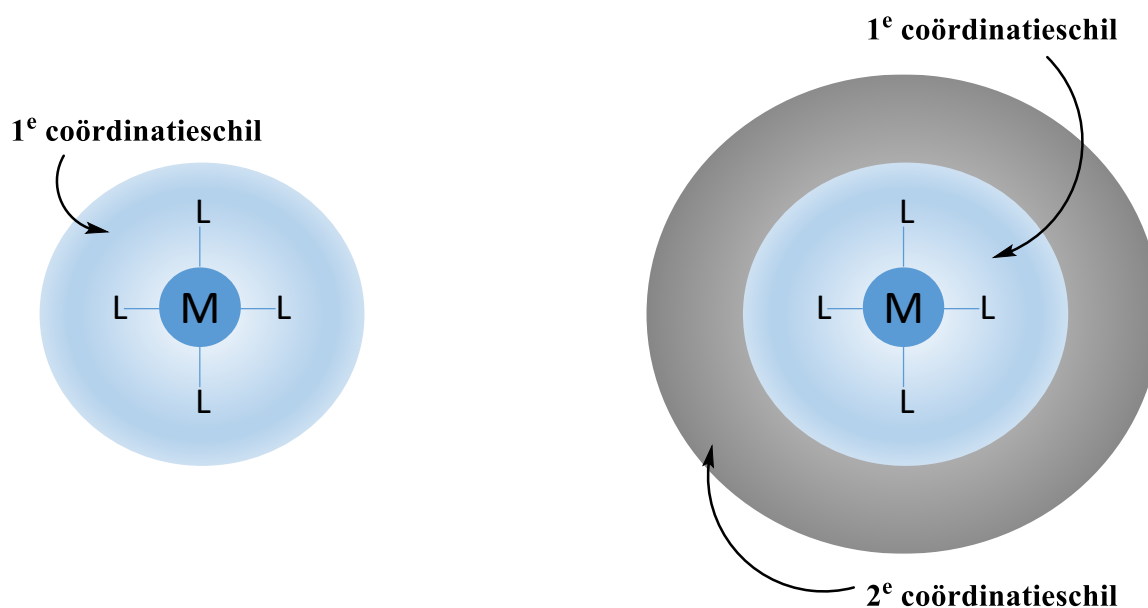


# SAMENVATTING

Opsluitingseffecten in Homogene Katalyse met  
behulp van Goed-gedefinieerde Supramoleculaire  
Structuren

De natuur is een grote bron van inspiratie geweest voor de ontwikkeling van nieuwe technologieën en de verbetering van bestaande chemische processen. De voortzetting van het streven naar een efficiënt gebruik van natuurlijke grondstoffen en de minimalisering van afvalproductie is van cruciaal belang voor op duurzaamheid gerichte toepassingen van chemische processen. Om deze redenen staan vorderingen in de katalyse centraal bij de ontwikkeling van efficiënte chemische processen voor de duurzame productie van chemicaliën. Voor homogene (overgangs)metaalkatalysatoren is het nu algemeen bekend dat het gebruik van elektronisch en/of sterisch afgestemde liganden kan leiden tot verbeterde katalytische prestaties van de overeenkomstige metaalcomplexen (figuur 1, links). Ondanks de grote vooruitgang op het gebied van de katalyse zijn er nog steeds veel reacties waarvoor geen hoge katalytische efficiëntie kan worden bereikt, en de ontwikkeling van nieuwe benaderingen die leiden tot katalysatorverbetering is dan ook belangrijk. De laatste jaren zijn grote inspanningen gewijd aan de ontwikkeling van supramoleculaire strategieën als aanvullende benadering om de katalytische prestaties te verbeteren. Binnen dit gebied hebben "katalysator-in-een-kooi" systemen interessante vooruitzichten getoond. Een opgesloten katalysator geeft vaak reactiviteit en selectiviteit die in de bulk niet worden waargenomen. Tot dusver zijn veel zelfgeassembleerde capsules ontwikkeld als supramoleculaire katalysatoren, waarbij de katalytische activiteit en/of selectiviteit worden geregeld door de tweede coördinatieschil (figuur 1, rechts).



**Figure 1.** Eerste coördinatieschil (links) en tweede coördinatieschil (rechts) van een katalysator.

Er zijn verschillende studies gerapporteerd waarin coördinatiekooien met goed gedefinieerde besloten ruimtes zogenaamde tweede-coördinatieschil-effecten opleggen rond het actieve metaalcentrum, waardoor de activiteit en selectiviteit van de katalytische reacties worden beïnvloed. Een interessant kenmerk van een reactie die plaatsvindt in een besloten ruimte is de grotere nabijheid van substraten en het actieve centrum van de katalysator, waardoor de totale reactiesnelheid wordt verhoogd door pre-organisatie. Ten tweede kan selectieve substraatbinding leiden tot substraatselectiviteit en selectieve omzetting van een van de substraten die in een mengsel aanwezig zijn. Ten derde kan de pre-organisatie van

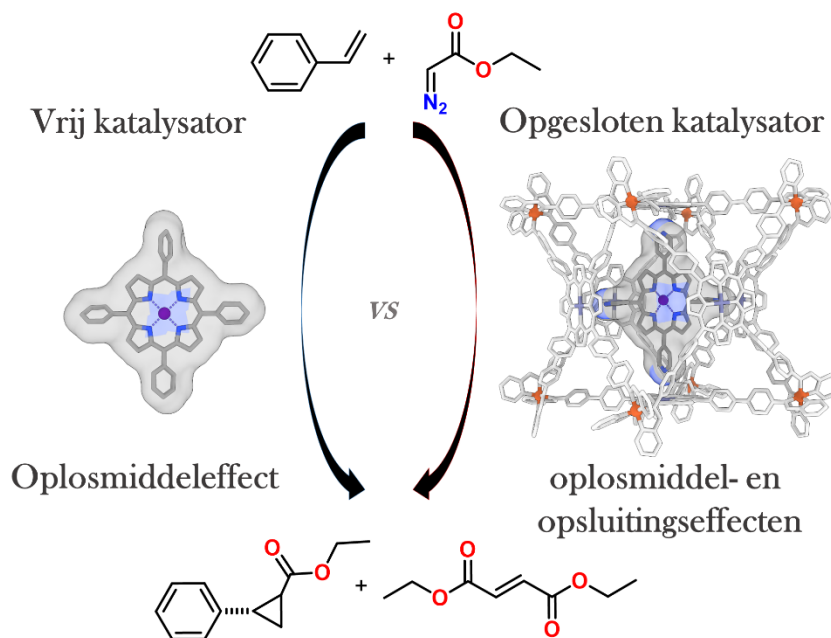
een substraat in een conformatie met hogere energie de reactie versnellen en de reactiviteit bevorderen. Het belangrijkste is dat de stabilisatie van een overgangstoestand of intermediair de reactiemechanismen kan veranderen en kan leiden tot reactiviteit die in de bulk niet wordt waargenomen. De focus van dit proefschrift ligt op het ontwerp en de synthese van nieuwe supramoleculaire gekooide katalysatoren die gebruikt kunnen worden om verschillende opsluitingseffecten in homogene transitie-metaalkatalyse te bestuderen. De nadruk wordt gelegd op het effect van opsluiting op de katalytische prestaties in kobalt gekatalyseerde cyclopropanering van alkenen en goud gekatalyseerde ringsluitingsreacties met als doel het belang aan te tonen van tweede coördinatieschil effecten in de katalyse.

Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft het onderzoek naar het gebruik van een covalente kooi als gastheer voor de inkapseling van kobalt(II)-tetrapyridylporfyriene (hoofdstuk 2). De vorming van het gastheer-gast complex werd bestudeerd via twee benaderingen: (1) de inkapseling van het diamagnetische analoog zink(II)-tetrapyridylporfyriene in de verzinkte kooi en (2) het gebruik van de gast als een sjabloon voor de vorming van het gewenste supramolecuul. Wij concludeerden dat zowel de inkapseling als de sjabloonbenadering alleen leidden tot de vorming van onoplosbaar materiaal. Stapsgewijze vorming was ook problematisch. Terwijl de in-situ bereiding van een 4:1 complex succesvol was, resulteerde de volgende stap in de verwachte sequentiële benadering opnieuw in de ongewenste vorming van een onoplosbare neerslag. Bovendien hebben wij een robuuste en gemakkelijke synthetische methode ontwikkeld voor de synthese van een van de bouwstenen (meso-tetrakis(4-formyl-fenyl)porfyriene) die nodig zijn voor de bereiding van een gerapporteerde covalente kooi. Deze synthetische benadering omvat de reductie van het gemakkelijk te synthetiseren meso-tetrakis(4-carboxylfenyl)porfyriene gevolgd door Parikh-Doering-oxidatie waarbij het gewenste tetra(formyl)product wordt verkregen. Deze zeer waardevolle bouwsteen voor supramoleculaire chemie werd verkregen in goede opbrengsten en hoge zuiverheid zonder het gebruik van een uitgebreide zuiveringsmethode. Niet alleen de totale opbrengst is verbeterd in vergelijking met de reeds gerapporteerde methodologieën, maar ook is de synthetische procedure aanzienlijk versimpeld, waardoor deze methode geschikt is voor synthese op gramschaal. De gemakkelijke toegang tot deze symmetrische vierkantvormige bouwsteen faciliteert verder chemisch onderzoek voor de bereiding van gewenste gekooide katalysatoren.

In hoofdstuk 3 hebben we een nieuw en katalytisch actief kooisysteem **Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·1)<sub>6</sub>** ontwikkeld, oplosbaar in zowel polaire als apolaire oplosmiddelen zonder de noodzaak van enige post-functionaliseringsstap. Dit is een zelfdzaam voorbeeld van een grote kooi die in staat is katalytisch actieve porfyriene te kapsalen en die oplosbaar is in verscheidene oplosmiddelen van verschillende polariteiten. De synthese is gebaseerd op de zelfassemblage van de subcomponenten **1** en **Zn-L** waarbij de katalysator fungeert als een sjabloon voor de vorming van een octahedraal ijzer-iminopyridine-coördinatiecomplex.

Bovendien tonen we aan dat DMF een beschermende invloed heeft op de katalysatoren, waardoor de deactivatie van zowel **[Co(TPP)]** als **Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·1)<sub>6</sub>** vertraagd wordt tijdens de radicaal-cyclopropanering van styreen (figuur 2). DFT-studies onthullen

vergelijkbare energiebarrières voor de snelheidsbepalende stap van deze reactie voor **[Co(TPP)]** and **[Co(TPP)(L)]**, waarbij DMF als axiaal ligand **L** fungeert, waardoor wordt aangetoond dat de waargenomen hogere TON's in DMF niet het gevolg zijn van een intrinsiek hogere activiteit veroorzaakt door axiale ligandbinding. Kinetische studies bevestigen dat de initiële snelheden in toluen en DMF vergelijkbaar zijn, maar dat de deactivering van de katalysator sneller verloopt in toluen dan in DMF of in toluen:DMF (100:1) mengsels. De gecombineerde effecten van het oplosmiddel en de kooi op de activiteit en stabiliteit van de **Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·1)<sub>6</sub>** katalysator zijn onderzocht. Interessant is dat inkapseling van **Co-G** leidde tot een drie keer actievere katalysator dan **[Co(TPP)]** (TOF<sub>ini</sub>) en een aanzienlijk verhoogde TON in vergelijking met zowel **[Co(TPP)]** als vrij **Co-G**. De verbeterde prestaties van de katalysator bij inkapseling toont het effect van de kooi aan. We leiden af dat de verhoogde lokale concentratie van ethyl-diazoacetaat en styreen in de hydrofobe kooi in vergelijking met de bulk tot hogere katalytische activiteiten leidt.

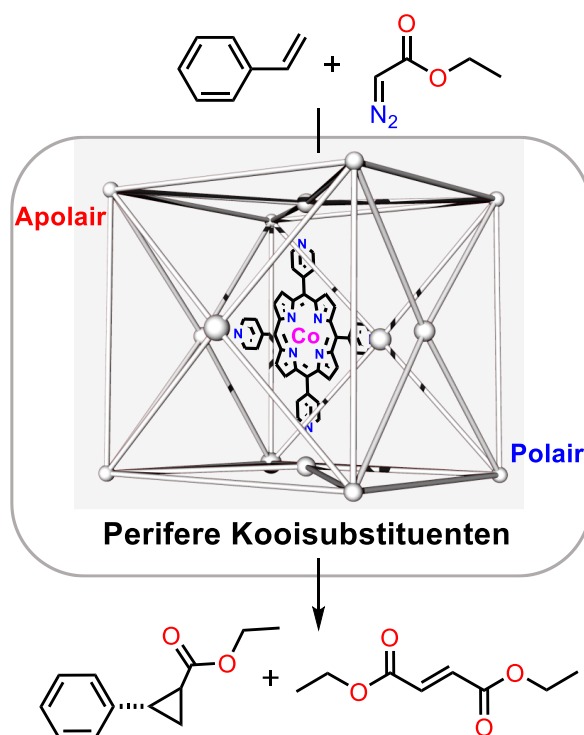


**Figure 2.** Oplosmiddel- en opsluitingseffecten in radicaal-cyclopropanering van styreen.

In hoofdstuk 4 beschrijven we computationele studies van het reactiepad van de kobalt-gekatalyseerde cyclopropanering van styreen met **[Co(TPP)]**. Dit is gedaan met behulp van DFT methoden waaruit blijkt dat het axiale donor ligand geen significante invloed heeft op de relatieve vrije-energiebarrières. Dit staat in contrast met een eerdere theoretische studie met betrekking tot cyclopropanering van etheen door een Co-aldiminaat complex, waarbij de energie voor de vorming van het kobaltcarbeencomplex werd verlaagd bij binding van het axiale ligand. De verschillende uitkomsten van deze studies zijn waarschijnlijk te wijten aan het andere ligandsysteem en het gebruik van een vereenvoudigd modelsysteem en substraten in de eerdere studies gerapporteerd door Yamada. De computationele resultaten komen overeen met de kinetische experimenten die geen verschil in reactiesnelheid (TOF) lieten zien in de aanwezigheid van axiale liganden gebonden aan het kobalt centrum

**[Co(TPP)(L)]**. De hierin gepresenteerde resultaten tonen duidelijk aan dat de experimenteel waargenomen verbeterde katalytische prestaties van **[Co(TPP)]** in cyclopropanering van styreen met EDA in aanwezigheid van DMF voortkomen uit een stabiliserend effect van DMF. Computationeel onderzoek naar het effect van axiale ligandcoördinatie op de deactivering van de katalysator via waterstofatoomoverdracht van toluen, EDA of DMF naar het carbeenradicaal intermediair bracht iets hogere barrières aan het licht wanneer DMF of andere axiale donoren gecoördineerd zijn aan het kobaltcentrum. Dit, in combinatie met de vergelijkbare barrières van de snelheidsbepalende stap van **[Co(TPP)]** en **[Co(TPP)(L)]**, biedt theoretische ondersteuning voor onze hypothese (en experimentele resultaten; zie hoofdstuk 3) dat de waargenomen betere katalytische prestaties in DMF of toluen/DMF mengsels in vergelijking met zuiver toluen het gevolg zijn van langzamere katalysatordeactivatie in de aanwezigheid van axiale donoren. Dit werd bevestigd door aanvullende computationele studies, waaruit bleek dat de waterstofatoomoverdracht-barrières inderdaad hoger zijn voor soorten die axiale liganddonoren bevatten.

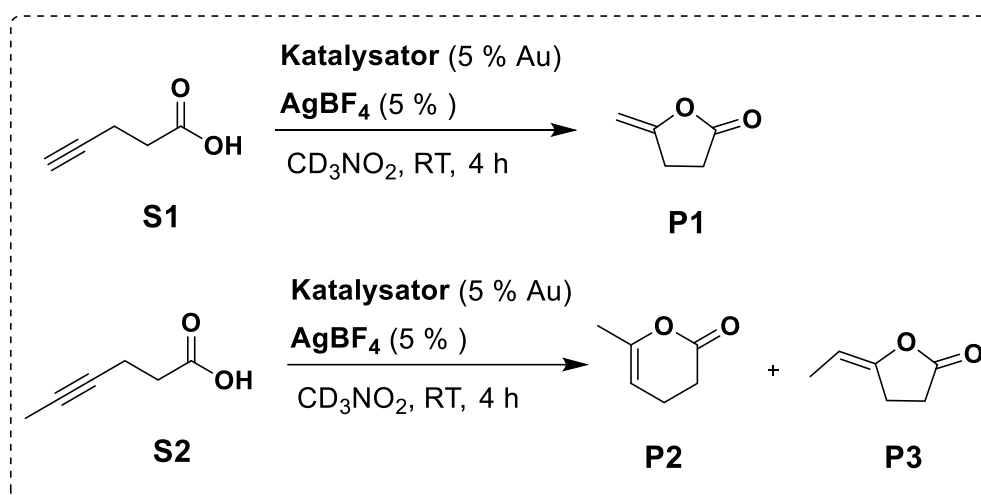
In hoofdstuk 5 rapporteerden we de bereiding van drie nieuwe kubusvormige kooien die katalytisch actief kobalt(II) meso-tetra(4-pyridyl)porfyrine kunnen binden. De kooien verschillen in exo-decoratie met polaire of apolaire staarten. Door inkapseling van kobaltporfyrines als katalysator levert deze strategie drie supramoleculaire gekooide katalysatorsystemen op met alleen verschillende perifere omgevingen, waarvan het effect op de katalyse werd onderzocht (figuur 3). Voor de cyclopropanering van styreen met ethyl diazoacetaat, zagen we een effect van deze perifere groepen op de katalytische activiteit, met de exo-gefunctionaliseerde kooi katalysator met apolaire icosylgroepen die een hogere activiteit ( $\text{TOF}_{\text{mi}}$ ) gaf in vergelijking met de vrije bulk katalysator en kooien met geen of polaire exo-functionaliserings (**Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·2)<sub>6</sub>** en **Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·3)<sub>6</sub>**). De katalytische activiteit van de niet van exo-functionaliserings voorziene kooikatalysator (**Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·2)<sub>6</sub>**) was bijna twee keer lager dan die van **Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·1)<sub>6</sub>** en drie keer hoger dan die van **Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·3)<sub>6</sub>**. Opmerkelijk is dat de perifere modificatie van de kooikatalysatoren van polair naar apolair de katalytische activiteiten in de cyclopropaneringsreactie en de dimerisatie verhoogt. Wij schrijven dit effect toe aan verschillende (relatieve) substraataffiniteiten voor de kooi die leiden tot verschillende lokale substraatconcentraties en dus tot veranderde katalytische activiteiten. De affiniteit van de substraten bleek het hoogst te zijn bij gebruik van de apolair gedecoreerde kooi (**Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·1)<sub>6</sub>**) en het laagst voor het polaire analoog (**Co-G@Fe<sub>8</sub>(Zn-L·3)<sub>6</sub>**).



**Figure 3.** Controle over de activiteit van een ingekapselde kobaltporfyrine-katalysator in cyclopropanering door middel van perifere koosubstituenten.

In hoofdstuk 6 wordt ingegaan op de bereiding van twee nieuwe tetrahedrale kooien die verschillen in grootte en holte-grootte. Dit werd gedaan door gebruik te maken van twee bouwstenen die verschillende afstanden hebben tussen de aminegroepen die worden gebruikt voor subcomponentsupramoleculaireassemblage van de kooien. Functionalisatie na de assemblage leidde tot de selectieve vorming van de overeenkomstige AuCl-fosfine kooien ( $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 1)_6(\text{AuCl})_{12}]$  en  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 2)_6(\text{AuCl})_{12}]$ ) met 12 goudatomen per kooi. We hebben deze nieuw ontwikkelde katalysatorsystemen gebruikt in goud(I)-gekatalyseerde ringsluitingen. Dit werd gedaan door het gebruik van de AuCl-bevattende kooien ( $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 1)_6(\text{AuCl})_{12}]$  en  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 2)_6(\text{AuCl})_{12}]$ ) en de geactiveerde analogen ( $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 1)_6\text{Au}_{12}](\text{BF}_4)_{12}$  en  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 2)_6\text{Au}_{12}](\text{BF}_4)_{12}$ ). Daarnaast is de katalytische prestatie van twee bulkkatalysatoren ( $[\text{((R)-BINAP)Au}_2](\text{BF}_4)_2$  en  $[\text{((R)-BB}\cdot 1)\text{Au}_2](\text{BF}_4)_2$ ) onderzocht en vergeleken met die van de gekooide katalysatoren (figuur 4). Interessant genoeg was  $[\text{((R)-BB}\cdot 1)(\text{AuCl})_2]$  de meest actieve katalysator voor chloride-abstractie, terwijl de rest ( $[\text{((R)-BINAP)(AuCl)}_2]$ ,  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 1)_6(\text{AuCl})_{12}]$  en  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 2)_6(\text{AuCl})_{12}]$ ) slechts tot geringe omzettingen leidden. Vergeleken met de in bulk geactiveerde katalysatoren ( $[\text{((R)-BINAP)Au}_2](\text{BF}_4)_2$  en  $[\text{((R)-BB}\cdot 1)\text{Au}_2](\text{BF}_4)_2$ ), leidt  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 2)_6\text{Au}_{12}](\text{BF}_4)_{12}$  tot een iets hogere opbrengst en omzetting, terwijl  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot 1)_6\text{Au}_{12}](\text{BF}_4)_{12}$  tot de vorming van product **P1** in lagere opbrengsten leidt. Hoewel de verschillen klein waren in termen van de verkregen opbrengsten voor de vorming van **P1**, was er een kleine verbetering wanneer de kooi met de grotere holte werd gebruikt in vergelijking met de kleinere analoog (figuur 4). Verder onderzochten we het effect van de holte op de selectiviteit in de goud(I)-gekatalyseerde ringsluiting van 4-hexynoëzuur. De verkregen resultaten van de niet-geactiveerde katalysator waren vergelijkbaar met de

lactonisatie van 4-pentynoëzuur. Wanneer het chloride werd geabstraheerd, is het verschil in selectiviteit gering tussen de kleinere ( $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot\mathbf{1})_6\text{Au}_{12}](\text{BF}_4)_{12}$ ) en de grotere analoog ( $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot\mathbf{2})_6\text{Au}_{12}](\text{BF}_4)_{12}$ ), hoewel er een verhoogde voorkeur is voor de vorming van het product met zes ringen wanneer  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot\mathbf{2})_6\text{Au}_{12}](\text{BF}_4)_{12}$  als katalysator werd gebruikt. De twee bulkkatalysatoren presteerden zeer vergelijkbaar en de **P2/P3**-productselectiviteit was iets lager dan wanneer  $[\text{Fe}_4(\text{BB}\cdot\mathbf{2})_6\text{Au}_{12}](\text{BF}_4)_{12}$  als katalysator werd gebruikt. Deze resultaten tonen aan dat chirale moleculaire kooien, gefunctionaliseerd met katalysatoren, gemakkelijk kunnen worden gesynthetiseerd door een post-modificatie strategie, waarmee de basis wordt gelegd voor verdere verkenning van kooikatalyse.



**Figure 4.** Goud(I)-gekatalyseerde lactonisatie van 4-pentynoëzuur (boven) en 4-hexynoëzuur (onder).

Dit onderzoek toont de synthese en katalytische toepassing van verschillende metaal-coördinatie ingekapselde katalysatoren in kobalt-gekatalyseerde cyclopropanering van alkenen en goud-ringsluitingen. De gecombineerde resultaten van de verschillende hoofdstukken tonen aan dat metaal-coördinatiekooien verschillende voordelen bieden ten opzichte van zuiver organische kooien als gevolg van het gemak van de synthese en de verhoogde dynamiek voor de vorming van gastheer-gast complexen. Belangrijk is dat de opsluiting van een katalysator rond katalytisch actief kobalt-porfyrine de katalytische prestaties kan veranderen in de kobalt-gekatalyseerde cyclopropanering van alkenen. De optimalisatie en het mechanistisch begrip van de kobalt-gekatalyseerde cyclopropanering van alkenen (experimenteel en theoretisch) met behulp van de bulkkatalysator stelde ons in staat om de prestaties van de gekooide- en bulkkatalysator direct te vergelijken en toonde duidelijk het voordeel aan van het uitvoeren van een reactie in een afgesloten ruimte. Bovendien werd het effect van hoge lokale concentratie aangetoond, waarbij hogere activiteiten en veranderde selectiviteiten werden verkregen wanneer de gekooide katalysator als katalysator werd gebruikt in vergelijking met de bulkkatalysator. Daarnaast waren we in staat om de katalytische activiteit in kobalt-gekatalyseerde cyclopropanering van alkenen te regelen door de polariteit van de perifere kooisubstituten te veranderen. Deze resultaten illustreren hoe de introductie van een tweede- en derde-coördinatieschil de katalytische prestaties kan beïnvloeden. De strategie van de derde-coördinatieschil die de katalytische activiteit bestuurt, kan verder worden uitgebreid naar verschillende katalytische systemen waar selectiviteit op basis van de polariteit van het substraat en/of product kan worden

bereikt. Tenslotte hebben we twee nieuw ontwikkelde kooikatalysatorsystemen gebruikt in goud(I)-gekatalyseerde ringsluitingen. We zijn begonnen met vooronderzoek naar de katalytische activiteit van deze kooikatalysatorsystemen in goud(I)-katalyse en onderzochten het effect van verschillende holtes op de katalysatorprestaties. Hoewel de verschillen klein zijn in termen van de verkregen opbrengst, zetten deze systemen de stap naar goud(I)-gekatalyseerde ringsluitingen door gebruik te maken van supramoleculaire kooien als katalysatoren.