

De Onderzoeksgroep

Organic Chemistry

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

Sudip Guria

ter behaling van de graad van Doctor in de Wetenschappen

Titel van het proefschrift:
**Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Hetero-Cyclization of
Non-Activated Alkenes**

Promotor:
Prof. dr. Ulrich Hennecke (VUB)

De verdediging heeft plaats op
Vrijdag 12 mei 2023 om 16u in aula I.2.02

Samenstelling van de jury

Prof. dr. ir. Ken Broeckhoven (VUB, voorzitter)
Prof. dr. Charlotte Martin (VUB, secretaris)
Prof. dr. Steven Ballet (VUB)
Prof. dr. Mercedes Alonso Giner (VUB)
Prof. dr. Meike Niggemann (RWTH Aachen)
Prof. dr. Johan Winne (Universiteit Gent)

Curriculum vitae

Sudip Guria behaalde in 2018 zijn MSc-diploma scheikunde aan het Indian Institute of Technology, Kharagpur, India. In de zomer van 2018 sloot hij zich aan bij de Hennecke groep voor zijn doctoraatsstudie organische chemie, eerst aan de Universiteit van Münster (WWU), Duitsland, en sinds april 2019 aan de Vrije Universiteit Brussel (VUB), België. Tijdens zijn doctoraatsonderzoek werkte hij aan enantioselectieve iodocycloetherificatie en hydroaminering van niet-geactiveerde alkenen middels chirale Brønsted-zuur-katalysatoren. Tijdens zijn doctoraat heeft Sudip drie internationale peer-reviewed artikelen (waarvan één wordt binnenkort ingediend) geschreven. Daarbovenop heeft hij zijn werk gepresenteerd op drie conferenties en heeft twee MSc thesis studenten begeleid.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Chirale heterocyclen zijn veel voorkomende structuren in natuurlijke producten en actieve farmaceutische bestanddelen. Daarom is hun enantioselectieve synthese van groot belang voor efficiënte en duurzame organische chemie. Organokatalyse (Nobelprijs 2021) is tevoorschijngekomen als een vooraanstaande, milieuvriendelijke methode voor enantioselectieve synthese. Daarom gaat dit werk om enantioselectieve heterocyclisatie van niet-geactiveerde alkenen die door een moderne klasse van organokatalysatoren gekatalyseerd worden: chirale Brønsted-zuren. Het eerste deel van deze Doctoraatsthesis behandelt enantioselectieve iodocycloetherificaties van een breed scala aan alkenolen ter bereiding van chirale tetrahydrofuranen met behulp van BINOL-gebaseerde chirale fosforzuur-katalysatoren. Er werd vastgesteld dat het nodig is om trifenylfosfineselenide als cokatalysator toe te voegen teneinde een stelselmatig hoge enantioselectiviteit te bereiken. Deze methode leidde tot hoge opbrengsten en enantioselectiviteit aangaande een breed scala van zowel 1,1-disubstitueerde als 1,2-disubstitueerde alkenolen mits de alkenen in een (*Z*)-configuratie staan. (*E*)-alkenolen leidde tot alleen racemische producten, hetgeen erop wijst dat (*E*)-alkeenderivaten niet in de katalysatorzak passen.

Het tweede deel van dit werk gaat om de enantioselectieve synthese van chirale pyrrolidines via intramoleculaire hydroaminering van niet-geactiveerde alkenen middels dicht opeengepakte imidodifosforimidaat (IDPi) katalysatoren, die zeer zuur zijn. De hydroaminering van alkenen is een zeer belangrijke organische transformatie met een hoge mate van atomeconomie en wordt meestal uitgevoerd door metaalkatalyse. Om de beperkte reactiviteit van traditionele organische Brønsted-zuren in deze transformatie op te heffen, werden deze IDPi-katalysatoren gebruikt in combinatie met elektrondeficiënte bescher-mingsgroepen op stikstofatomen. Hierdoor werd zeer enantioselectieve intra-moleculaire hydroamineringen mogelijk om chirale pyrrolines op te leveren via 5-*exo* cyclisatie op een breed scala van substraten. Trisubstitueerde alkenen leverden ook chirale pyrrolidines met hoge opbrengst en enantioselectiviteit via 5-*endo* cyclisatie. Deuterium-labeling experimenten met trisubstitueerde alkenen toonden bijster diastereoselectieve (>20:1 dr) *anti*-additie reacties aan die erop wijzen dat de reacties verlopen via een gecoördineerd mechanisme. Dit wordt tevens ondersteund door DFT berekeningen. Een kinetische studie duidde aan dat de reactie een Michaelis-Menten-kinetiek volgt, hetgeen suggereert dat de IDPi-katalysator zich bij deze transformatie gedraagt als een kunstmatig enzym.

Het derde deel van deze Doctoraatsthesis gaat om de eerste experimenten met betrekking tot de chirale Brønsted-zuur-gekatalyseerde-synthese van cyclische amiden via Beckmann-herschikking. Uit deze experimenten blijkt dat een enantioselectieve transoximatie/*in situ* Beckmann-herschikking mogelijk zijn en chirale cyclische amiden in enantio-verrijkte vorm kan opleveren; verdere optimalisatie zal echter noodzakelijk zijn.