

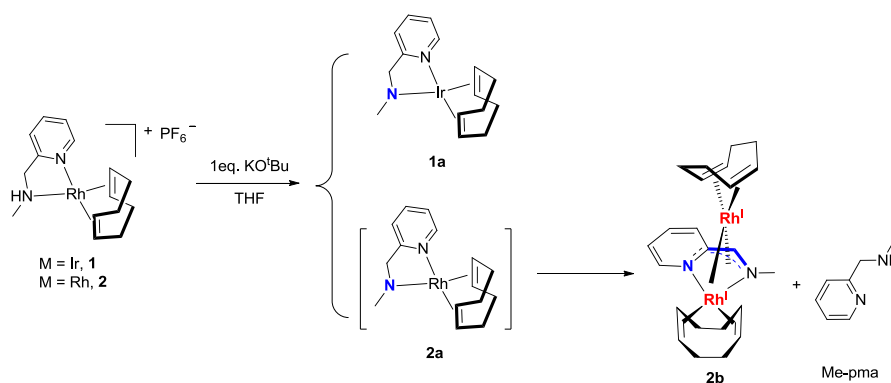
Samenvatting

Onze huidige levensstandaard wordt voor een belangrijk deel in stand gehouden door de chemie, die ons energie, medicijnen en allerlei materialen verschaft. Katalyse speelt een hoofdrol in chemische processen, omdat het kosteneffectieve, ‘groene’ en selectieve paden kan verschaffen als alternatief voor energie-intensieve, milieuonvriendelijke of zelfs ontoegankelijke methodes. In de tak van homogene katalyse hangt de ontwikkeling van nieuwe katalysatoren sterk af van het ontwerp en de synthese van nieuwe organische liganden, die gebruikt worden om de reactiviteit te sturen van complexen van overgangsmetalen. In conventionele homogene katalyse hebben liganden meestal een passieve rol, waarbij ze slechts een indirect effect op het metaal uitoefenen door middel van hun elektronische en sterische eigenschappen, terwijl alleen het metaal een interactie vertoont met het substraat en zodoende de reactie stuurt. Enzymen, de katalysatoren van de natuur, maken veelvuldig gebruik van coöperatieve en actieve deelname van het organische raamwerk rond het metaalion. De bifunctionele mechanismen die hieraan ten grondslag liggen hebben chemici geïnspireerd om nieuwe ligand-types te ontwikkelen die chemische processen kunnen vergemakkelijken door direct deel te nemen aan het activeren van het substraat. In synergie met de functie van het (overgangs)metaal. De coöperatieve effecten van deze liganden bieden nieuwe methodes voor katalyse, die helpen om kosteneffectieve en efficiënte paden te ontwikkelen voor de synthese van allerlei belangrijke chemische producten. Coöperatieve liganden die functioneren als interne (Brønsted) basen/zuren zijn uitvoerig bestudeerd in diverse reacties en liganden die radicaal-activiteit vertonen worden momenteel veel onderzocht door verschillende onderzoeksgroepen voor toepassingen in de katalyse. Liganden die in staat zijn om direct deel te nemen aan de overdracht van een hydride (een nucleofiele groep) tijdens het activeren van een substraat zijn echter onderontwikkeld en dit soort reacties heeft nog maar zeer recent de aandacht getrokken van chemici. Representatieve voorbeelden van de drie types van coöperatieve liganden in (dehydrogenering-gerelateerde) katalytische reacties zijn beschreven in **Hoofdstuk 1**. Aangezien de ontwikkeling van coöperatieve liganden die in staat zijn om hydride overdracht te faciliteren van groot belang kan zijn voor katalyse, was het eerste doel van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift om rhodium en iridium complexen met zulke liganden te ontwikkelen en hun toepassing te onderzoeken in katalyse gerelateerd aan (de)hydrogeneringsreacties. Als tweede is aangetoond dat picolylamine liganden, indien gecoördineerd aan rhodium en iridium, gemakkelijk omgezet kunnen worden in een overeenkomstig “electrofiel” imine ligand, geïnitieerd door *NH* deprotonering. Dit wijst op de sterk reducerende capaciteit van deze liganden, vermoedelijk gerelateerd aan hun “hydride donerende” vermogen. Dit was het startpunt van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 2** is de synthese van de rhodium en iridium complexen **1** en **2** (Figuur 1) gebaseerd op het *N*-methyl-1-(pyridin-2-yl)methanamine (Me-pma) ligand beschreven, alsmede hun reactiviteit geïnduceerd door deprotonering van het *NH* fragment van het ligand. Het iridium amido complex **1a** kan verkregen worden door middel van het toevoegen van één equivalent base, maar het rhodium complex **2a** is zeer instabiel, met directe disproportionering naar het vrije pma ligand en het dinucleaire complex **2b** als gevolg. Multinucleaire NMR spectroscopie en een Röntgenkristalstructuurbepaling hebben laten zien dat **2b** een structuur aanneemt waarbij twee Rh(I)-centra gebonden zijn aan een di-anionisch (pma-2H)²⁻ ligand en waarbij het ligand coördineert aan Rh₂ als

Samenvatting

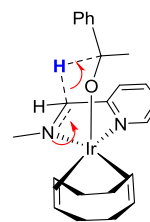
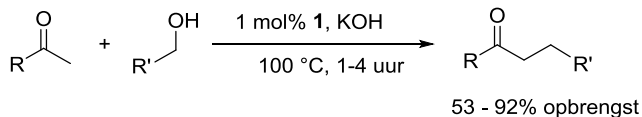
een “aza-allyl” fragment (Figuur 1). Twee-elektron overdracht van het (pma-H)⁻ ligand naar rhodium(I), samen met een tweede deprotonering is niet waargenomen in dit systeem, in tegenstelling tot eerder gepubliceerde voorbeelden. In plaats daarvan is er sprake van een significante delokalisatie van de “overmaat” aan elektronen binnen het “aza-allyl” fragment en de pyridine ring. Een mogelijke verklaring dat dit systeem geen rhodium(-I) complex vormt is het gebrek aan een extra ligand-donor, met als gevolg dat het gereduceerde metaal niet gestabiliseerd kan worden in een voor rhodium(-I) stabiele tetrahedrale geometrie. Dit onderzoek, in combinatie met eerdere resultaten uit onze groep, verschaft bruikbare details over de chemie van de elektronoverdracht van deze picolyl-amine type liganden. Zowel de reducerende capaciteit van de NH-gedeprotoneerde pma liganden alsook de diverse subtiele factoren die een invloed hebben op de mate van ligand-naar-metaal elektronoverdracht tonen de veelzijdigheid van deze verbindingen aan.



Figuur 1. Transformaties van **1a** en **1b** na NH deprotonering.

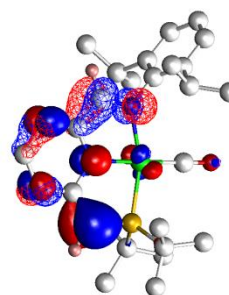
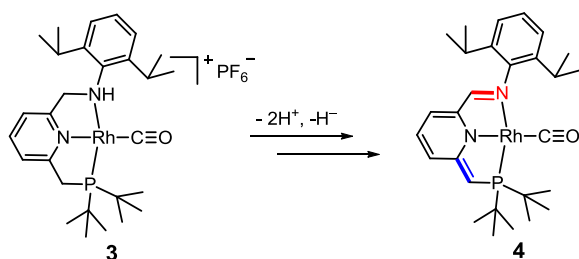
In **Hoofdstuk 3** is de katalytische activiteit van iridium complex **1** (synthese gerapporteerd in Hoofdstuk 2) in diverse reacties gerelateerd aan ‘transfer-hydrogenation’ (TH) beschreven. Dit systeem vertoonde een hoge activiteit in de α -alkylering van ketonen met alcoholen. Deze reactie verloopt via een waterstof ‘auto-transfer’ proces (Schema 1). Het rhodium complex **2** liet geen activiteit zien. Er is een mechanisme voorgesteld op basis van experimentele resultaten en DFT berekeningen, waarbij het Me-pma ligand helpt bij de overdracht van een hydride tussen substraten via een *pseudo*-Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) type overgangstoestand (Figuur 2). Labelingsexperimenten wezen erop dat de hydride-overdracht van het substraat (*isopropanol*) naar het corresponderende imine ligand gemakkelijk verloopt onder milde omstandigheden. Het omgekeerde proces is indirect bewezen door reductie van het substraat (*acetophenon* en *trans-chalcon*) door complex **1a** in aanwezigheid van een protisch reagens. DFT berekeningen laten zien dat het pad van de TH reactie kan plaatsvinden via ‘omkeerbare hydride-opslag’ op het imine ligand en dat de bijbehorende substraat-naar-ligand en ligand-naar-substraat hydride-overdrachtsprocessen beide plaats kunnen vinden met zeer toegankelijke barrières (Figuur 2). Dit nieuwe ligand-coöperatieve pad kan competitief zijn met andere mechanismes uit eerdere onderzoeken (bijv. traditionele ‘inner-sphere’ TH mechanismen).

Samenvatting



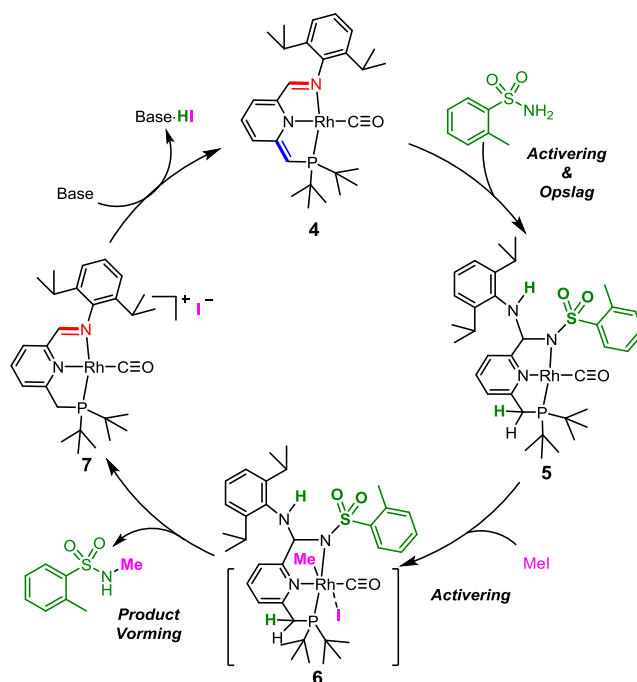
Schema 1. α -alkylering van ketonen met alcoholen gekatalyseerd door **1**. **Figuur 2.** Voorgestelde *pseudo*-MPV overgangstoestand.

In **Hoofdstuk 4** is het maken van een nieuw PNN ligand beschreven. Dit ligand is een unieke combinatie van de bekende 'proton-responsieve' 2-(phosphinomethyl)pyridine structuur en het pma-type ligand zoals onderzocht in **Hoofdstukken 2** en **3**. Dit nieuwe PNN 'pincer-type' ligand werd verder gebruikt om het corresponderende rhodium carbonyl complex **3** te maken. Complex **3** is in staat om achtereenvolgens deprotonering en 'hydride-verlies' (of verlies van een proton gecombineerd met twee-elektron oxidatie) te ondergaan om complex **4** te vormen. Dit complex bevat een zeer interessante ligandstructuur met zowel een nucleofiele phosphine arm en een elektrofile imine arm (Figuur 3). Complex **4** laat 'Janus-type' ligand-reactiviteit zien bij het splitsen van het sulfonamide substraat $o\text{TsNH}_2$, wat leidt tot de vorming van een (volledig gekarakteriseerd) zeldzaam hemi-aminaal complex **5**, waarbij het proton en de sulfonamido groep elk opgeslagen zijn op één van de twee armen van het ligand. Opmerkelijk is dat het N-atoom van het sulfonamide het aniline N-atoom vervangt als de coördinerende donor gebonden aan het rhodium (Schema 2). Verdere reactie van complex **5** met joodmethaan (er wordt aangenomen dat dit plaatsvindt op het metaal via oxidatieve additie) leidt tot de vorming van het gemethyleerde sulfonamide $o\text{TsNHMe}$ en imine complex **7**. Verdere deprotonering van complex **7** regeneert complex **4**.



Figuur 3. Synthese van complex **4** vanuit complex **3** via achtereenvolgens deprotonering en 'hydride-verlies'. De figuur rechts laat de HOMO (vast oppervlak) en LUMO (draadframe) van complex **4** zien.

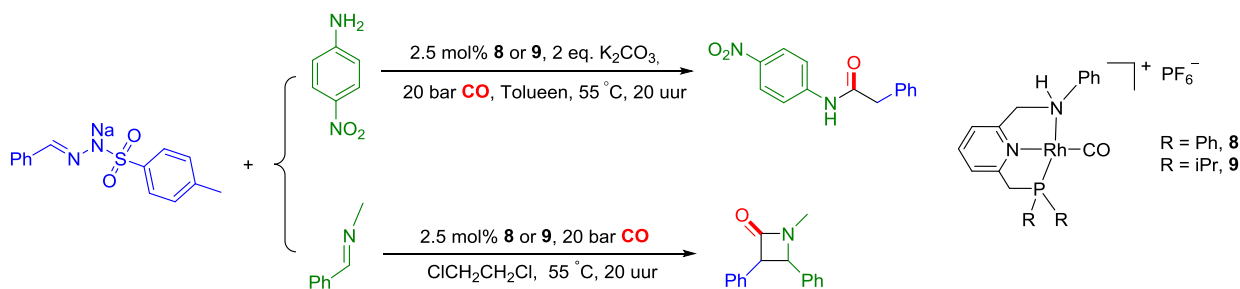
Samenvatting



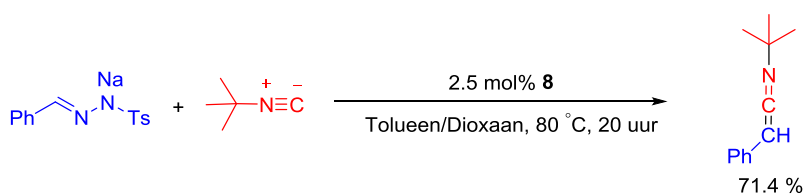
Schema 2. Hypothetische katalytische cyclus bestaande uit stoichiometrische stappen (één omloop) resulterend in mono-methylering van *o*-TsNH₂ met MeI, gestuurd door complex 4.

In **Hoodstuk 5** is de activiteit van een serie PNN rhodium carbonyl complexen (gebaseerd op soortgelijke PNN constructies zoals beschreven in Hoofdstuk 4) in de katalytische synthese van ketenen en keteen imines vanuit carbeen precursors beschreven. Het doel van het gebruik van rhodium katalysatoren voor deze reacties is om een katalysator te ontwikkelen die zowel keteenvorming *als ook* de daaropvolgende koppelingsreacties kan katalyseren. Dit zou uiteindelijk tot de ontwikkeling van enantioselectieve protocollen kunnen leiden in vervolgonderzoek. Er wordt verwacht dat rhodium een hogere affiniteit heeft om ketenen te binden dan andere beschreven katalysatoren voor deze reactie, wat 'inner-sphere' koppelingsreacties tussen het *in situ* gevormde keteen en het nucleofiel/imine mogelijk maakt. In de katalytische reacties beschreven in Hoofdstuk 5 werden ketenen *in situ* gegenereerd door carbonylering van een diazo verbinding of een natrium *N*-tosyl hydrazon zout als de carbeen precursor, gekatalyseerd door de PNN rhodium carbonyl complexen **8** en **9** onder basische omstandigheden (Schema 3). Invangen van de gevormde ketenen met een amine of imine in éénpotsreacties leidt tot de vorming van respectievelijk amides en β -lactam verbindingen in goede tot hoge opbrengsten. Een soortgelijke reactie waarbij een isocyanide gebruikt wordt in plaats van koolstofmonoxide leidt tot de vorming van een keteen imine. Dit verschaft het eerste katalytische voorbeeld van de synthese van keteen imines vanuit carbeen precursors (Schema 4). De keteenvorming en daaropvolgende [2+2] Staudinger reactie werden ook onderzocht met DFT. Hieruit kwam naar voren dat diazo activering om zo het metallocarbeen te vormen de snelheidsbepalende stap is. Verder bleek dat de neutrale amido vorm van het complex actiever was dan de kationische amine vorm, in overeenstemming met experimentele waarnemingen. 'Outer-sphere' CO insertie heeft de voorkeur over een 'inner-sphere' mechanisme volgens de berekeningen, maar verdere koppelingsmechanismen zijn vrijwel gelijk in energie voor beide paden.

Samenvatting



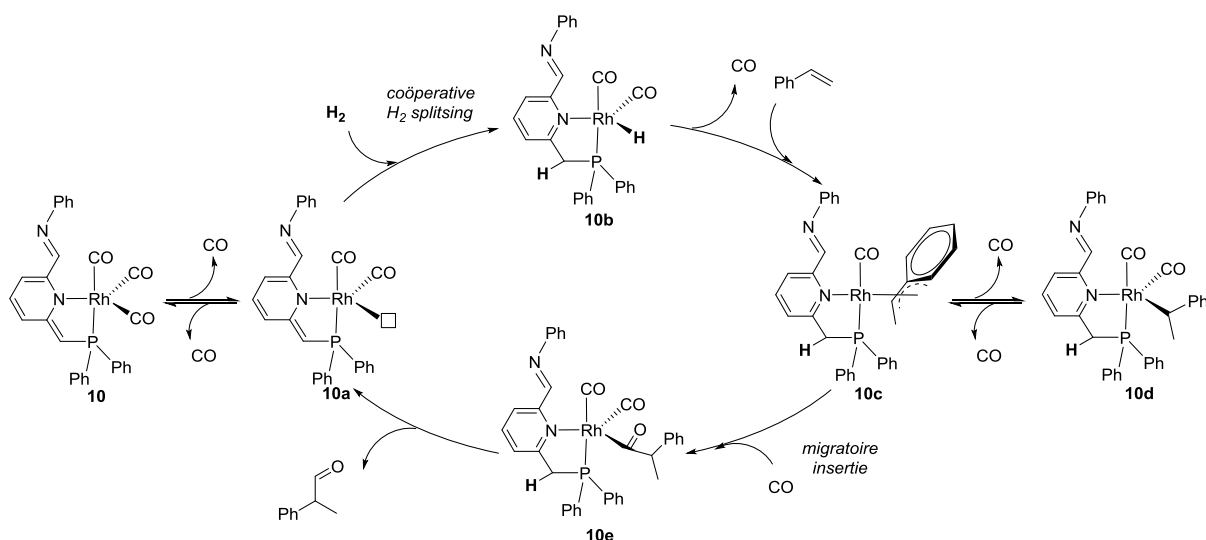
Schema 3. Amide en β -lactam synthese vanuit *in situ* gevormde ketenen gegenereerd door Rh-gekatalyseerde carbonylering van carbeen precursors, gebruikmakend van PNN rhodium carbonyl complexen **8** en **9**.



Schema 4. Katalytische ketenimine synthese door middel van koppeling van een carbeen precursor en een isocyanide gekatalyseerd door PNN rhodium carbonyl complex **8**.

In **Hoofdstuk 6** is de katalytische activiteit van een serie PNN rhodium carbonyl complexen in de hydroformylering van styreen en 1-octeen beschreven. Complexen **8** en **9** (zie ook Hoofdstuk 5) vertonen een goede activiteit en regioselectiviteit (*vertakt* boven *lineair*; *b/l*) in de hydroformylering van styreen. De aanwezigheid van een base is cruciaal om de katalysator goed te laten werken. Er werd een zeer hoge selectiviteit van het vertakte aldehyde product (*b/l* ratio > 99) behaald met één equivalent KO^tBu als base. Wanneer K_2CO_3 gebruikt werd als base was de aldehyde opbrengst wat hoger, maar werd een wat lagere selectiviteit waargenomen dan wanneer KO^tBu gebruikt werd als base (maar de selectiviteit bleef nog steeds vrij hoog). Een katalytisch actief intermediair **10** werd spectroscopisch waargenomen wanneer **8** gebruikt werd als prekatalysator. Dit intermediair bleek zelfs in staat om de reactie te katalyseren bij kamertemperatuur met hoge regioselectiviteit. Dit is opmerkelijk en waarschijnlijk alleen mogelijk door de ongebruikelijke coördinatiechemie van het PNN ligand. Op basis van hoge druk NMR spectroscopie kan geconcludeerd worden dat deeltje **10** ofwel een mononucleair Rh^{I} complex met een pyridine-gedeearomatiseerd PNN ligand betreft, of een dinucleair Rh^0 complex met een *P,N*-bidentaat ligand. Hoge druk FT-IR spectroscopie en DFT berekeningen suggereren dat deeltje **10** een mononucleair $[\text{Rh}^{\text{I}}(\text{CO})_3(\kappa^2\text{-P,N-PNN}^*)^{-1}]$ deeltje is, dat waarschijnlijk een trigonaal bipyramidale coördinatiegeometrie aanneemt waarbij de fosfordonor en de pyridine stikstofdonor respectievelijk een axiale en equatoriale positie bezetten. Er is een mechanisme voorgesteld op basis van de structuur van deeltje **10**, waarbij het coöperatieve ligand assisteert in de H_2 activeringsstap (Schema 5).

Samenvatting



Schema 5. Voorgesteld mechanisme van de PNN-Rh gekatalyseerde hydroformylering van styreen, met ligand coöperativiteit in de H₂ splitsingsstap.

De resultaten beschreven in dit proefschrift laten duidelijk zien dat coöperatieve liganden een zeer veelzijdige reactiviteit vertonen, en dit stimuleert vervolgonderzoek. Het ongebruikelijke ligandgeassisteerde hydride transfer mechanisme, zoals voorgesteld in Hoofdstuk 3 voor transfer hydrogenering en waterstof auto-transfer-type substraat-activeringsprocessen gestuurd door pma Rh/Ir complexen, is opmerkelijk in dit perspectief. Toepassing van gerelateerde complexen met soortgelijke ligandstructuren zou zeker kunnen leiden tot nog niet eerder bestudeerde nieuwe reactiviteit in de organische synthese. Ook verschaffen de ongebruikelijke 'Janus-type' PNN-liganden zoals beschreven in Hoofdstuk 4 zeer interessante mogelijkheden. De combinatie van een nucleofiel en een electrofiel ligand-fragment in één coöperatief ligand verschaft een veelzijdig ligand-gebaseerd reactiviteitsplatform voor de activering van sulfonamides. Ook kan er reversibele 'opslag' van het geactiveerde substraat op het ligand plaatsvinden, zodat daaropvolgende activering van een ander substraat op het metaal kan plaatsvinden. Integratie van de verschillende betrokken processen tot een *pseudo*-katalytische reactie bleek mogelijk. In het algemeen kunnen soortgelijke duale ligand-activiteitspatronen wellicht gebruikt worden om verschillende katalytische processen rendabeler te maken. De katalytische activiteit van soortgelijke Rh-PNN complexen in keten en keten imine synthese vanuit carbenen, alsmede in styreen hydroformylering, onderstreept verder de veelzijdigheid van het nieuwe PNN-Rh platform in de homogene katalyse. Daarom geloven we sterk dat uitgebreider mechanistisch onderzoek en nadere modificaties van het ligand kunnen leiden tot verdere verbeteringen van de katalytische efficiëntie van deze systemen, alsmede tot de ontwikkeling van geheel nieuwe katalytische processen.