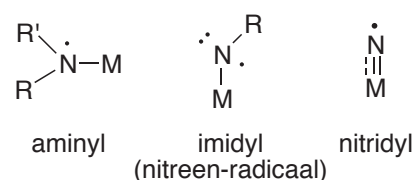


Samenvatting

Het ontwikkelen van nieuwe, efficiënte en duurzame oplossingen om moleculen te functionaliseren is cruciaal om nieuwe, schone synthesesmethoden voor de toekomst te ontwerpen. Gebruiksgemak, milieubelasting en kosten zijn belangrijke factoren om onderzoek naar dergelijke nieuwe syntheroutes te verantwoorden, en dit geldt voor een breed scala aan syntheses toepassingen variërend van de synthese van kleine moleculen (ontwikkeling van medicijnen) tot de productie van nieuwe polymere materialen (d.w.z. gefunctionaliseerde polymeren) die het toepassingsgebied van huidige technologieën uitbreiden of nieuwe technologieën invoeren. In dit perspectief biedt de typische hypovalente reactiviteit van 'carbenen' en 'nitrenen' interessante mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe syntheroutes om functionaliteiten te introduceren in kleine moleculen en polymeren.

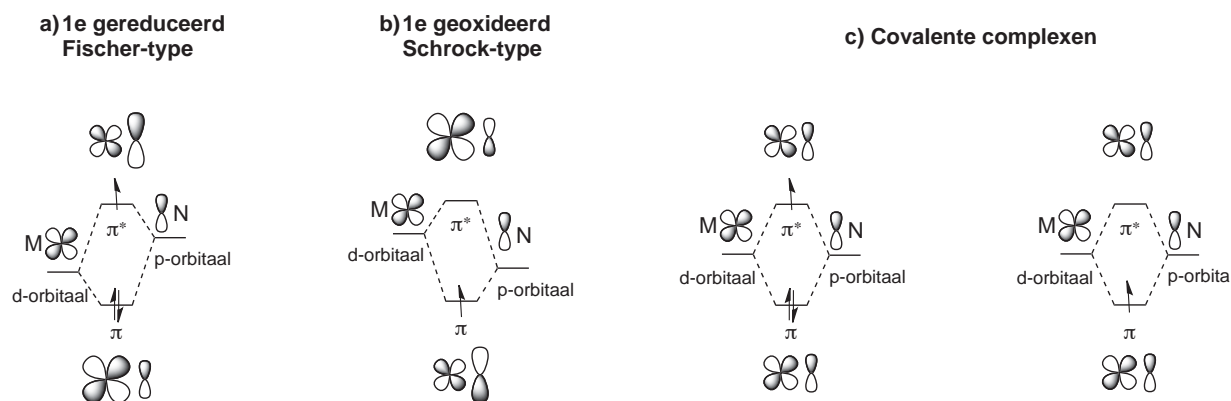
Overgangsmetaal-gebonden carbenoiden en nitrenoiden vertonen vaak gecontroleerde, maar hoge reactiviteit die toegang geeft tot krachtige synthetische substraat-functionalisering. Rekening houdend met het hiervoor genoemde perspectief is het primaire doel van het onderzoek, beschreven in dit proefschrift, om de mechanistische kenmerken van overgangsmetaal-gemedieerde hypovalente en radicaal-type groep-transfer reacties in detail te begrijpen, en deze nieuwe inzichten uiteindelijk te gebruiken in het rationele ontwerp en de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde katalytische systemen.

Synthetische toepassingen van (metaal) carbenen zijn inmiddels vrij ver doorontwikkeld, maar soortgelijke ontwikkelingen in de (metaal) nitreen chemie lopen momenteel achter. Hetzelfde geldt voor mechanistische inzichten in nitreenchemie. Het al dan niet bestaan, de (elektronische) structuur en de precieze aard van de



Figuur 1. Stikstofradicalen als liganden voor metaalcomplexen.

voorgestelde nitreen-intermediären in nitreen-transfer reacties zijn in de afgelopen decennia een discussiepunt gebleven. Opmerkelijk is dat pas onlangs de redox activiteit van nitreen/imido liganden is ontdekt, en ondertussen wordt het steeds duidelijker dat stikstofradicalen een belangrijke rol spelen in verschillende nitreen-transfer reacties. In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht van gerapporteerde, goed gedefinieerde, gekarakteriseerde en geïsoleerde stikstof-radicaal complexen gepresenteerd. Dit omvat de aminyl-radicaal complexen



Figuur 2. MO diagrammen van open-shell stikstofradicaal liganden: a) 1e gereduceerd Fischer-type, b) 1e-geoxideerd Schrock-type, c) covalente complexen.

($[M(\cdot NR_2)]$), nitreen/imido-groep complexen ($[M(\cdot NR)]$) en nitridyl-radicaal complexen ($[M(N\cdot)]$) die in het afgelopen decennium gerapporteerd zijn (Figuur 1).

In de meeste gevallen geven deze stikstof-radicaal liganden selectieve reacties, ondanks hun radicaal karakter. In de praktijk blijkt het gebruik van stikstof-radicaal liganden een effectief nieuw instrument voor de (katalytische) synthese van verschillende stikstof bevattende organische moleculen (bijvoorbeeld aziridines, pyrazolen, aminen, amiden en ammoniak). Een classificatiesysteem van stikstof-radicaal ligand complexen is geïntroduceerd op basis van hun elektronische structuur, waardoor een beschrijving als ofwel één elektron gereduceerde Fischer-systemen, één elektron geoxideerde Schrock-systemen of systemen met een (bijna) covalente M-N π -binding. De informatie en de indeling van de voorbeelden in dit hoofdstuk moet bijdragen tot een beter begrip van de (katalytische) reactiviteit van stikstof-radicaal liganden en de rol die zij spelen in het sturen van de reactiviteit van coördinatieverbindingen.

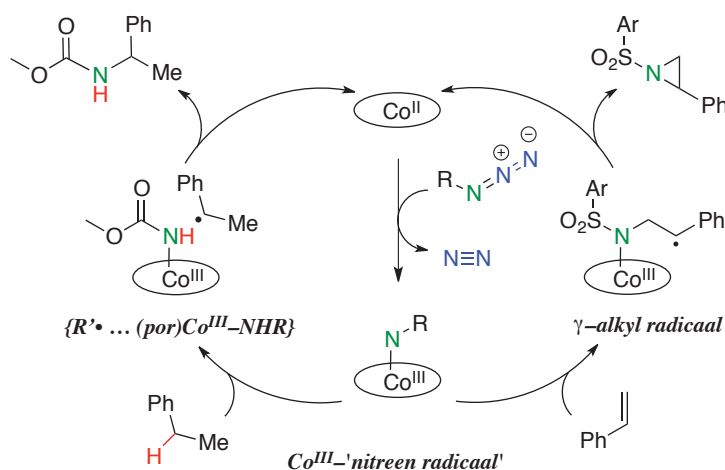
Ondanks het bestaan van verschillende nitreen-bronnen zijn 'nitreen-precursors' over het algemeen moeilijk te maken. Organische azides behoren tot de meest veelbelovende en milieuvriendelijke alternatieven, en daarvoor is een groot aanbod aan substraten beschikbaar. Recentelijk zijn organische azides gebruikt als 'nitreen-precursor' substraten in katalytische olefine aziridineren en C-H amineringsreacties, waarvoor $Co^{II}(Por)$ complexen één van de beste katalysatoren blijken te zijn. In **hoofdstuk 2** beschrijven we onze studies om meer licht te werpen op de mechanistische eigenschappen van kobalt gemedieerde olefine aziridineringsreacties. De studies richten zich in het bijzonder op het begrijpen van de belangrijkste factoren die een rol spelen onder de katalytische omstandigheden.

We ontdekten op basis van DFT berekeningen dat een radicaalroute gevolgd wordt in de aziridinering van styreen gekatalyseerd door $\text{Co}^{\text{II}}(\text{por})$. Het reactiemechanisme verloopt via tweestaps radicaal additie-substitutie proces, waarbij het redox-actieve gedrag van het Co^{III} -‘nitreen radicaal’ intermediair een belangrijke rol speelt. De radicalaire

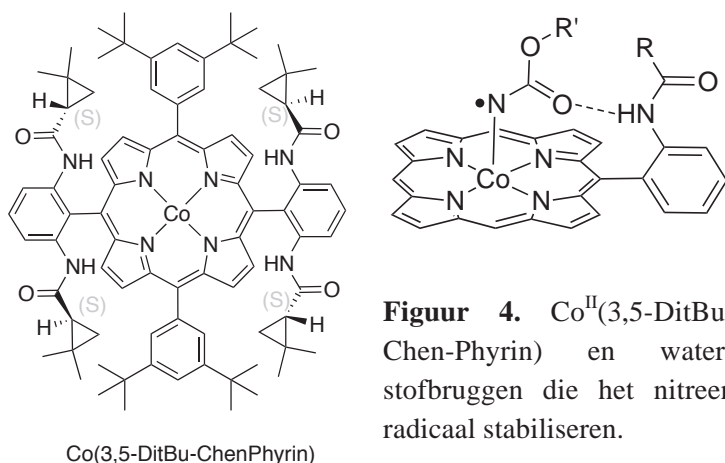
eigenschappen van dit intermediair vergemakkelijken de additie van het alkeen, resulterend in een γ -alkylradicaal intermediair dat gemakkelijk ring-sluit en zo een aziridine-ring vormt (Figuur 3).

Experimenteel is de meest succesvolle katalysator, het $\text{Co}(3,5\text{-DitBu-IbuPhyrin})$ complex dat carboxamido-functionele groepen als waterstofbrug-donors bevat (Figuur 4; gerapporteerd door Zhang *et al.*). Deze functionele groepen kunnen interacties aangaan met het sulfonazide substraat, resulterend in verhoogde activiteit van de gemodificeerde porfyriene kobalt-complexen. Volgens onze computationele studies verlaagt deze waterstofbrug in feite de energiebarrières voor de vorming van het nitreen intermediair, evenals de barrière voor olefineadditie. Hiermee zijn de verbeterde prestaties van deze katalysatoren verklaard. Het berekende radicaalmechanisme (Figuur 3) komt dan ook goed overeen met alle beschikbare mechanistische en kinetische gegevens en verklaart eenvoudig de uitstekende prestaties van de $\text{Co}^{\text{II}}(\text{por})$ systemen met waterstofbrug-donors zoals recent ontwikkeld in de groep van Zhang.

In **hoofdstuk 3** worden de mechanistische studies uitgebreid tot Co^{II} porfyriene-gekatalyseerde benzyliche C-H aminering van ethylbenzeen, toluen en 1,2,3,4-tetrahydronaftaleen (tetraline) met een aantal verschillende



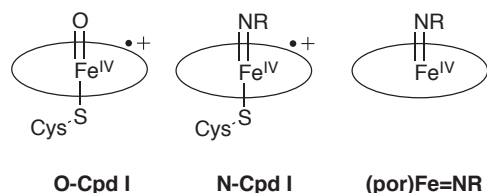
Figuur 3. Katalytische cyclus van C-H aminering (links) of aziridinering (rechts) met organische azides gebaseerd op $\text{Co}(\text{por})$.



Figuur 4. $\text{Co}^{\text{II}}(3,5\text{-DitBu-Chen-Phyrin})$ en waterstofbruggen die het nitreen radicaal stabiliseren.

organische azides ($\text{N}_3\text{C}(\text{O})\text{OMe}$, $\text{N}_3\text{SO}_2\text{Ph}$, $\text{N}_3\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ en $\text{N}_3\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) als nitreen-bron. Ook in deze reacties is aangetoond dat Co^{III} -nitreen radicalen een sleutelrol spelen in het gehele C-H activeringsproces (Figuur 3). Deze reacties verlopen gemakkelijk via een waterstof-atoom-overdrachtsproces vanaf een benzylicke positie van het organische substraat naar het Co^{III} -nitreen radicaal. De zo gevormde ‘close-contact’ radicaal paren $\{\text{R}'\cdot\dots(\text{por})\text{Co}^{\text{III}}\text{-NHR}\}$ produceren vervolgens de Co^{II} -amine adducten in een vrijwel barrièreloze reactie. Productdissociatie sluit de katalytische cyclus, en geeft de uiteindelijke amine producten NHRR' . Deze studie omvat verder mechanistische studies om deactiveringspaden van de katalysator te begrijpen en geeft inzicht in de vorming van de experimenteel waargenomen nevenproducten.

DFT berekeningen voorspellen dat Co^{III} -nitreen radicalen in een exotherm proces gevormd worden uit de kobalt precursor en het organische azide. Dit werd experimenteel bevestigd door middel van EPR spectroscopische studies. In mengsels van (por)Co complexen met een overmaat van de organische azides in benzeen werden EPR signalen gedetecteerd met g-waarden kenmerkend voor ligand-radicaal complexen. Dit is het eerste experimentele bewijs voor het bestaan van deze belangrijke tussenproducten in nitreen-transfer reacties gekatalyseerd door metallo-radicaal kobalt(II)-porfyryne complexen.



Figuur 5. IJzer-oxo intermediair O-Cpd I, het mogelijke isoelectronische iron-nitreen/imido analogo N-Cpd I, en het experimenteel waargenomen $[(\text{por})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{NR}]$ complex.

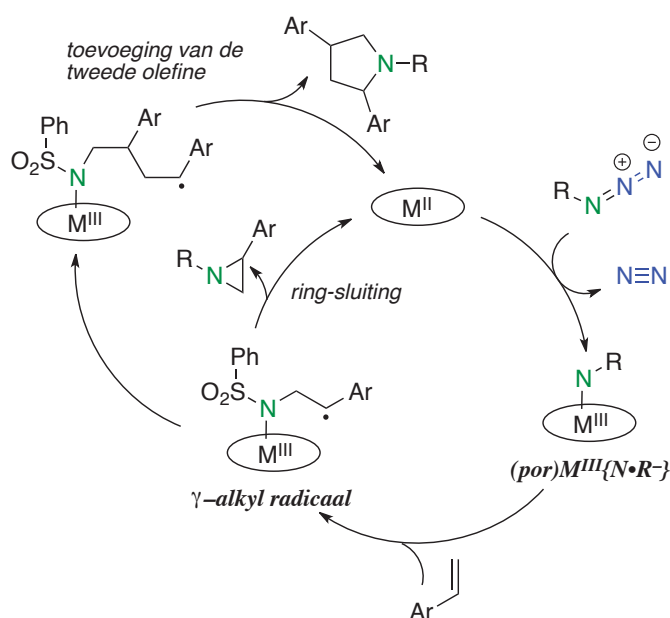
Fe^{III} -porfyryne systemen zijn gebruikt om katalytische nitreen-transfer reacties door cytochroom P450 na te bootsen. In deze studies werd $[(\text{por}^{\cdot-})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{NR}]^+$ (isoelektronisch met hoog-valent $[(\text{por}^{\cdot-})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}]$, welbekend als O-Cpd I) voorgesteld als een mogelijk intermediair, in analogie met het bekende zuurstof-overdrachtsmechanisme van dit enzym en modelsystemen daarvan. Het bestaan van $[(\text{por}^{\cdot-})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{NR}]^+$ in zo'n hoge oxidatietoestand is evenwel niet bewezen. In **hoofdstuk 4** beschrijven we ons onderzoek gericht op experimentele detectie van de vermeende nitreen tussenproducten en het begrijpen van hun elektronische structuur. In dit hoofdstuk laten gecombineerde computationele en spectro-elektrochemische studies zien dat neutrale Fe-nitreen/imido intermediairen van het type $[(\text{por}^{2-})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{NR}]$ (met een niet-geoxideerde porfyryne-ring) gemakkelijk gevormd worden uit het ijzer(II) complex $[(\text{por}^{2-})\text{Fe}^{\text{II}}]$ en organische azides. Deze reactie gaat gepaard met zeer toegankelijke energiebarrières ($\Delta G^\ddagger = +20 \text{ kcal mol}^{-1}$). Vorming van het eerder voorgestelde azo-ferryll porfyryne-radicaal kation $[(\text{por}^{\cdot-})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{NR}]^+$ (analoog aan O-Cpd I) vanuit het

ijzer(III) complex $[(\text{por})\text{Fe}^{\text{III}}]$ kon niet experimenteel worden bevestigd, en in onze computationele studies is het pad dat leidt naar $[(\text{por})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{NR}]^+$ geassocieerd met een veel hogere energiebarrière dan de overeenkomstige route leidend tot $[(\text{por}^{2-})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{NR}]$ (Figuur 5).

Volgens DFT berekeningen (en dit wordt ondersteund door de kleine verschuiving van de Soret-band in de experimentele UV-Vis spectra) kunnen deze $[(\text{por}^{2-})\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{NR}]$ deeltjes het best beschreven worden met de volgende resonantiestructuren: $[(\text{por})\text{Fe}^{\text{IV}}\{\text{NR}^{2-}\}] \leftrightarrow [(\text{por})\text{Fe}^{\text{III}}\{\text{N}\cdot\text{R}^-\}] \leftrightarrow [(\text{por})\text{Fe}^{\text{II}}\{\text{NR}^0\}]$. Deze ijzer imido/nitreen complexen spelen hoogstwaarschijnlijk een cruciale rol als intermediair tijdens katalytische nitreen-transfer reacties. De Fe^{III} precursors moeten eerst gereduceerd worden tot actieve Fe^{II} complexen om het organische azide te kunnen activeren.

In **hoofdstuk 5** presenteren we onze vergelijkende mechanistische studies, gebaseerd op experimentele screening en computationele studies, inzake Co^{II} - en Fe^{II} -porfyriene gekatalyzeerde nitreen-transfer van organische azides naar styrenen. We hebben ons met name gericht op de competitie tussen 3-ring (aziridine) en 5-ring (tetrahydropyrrol) vorming, de invloed van de styreen substraten en de invloed van het type metallo-porfyriene en metallo-porpholactone als katalysator. We ontdekten dat Co en Fe zeer gelijksoortige

mechanismen voor nitreen-vorming en nitreen-overdracht naar het styreen substraat vertonen, zij het met interessante subtiele verschillen t.a.v. de elektronische structuren. Zo vormt Co een discreet nitreen-radicaal tussenproduct $[(\text{por})\text{Co}^{\text{III}}\{\text{N}\cdot\text{R}^-\}]$ na activering van de azide, maar produceert Fe een nitreen tussenproduct met een veel covalentere $\text{Fe}=\text{NR}$ π -binding met elk van de twee π^* Fe-N antibindende SOMO's half gevuld. Deze covalentie bemoeilijkt de toewijzing van de oxidatietoestanden van het metaal en het ligand (resonantie-structuren: $[(\text{por})\text{Fe}^{\text{IV}}\{\text{NR}^{2-}\}] \leftrightarrow [(\text{por})\text{Fe}^{\text{III}}\{\text{N}\cdot\text{R}^-\}] \leftrightarrow [(\text{por})\text{Fe}^{\text{II}}\{\text{NR}^0\}]$). Dit deeltje heeft wel een significante hoeveelheid spindichtheid op het nitreen/imido stikstof-atoom, waardoor de

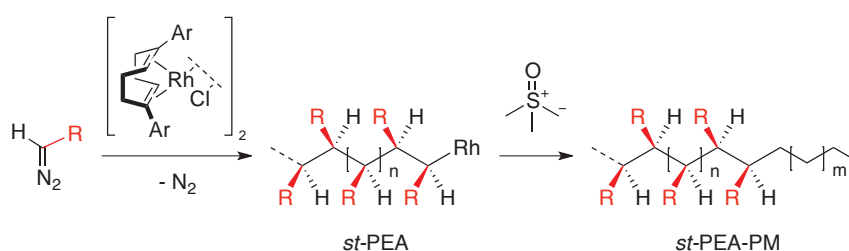


Figuur 6. Katalytische cyclus van $\text{M}(\text{por})$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Fe}$) gekatalyzeerde vorming van aziridines (3-ring) en tetrahydropyrrolen (5-ring) uit styrenen en organische azides.

reactie met styreen beschreven kan worden als een radicaalreactie vanuit de $[(\text{por})\text{Fe}^{\text{III}}\{\text{N}^{\bullet}\text{R}^{-}\}]$ resonantie vorm. Radicaaladditie van $[(\text{por})\text{Fe}^{\text{III}}\{\text{N}^{\bullet}\text{R}^{-}\}]$ aan styreen geeft een ondubbelzinnig Fe^{III} γ -alkylradicaal, vergelijkbaar met het Co^{III} γ -alkylradicaal-intermediair verkregen door radicaaladditie van $[(\text{por})\text{Co}^{\text{III}}\{\text{N}^{\bullet}\text{R}^{-}\}]$ aan styreen (Figuur 6). Deze resultaten benadrukken het belang van discrete spindichtheid op de nitreen-stikstof in $(\text{por})\text{M}^{\text{III}}\{\text{N}^{\bullet}\text{R}^{-}\}$ complexen voor olefine-aanval ($\text{M} = \text{Co}, \text{Fe}$), en dit verklaart de reactiviteit van deze katalysatoren.

Selectiviteit voor de vorming van de aziridine (3-ring) tegenover tetrahydropyrrol (5-ring) is bepaald door de concurrentie tussen ringsluiting en additie van een tweede styreen substraat molecuul. Voor alle katalysatoren vonden we een bijna barrièreloze ringsluiting van het γ -alkyl radicaal intermediair. Alleen voor metallo-porpholactonen is de barrière voor de additie van het tweede styreen substraat vergelijkbaar met de barrière voor ringsluiting, en dus energetisch concurrerend. Experimenteel is tetrahydropyrrol vorming alleen waargenomen bij gebruik van metallo-porpholactonen als katalysatoren en *p*-MeO-styreen als substraat. Dit komt goed overeen met de computationele studies, waarbij het gebruik van *p*-MeO-styreen de activeringsbarrière voor aanval van het tweede styreen molecuul verder verlaagt, en in geval van de Fe-porpholacton katalysatoren is dit pad bijna barrièreloos.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we onze inspanningen om de scope en toepassingsmogelijkheden van 'Rh-gekatalyseerde C1 (co)polymerisatie reacties' te verbreden. Deze reacties verlopen via de migratie/insertie van een 'carbeen', en vertegenwoordigen een nieuwe manier om stereo-reguliere polymeren te synthetiseren. We hebben ons eerst gericht op het begrijpen van de invloed van het diëen ligand op de activiteit van Rh katalysatoren voor carbeenpolymerisatie en hebben daarvoor bulky di-gesubstitueerde 1,5-Ar-cod-type liganden ontworpen en gesynthetiseerd, en die vervolgens toegepast in Rh-gemedieerde C1 polymerisatie reacties. Met deze nieuwe Rh^{I} (diëen) katalysatoren konden wij voor het eerst aantonen dat zwavel ylides interessante carbeen monomeerprecursors zijn voor toepassingen in carbeen polymerisatiereacties (Figuur 7). Verder tonen wij aan dat het mogelijk is om unieke diblokkopolymeren te genereren uit sulfoxonium ylides en diazoesters



Figuur 7. Copolymerisatie van gefunctionaliseerde (uit diazo-verbindingen) en niet-gefunctionaliseerde (sulfoxonium ylides) carbenen als alternatief voor alkeenpolymerisatie.

als de respectievelijke carbeen monomeerprecursors. Dit is een geheel nieuwe aanpak voor de synthese van functionele copolymeren. Met deze nieuwe techniek bleek het mogelijk te zijn om de hoeveelheid polaire en niet-polaire groepen in het polymeer te sturen, en dit opent nieuwe deuren voor de synthese van polymeren met verschillende materiaaleigenschappen. De copolymeereigenschappen zijn sterk afhankelijk van de aard en hoeveelheid functionele groepen. Deze copolymeren kunnen gebruikt worden als afzonderlijke materialen met de voordelen van beide blokken, maar ook als ‘blending agents’ (compatibilisers) voor het mengen van polyetheen (PE) of polymethyleen (PM) met poly(ethyl 2-ylideen-acetaat) (PEA). Daarnaast hebben we met behulp van modelstudies de invloed van de structuur van de katalysator op de verkregen polymeeropbrengsten onderzocht. Deze studies verschaffen inzicht in de activerings- en deactiverings-mechanismen van de katalysator, en geven waardevolle informatie t.a.v. het ontwerp van de katalysator.

De mechanistische informatie beschreven in dit proefschrift is van belang voor de verdere ontwikkelingen van de gecontroleerde reacties met hypovalente reagentia zoals carbenen en nitrenen. Het in toom houden van deze reagentia met behulp van overgangsmetalen maakt de synthese van nieuwe (gefunctionaliseerde) kleine moleculen en macromoleculen mogelijk. Deze reagentia vertonen een breed scala aan chemische reactiviteit, en de vorming van nitreen-radicaal intermediaren in katalyse biedt interessante nieuwe mogelijkheden in gecontroleerde radicaal-ringsluitingen en C-H activeringsreacties. Daarnaast bieden carbeen-intermediaren fascinerende mogelijkheden om nieuwe polymere materialen te maken via Rh-gekatalyseerde C1 polymerisatie. Er zijn nog veel onontgonnen mogelijkheden op dit onderzoeksgebied die in de toekomst nadere aandacht vragen. We denken in het bijzonder dat de betrokkenheid van radicalaire intermediaren in nitreen-transfer reacties cruciaal is om gecontroleerde reacties mogelijk te maken. In dit perspectief kunnen we, als we naar de overeenkomsten in reactiviteit van nitrenen en carbenen kijken, speculeren over het uitbreiden van metaal-nitreen chemie, zoals bijvoorbeeld in de richting van katalytische synthese van isocyanaten (nuttig in polymersynthese) en enantioselectieve nitreen transfer- en insertiereacties.