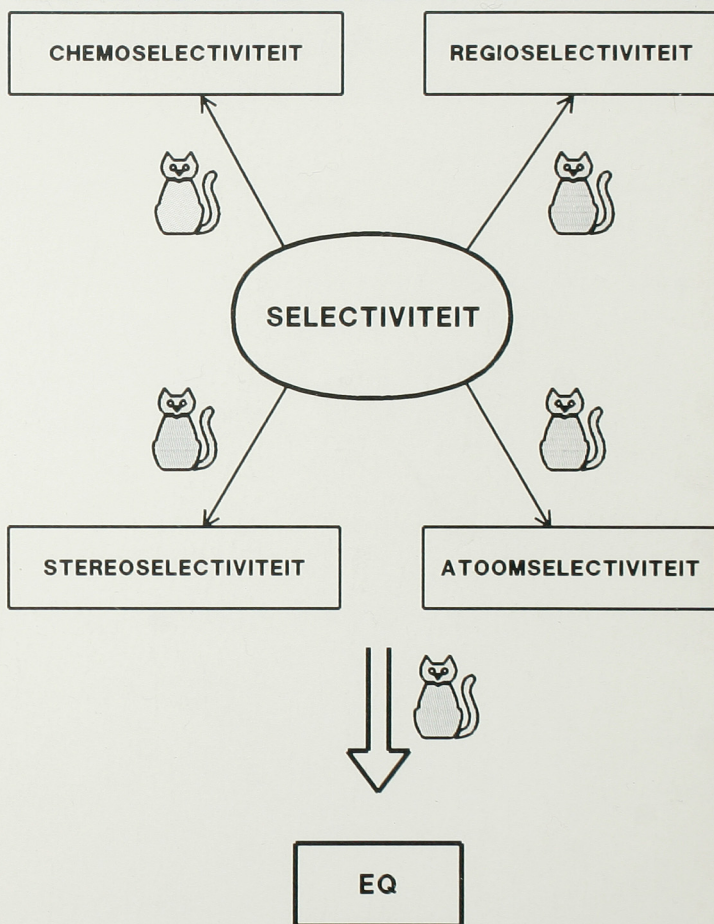


Selectiviteit in de organische synthese: schoonheid in de chemie

Intreerede

Prof.dr. R.A. Sheldon

Januari 1993



SELECTIVITEIT IN DE ORGANISCHE SYNTHESE:
SCHONHEID IN DE CHEMIE

Selectiviteit in de organische synthese: schoonheid in de chemie

Intreerede

Prof.dr. R.A. Sheldon

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van hoogleraar in de

Organische Scheikunde

in de Faculteit der Scheikundige Technologie
en der Materialkunde
van de Technische Universiteit Delft
op woensdag 6 januari 1993

door

Prof. Dr. R.A. Sheldon

Sheldon_
red_
1993

**SELECTIVITEIT IN DE ORGANISCHE SYNTHESE:
SCHOONHEID IN DE CHEMIE**

John Keats
Waaron heb ik mijn naam door dit gegeven? Mijn gebied is om aan
familie, vrienden, kennissen, collega's, promovendi en studenten te laten
zien dat chemie een mooi vak is. Bovendien wil ik laten zien hoe chemie
ook een mooi vak is voor de natuur. Het is de natuur die ons
waaron

**Rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van hoogleraar in de**

Organische Scheikunde

**in de Faculteit der Scheikundige Technologie
en der Materiaalkunde
van de Technische Universiteit Delft
op woensdag 6 januari 1993**

door

Prof.Dr. R.A. Sheldon

Copyright © 1993 by R.A. Sheldon
All rights reserved

**A thing of beauty is
a joy forever**

John Keats

Copyright © 1993 by R.A. Sheldon

All rights reserved

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Waarom heb ik mijn oratie deze titel gegeven? Mijn bedoeling is om aan familie, vrienden, kennissen, collega's, promovendi en studenten te laten zien dat chemie een mooi vak is. Bovendien wil ik u laten zien hoe chemie ook schoon en elegant kan zijn. Schoonheid in de chemie dus, een woordspeling die in het Nederlands wel, maar in het Engels niet mogelijk is.

Wat is organische synthese?

Mijn vrouw en kinderen vragen zich dikwijls af: wat doet die man de hele dag eigenlijk? Nou, ik 'doe' organische chemie, in het bijzonder organische synthese: dat is het in elkaar knutselen van organische moleculen.

Wat is organische chemie? Een goede definitie is: de studie van de relatie tussen structuur en eigenschappen van koolstofverbindingen. Wat is dan de functie van synthese? Willen we de relatie tussen structuur en eigenschappen van stoffen bestuderen, dan moeten we eerst over voldoende stof beschikken, of door ze uit natuurlijke bronnen te isoleren, of door ze in het laboratorium in elkaar te knutselen oftewel synthetiseren.

Een syntheticus is derhalve een soort tovenaar die nieuwe methoden ontwerpt om bekende natuurstoffen in het laboratorium te maken of zelfs geheel nieuwe verbindingen creëert. Net als bij andere creatieve bezigheden worden zijn creaties door zijn collega's op originaliteit en schoonheid (élégance) beoordeeld.

De grondlegger van de organische chemie was Berzelius die in 1807 deze benaming voorstelde voor de chemie van stoffen die afkomstig zijn van levende materie. Berzelius geloofde stellig in de vis vitalis theorie die inhield dat organische stoffen een magische kracht bevatten, de zogenaamde spiritus vitae of levenskracht:

"Dit iets dat wij levenskracht noemen, ligt geheel buiten de anorganische elementen en is niet één van hun oorspronkelijke eigenschappen, zoals gewicht, ondoordringbaarheid, elektrische polariteit, enz. maar wat het is waar het ontstaat en waar het eindigt begrijpen wij niet".

Volgens vitalisten konden zulke stoffen onmogelijk in het laboratorium uit niet-levende materie worden gemaakt. Vandaag de dag zijn er nog steeds veel vitalisten onder ons die in de stellige overtuiging leven dat

een in het laboratorium gemaakte natuurstof niet dezelfde is als het magische kracht bevattende produkt van moeder Natuur.

Organische synthese in de negentiende eeuw

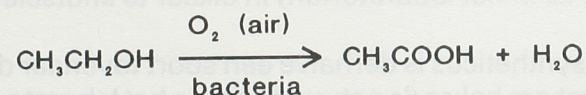
Toevallig was het een student van Berzelius, Wöhler, die de ondergang van de *spiritus vitae* inluidde met zijn synthese van de natuurstof ureum. Zo schreef Wöhler in 1828 in een brief aan zijn oud-leermeester:

"Ik moet u zeggen dat ik ureum kan maken zonder dat ik daarvoor nieren, of zelfs een dier hetzij een mens of hond nodig heb".

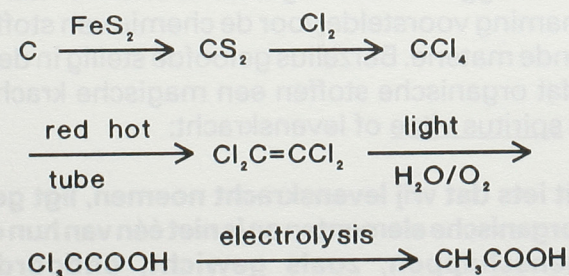
Niettemin waren de vitalisten zeer hardnekkig in hun geloof en het duurde wel enkele decennia eer de '*spiritus vitae*' eindelijk werd begraven. Wellicht was de laatste spijker in de doodkist van de levenskracht de in 1845 door Kolbe uitgevoerde synthese van azijnzuur.

Azijnzuur was een zeer bekend natuurprodukt, voor het eerst bewust gemaakt circa 3000 VC door fermentatie van wijn. Het is leerzaam om even stil te staan bij de synthetische route die Kolbe gebruikte in 1845 (Figuur 1).

3000 BC FERMENTATION



1845 FIRST SYNTHESIS (KOLBE)



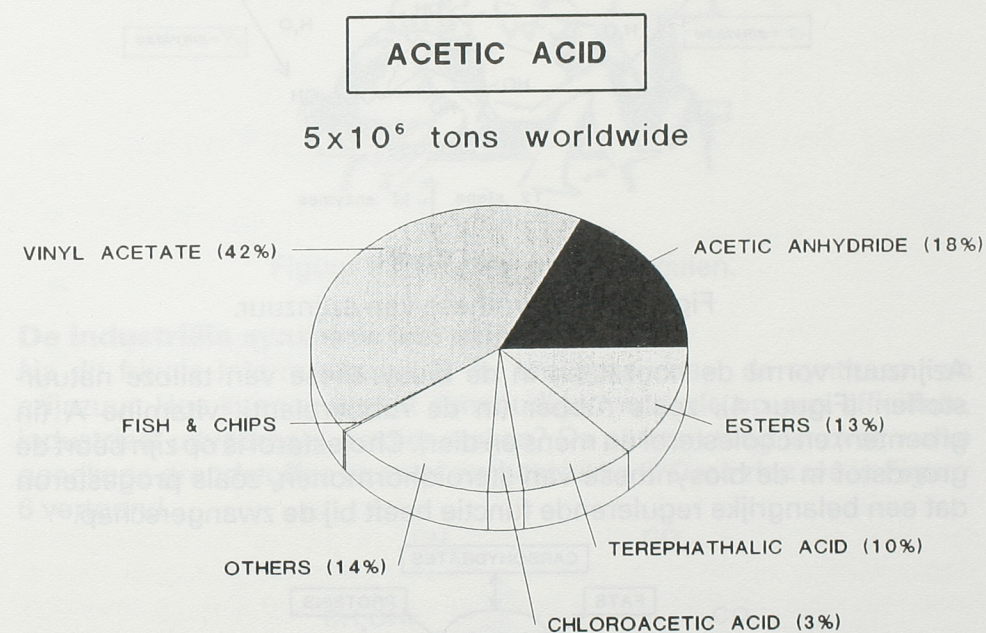
Figuur 1. De eerste synthese van azijnzuur.

Het lijkt wel een schoolvoorbeeld van alles wat fout kan gaan met chemische processen: tussenprodukten die verschrikkelijk stinken, gevaarlijk en/of verdacht carcinogeen zijn en een omslachtige, energie- en

grondstoffenverslindende route die bergen afval produceert. Met andere woorden: deze route verdient geen prijs voor schoonheid. Maar wij moeten niet vergeten wat het doel van Kolbe was: een logisch opgebouwde synthese uit de elementen als onomstotelijk bewijs tegen de 'levenskracht'theorie.

Azijnzuur - een belangrijke bouwsteen

Azijnzuur is nog steeds een mooi voorbeeld - een eenvoudige doch belangrijke bouwsteen in zowel de natuur als de chemische industrie. Wereldwijd wordt jaarlijks ca. 5000 ton azijnzuur geproduceerd. Het is derhalve één van de top tien industriële chemicaliën met vele toepassingen (Figuur 2).

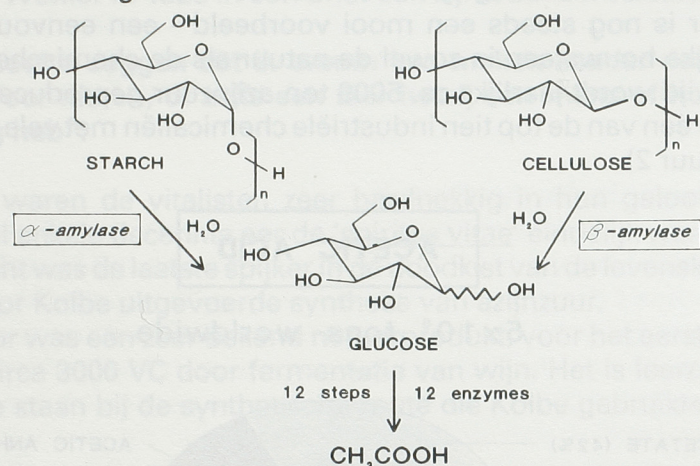


Figuur 2. Toepassingen van azijnzuur.

Vermeldenswaard is dat voor bepaalde toepassingen men nog steeds het zogenaamde bioproduct, gemaakt door middel van fermentatie, preferereert. Dit is natuurlijk een kwestie van smaak. In mijn vaderland, bijvoorbeeld, bestaat er een 'niche-markt' voor azijn, bij voorkeur mout-azijn (zie Figuur 2).

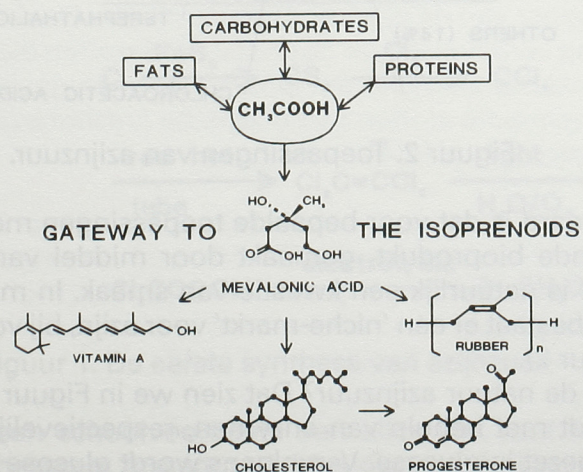
Hoe maakt de natuur azijnzuur? Dat zien we in Figuur 3. Zetmeel of cellulose wordt met behulp van enzymen, respectievelijk een α - of β -amylase, omgezet in glucose. Vervolgens wordt glucose in 12 stappen met behulp van 12 verschillende enzymen omgezet in azijnzuur. Een zeer

ingewikkeld proces om een eenvoudig molecule te maken. Ook vermeldenswaard is het kleine verschil in structuur tussen zetmeel en cellulose, namelijk één C-O binding naar beneden (↓) of naar boven (↑). Mensen bevatten een α-amylase dat selectief zetmeel afbreekt terwijl koeien een β-amylase bevatten dat selectief cellulose afbreekt. Vandaar dat mensen aardappels en koeien gras eten. Het verschil is slechts de stereochemie van een C-O binding.



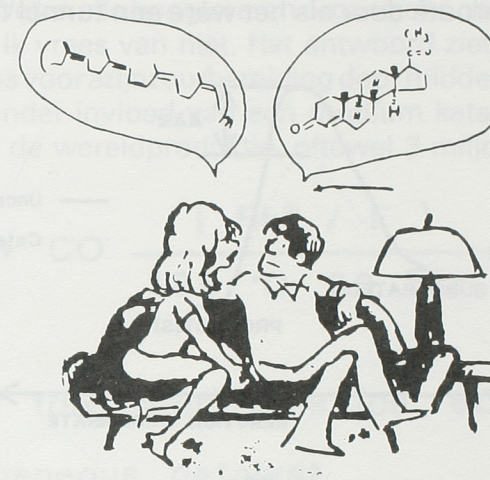
Figuur 3. Biosynthese van azijnzuur.

Azijnzuur vormt de hoeksteen in de biosynthese van talloze natuurstoffen (Figuur 4), zoals rubber (in de rubberplant), vitamine A (in groenten) en cholesterol (in mens en dier). Cholesterol is op zijn beurt de grondstof in de biosynthese van steroidhormonen, zoals progesteron dat een belangrijke regulerende functie heeft bij de zwangerschap.



Figuur 4. Azijnzuur - een belangrijke bouwsteen in de natuur.

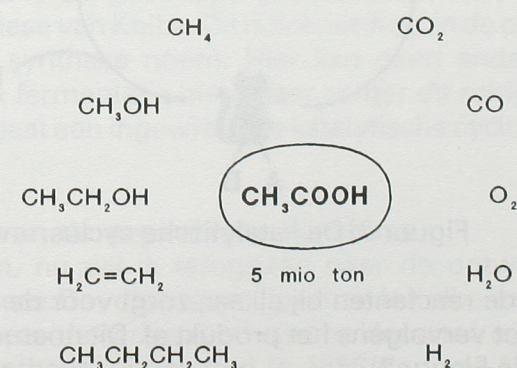
Trouwens, chemici communiceren met elkaar door middel van de internationale taal der moleculen. Een Rus, bijvoorbeeld, weet precies wat ik bedoel met deze moleculen. Chemici kunnen zelfs moppen vertellen met behulp van molecuulformules, zonder één woord te gebruiken (Figuur 5).



Figuur 5. Een mop met moleculen.

De industriële synthese van azijnzuur

Na dit frivole intermezzo wil ik nu teruggaan naar de synthese van azijnzuur. Hoe kunnen we dit eenvoudige molecule op een efficiënte, industrieel uitvoerbare manier maken? De eerste vraag is: over welke goedkope grondstoffen kunnen we beschikken? Deze zien we in Figuur 6 vertoond.

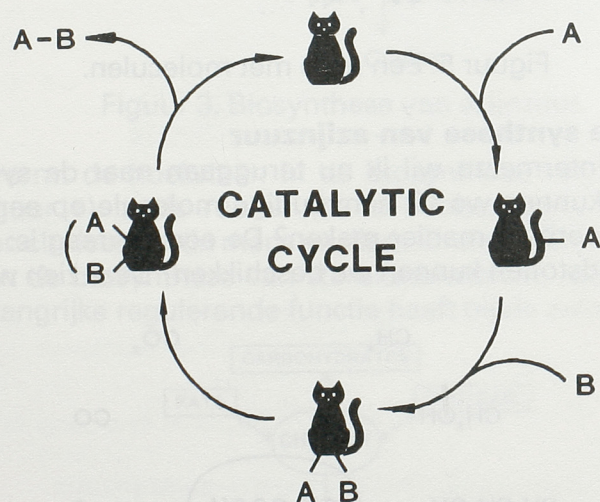
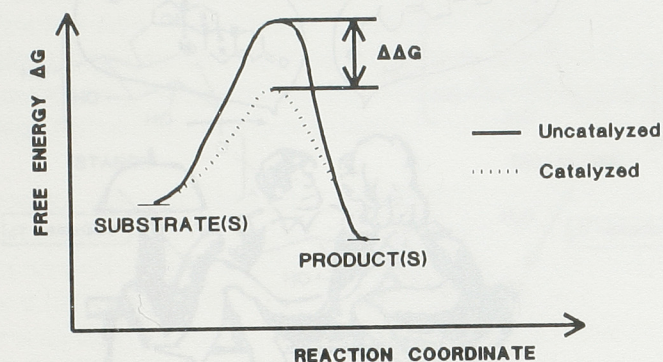


Figuur 6. Mogelijke grondstoffen voor azijnzuurfabricage.

De volgende vraag luidt: hoe kunnen we de genoemde stoffen tot reactie brengen? Deze stoffen reageren niet zomaar met elkaar. Daar hebben we

een katalysator voor nodig - een soort huwelijksmakelaar die de desbetreffende stoffen op een dusdanige manier bij elkaar brengt dat een hartstochtelijke binding onvermijdelijk is.

Hoe dat gebeurt, zien we in Figuur 7. De betreffende moleculen moeten over een energieberg heen. De katalysator zoekt een alternatieve, lage energieroute door als het ware een tunnel te graven.



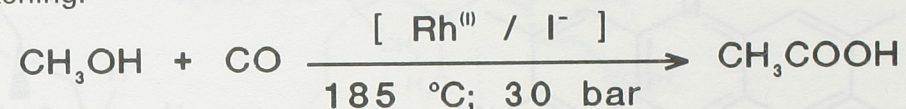
Figuur 7. De katalytische cyclus.

De 'kat' brengt de reactanten bij elkaar, zorgt voor de vorming van een binding, en stoot vervolgens het produkt af. Dit noemen we een katalytische cyclus (zie Figuur 7).

Katalyse is een kinetisch fenomeen, dat wil zeggen dat de katalysator een reactie versnelt die anders te langzaam zou verlopen om bruikbaar te zijn. Maar de reactie moet wel energetisch mogelijk zijn. De katalysator kan geen wonderen verrichten. In de synthese van azijnzuur, bijvoor-

beeld, zouden we graag aardgas met koolzuur laten reageren. Helaas, is deze reactie energetisch (thermodynamisch) niet mogelijk en geen enkele katalysator kan hier verandering in brengen.

Hoe wordt die vijf miljoen ton azijnzuur dan wel gemaakt? Hoeveel studenten scheikunde of scheikundige technologie weten het antwoord op deze vraag? Weten alle hoogleraren organische chemie het antwoord op deze vraag? Ik vrees van niet. Het antwoord ziet u in Figuur 8: het Monsanto-proces voor azijnzuurbereiding door middel van carbonylering van methanol onder invloed van een rhodium katalysator. Dit proces neemt 60% van de wereldproductie, oftewel 3 miljoen ton, voor haar rekening.



- * 3×10^6 tons worldwide (ca. 60% of total)
- * Homogeneous catalyst
- * Cheap raw materials
- * High selectivity (>99%)

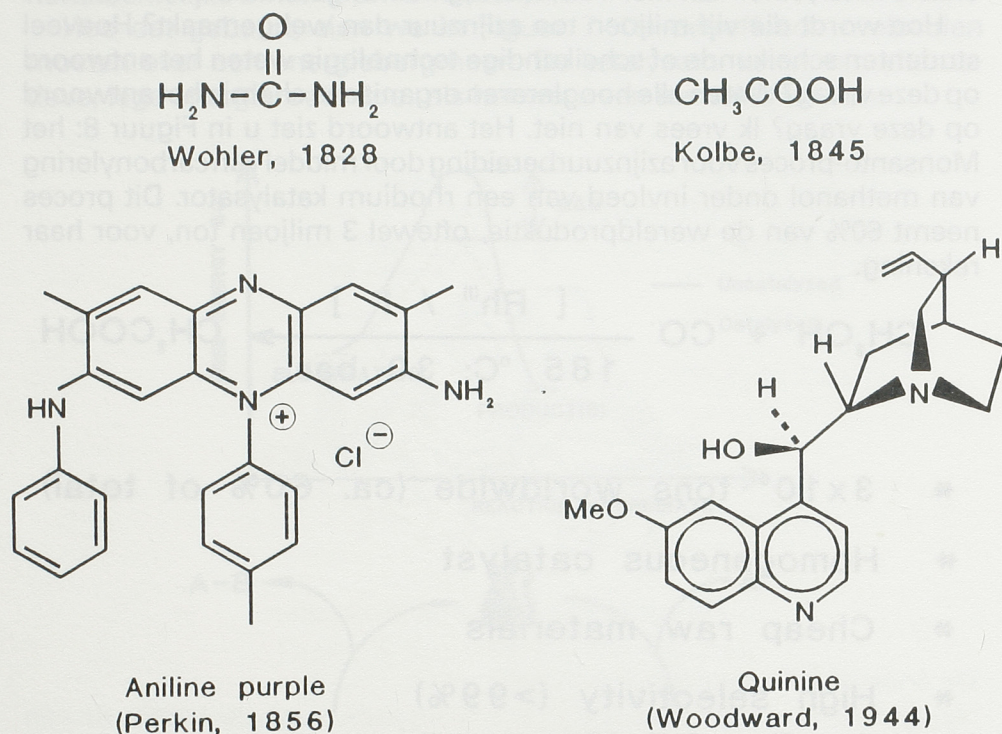
Figuur 8. Het Monsanto-azijnzuurproces.

Dames en heren, vergelijk deze éénstapssynthese, met een rendement van meer dan 99% uit goedkope grondstoffen, met de omslachtige inefficiënte synthese van Kolbe. Dit is schoonheid in de chemie. Dit is wat ik een elegante synthese noem. Hier kan geen ander proces tegen concurreren, ook fermentatie niet. Maar achter dit schijnbaar zeer eenvoudige proces gaat een ingewikkelde katalytische cyclus schuil. Hier ga ik nu niet op in.

Ontwikkeling van de organische synthese

Dames en heren, nu wil ik teruggaan naar de ontwikkeling van de organische synthese. De volgende mijlpaal na de Kolbe-azijnzuursynthese was de synthese van de eerste synthetische kleurstof, mauveïne (aniline purple). Deze synthese, uitgevoerd in 1856 door de 18-jarige William Henry Perkin, wordt overigens beschouwd als de eerste industriële organische synthese. Het is ook een prachtig voorbeeld van serendipiteit (een toevallige vondst die waardevol blijkt te zijn) in de organische synthese. Het doel dat Perkin voor ogen had, was de synthese van het

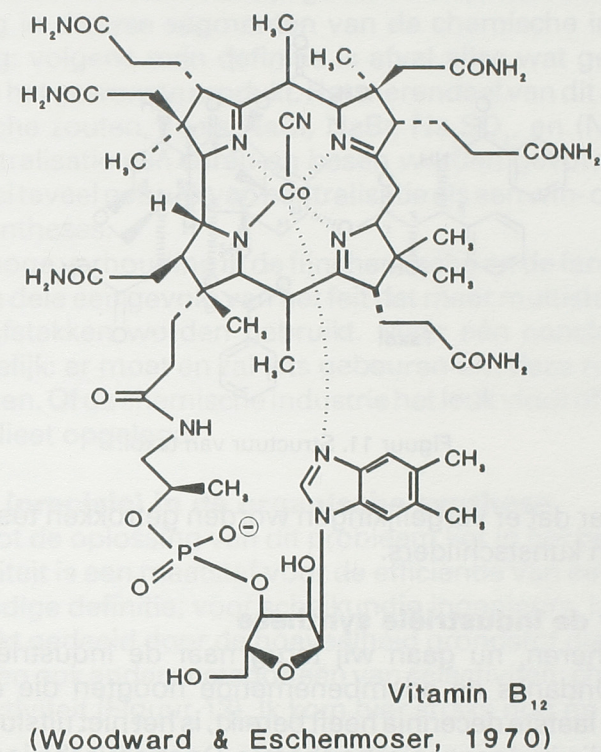
geneesmiddel kinine. De structuren van beide stoffen zien we naast elkaar afgebeeld in Figuur 9.



Figuur 9. Mijlpalen in de organische synthese.

In de eerste helft van deze eeuw werden steeds ingewikkelder natuurproducten door organici in het laboratorium gemaakt. _-Terpineol in 1904, door de kleinzoon van de uitvinder van mauveïne, tropinon in 1917 door Sir Robert Robinson, en in 1944, bijna een eeuw na de mislukte poging van Perkin, de synthese van kinine door de legendarische R.B. Woodward. In de jaren vijftig en zestig ontwikkelde de organische synthese zich bijna tot een kunstvorm: er was sprake van 'art in organic synthesis'. De synthese van vitamine B₁₂ (Figuur 10), door de groepen van Woodward en Eschenmoser, wordt door velen beschouwd als het intellectuele hoogtepunt van deze periode.

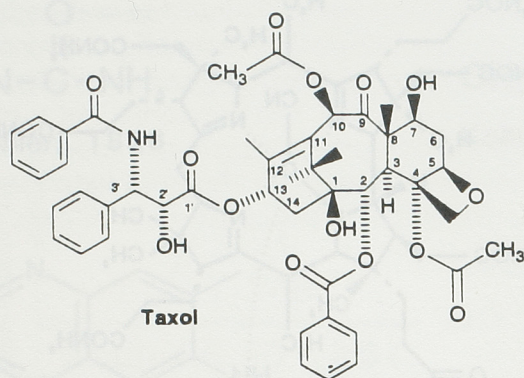
GREAT MOMENTS IN ORGANIC SYNTHESIS



Figuur 10. Structuur van vitamine B₁₂.

Aan het eind van de jaren zestig deden computers hun intrede in de organische synthese. E.J. Corey, evenals Woodward hoogleraar organische chemie aan de Universiteit van Harvard en Nobel-prijswinnaar in de chemie, introduceerde de retrosynthetische analysebenadering, het rationeel ontwerpen van syntheseroutes met behulp van computers. Gedurende de afgelopen twintig jaar hebben de organici zich op steeds moeilijker doelwitten gestort. Een recent voorbeeld is taxol (Figuur 11), een nieuw antikanker middel dat geïsoleerd wordt uit de bast van het *Taxus brevifolia* (Pacific yew tree). Nu is het volgende probleem ontstaan. Om in de vraag te voorzien, moeten er heel veel van deze, vrij zeldzame, bomen worden gekapt: een moreel dilemma dus. Vandaar dat er een grote behoefte is ontstaan aan een synthese van taxol, om het beschikbaar te maken voor kankerpatiënten zonder het *Taxus brevifolia* daarvoor te moeten opofferen. Zoals u op het plaatje kunt zien, is taxol geen eenvoudige molecule. Het bevat 12 asymmetrische koolstofatomen het-

geen betekent dat de syntheticus zijn route dusdanig moet ontwerpen dat slechts één van de $2^{12} = 4096$ stereoisomeren wordt gevormd.



Figuur 11. Structuur van taxol.

Geen wonder dat er vergelijkingen worden getrokken tussen organisch synthetici en kunstschilders.

Terug naar de industriële synthese

Dames en heren, nu gaan wij terug naar de industriële organische synthese. Ondanks de adembenemende hoogten die de organische synthese de laatste decennia heeft bereikt, is het niet uitsluitend rozegeur en maneschijn in de organische chemie. De chemische industrie heeft te kampen met allerlei milieuproblemen. Hoe komt dat? Het wordt onder andere veroorzaakt door het feit dat het merendeel van deze prachtige syntheses teveel afval produceert, getuige het volgende plaatje (Figuur 12).

ENVIRONMENTAL ACCEPTABILITY: THE E FACTOR

INDUSTRY SEGMENT	PRODUCT TONNAGE	KG BY-PRODUCTS / KG PRODUCT
OIL REFINING	$10^6 - 10^8$	ca. 0.1
BULK CHEMICALS	$10^4 - 10^6$	< 1-5
FINE CHEMICALS	$10^2 - 10^4$	5-50
PHARMACEUTICALS	$10 - 10^3$	25 - > 100

Figuur 12. De E factor.

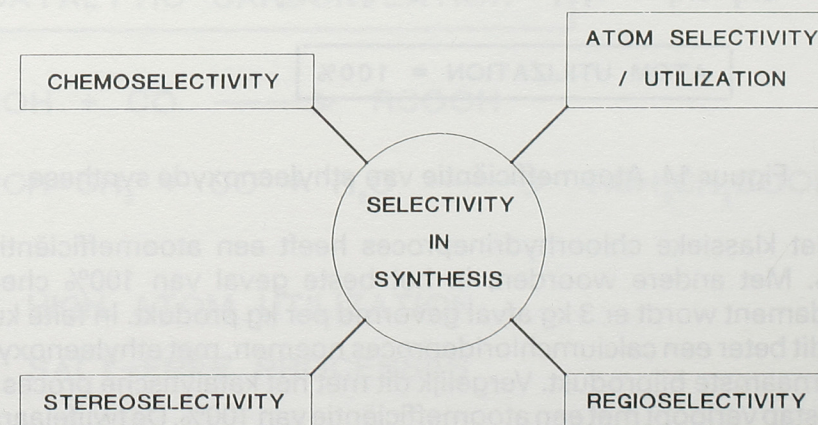
Figuur 12 laat de verhouding zien tussen kilo's eindproduct en kilo's afval in diverse takken van de chemische industrie. Deze cijfers zijn in geen enkel leerboek te vinden. Ze zijn gebaseerd op meer dan twintig jaar eigen ervaring in diverse segmenten van de chemische industrie. Ter verduidelijking: volgens mijn definitie is afval alles wat geproduceerd wordt behalve het gewenste product. Het merendeel van dit afval bestaat uit anorganische zouten, zoals NaCl, NaBr, Na_2SO_4 , en $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, die veelal via neutralisatie van zuren en basen worden gevormd. Eigenlijk maken organici teveel gebruik van neutralisatie als een win- of zuiveringsstap in hun syntheses.

De relatief hoge verhouding in de fijnchemische en de farmaceutische industrie is ten dele een gevolg van het feit dat meer multistap syntheses in deze bedrijfstakken worden gebruikt. Maar één conclusie lijkt mij volstrekt duidelijk: er moet en zal iets gebeuren om deze zoutbergen te doen verdwijnen. Of de chemische industrie het leuk vindt of niet, zij krijgt een zoutarm dieet opgelegd.

Selectiviteit (precisie) in de organische synthese

De sleutel tot de oplossing van dit probleem ligt in het begrip selectiviteit. Selectiviteit is een maatstaf voor de efficiëntie van een proces. De meest eenvoudige definitie, voor scheikundig ingenieurs, is rendement van het product gedeeld door de hoeveelheid grondstof die is omgezet. Organici kennen ook andere categorieën van selectiviteit: chemo-, regio- en stereoselectiviteit (Figuur 13). Ik kom hier straks nog op terug.

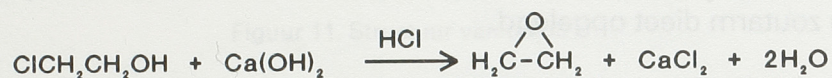
SELECTIVITY=PRECISION



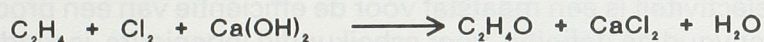
Figuur 13. Selectiviteit = precisie.

Maar één categorie wordt meestal volledig over het hoofd gezien door organici. Dit noem ik de atoomselectiviteit of atoomutilisatie (efficiëntie). De atomefficiëntie wordt berekend door het molecuulgewicht van het gewenste produkt te delen door de som der molecuulgewichten van alle in het proces gevormde stoffen. De atomefficiëntie is derhalve een maatstaf voor de echte schoonheid van het proces. Ik zal dit begrip illustreren met een eenvoudig voorbeeld. Op het volgende plaatje (Figuur 14) ziet u twee processen voor de bereiding van ethyleenoxyde.

ATOM UTILIZATION / LOW-SALT TECHNOLOGIES

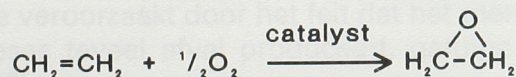


Overall:



Mol.Wt 44 111 18

$$\text{ATOM UTILIZATION} = 44/173 = 25\%$$



$$\text{ATOM UTILIZATION} = 100\%$$

Figuur 14. Atomefficiëntie van ethyleenoxyde synthese.

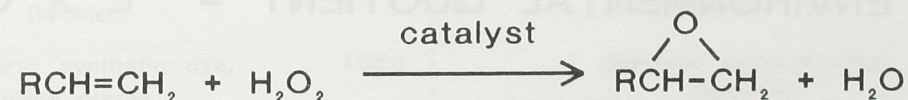
Het klassieke chloorhydrineproces heeft een atomefficiëntie van 25%. Met andere woorden, in het beste geval van 100% chemisch rendement wordt er 3 kg afval gevormd per kg produkt. In feite kunnen we dit beter een calciumchlorideproces noemen, met ethyleenoxyde als voornaamste bijprodukt. Vergelijk dit met het katalytische proces dat in één stap verloopt met een atomefficiëntie van 100%. De twijfelaars hoor ik al zeggen: maar het rendement van deze oxydatie is geen 100%. Dames en heren, dat is het rendement van het klassieke proces ook niet.

Vergelijking van de atomefficiënties van diverse routes, op basis van theoretische rendementen, geeft de mogelijkheid om snel een indruk te krijgen van hoe schoon (milieuvriendelijk) deze routes zijn. Wanneer de werkelijke rendementen bekend zijn, kan hiermee rekening worden gehouden.

Schone technologieën

De sleutel tot schone, milieuvriendelijke processen in de industriële organische synthese lijkt mij duidelijk: het veelvuldig gebruik van schone, katalytische processen. Schone technologieën bij uitstek zijn katalytische oxydaties met behulp van moleculaire zuurstof of waterstofperoxyde en katalytische carbonyleringen (Figuur 15). Het al eerder genoemde Monsanto-azijnzuurproces is derhalve een treffend voorbeeld met 100% atomefficiëntie. Kortom, katalytische oxydaties en carbonyleringen zijn prachtige voorbeelden van zoutloze processen, van schoonheid in de chemie.

CATALYTIC OXIDATION



CATALYTIC CARBONYLATION



- * HIGH ATOM UTILIZATION
- * SALT-FREE PROCESSES

Figuur 15. Schone technologieën.

Sommige mensen hoor ik al zeggen: dit is wel een erg simplistische benadering. Natuurlijk is de hoeveelheid afval (de E factor) wel belangrijk maar het maakt wel iets uit of het om keukenzout gaat of om zware metalen zoals cadmium, kwik, chroom, enzovoort. Vandaar dat ik een meer verfijnde benadering heb ontwikkeld. Die noem ik de milieuvriendelijkheidscoëfficiënt of het schoonheidsgetal, of in het Engels de environmental quotient, EQ (Figuur 16). De EQ van een proces is het aantal kilo's afval per kilo produkt (de E factor) vermenigvuldigd met een onvriendelijkheidscoëfficiënt, Q.

ENVIRONMENTAL = ELEGANCE
QUOTIENT: EQ

$$\text{ENVIRONMENTAL QUOTIENT} = E \times Q$$

E = Environmental factor
(kg waste / kg product)

Q = Unfriendliness quotient

EQ → ECU

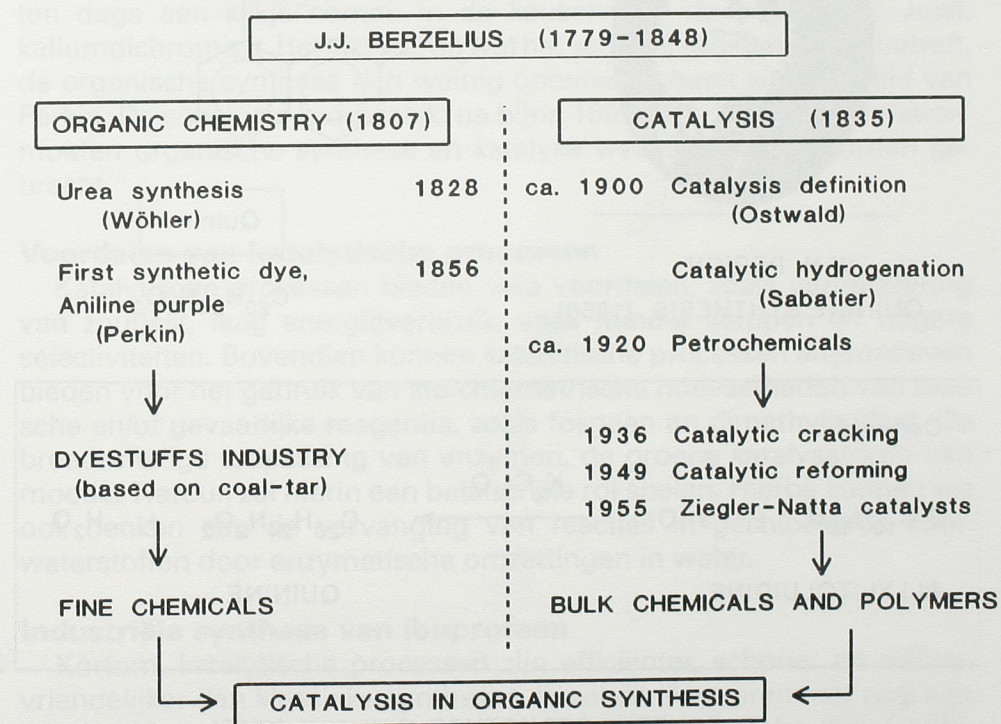
Figuur 16. Het schoonheidsgetal EQ.

Hoe meer ongewenst het afval, hoe hoger de Q-waarde. Als we keukenzout een Q-waarde van 1 toekennen, dan zouden we chroomzouten, bijvoorbeeld, een waarde van 100 kunnen geven. In de praktijk zal de hoogte van Q afhankelijk zijn van onder andere de toxiciteit van het

afval en van de vraag hoe gemakkelijk herinzetbaar een bepaalde afvalstroom is. Het zal u duidelijk zijn dat over de hoogte van de Q-waarde valt te twisten, maar één ding staat vast: we kunnen op deze wijze de milieuvriendelijkheid van chemische processen beoordelen.

Ik heb nog een reden om de afkorting EQ te gebruiken: per slot van rekening zullen EQ's in ECU's worden vertaald. De vervuiler betaalt, op basis van EQ-waarde. Kortom, toekomstige organici moeten hun hoge IQ's gebruiken om processen met lage EQ's te ontwikkelen.

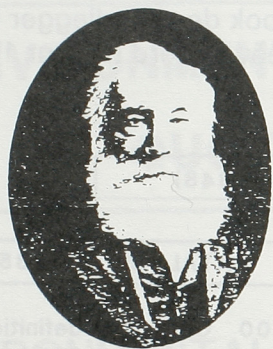
Waarom, zult u zich afvragen, hebben organici niet veel meer gebruik gemaakt van katalytische processen als dit voordeel zo duidelijk is? Een mogelijke verklaring ligt mijns inziens in het feit dat katalyse en organische synthese vanaf de tijd van Berzelius (ook de grondlegger van de katalyse) langs geheel andere wegen zijn geëvolueerd (Figuur 17).



Figuur 17. Evolutie van organische synthese en katalyse.

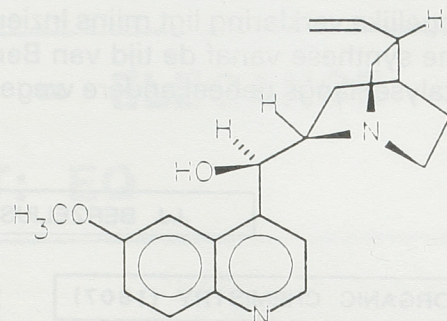
Katalyse ontwikkelde zich grotendeels als een onderdeel van de fysische chemie. Heden ten dage is katalyse in vele scheikunde-curricula

nog steeds een onderdeel van een college reactiekinetiek. Met de opkomst van de petrochemie in de jaren twintig werden katalytische technieken op een breed front toegepast in olieraffinage en de petrochemie, maar meestal niet door organici. De organici evolueerden langs een weg die terug te voeren is naar de Perkin-synthese van mauveïne. Deze uitvinding was het begin van de synthetische kleurstoffenindustrie die grotendeels de oorsprong vormt van de hedendaagse fijnchemie. Laten we nog een keer naar de synthese van Perkin kijken (Figuur 18).



W.H. PERKIN

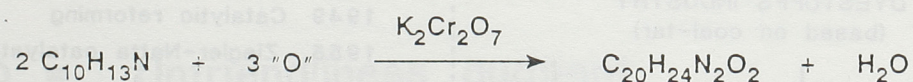
QUININE SYNTHESIS (1856)



Quinine

C₂₀H₂₄N₂O₂

Concept:



ALLYL TOLUIDINE

QUININE

N.B. BENZENE STRUCTURE, A. Kekulé (1865)

Figuur 18. De beoogde kininesynthese van Perkin.

De bedoeling van Perkin was de synthese van kinine door middel van oxydatie van allyltoluidine. Het zal u, gelet op de structuur van kinine, niet verbazen dat hij geen kinine kreeg. Maar voordat u hem een nul geeft

voor deze synthese moet u wel weten dat hij slechts de empirische formule, C₂₀H₂₄N₂O₂, van kinine kende. De structuur van de benzeenring was niet eens bekend in 1856. In vervolgprouwen met aniline, die verontreinigd was met toluidines, kreeg hij een zwarte neerslag die bij nader onderzoek een paarse component bleek te bevatten. De meeste organici hadden dit gauw door de gootsteen gespoeld, maar Perkin was niet alleen een uitstekend chemicus maar ook een goed zakenman. Hij wist dat de natuurlijke kleurstof Tyrisch purper in 1856 net zo duur was per kilo als goud en zag derhalve de potentiële commerciële toepassingen van zijn produkt. De eerste mauveïnefabriek was in 1858 productie-gereed en tien jaar later kon Perkin op zijn dertigste jaar als self-made miljonair gaan rentenieren.

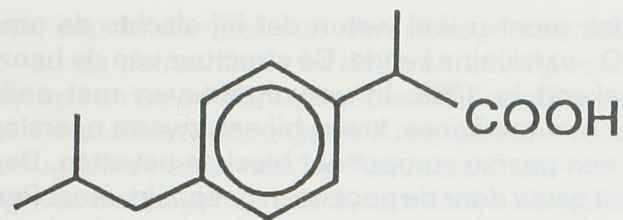
Nog een saillant detail van de Perkin-synthese is dat hij stoichiometrische hoeveelheden kaliumdichromaat gebruikte voor zijn oxydatie. En welk reagens treffen wij aan, dames en heren, als wij heden ten dage een kijkje nemen in de keuken van de organicus? Juist, kaliumdichromaat. Het lijkt wel of, wat het schoonheidsgetal (EQ) betreft, de organische synthese zich weinig ontwikkeld heeft sinds de tijd van Perkin. De conclusie is duidelijk: na bijna 150 jaar in 'splendid isolation' moeten organische synthese en katalyse weer tot elkaar worden gebracht.

Voordelen van katalytische processen

Katalytische processen bieden vele voordelen, zoals vermindering van zoutlast, laag energieverbruik, vaak minder stappen en hogere selectiviteiten. Bovendien kunnen katalytische processen alternatieven bieden voor het gebruik van stoichiometrische hoeveelheden van toxische en/of gevaarlijke reagentia, zoals fosgeen en dimethylsulfaat. De breedschalige toepassing van enzymen, de groene katalysatoren van moeder Natuur, zal hierin een belangrijke rol spelen. Hierbij kunnen we ook denken aan de vervanging van reacties in gechloreerde koolwaterstoffen door enzymatische omzettingen in water.

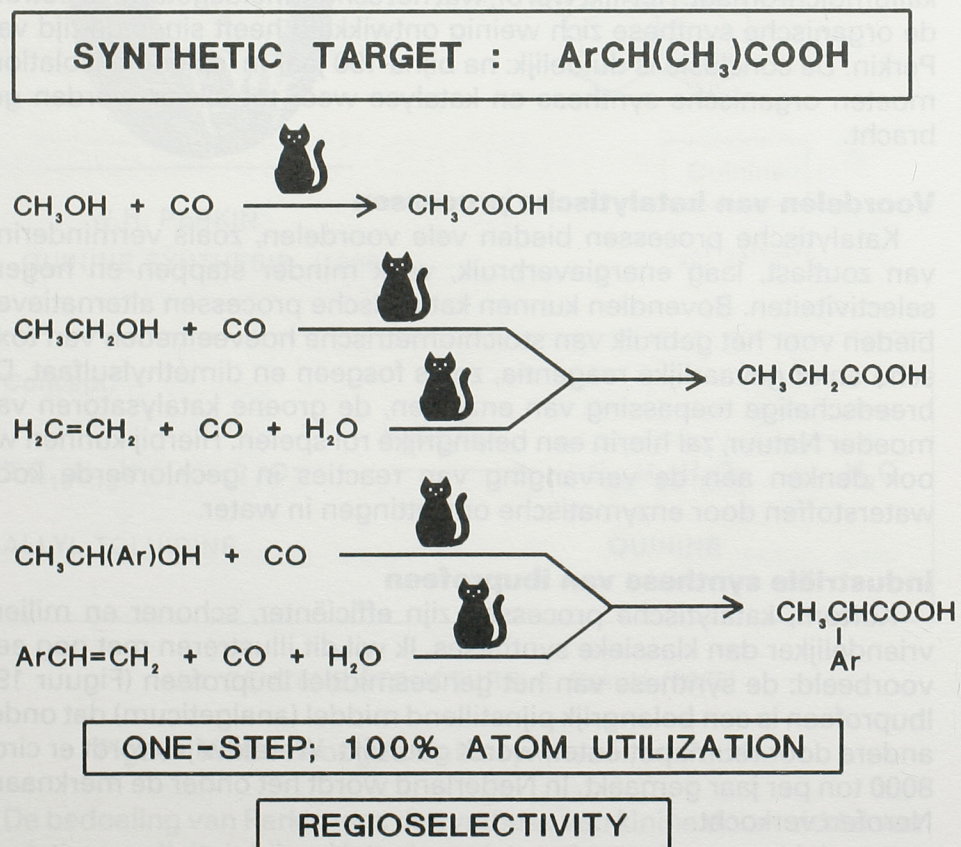
Industriële synthese van ibuprofeen

Kortom, katalytische processen zijn efficiënter, schoner en milieuvriendelijker dan klassieke syntheses. Ik wil dit illustreren met nog een voorbeeld: de synthese van het geneesmiddel ibuprofeen (Figuur 19). Ibuprofeen is een belangrijk pijnstillend middel (analgeticum) dat onder andere door reumapatiënten wordt gebruikt. Wereldwijd wordt er circa 8000 ton per jaar gemaakt. In Nederland wordt het onder de merknaam Nerofen verkocht.



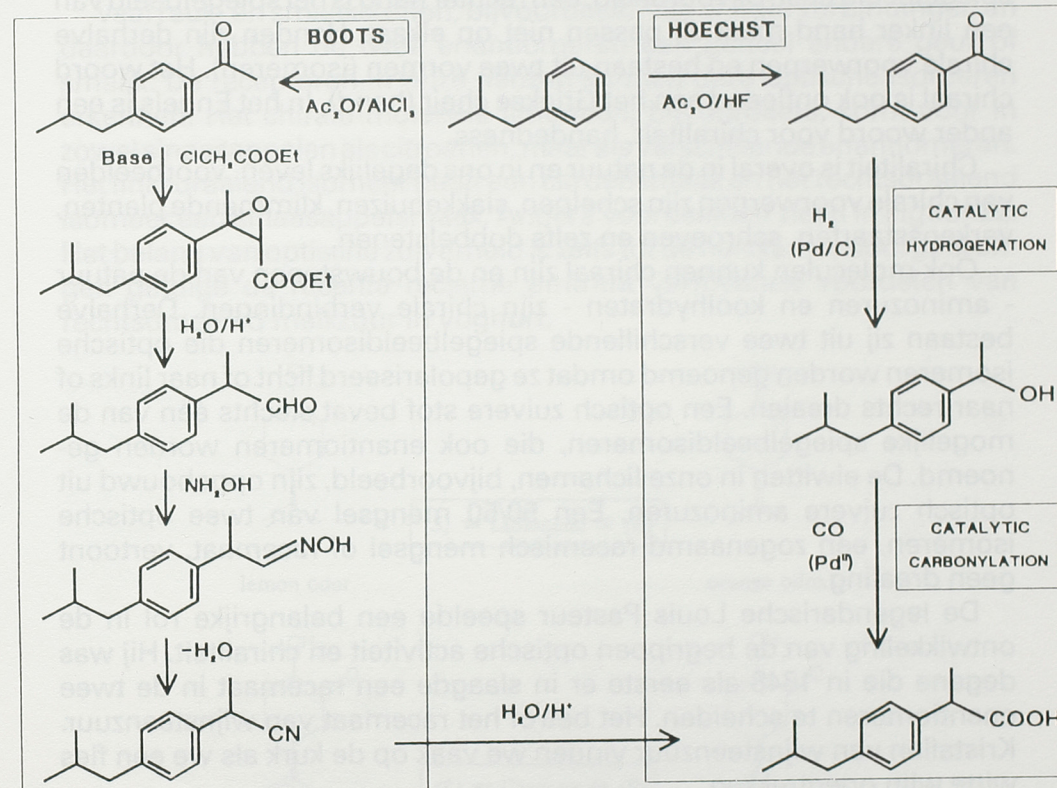
Figuur 19. Structuur van ibuprofen.

Dames en heren, hoe zullen we ibuprofen maken? Gelet op het voorgaande lijkt het mij niet moeilijk. Denk aan het azijnzuurproces van Monsanto. Analooq aan de vorming van azijnzuur uit methanol en koolmonoxyde wordt propionzuur uit ethanol en koolmonoxyde verkregen. Op dezelfde wijze zouden wij voorspellen dat reactie van α -(p-isobutylphenyl)ethanol met koolmonoxyde ibuprofen zal opleveren (Figuur 20). Het enige dat we nog moeten invullen, is de kat.



Figuur 20. Ontwerp van een ibuprofeensynthese.

Hoe ibuprofen werkelijk op industriële schaal wordt gemaakt, zien we op het volgende plaatje (Figuur 21). Het linker proces wordt uitgevoerd door de firma Boots, de uitvinder van ibuprofen. Vergelijk deze klassieke synthese met de groene, katalytische route die ontwikkeld is door Hoechst-Celanese.



Figuur 21. Twee industriële processen voor ibuprofeensynthese.

Vanaf het gemeenschappelijke tussenproduct, p-isobutylacetofenon, bestaat de groene route uit twee stappen, katalytische hydrogenering en carbonylering, vergeleken met vijf voor de Boots-route. Bovendien heeft de groene route een atomefficiëntie van 100%. Het zal u inmiddels duidelijk zijn welk proces als winnaar te voorschijn gekomen is. Hoechst-Celanese en Boots hebben onlangs een joint venture opgericht voor de fabricage van ibuprofen via de groene route. Dit zouden we de 'ibuprofen light' route kunnen noemen daar het ontdaan is van alle zoutballast.

Chiraliteit en katalyse-schoonheid in kwadraat

Dames en heren, nu wil ik het met u hebben over één van de grootste uitdagingen in de organische synthese en dus ook in de katalyse: enantioselectieve synthese oftewel de selectieve synthese van optische isomeren. Alvorens ik dit kan doen, moet ik het begrip chiraliteit introduceren.

Wat is chiraliteit? Een voorwerp is chiraal wanneer het niet op zijn spiegelbeeld past. Bijvoorbeeld, een rechter hand is het spiegelbeeld van een linker hand maar zij passen niet op elkaar. Handen zijn derhalve chirale voorwerpen en bestaan uit twee vormen (isomeren). Het woord chiraal is ook ontleend aan het Griekse *cheir* (hand). In het Engels is een ander woord voor chiraliteit, handedness.

Chiraliteit is overal in de natuur en in ons dagelijks leven. Voorbeelden van chirale voorwerpen zijn schelpen, slakkehuizen, klimmende planten, varkensstaarten, schroeven en zelfs dobbelstenen.

Ook moleculen kunnen chiraal zijn en de bouwstenen van de natuur - aminozuren en koolhydraten - zijn chirale verbindingen. Derhalve bestaan zij uit twee verschillende spiegelbeeldisomeren die optische isomeren worden genoemd omdat ze gepolariseerd licht of naar links of naar rechts draaien. Een optisch zuivere stof bevat slechts één van de mogelijke spiegelbeeldisomeren, die ook enantiomeren worden genoemd. De eiwitten in onze lichamen, bijvoorbeeld, zijn opgebouwd uit optisch zuivere aminozuren. Een 50/50 mengsel van twee optische isomeren, een zogenaamd racemisch mengsel of racemaat, vertoont geen draaiing.

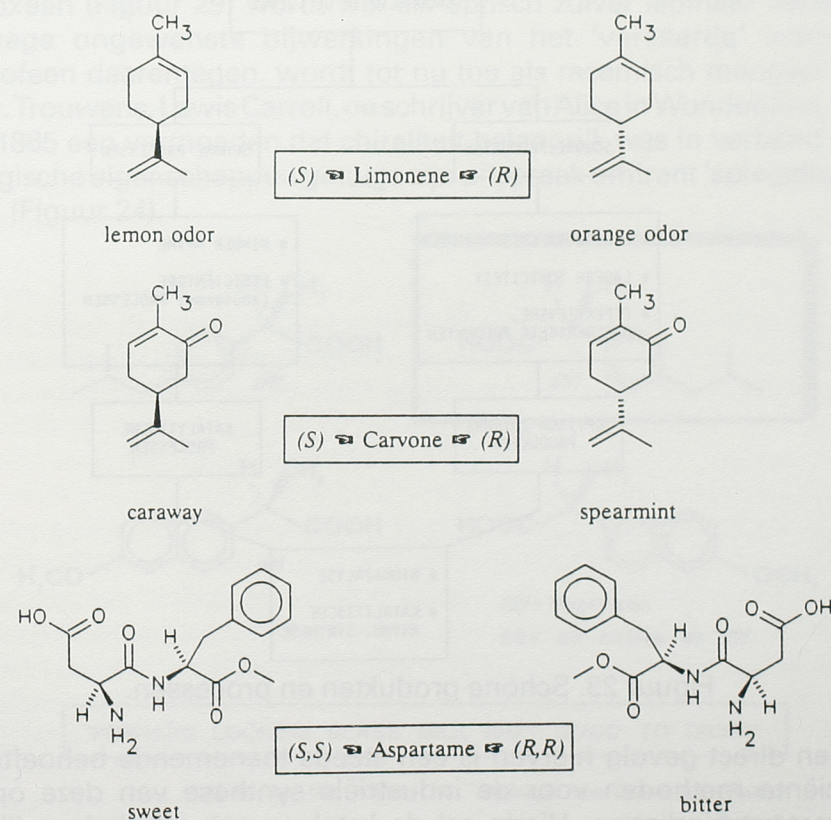
De legendarische Louis Pasteur speelde een belangrijke rol in de ontwikkeling van de begrippen optische activiteit en chiraliteit. Hij was degene die in 1848 als eerste er in slaagde een racemaat in de twee enantiomeren te scheiden. Het betrof het racemaat van wijnsteenzuur. Kristallen van wijnsteenzuur vinden we vaak op de kurk als we een fles witte wijn opentrekken.

Een tweede belangrijke figuur in de ontwikkeling van chiraliteit was de Nederlander J.H. van 't Hoff, de grondlegger van de stereochemie, die zijn loopbaan begon als student scheikundige technologie aan de T.U. Delft. Zijn baanbrekend werk omtrent de stereochemie, oftewel ruimtelijke structuren, van chirale organische moleculen leverde de theoretische verklaring voor de experimentele waarnemingen van Pasteur.

Optische isomeren verschillen in hun zogenoemde configuratie, de oriëntatie van de diverse groepen of atomen in de ruimte. De bouwstenen van het leven, aminozuren bijvoorbeeld, hebben allemaal dezelfde configuratie; zij zijn zogenaamd homochiraal. Gezien deze homochiraliteit van levende materie kan het geen verrassing zijn dat onze lichamen onderscheid kunnen maken tussen de optische isomeren van chirale

moleculen. Dit gebeurt door middel van interacties tussen deze stoffen en de receptoren die we overal in onze lichamen hebben. Dit kunnen we vergelijken met de interactie tussen een hand en een handschoen. Als een linker handschoen een receptor in mijn lichaam voorstelt en mijn linker en rechter handen de twee isomeren van een chiraal molecule zijn, dan is het duidelijk dat slechts één isomeer goed op de receptor past. Dit noemen we chirale erkenning.

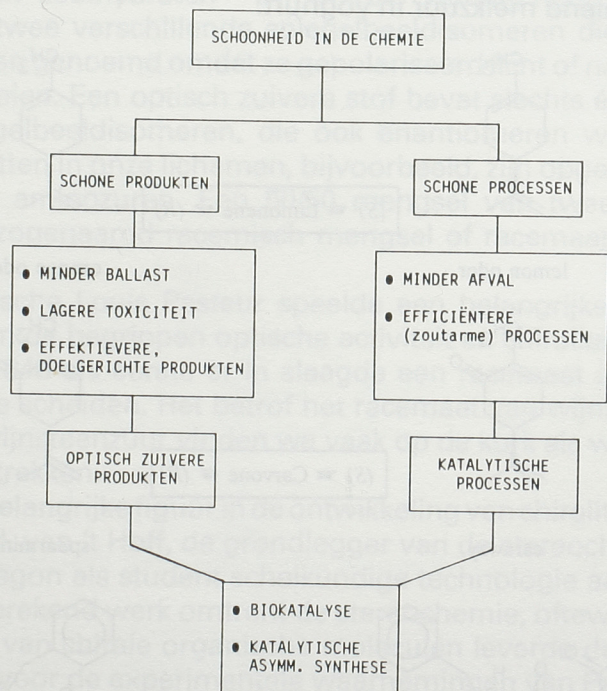
Veel reuk- en smaakstoffen, bijvoorbeeld, zijn chirale verbindingen en daardoor hebben de twee enantiomeren een geheel andere geur of smaak. De receptoren in onze neuzen kunnen deze optische isomeren erkennen. Het chirale molecule limonene, bijvoorbeeld, komt voor in zowel sinaasappelen als citroenen, maar als verschillende enantiomeren. Het linksdraaiend isomeer heeft een citroensmaak en het rechtsdraaiend isomeer een sinaasappelsmaak. Andere voorbeelden ziet u in Figuur 22. Het belang van optische zuiverheid is zelfs tot de huiskamer doorgedrongen getuige de recente reclame omtrent vermeende voordelen van rechtsdraaiend melkzuur in yoghurt.



Figuur 22. Chiraliteit in geur en smaak.

Biologisch actieve stoffen, zoals geneesmiddelen en pesticiden, zijn ook vaak chirale moleculen. In dit geval zal slechts één van de twee (of meer) optische isomeren de gewenste werking vertonen, dat wil zeggen goed op de desbetreffende receptor passen. Het andere isomeer is in het beste geval overbodige isomerenballast die vanuit het oogpunt van gezondheid en/of milieuvriendelijkheid beter kan worden verwijderd. Bovendien vertoont het verkeerde isomeer vaak ongewenste, soms toxische bijwerkingen in ons lichaam of op het milieu.

Toch werden deze stoffen tot voor kort veelal als racemische mengsels op de markt gebracht. Als gevolg van het groeiende milieubewustzijn komt hier de laatste tijd verandering in. Een steeds toenemende vraag is ontstaan naar geneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen die doelgerichter werken, minder toxische bijverschijnselen vertonen en milieuvriendelijker zijn. Kortom, naast de eerder genoemde trend naar schonere processen is er ook een duidelijk waarneembare trend naar schonere producten die ontdaan zijn van overbodige isomerenballast (Figuur 23).



Figuur 23. Schone producten en processen.

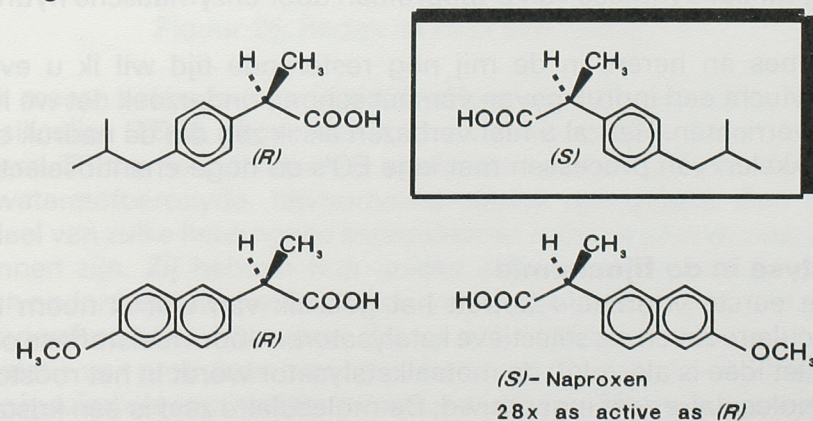
Een direct gevolg hiervan is een steeds toenemende behoefte aan efficiënte methoden voor de industriële synthese van deze optisch zuivere verbindingen. Hierin zal de katalyse ook een belangrijke rol spelen. Gelet op de voorgaande discussie zal het u niet verbazen als ik zeg

dat om optisch actieve stoffen te maken je chirale katalysatoren nodig hebt. Chirale katalysatoren bij uitstek zijn enzymen, de homochirale biopolymeren van moeder Natuur. Vandaar dat het gebruik van enzymen in de organische synthese de laatste jaren sterk toeneemt. Hiernaast wordt katalyse met behulp van chirale metaalcomplexen uitgebreid toegepast in de synthese van optisch actieve verbindingen. Schone processen om schone producten te maken: schoonheid in kwadraat.

Bovendien, in de bereiding van een optisch zuiver eindproduct kunnen we beter de overbodige isomerenballast zo vroeg mogelijk in de synthese-route verwijderen. De reden is duidelijk: voor elke stap waar de isomerenballast wordt meegeslept, hebben we per kilo eindproduct twee maal zoveel oplosmiddel, reagentia en arbeidsuren nodig vergeleken met dezelfde stap uitgevoerd met optisch zuiver materiaal.

Ibuprofeen revisited

Ook in dit opzicht is ibuprofeen een mooi voorbeeld. U raadt het al, ibuprofeen is een chiraal molecule. Het aanverwante geneesmiddel naproxen (Figuur 29) wordt wel als optisch zuiver isomeer verkocht vanwege ongewenste bijwerkingen van het 'verkeerde' isomeer. Ibuprofeen daarentegen, wordt tot nu toe als racemisch mengsel verkocht. Trouwens, Lewis Carroll, de schrijver van Alice in Wonderland, had al in 1865 een vermoeden dat chiraliteit belangrijk was in verband met biologische eigenschappen getuige zijn uitspraak omtrent 'spiegelbeeld melk' (Figuur 24).



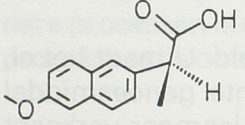
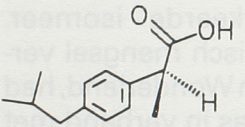
"PERHAPS LOOKING GLASS MILK ISN'T GOOD TO DRINK"

Alice to the kitten in "Through the Looking Glass"
Lewis Carroll

Figuur 24. Chirale geneesmiddelen.

Over de voor- en nadelen van het op de markt brengen van optisch zuiver versus racemisch ibuprofeen valt te twisten (en de situatie is vrij ingewikkeld) maar één ding staat vast: het zou in ieder geval eleganter zijn om een optisch zuiver produkt te maken. Diverse chemo- en biokatalytische technieken zijn ook gebruikt om het bioactieve S-enantiomeer te synthetiseren. Figuur 25 laat de bereiding van S-ibuprofeen en S-naproxen door middel van een zeer selectieve enzymatische hydrolyse van overeenkomstige esters. Het enzym, een esterase, werd door onze burens hier in Delft ontwikkeld.

Hydrolysis of 2-arylpropionates by carboxylesterase NP

	product	time(min.)	conv.(%)	e.e.(%)
	S-naproxen	195	40	>99
	S-ibuprofen	260	40	>99

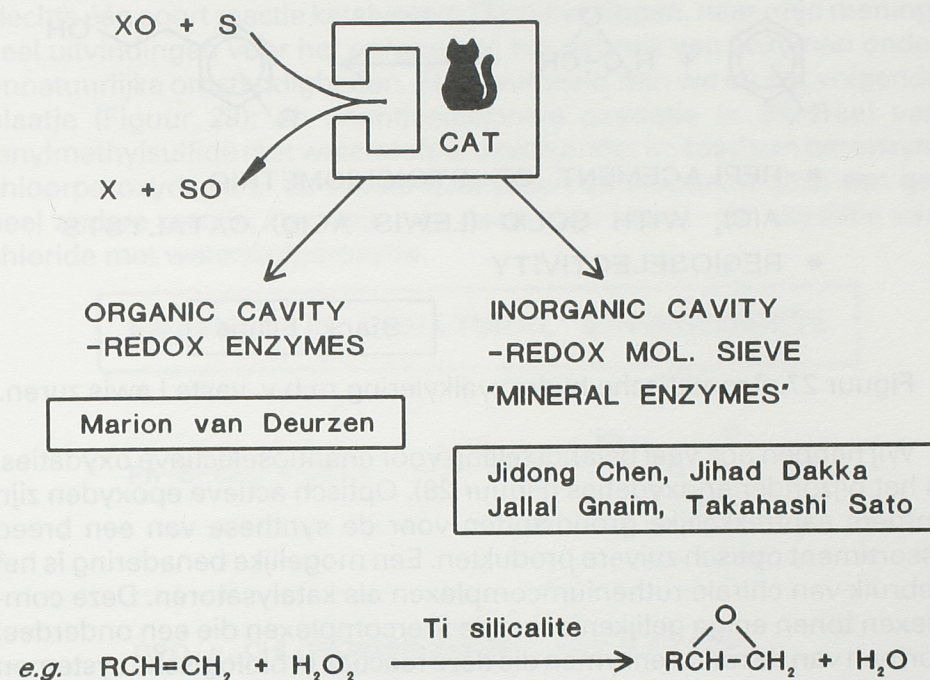
Figuur 25. Synthese van S-ibuprofeen door enzymatische hydrolyse.

Dames en heren, in de mij nog resterende tijd wil ik u even in vogelvlucht een indruk geven van het schone onderzoek dat we hier in Delft verrichten. Het zal u niet verbazen als ik zeg dat de nadruk op het ontwikkelen van processen met lage EQ's en hoge enantioselectiviteit ligt.

Katalyse in de fijnchemie

Het eerste voorbeeld betreft het gebruik van wat ik noem redox moleculaire zeven als selectieve katalysatoren voor vloeistoffase oxydaties. Het idee is als volgt: de metaalkatalysator wordt in het rooster van een moleculaire zeef ingebouwd. De moleculaire zeef is een kristallijne silica, aluminosilicaat (zeoliet) of aluminofosfaat, die holtes van moleculaire dimensies bevat: een soort anorganische gatenkaas waar kleine organische moleculen net inpassen (Figuur 26). De situatie is vergelijkbaar met die van een enzym dat ook een holte bevat waar de substraat precies in past.

REDOX MOLECULAR SIEVES



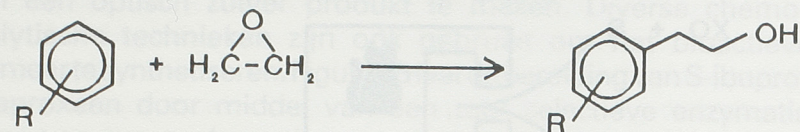
Figuur 26. Redox moleculaire zeven.

Het meest bekende voorbeeld van een redox moleculaire zeef is titaansilicaliet (TS-1) uitgevonden in de jaren tachtig door de firma Enichem. TS-1 is een uitstekende katalysator voor selectieve oxydaties met waterstofperoxyde, bijvoorbeeld olefine epoxydatie. Een groot voordeel van zulke heterogene katalysatoren is dat ze gemakkelijk terug te winnen zijn. Zij hebben hun unieke activiteiten en selectiviteit te danken ondermeer aan het feit dat de moleculen net in de holtes passen. Computersimulaties laten zien dat er net voldoende ruimte is voor epoxydatie van propyleen binnen de holte van TS-1. Het is duidelijk dat er weinig ruimte is voor moleculen oplosmiddelen. Met andere woorden, we hebben voor de reactie gunstige gasfase-omstandigheden gecreëerd in de vloeistoffase.

Deze redox moleculaire zeven kunnen ook als Lewis-zuur katalysatoren dienen in aromatische substituties. Hierdoor kunnen ze schone alternatieve vormen voor traditionele processen die gebruik maken van stoichiometrische hoeveelheden anorganische zouten zoals aluminiumchloride (Figuur 27).

REDOX METAL \equiv LEWIS ACID

e.g. AROMATIC HYDROXYALKYLATION

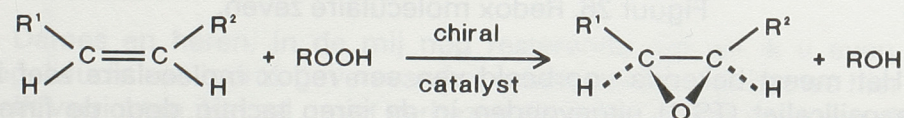


- * REPLACEMENT OF STOICHIOMETRIC $AlCl_3$ WITH SOLID (LEWIS ACID) CATALYSTS
- * REGIOSELECTIVITY

Sjack Elings

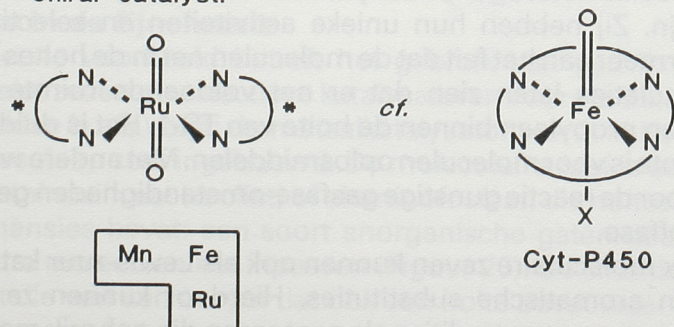
Figuur 27. Aromatische hydroxyalkylering m.b.v. vaste Lewis zuren.

Wij hebben ook veel belangstelling voor enantioselectieve oxydaties, in het bijzonder epoxydaties (Figuur 28). Optisch actieve epoxyden zijn immers aantrekkelijke grondstoffen voor de synthese van een breed assortiment optisch zuivere producten. Een mogelijke benadering is het gebruik van chirale rutheniumcomplexen als katalysatoren. Deze complexen tonen enige gelijkenis met de ijzercomplexen die een onderdeel vormen van de redox enzymen die deze reacties in biologische systemen katalyseren.



R = H or alkyl

Chiral catalyst:



Mn Fe
Ru

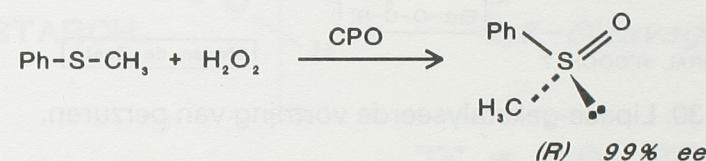
Cyt-P450

Gert Barf

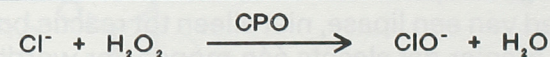
Figuur 28. Enantioselectieve epoxydatie.

In plaats van modelcomplexen te gebruiken, kunnen we ook de katalysatoren van moeder Natuur zelf nemen. Eén van de grote misvattingen in de biochemie is, mijns inziens, het idee dat een bepaald enzym slechts één soort reactie katalyseert. Derhalve liggen, naar mijn mening, veel uitvindingen voor het oprapen bij het gebruik van enzymen onder onnatuurlijke omstandigheden. Een voorbeeld zien we op het volgende plaatje (Figuur 29): de enantioselectieve oxydatie (> 99% ee) van fenylmethylsulfide met waterstofperoxyde onder invloed van het enzym chloorperoxydase. In de natuur katalyseert chloorperoxydase een geheel andere reactie, namelijk - de naam zegt het al - de oxydatie van chloride met waterstofperoxyde.

ENZYMES IN UNNATURAL ENVIRONMENTS



CPO = CHLOROPEROXIDASE (EC 1.11.1.10)

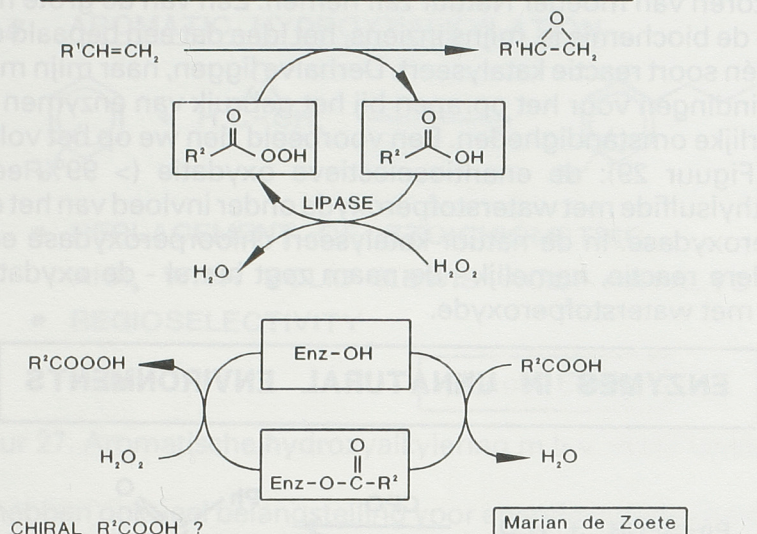


Marion van Deurzen

Figuur 29. Enantioselectieve oxydatie onder invloed van chloorperoxydase.

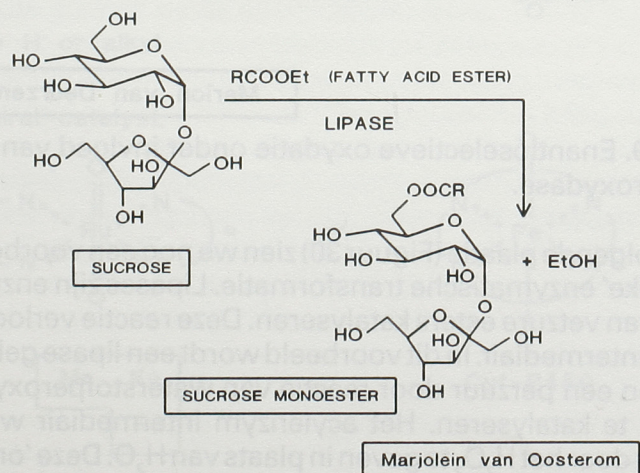
Op het volgende plaatje (Figuur 30) zien we nog een voorbeeld van een 'onnatuurlijke' enzymatische transformatie. Lipases zijn enzymen die de hydrolyse van vetzuren katalyseren. Deze reactie verloopt door een acylenzym intermediair. In dit voorbeeld wordt een lipase gebruikt om de vorming van een perzuur door reactie van waterstofperoxyde met een carbonzuur te katalyseren. Het acylenzym intermediair wordt als het ware gefopt door het H_2O_2 te geven in plaats van H_2O . Deze 'onnatuurlijke' reactie schept de mogelijkheid selectieve schone oxydaties uit te voeren met waterstofperoxyde via in-situ vorming van een perzuur.

ENZYMES IN UNNATURAL ENVIRONMENTS



Figuur 30. Lipase-gekatalyseerde vorming van perzuren.

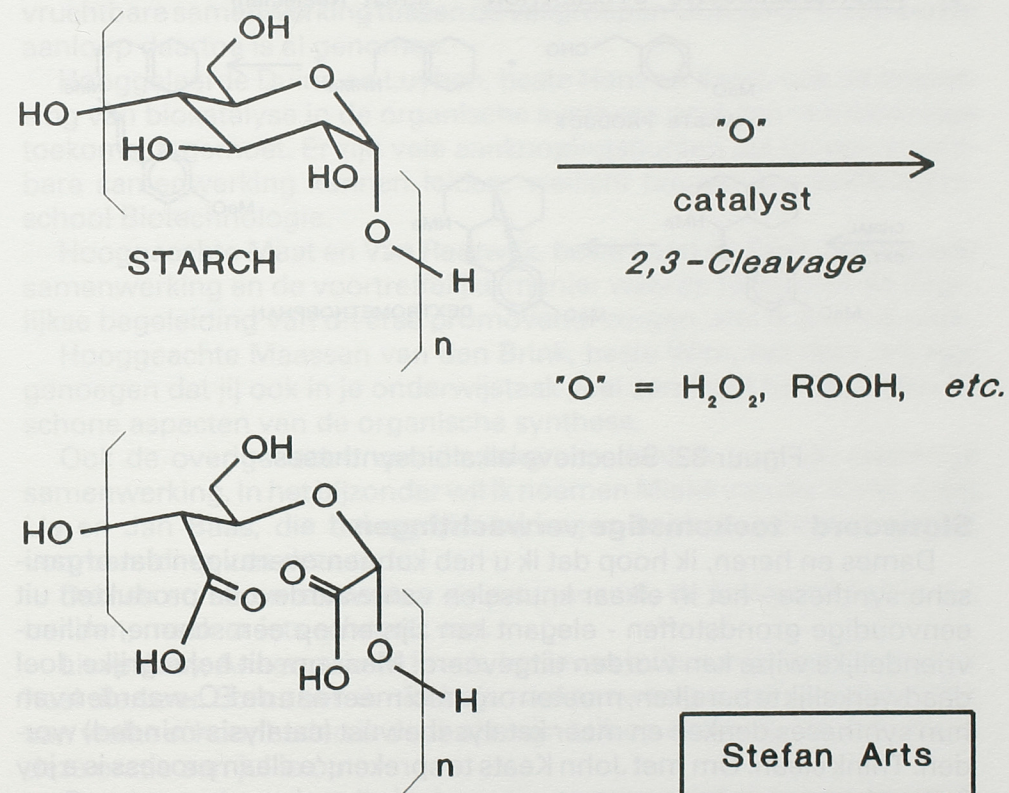
Op het volgende plaatje (Figuur 31) zien we hoe we gebruik willen maken van de precisie van enzymen om een regioselectieve omestering van een vetzure ester met sucrose te bewerkstelligen. Sucrose en vetzuren zijn als zodanig twee moeilijke partners om bij elkaar te brengen. De ene lost heel goed op in water en de andere helemaal niet. Wij willen ze, onder invloed van een lipase, niet alleen tot reactie brengen maar op een dusdanige manier dat slechts één monoëster wordt gevormd.



Figuur 31. Regioselectieve enzymatische acylering van sucrose.

Waarom willen we per se sucrose monoesters van vetzuren maken? Omdat er veel industriële belangstelling bestaat voor de toepassing van deze esters als natuurlijke emulgatoren, bijvoorbeeld in huidcrèmes, roomijs en koffiemelk.

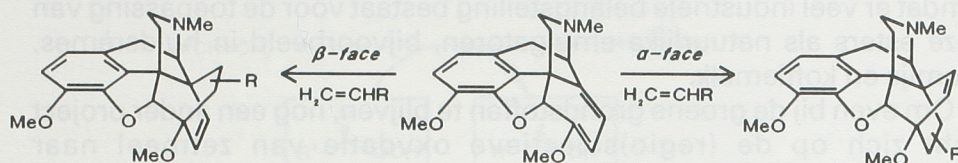
Om even bij de groene grondstoffen te blijven, nog een ander project richt zich op de (regio)selectieve oxydatie van zetmeel naar polycarbonzuren (Figuur 32). Deze producten hebben potentiële toepassingen in bioafbreekbare wasmiddelen.



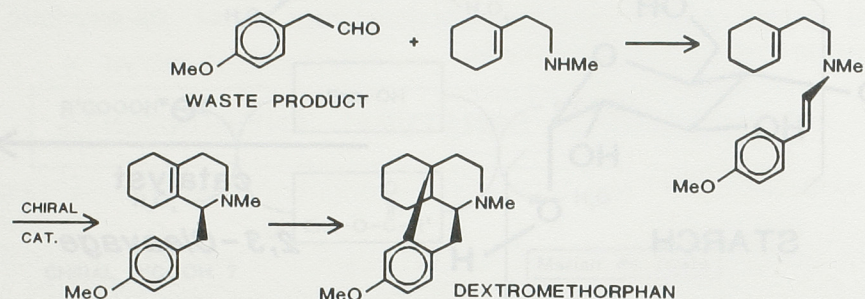
Figuur 32. Regioselectieve katalytische oxydatie van zetmeel.

Op het laatste plaatje (Figuur 33) zien we twee onderzoeksprojecten op het gebied van de alkaloidsynthese. Het eerste project betreft regio- en stereoselectieve Diels-Alder reacties met als doel nieuwe stoffen te maken die de gewenste farmacologische eigenschappen van morfine vertonen zonder de ongewenste bijwerkingen. Het tweede project betreft een nieuwe benadering voor de synthese van het geneesmiddel dextromethorfaan door middel van een katalytische enantioselectieve cyclisatiereactie.

1. REGIOSELECTIVE DIELS-ALDER (Richard Woudenberg)



2. ENANTIOSELECTIVE CYCLIZATION (Ernst Neeleman)



Figuur 33. Selectieve alkaloidsynthesen.

Slotwoord - toekomstige verwachtingen

Dames en heren, ik hoop dat ik u heb kunnen overtuigen dat organische synthese - het in elkaar knutselen van waardevolle producten uit eenvoudige grondstoffen - elegant kan zijn en op een schone, milieuvriendelijke wijze kan worden uitgevoerd. Maar om dit belangrijke doel daadwerkelijk te bereiken, moeten organici meer aan de EQ-waarden van hun syntheses denken en meer katalysebewust (catalysis-minded) worden. Think clean. Om met John Keats te spreken: 'a clean process is a joy forever'.

In Nederland wordt de laatste jaren veel aandacht aan dit punt besteed. Vier jaar geleden is het IOP Katalyse van start gegaan met katalyse in de fijnchemie als een kernthema. Een belangrijke doelstelling van dit thema was de organici en katalytici in Nederland dichter bij elkaar te brengen. Naar mijn mening begint dit initiatief nu ook vruchten af te werpen. Tot mijn groot genoegen is het aandachtsgebied van het IOP Katalyse onlangs verder uitgebreid tot de biokatalyse. Kortom, de toekomstige verwachtingen met betrekking tot de ontwikkeling van schone selectieve syntheses met behulp van 'envirocats' zijn hooggespannen.

Dames en heren, ik wil deze rede niet besluiten zonder een persoonlijk woord tot enkele mensen te richten.

Hooggeleerde Van Bekkum, beste Herman, jij bent ook iemand die al lang groene grondstoffen en schone processen hoog in het vaandel heeft. Er zijn talloze mogelijkheden voor de toepassing van katalyse in de organische synthese. Laten we er als vakgroep Organische Chemie en Katalyse een schone symbiose van maken.

Hooggeleerde Moulijn, beste Jacob, het is, naar ik hoop, je opgevallen dat ik over schone technologieën praat. Op het gebied van schone katalytische processen moeten er vele mogelijkheden zijn voor een vruchtbare samenwerking tussen de vakgroepen OCK en CPT. Een eerste aanloop daartoe is al genomen.

Hooggeleerde Duine en Luyben, beste Hans en Karel, ook de toepassing van biokatalyse in de organische synthese gaat een voorspoedige toekomst tegemoet. Er zijn vele aanknopingspunten die tot een vruchtbare samenwerking kunnen leiden, wellicht binnen een onderzoeksschool Biotechnologie.

Hooggeachte Maat en Van Rantwijk, beste Leen en Fred, onze goede samenwerking en de voortreffelijke manier waarop jullie voor de dagelijkse begeleiding van diverse promovendi zorgen, stel ik zeer op prijs.

Hooggeachte Maassen van den Brink, beste Wim, het doet mij veel genoegen dat jij ook in je onderwijstaak veel aandacht besteedt aan de schone aspecten van de organische synthese.

Ook de overige leden van de vakgroep dank ik voor de plezierige samenwerking. In het bijzonder wil ik noemen Mieke van der Kooij, Joop Lie en Jan Baas, die belangrijke bijdragen hebben geleverd aan de voorbereiding van deze rede.

Dames en heren studenten en promovendi, de toekomst ligt in uw handen; maak er iets schoons van.

Lieve Jetty, Annemarie en Frank, het leven buiten mijn werk is mij ook heel dierbaar. Soms ben ik niet helemaal aanwezig maar nu weten jullie aan welke schoonheden ik denk als mijn blik op oneindig staat. Ik draag deze oratie aan jullie op.

Geachte toehoorders, ik dank u voor uw aanwezigheid en aandacht. Ik heb gezegd.

Referenties

1. R. Larsson, Ed., 'Perspectives in Catalysis; in commemoration of Jöns Jacob Berzelius', Liber Läromedel, Lund, 1981.
2. L. Molenaar en P. Kooiman, 'Chemie en Samenleving; van Kleurstof tot Kunstmest', Natuur en Techniek, Maastricht, 1986.
3. R.A. Sheldon, 'Toepassing van Katalytische Processen in Chemische Industrie heeft Toekomst', NCI Maandblad, 21 maart 1984.
4. R.A. Sheldon, 'Catalysis, the Atom Utilization Concept and Waste Minimization', in D.T. Sawyer and A.E. Martell, Eds., 'Industrial Environmental Chemistry, Plenum Press, New York, 1992, pp. 99-119.
5. R.A. Sheldon, 'The Role of Catalysis in Waste Minimization', in 'Precision Process Technology: Perspectives for Pollution Prevention', M.P.C. Weijnen, Ed., Kluwer, 1993, in press.
6. J.W.H. Smeets en A.P.G. Kieboom, 'Enzymatic Enantioselective Ester Hydrolysis by Carboxylesterase NP', Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 111, 490-495 (1992).
7. M. Simonyi, Ed., 'Problems and Wonders of Chiral Molecules', Akademiai Kiado, Budapest, 1990.
8. R.A. Sheldon, 'Fine Chemicals by Catalytic Oxydation', CHEMTECH, 566-576 (1991).
9. R.A. Sheldon, 'Organic Synthesis - Past, Present and Future', Chem. & Ind. (London), 903-906 (1992).
10. S. Borman, 'Taxol from Renewable Materials by Organic Semisynthesis', C&EN, October 12, 1992, pp. 30-32.
11. E.J. Corey en X.M. Cheng, 'The Logic of Chemical Synthesis', Wiley, New York, 1989.

