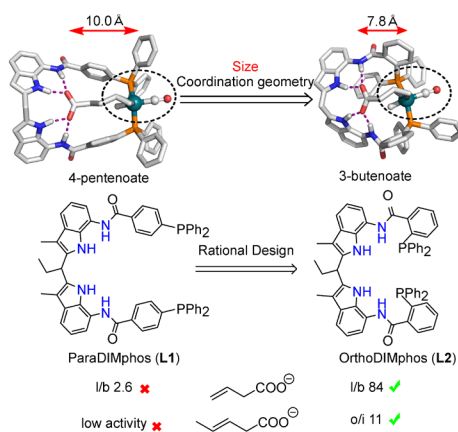


## Samenvatting

In overgangsmetaal katalyse is het sturen van selectiviteit en reactiviteit belangrijk voor het maken van fijn chemische en bulk chemische producten. Vaak wordt het ligand dat aan het metaal coördineert gevarieerd om zo de gewenste selectiviteit en reactiviteit te verkrijgen. Ondanks dat deze strategie tot veel succesvolle omzettingen heeft geleid, heeft de strategie een aantal intrinsieke tekortkomingen. Een van deze tekortkomingen is dat de strategie niet toepasbaar is voor omzettingen waar het reactiepad naar het gewenste product een soortgelijke reactiebarrière heeft als andere reactiepaden die leiden naar ongewenste producten. Ook schiet deze strategie tekort als reactiepaden naar ongewenste producten een lagere barrière hebben dan het gewenste product. Ook is controle over de reactiviteit met een specifieke overgangsmetaalkatalysator lastig. De natuur is daarentegen zeer effectief in het controleren van de reactiviteit en de selectiviteit voor veel verschillende omzettingen. Geïnspireerd door de natuur hebben wij supramoleculaire interacties gebuikt om controle over selectiviteit en reactiviteit te krijgen over overgangsmetaal gekatalyseerde reacties. Wij hebben deze supramoleculaire interacties gebruikt om met additieven controle over de reactiviteit te krijgen van een overgangsmetaal katalysator. Verder hebben wij supramoleculaire interacties gebruikt om een specifieke substraten te voor-organizeren ten opzichte van de overgangsmetaal katalysator om zo de selectiviteit te controleren van deze substraten in verschillende omzettingen. In dit proefschrift zijn de bovengenoemde strategieën toegepast op hydroformylerings reacties, asymmetrische hydrogeneringen en C-H activatiereacties. Deze strategieën zijn toegepast op de voorgenoemde reacties en staan gerapporteerd in dit proefschrift. Wij demonstreren dat ze gebruikt kunnen worden voor het controleren van uitdagingende selectiviteit- en reactiviteit-problemen in overgangsmetaalkatalyse.

In de hydroformylerings reactie wordt een alkeen met een syngas( $H_2:CO$ ) mengsel gereageerd tot een aldehyde met behulp van een overgangsmetaal katalysator. Het proces is volledig atoom economisch aangezien alle reagentia terecht komen in het product. In de chemische industrie is deze reactie qua volume een van de grootste homogeen gekatalyseerde reacties met een productiecapaciteit van 107 ton per jaar. Om deze reden, is er veel onderzoek gedaan naar het vinden van katalysatoren die alkenen op een chemo- regio- en enantioselectieve manier omzetten. In het verleden heeft onze groep katalysatoren gerapporteerd die de regioselectiviteit van alkenen kunnen controleren door middel van het voor-organiseren van substraten. Deze katalysatoren bevatten een diindole "backbone", die ook wel de DIMpocket wordt genoemd. Deze DIMpocket kan dienen als een carboxylaat bindend motief (**L1**). Terminaal onverzadigde carboxylaten konden worden gereageerd met behulp van een een rhodi-

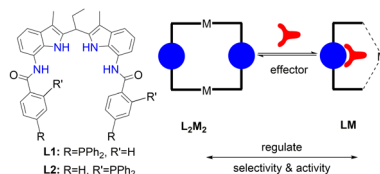


**Fig. 1.** Rationeel ontwerp van Ortho DIMphos (**L2**) voor het regioselectief hydroformyleren van 3-buteenzuur en zijn derivaten via substraat preorganisatie door de afstand tussen het rhodium atoom en de DIM-receptor.

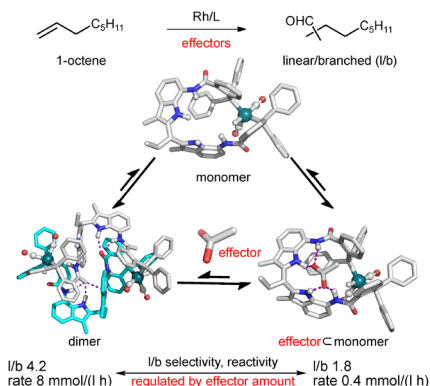
um katalysator gebaseerd op para DIMphos (**L1**) tot het lineaire aldehyde met hoge selectiviteit. Het was echter niet mogelijk om korte substraten te reageren, zoals 3-butenoaat. Dit komt doordat de afstand te kort was voor dit substraat om ditopisch te binden aan de katalysator gebaseerd op **L1**. Geïnspireerd door het aanpassen van enzymen om zo de substraat scope te vergroten, rapporteren wij in **hoofdstuk 2** het rationele herontwerp van een rhodium katalysator voor regioselectieve conversie van kortere substraten met behulp van supramoleculaire substraat preorganisatie (**Figuur 1**). Om dit doel te bereiken hebben wij een nieuw ligand ontwikkeld, genaamd OrthoDIMphos(**L2**). DFT berekeningen laten zien dat het Rhodium complex gebaseerd op dit ligand een kortere afstand heeft tussen het binding-smotief en het Rhodium atoom. Hierdoor is de afstand kort genoeg om 3-butenoaat ditopisch te binden. Consistent met ons ontwerp is de nieuwe katalysator in staat om 3-butenoaat om te zetten naar het lineaire product met de hoogste selectiviteit die tot nog toe gerapporteerd was. Verder is 3-penteenoaat ook omgezet met een hoge selectiviteit naar de aldehyde die het verst van de carboxylaat is (buitenste/binnenste =11/1), terwijl er een 1/1 mengsel van beide producten gevormd werd onder condities waar substraat preorganisatie niet mogelijk is. Spectroscopie onder syngas druk en DFT berekeningen laten zien dat de barriere van de hydride migratie stap naar het lineaire product lager in energie ligt dan de barriere naar het vertakte product door het binden van het substraat in de DIM receptor.

De mechanistische studies van **hoofdstuk 2** laten zien dat er dimerische structuren gevormd worden als het ligand **L2** wordt gebonden aan rhodium. Deze dimerische structuren worden opgebroken door het binden van een substraat aan de DIM-receptor en vormen zo de selectieve monomerische katalysator. In **hoofdstuk 3** rapporteren wij een supramoleculaire rhodium katalysator, gebaseerd op **L2**, die dimerische en monomerische complexen kan vormen (**Figuur 2-3**). Wij kunnen het dimeer/monomeer evenwicht controleren met behulp van het binden van carboxylaat additieven.

Kristalstructuren, hogedruk spectroscopie en DFT berekeningen laten zien dat zonder carboxylaat additieven het dimeer het meest stabiel is, waarin twee liganden gebonden zijn aan twee rhodium atomen. Cruciaal is dat deze dimeerstructuren gestabiliseerd worden door waterstofbruginteracties tussen de zuurstof atomen van de carbonylen en de NH groepen van de DIM pocket. Aangezien de carboxylaten ook kunnen binden in de DIM pocket, verbreken zij deze waterstofbruggen. Hierdoor wordt het dimeer/monomeer evenwicht beïnvloed en wordt er meer monomeer gevormd bij het toevoegen van



**Fig. 2.** Conceptuele weergave van het supramoleculair reguleren van de selectiviteit en de activiteit door het reguleren van het monomeer/dimeer evenwicht met gebruik van carboxylaat “effectoren”



**Fig. 3.** Controle over de selectiviteit en de activiteit via het reguleren van het dimeer/monomeer evenwicht met gebruik van carboxylaat gebaseerde effectoren

carboxylaat “effectoren”. De monomeer en de dimeer hebben andere katalytische eigenschappen, waardoor we de katalyse kunnen sturen door het binden van effectoren. Dit is aangetoond door katalytische experimenten waarin de activiteit over tijd gevolgd werd gecombineerd met verschillende spectroscopische technieken.

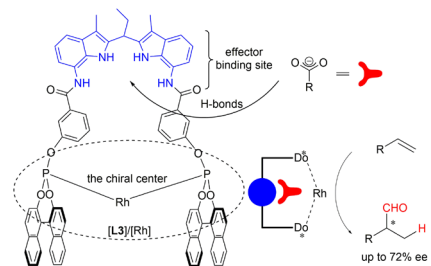


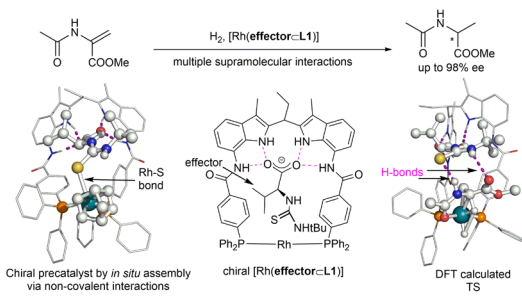
Fig. 4. Een effector gestuurde enantioselectieve hydroformyleringsreactie met gebruik van supramoleculaire katalysatoren.

In de hydroformylerings reactie is het extreem lastig om prochirale substraten op een enantioselectieve manier om te zetten. Binaphos, Yanphos en bis-3,4-diazaphospholane zijn een aantal liganden die gebruikt zijn voor het enantioselectief hydroformyleren van substraten. Deze liganden zijn succesvol toegepast op veel prochirale substraten. Echter zijn er ook substraten die niet omgezet kunnen worden met deze liganden en het is vervolgens

lastig om op een simpele manier modificaties toe te passen aan deze liganden meer substraten op een enantioselectieve manier om te zetten. Supramoleculaire chemie is echter bij uitstek geschikt hiervoor aangezien er combinaties van chirale katalysatoren en chirale additieven tot een enorme hoeveelheid aan combinaties kan leiden. Zo kan er door het grote aantal gegeneerde combinaties makkelijk een chirale katalysator gevonden worden. In **hoofdstuk 4** rapporteren wij een aantal chirale, supramoleculaire rhodium katalysatoren die de DIM pocket bevatten (Figuur 4). Door het binden van verschillende chirale en achirale carboxylaten in de DIM receptor kan de enantioselectiviteit gevarieerd worden. Onder geoptimaliseerde condities kon vinylacetaat en derivaten hiervan omgezet worden op een enantioselectieve manier. Een verschil in enantioselectiviteit kan gehaald worden tot  $\Delta 55\%$  ee door het binden van een chirale thioureum carboxylaateffector (van 17% ee tot 72% ee for vinylacetaat). Controle experimenten met chirale enantiomere zuivere additieven en achirale additieven laten zien dat chirale en achirale effectoren ervoor kunnen zorgen dat de enantioselectiviteit verhoogd wordt. Verder laten katalytische experimenten zien dat er een enantiomere excess van tot 68% ee gehaald kan worden met simpele aminozuren.

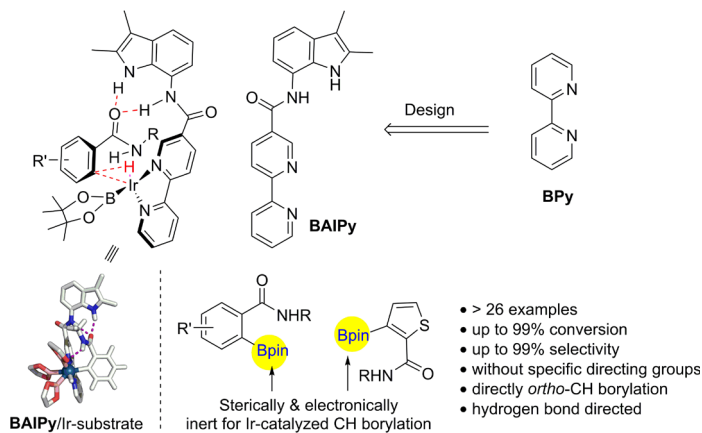
De rhodium gekatalyseerde enantioselectieve hydrogenering is een zeer efficiënte en atoom economische transformatie. Het is een vaak gebruikte transformatie voor het maken van enantiozuivere medicijnen en landbouw chemicaliën. Veel verschillende bidentate phosphine, chirale mono-phosphiet of phosphoramidiet liganden zijn gebruikt voor de asymmetrische hydrogenering van een grote hoeveelheid substraten. Vaak vormen sterische interacties tussen katalysator en het substraat de basis van de chirale transformaties. Recent heeft onze groep een achiraal DIMphos ligand (**L1**) gebruikt in combinatie met een chirale thioureum carboxylaateffector die kon binden in de DIM pocket aangezien. Deze combinatie zorgde voor een zeer enantioselectieve hydrogeneringskatalysator voor van methyl 2-acetamidoacrylaat (tot wel 99% ee). Noemenswaardig is dat een deconvolutie van een mengsel van additieven ervoor kon zorgen dat dit additief uit een mengsel gevonden kon worden. In **hoofdstuk 5** hebben wij deze

supramoleculaire katalysator bestudeerd en laten zien dat meerdere supramoleculaire interacties tussen het thioureum additief en het complex aan de basis staan voor de hoge selectiviteit (**Figuur 5**). Deze mechanistische studies laten ook zien waarom deze katalysator de transformaties domineert als een mengsel van additieven gebruikt worden. In situ VCD, NMR spectroscopie en



**Fig. 5.** Meerdere supramoleculaire interacties zijn betrokken bij de enantioselectieve hydrogenering

DFT studies laten zien dat meerdere zwakke interacties ontstaan tussen het chirale additief en het achirale rhodium complex. Ten eerste worden er vier waterstofbruggen gevormd tussen de carboxylaten de DIM-receptor. Ook wordt er een Rh-S binding gevormd tussen het thiocarbonyl van het chirale additief en het rhodium atoom. De aanwezigheid van een Rh-S binding zorgt ervoor dat er gedefinieerde complexen gevormd worden. De andere geteste additieven vormen geen gedefinieerde complexen, wat de basis vormt van de dominantie van dit complex in mengsels. Verder laten DFT berekeningen zien dat waterstofbruggen tussen het substraat en het thioureumadditief de enantioselectiviteit controleren. Ook laten DFT berekeningen structuren zien die mogelijk staten van de katalysator in “rust toestand” zijn, die gestabiliseerd zijn door de Rh-S binding. Deze resultaten leidde tot het gebruik van nieuwe additieven, die lieten zien dat de rhodium-zwavel binding en waterstofbrugmotieven allebei cruciaal waren voor het bereiken van een hoge enantioselectiviteit.



**Fig. 6** Directe *ortho*-selectieve CH borylering van ongeactiveerde secundaire aromatische amides door middel van waterstofbruggen

C-H activatie en functionalisatie met overgangsmetaalkatalysatoren is zonder twijfel een van de meest veelbelovende methodologieën die in de afgelopen jaren is ontwikkeld. De reden hiervoor is dat katalytische C-H functionalisatie direct een inerte C-H binding converteert naar een functionele groep, waardoor het aantal

stappen naar het gewenste product drastisch kan worden verminderd. De iridium gekatalyseerde boryleringsreactie is de afgelopen jaren ontwikkeld tot een veelgebruikte transformatie aangezien de boorverbinding gebruikt kan worden voor veel vervolgreacties zoals Suzuki koppelingen, amineringen, hydroxyleringen en halogeneringen. Echter is het control-

---

eren van selectiviteit lastig en wordt het gevormde product meestal bepaald door sterische factoren. Dit is echter niet altijd het gewenste product. Secundaire aromatische amiden zijn veel voorkomende motieven in medicijnen en agro chemicaliën en natuurstoffen en als deze geboryleerd worden met een iridium katalysator, worden meestal mengsels van het meta en het para product gevormd. In **Hoofdstuk 6** rapporteren wij het eerste voorbeeld van een selectieve ortho-borylering van secundaire aromatische amiden (**Figuur 6**). Deze selectiviteit is gecontroleerd door waterstofbrug interacties met een supramoleculaire bipyridine katalysator die gefictionaliseerd is met een amidoindool groep. Deze amidoindoolgroep kan de carbonyl van de substraten invangen. Tegelijkertijd laten DFT berekeningen zien dat de NH groep van de secundaire amiden een waterstofbrug kunnen vormen met de boorgroep in de overgangstoestand. Deze 2 effecten gecombineerd zorgen voor efficiënte ortho-boryleringen. Er zijn een groot aantal secundaire aromatische amiden die omgezet kunnen worden met deze katalysator. Ook kan de reactie worden uitgevoerd op gram schaal.

Samengevat laat dit proefschrift zien dat uitdagende transformaties gecontroleerd worden met behulp van waterstofbruginteracties. Zo presenteren wij voorbeelden waarin de (enantio)selectiviteit en de reactiviteit gecontroleerd kunnen worden in de hydroformylering reactie, asymmetrische hydrogeneringen en C-H activatie reacties met behulp van supramoleculaire interacties. Wij zijn van mening dat zulke katalysatoren meer en meer uitdagende transformaties mogelijk zullen maken.

