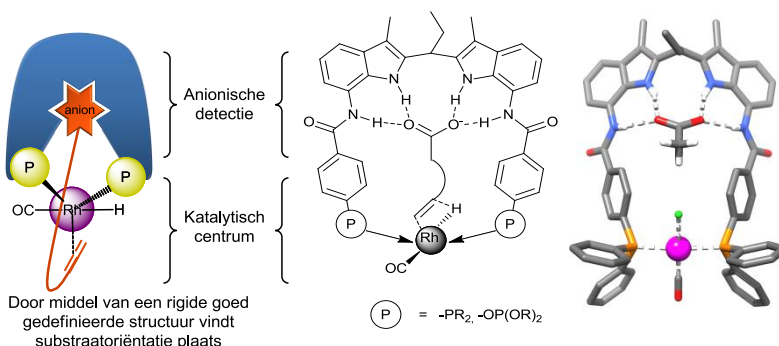


# Samenvatting

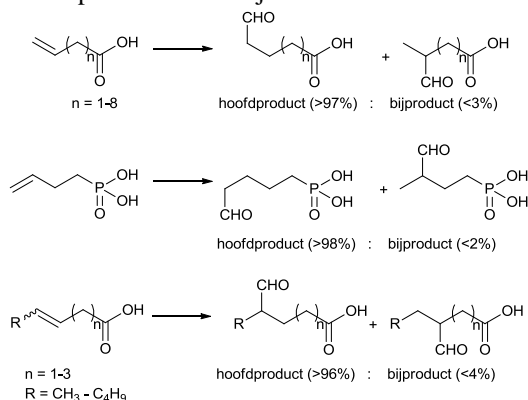
Katalyse is een cruciale technologie om chemische verbindingen op een duurzame wijze te synthetiseren. Overgangsmetaalcomplexen zijn bij uitstek goede katalysatoren die in staat zijn om diverse bindingen te breken en te maken. Een hoge selectiviteit, activiteit en stabiliteit zijn belangrijke gewenste parameters voor een katalysator om tot zinvolle toepassingen te kunnen komen. Deze parameters zijn sterk afhankelijk van de liganden die aan het metaal centrum coördineren. In de afgelopen dertig jaar is veel kennis vergaard over hoe ligandeffecten een rol spelen in het sturen van selectiviteit en is een groot aantal reactiemechanismen opgehelderd door een combinatie van spectroscopische studies en computerberekeningen. Desondanks is het nog steeds een uitdaging om nieuwe katalysatoren te ontwerpen waarvan de selectiviteit voorspeld kan worden. Om deze reden speelt het screenen van katalysatoren nog steeds een belangrijke rol in het onderzoek naar nieuwe katalysatoren. Dit soort onderzoek heeft veel nieuwe katalytische systemen voortgebracht, waarvan sommige toegepast worden in de industrie. Echter, er zijn nog steeds veel uitdagingen op het gebied van selectieve katalyse waar het screenen van bibliotheken van katalysatoren niet heeft geleid tot oplossingen. Het ontwikkelen van strategieën waarmee de selectiviteit op nieuwe manieren kan worden gecontroleerd zijn dus uitermate interessant, zeker als het leidt tot katalysatorontwikkeling op rationele wijze. In dit proefschrift worden supramoleculaire interacties gebruikt tussen substraat en katalysator als een nieuwe strategie om tot selectieve katalysatoren te komen.

Supramoleculaire chemie is het onderzoeksveld dat zich richt op het gebruik van relatief zwakke interacties tussen moleculen om zodoende complexe structuren te creëren door middel van zelfassemblage. Hoofdstuk 1 bespreekt literatuurvoorbeelden waarin supramoleculaire chemie een rol speelt in de ontwikkeling van katalysatoren. Naast verschillende andere beschreven strategieën is het precies oriënteren van het substraat aan het metaalcomplex door middel van reversebele substraat-ligand interacties, om zodoende de selectiviteit te controleren, een interessante techniek met veel potentie. In principe is het mogelijk om systemen te ontwerpen waarbij een substraat op voorspelbare wijze, door middel van computerberekeningen, in de buurt van een metaalcentrum gebracht wordt. In dit proefschrift demonstreren we de kracht van dit concept door een nieuw supramoleculair katalytisch systeem te introduceren en toe te passen op de industrieel relevante hydroformylering van alkenen.



**Figuur 1:** Het nieuw ontwikkelde DIMPhos ligand dat bidentaat coördinatiecomplexen geeft, terwijl gesubstitueerde carboxylaat groepen kunnen binden in de DIM pocket. Bij gefunctionaliseerde alkeen substraten geeft substraatorientatie aanleiding tot hoge regioselectiviteit in hydroformylering.

In Hoofdstuk 2 introduceren we DIMPhos, een nieuw type bifunctioneel ligand dat is opgebouwd uit twee fosfor donorgroepen, voor coördinatie aan een metaalcentrum, evenals een specifieke bindingsplaats (DIM pocket) voor het binden van anionen zoals de carboxylaat groep (Figuur 1). Coördinatiestudies hebben uitgewezen dat dit soort liganden op een bidentaat manier aan een rhodium metaal bindt. Experimenten die gedaan zijn onder hydroformylering condities (20 bar H<sub>2</sub>/CO gas), bevestigen de vorming van een mononucleair hydridobiscarbonyl rhodiumcomplex, het actieve complex voor de hydroformylering reactie. Dit metaalcomplex bindt anionische gastmoleculen in de bindingsplaats van het ligand met dezelfde affiniteit als het vrije ligand, zonder de ligandcoördinatie aan het metaal te veranderen. Deze twee onafhankelijke eigenschappen van het DIMPhos ligand worden verder ondersteund in de kristalstructuur van het rhodiumcomplex waarin een acetaatanion is gebonden in de bindingsplaats van het ligand (Figuur 1). De resultaten van katalysestudies laten zien dat alkeensubstraten, die kunnen coördineren aan het rhodium terwijl de acetaatgroep gebonden zit in the pocket, met ongekeerde hoge selectiviteit omgezet worden in lineaire aldehydes; een effect van oriëntatie van het substraat tijdens de hydroformylering van het alkeen (Schema 1). Opvallend is dat de anionische groep die verantwoordelijk is voor het deze oriëntatie zelfs op tien koolstofatomen afstand van de dubbele binding kan zijn om toch het gewenste effect te krijgen. Dit resultaat toont de enorme potentie die deze supramoleculaire aanpak heeft duidelijk aan.

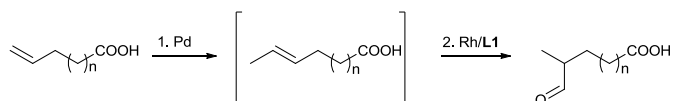


**Schema 1:** Substraten die met hoge selectiviteit zijn omgezet door op DIMPhos gebaseerde complexen.

In Hoofdstuk 3 rapporteren we de synthese van varianten op DIMPhos liganden, die in katalyse aanleiding geven tot nog hogere selectiviteitscontrole. Zelfs in de hydroformylering van uitdagende interne alkenen, voorzien van carboxylaatgroepen voor substraatorientatie, worden zeer hoge regioselectiviteiten gehaald (Schema 1). Gedetailleerde experimenten en berekeningen geven inzicht in de werking van de supramoleculaire katalysator. DFT berekeningen van de selectiviteitsbepalende stap laten zien dat de rotatie van de reactieve dubbele binding wordt gehinderd door binding van het substraat in de DIM pocket. Dit resulteert erin dat het pad naar het ongewenste product niet toegankelijk is, terwijl voor sommige substraten de barrière naar het gewenste product wordt verlaagd. Gedetailleerde kinetische studies, samen met in situ spectroscopische experimenten en experimenten met isotoop gelabeld waterstof ondersteunen dit mechanisme. Tevens laten we zien dat deze katalytische reacties met de supramoleculaire systemen volgens Michaelis-Menten kinetiek verlopen, inclusief competitieve product inhibitie, net zoals wordt waargenomen voor veel enzymen. Dit

duidt erop dat het substraat molecuul eerst gebonden wordt aan de DIM pocket van de katalysator, gevolgd door een katalytische reactie bij het metaal centrum.

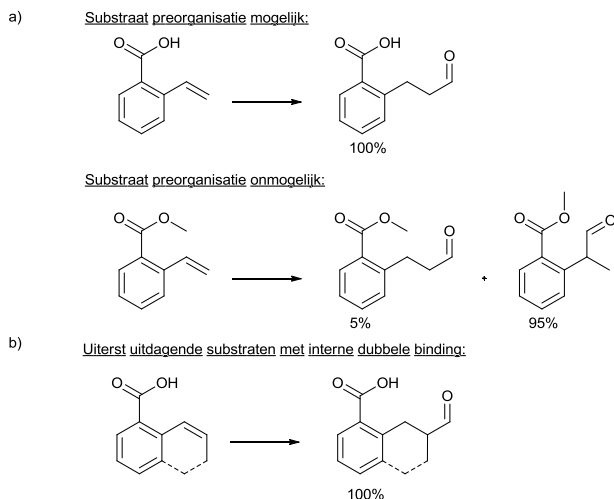
In Hoofdstuk 4 introduceren we een nieuwe cascadereductie van een isomerisatie en een hydroformyleringsreactie. We laten voor het eerst zien dat het mogelijk is om eindstandige alkenen om te zetten tot  $\alpha$ -methyl-vertakte aldehydes met omgekeerde selectiviteit (Schema 2), door een isomerisatiekatalysator te combineren met de DIMPhos gebaseerde katalytische systemen. Met het oog op de toenemende interesse in het gebruik van biogebaseerde herwinbare grondstoffen is dit interessant, omdat deze transformatie het omzetten van vetzuurachtige materialen naar kostbare tussenproducten voor de fijnchemie mogelijk maakt.



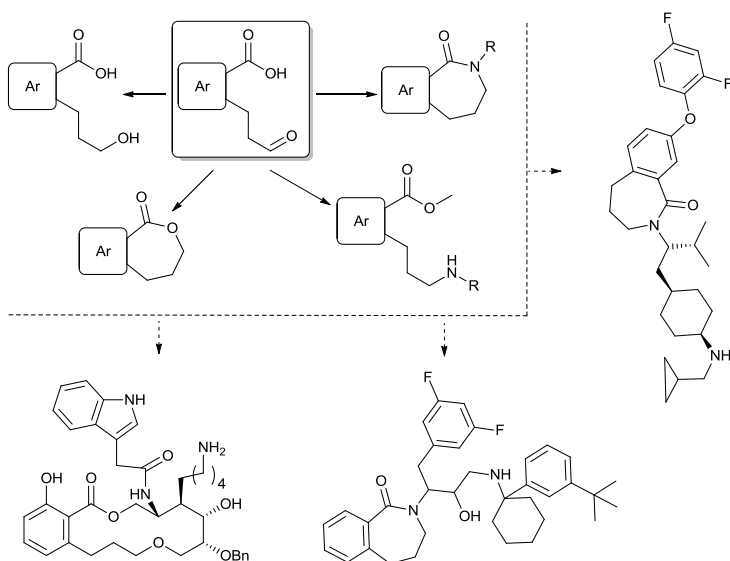
**Schema 2:** Een cascade van selectieve isomerisatie en hydroformylering geeft selectief het 2-aldehyde.

Om de volledige potentie van het katalytische systeem te illustreren, laten we in Hoofdstuk 5 zien dat precieze supramoleculaire substraatorientatie van vinylarenen het mogelijk maakt om de selectiviteit te veranderen van de typische  $\alpha$ -aldehyde naar de  $\beta$ -aldehyde, dat normaal gesproken slechts in kleine hoeveelheden wordt gevormd (Schema 3a). De binding van het substraat in de pocket resulteert tevens in hele snelle omzettingen (TOF  $>6000 \text{ mol mol}^{-1}\text{u}^{-1}$ ). De verscheidenheid van selectief omgezette substraten is groot, met een grote tolerantie voor diverse functionele groepen, waarbij zelfs de meest uitdagende substraten, namelijk die met een interne dubbele binding, waar tot op heden geen katalysatoren voor geschikt waren, met hoge selectiviteit worden omgezet (Schema 3b). Ook aromatische allyl-analogen worden omgezet met hoge selectiviteit voor de vorming van het 3-aldehyde. De gevormde aldehydeverbindingen zijn belangrijke tussenproducten voor de fijnchemische industrie, zeker omdat via diverse eenvoudige chemische stappen de functionele groepen om te zetten zijn in alcoholen, amines, cyclische esters en amides (Schema 4). De katalysator is ook actief onder milde reactiecondities (kamertemperatuur, 1 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$ ), zodat de weg vrij is gemaakt om met deze katalysator nieuwe syntheseroutes te ontwikkelen voor industrieel relevante verbindingen.

## Samenvatting



**Schema 3:** Selectieve hydroformylering van styreenderivaten geeft het 2-aldehyde (a), zelfs voor cyclische substraten (b).

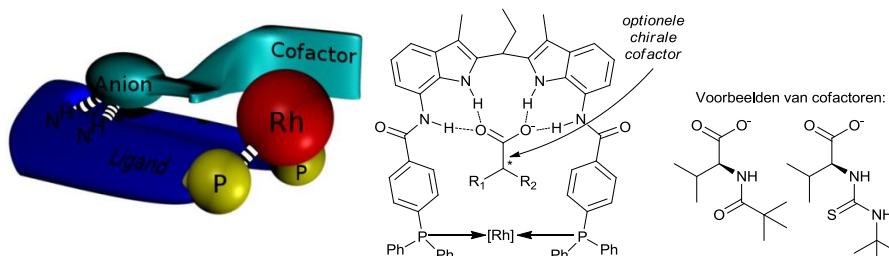


**Schema 4:** Potentiële toepassingen in synthese voor de producten die gemaakt kunnen worden door selectieve hydroformylering van styreenderivaten.

In Hoofdstuk 6 breiden we de aanpak uit naar gerelateerde substraatklassen en presenteren we gedetailleerde mechanistische studies en kinetische metingen die opmerkelijke kenmerken van deze reacties onthullen. Kinetische studies en in situ spectroscopisch onderzoek laten voor de meest actieve en selectieve DIMPhos fosfiet gebaseerde katalysator zien dat de actieve deeltjes onderdeel zijn van een complex evenwicht met andere niet-actieve complexen. De kinetiek volgt een model waarbij competitieve inhibitie van zowel het substraat als het product is waargenomen. Dit is te verklaren doordat zowel het product als het substraat kan binden in de DIM pocket (productinhibitie) en omdat er bovendien sprake is van reversibele coördinatie van het

carboxylaat (substraat en product) aan het metaal centrum. Belangrijk voor commerciële perspectieven is dat ondanks deze effecten de katalysator heel actief is en in staat is om veel substraat moleculen om te zetten in product (TON  $\approx$  44 000).

Naast supramoleculaire substraatoriëntatie kan de bindingsplaats ook voor andere concepten gebruikt worden. In dit kader is er onderzocht of de eigenschappen van het metaalcomplex gestuurd zouden kunnen worden door het binden van een cofactor in de bindingsplaats. Het principe hiervan wordt uitgelegd in Hoofdstuk 7. In dit hoofdstuk laten we zien dat een niet chirale katalysator chiraal gemaakt kan worden door een chirale cofactor te binden. Deze cofactor is niet covalent gebonden via de acetataatgroep in de DIM pocket. Een bibliotheek aan chirale cofactoren is gemaakt en de supramoleculaire complexen zijn gebruikt in de hydrogenering van alkenen als substraat en afhankelijk van de gebruikte cofactor was de enantiomere zuiverheid van het gevormde product middelmatig tot zeer hoog (e.e.'s oplopend tot 99%, Figuur 2). Een competitie-experiment met een mengsel van 12 cofactoren, die alleen de competitie aangaan wat betreft bindingsinteractie met de DIM pocket, toont aan dat de beste cofactor domineert in reactie met de katalysator. De enantiomere zuiverheid van het gevormde product in dit mengsel was veel hoger (85%) dan te verwachten is op basis van een statistisch mengsel. Voor dit systeem geeft dat de mogelijkheid om door middel van deconvolutie met een relatief klein aantal experimenten de meest optimale combinatie van katalysator en cofactor te vinden. DFT berekeningen en additionele experimenten suggereren dat waterstofbrug-interacties plaats kunnen vinden tussen het substraat dat is gebonden aan het metaal en de cofactor die is gebonden in de bindingspocket. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de waarnemingen in het competitie-experiment en suggereert dat substraatoriëntatie ook een rol speelt door middel van aanvullende waterstofbruggen tussen de cofactor en het substraat.



**Figuur 2:** De combinatie van een niet chiraal complex met chirale cofactoren geeft chirale complexen die gebruikt kunnen worden voor asymmetrische katalyse.

Veel overgangsmetaal-gekatalyseerde processen bevatten vergelijkbare elementaire stappen als die van de reacties die zijn bestudeerd in dit proefschrift, en in veel processen wordt de selectiviteit bepaald in een migratiestap. Met dit in gedachten, lijkt het waarschijnlijk dat de supramoleculaire aanpak beschreven in dit proefschrift ook toepasbaar is voor andere katalytische reacties, hetgeen de impact van dit werk enorm zou vergroten. Hiermee komen we dichterbij het rationeel ontwerpen van selectieve reacties, met het ultieme doel duurzame productieprocessen te ontwikkelen. Daarnaast is in dit proefschrift het eerste succesvolle voorbeeld van een cofactor gestuurde katalysator beschreven, wat een mooi startpunt is voor alternatieve manieren om selectieve overgangsmetaal-katalysatoren te ontwikkelen. Het is te verwachten dat dit concept, samen met slimme zoekstrategieën, zal leiden tot meer efficiëntere katalyseontwikkeling voor praktische doeleinden.

