervangen door een nieuw reactant en de *tert*-butanolgroep door een nieuw TBHP. Hiernaast zijn er ook andere uitwisselingen mogelijk die niet beschouwd worden.

6.3.1 Oriëntatie van de reactanten

De omgeving van de katalysator is volledig verschillend vergeleken met het homogeen titaniumtartraatcomplex. Er is veel meer open ruimte, maar toch is er slechts één mogelijke oriëntatie van het TBHP zoals te zien is op Figuur 6.5. De manier waarop de zuurstoffen van het peroxide gebonden en gecoördineerd zijn, is de enige oriëntatie waarop ze niet sterisch gehinderd zijn. Andere mogelijkheden worden geblokkeerd door de hydroxylgroepen van het binol die veel plaats innemen, de O-Ti-O hoek (aangeduid op Figuur 6.5) is namelijk 110° in plaats van 90° . Ook de *tert*-butyl groep kan niet anders georiënteerd zijn omdat de andere kant afgeschermd wordt door het naderende allylische alcohol.

6.3.2 Epoxidatie

Rekening houdend met de structuur van de reactanten zijn er twee mogelijke transitietoestanden, een spiro-georiënteerde en een planaire structuur die beide symmetrisch zijn in de vormende ring (zie Figuur 6.15). De spiro-structuur is duidelijk stabielere en geeft aanleiding tot een enantiomere overmaat van 60.86% naar het (2R,3R)-epoxide met van der Waals correcties. De effecten van de gebruikte methode zijn dus gelijkaardig aan de resultaten voor het homogeen complex (zie paragraaf 4.5.3). Er kan dus opnieuw geconcludeerd worden dat de waarden zonder Grimme-correcties nauwkeuriger zullen zijn, wat een enantiomere overmaat van 90.92% oplevert. Net als hiervoor zullen er ook M06-2X energieberekeningen uitgevoerd worden om betere resultaten te verkrijgen (zie paragraaf 6.7).



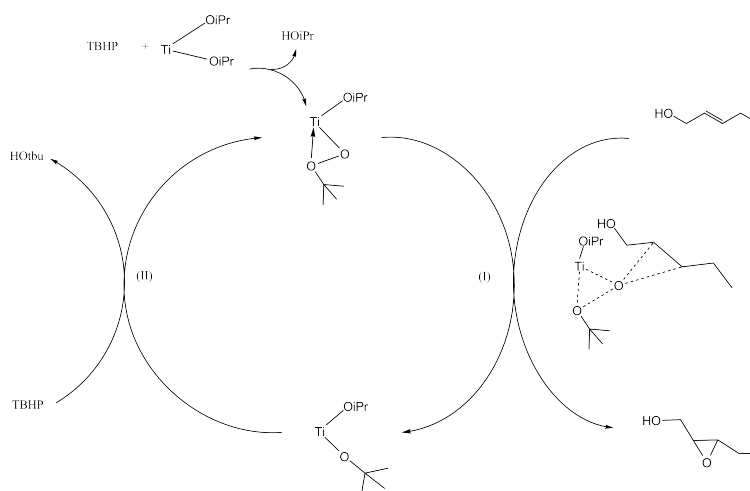
Figuur 6.5: Verschillende mogelijke transitietoestanden voor de unimoleculaire reactie. Ondanks de open structuur vergeleken met het homogeen complex wordt het aantal mogelijke oriëntaties toch sterk beperkt door de vrije bindingsplaatsen op het titanium.

Tabel 6.2: Selectiviteiten volgens het unimoleculair mechanisme (bij 250 K). Resultaten met de B3LYP/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

| Zonder Van der Waals correctie | | |
|--------------------------------|---------------|--------------------------------|
| | selectiviteit | structuur |
| (a) | 95.59% | (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol |
| (b) | 4.41% | (2S,3S)-3-ethyloxiraanmethanol |
| Met Van der Waals correctie | | |
| | selectiviteit | structuur |
| (a) | 80.96% | (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol |
| (b) | 19.04% | (2S,3S)-3-ethyloxiraanmethanol |

6.4 Bimoleculair reactiepad

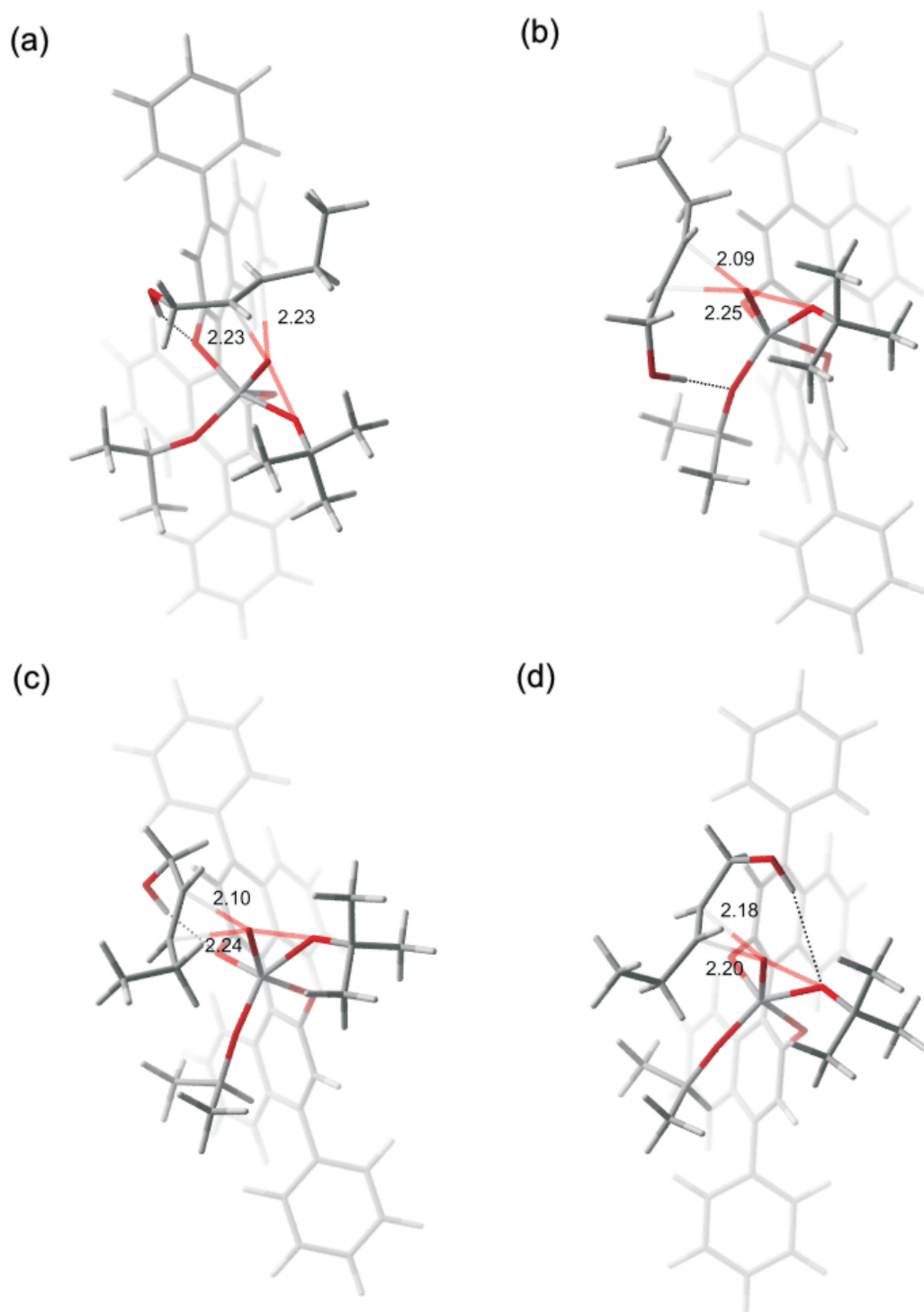
Analoog aan het homogeen complex is er hier een tweede reactiemechanisme mogelijk, namelijk de reactie zonder een koppeling van allylisch alcohol aan titanium. Bij deze heterogene katalysator zal dit reactiepad minder gehinderd worden, want de katalysator heeft een meer open structuur vergeleken met het titaniumtartraatcomplex. Om de verschillende oriëntaties van de transitietoestand te vinden kan dezelfde methode gebruikt worden als in paragraaf 4.4.1. Bij de transitietoestandsstructuur van de epoxidatie van etheen worden de karakteristieke groepen van het beschouwde allylisch alcohol op de verschillende mogelijke plaatsen ingevoerd. Deze structuren worden dan opnieuw geoptimaliseerd en vergeleken.

**Figuur 6.6:** Schema van het bimoleculair reactiemechanisme, hierbij vindt er geen verbinding tussen het allylisch alcohol en het titanium plaats.

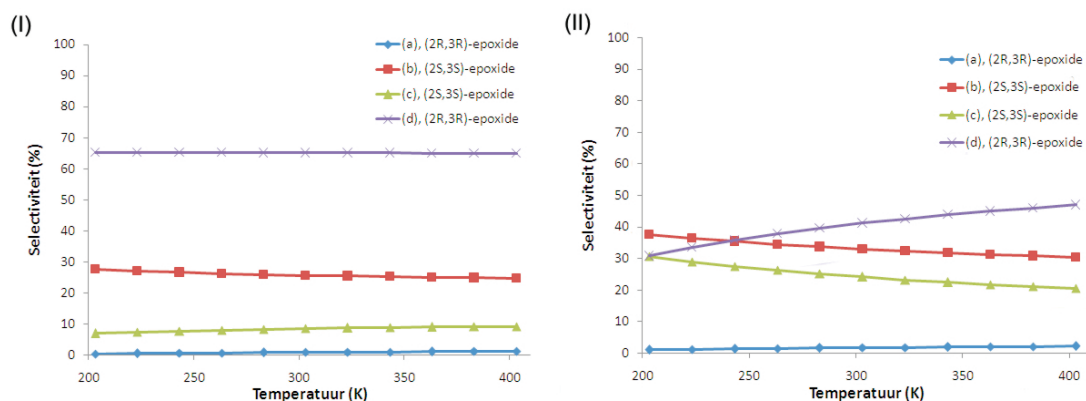
6.4.1 Epoxidatie

De transitietoestanden worden gestabiliseerd door waterstofbruggen, verder verandert de oriëntatie van de *tert*-butylgroep vergeleken met het unimoleculair mechanisme. Dit laatste is een gevolg van de open structuur van de katalysator, er is meer vrijheid in de oriëntatie van het TBHP vergeleken met het homogeen complex en het unimoleculair mechanisme. De oriëntatie van het naderende alcohol ligt immers niet meer vast omdat het niet op het titanium gebonden is. Daardoor kan de *tert*-butylgroep vrij draaien. Alle transitietoestanden zijn overwegend spiro-georiënteerd (zie Figuur 6.7), ook hier is een symmetrische transitietoestand iets stabiel (structuur (d)). De voorkeur voor een bepaalde transitietoestand is hier echter duidelijk minder dan bij het unimoleculair reactiemechanisme en het bimoleculair mechanisme bij het homogene complex. De andere symmetrische transitietoestand (structuur (a)) heeft een aantal ongunstige, sterische interacties met de rest van de structuur en wordt dus minder bevoordeeld.

Net als bij het unimoleculaire reactiemechanisme (zie paragraaf 6.3.2) zijn de resultaten sterk afhankelijk van de gebruikte methode. Zonder de van der Waals correctie is het bimoleculair mechanisme selectief naar het (2R,3R)-epoxide. De selectiviteit is wel beduidend lager dan bij het unimoleculair mechanisme. Bij het model met correcties verandert de selectiviteit in het bimoleculair mechanisme, het (2S,3S)-epoxide wordt dan voor ongeveer 60% gevormd.



Figuur 6.7: Verschillende mogelijke transitietoestanden van het bimoleculair mechanisme. De structuren worden gestabiliseerd met waterstofbruggen; (a) en (d) leiden tot het (2R,3R)-epoxide (b) en (c) tot het (2S,3S)-epoxide.



Figuur 6.8: Selectiviteit naar de verschillende producten met de doorlopen transitietoestand, (I) zonder Grimme-correcties (II) met Grimme-correcties. Resultaten met een B3LYP/6-311+G(2p,2df)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

6.4.2 Conclusie

Wanneer het bimoleculair mechanisme zou overwegen op het unimoleculaire zal de katalysator niet enantioselectief zijn. Wanneer deze reactie echter enkel als nevenreactie zou voorkomen naast het unimoleculaire mechanisme is de katalysator nog steeds minder selectief dan het homogeen complex. Bovendien tonen deze resultaten opnieuw het belang aan van de symmetrie in de transitietoestand.

6.5 Vergelijking verschillende reactiemechanismen

6.5.1 Algemeen

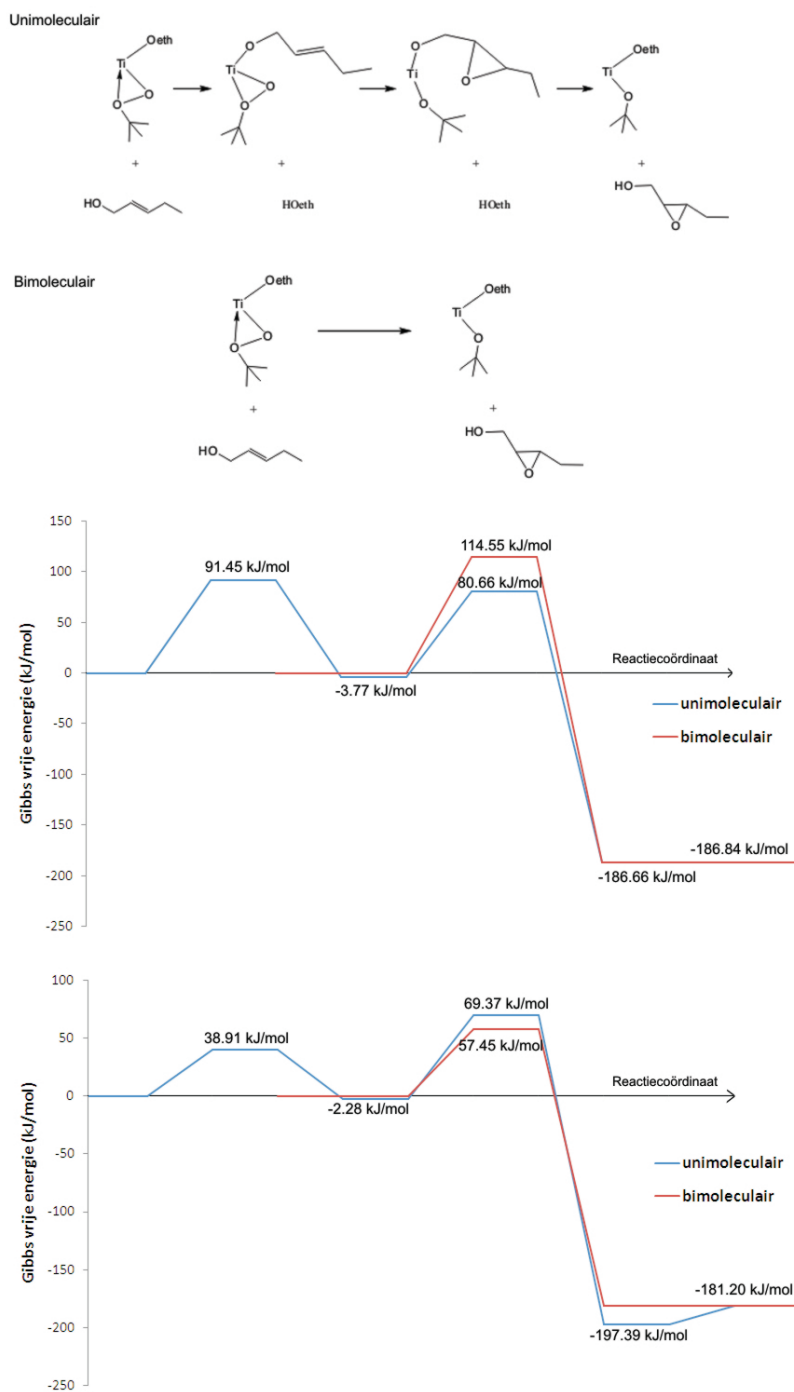
Ten slotte worden beide reactiemechanismen met elkaar vergeleken, hier kan dezelfde methode toegepast worden die voor het homogeen complex gebruikt werd (zie paragraaf 4.5). We vergelijken de Gibbs vrije energie om zo een beeld te krijgen over het meest bevoordeelde reactiemechanisme en de totale selectiviteit van de katalysator in deze reactie. De resultaten worden enkel weergegeven met de verder geoptimaliseerde energie op een hoger niveau. Daarnaast wordt er extra aandacht besteed aan de invloed van Grimme-correcties omdat die een grote invloed hebben op de resultaten.

6.5.2 Energiediagramma

Eerst wordt de stabielste transitietoestand van het unimoleculaire pad met de stabielste bimoleculaire transitietoestand vergeleken. Hierbij wordt uitgegaan van het systeem met 2-propanol als inhibitoralcohol, wanneer de reactie verder doorgaat zal de invloed van het *tert*-

butanol als inhibitor echter belangrijker worden, aangezien er meer peroxide wegreacteert. Er kan echter aangetoond worden dat dit weinig invloed heeft op de bekomen resultaten. Uit het energiediagramma blijkt dat zonder correcties het unimoleculair mechanisme preferentieel zal doorgaan. Zoals we reeds aanhaalden is het model voor de uitwisselingsstap waarschijnlijk verkeerd. De energiebarrière is hoger dan de barrière voor de reactie zelf (Figuur 6.9), terwijl de uitwisseling van alcoholen op titanium in de realiteit snel verloopt [19, 61]. De uitwisselingsstap wordt hier dus enkel ter illustratie weergegeven maar de waarde is niet representatief voor de realiteit.

Het de unimoleculaire transitietoestand is dus meer dan 30 kJ/mol stabielere dan de bimoleculaire. Blijkbaar zal hier, net als bij het homogeen complex, de reactie doorgaan volgens een unimoleculair mechanisme. Met Grimme-correcties verandert het beeld volledig (Figuur 6.9). We vergelijken opnieuw de stabielste transitietoestanden van elk mechanisme, het bimoleculaire is dan 12 kJ/mol stabielere dan het unimoleculaire. De katalysator zal dan niet selectief zijn.



Figuur 6.9: Energiediagramma van de verschillende reactiemechanismen zonder Grimme-correcties (boven) met Grimme-correcties (onder). Afhankelijk van de de correcties is het unimoleculair of het bimoleculair mechanisme stabiel. Resultaten met een B3LYP/6-311+G(2p,2df)//ONCOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

6.5.3 Globale selectiviteit

Uiteindelijk moet de globale selectiviteit van de katalysator bepaald worden, hier kan dezelfde strategie toegepast worden als bij het homogeen complex (zie paragraaf 4.5.3). Als er aangenomen wordt dat de uitwisselingsstap laag geactiveerd is, geldt het Curtin-Hammett principe. De selectiviteiten worden dan berekend met de methode zoals voorgesteld in paragraaf 2.3. We zien dat ook hier de resultaten sterk variëren afhankelijk van de correcties die we invoeren. Als de Grimme-correcties inderdaad een vertekend beeld geven blijkt deze katalysator een gelijkaardige selectiviteit op te leveren als het homogeen titaniumtartraat complex. Indien de correcties inderdaad de juiste resultaten geven zal de katalysator niet selectief zijn. Het bimoleculair mechanisme zal vooral doorgaan en dat leidt niet tot een bruikbare, enantioselectieve epoxidevorming.

Tabel 6.3: Selectiviteit naar de verschillende producten (bij 250 K) en volgens welk mechanisme de reactie verloopt, zie Figuren 6.7 en 6.5 voor de verschillende transitietoestanden. Resultaten met een B3LYP/6-311+G(2p,2df)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

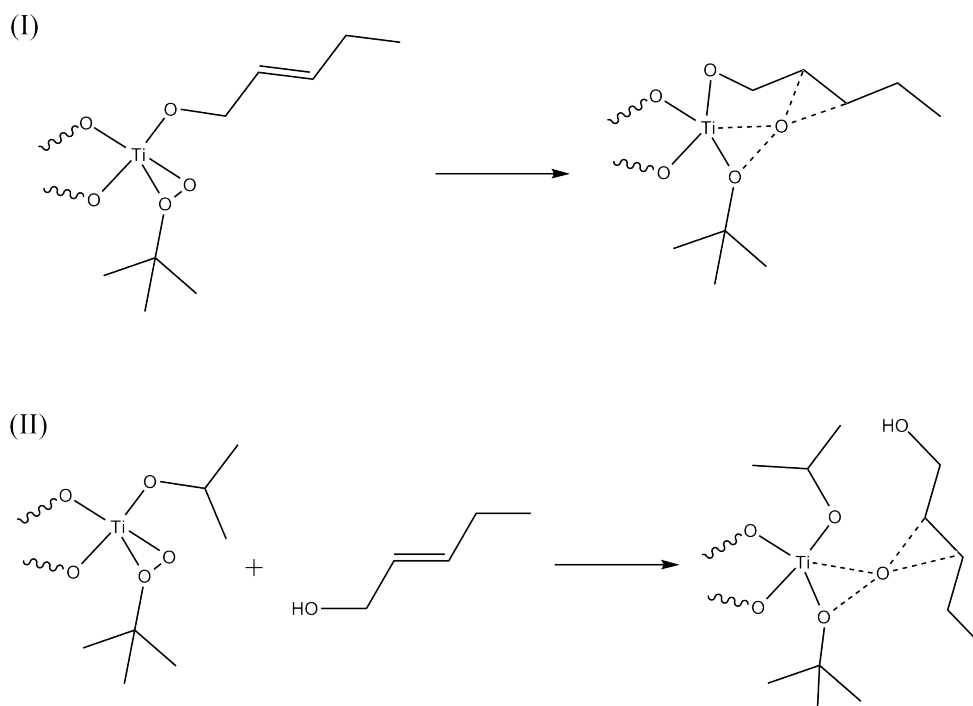
| | Zonder Grimme-correcties | | | | | |
|-----------------------|--------------------------------|--------|--------|--------------------------------|--------|--------|
| | (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethyloxiraanmethanol | | |
| | uni-(a) | bi-(a) | bi-(d) | uni-(b) | bi-(b) | bi-(c) |
| selectiviteit | 95.59% | <0.01% | <0.01% | 4.41% | <0.01% | <0.01% |
| globale selectiviteit | 95.59% | | | 4.41% | | |
| | Met Grimme-correcties | | | | | |
| | (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethyloxiraanmethanol | | |
| | uni-(a) | bi-(a) | bi-(d) | uni-(b) | bi-(b) | bi-(c) |
| selectiviteit | 0.09% | 1.03% | 36.56% | 0.02% | 35.16% | 27.14% |
| globale selectiviteit | 37.68% | | | 62.32% | | |

6.6 Thermochemische analyse

Net als bij de studie van de homogene katalysator worden de enthalpie- en entropiebijdragen afzonderlijk onderzocht. Dit kan meer inzicht geven waardoor de selectiviteit en verloop van de reactie juist bepaald wordt. Daarnaast wordt de invloed van de van der Waals correcties afzonderlijk beschouwd, aangezien het al dan niet in rekening brengen van deze correcties de conclusie sterk beïnvloedt.

6.6.1 Energie- en entropiebijdragen.

Ook hier worden verschillende reactanten voor de twee reactiepaden in rekening gebracht, met het alcohol op het titanium gebonden voor het unimoleculair en het substraat en de katalysator afzonderlijk (zonder interacties) bij het bimoleculair reactiemechanisme. Door deze verschillende uitgangsposities kunnen beide paden echter niet met elkaar vergeleken worden; enkel kwalitatieve conclusies zijn mogelijk.



Figuur 6.10: Uitwisselingen waarvan we de enthalpie en entropie beschouwen.

Tabel 6.4: Vergelijking van het enthalpieverschil en het entropieverschil voor de mogelijke transitietoestanden (bij 250 K), voor de naamgeving zie paragraaf 6.3 en 6.4. Resultaten met de B3LYP/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

| | ΔH^\ddagger (kJ/mol) | ΔS^\ddagger (kJmol ⁻¹ K ⁻¹) | $T\Delta S^\ddagger$ (kJ/mol) |
|----------------|------------------------------|--|-------------------------------|
| model (I)-(a) | 71.70 | -50.29 | -12.73 |
| model (I)-(b) | 76.78 | -55.55 | -14.06 |
| model (II)-(1) | 67.93 | -223.71 | -56.63 |
| model (II)-(2) | 63.24 | -210.33 | -53.24 |
| model (II)-(3) | 64.52 | -214.86 | -54.39 |
| model (II)-(4) | 63.32 | -201.42 | -50.99 |

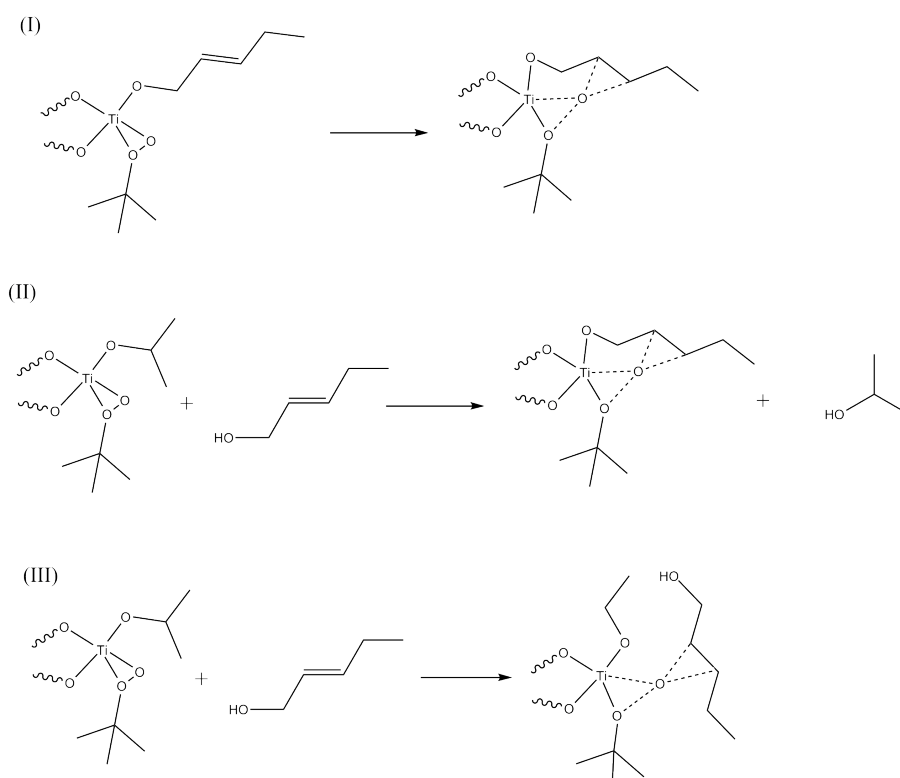
De reactie-enthalpieën liggen zowel bij het unimoleculaire als bij het bimoleculaire reactiepad dicht bij elkaar. De selectiviteit zal dus zeker mee bepaald worden door de entropieverschillen. Bij het unimoleculaire systeem is de transitietoestand met het gunstigste enthalpieverschil ook degene met het kleinste entropieverlies. De selectiviteit zal daar niet veranderen met stijgende temperaturen. Bij het bimoleculaire mechanisme hebben de enthalpie en entropie wel tegen-gestelde effecten en zal de temperatuur dus een sterke invloed hebben op de selectiviteit. Die invloed is inderdaad zichtbaar op Figuur 6.8 waar de selectiviteit beduidend varieert tussen 200 K en 400 K. Onderling blijkt het verschil in entropieverandering tussen de verschillende paden groot. Bij een bimoleculaire reactie is er een groot entropieverschil tussen reactanten en transitietoestand aangezien er veel vrijheidsgraden verloren gaan door de specifieke manier waarop het reactant moet naderen. Bij een unimoleculaire reactie is dit veel minder het geval.

6.6.2 Van der Waals bijdragen

De nauwkeurigheid van de van der Waals correcties zijn blijkbaar cruciaal in dit systeem (zie paragraaf 6.5.3). Het is dus belangrijk de invloed van deze correctie op de verschillende paden (model I en III) van naderbij te bekijken. Er is waarschijnlijk een kleinere stabilisatie bij het unimoleculaire systeem omdat er al dispersie-interacties bij het reactant aanwezig zijn, terwijl dit bij het bimoleculaire systeem niet het geval is. Daarom wordt een nieuw model ingevoerd (model II), namelijk de stabilisatie tussen de niet-gekoppelde reactanten en de unimoleculaire transitietoestand (zie Figuur 6.11). Dit is een niet-fysische stap in de reactie omdat de uitwisseling hier verwaarloosd wordt, dit is enkel nuttig om een beeld te krijgen van de invloed van de Grimme-correcties.

Tabel 6.5: Van der Waals stabilisaties voor de verschillende modellen. Het is opvallend dat het bimoleculair mechanisme beduidend meer gestabiliseerd wordt door de Grimme-correcties.

| | $\Delta E_{\text{vdw}}^{\ddagger}$ |
|-----------------|------------------------------------|
| model (I)-(a) | -12.77 kJ/mol |
| model (I)-(b) | -16.16 kJ/mol |
| model (II)-(a) | -11.28 kJ/mol |
| model (II)-(b) | -14.67 kJ/mol |
| model (III)-(a) | -60.20 kJ/mol |
| model (III)-(b) | -58.90 kJ/mol |
| model (III)-(c) | -60.90 kJ/mol |
| model (III)-(d) | -57.11 kJ/mol |



Figuur 6.11: Systemen waarvan we de van der Waals stabilisatie apart zullen beschouwen.

Er is bijna geen verschil in van der Waals stabilisatie tussen de twee modellen voor het unimoleculaire mechanisme. Er zullen dus geen dispersie-interacties zijn bij het alcohol dat gekoppeld is aan het titanium. Dat is te wijten aan de open structuur van de katalysator, door de grote ruimte zullen er weinig extra interacties aanwezig zijn. Bij de transitietoestand zijn er wel interacties omdat verschillende delen van het systeem elkaar naderen.

Een opvallend resultaat is wel het grote verschil in stabilisatie door de Grimme-correcties tussen de unimoleculaire en bimoleculaire transitietoestanden. We verwachten inderdaad dat er bij de bimoleculaire structuur meer dispersie-interacties aanwezig zijn aangezien er een extra alkoxy-groep op de katalysator aanwezig is die kan interageren met het substraat. De stabilisatie van 60 kJ/mol is echter verschillende keren groter dan de dispersiestabilisatie voor een $\pi - \pi$ -stapeling bij benzeen, wat onwaarschijnlijk groot is. Bovendien zorgt deze stabilisatie ervoor dat de enthalpiebarrières bijna volledig verdwijnen wat ook erg onrealistisch is. Waarschijnlijk geven de Grimme-correcties in dit systeem dus een overschatting en het resultaat zonder correcties zal dichterbij de realiteit liggen.

6.7 Energieberekeningen met M06-2X

Door gebruik te maken van de M06-2X functionaal [59], die voor dispersie-interacties geparameteriseerd is, werden goede resultaten bekomen voor het homogeen complex (zie paragraaf 4.7). Daarom wordt hier dezelfde methode toegepast op het heterogeen systeem. In plaats van energieberekeningen uit te voeren op het B3LYP/6-311+G(2p,2df)-niveau wordt nu M06-2X/6-311+G(2p,2df) als *energy refinement* gebruikt. Hiermee kan de invloed van langdrachtsinteracties op de selectiviteit in rekening gebracht worden. We passen deze methode toe op het systeem met 2-penten-1-ol als substraat.

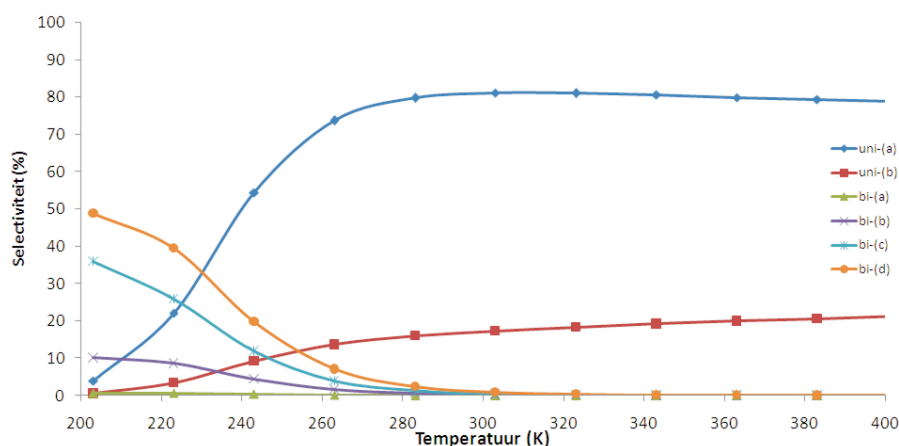
6.7.1 Resultaten

De berekende selectiviteiten worden weergegeven in Tabel 6.6. Er is een opvallend verschil met de vorige resultaten, zowel het unimoleculair als het bimoleculair mechanisme spelen hier een rol hoewel het unimoleculaire mechanisme vooral doorweegt. De globale selectiviteit naar een bepaald epoxide ligt in de buurt van 78% wat een enantiomere overmaat levert van 56%. Dit is beduidend lager dan de resultaten voor de homogene katalysator.

Tabel 6.6: De ingevoerde M06-energieberekeningen geven een ander, beeld voor de selectiviteit vergeleken met de energieberekeningen en grimme-correcties die we hiervoor ingevoerd hadden. Zowel het unimoleculaire als het bimoleculaire mechanisme hebben een significante bijdrage aan het resultaat (resultaten bij 250 K). Resultaten met de M062X/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

| | Zonder Grimme-correcties | | | | | |
|-----------------------|--------------------------------|--------|--------|--------------------------------|--------|--------|
| | (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethyloxiraanmethanol | | |
| | uni-(a) | bi-(a) | bi-(d) | uni-(b) | bi-(b) | bi-(c) |
| selectiviteit | 95.59% | <0.01% | <0.01% | 4.41% | <0.01% | <0.01% |
| globale selectiviteit | 95.59% | | | 4.41% | | |
| | Met Grimme-correcties | | | | | |
| | (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethyloxiraanmethanol | | |
| | uni-(a) | bi-(a) | bi-(d) | uni-(b) | bi-(b) | bi-(c) |
| selectiviteit | 0.09% | 1.03% | 36.56% | 0.02% | 35.16% | 27.14% |
| globale selectiviteit | 37.68% | | | 62.32% | | |
| | M06-2X-energieberekeningen | | | | | |
| | (2R,3R)-3-ethyloxiraanmethanol | | | (2S,3S)-3-ethyloxiraanmethanol | | |
| | uni-(a) | bi-(a) | bi-(d) | uni-(b) | bi-(b) | bi-(c) |
| selectiviteit | 63.03% | 0.26% | 14.18% | 11.07% | 3.24% | 8.22% |
| globale selectiviteit | 77.47% | | | 22.53% | | |

Daarnaast bestuderen we ook het verloop van de selectiviteiten in functie van de temperatuur (zie Figuur 6.12). Hier is duidelijk het effect van de entropie te zien. Het bimoleculaire mechanisme, dat met een sterke afname van de entropie in de transitietoestand gepaard gaat, gaat veel minder door bij hogere temperaturen. Hierdoor neemt de selectiviteit toe tot ze stabiliseert rond 80% rond 300 K, dit geeft een enantiomere overmaat van 60% wat nog steeds veel lager is dan het homogeen titaniumtartraat complex. Praktisch is het waarschijnlijk onmogelijk om de reactie bij deze temperatuur uit te voeren omdat het gevormde epoxide te snel kan wegreageren.



Figuur 6.12: Selectiviteit via de verschillende transitietoestanden in functie van de temperatuur, het is duidelijk dat de bekomen selectiviteit een gevolg is van entropische effecten. Resultaten met een B3LYP/6-311+G(2p,2df)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

6.7.2 Invloed op de energie

Uit de vorige resultaten (zie paragraaf 6.6.2) bleek dat Grimme-correcties een sterke overschatting geven van de stabilisatie bij het bimoleculaire systeem. Om een inschatting te maken van de stabilisatie met de M06-2X functionaal worden de enthalpieverschillen met een referentiestructuur opgelijst.

$$\delta\Delta H_i^\ddagger = \Delta H_{\text{ref}}^\ddagger - \Delta H_i^\ddagger$$

Blijkbaar worden de bimoleculaire transitietoestanden heel sterk gestabiliseerd door de correcties. De resultaten met de dispersie-gecorrigeerde functionaal liggen in dezelfde lijn van de Grimme-correcties, de stabilisaties (verschillen tussen B3LYP-D en M06-2X $\delta\Delta H_i^\ddagger$) zijn echter ongeveer 20 kJ/mol kleiner en dus realistischer.

Tabel 6.7: Enthalpieverschil tegenover structuur uni-(c) als referentie (bij 250 K). De Resultaten met de M06-berekeningen liggen in dezelfde lijn als de Grimme-correcties, de stabilisatiebijdrage is wel iets kleiner. Resultaten met de M062X/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d)//B3LYP/3-21G)-methode.

| | $\Delta H_{\text{B3LYP}}^{\ddagger}$ (kJ/mol) | $\Delta H_{\text{B3LYP-D3}}^{\ddagger}$ (kJ/mol) | $\Delta H_{\text{M06-2X}}^{\ddagger}$ (kJ/mol) | $\delta\Delta H_{\text{B3LYP}}^{\ddagger}$ (kJ/mol) | $\delta\Delta H_{\text{B3LYP-D3}}^{\ddagger}$ (kJ/mol) | $\delta\Delta H_{\text{M06-2X}}^{\ddagger}$ (kJ/mol) |
|---------|--|---|---|--|---|---|
| uni-(a) | 71.70 | 58.93 | 101.49 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| uni-(b) | 76.78 | 60.62 | 103.79 | 5.08 | 1.69 | 2.30 |
| bi-(1) | 67.93 | 7.73 | 66.71 | -3.77 | -51.19 | -34.78 |
| bi-(2) | 63.24 | 4.35 | 64.79 | -8.46 | -54.58 | -36.70 |
| bi-(3) | 64.65 | 3.75 | 61.71 | -7.05 | -55.18 | -38.77 |
| bi-(4) | 63.64 | 6.49 | 63.94 | -8.11 | -52.44 | -37.55 |

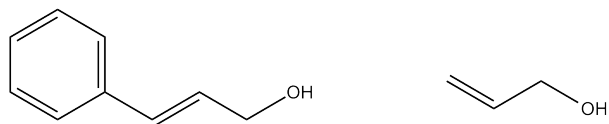
6.7.3 Besluit

Deze methode gaf bij het homogene complex goede resultaten (zie paragraaf 4.7). Bovendien zijn de resultaten voor stabilisaties intuïtief meer aanvaardbaar dan de resultaten met Grimme-correcties (paragraaf 6.7.2). Blijkbaar zijn de energieberekeningen met de M06-2X functionaal ook hier de beste optie om accurate waarden te krijgen voor de selectiviteiten. Het enige afwijkende resultaat is het verschil tussen de verschillende unimoleculaire transitietoestanden. Het energieverval is wel iets groter dan bij de Grimme-correcties, maar nog steeds relatief klein rekening houdend met het feit dat het gaat om het onderscheid tussen een spiro en een planaire structuur. Beide transitietoestanden zijn wel symmetrisch in de vormende epoxide-ring (zie paragraaf 6.9.2), maar toch verwachten we een groter verschil. De M06-2X functionaal geeft dus een beter resultaat voor het bimoleculaire mechanisme, maar er is misschien een afwijking bij de unimoleculaire transitietoestanden. De resultaten zijn echter duidelijk aanvaardbaarder dan andere correcties.

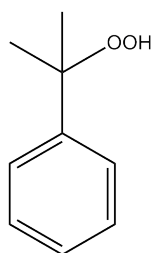
6.8 Andere substraten

Het 2-penten-1-ol dat we tot nu toe als testreagens beschouwd hebben leidt tot een enantioselectieve vorming van een epoxide. Dit substraat is een goed voorbeeld van een lineair allylisch alcohol. Voor deze structuren zal de heterogene katalysator toch een zekere selectiviteit opleveren. Om te onderzoeken of dit ook voor andere, niet lineaire, allylische alcoholen het geval is, wordt het gedrag van cinnamylalcohol bij deze katalysator gesimuleerd. Daarnaast wordt ook de selectiviteit voor de 2-propen-1-ol epoxidatie bestudeerd. Met het homogeen complex verloopt deze reactie met een lagere selectiviteit in vergelijking met grotere alcoholen [56]. Meestal is het noodzakelijk om grotere peroxiden zoals cumeen-hydroperoxide (zie Figuur

6.14) te gebruiken. Hier wordt getest of dit in het heterogene systeem dat hier voorgesteld wordt ook het geval is.



Figuur 6.13: Naast het lineair allylisch alcohol beschouwen we nog cinnamylalcohol en 2-propen-1-ol als testreactanten.



Figuur 6.14: Cumeen-hydroperoxide wordt bij het homogene titaniumtartraat complex gebruikt om 2-propen-1-ol enantioselectief te kunnen epoxideren.

6.8.1 Resultaten

In Tabel 6.8 zijn de resultaten voor de beschouwde substraten samengevat. Zonder van der Waals correcties zijn de selectiviteiten voor de fenyl-gesubstitueerde allylische alcoholen kleiner dan de voor de lineaire allylische alcoholen. Dit wordt ook experimenteel gevonden voor de homogene katalysator [19, 56]. De heterogene katalysator zou echter slechts een enantiomere overmaat van ongeveer 80 % opleveren, terwijl het homogene titaniumtartraat nog een overmaat van meer dan 90% oplevert. Deze observatie ligt in de lijn van de resultaten voor lineaire alcoholen, de berekende selectiviteiten in de MOF zijn lager dan de experimentele (en berekende) voor het homogene complex. Bij de lineaire substraten is dit verschil maar 3% terwijl de fenyl-gesubstitueerde het 10-15% bedraagt.

Tabel 6.8: Selectiviteiten voor de verschillende substraten bij de heterogene katalysator. Resultaten met de B3LYP/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode. De naamgeving van de mogelijke transitietoestanden is analoog aan paragraaf 6.3 en 6.4, voor alle figuren afzonderlijk zie bijlage B.

| | Zonder Grimme-correcties | | | | | |
|------------------|--------------------------|--------|--------|-----------------|--------|--------|
| | (2R,3R)-epoxide | | | (2S,3S)-epoxide | | |
| | uni-(a) | bi-(a) | bi-(d) | uni-(b) | bi-(b) | bi-(c) |
| 2-penten-1-ol | 95.59% | <0.01% | <0.01% | 4.41% | <0.01% | <0.01% |
| cinnamyl alcohol | 89.96% | <0.01% | <0.01% | 10.04% | <0.01% | <0.01% |
| 2-propen-1-ol | 96.29% | <0.01% | <0.01% | 3.71% | <0.01% | <0.01% |
| | Met Grimme-correcties | | | | | |
| | (2R,3R)-epoxide | | | (2S,3S)-epoxide | | |
| | uni-(a) | bi-(a) | bi-(d) | uni-(b) | bi-(b) | bi-(c) |
| 2-penten-1-ol | 0.09% | 1.03% | 36.56% | 0.02% | 35.16% | 27.14% |
| cinnamyl alcohol | <0.01% | 0.06% | <0.01% | <0.01% | 99.89% | 0.05% |
| 2-propen-1-ol | 0.02% | 0.18% | 68.05% | <0.01% | 27.80% | 3.95% |

De epoxidatie van 2-propen-1-ol geeft wel een opmerkelijk resultaat. Uit de berekeningen volgt dat de heterogene katalysator tot een enantiomere overmaat van 93% leidt, dat is groter dan wat bij de homogene katalysator, zelfs met cumylhydroperoxide, haalbaar is. De lagere selectiviteit naar een specifiek epoxide van propenol wordt echter vaak toegeschreven aan de invloed van ringopeningsreacties die het gewenste epoxide selectief laten wegreageren [56]. Aan die nevenreacties wordt in deze berekeningen geen aandacht besteed, dus het is mogelijk dat de selectiviteit in de realiteit toch lager ligt. Het is dus nodig deze reactie nog verder te onderzoeken om te bepalen of de CMOF hier betere resultaten zou kunnen leveren dan de klassieke homogene katalysator.

Met van der Waals correcties zien we dat ook hier de resultaten volledig veranderen, zowel bij het cinnamylalcohol als bij het propenol. Het bimoleculaire mechanisme wordt opnieuw meer bevoordeeld en elke selectiviteit gaat verloren. Dit is opnieuw te wijten aan de grote stabilisatie van de bimoleculaire transitietoestanden door de Grimme-correcties.

6.8.2 Conclusie

Deze berekeningen tonen aan dat naast lineaire allylische alcoholen ook niet-lineaire substraten selectief geëpoxideerd kunnen worden door de voorgestelde heterogene katalysator. Deze conclusie geldt enkel in de veronderstelling dat de Grimme-correcties het bimoleculaire reactiepad onrealistisch bevoordelen. Als dit niet zo is vertoont de CMOF voor deze substraten

evenmin voldoende selectiviteit als voor het 2-penten-1-ol om praktisch bruikbaar te zijn.

De grote enantioselectiviteit bij de epoxidatie van het propen-1-ol is een veelbelovend resultaat. Hierbij moet zeker de bedenking gemaakt worden dat er nog verder onderzoek nodig is voor we een definitieve uitspraak kunnen doen. Tijdens deze studie werd immers geen rekening gehouden met ring-openingsreacties op het titanium en andere nevenreacties die tijdens de scheidingsstappen kunnen optreden. Deze ongewenste reacties kunnen ook de verklaring zijn voor de lagere experimentele selectiviteit van de homogene katalysator voor deze reactie en daar zal weinig of niets aan verholpen worden door de heterogene katalysator.

6.9 Vergelijking en besluit

6.9.1 Selectiviteiten

Door middel van de methode die de beste resultaten geeft voor het homogeen complex kan dan bepaald worden of een voorgestelde MOF bruikbaar is om deze reactie te katalyseren. Door het vergelijken van de Gibbs vrije energie (Tabel 6.9) wordt het onderscheid tussen de twee katalysatoren al duidelijk. Bij de heterogene katalysator zijn de verschillen in vrije energie voor de mogelijke transitietoestanden kleiner dan bij de homogene katalysator. We verwachten dus een kleinere selectiviteit aangezien er geen toestand is die duidelijk stabiel is. Wanneer de berekende enantiomere overmaat opgelijst wordt, is er inderdaad te zien dat de CMOF wel selectief is, maar dat de bekomen selectiviteit kleiner is dan bij het titaniumtartraat complex. De resultaten zijn opnieuw afhankelijk van de methode, het niet invoeren van correcties is in dit systeem waarschijnlijk niet realistisch. Daarom worden M06-2X *energy refinements* op de geoptimaliseerde structuren hier voorgesteld als de geprefereerde methode om goede resultaten te verkrijgen. Deze methodologie geeft immers de meest aanvaardbare resultaten voor de berekende energiever verschillen (zie paragraaf 6.7.2).

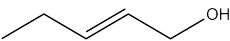
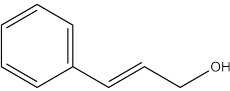
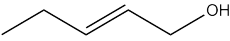
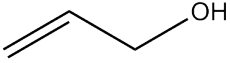
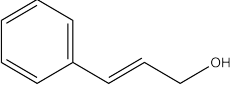
Tabel 6.9: Vergelijking van de Gibbs vrije energie van de verschillende transitietoestanden met een referentiestructuur voor de homogene en heterogene katalysator (bij 250 K). Het is duidelijk dat er een verschil is tussen de twee systemen, de waarden voor de CMOF liggen over het algemeen dicht bij elkaar. Resultaten met de B3LYP/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

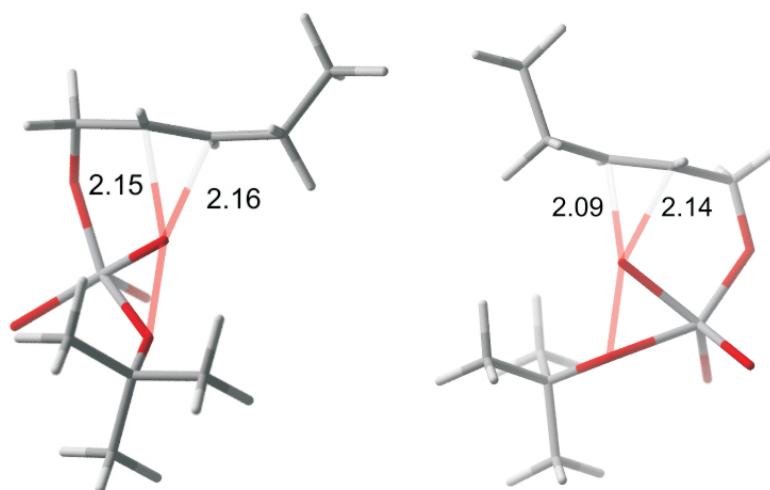
| | Titaniumtartraat complex | | |
|---------|--|--|--|
| | $\delta\Delta G_{\text{B3LYP}}^{\ddagger}$ | $\delta\Delta G_{\text{B3LYP-D}}^{\ddagger}$ | $\delta\Delta G_{\text{M062X}}^{\ddagger}$ |
| uni-(a) | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| uni-(b) | 62.29 | 51.80 | 44.22 |
| uni-(c) | 22.23 | 13.00 | 7.91 |
| uni-(d) | 15.77 | 11.59 | 13.56 |
| bi-(1) | 130.71 | 49.06 | 54.73 |
| bi-(2) | 126.09 | 44.55 | 59.23 |
| bi-(3) | 132.49 | 42.79 | 48.96 |
| bi-(4) | 145.87 | 77.29 | 80.55 |
| | CMOF | | |
| | $\delta\Delta G_{\text{B3LYP}}^{\ddagger}$ | $\delta\Delta G_{\text{B3LYP-D}}^{\ddagger}$ | $\delta\Delta G_{\text{M062X}}^{\ddagger}$ |
| uni-(a) | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| uni-(b) | 6.41 | 3.02 | 3.63 |
| bi-(a) | 43.90 | -5.01 | 12.00 |
| bi-(b) | 35.82 | -11.79 | 6.69 |
| bi-(c) | 38.37 | -11.24 | 4.76 |
| bi-(d) | 33.91 | -11.90 | 3.59 |

6.9.2 Geometrieverschillen

Het is reeds gekend dat enkel door de structuur van verschillende transitietoestanden met elkaar te vergelijken al een goed beeld verkregen wordt welke toestand stabielere zal zijn. Een spiro-georiënteerde transitietoestand is immers stabielere dan een planaire. Bij de studie van de selectiviteit van de homogene katalysator vonden we echter nog een ander effect, namelijk de symmetrie van de vormende epoxide-ring. Wanneer beide zuurstof-koolstof afstanden bij de transitietoestand ongeveer even groot zijn, blijkt de transitietoestand voor het homogeen complex stabielere. Met deze conclusie kunnen we de lagere selectiviteit bij het heterogeen complex verklaren. Er is maar een klein vrij energieverval tussen de verschillende unimoleculaire transitietoestanden en dus een lagere selectiviteit (zie Tabel 6.10). Beide structuren blijken inderdaad quasi-symmetrisch te zijn (Figuur 6.15).

Tabel 6.10: Vergelijking van de selectiviteit voor de verschillende alcoholen tussen de homogene en de heterogene katalysator. Enkel de selectiviteit naar het meest voorkomende epoxide wordt weergegeven. Resultaten met de B3LYP/6-311+G(2df,2p)//ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode.

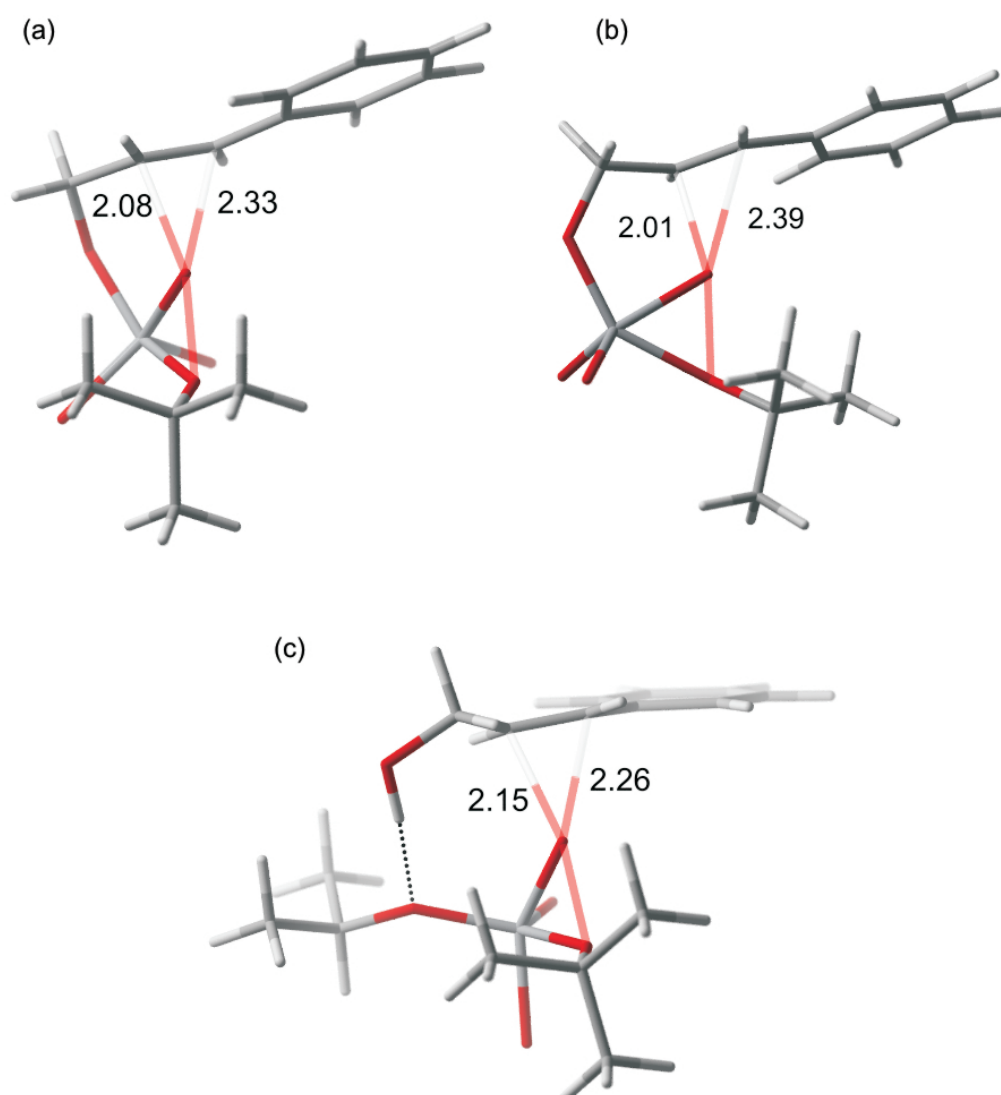
| | Homogeen (Titaniumtartraat) | | | |
|---|-----------------------------|----------------------|---------------|----------------------|
| | Grimme | | M06-2X | |
| | Selectiviteit | Enantiomere overmaat | Selectiviteit | Enantiomere overmaat |
|  | 99.45% | 98.90% | 97.57% | 95.34% |
|  | 99.38% | 98.76% | - | - |
| | Heterogeen (CMOF) | | | |
| | Grimme | | M06-2X | |
| | Selectiviteit | Enantiomere overmaat | Selectiviteit | Enantiomere overmaat |
|  | 62.32% | 24.64% | 77.47% | 55.94% |
|  | 68.25% | 36.5% | - | - |
|  | 99.89% | 99.78% | - | - |



Figuur 6.15: Deel van de structuur van de verschillende unimoleculaire transitietoestanden voor de 2-penten-1-ol epoxidatie (links de stabielste rechts de minst stabiele). Beide transitietoestanden zijn symmetrisch en de selectiviteit is dan ook lager dan bij het homogene complex waar één van de transitietoestanden meer symmetrisch is dan de andere.

Ook bij de andere substraten kan een gelijkaardige conclusie getrokken worden. De unimoleculaire transitietoestanden van de cinnamylalcohol epoxidatie zijn sterk asymmetrisch (meer dan 0.03 nm verschil). De stabiele bimoleculaire transitietoestand is duidelijk meer symmetrisch (zie Figuur 6.16).

Twee geometrische factoren zijn dus belangrijk bij de epoxidatie. Ten eerste is er het spiro-karakter van de transitietoestand, een meer spiro-structuur geeft een stabielere transitietoestand vergeleken met een planaire structuur. Daarnaast is de invloed van de symmetrie zeker niet te verwaarlozen. Wanneer de vormende epoxide-ring symmetrisch is zal dat pad lager geactiveerd zijn vergeleken met asymmetrische transitietoestanden. Dit is zowel zichtbaar bij het homogene als bij de heterogene katalysator.



Figuur 6.16: Deel van de structuur van de verschillende mogelijke transitietoestanden voor de epoxidatie van cinnamylalcohol. De unimoleculaire transitietoestanden (a) en (b) zijn zeer asymmetrisch terwijl de meest stabiele transitietoestand (c) meer symmetrisch is. De reactie gaat dan, volgens de simulaties, ook meer door via de bimoleculaire transitietoestand.

Hoofdstuk 7

Besluit

Ten slotte vatten we alle resultaten en conclusies samen en wordt er dieper ingegaan op wat de mogelijke verdere stappen in dit onderzoek kunnen zijn. Het doel van de studie was onderzoeken of er een heterogeen equivalent gevonden kan worden voor het titaniumtartraat complex. Deze katalysator moet in staat zijn allylische alcoholen enantioselectief te epoxideren. Om dit te bekomen worden een aantal computationele technieken gebruikt om de selectiviteit van een voorgestelde structuur te voorspellen.

In een eerste stap is het belangrijk een goede methodologie te ontwikkelen voor de simulaties. Daarom werden verschillende technieken afgetoetst aan experimentele resultaten voor het **homogene complex**. We gaan uit van twee mogelijke mechanismen voor de epoxidatie: unimoleculair of bimoleculair. Daaruit kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- De structuur van het homogeen complex ligt niet volledig vast. De globale vorm is goed gekend maar er zijn nog verschillende coördinaties van carbonyl-zuurstoffen met het titanium mogelijk. Het vrije energieverval tussen deze mogelijkheden is klein. Doorheen de reactie kan de structuur dus nog veranderen.
- De manier waarop dispersiecorrecties ingevoerd worden, bepaalt mede het resultaat. Grimme-correcties geven blijkbaar een grote overschatting van de stabilisatie. De resultaten met deze correcties kunnen dus ver van de realiteit liggen.
- Het gebruik van functionalen die geparameteriseerd zijn om dispersie-interacties goed te beschrijven leveren erg goede resultaten, hiermee kan de experimentele selectiviteit nauwkeurig beschreven worden.
- Het unimoleculair mechanisme, dat ook sterk ondersteund wordt door de experimentele resultaten blijkt inderdaad het meest bevoordeelde. Het bimoleculair mechanisme is vooral entropisch ongunstig.

Met een computationele methode die de experimenten adequaat kan beschrijven, is het mogelijk de selectiviteit van voorgestelde katalysatorstructuren te berekenen. Het eerste systeem dat onderzocht werd, is de homogene katalysator opgesloten in de poriën van CuBTC. Deze *ship-in-a-bottle* katalysator zal zeker de vereiste selectiviteit hebben, aangezien de structuur dezelfde is van het homogene complex. Er is dus geen computationele studie nodig om dit te bevestigen. We kunnen wel op voorhand controleren of de kooien groot genoeg zijn om het complex te bevatten door het in de kooi te simuleren. Als dit bevestigd wordt, kan de katalysator gesynthetiseerd worden en getest in een katalytische test. Hieruit kwamen de volgende conclusies:

- Uit simulaties blijkt dat de grootste kooien van CuBTC groot genoeg zijn om het complex te bevatten.
- Om het titaniumtartraat in te bouwen proberen we de MOF te vormen rond het actief complex.
- Het is mogelijk de synthese van de MOF bij kamertemperatuur uit te voeren zodat het complex niet uiteenvalt door de hogere temperatuur van de klassieke, solvotherme synthese.
- XRD- en BET-analyses tonen dat door het complex toe te voegen aan het reactiemengsel waar de MOF gemaakt wordt de kristalliniteit en porositeit verloren gaat.
- Een katalytische test levert negatieve resultaten op en er is geen conversie zichtbaar.

Met de syntheseprocedure die we hier toepassen is het niet mogelijk om de gewenste structuur te maken. De aanwezigheid van het complex verstoort blijkbaar de vorming van de MOF waardoor de structuur instort. Het is dus niet verrassend dat de katalytische test slechte resultaten geeft. Om deze structuur te kunnen gebruiken moet er dus een andere syntheseprocedure gevonden worden om het complex in te kunnen bouwen. De MOF kan eerst gebouwd worden waarna het complex in de poriën gevormd wordt. Hierbij moeten de liganden en titaniumbronnen die voor het complex gebruikt worden klein genoeg zijn om in de kanalen te passen.

Een andere aanpak is om gebruik te maken van de MOF zelf als katalysator, door goed gekozen chirale linkers te gebruiken met een **postmodificatieproces** om het katalytisch actieve titanium in te bouwen. Omdat het moeilijk is dit systeem te synthetiseren, de linkers vereisen immers een ingewikkelde procedure om ze te maken, is het ideaal om er eerst een computationele studie op uit te voeren. Er wordt gebruik gemaakt van de kennis over methoden en problemen die uit het eerste deel volgden en de volgende conclusies worden gevonden:

- Een goede beschrijving van de van der Waals interacties is ook hier essentieel, meer nog dan bij het homogeen complex veranderen de resultaten afhankelijk van de gebruikte correctie.
- Er is opnieuw een sterke stabilisatie van het bimoleculair mechanisme door het invoeren van Grimme-correcties. Dit resultaat ligt in dezelfde lijn met de resultaten van het homogene complex. De stabilisatie zal dus een eigenschap zijn van de correcties.
- Functionalen die geparameteriseerd zijn om dispersie-interacties beter te beschrijven geven meer aanvaardbare stabilisatie-energieën voor het systeem.
- De voorgestelde structuur is wel selectief voor de epoxidatie van lineaire allylische alcoholen, (enantiomere overmaten van 55%) maar duidelijk minder dan het homogene complex dat een overmaat van >90% geeft.
- De epoxidatie van 2-propen-1-ol geeft een gelijkaardig beeld vergeleken met grotere alcoholen, terwijl bij het homogeen complex de selectiviteit lager was. Dit zou een voordeel kunnen zijn van deze katalysator vergeleken met het titaniumtartraat complex. Hier werd echter geen rekening gehouden met manieren waarop het gevormde epoxide kan verdwijnen en die ook de selectiviteit kunnen verlagen.
- De geometrie van de transitietoestand geeft al een goede aanwijzing hoe stabiel deze is. Spiro structuren zijn stabielere dan planaire, daarnaast is een symmetrische vorming van de epoxide-ring steeds stabielere dan een asymmetrische.

Het belangrijkste probleem bij deze studie is dus de methodologie. Van der Waals interacties blijken belangrijk te zijn in de reactie en er werd een eerste aanzet gegeven naar een methode om deze goed te kunnen beschrijven. Er zijn echter nog veel tests nodig om de ideale manier te vinden om dit systeem te simuleren. D-correcties zoals voorgesteld door Grimme *et al.* overschatten polaire interacties en kunnen dus valse resultaten geven. De M06-2X functionaal geeft intuïtief meer aanvaardbare resultaten maar meer tests zijn nodig. De energieberekeningen kunnen bijvoorbeeld gedaan worden met een MP2 of CCSD(T)-methode.

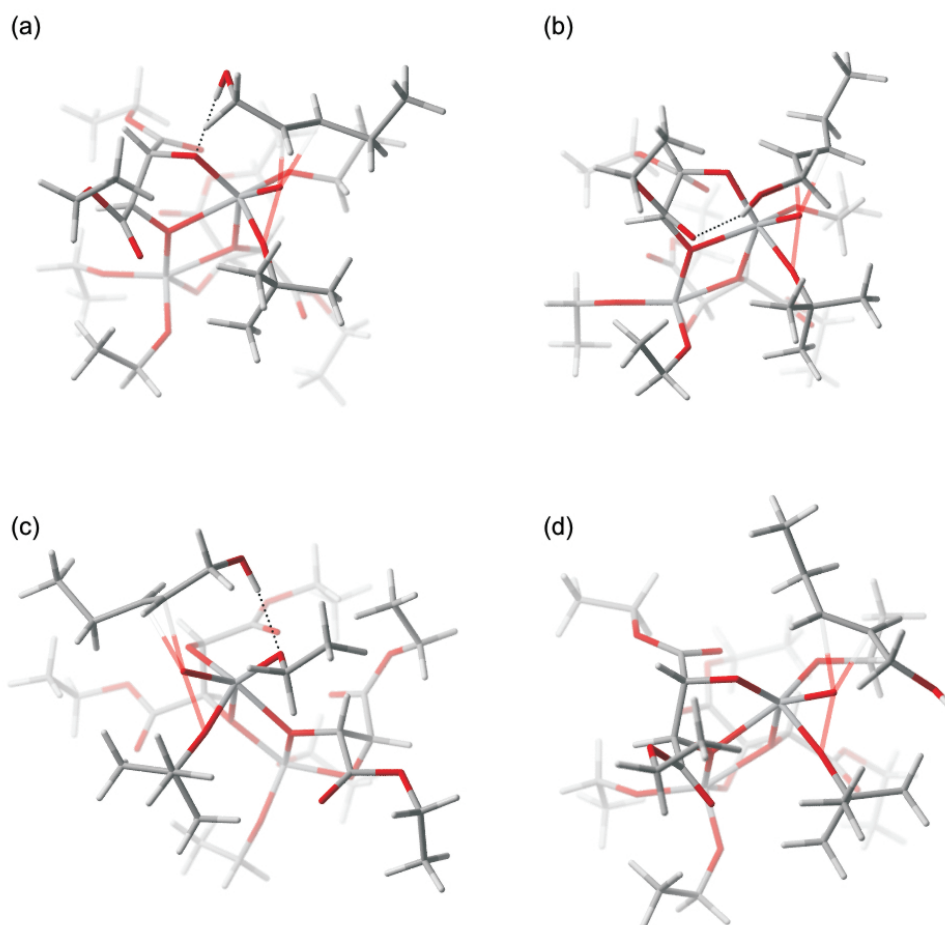
Uit de gebruikte methode blijkt dat de voorgestelde heterogene katalysator een kleinere selectiviteit heeft dan de homogene katalysator. Experimenten zouden deze resultaten eventueel kunnen bevestigen waarna het computationele model verfijnd kan worden met de resultaten uit deze experimenten. Daarna kan het model gebruikt worden om verbeteringen voor de katalysator te ontwerpen, zoals zijgroepen invoeren die voor sterische afscherming zorgen van bepaalde oriëntaties. Een goede wisselwerking tussen experimenten en computationele methoden zal immers tot de beste resultaten leiden.

Bijlage A

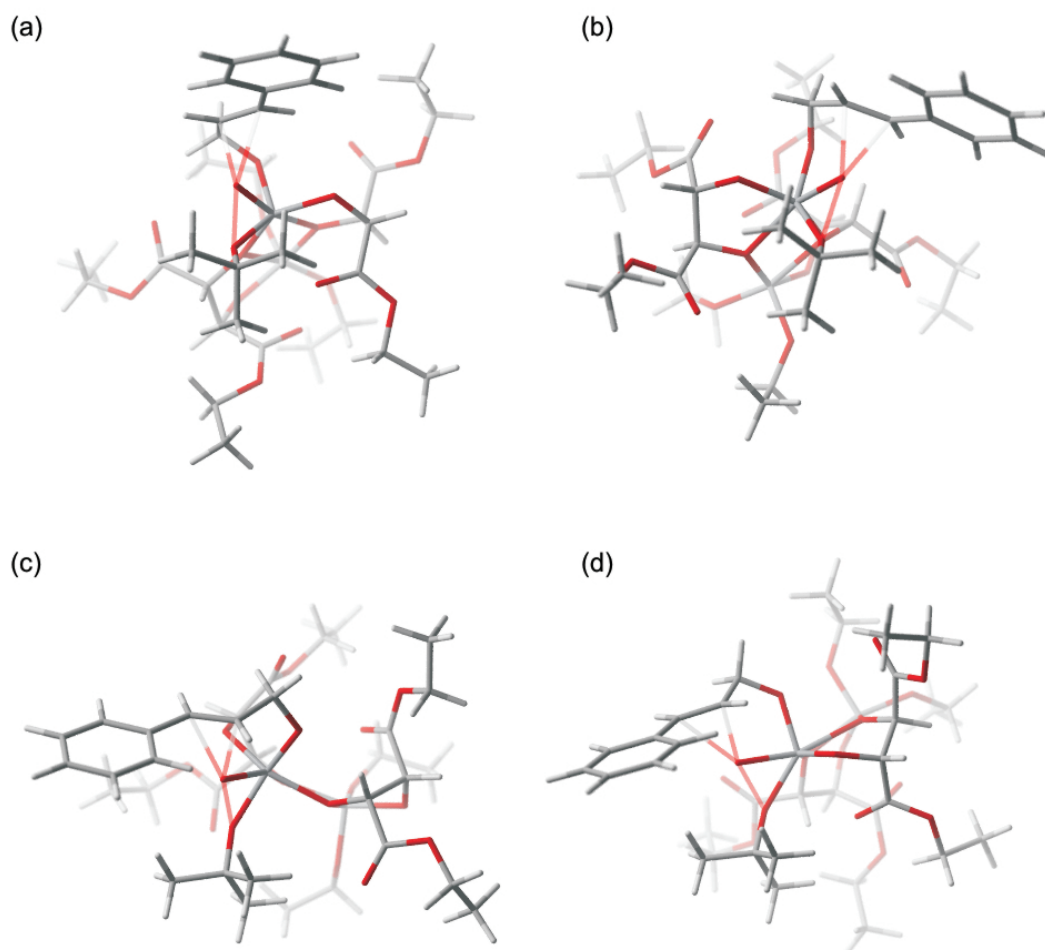
Homogeen complex

In deze bijlage worden alle geometrieën van de simulaties van het homogene complex die in de tekst aan bod kwamen, maar waar geen figuur gegeven werd, weergegeven.

A.1 Bimoleculaire transitietoestanden



A.2 Transitietoestanden voor cinnamylalcohol epoxidatie

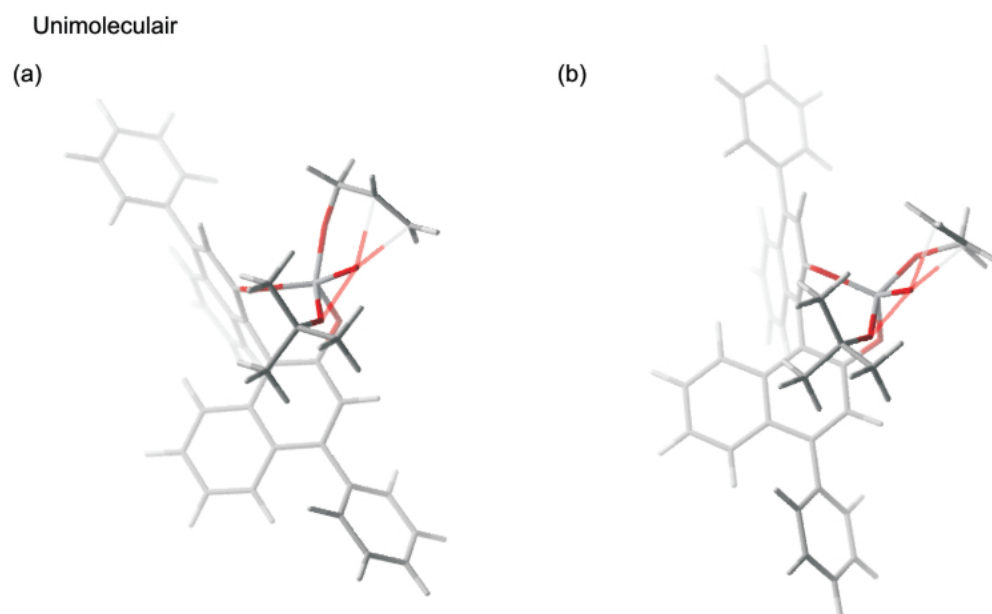


Bijlage B

Heterogene katalysator

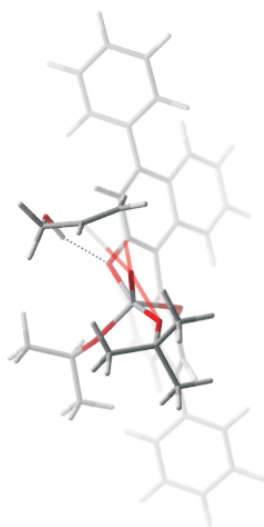
In deze bijlage worden alle geometrieën van de simulaties van de heterogene die in de tekst aan bod kwamen, maar waar geen figuur gegeven werd, weergegeven.

B.1 Transitietoestanden voor de 2-propen-1-ol epoxidatie

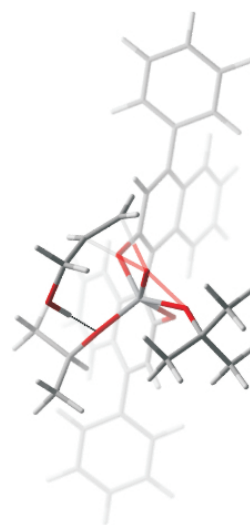


Bimoleculair

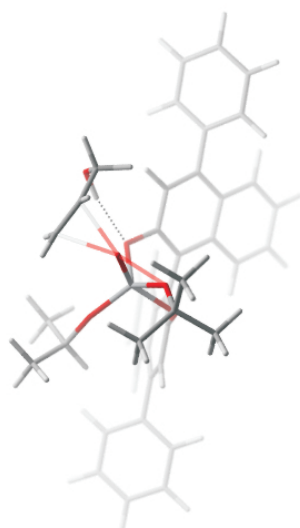
(a)



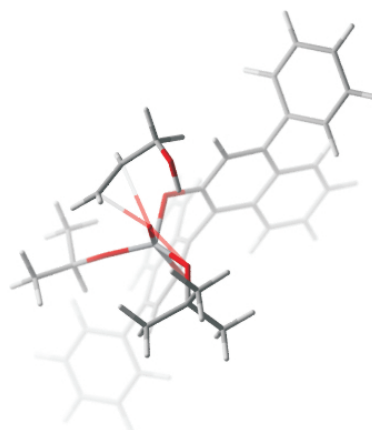
(b)



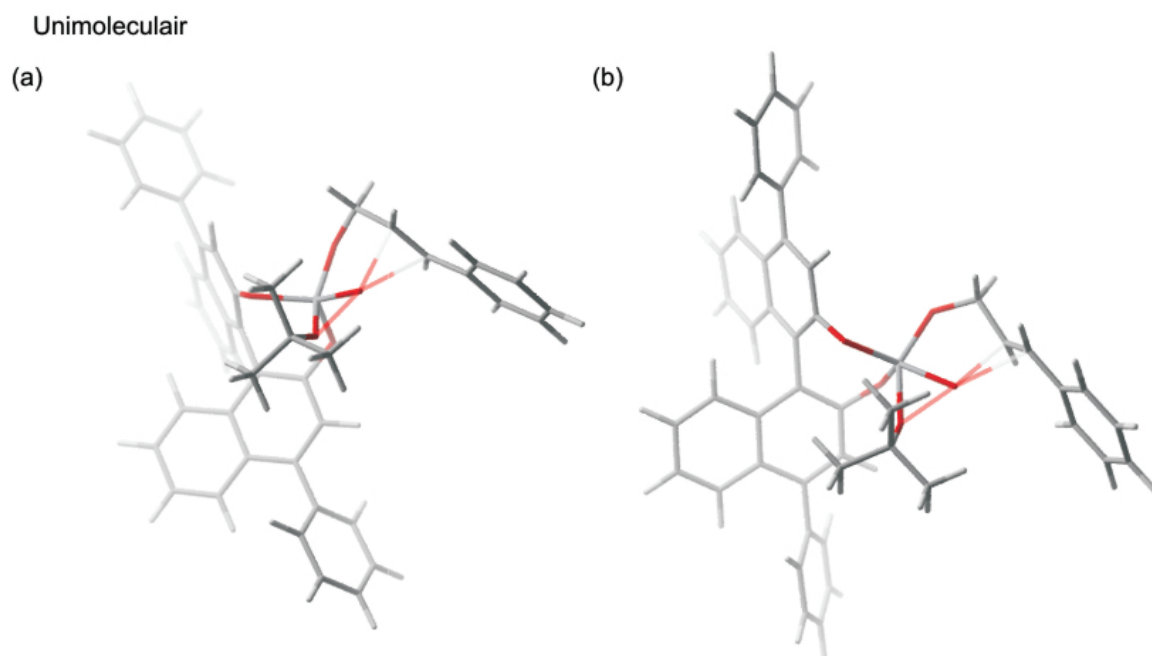
(c)



(d)

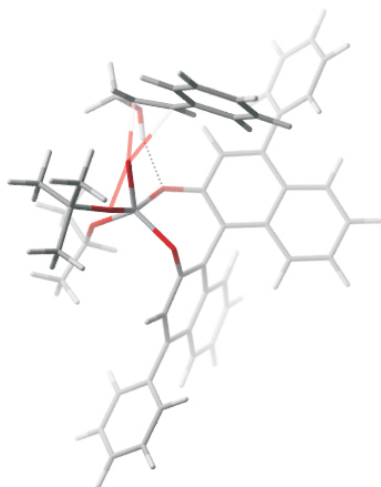


B.2 Transitietoestanden voor de cinnamylalcohol epoxidatie

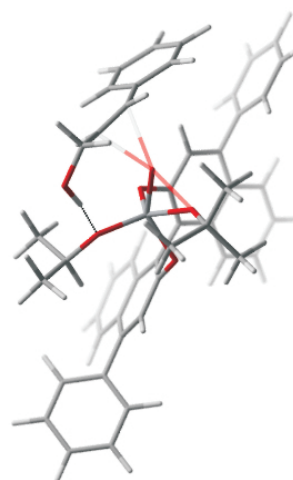


Bimoleculair

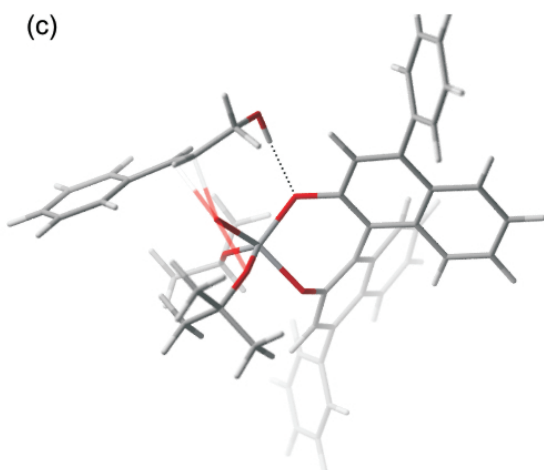
(a)



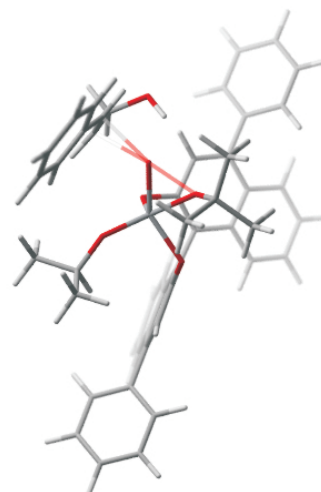
(b)



(c)



(d)



Bijlage C

Experimentele procedures

C.1 Synthese CuBTC

Er wordt een oplossing gemaakt van 800 mg (4.31 mmol) kopernitrat in een mengsel van 12 ml ethanol en 12 ml DMF. Analog wordt een oplossing gemaakt van 500 mg (2.38 mmol) benzeentricarboxylzuur in dezelfde solventen. Dit laatste mengsel moet licht opgewarmd worden om een volledige oplossing te bekomen. Beide oplossingen worden in een afgesloten kolf bij elkaar gevoegd. Hierna wordt 0.5 ml triëthylamine toegevoegd. Er vormt zich onmiddellijk een blauwe neerslag. Het reactiemengsel wordt 24 h onder argonatmosfeer geroerd. De inerte atmosfeer is niet strikt noodzakelijk maar wordt hier toch toegepast om de beste resultaten te krijgen. Hierna wordt de gevormde vaste stof gefilterd op een glasfilter en gespoeld met 50 ml dichloormethaan. Op de gedroogde vaste stof wordt een XRD- en BET-analyse uitgevoerd.

C.2 Synthese *ship-in-a-bottle* structuur

Om de homogene katalysator te maken wordt 2 ml (6 mmol) titaniumisopropoxide en 2 ml (11 mmol) diëthyltartraat gemengd in 20 ml dichloormethaan. Er wordt met een grote overmaat van het ester gewerkt om ervoor te zorgen dat quasi alle titanium in complexvorm voorkomt. Van dit mengsel wordt een IR-analyse uitgevoerd.

Om de MOF te maken wordt opnieuw gebruik gemaakt van twee oplossingen in 12 ml ethanol en 12 ml DMF. Eén met 800 mg (4.31 mmol) kopernitrat en één met 500 mg (2.38 mmol) benzeentricarboxylzuur. Deze oplossingen worden gemengd samen met 10 ml dichloormethaan met het complex. Dit mengsel wordt 24 h geroerd onder argonatmosfeer na toevoeging van 0.5 ml triëthylamine. De vaste stof wordt gefilterd en gespoeld met dichloormethaan waarna een TGA-analyse uitgevoerd wordt. Omdat de vaste stof nog te veel solvent bleek te bevatten werd nog een Soxhlet-extractie uitgevoerd waarna ongeveer 1 g poeder overblijft

(met verlies door de herhaalde filtratie en extractie). Hierop wordt een XRD en een BET meting uitgevoerd.

C.3 Katalytische test

In een dubbelwandig reactievat wordt 0.5 g van de katalysator gemengd in 20 ml dichloormethaan en 40 mmol 1,3,5-trichlorobenzeen als inwendige standaard. Er worden ook moleculaire zeven met poriën van 4 Å toegevoegd. Dit mengsel wordt onder een inerte atmosfeer geplaatst en afgekoeld tot -18°C waarna 2 ml (20 mmol) trans-2-penten-1-ol en 7.27 ml (40 mmol) TBHP toegevoegd wordt. Dit mengsel wordt op een constante temperatuur gehouden, geroerd en er worden regelmatig stalen genomen om een GC analyse uit te voeren.

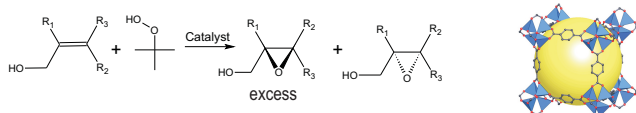
Bijlage D

Tussentijdse posterpresentatie

Deze bijlage bevat de poster gepresenteerd op de tussentijdse thesispresentatie op 22 december 2010.

1) Introduction

Recently, the discovery of a new type of mesoporous materials, the metal organic framework (MOF) has led to a whole new field of research. The number of possible applications of this material are huge, with proven examples in gas adsorption, gas storage and catalysis are already known [1,2]. This study will focus on the use of MOFs as enantioselective epoxidation catalysts for allylic alcohols, also known as the sharpless asymmetric epoxidation with tert-butyl hydroperoxide (TBHP) [3]. The MOF can be specifically designed for this reaction by incorporating chiral linkers in the framework.



2) objectives and methodology

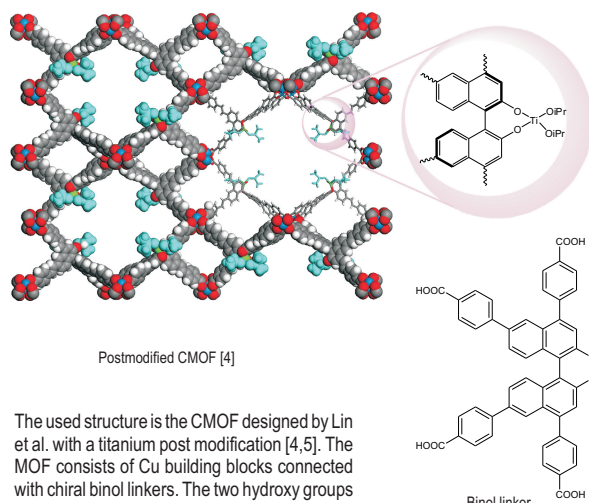
The objective of this master thesis is the investigation of the usage of MOFs as heterogeneous catalyst for the enantioselective epoxidation of allylic alcohols. In this case, chiral linkers are post modified with catalytically active titanium (Ti(OPr₂)) to create a heterogeneous analogue for the homogeneous titanium-tartrate complex used for the enantioselective sharpless epoxidation [3].

To determine the possible usage of a structure as catalyst for the specific reaction a QM/QM ONIOM scheme is applied. The kinetics of the enantioselective and the racemic reactions are compared to determine whether the proposed structure is suitable as catalyst for this reaction.

QM (low level)

QM (high level)

3) Investigated catalyst and possible reaction pathways

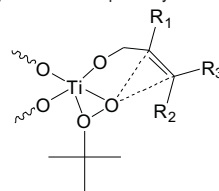


The used structure is the CuMOF designed by Lin et al. with a titanium post modification [4,5]. The MOF consists of Cu building blocks connected with chiral binol linkers. The two hydroxy groups of the linker are ideal places for post modification.

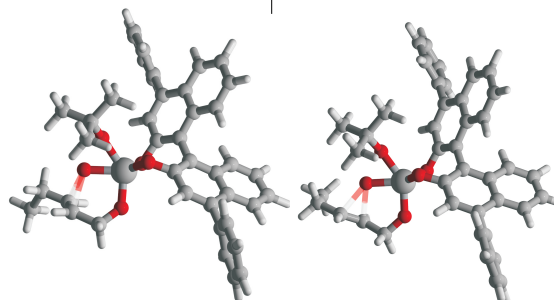
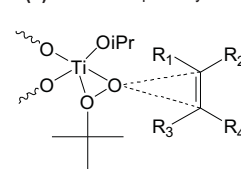
There are four different orientations possible for the transition state of the bimolecular reaction. The racemic reaction (2)-(5) forms the main reason for the decrease in enantioselectivity since the unimolecular reaction gives enantiopure products.

There are two possible reaction pathways. The first one, where the allylic alcohol is bound to the titanium, is unimolecular (I) and gives enantioselective epoxidation, visible in the difference between the energy barriers for (1a) and (1b). Another option is a bimolecular reaction (II), this pathway does not give the desired enantioselectivity. The product of the latter depends on the way the alcohol approaches the active center.

(I) Unimolecular pathway

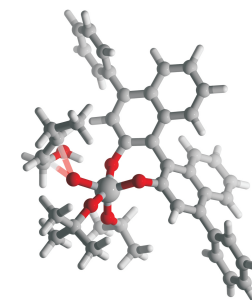


(II) bimolecular pathway



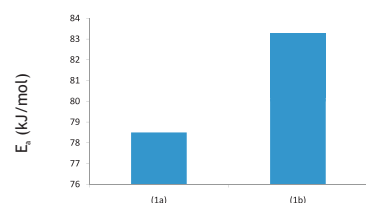
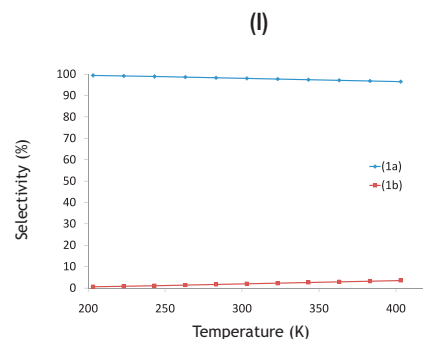
(1a) Most stable transition state

(1b) Less stable transition state



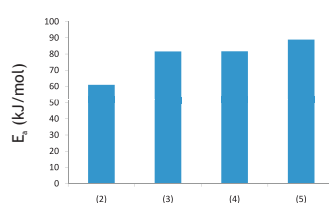
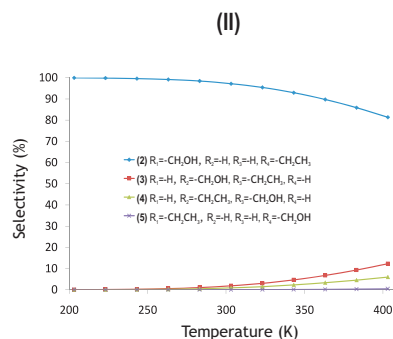
(2) Transition state leading to racemic mixture

4) Results and conclusions



The bimolecular transition state where a hydrogen bond is formed between the alcohol and the linker (2) is most stable, especially at lower temperatures.

The activation energies (E_a) were obtained by linear regression of the calculated rate coefficients to an Arrhenius law between 200K and 400K.



5) Future work

- Generating a potential energy surface which includes all important reaction steps, such as the coordination of the alcohol with titanium, providing insight in the preferred reaction mechanisms.
- Determining the influence of slight modifications of the linker on the enantioselectivity and the reaction rate: e.g. the accelerating effect of electron withdrawing groups.
- Evaluating the effect of neighbouring linkers on the reaction rate and the mechanism.
- Calculating coordination equilibria between TBHP, the alcohol and the inactive catalyst, as this would indicate if the coordination has an influence on the observed reaction rates and the preferred mechanism.
- Re-evaluating the energies and structures for mechanism (II) to verify if the first results are acceptable.

References

- [1] Czaja, A. U., Trukhan, N. and Muller, U., Chem. Soc. Rev. 38 (2009) 1284.
- [2] Corma, A., Garcia, H., and Llabrés i Xamena, F. X., Chem. Rev. 110 (2010) 4606.
- [3] Katsuki, T. and Sharpless, K. B., J. Am. Chem. Soc. 118 (1996) 5974.
- [4] Ma, L., Falkowski, J.M., Abney, C. and Lin, W. Nat. Chem. 10 (2010) 838.
- [5] Ma, L., J.M., Abney, C. and Lin, Chem. Soc. Rev. 38 (2009) 1248.

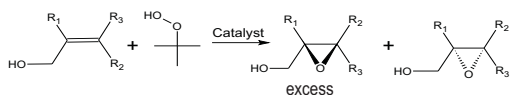
Bijlage E

Poster NCCC

Deze bijlage bevat de poster gepresenteerd op 28 februari 2010 tijdens NCCC XII (Netherlands Catalysis and Chemistry Conference 28 februari-2 maart) in Noordwijkerhout.

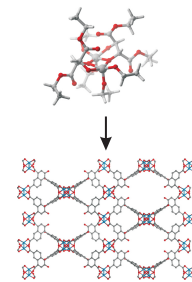
1) Introduction and methodology

Recently, the discovery of a new type of mesoporous materials, the metal organic framework (MOF) has led to a whole new field of research. The number of possible applications of this material are huge, with proven examples in gas adsorption, gas storage and catalysis are already known [1,2]. This study will focus on the use of MOFs as enantioselective epoxidation catalysts for allylic alcohols, also known as the sharpless asymmetric epoxidation with *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) [3]. The MOF can be specifically designed for this reaction by incorporating chiral linkers in the framework.

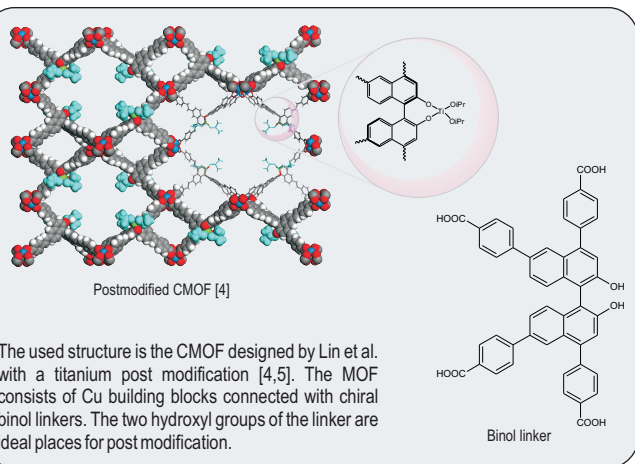


The goal of this study is to find a MOF that can be used as heterogeneous catalyst for the Sharpless epoxidation. Molecular modelling techniques will be used to evaluate whether a proposed structure will be a suitable catalyst. In this study an ONIOM methodology with a B3LYP functional is used. The high level basis set is 6-31+G(d) and the low level basis set is 3-21G. On top of that DFT-D3 dispersion corrections are used.

Firstly we will identify the different possible reaction mechanisms and their enantioselectivity. Secondly we will compare those mechanisms to predict the enantioselectivity of the catalyst. 2-penten-1-ol is chosen as allylic alcohol in our theoretical models.

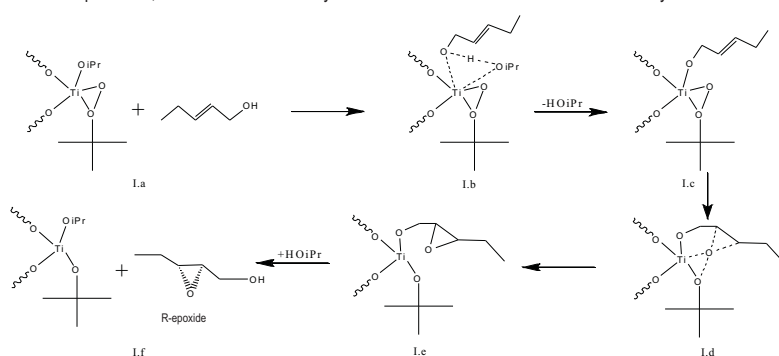


2) Investigated catalyst and possible reaction pathways



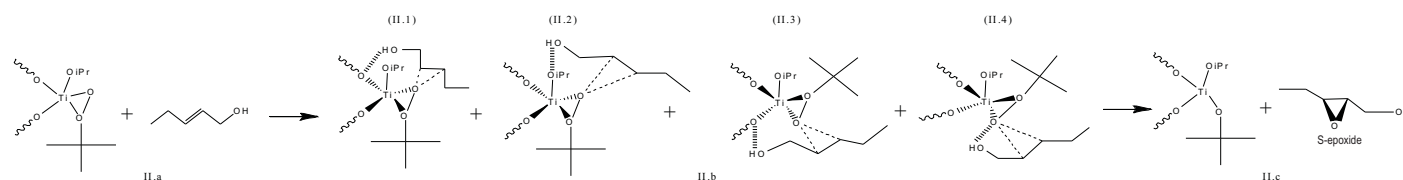
Unimolecular pathway (I)

The first possible mechanism is comparable to the one proposed by Sharpless et al. [6] The allylic alcohol binds to the titanium and the double bond approaches the active oxygen. Depending on the orientation of that approach a certain enantiomer is preferred, one direction is sterically hindered and this leads to the enantioselectivity.



Bimolecular Pathway (II)

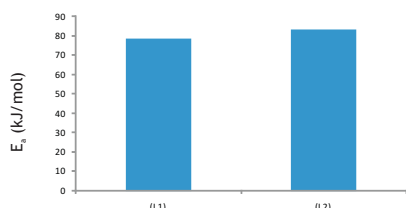
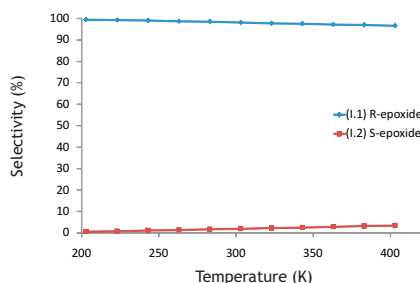
The second possible mechanism is a bimolecular pathway, where the coupling between the allylic alcohol and the titanium is omitted. Certain orientations of the approaching alcohol will also be preferred depending on the stabilisation of the hydrogen bonds in the transition states.



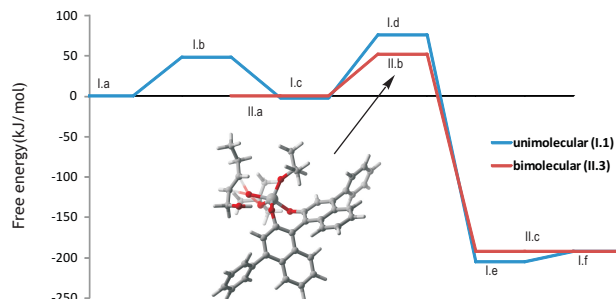
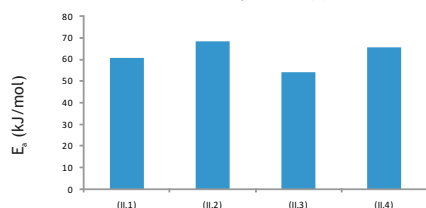
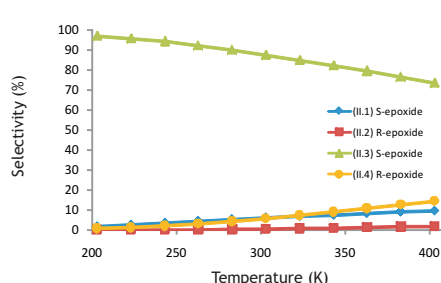
There are four possible orientations for the transition state of the bimolecular reaction. The enantioselectivity is determined by the relative stability of the transition states.

3) Results and conclusions

(I)



(II)



The activation energies (E_a) are obtained by linear regression of the calculated rate coefficients to an Arrhenius law between 200K and 400K. It is clear that the formation of the R-epoxide is favoured in the unimolecular scheme. In the bimolecular scheme, transition state (3) is the most stable. In the next step those two specific cases will be compared.

To compare the two possible pathways, the free energy diagrams for each pathway is calculated at 253 K. We can clearly see the bimolecular pathway being favoured. This is not the same mechanism as is generally accepted for the homogeneous catalyst, but since the proposed catalyst is still enantioselective, it remains a good candidate for the catalysis of the enantioselective epoxidation of allylic alcohols.

References

- [1] Czaja, A. U., Trukhan, N. and Muller, U., Chem. Soc. Rev. 38 (2009) 1284.
- [2] Corma, A., Garcia, H., and Llabrés i Xamena, F. X., Chem. Rev. 110 (2010) 4606.
- [3] Katsuki, T. and Sharpless, K. B., J. Am. Chem. Soc. 18 (1980) 5974.
- [4] Ma, L., Falkowski, J.M., Abney, C. and Lin, W. Nat. Chem. 10 (2010) 838.
- [5] Ma, L., J.M., Abney, C. and Lin, Chem. Soc. Rev. 38 (2009) 1248.
- [6] K. B. Sharpless, S. S. Woodard, M. G. Finn, Pure and Appl. Chem. 55 (1983) 1823.

Bibliografie

- [1] Chui, S. S. Y.; Lo, S. M. F.; Charmant, J. P. H.; Orpen, A. G.; Williams, I. D. *Science* **1999**, *283*, 1148.
- [2] <http://www.ua.es/grupo/lma/Webpersonal/Research%20Interests.htm>, laatst geraadpleegd mei 2011.
- [3] Tomic, E. A. *Journal of Applied Polymer Science* **1965**, *9*, 3745.
- [4] Kitagawa, S.; Kitaura, R.; Noro, S. *Angewandte Chemie-International Edition* **2004**, *43*, 2334.
- [5] Murray, L. J.; Dinca, M.; Long, J. R. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 1294.
- [6] Xamena, F.; Abad, A.; Corma, A.; Garcia, H. *Journal of Catalysis* **2007**, *250*, 294.
- [7] Ma, L.; Falkowski, J. M.; Abney, C.; Lin, W. *Nat Chem* **2010**, *2*, 838.
- [8] Juan-Alcaniz, J.; Ramos-Fernandez, E. V.; Lafont, U.; Gascon, J.; Kapteijn, F. *Journal of Catalysis* **2010**, *269*, 229.
- [9] Wee, L. H.; Bajpe, S. R.; Janssens, N.; Hermans, I.; Houthoofd, K.; Kirschhock, C. E. A.; Martens, J. A. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 8186.
- [10] Sun, J. L.; Bonneau, C.; Cantin, A.; Corma, A.; Diaz-Cabanas, M. J.; Moliner, M.; Zhang, D. L.; Li, M. R.; Zou, X. D. *Nature* **2009**, *458*, 1154.
- [11] Bordiga, S.; Regli, L.; Bonino, F.; Groppo, E.; Lamberti, C.; Xiao, B.; Wheatley, P. S.; Morris, R. E.; Zecchina, A. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2007**, *9*, 2676.
- [12] Calero, S.; Martin-Calvo, A.; Hamad, S.; Garcia-Perez, E. *Chemical Communications* **2010**, *47*, 508.
- [13] Tranchemontagne, D. J.; Hunt, J. R.; Yaghi, O. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8553.
- [14] Czaja, A. U.; Trukhan, N.; Muller, U. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 1284.
- [15] Ma, L. Q.; Abney, C.; Lin, W. B. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 1248.

- [16] Ezuhara, T.; Endo, K.; Aoyama, Y. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 3279.
- [17] Hosono, M.; Kameda, Y.; Wu, S.-P.; Asami, T.; Kato, M.; Hori, M. *Nat Commun* **2010**, *1*, 133.
- [18] Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 5974.
- [19] Woodard, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 106.
- [20] Sharpless, K. B.; Woodard, S. S.; Finn, M. G. *Pure and Applied Chemistry* **1983**, *55*, 1823.
- [21] Hahs, S. K.; Ortega, R. B.; Tapscott, R. E.; Campana, C. F.; Morosin, B. *Inorganic Chemistry* **1982**, *21*, 664.
- [22] Sharpless, B.; Verhoeven, T. *Aldrichimica Acta* **1979**, *12*, 63.
- [23] Wu, Y. D.; Lai, D. K. W. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 11327.
- [24] Williams, I. D.; Pedersen, S. F.; Sharpless, K. B.; Lippard, S. J. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 6430.
- [25] Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 113.
- [26] Jorgensen, K. A.; Wheeler, R. A.; Hoffmann, R. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, 3240.
- [27] Burns, C. J.; Martin, C. A.; Sharpless, K. B. *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 2826.
- [28] Kirkland, T. A.; Colucci, J.; Geraci, L. S.; Marx, M. A.; Schneider, M.; Kaelin, D. E.; Martin, S. F. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 12432.
- [29] Oh, H. S.; Xuan, R.; Kang, H. Y. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 4458.
- [30] Hoye, T. R.; Tan, L. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 1981.
- [31] Waroquier, M. , cursus moleculair modelleren gedoceerd in de eerste master burgerlijk ingenieur chemische technologie, academiejaar 2009-2010.
- [32] Van Speybroeck, V. , cursus modelleren en simuleren op de nanoschaal gedoceerd in de tweede master burgerlijk ingenieur, academiejaar 2010-2011.
- [33] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review B* **1964**, *136*, B864.

- [34] Kohn, W.; Sham, L. J. *Physical Review* **1965**, *140*, 1133.
- [35] Becke, A. D. *Physical Review A* **1988**, *38*, 3098.
- [36] Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Physical Review B* **1988**, *37*, 785.
- [37] Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 4907.
- [38] Stewart, J. J. P. *Journal of Computational Chemistry* **1989**, *10*, 209.
- [39] Stewart, J. J. P. *Journal of Computational Chemistry* **1989**, *10*, 221.
- [40] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, .; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. , Gaussian 09 Revision A.1, gaussian Inc. Wallingford CT 2009.
- [41] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *Journal of Chemical Physics* **1985**, *82*, 270.
- [42] Tuma, C.; Sauer, J. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2006**, *8*, 3955.
- [43] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *Journal of Chemical Physics* **2010**, *132*, 19.
- [44] Eyring, H. *Journal of Chemical Physics* **1935**, *3*, 107.
- [45] Lesthaeghe, D. , Ph.D. thesis, Universiteit Gent, 2007.
- [46] Van Speybroeck, V.; Waroquier, M. , cursus statistische fysica en moleculaire structuur gedoceerd in de tweede bachelor chemische technologie en materiaalkunde, academiejaar 2007-2008.
- [47] Ghysels, A.; Verstraelen, T.; Hemelsoet, K.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2010**, *50*, 1736.
- [48] Seeman, J. I. *Chemical Reviews* **1983**, *83*, 83.

- [49] <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey>, laatst geraadpleegd mei 2011.
- [50] <http://www2.fc.up.pt/pessoas/peter.eaton/tutorial/toc.html>, laatst geraadpleegd mei 2011.
- [51] <http://fys.kuleuven.be/iks/nvsf/experimental-facilities/>, laatst geraadpleegd mei 2011.
- [52] Vanhaecke, F. , cursus chemische analysetechnieken gedoceerd in de eerste master burgerlijk ingenieur chemische technologie, academiejaar 2009-2010.
- [53] Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E. *Journal of the American Chemical Society* **1938**, *60*, 309.
- [54] Lippens, B. C.; Linsen, B. G.; Deboer, J. H. *Journal of Catalysis* **1964**, *3*, 32.
- [55] <http://www.manufacturingchemist.com/technical/>, laatst geraadpleegd mei 2011.
- [56] Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, 5765.
- [57] Cui, M.; Adam, W.; Shen, J. H.; Luo, X. M.; Tan, X. J.; Chen, K. X.; Ji, R. Y.; Jiang, H. L. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 1427.
- [58] Boys, S. F.; Bernardi, F. *Molecular Physics* **1970**, *19*, 553.
- [59] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 157.
- [60] Shi, H.; Yu, C.; He, J. *The Journal of Physical Chemistry C* **2010**, *114*, 17819.
- [61] Bradley, D. C.; Mehrotra, R. C.; Gaur, D. P. *Metal Alkoxides*; Academic Press; New York, 1978.

Lijst van figuren

| | | |
|------|---|----|
| 1.1 | HKUST-1 of CuBTC is een van de bekendste MOFs [1]. | 2 |
| 1.2 | MOFs zijn kristallijne materialen zoals duidelijk te zien is op deze SEM foto van CuBTC [2]. | 3 |
| 1.3 | De <i>cross-coupling</i> van arylhaliden en aryl-boorzuren [6]. | 4 |
| 1.4 | Mogelijke binol linkers. (a) L-enantiomeer, (b) R-enantiomeer | 5 |
| 1.5 | chirale MOFs zoals gesynthetiseerd door Ma et al. [7] Het is mogelijk grootte poriën te bekomen bij MOFs en ook de diameter precies af te stemmen voor de beoogde reactie | 6 |
| 1.6 | Verschillende commercieel beschikbare MOFS waaronder HKUST-1 of (Cu ₃ BTC ₂) [14]. | 7 |
| 1.7 | Schema van de diëthylzink additie; dit is duidelijk een reactie waar verschillende enantiomeren gevormd kunnen worden. Een chirale katalysator die specifiek een van die enantiomeren vormt, zou erg nuttig kunnen zijn. | 7 |
| 1.8 | Er bestaan binollinkers in verschillende afmetingen, afhankelijk van welk type ingebouwd wordt, ontstaat er een materiaal met een andere poriëngrootte. . . | 8 |
| 1.9 | De drie structuurisomeren van pentaan: n-pentaan (a), isopentaan (b) en neopentaan (c). | 8 |
| 1.10 | Cis-trans isomeren van 2-buteen: cis-2-buteen (a) en trans-2-buteen (b). . . . | 9 |
| 1.11 | Een chiraal centrum op het C-atoom, door de specifieke omringing zijn de spiegelbeelden niet superponeerbaar. | 9 |
| 1.12 | De drie isomeren van wijnsteenzuur, hoewel (R,S)-wijnsteenzuur (a) twee chirale centra heeft is het geen chirale molecule, het spiegelbeeld is gelijk aan het origineel (dit noemt men een meso-vorm). De (R,R)- en (S,S)-enantiomeren (b) en (c) zijn wel chirale moleculen. | 10 |
| 1.13 | Een enantioselectieve reactie. | 10 |
| 1.14 | Een prochiraal centrum. | 11 |

- 1.15 Voorbeeld van kinetische resolutie op een enantiomeer mengsel van allylische alcoholen. Het R-enantiomeer reageert sneller weg dan het S-enantiomeer waardoor het mengsel rijker wordt aan het traag reagerende enantiomeer. Naast het selectief wegreageren van een bepaald product wordt er ook een specifiek enantiomeer van het epoxide gevormd afhankelijk van het gebruikte ligand. 12
- 1.16 De Sharpless-epoxidatie, door het gebruik van een geschikt ligand wordt selectief een enantiomeer van het epoxide gevormd. Deze reactie is ideaal om chiraliteit in een molecule te brengen, die als intermediair later gebruikt kan worden om een gewenst product te vormen. 13
- 1.17 De relatieve stabiliteit van de spiro-transitietoestand ten opzichte van de planaire transitietoestand is een van de belangrijkste oorzaken van de selectiviteit. Het reagens kan maar op één manier naderen via een spiro-georiënteerde transitietoestand [20]. 14
- 1.18 Het volledige mechanisme van de Sharpless-reactie [20]. 15
- 1.19 Oorspronkelijk voorgestelde katalysatorstructuur. [24, 25]. 16
- 1.20 De vorm van het complex zoals afgeleid werd uit analyses van de gekristalliseerde katalysator [24, 25]. 16
- 1.21 Andere mogelijke structuur van het complex [25]. 17
- 1.22 Andere mogelijke linkers voor het homogeen dititaniumcomplex [27]. 17
- 1.23 Meest waarschijnlijke vorm van het complex [25]. 17
- 1.24 Deel van de syntheseprocedure van ambruticine S [28]. Het asymmetrische epoxide wordt als reactief intermediair gebruikt zoals vaak het geval is. (structuur 16). 19
- 2.1 De elektronen tegen de kern worden *bevroren* en vervangen door een pseudopotentiala die de rekentijd vermindert. De valentie elektronen blijven onveranderd [32]. 24
- 2.2 Voorstelling van de transitietoestandstheorie met de analogie van een berglandschap. Het reactiepad is de weg van de reactanten naar de producten waar het kleinste energieverval overwonnen moet worden. De transitietoestand is het hoogste punt van deze 'bergpas' [45]. 26
- 2.3 Schematische voorstelling van het beschouwde systeem. 28
- 2.4 Voorstelling van het Curtin-Hammett principe, Het energieverval tussen de transitietoestanden ($\Delta\Delta G^\ddagger$) bepaalt in welke richting de reactie zal verlopen (vrij naar Seeman *et al.* [48]). 29
- 2.5 Voorbeeld van een IR-spectrogram, met tabellen kunnen de golfgetallen waar een absorptiepiek ligt gekoppeld worden aan specifieke interne bewegingen van de molecule. Op deze figuur zijn CH-, CO- en OH-vibraties aangegeven [49]. 30
- 2.6 Schema van een Michelson interferometer [50]. 31

| | | |
|------|--|----|
| 2.7 | Het verschil in afgelegde weg tussen de teruggekaatste stralen van verschillende kristalvlakken is de bron van het interferentieverschijnsel [51]. | 32 |
| 2.8 | Resultaat van een XRF analyse, zoals blijkt op de figuur worden vooral zware elementen gedetecteerd met deze techniek. Hetzelfde element geeft aanleiding tot verschillende pieken afhankelijk uit welke schil het elektron weggeslagen wordt. Meestal is er een van deze pieken meer uitgesproken dan de rest [52]. . | 33 |
| 2.9 | Schematische voorstelling van een GC-toestel [52]. | 34 |
| 2.10 | Voorbeeld van het resultaat van een TGA analyse [55]. | 35 |
| 3.1 | Verschillende substraten waarop we de reactiviteit en enantioselectiviteit van de chirale MOF zullen bepalen. (a) 2-penten-1-ol, (b) 2-propen-1-ol, (c) cinnamylalcohol. | 38 |
| 4.1 | In de simulaties wordt (R,R)-diëthyltartraat (a) als ligand gekozen en 2-penten-1-ol (b) als testreactant. | 40 |
| 4.2 | Keuze van de onderverdeling voor de ONIOM-berekening, De optimalisaties gebeuren met een ONIOM(B3LYP/6-31+G(d):B3LYP/3-21G)-methode. . . . | 41 |
| 4.3 | Stabielste vorm van het complex, de afstand van de twee coördinaties is aangegeven (in Ångström). | 42 |
| 4.4 | De twee verschillende oriëntaties van het peroxide aan het complex (a). Het TBHP kan onder de ethoxy-groep gericht zijn zodat de zuurstoffen van het peroxide en van de ethoxy-groep niet in hetzelfde vlak liggen met het titanium (b). Het peroxide kan ook naast de alkoxy-groep georiënteerd zijn zodat de betrokken zuurstoffen wel in een vlak met het titaniumcentrum liggen (c). . | 43 |
| 4.5 | Katalytische cyclus van het unimoleculair mechanisme. Hierbij werden enkele aannames ingevoerd, het gevormde epoxide wordt vervangen door een nieuw reactant en de <i>tert</i> -butanolgroep door een nieuw TBHP. Hiernaast zijn er ook andere uitwisselingen mogelijk die niet beschouwd worden. | 44 |
| 4.6 | Mogelijke transitietoestanden voor epoxidatie. De meest stabiele toestand is spiro-georiënteerd (a). De minder stabiele toestand (b) is planair, het titaniumatoom ligt in hetzelfde vlak als de vormende epoxide-ring. | 46 |
| 4.7 | Transitietoestanden met de andere oriëntatie van het TBHP. Structuur (c) is volledig spiro, de nadering van de dubbele binding in structuur (d) is analoog aan Figuur 4.6(b). | 46 |
| 4.8 | selectiviteiten naar alle mogelijke transitietoestanden, de meest stabiele transitietoestand geeft aanleiding tot het product dat niet experimenteel waargenomen wordt (de selectiviteit voor (b) en (d) is <0.01% en deze zijn amper zichtbaar op de figuur). | 47 |

| | | |
|------|--|----|
| 4.9 | Detail van de verschillende transitietoestanden, toestand (a) is meer symmetrisch in de vormende epoxide-ring dan toestand (c), de twee vormende C-O bindingen zijn even lang. | 49 |
| 4.10 | Schema van het bimoleculair reactiemechanisme, hierbij vindt er geen verbinding tussen het allylisch alcohol en het titanium plaats. | 50 |
| 4.11 | Schematische voorstelling van de verschillende oriëntaties voor de bimoleculaire transitietoestand. | 50 |
| 4.12 | De stabielste (a) en de minst stabiele transitietoestand (b) voor het bimoleculaire reactiepad. Bij de minder stabiele structuur is de vormende epoxidebinding meer planair gericht, bovendien is er geen stabiliserende waterstofbrug. . | 51 |
| 4.13 | Energiediagramma zonder (boven) en met (onder) Grimme-correcties, uit beide blijkt het unimoleculaire mechanisme stabiel te zijn. | 55 |
| 4.14 | Uitwisselingen waarvan we de enthalpie en entropie beschouwen. | 59 |
| 4.15 | Systemen waarvan de van der Waals stabilisaties afzonderlijk beschouwd worden. | 61 |
| 4.16 | Naast het lineair allylisch alcohol beschouwen we nog cinnamyl alcohol als testreactanten. | 65 |
| 5.1 | Transitietoestand voor de epoxidatie in een grote CuBTC-kooi, hieruit blijkt dat het mogelijk is de reactie uit te voeren in een kooi van de MOF. | 69 |
| 5.2 | Het XRD-patroon van de gesynthetiseerde MOF bij kamertemperatuur (onder) komt goed overeen met het theoretische XRD-patroon (boven). Het opgemeten resultaat is een poeder-XRD, die geeft aanleiding tot andere intensiteiten maar de positie van de pieken is wel dezelfde. | 70 |
| 5.3 | Vergelijking van de vloeistof-IR van het door gesynthetiseerd complex (boven) met een spectrum van Shi <i>et al.</i> [60]. Bij dit laatste spectrum is curve (a) het resultaat van het vrije tartraat en (b) van het complex. Er zijn pieken gelijkaardig met karakteristieke pieken voor de aanwezigheid van titanium (1465 cm^{-1} indicatief voor CH_2 - <i>bending</i> die ontstaan als alkoxylgroepen aan titanium binden, pieken in de buurt van 3000 cm^{-1} horend bij C-H vibraties met dezelfde oorzaak en de C=O-Ti vibratie bij 1660). Andere pieken zoals de C-O-Ti bij 1074 cm^{-1} vibratie gaan waarschijnlijk verloren in de overmaat aan tartraat-ester. | 71 |
| 5.4 | TGA van de het CuBTC met het ingebouwde complex, voor de Soxhlet-extractie (a) en na de extractie (b). Hieruit blijkt dat er in de extractie nog veel achtergebleven materiaal uit de structuur verdwijnt. | 72 |
| 5.5 | Vergelijking van het opgemeten XRD-patroon na het inbouwen van het titaniumtartraat complex (onder) met het theoretische XRD-patroon van CuBTC (boven). De kristaliniteit gaat blijkbaar volledig verloren. | 73 |

| | | |
|------|---|----|
| 5.6 | XRF-analyse van de katalysator na Soxhlet-extractie. De fractie titanium is heel groot, via de ijklijn (rechts) vinden we een Ti/Cu-verhouding van 1.6 terwijl we amper 0.125 verwachten als alle kooien gevuld zijn (rekening houdende met drie kooien per eenheidscel, 48 koperatomen per eenheidscel en twee titaniumatomen per kooi). | 73 |
| 5.7 | Resultaten van de katalytische test, er is geen conversie waar te nemen in het substraat (2-pentenol) en het peroxide. Aangezien we de conversie van de twee reactanten bekijken is er weinig kans dat de metingen vervalst worden door een productpiek die samenvalt met een van de reactanten. Na 200 minuten werd de temperatuur van de reactie verhoogd tot 0 °C, ook dit leverde geen conversie op. Als inwendige standaard wordt 1,3,5-trichloorbenzeen gebruikt. | 75 |
| 6.1 | Structuur van een geoptimaliseerd deel van de MOF met de <i>paddlewheels</i> aanwezig en vastgezet om de totale kristalstructuur te simuleren. | 77 |
| 6.2 | Structuur geoptimaliseerd op een B3LYP/3-21G zonder <i>paddlewheels</i> of <i>constraints</i> aan de uiteinden van de structuur. | 78 |
| 6.3 | Onderverdeling in de verschillende ONIOM-lagen (bollen zijn het hoge niveau), het titaniumcentrum wordt met een pseudopotentiaal beschreven. | 79 |
| 6.4 | Katalytische cyclus van het unimoleculair mechanisme. Hierbij werden enkele aannames ingevoerd, het gevormde epoxide wordt vervangen door een nieuw reactant en de <i>tert</i> -butanolgroep door een nieuw TBHP. Hiernaast zijn er ook andere uitwisselingen mogelijk die niet beschouwd worden. | 80 |
| 6.5 | Verschillende mogelijke transitietoestanden voor de unimoleculaire reactie. Ondanks de open structuur vergeleken met het homogene complex wordt het aantal mogelijke oriëntaties toch sterk beperkt door de vrije bindingsplaatsen op het titanium. | 81 |
| 6.6 | Schema van het bimoleculair reactiemechanisme, hierbij vindt er geen verbinding tussen het allylisch alcohol en het titanium plaats. | 82 |
| 6.7 | Verschillende mogelijke transitietoestanden van het bimoleculair mechanisme. De structuren worden gestabiliseerd met waterstofbruggen; (a) en (d) leiden tot het (2R,3R)-epoxide (b) en (c) tot het (2S,3S)-epoxide. | 84 |
| 6.8 | Selectiviteit naar de verschillende producten met de doorlopen transitietoestand, (I) zonder Grimme-correcties (II) met Grimme-correcties. | 85 |
| 6.9 | Energiediagramma van de verschillende reactiemechanismen zonder Grimme-correcties (boven) met Grimme-correcties (onder). Afhankelijk van de de correcties is het unimoleculair of het bimoleculair mechanisme stabiel. | 87 |
| 6.10 | Uitwisselingen waarvan we de enthalpie en entropie beschouwen. | 89 |
| 6.11 | Systemen waarvan we de van der Waals stabilisatie apart zullen beschouwen. | 91 |

| | | |
|------|---|-----|
| 6.12 | Selectiviteit via de verschillende transitietoestanden in functie van de temperatuur, het is duidelijk dat de bekomen selectiviteit een gevolg is van entropische effecten. | 93 |
| 6.13 | Naast het lineair allylisch alcohol beschouwen we nog cinnamylalcohol en 2-propen-1-ol als testreactanten. | 95 |
| 6.14 | Cumeen-hydroperoxide wordt bij het homogene titaniumtartraat complex gebruikt om 2-propen-1-ol enantioselectief te kunnen epoxideren. | 95 |
| 6.15 | Deel van de structuur van de verschillende unimoleculaire transitietoestanden voor de 2-penten-1-ol epoxidatie (links de stabielste rechts de minst stabiele). Beide transitietoestanden zijn symmetrisch en de selectiviteit is dan ook lager dan bij het homogene complex waar één van de transitietoestanden meer symmetrisch is dan de andere. | 100 |
| 6.16 | Deel van de structuur van de verschillende mogelijke transitietoestanden voor de epoxidatie van cinnamylalcohol. De unimoleculaire transitietoestanden (a) en (b) zijn zeer asymmetrisch terwijl de meest stabiele transitietoestand (c) meer symmetrisch is. De reactie gaat dan, volgens de simulaties, ook meer door via de bimoleculaire transitietoestand. | 101 |

Lijst van tabellen

| | | |
|-----|--|----|
| 4.1 | Selectiviteiten volgens de verschillende transitietoestanden (bij 250 K), zie Figuren 4.6 en 4.7 voor de structuren. | 48 |
| 4.2 | Selectiviteiten volgens de verschillende transitietoestanden (bij 250 K). | 52 |
| 4.3 | Overzicht van de experimenteel bepaalde reactieorden afhankelijk van het substraat en gebruikte tartraat [19]. | 53 |
| 4.4 | Selectiviteiten afhankelijk van de ingevoerde correcties (bij 250 K). | 57 |
| 4.5 | Vergelijking van het enthalpieverschil en het entropieverschil voor de mogelijke transitietoestanden (bij 250 K) | 60 |
| 4.6 | Van der Waals stabilisaties voor de verschillende modellen ($\Delta E_{\text{vdw}}^{\ddagger} = E_{\text{vdw}}^{\ddagger} - E_{\text{vdw}}^{\text{react}}$). Het is opvallend dat het bimoleculair mechanisme beduidend meer gestabiliseerd wordt door de Grimme-correcties. | 61 |
| 4.7 | De ingevoerde M062X-energieberekeningen geven een ander, meer realistisch beeld voor de selectiviteit vergeleken met de energieberekeningen en grimme-correcties die we hiervoor ingevoerd hadden (waarden bij 250 K). | 63 |
| 4.8 | Enthalpieverschil tegenover structuur uni-(a) als referentie. De Resultaten met de M06-berekeningen liggen in dezelfde lijn als de Grimme-correcties, de stabilisatiebijdrage is wel iets kleiner (bij 250 K). | 64 |
| 4.9 | Selectiviteiten voor de verschillende substraten bij de heterogene katalysator (bij 250 K). | 66 |
| 6.1 | Geometrievverschil tussen de verschillende modellen om de MOF te beschrijven. Het verschil tussen het expliciet in rekening brengen van de <i>paddlewheels</i> met gefixeerde uiteinden en de volledig vrije structuur is klein. | 78 |
| 6.2 | Selectiviteiten volgens het unimoleculair mechanisme (bij 250 K). | 82 |
| 6.3 | Selectiviteit naar de verschillende producten (bij 250 K) en volgens welk mechanisme de reactie verloopt. | 88 |
| 6.4 | Vergelijking van het enthalpieverschil en het entropieverschil voor de mogelijke transitietoestanden (bij 250 K). | 89 |

| | | |
|------|--|----|
| 6.5 | Van der Waals stabilisaties voor de verschillende modellen. Het is opvallend dat het bimoleculair mechanisme beduidend meer gestabiliseerd wordt door de Grimme-correcties. | 90 |
| 6.6 | De ingevoerde M06-energieberekeningen geven een ander, beeld voor de selectiviteit vergeleken met de energieberekeningen en grimme-correcties die we hiervoor ingevoerd hadden. Zowel het unimoleculaire als het bimoleculaire mechanisme hebben een significante bijdrage aan het resultaat (resultaten bij 250 K). | 92 |
| 6.7 | Enthalpieverschil tegenover structuur uni-(c) als referentie (bij 250 K). De Resultaten met de M06-berekeningen liggen in dezelfde lijn als de Grimme-correcties, de stabilisatiebijdrage is wel iets kleiner. | 94 |
| 6.8 | Selectiviteiten voor de verschillende substraten bij de heterogene katalysator. | 96 |
| 6.9 | Vergelijking van de Gibbs vrije energie van de verschillende transitietoestanden met een referentiestructuur voor de homogene en heterogene katalysator (bij 250 K). Het is duidelijk dat er een verschil is tussen de twee systemen, de waarden voor de CMOF liggen over het algemeen dicht bij elkaar. | 98 |
| 6.10 | Vergelijking van de selectiviteit voor de verschillende alcoholen tussen de homogene en de heterogene katalysator. Enkel de selectiviteit naar het meest voorkomende epoxide wordt weergegeven. | 99 |

