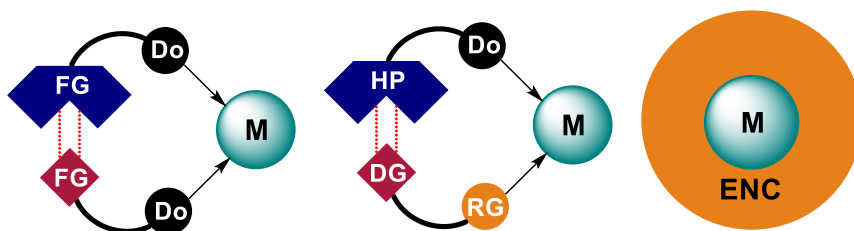


Samenvatting

In dit proefschrift beschrijf ik mijn bijdragen aan het veld van de hydroformyleringskatalyse. Ik heb computer gebaseerde technieken gebruikt om bepaalde verschijnselen die zulke katalysatoren laten zien te begrijpen. Vervolgens heb ik deze inzichten gebruikt om nieuwe supramoleculaire hydroformylerings katalysatoren te maken. Verder heb ik deze nieuwe en bestaande supramoleculaire katalysatoren gebruikt om de regioselectiviteit te sturen van interne en terminale alkenen in de hydroformylerings reactie. Met deze experimenten liet ik zien dat ik de selectiviteit van verbindingen kon controleren die niet mogelijk was met traditionele overgangsmetaal katalyse.

Voor het maken van chemische verbindingen is het gebruik van katalysatoren essentieel. In de afgelopen 50 jaar is er een gigantische vooruitgang geboekt op dit gebied en zijn er veel verschillende katalysatoren gerapporteerd. Een van de cruciale eigenschappen die een katalysator moet hebben is dat de katalysator in staat is de beginstof selectief kan omzetten in een eindstof. Een bekende homogeen gekatalyseerde reactie, is de hydroformyleringsreactie. Bij deze reactie wordt een alkeen gereageerd met een syngasmengsel (een mengsel van H_2 (waterstof) CO (koolstofmonoxide)) in de aanwezigheid van een overgangsmetaalkatalysator om zo de alkeen om te zetten tot een aldehyde. Wat deze reactie interessant maakt is dat er vele industriële toepassingen bekend zijn en hierdoor methodes om deze reactie efficiënter te maken ook vanuit een industrieel oogpunt interessant zijn. Op dit moment zijn veel is de het omzetten van de beginstoffen naar het gewenste aldehyde niet altijd mogelijk voor deze reactie en daarom is het extreem interessant om nieuwe methodes te ontwikkelen om de selectiviteit te controleren.

In **hoofdstuk 1** leg ik uit wat de huidige beperkingen zijn binnen het veld van de hydroformyleringskatalyse. Traditioneel gezien wordt de selectiviteit gecontroleerd door het liganden te coördineren aan het katalytisch actieve metaalcentrum. Hierdoor kan een omgeving gecreëerd worden waar een stof gevormd is. Echter is deze strategie niet in elk geval succesvol. Een voorbeeld waar de selectiviteit lastig te controleren is zijn interne alkenen. In de afgelopen twintig jaar zijn supramoleculaire strategieën succesvol geïntroduceerd in de hydroformyleringsreactie. Doordat complexere structuren werden gebruikt om de reacties te katalyseren kon de regioselectiviteit worden op manieren die niet mogelijk zijn met traditionele overgangsmetaal katalysatoren. In dit hoofdstuk worden drie veelgebruikte supramoleculaire strategieën besproken: supramoleculaire bidentaten, supramoleculaire substraat preorganisatie en katalysatoren geëncapsuleerd in supramoleculaire kooien (Figuur 1). Vooral de substraat preorganisatie en de geëncapsuleerde katalysatoren worden toegepast in latere hoofdstukken en daarom worden deze uitgebreider besproken. Met behulp van substraat preorganisatie en met geëncapsuleerde katalysatoren kan de selectiviteit van lastige verbindingen, zoals interne alkenen, worden gecontroleerd.



Figuur 1 Veelgebruikte supramoleculaire strategieën in de hydroformyleringsreactie Links: Supramoleculaire zelf-assemblerende bidentaat liganden Midden: Supramoleculaire substraat preorganisatie, Rechts: katalysatoren geëncapsuleerd in supramoleculaire kooien. M = Metaal centrum, FG = Functionele groep, DG = Directieve groep, RG = reactieve groep, HP = Herkenningsplaats, Do = donor atoom, ENC = Encapsulatie

Een ligand waar dit proefschrift zich op heeft gericht is een bidentaat ligand wat anionen kan binden: **DIMPhos** (Figuur 2). Dit ligand is gebaseerd op een 7,7'-diamido-2,2'-diindolylmethane (DIM pocket) en het vormt een soort boog met aan de uiteinde twee plaatsen waar een metaal kan binden en in het middenstuk een bindingsplaats voor gedeprotoneerde carboxylzuren

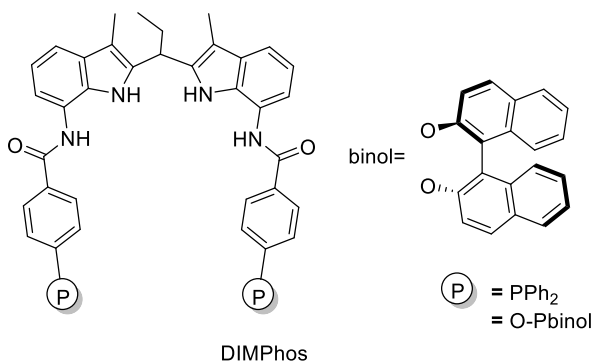
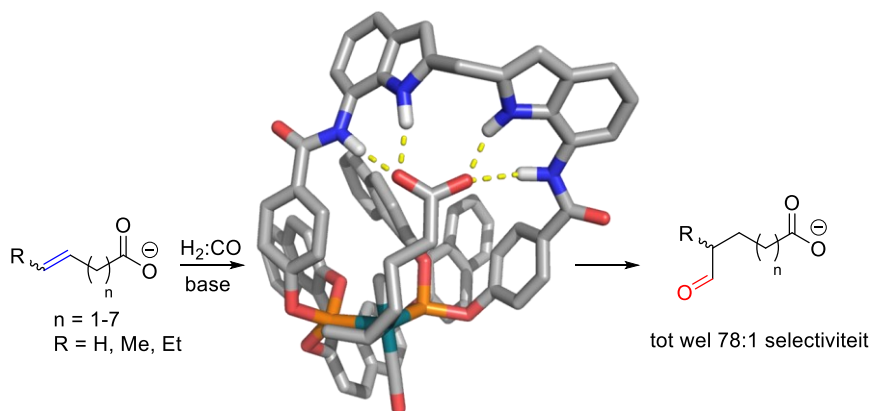


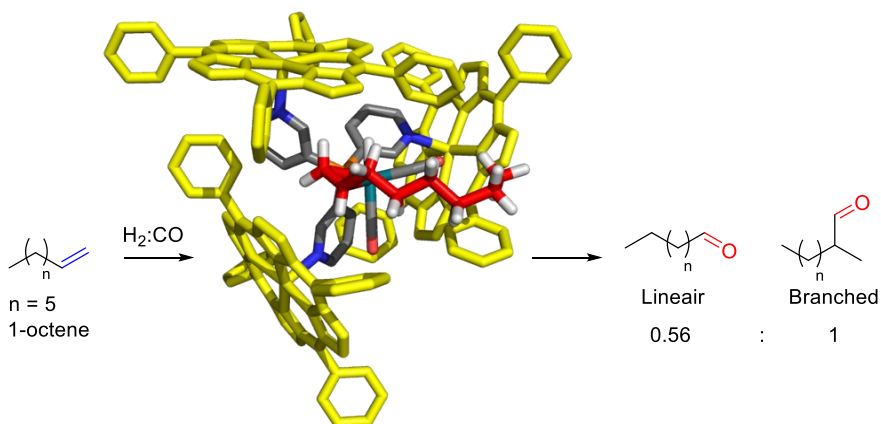
Figure 1 Een anion receptor gefunctionaliseerd bisfosfor ligand gebaseerd op 7,7'-diamido-2,2'- diindolylmethane: DIMPhos.

De uiteinden werden gebruikt om rhodium te binden en zo een katalysator van dit ligand te maken. Doordat verbindingen die zuren bevatten werden gebonden in het middenstuk, konden deze verbindingen als het ware vastgezet worden en daardoor reageerden ze op een heel andere manier dan als ze niet vast zouden zitten (Schema 1). Dit fenomeen heet supramoleculaire substraat preorganisatie. Door verbindingen vast te zetten kon ervoor gezorgd worden dat de uitkomst in de hydroformyleringsreactie significant selectiever verliep dan wanneer de carboxylzuur verbinding niet gebonden was (Schema 1).



Schema 1 Regioselectieve hydroformylering van interne en terminale onverzadigde carboxylzuren met behulp van supramoleculaire substraat preorganisatie door RhDIMPhos complexen.

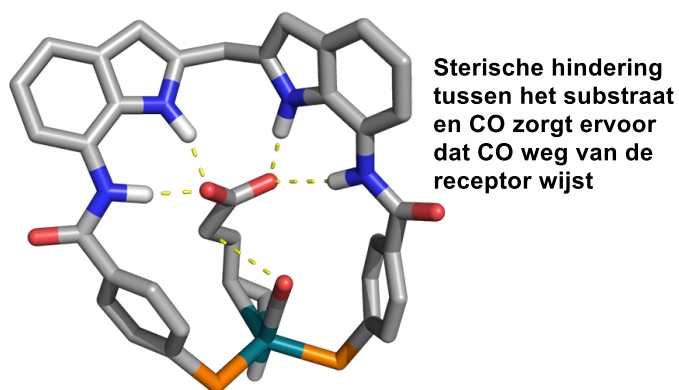
Een andere onderzochte katalysator in dit proefschrift, is de geëncapsuleerde $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_3(\text{P}(\text{mPy}_3(\text{ZnTPP})_3))_3]$ hydroformylerings katalysator (Schema 2). Deze katalysator kan terminale alkenen omzetten naar hoofdzakelijk het vertakte of 'branched' aldehyde product. De meeste katalysatoren converteren zulke substraten hoofdzakelijk naar het lineaire product.



Schema 2 Branched selectieve hydroformylering van 1-octeen met $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_3(\text{P}(\text{mPy}_3(\text{ZnTPP})_3))_3]$ (DFT gemodelleerde structuur). ZnTPP bouwstenen zijn geel gekleurd

Ook kan deze katalysator ervoor zorgen dat als een intern alkeen wordt gereageerd in de hydroformyleringsreactie, er hoofdzakelijk het binnenste product wordt gevormd. Voor verbindingen waar geen functionele groep aan zit, zoals alkenen gefunctionaliseerd met alifatische groepen, is dit de enige bekende katalysator die dit kan.

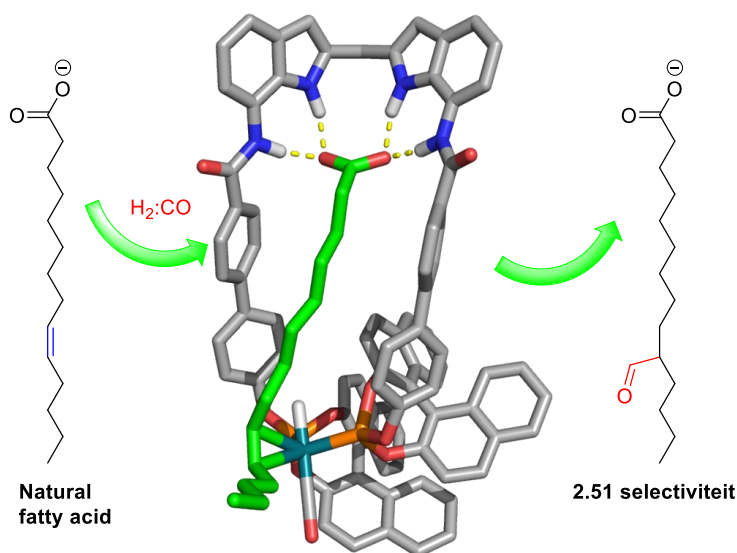
In **Hoofdstuk 2** wordt uitgezocht waarom de gerapporteerde DIMPhos gebaseerde katalysatoren tot nu toe altijd hoofdzakelijk het aldehyde invoegen op de plaats die het verst van de zuurgroep ligt. Bij terminale alkenen is het lineaire aldehyde veruit het meest gevormde product. Dit fenomeen werd uitgezocht met behulp van kwantumchemische DFT berekeningen. Deze berekeningen laten zien dat er grote energiever verschillen liggen tussen de verschillende hydride migratie paden. Deze verschillen vormen de basis voor de controle over de selectiviteit. Verder laten de berekeningen zien dat het binden van het substraat zélf een belangrijke rol in het veroorzaken van deze grote energiever verschillen. Na het ditopisch binden van het substraat zijn de paden die leiden naar het minder gevormde product hoog in energie. Dit komt door het feit dat het substraat en het CO ligand sterische hindering ervaren van elkaar en hierdoor het koolstofmonoöxide ligand weggeduwd wordt van de zuur-bindingsplaats (Figuur 3). Het aanpassen van de homogene katalysator aan het substraat lijkt sterk op de 'induced fit' effecten die men ziet bij enzymen.



Figuur 3 conceptuele verklaring voor de grote energiever verschillen tussen de rhodium geometrieën na het binden van de substraat. Het binden van het substraat zelf zorgt voor de energiever verschillen, wat lijkt op de geïnduceerde fit effecten die vaak worden gezien bij enzymen. Dit zorgt ervoor dat CO van de DIM receptor af wijst. Hierdoor preorganiseert de katalysator het substraat richting het aldehyde product waar de aldehyde zo ver mogelijk weg van de carboxylzuur af staat.

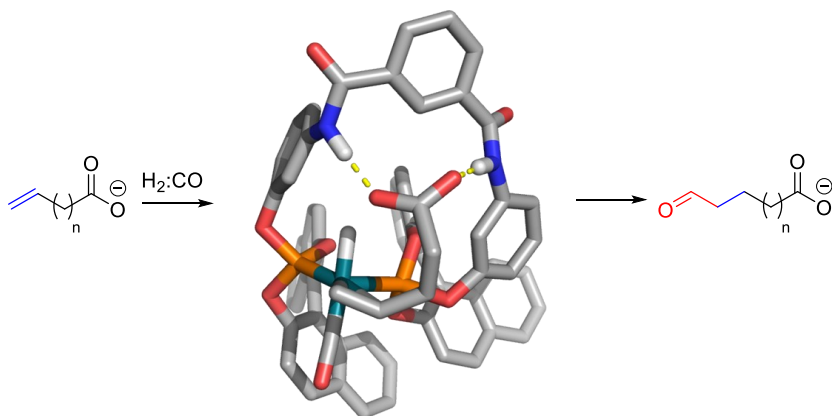
In **Hoofdstuk 3** laten wij zien dat wij de een katalysator zo kunnen aanpassen dat wij hem geschikt maken voor natuurlijke vetzuren. De supramoleculaire **DIMPhos** Rh-bisphosphiet hydroformylerings katalysator kan alkenen met carboxylzuur-bindingsplaats extreem selectief omzetten als de zuur-bindingsplaats afstand klein is. Als de afstand groot is, kan deze katalysator dit niet. In dit hoofdstuk hebben wij nieuwe

katalysator gemaakt die een grotere afstand tussen de het metaal en zuur bindingsplaats heeft (de DIM pocket). Hierdoor werd de selectiviteit voor substraten met een grote afstand tussen de bindingsplaats en de reactieve groep veel groter. Door deze aanpassing konden natuurlijke mono-onverzadigde vetzuren (MUFAs) op een regioselectieve manier omgezet en met deze katalysator werd een overmaat van het 10-formyl product gevormd (10-formyl/9-formyl product ratio van 2.51). Dit is de eerste keer dat zulke verbindingen regioselectief werden omgezet in de hydroformyleringsreactie (Schema 3)



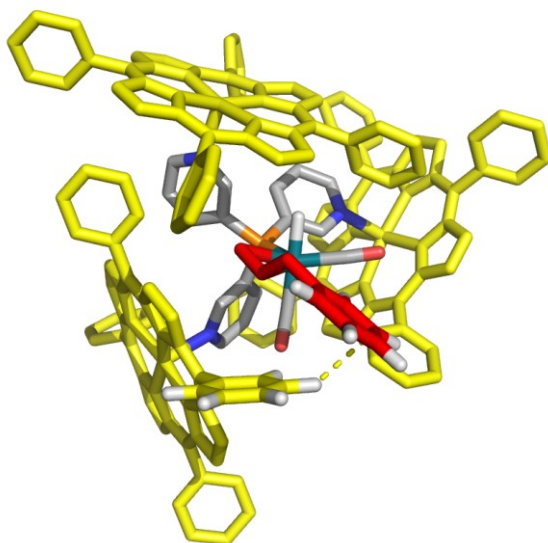
Schema 3 Het rhodium DIMphos complex kan natuurlijke vetzuren regioselectief omzetten met behulp van supramoleculaire substraat preorganisatie.

In **Hoofdstuk 4** zijn drie 1,3-benzeendicarboxamide anion receptor gefunctionaliseerde liganden gesynthetiseerd: Een bisfosfine ligand and twee bisfosfiet gebaseerde liganden. Dit werd gedaan om te onderzoeken of deze liganden ook de regioselectiviteit kunnen controleren in de hydroformyleringsreactie door middel van ditopisch binden van carboxyaat gefunctionaliseerde alkenen. Katalytische studies laten zien dat een van de twee ligand gebaseerde rhodium complexen 3-butenooat tot 7-octenoaat kan converteren met een hogere selectiviteit (l/b tot 6.1) dan de controle experimenten. In de controle experimenten is het substraat niet gebonden is in de bindingsplaats (l/b tot 2.0)(Schema 4). De andere liganden gaven geen hogere selectiviteit dan de controle experimenten. 2D DOSY spectroscopie laat zien dat de rhodium complexen gebaseerd op deze liganden niet selectief mononucleaire complexen vormen en er ook dimere/oligomere complexen worden gevormd. Deze dimere/oligomere complexen zijn waarschijnlijk ook katalytisch actief en verlagen de selectiviteit van deze katalysatoren.



Schema 1 Regioselectieve hydroformylering van terminale alkenen met behulp van supramoleculaire substraat preorganisatie met behulp van een 1,3 benzeendicarboxamide anion receptor gefunctionaliseerde bisfosfiet.

In **Hoofdstuk 5** onderzocht van hoe regioselectief de geëncapsuleerde rhodium katalysator $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_3(\text{P}(\text{mPy}_3(\text{ZnTPP}))_3)]$ (**CAT1**) terminale alkenen omzet met veel verschillende vormen en veel verschillende functionele groepen. Voor deze studie zijn 41 terminale alkeen substraten gebruikt. Bij alle substraten werd er meer vertakt hydroformylerings product gevormd dan met de ongeëncapsuleerde referentiekatalysator $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_2(\text{P}(\text{mPy}_3)_2)]$ (**CAT2**) (lineair/vertakt ratio tussen 2.14 en 0.12 met **CAT1** en lineair/vertakt ratio tussen 6.22 en 0.59 met **CAT2**). Het effect van het encapsuleren van de katalysator op de selectiviteit van de reactie varieerde daarentegen sterk tussen substraten en dit liet zien dat de vorm en de functionele groepen sterk invloed hadden op de katalytische uitkomst. Uit de analyse van gereageerde substraten wat werd gecombineerd met computer berekeningen (op DFT niveau) blijkt dat zwakke, reversibele interacties tussen bepaalde gedeeltes van de reagentia en de muren van de kooi een belangrijke rol spelen in het controleren van de regioselectiviteit (Figuur 4). Deze zwakke interacties (supramoleculaire interacties) werden geoptimaliseerd door de ZnTPP bouwsteen te vervangen met een porphyrine analoog met een enkele OiPr substituent op alle fenyl ringen. Deze substituent werd geplaatst op een van de twee *meta* posities van de fenyl. De daarop gevormde gekooide katalysator, **CAT4**, converteerde substraten met nog hogere selectiviteit naar het exotische, vertakte product dan de originele katalysator, **CAT1**.



Figuur 2 DFT berekeningen laten zien dat de substraten CH- π interacties met de ZnTPP muren van de kooi vertonen. ZnTPP bouwstenen zijn geel gekleurd. Het allylbenzeen substraat is rood gekleurd. Waterstoffen zijn verwijderd voor de duidelijkheid behalve bij de relevante relevante fenyl ringen die de CH- π interacties laten zien .

In **Hoofdstuk 6** werd onderzocht of de katalytische uitkomsten van de geëncapsuleerde $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_3(\text{P}(\text{mPy}_3(\text{ZnTPP})_3))]$ katalysator en de niet geëncapsuleerde $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_2(\text{P}(\text{mPy}_3)_2)]$ katalysator konden worden voorspeld op basis van multivariabele regressietechnieken. Bij de ongeëncapsuleerde $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_2(\text{P}(\text{mPy}_3)_2)]$ hydroformyleringskatalysator werden de $\Delta^{13}\text{C}$ shift van de twee koolstofatomen waaruit de reactieve alkeen bestaat in combinatie met de intensiteit van de C=C strek vibratie van de reactieve alkeen ($I_{\text{C=C stretch}}$) gebruikt om een multiparameter formule te construeren die de regioselectiviteit voorspelde met een hoge precisie ($R_2 = 0.86$). Daartegenover was de multiparameter formule voor de gekooide katalysator significant minder goed in het nauwkeurig de regioselectiviteit voorspellen ($R = 0.52$). Dit laat zien dat andere factoren significant bijdragen aan het bepalen van de regioselectiviteit van de kooi de kooi structureel significant complexer is dan de niet geëncapsuleerde referentiekatalysator. Ook zijn Sterimol parameters gebruikt om de een systematische waarde toe te kenen aan de sterische eigenschappen van alle substraten. De formules die de regioselectiviteit voorspelden met behulp van deze Sterimol waardes waren echter niet beter in het voorspellen van de regioselectiviteit dan de formule op basis van de $\Delta^{13}\text{C}$ shift en de $I_{\text{C=C stretch}}$. De modellen die bestudeerd zijn in dit hoofdstuk gebruikten geen parameters die rekening hielden met niet-covalente interacties tussen de muren van de kooi en het substraat en dit is waarschijnlijk een van de redenen dat de nauwkeurigheid van deze modellen laag was voor de gekooide katalysator.

In dit proefschrift zijn twee klassen supramoleculaire katalysatoren bestudeerd in de hydroformylerings reactie; substraat preorganisatie katalysatoren en geëncapsuleerde katalysatoren. Theoretische en experimentele benaderingen zijn gebruikt om het begrip van deze systemen te vergroten. Met behulp van DFT berekeningen is de mechanistische basis van de geobserveerde regioselectiviteit onderzocht. Verder hebben wij een bestaande DIMPhos fosfiet katalysatoren om de katalysator geschikt voor natuurlijke vetzuren. Verder hebben wij laten zien dat 1,3 benzeen dicarboxamide receptor gebaseerde bisforfor liganden kunnen gebruikt worden voor substraat preorganisatie in de hydroformyleringsreactie. Ook hebben wij onderzocht hoe een geëncapsuleerde katalysator $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})_3(\text{P}(\text{mPy}3(\text{ZnTPP})_3))]$ reageerde op structurele veranderingen van substraten in de hydroformylering van terminale alkenen. Hier laten wij zien dat bepaalde substraten met exceptioneel hoge regioselectiviteit reageren met deze katalysatoren. Deze inzichten van deze studie in acht nemend, liet ons de regioselectiviteit optimaliseren door de ZinkTPP bouwsteen te vervangen met een bouwsteen waarop elke fenylring een enkele OiPr substituent zit op de meta positie van de fenylring. Met de katalytische uitkomsten van de gekooide katalysator hebben wij data gedreven benaderingen onderzocht om te begrijpen wat de katalytische uitkomsten veroorzaakten. Met dit werk hebben wij de veelzijdigheid en effectiviteit van supramoleculaire strategieën in de hydroformyleringsreactie laten zien en wij hopen dat dit werk een platform biedt voor het vinden van nieuwe supramoleculaire katalysatoren die zullen leiden tot praktische toepassingen.