

DISS. ETH NO. 22871

***Design of Amino and Phosphine Functionalized
Metal Organic Frameworks for Organocatalysis***

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

XIAOYING XU

M. Sc. in Engineering, Dalian University of Technology

born on 10.04.1986

citizen of China

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Jeroen A. van Bokhoven, examiner
Prof. Dr. Christophe Copéret, co-examiner
Dr. Marco Ranocchiari, co-examiner

2015

Abstract

Metal-organic frameworks (MOFs) are prepared by self-assembly of metal ions and/or clusters and organic linkers to form three-dimensional frameworks. As a subgroup of organo-hybrid materials, they can be utilized as pseudo-organocatalysts if functional groups with Lewis basicity or acidity are present in the organic linkers. Due to the long-range order present in MOFs, the functionalized linkers are homogeneously distributed over the entire framework of the lattice. The high crystallinity of MOFs compared to other solid materials reduces the complexity of the catalytic system and leads to clear structure-performance relationships in reactions.

Organocatalysis uses low-molecular weight catalysts in which a metal is not part of the catalytic active site or the reaction substrate. Organocatalysts based on MOFs are candidates for developing chemical efficiency and high value-added chemical synthesis, owing to their advantages: a) they are metal-free low molecular-weight catalysts, some of which are natural products, b) they are easily designed for specific reactions, and c) there is no contamination of the final products. In this thesis, MOFs with Lewis base sites such as an amino or phosphine group were designed and synthesized for several targeted organocatalysis reactions. Tunable pore sizes and local environment allow the activity of such MOFs to be rationalized via analyzing size of substrates and possible intermediates within the MOF cage. Compared to their homogeneous analogues, MOF catalysts are isolated easily and can be recycled for multiple runs without a significant loss of catalytic activity and show interesting selectivity behavior.

Chapter 4 demonstrates the synthesis, characterization and catalytic application of the phosphine-tagged MOF, LSK-3. Coumarin synthesis, Umpolung addition and Knoevenagel condensation reactions were performed on LSK-3. The results suggest that the framework creates steric hindrance around the phosphine active site and determines which molecules react in particular reactions. The catalytic behavior of LSK-3 was evaluated with the aid of molecular modeling (DFT) calculations and NMR spectroscopy techniques. This work is the first application of phosphine MOFs in organocatalysis and explores the potential of framework steric hindrance in imposing selectivity on a catalytic reaction. These findings expand the opportunities for control and design of the active site in the pocket of heterogeneous catalysts.

The activity of two bifunctional MIXMOFs with IRMOF-9 topology that contain amino, diphenylphosphoryl and methyl groups is described in Chapter 5. The amino group

acts as an active site for the Knoevenagel condensation of *ortho*-, *meta*- or *para*-nitrobenzaldehyde and malononitrile, while the non-active site diphenylphosphoryl or methyl group moderate the spatial characteristics inside the MOF pores. The functional groups induced a unique catalytic response. An enhancement of reaction activity was found when using MOFs as catalysts compared to the homogeneous analogue aniline, whereas the diphenylphosphoryl group was observed to slow down the formation of the steric hindered *ortho*-isomer product.

Chapter 6 presents the first successful catalytic application of PPh_3 in the presence of amino-containing and/or thiourea functionalized MIXMOFs for the reaction of linear aldehydes to give aldol-Tishchenko (AT) products. Neither PPh_3 nor amino MOFs catalyze the AT reaction. The reaction behavior is confirmed by broad experimental results, showing the amino group likely plays a role in stabilizing reaction intermediates. Only a specific distance between two non-adjacent amino groups within a cage enables anchoring of the intermediates. The confined space in the cages of the MOFs and the specific topology that causes the MOFs to behave like enzymatic catalysts allow this unique catalytic behavior to occur.

In summary, the research reported here shows that the flexible MOF framework enables the design of catalysts with amino and phosphine functional groups with size selectivity and unique activity in organocatalysis. The understanding of structure-performance relationships in MOF catalysis can be achieved at the atomic level. These findings illuminate the importance of research towards designing highly selective and effective catalysts via the introduction of known-structured heterogeneous solid porous frameworks, to tune the reactivity and selectivity of catalysis via functional groups and confined space.

Résumé

Les réseaux métallo-organiques (MOFs) sont des assemblages moléculaires tridimensionnels préparés à partir d'unités secondaires de coordination, formé d'ions métalliques ou de sous-groupes inorganiques, et de liaisons organiques. Faisant partie de la catégorie des matériaux organo-hybrides, les MOFs peuvent être utilisés en tant que pseudo-organo-catalyseurs lorsque que les lieurs organiques présentent des acides ou des bases de Lewis. Grâce à la structure ordonnée des MOFs, les lieurs fonctionnalisés sont généralement dispersés de façon homogène à travers le réseau cristallin. Le haut taux de cristallinité des MOFs, en comparaison avec d'autres classes de solides, tend à réduire le niveau de complexité des systèmes catalytiques introduits, ce qui permet une analyse plus fine des relations entre la structure et les performances de ceux-ci.

L'organo-catalyse est définie par l'utilisation de catalyseurs à faible poids moléculaire, pour lequel aucun centre métallique n'est présent ni sur le site catalytique, ni sur le substrat. Les organo-catalyseurs basés sur les MOFs sont de bons candidats pour le développement durable de produits chimiques à haute valeur ajoutée grâce à leurs avantages suivants : a) ils ne contiennent aucun métal et sont parfois issus de sources naturelles, b) ils peuvent être facilement conçus pour des réactions spécifiques, et c) ils ne contaminent pas le produit fini. Dans ce mémoire, les MOFs contenant des bases de Lewis, comme par exemple des groupes amine ou phosphine, ont été synthétisés afin de répondre aux critères de différentes réactions organo-catalytiques ciblées. La taille ajustable des pores ainsi que l'environnement local des MOFs permettent de rationaliser leurs activités catalytiques en analysant la taille des substrats et des produits intermédiaires possibles en les comparant avec les cages des MOFs. En comparaison avec les catalyseurs homogènes, les MOFs sont aisément séparables de la phase liquide, ce qui leur permet d'être recyclés de nombreuses fois sans perte significative d'activité catalytique. De plus ils présentent des comportements sélectifs particuliers.

Le Chapitre 4 résume la synthèse, caractérisation et applications catalytiques d'un MOF contenant des groupes phosphines nommée LSK-3. Différentes réactions types, incluant l'Umpolung, la condensation de Knoevenagel et la synthèse du coumarin, ont été générées en présence de LSK-3. Les résultats obtenus suggèrent que le réseau induit un encombrement stérique autour du site actif de la phosphine qui détermine le chemin réactif suivi par les substrats sélectionnés. Le comportement catalytique de LSK-3 a été évalué à l'aide de modèles computationnels (DFT) et vérifié expérimentalement par spectroscopie RMN. Cette recherche constitue la première application de MOFs contenant des phosphines en

organo-catalyse et explore leur potentiel d'induction d'encombrement stérique permettant d'imposer une sélectivité à la réaction catalytique. Ces découvertes permettent d'étendre les opportunités de développement de sites actifs dans les poches de catalyseurs hétérogènes.

Le Chapitre 5 décrit l'activité catalytique de deux MIXMOFs bi-fonctionnels possédant la topologie de IRMOF-9 et contenant des groupes amine, oxyde de diphenylphosphine et méthyl. Le groupe amine agit en tant que site actif pour la condensation de Knoevenagel des isomères *ortho-* *meta-* ou *para-* du nitrobenzaldéhyde avec le malonitrile, alors que les groupes non-réactifs restants servent à modérer les caractéristiques spatiales des MOFs. La combinaison de ces groupes a permis de générer une réponse catalytique unique. Une amélioration des performances catalytiques a été observée lorsque que les MOFs ont été utilisés, en contraste avec la réaction catalysée de façon homogène par l'aniline. La fonction oxyde de phosphine a quant à elle permet de ralentir la formation de l'isomère *ortho*, encombré stériquement.

Le chapitre 6 présente la première application fructueuse de la triphenylphosphine (PPh_3), en présence de MIXMOFs contenant des groupes amines et/ou thiourée, pour la transformation catalytique d'aldéhydes linéaires en produits aldol-Tishchenko (AT). La seule présence de PPh_3 ou des amino-MOFs n'ont pas catalysé la réaction AT. Le comportement réactionnel a été confirmé par de nombreuses analyses qui montrent que le groupe amine joue un rôle probable de stabilisation des intermédiaires réactionnels. Seule une distance spécifique entre deux groupes amine non-adjacents permet aux intermédiaires de s'accrocher. Le confinement induit par leurs cages ainsi que leurs topologies spécifiques permettent aux MOFs d'agir tel des enzymes, permettant ainsi à ce comportement catalytique unique d'émerger.

En résumé, cette recherche démontre que la flexibilité des réseaux métallo-organiques permet le développement de catalyseurs contenant des groupes amine ou phosphine qui engendrent des propriétés uniques de sélectivité et d'activité en organo-catalyse. La compréhension de la relation entre l'activité catalytique et la structure des MOFs peut être atteinte à un niveau atomistique. Ces résultats illustrent l'importance des recherches consacrées au développement de catalyseurs à haute performances et sélectivité via l'introduction de réseaux poreux cristallins ainsi que la modification de leurs propriétés en milieu confiné.