

## Samenvatting

Interacties tussen moleculen spelen een grote rol in de natuur. Chemici bestuderen dit soort interacties en zijn inmiddels in staat moleculen te programmeren zodat complexe zelf-geassembleerde structuren gevormd kunnen worden uit kleinere moleculaire componenten door slim gebruik te maken van deze interacties, die ook wel niet covalente bindingen worden genoemd. Omdat deze zelf-geassembleerde structuren groter en complexer worden stelt dit nieuwe uitdagingen aan de experimentele methoden voor analyse ervan met technieken zoals NMR en röntgenkristallografie. De synthese en het ontwerp van nieuwe structuren is doorgaans gebaseerd op een trial-and-error benadering, geleid door enkele succesvolle ontwerpprincipes, en structurele informatie voor dergelijke iteratieve processen is essentieel. Nieuwe innovatieve technieken zijn nodig om de structuren te bepalen die gevormd zijn door zelf-assemblage van relatief eenvoudige moleculaire componenten. Bij de vorming van grotere structuren wordt niet automatisch het thermodynamisch product gevormd, maar blijft het vormingsproces vaak steken op een of meerdere kinetische producten. Onderzoek naar zelfassemblage met behulp van *in silico*-benaderingen zoals moleculaire dynamica simulaties (MD) of kwantummechanische berekeningen (QM) levert structurele informatie op die door experimenten kan worden gevalideerd. Deze combinatie van berekeningen en experimenten kan nieuwe wegen openen om deze meer complexe zelf-geassembleerde structuren uit kleinere geprogrammeerde moleculen te ontwikkelen op basis van de voorspellende kracht van op fysica gebaseerde modellen.

Parallel aan deze ontwikkelingen maken onderzoekers op het gebied van homogene katalyse steeds meer gebruik van supramoleculaire benaderingen om controle uit te oefenen over de reactiviteit en selectiviteit van overgangsmetaalkatalysatoren. Zo kunnen overgangsmetaalkatalysatoren die in een supramoleculaire kooi (d.w.z. als een gastheer-gastcomplex) zijn gebonden, nieuwe reactiviteit en selectiviteit vertonen. De veranderingen in selectiviteit of reactiviteit van een reactie doordat de katalysator gebonden zit in verschillende gastheren, wijzen op de nuttige structurele kenmerken van de gastheerconstructie. De uitdagingen bij het ophelderen van de structuur van supramoleculaire systemen met experimentele methoden zijn echter aanzienlijk wanneer het gaat om katalysatoren en/of substraten op basis van overgangsmetalen. Bovendien zijn de kortlevende structuren in het katalytisch mechanisme (die de sleutel kunnen zijn tot de waargenomen veranderingen in reactiviteit) moeilijk waar te nemen met typische röntgen- of spectroscopische methoden. Dit gebrek aan structurele kennis leidt doorgaans tot een proefondervindelijke aanpak om gekatalyseerde reacties te combineren met kooistructuren die als gastheer fungeren totdat succesvolle voorbeelden worden gevonden die vervolgens verder kunnen worden uitgewerkt. Ook hier kunnen *in silico*-benaderingen nieuwe wegen openen om de omgeving van katalysatoren en substraten in supramoleculaire kooien te onderzoeken en ook

eventuele interacties te identificeren die van belang kunnen zijn voor de katalytische reactiviteit.

Deze *in silico* benaderingen leveren structurele informatie op elektronisch (QM) of atomair niveau (MD). Bovendien maken deze methoden de exploratie van supramoleculaire structuren en hun interacties met geïncorporeerde moleculen mogelijk via tijdopgeloste structurele informatie die dynamische processen onthullen die relevant zijn voor zowel supramoleculaire chemie als homogene katalyse. Belangrijk is dat de gegevens uit gemodelleerde systemen informatie opleveren over waarneembare verschijnselen (bijvoorbeeld complexatie tussen gastheer en gast, katalytische activiteit, veranderingen in diffusiesnelheid) die toegankelijk zijn met de huidige experimentele benaderingen. De combinatie van computermodellering en experimenteel werk vormt de kern van dit proefschrift als een krachtig instrument om de dynamiek van supramoleculaire structuren beter te begrijpen.

In **hoofdstuk 1** beschrijven we de toepassing van supramoleculaire chemie in homogene katalyse, en gaan we dieper in op *in silico* benaderingen die in het huidige onderzoek naar supramoleculaire systemen worden gebruikt. In het bijzonder hebben we de motivatie uiteengezet om supramoleculaire systemen te gebruiken om een nieuw niveau van controle uit te oefenen op geïntegreerde overgangsmetaalkatalyse. Bij het traditionele ontwerp van overgangsmetaalkatalysatoren wordt de reactiviteit en selectiviteit gecontroleerd door elektronische metaal-ligand interacties in combinatie met sterische effecten. Volgens de supramoleculaire benadering kan de selectiviteit van het katalytisch centrum verder worden beïnvloed door extra interacties tussen substraat en katalystor, waardoor nieuwe selectiviteit van bestaande overgangsmetaalkatalysatoren mogelijk wordt. Wij hebben deze supramoleculaire benadering geïllustreerd met bekende voorbeelden van resorcin[4]arene capsules en coördinatiekooien die worden gebruikt voor zowel organische als transitietaal gekatalyseerde transformaties. Vervolgens beschrijven we resultaten uit artikelen waarin het gebruik van *in silico*-benaderingen, QM of MD, voor de studie van de zelfassemblage of katalytische toepassing van deze zelfde supramoleculaire systemen. Deze computationele studies tonen aan hoe *in silico* studies structurele informatie van dynamische systemen kan opleveren die het waargenomen supramoleculaire en katalytische gedrag van deze constructies verklaart.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we hoe pyridyl-ligand substitutie aan palladium(II) metaalcentra wordt versneld door oplosmiddelmoleculen of anionen in oplossing. Deze substitutie reactie is essentieel voor de zelfassemblage van coördinatiekooien (en soortgelijke constructies), waarbij kleine variaties in oplosmiddelen en anionen die in de reactie aanwezig zijn een aanzienlijk effect hebben op de efficiëntie van het assemblageproces. Wij hebben deze reactie bestudeerd met een model palladium(II) complex met behulp van een NMR-gebaseerde thermochemische benadering om de invloed van oplosmiddelen en anionen op de activeringsenergie ( $E_a$ ) voor pyridyl-ligand substitutie te kwantificeren. Het voorgestelde mechanisme is ondersteund door absorptiespectroscopie en *in silico* benaderingen. In dit geval zijn QM-berekeningen om

het elektrostatisch volume ( $V_{esp}$ ) van anionen te bepalen gebruikt, dat beter dan bestaande methode voor anioncoördinatie correleert met het vermogen van een anion om ligandsubstitutie te versnellen. De interacties tussen ionen en de complexen werden ook bestudeerd met behulp van MD-simulaties die laten zien hoe polaire oplosmiddelen de interacties tussen het anion en het palladium(II) complex vermindert. Deze MD-resultaten verklaren het waargenomen effect van niet-coördinerende aprotische oplosmiddelen om anion-gefaciliteerde substitutie mogelijk te maken. Aanvullende QM berekeningen zijn gebruikt om de spectrale waarnemingen te interpreteren om zo onderscheid te maken tussen anion- of oplosmiddel-gecoördineerde complexen die als intermediaire structuren gevormd worden in de pyridyl-ligand substitutie reactie. Deze studie is een robuuste beschrijving van pyridyl-ligand substitutie met belangrijke implicaties voor protocollen gebruikt in de zelfassemblage van palladium-gebaseerde coördinatie kooien en soortgelijke supramoleculaire structuren.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we het resultaat van zelfassemblage voor palladium-gebaseerde coördinatie kooien met behulp van een MD-gebaseerde aanpak. We hebben met name een semi-autonome QM-gebaseerde methodologie gebruikt om krachtveldparameters te ontwikkelen voor MD simulaties die nauwkeuriger zijn dan semi-empirische of tight-binding berekeningen die gewoonlijk worden gebruikt om grote supramoleculaire structuren te bestuderen. Wij benutten de nauwkeurigheid van deze aanpak om de relatieve energie van diverse mogelijke supramoleculaire structuren te berekenen en de op basis daarvan de verdeling van de diverse coördinatiekooien als gevolg van zelfassemblage in te schatten. Deze MD-gebaseerde benadering kon de vorming van een nieuwe topologie van kooien met 15 palladium(II) centra voorspellen, die vervolgens experimenteel werd geïdentificeerd. De toepasbaarheid van deze MD-gebaseerde benadering werd verder gevalideerd voor kooien gevormd uit 2 verschillende liganden, waarbij de voorspelde verdeling van coördinatie kooien opnieuw experimenteel werd waargenomen. Ten slotte konden we met behulp van de structurele en thermodynamische informatie uit MD- en QM-berekeningen begrijpen hoe sterische hinder binnen een ligand de zelfassemblage beïnvloedt.

In het algemeen tonen deze bevindingen de toepasbaarheid aan van MD-gebaseerde benaderingen in de studie van grotere supramoleculaire structuren over langere tijdschalen. Zowel de MD modellen van coördinatie kooien als de aanpak voor het genereren van nauwkeurige krachtvelden worden in de volgende hoofdstukken gebruikt om katalytisch actieve supramoleculaire assemblages te bestuderen.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we het zelfassemblage proces van cyclische coördinatiestructuren (driehoek en vierkant structuren) die gevormd worden uit de lineaire tussenproducten. We hebben gevonden dat dit proces gedreven wordt door entropische bijdragen afkomstig van oplosmiddelinteracties. Dit fenomeen werd verder gegeneraliseerd tot de vorming van grote kuboctahedrale ( $M_{12}L_{24}$ ) coördinatiekooien met implicaties voor andere zelfgeassembleerde supramoleculaire constructies.

De thermochemische NMR-metingen laten de entropische bijdragen zien in de vorming van macrocyclische producten vanuit een oligomeer tussenproduct bepalen,

ondanks de incorporatie van een groter aantal componenten. Met een uitbreiding van onze eerdere MD-aanpak (besproken in hoofdstuk 3) hebben wij vervolgens entropische bijdragen bekeken die voortvloeien uit de incorporatie van componenten (d.w.z. translatie-, rotatie- en vibratieveranderingen) alsmede de entropische bijdragen van de solvatie. Door de solvatie-afhankelijke bijdragen mee te nemen, reproduceerden onze MD simulaties de experimenteel waargenomen vrije energieverschillen, wat erop wijst dat solvatie-invloeden een grote rol spelen bij de zelfassemblage van deze structuren (naast hun kleinere rol besproken in hoofdstuk 2). Wij hebben deze benadering toegepast op de studie van grotere coördinatiekooien, waar een soortgelijke entropische drijvende kracht belangrijk is om slecht gedefinieerde reticulaire tussenproducten om te zetten naar de waargenomen goed gedefinieerde kooistructuren.

Deze bevindingen tonen het belang van solvatie-entropie, die in de literatuur meestal over het hoofd wordt gezien, in de vorming van coördinatie structuren. Bovendien maakt deze uitbreiding van onze eerder ontwikkelde computationele benaderingen de voorspelling mogelijk van zowel kinetische als thermodynamische producten van zelfassemblage, die in toekomstige studies kunnen worden benut.

In **hoofdstuk 5** beschrijven wij MD-simulaties van een waterafhankelijke hexamerische undecyl-resorcin[4]areen-capsule. We hebben gevonden dat 7 extra watermoleculen langs de rand van de capsule geïncorporeerd kunnen worden. Deze bevinding werd verder bevestigd door NMR-metingen die zijn gedaan bij verschillend waterconcentraties. Cruciaal is dat deze NMR-spectra verdere veranderingen in het waterstofbruggennetwerk aan het licht brachten. Nader experimenteel onderzoek laat zien de extra water moleculen de capsule aanzienlijk zuurder maken, hetgeen ook weer consequenties heeft voor het gebruik van deze systemen als katalysator in een Diels-Alder cycloadditie reactie. De bevindingen van deze studie suggereren dat het veelvuldig gemelde gebruik van deze capsule voor organische omzettingen en transitie-metaalkatalyse kan worden gemoduleerd door de structurele veranderingen die worden opgeroepen door een verhoogde hydratatie van het waterstofbruggennetwerk van de capsule.

In dit proefschrift hebben we thermochemische analyses en moleculaire simulaties ontwikkeld en gebruikt om de vorming en structuur te begrijpen van zelfgeassembleerde supramoleculaire structuren die vaak worden gebruikt in katalytische toepassingen. We hebben aangetoond dat thermochemisch onderzoek van zelfassemblage processen de specifieke rol van oplosmiddel en anion moleculen in het zelfassemblage proces op verschillende schalen kan onthullen. Verder hebben we nauwkeurige MD-benaderingen ontwikkeld om de producten en tussenproducten van zelfassemblage te bestuderen. Deze experimentele en *in silico* benaderingen kunnen verder worden gebruikt om structurele veranderingen in supramoleculaire assemblages te identificeren. Dit soort veranderingen kunnen een effect hebben op katalytische eigenschappen van het systeem. Door de combinatie van deze experimentele en *in silico* benaderingen kunnen we de synthese van deze supramoleculaire structuren en de

omgevingseffecten van overgangsmetaal katalysatoren in dit soort kooien beter begrijpen. De veelzijdige technieken ontwikkeld in dit proefschrift zullen verder bijdragen tot het beter begrijpen de vorming van zelfgeassembleerde supramoleculaire structuren en hun gebruik in een verscheidenheid van toepassingen waaronder katalyse.