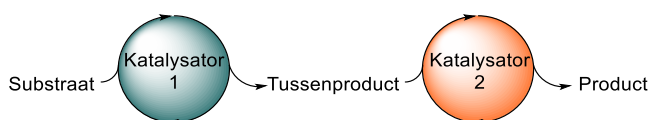


## Tandemkatalyse in Supramoleculaire Kooien

Chemische reacties kunnen substraten omzetten in bruikbare producten. Veel van deze reacties vereisen het gebruik van een katalysator om de reactietemperatuur of -druk te verlagen en daarmee de selectiviteit van de reactie naar de gewenste producten te verhogen. Een katalysator versnelt een chemische reactie door de activeringsenergie te verlagen zonder zelf verbruikt te worden. Overgangsmetaalkatalysatoren bestaan uit een metaalcentrum omgeven door een ligand. De chemische structuur van het ligand kan sterische en elektronische veranderingen in het metaalcentrum induceren om de activiteit en selectiviteit van de overgangsmetaalkatalysator te veranderen.

In het algemeen vereist de productie van bruikbare producten meer dan één (katalytische) reactiestap. Om de ecologische en economische voetafdruk van synthetische chemie te verbeteren, zijn strategieën ontwikkeld om katalytische reacties te combineren in één synthetische operatie. Het combineren van twee onafhankelijke katalytische cycli die gelijktijdig werken om een substraat achtereenvolgens om te zetten in het gewenste product, staat bekend als orthogonale tandemkatalyse. Het uitvoeren van de twee katalytische reacties in een enkel reactievat vereist slechts één opwerking of zuiveringsprocedure (Figuur 1).



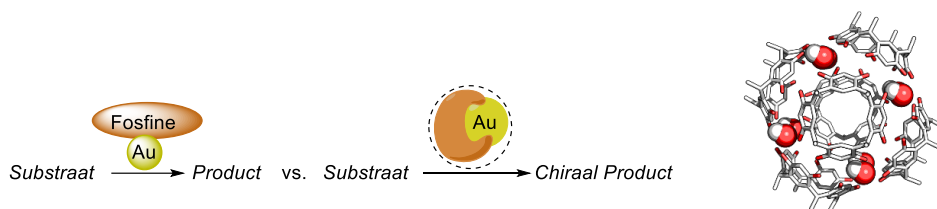
*Figuur 1: Schema van orthogonale tandemkatalyse met 2 katalytische cycli. Het substraat wordt door katalysator 1 omgezet in het tussenproduct, dat vervolgens door katalysator 2 wordt omgezet tot het eindproduct.*

De combinatie van twee katalytische cycli in een enkel reactievat brengt zijn eigen uitdagingen met zich mee, aangezien compatibiliteit van de reagentia, katalysatoren en reactieomstandigheden moet worden bereikt. De toepassing van een van de strategieën uit de natuur om deze incompatibiliteit te overwinnen is onderzocht, waarbij tandemkatalyse gebruik maakt van compartimentering (ruimtelijke afscheiding) van een of beide katalysatoren.

In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van strategieën om katalysatoren te compartimenteren die gebruikt worden in homogene katalyse om tandem

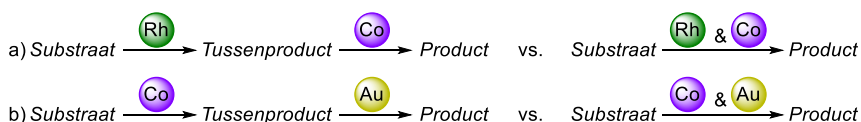
katalytische transformaties uit te kunnen voeren. De concepten die de twee katalysatoren ruimtelijk van elkaar scheiden worden beschreven, bestaande uit combinaties van enzymen, overgangsmetaalkatalysatoren en organokatalysatoren. De ruimtelijke scheiding, die in veel gevallen wordt bereikt door het inkapselen van ten minste één van de katalysatoren, is vereist om tandemkatalyse te bereiken vanwege de incompatibiliteit van de katalysatoren die kan leiden tot deactivatie van de katalysator bij afwezigheid van compartimentering. Het inkapselen van overgangsmetaalcomplexen in supramoleculaire kooien is bestudeerd en bleek de reactiviteit, selectiviteit en stabiliteit van de katalysatoren te beïnvloeden. Een voorbeeld van de effecten van het inkapselen in supramoleculaire kooien op goudkatalyse wordt gegeven in **hoofdstuk 2**. **Hoofdstukken 3-5** vatten onze onderzoeken samen die het begrip van de principes van inkapseling van katalysatoren in supramoleculaire kooien als een strategie voor tandemkatalyse uit willen breiden.

In **hoofdstuk 2** is een chirale goud katalysator opgesloten in een supramoleculaire kooi om de effecten te bestuderen die de ruimtelijke beperking, veroorzaakt door het inkapselen, heeft op de overdracht van de chirale informatie van de goud katalysator. De afstand tussen het chirale fosfine ligand en het substraat limiteert vaak de overdracht van chiraliteit van het chirale fosfine aan het substraat dat een ringsluitingsreactie ondergaat. Om het substraat en de katalysator te pre-organiseren hebben wij deze ingekapseld in de sterisch beperkte binnenkant van een zichzelf georganiseerde zesdelige resorcin[4]areen capsule (Figuur 2). Het inkapselen van de chirale goud katalysatoren leidde tot versnelde reacties voor de ringsluiting van 1,6-eeenyn substraten. Ook zagen wij dat bij een match van de grootte van het chirale fosfine ligand en het 1,6-eeenyn substraat met de binnenkant van de supramoleculaire kooi de inductie van enantioselectiviteit van het chirale fosfine ligand naar het ring-gesloten product verhoogd kon worden. De enantioselectiviteit van de chirale goud katalyse werd verbeterd door het inkapselen van de goud katalysatoren in de zesdelige resorcin[4]areen capsule.



*Figuur 2: De goud gekatalyseerde ringsluiting van een substraat naar het product wordt beïnvloed door het goud-fosfine complex in te sluiten in de resorcin[4]areen capsule (schematisch weergegeven als gestreepte cirkel, zie plaatje) om de enantioselectiviteit van de ringsluitingsreactie voor de formatie van het chirale product te verhogen.*

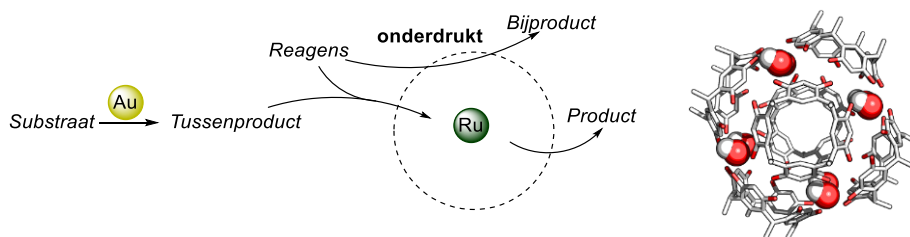
Het combineren van twee overgangsmetaal gekatalyseerde reacties in een tandem katalytisch proces kan leiden tot de incompatibiliteit van de katalysatoren met elkaar of met de benodigde reagentia om beide reacties uit te kunnen voeren. **Hoofdstuk 3** beschrijft de compatibiliteitsproblemen die voorkomen in overgangsmetaal-gebaseerde tandemkatalyse voor een combinatie van rhodium en kobalt en een combinatie van kobalt en goud gekatalyseerde reacties (Figuur 3). Terwijl de rhodium en kobalt gekatalyseerde reacties onderling compatibel bleken te zijn, bleken het ontwerpen van een substraat dat achtereenvolgens door beide katalysatoren kan worden omgezet en het vinden van passende reactie-omstandigheden van het tandem-katalytische systeem de grootste uitdagingen. De combinatie van een kobalt en goud gekatalyseerde reactie bleek onderling incompatibel te zijn aangezien de gebruikte goudkatalysator snel werd gedeactiveerd door de benodigde reagentia voor de kobalt-gekatalyseerde reactie.



*Figuur 3: a) De rhodium gekatalyseerde hydroformyleringsreactie van een substraat vormt een tussenproduct dat vervolgens door een kobalt gekatalyseerde carbeencarbonyleringsreactie wordt omgezet naar het gewenste product. De tandem katalytische combinatie van rhodium en kobalt-gekatalyseerde reacties werd bestudeerd voor meerdere substraten. b) Een kobalt-gekatalyseerde carbeencarbonyleringsreactie van een substraat werd gecombineerd met een goud-gekatalyseerde ringsluitingsreactie van het tussenproduct om het gewenste product te vormen. De tandem katalytische combinatie van een kobalt- en goud-gekatalyseerde reactie werd bestudeerd.*

De in hoofdstuk 2 gebruikte strategie van het inkapselen van de katalysator werd toegepast om enkele van de in hoofdstuk 3 beschreven uitdagingen van tandemkatalyse te overwinnen. In **hoofdstuk 4** wordt gebruik gemaakt van supramoleculaire strategieën voor het inkapselen van overgangsmetaal-katalysatoren om controle te verkrijgen over de compatibiliteit, selectiviteit en reactiviteit in tandemkatalyse. De invloed van het inkapselen van de katalysator op de selectiviteit voor de grootte van het substraat gedurende de katalyse is

bestudeerd voor een ruthenium en goud katalysator. Wij hebben laten zien dat het inkapselen van een ruthenium-gebaseerde metathesekatalysator in de zesdelige resorcin[4]areen capsule de activiteit van de intermoleculaire metathese reactie beïnvloedt en substraat selectieve transformaties kan bewerkstelligen (Figuur 4). Het combineren van de supramoleculair gecontroleerde metathesereactie met een goud-gekatalyseerde ringsluitingsreactie was desondanks niet succesvol, door de incompatibiliteit van de gebruikte ruthenium katalysator met het substraat van de goud gekatalyseerde ringsluitings reactie. De ringsluiting van een 1,6-eenyn substraat met vervolgens een cross-koppeling metathese reactie met styreen was bereikt met enkel de ruthenium katalysator, in afwezigheid van de goud katalysator of de supramoleculaire kooi.

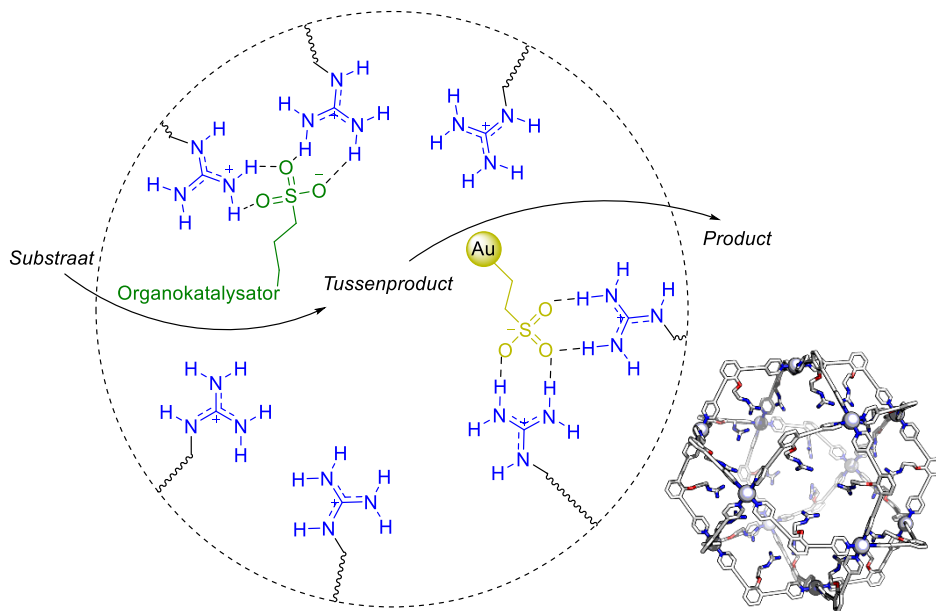


*Figuur 4: De goud-gekatalyseerde ringsluiting van het substraat vormt het tussenproduct. Dit tussenproduct kan vervolgens door een ruthenium-gekatalyseerde cross-koppeling metathese reactie met een reagens worden omgezet in het gewenste product. Door de ruthenium katalysator in te kapselen kan de formatie van het bijproduct, gevormd door homo-koppeling van het reagens, worden onderdrukt. De gestreepte cirkel representeert de supramoleculaire zesdelige resorcin[4]areen capsule (zie plaatje).*

In **hoofdstuk 5** bespreken wij onze pogingen tot het combineren van een organokatalytische aldehyde naar alcohol conversie met een goud gekatalyseerde ringsluiting in een supramoleculaire  $M_{12}L_{24}$  metaal-kooi om een tandemkatalytische reactie te faciliteren die gebruikt maakt van supramoleculaire pre-organisatie van de twee gebruikte katalysatoren (Figuur 5). Wij verwachtten dat de pre-organisatie van de twee katalysatoren binnen dezelfde kooi de efficiëntie van de tandemkatalytische reactie kon verhogen doordat wordt voorkomen dat het instabiele tussenproduct kan reageren in de oplossing.

De door proline gekatalyseerde aldol reactie en een goud gekatalyseerde ringsluiting konden tegelijkertijd onder dezelfde reactiecondities worden uitgevoerd. Ondanks dat het toevoegen van een base voor de deprotonatie van de gesulfoneerde prolinamide katalysator schadelijk bleek te zijn voor de goud katalyse, bleek het inkapselen in een  $M_{12}L_{24}$  kooi dit probleem te verhelpen. Het

substraat kon echter de twee katalytische transformaties niet sequentieel ondergaan onder de toegepaste reactiecondities van de tandemkatalyse.



*Figuur 5: Schematische weergave van een tandem katalytisch systeem dat plaats vindt in een  $M_{12}L_{24}$  guanidine kooi (zie plaatje). De organokatalysator en de goud-katalysator coördineren beide via een sulfonaat groep aan de endohedrale guanidinium groepen (blauw) van de kooi. Het substraat wordt door de organokatalysator omgezet in het tussenproduct, dat vervolgens via een goud-gekatalyseerde ringsluitingsreactie wordt omgezet in het gewenste product.*

Vervolgens hebben wij een gesulfoneerde pyridinium aldehyde organokatalysator gebruikt voor de hydraat vorming van een aldehyde naar het gem-diol in aanwezigheid van water, om deze vervolgens te koppelen aan een goud-gekatalyseerde ringsluitingsreactie. Wij hebben laten zien dat het gelijktijdige inkapselen van beide katalysatoren in dezelfde  $M_{12}L_{24}$  kooi de tandemkatalyse mogelijk maakt van de aldehyde naar hydraat vorming gevolgd door een ringsluitingsreactie om het gewenste tandemkatalytische product te vormen in de  $M_{12}L_{24}$  kooi. Verdere optimalisatie van de reactiecondities is nodig om deze resultaten te verbeteren, die al laten zien dat tandemkatalyse in een  $M_{12}L_{24}$  kooi mogelijk is met een tussenproduct dat te instabiel is om op zichzelf geïsoleerd te kunnen worden.

Wij hebben de invloed van het inkapselen van katalysatoren bestudeerd voor verschillende overgangsmetaalkatalysatoren in supramoleculaire kooien, en deze vervolgens toegepast in tandemkatalyse. Daarvoor hebben wij tandem-katalytische systemen bestudeerd in de afwezigheid van inkapseling, door het inkapselen van een van de katalysatoren en door het gelijktijdige inkapselen van beide katalysatoren. Om aan te kunnen tonen dat deze conceptuele aanpak toegepast kan worden, is een substraat nodig dat beide opeenvolgende katalytische transformaties kan ondergaan zonder de aanwezige katalysatoren te verhinderen. Het gelijktijdige inkapselen van twee katalysatoren in de  $M_{12}L_{24}$  guanidine kooi laat het voordeel zien van de toepassing van inkapselings-strategieën in tandemkatalyse om nieuwe producten te kunnen verkrijgen. Tussenproducten die anders te reactief en te onstabiel zijn kunnen onmiddellijk worden omgezet wanneer beide katalysatoren zijn ingekapseld in dezelfde supramoleculaire kooi, en daarmee wordt hun verbruik in oplossing voorkomen. Verdere optimalisatie van het systeem is vereist, maar het potentieel om te worden toegepast in nuttige chemische transformaties is hier aangetoond.