

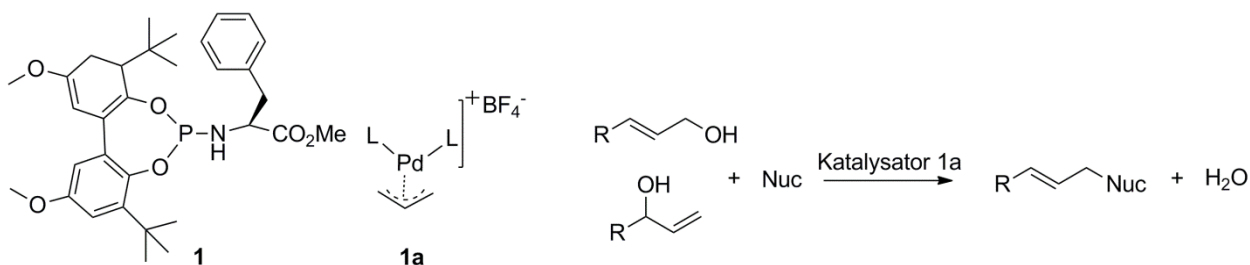
## Samenvatting

Alhoewel er de afgelopen jaren al geweldig veel gedaan is om de effecten van het menselijk handelen op het milieu te minimaliseren, moet er nog heel veel gebeuren om er voor te zorgen dat er ook in de toekomst een goed leefklimaat is op deze aarde. De grootste oorzaken van klimaatverandering, vervuiling en het uitputten van de voorraden zijn: 1) Het verbranden van fossiele brandstoffen om aan de toenemende vraag in energie te kunnen blijven voldoen en 2) de hogere vraag naar grondstoffen door de groeiende wereldpopulatie. Om deze processen tegen te gaan moet het overmatige gebruik van fossiele koolstof-houdende grondstoffen worden gereduceerd. Mogelijke opties hiervoor zijn het op grote schaal gebruiken van energie die op een alternatieve, onschadelijke, manier is geproduceerd en het vervangen van fossiele olie door hernieuwbare grondstoffen voor de productie van chemicaliën en materialen. Het is een feit dat de komende jaren de aardolie voorraad sowieso al steeds meer uitgeput raakt, zeker de eenvoudig verkrijgbare olie. Door deze uitputting moeten we überhaupt onderzoek naar alternatieven om aan de vraag voor energie, materialen en economische groei te kunnen blijven voldoen. Dit betekent dat we nu, totdat er een oplossing gevonden is, zo efficiënt en zuinig mogelijk om moeten gaan met onze reserves. De industrie zou dus zo min mogelijk afval moeten produceren en zoveel mogelijk grondstoffen moeten recyclen om verdere vervuiling tegen te gaan. Als wetenschappers kunnen we ook een bijdrage leveren aan dit probleem: door de overgang naar een compleet duurzame wereld die in harmonie met het milieu leeft zo simpel mogelijk te maken. Om deze ideale samenleving te bereiken moeten wetenschappers nieuwe katalytische methoden ontwikkelen die leiden tot duurzame, groene, schone en hoog efficiënte industriële processen om zo afvalproductie te verminderen. Een mogelijke aanpak is het modificeren van bio-gebaseerde grondstoffen, die dan kunnen worden gebruikt als bouwstoffen voor de chemische industrie. Deze strategie lijkt een belangrijke stap te zijn om vervuiling tegen te gaan en wordt daarom met groeiende interesse onderzocht. Dit betekent dat nieuwe chemische processen moeten worden ontwikkeld (bijvoorbeeld: dehydratie en deoxygenering) om de gewenste producten te produceren. Het werk beschreven in dit proefschrift, draagt bij aan deze visie omdat er een nieuwe katalytische methode is ontwikkeld die allylalcoholen op een schone manier kan omzetten. Deze groep alcoholen is een veel voorkomend motief in bio-gebaseerde grondstoffen, met name in terpenen, en daarom een belangrijke stap naar een schonere wereld.

**Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van de toepassing van terpeen-gebaseerde grondstoffen in de fijn-chemische industrie. Normaal gesproken is het nodig om deze stoffen te activeren voordat ze gefunctionaliseerd kunnen worden, inherent aan de productie van afval. Er wordt een aantal artikelen besproken die strategieën beschrijven voor de directe omzetting van allylalcoholen (eenvoudige derivaten van terpeen-achtige

koolwaterstoffen). Deze artikelen demonstreren dat het daadwerkelijk mogelijk is om de bio-gebaseerde grondstoffen op een efficiënte en selectieve manier om te zetten in verscheidene waardevolle chemische bouwstenen. In de rest van dit proefschrift wordt de ontwikkeling van een nieuw katalytisch systeem beschreven, waarbij allyl-alcoholen direct worden geactiveerd. Het mechanisme van deze nieuwe reacties is tevens onderzocht.

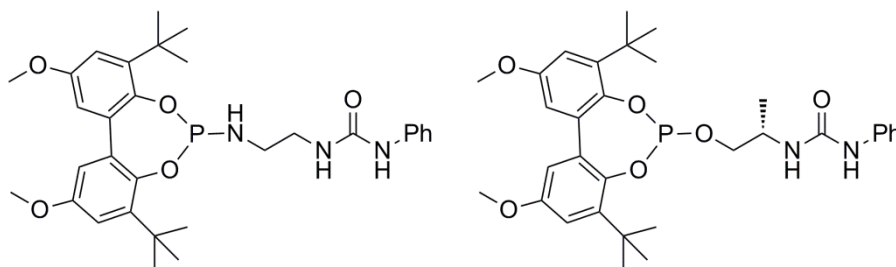
In **Hoofdstuk 2** introduceren we een nieuw fosforamidiet ligand, **1**, en de Pd gebaseerde katalysator, **1a**, die een hoge efficiëntie laat zien in de directe allylische substitutie van allylische alcoholen. De katalysator heeft een hoge selectiviteit voor het lineaire isomeer product en kan daarnaast een groot bereik van substraten omzetten (Schema 1). Het katalytische systeem maakt gebruik van 1,3-diethylureum als co-katalysator. 1,3-diethylureum vormt een dubbele waterstofbrug met het aan palladium gebonden allylische alcohol, en het substraat maakt op zijn beurt weer een waterstofbrug met het aan het palladium gecoördineerde ligand. De gevormde waterstofbruggen zorgen ervoor dat de oxidatieve additie van de C-O binding plaats kan vinden, de moeilijkste (snelheidsbepalende) stap in de katalytische cyclus. In dit hoofdstuk hebben we drie klassen van allyl-alcoholen onderzocht voor alkylering en aminering reacties: aromaten, alifaten en terpenen. Deze werden omgezet door indool derivaten en verschillende primaire en secundaire amines als de nucleofielen te gebruiken. Tevens hebben we kinetische studies (reactie voortgang analyse) uitgevoerd om het reactiemechanisme te onderzoeken. Het onderzoek wees uit dat de reactie een eerste orde reactiekinetiek vertoont in [allylalcohol] en [1,3-diethylureum], terwijl de reactiesnelheid niet afhankelijk is van de concentratie van het nucleofiel. De gevonden ordes bevestigen dat de oxidatieve additie van de C-O binding van de allyl-alcohol de snelheidsbepalende stap is.



**Schema 1.** Schematische weergave van het op fosforamidiet gebaseerde ligand **1** en het bijbehorende Pd-allyl complex, **1a**. Algemeen overzicht van de nucleofiele allylische substitutie van allylische alcoholen.

In **Hoofdstuk 3**, bestuderen we de functie van het ureum (in de door palladium gekatalyseerde allylische substitutie reactie) door verschillende met ureum gefunctionaliseerde liganden toe te passen (Schema 2). In dit deelonderzoek werd voornamelijk het effect van de waterstofbrug tussen het covalent gebonden ureum en de hydroxyl groep van het allylische substraat onderzocht. De katalytische experimenten

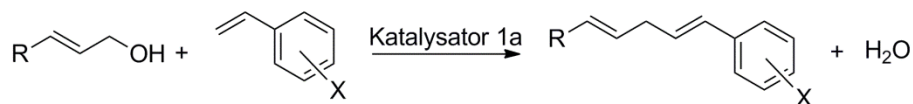
werden wederom ook uitgevoerd in de aanwezigheid van extra 1,3-diethylureum en vergeleken met de katalytische systemen die geen covalent binding bevatten tussen het ligand en het ureum gedeelte. We hadden verwacht dat het covalent gebonden ureum een betere activiteit zou vertonen door de mogelijkheid van intramoleculaire activatie. Echter vonden we dat deze klasse van liganden juist een verminderde katalytische efficiëntie vertoonde. De toevoeging van 1,3-diethylureum gaf nog steeds verhoogde activiteit als het complex met de ureum gefunctionaliseerde liganden werd gebruikt. De hoogste opbrengsten werden verkregen door het toepassen van katalysator **1a** (die geen covalent gebonden ureum motief bevat) in combinatie met 1,3-diethylureum. De karakterisering van de met ureum gefunctionaliseerde “covalente” ligandcomplexen in oplossing vertoonde een mengsel van verschillende complexen, waarvan sommigen wellicht niet actief zijn. Dit complexe mengsel zou een verklaring kunnen zijn voor de verminderde activiteit van het complex met de ureum gefunctionaliseerde liganden. Complex **1a** bestaat in oplossing maar uit een enkel complex, wat overeen zou kunnen komen met de hogere waargenomen activiteit. Daarnaast is er aangetoond dat de minder actieve complexen in tijd ontleden, wat een tweede verklaring geeft voor de lagere conversies.



**Schema 2:** Schematische weergave van de met ureum gefunctionaliseerde fosforamidiet (links) en fosfiet (rechts) gebaseerde liganden.

In **Hoofdstuk 4** beschrijven we een theoretische studie die we hebben uitgevoerd om het mechanisme van de allylische aminering reactie van allylalcoholen met katalysator **1a** uit te zoeken. Er is tevens gekeken naar de invloed van 1,3-diethylureum op de reactie. Hiervoor werden DFT methoden gebruikt. Overeenkomstig met de in **Hoofdstuk 2** beschreven kinetische studies, werd ook hier de oxidatieve additie gevonden als de snelheidsbepalende stap. De rol van de ureumgroep werd door deze berekening nog duidelijker, omdat de berekeningen een coöperatieve waterstofbrug tussen de ureumgroep en de hydroxylgroep van de allylische alcohol liet zien. Deze coöperatieve binding versterkt de waterstofbrug tussen de OH groep van het gecoördineerde allylische alcohol en de carbonylgroep van het ligand. De binding maakt dat de (snelheidsbeperkende) C-O oxidatieve additie plaats kan vinden. Belangrijk is dat de waterstofbruggen leiden tot complexen met een lage energie gedurende de gehele katalytische cyclus.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we de toepassing van katalysator **1** in de directe dehydratieve koppelingsreacties van allylalcoholen en styreen derivaten (Schema 3). De katalysator opereert in afwezigheid van additieven en vertoont een hoge selectiviteit voor de vorming van 1,4-diënen. De koppeling vindt plaats tussen aromatische- en alifatische allylalcoholen en diverse gesubstitueerde styreenderivaten. Aan de hand van kinetische studies stellen we een mechanisme voor waarbij het allylische alcohol wordt geactiveerd door een palladium hydride. Dit verklaart waarom aanvullende activatoren niet noodzakelijk zijn in deze reactie.



**Schema 3:** Schematische weergave van de directe dehydratieve koppelingsreactie van allylalcoholen en styreen.

Dit proefschrift levert een bijdrage aan de ontwikkeling van schone chemische transformaties van allylalcoholen naar een verscheidenheid aan waardevolle allyl-gebaseerde verbindingen in afwezigheid van additieven en zonder dat stoichiometrische pre-activering van de alcoholen nodig is. Om dit mogelijk te maken was het noodzakelijk om ook het mechanisme goed te begrijpen, zodat de nieuwe inzichten gebruikt konden worden om nieuwe katalysatoren te ontwikkelen die toegang geven tot waardevolle (bio-gebaseerde) producten uit allylalcoholen. Dit werk opent verder de deur naar het slim ontwerpen van katalytische systemen voor nieuwe chemische transformaties van allylalcoholen. We verwachten daarom dat de nieuwe reacties die in dit proefschrift beschreven staan, aangevuld met de beschreven mechanistische inzichten, zullen bijdragen aan de verdere ontwikkeling van duurzame systemen en het ontwerpen van nieuwe transformaties in het veld van bio-gebaseerde grondstoffen.