

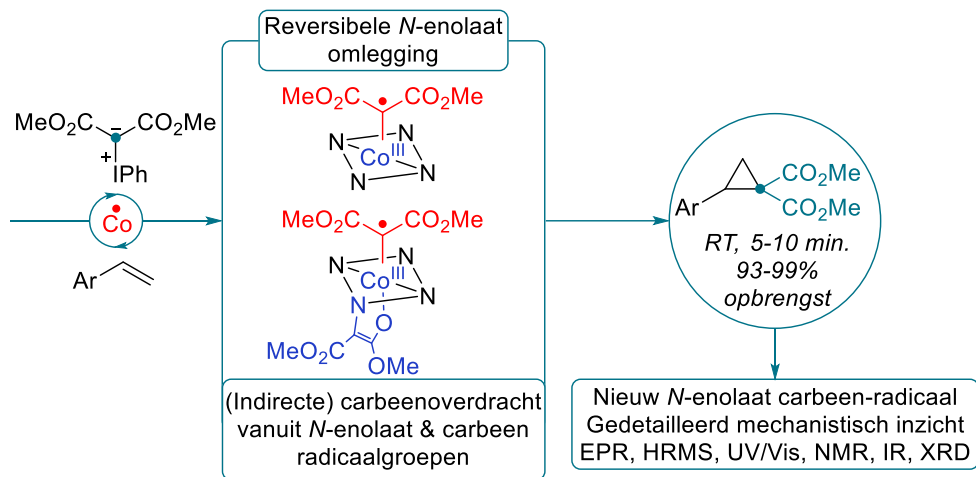
Samenvatting

Katalyse speelt een sleutelrol in de moderne samenleving vanwege de alsmaar groeiende vraag voor bulkchemicaliën, materialen en brandstoffen. Huidige katalysatoren gebruiken vaak zeer efficiënte, maar zeldzame 2^e of 3^e rij overgangsmetalen en daarom hebben onderzoekers hun focus verlegd naar de veel goedkopere, meer voorkomende en over het algemeen minder giftige 1^e rij overgangsmetalen. Deze zijn ook wel bekend als onedele metalen. Waar de mechanismes van 2^e en 3^e rij overgangsmetalen via welbekende twee-elektron, simultane processen verlopen, reageren de onedele metalen vaak via stapsgewijze, één-elektron paden. Dit maakt nieuwe routes naar waardevolle chemicaliën mogelijk. Synthetische methodes gebaseerd op radicaalreactiviteit worden vaak foutief gezien als te reactief om selectief te zijn, maar hebben in de laatste decennia een explosieve groei in de literatuur doorgemaakt. Een uitstekend voorbeeld is de overdracht van een carbeen bouwsteen door middel van overgangsmetaalkatalysatoren, wat een populair veld is omdat koolstof de ruggengraat vormt van vrijwel elke synthetische methode. Derhalve zijn onedele metaalkatalysatoren gebruikt om radicaalreactiviteit te induceren aan deze metaal carbenen om zo alternatieve, stapsgewijze reactiviteit te verkrijgen. Dit proefschrift is toegespitst op het begrijpen en toepassen van Co- en Fe-katalyse voor radicaal-type carbeenoverdracht.

Hoofdstuk 1 geeft een kort overzicht van homogene katalyse, de lessen die geleerd zijn van hoe de natuur radicaalreacties controleert en de toepassing van deze gereedschapskist door middel van redox-actieve liganden. Er wordt specifiek gekeken naar carbenen als redox-schuldige reagentia met een veelomvattend overzicht van de unieke mechanismes die betrokken zijn voor deze radicaaldeeltjes en hun katalytische toepassing. Van belang is de dominantie van kobalt-gebaseerde systemen en diazo-gebaseerde uitgangsstoffen bij de overdracht van carbeen-radicalen. Het werk in dit proefschrift tracht deze rijke, succesvolle chemie uit te breiden door iodonium ylides als alternatieve uitgangsstof te onderzoeken en poogt kobalt te vervangen door het meer biocompatibele ijzer.

Hoofdstuk 2 beschrijft het effectieve gebruik van acceptor-acceptor iodonium ylides als vervanging van diazo verbindingen, met behulp van de kobalt(II)-tetrafenylporfyrine ([Co(TPP)] katalysator. Hier tonen we aan dat door middel van deze hypervalente joodreagentia we toegang hebben tot *bis*-carbeenachtige intermediairen waarbij een carbeen

zich herrangschikt om een actief *N*-enolaat carbeen-radicaal te vormen (Schema 1). Deze relatief stabiele verbindingen staan uitgebreide spectroscopische karakterisering toe van kobalt(III)-carbeen-radicalen, wat veel lastiger is voor de gevestigde *mono*-gesubstitueerde kobalt(III)-carbeen-radicalen.

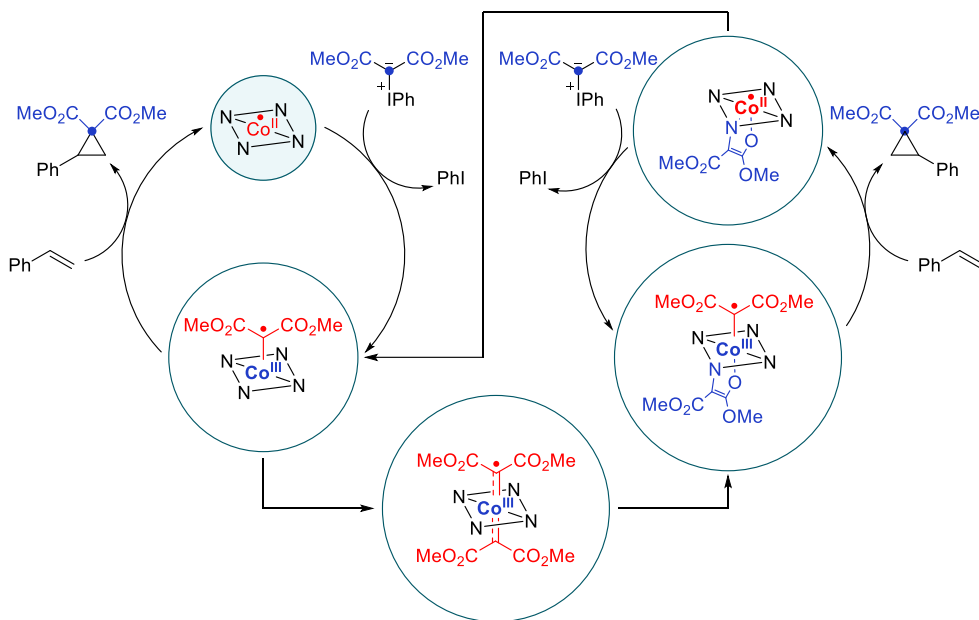


Schema 1. Razendsnelle carbeenoverdracht onder omgevingscondities via *N*-enolaat carbeen-radicaal deeltjes (Hoofdstuk 2).

Katalytische toepassing van iodonium ylides in $[\text{Co}(\text{TPP})]$ -gekatalyseerde styreen cyclopropanering onthulde een complex mechanisme met twee actieve intermediairen. Een hiervan is een *mono*-terminaal carbeen-radicaal en de ander het unieke *N*-enolaat carbeen-radicaal. Opmerkelijk is dat *N*-enolaat-vorming niet een deactiveringspad is maar een reversibel proces, waarbij de overdracht van twee carbeengroepen mogelijk gemaakt wordt van uit een enkel *N*-enolaat carbeen-radicaal intermediair. Katalytische deactivering verloopt via waterstofatoomoverdracht (“hydrogen atom transfer” oftewel HAT) vanuit het oplosmiddel of kleine onzuiverheden naar de carbeen-radicaalgroepen van deze intermediairen. Verdere toepassing van deze nieuwgevonde methode liet zien dat de reactie uitstekend werkt voor *mono*-gesubstitueerde styrenen en goed voor elektronarme en 1,1-gesubstitueerde styrenen. Het systeem is zeer gevoelig voor sterische hinder op de β -vinylicche positie en interne alkenen toonden matig tot geen conversie.

Hoofdstuk 3 ondersteunt de experimentele bevindingen van **Hoofdstuk 2** met dichtheidsfunctionaaltheorieberekeningen (DFT). Deze laten zien dat de algehele reactie via

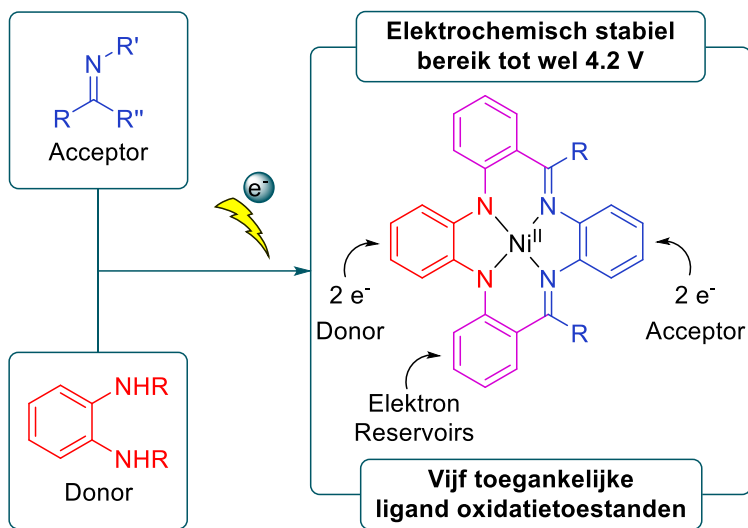
twee met-elkaar-verbonden katalytische cycli verloopt (Schema 2). Hier heeft een cyclus het *mono*-terminale carbeen-radicaal in het midden samen met een tweede cyclus die het *N*-enolaat carbeen-radicaal betreft. Deze zijn met elkaar verbonden via de reversibele omlegging van de *N*-enolaatgroep naar een terminaal carbeen-radicaal dat wordt bepaald door de $\text{Co}^{\text{II/III}}$ -redox cyclus. De algehele reactie vindt volledig plaats op het doublet spinoppervlak. Aanvullende multireferentie “*N*-electron valence perturbed complete active space self-consistent field” (NEVPT2-CASSCF) ondersteunen deze bevindingen en laten zien dat hogere spintoestanden goed gescheiden zijn van de doublet grondtoestand van deze actieve intermediaren. Vergelijking van de activatiebarrière voor de toevoeging van styreen of iodonium ylide aan het *mono*-terminale carbeen laat zien dat deze nagenoeg gelijk in energie zijn en daarom competitief met elkaar. Dit komt overeen met de experimenteel geobserveerde afhankelijkheid van de volgorde van toevoeging. Deactivering via gebrugde of *N*-enolaatvorming is niet thermodynamisch gunstig en het actieve *N*-enolaat carbeen-radicaal bleek het meest stabiele deeltje te zijn.



Schema 2. Versimpelde weergave van het cyclopropaneringsmechanisme berekend met DFT (Hoofdstuk 3).

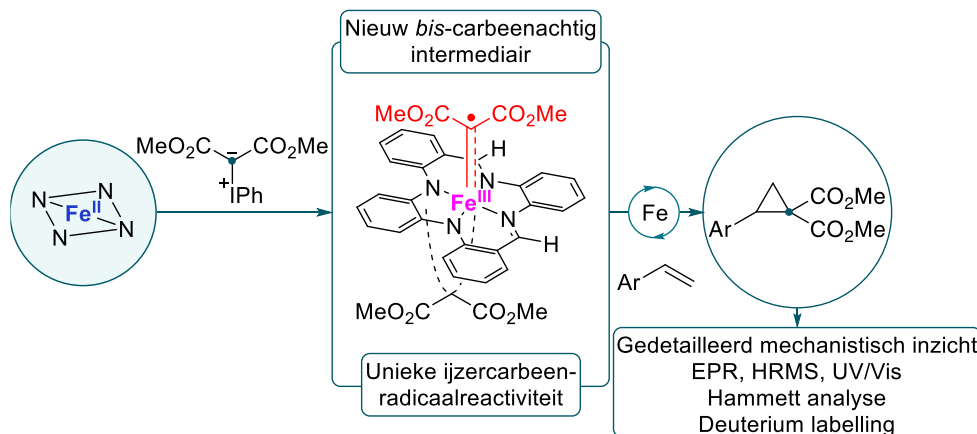
De *N*-enolaatgroep heeft ook een “beschermende” werking doordat het HAT-deactivering afremt en deze heeft dan ook de hoogste barrière van alle typen carbeen-radicalen. Een vergelijkende studie van het overeenkomstige diazo-reagentia laat de superieure werking van iodonium ylides versus diazo verbindingen zien in acceptor-acceptor carbeenvorming. Dit komt door een combinatie van een betere vertrekkende groep, meer carbanion karakter op het carbeen atoom en een grotere thermodynamische drijvende kracht.

Hoofdstuk 4 focust op de ontwikkeling van een nieuw redox-actief ligand platform, het zogeheten tetrafenyltetraaza[14]annuleen ligand (PhenTAA). Hier hebben we bestaande redox-actieve groepen gecombineerd, namelijk *o*-fenyleendiamine en een diimine groep verbonden met twee fenyleen substituenten aan de flanken (Schema 3). Dit resulteerde in de nieuwe, zeer geconjugeerde PhenTAA macrocyclus. Door nikkel(II) te gebruiken als redox-onschuldig vlakvierkant metaal kon de oxidatiechemie van verschillende $[\text{Ni}(\text{R}_2\text{PhenTAA})]$ complexen onderzocht worden waarbij de imine-positie gesubstitueerd was ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}$ or Ph). De ongesubstitueerde ($\text{R} = \text{H}$) complexen vertoonden twee elektrochemisch reversibele ligand-gebaseerde oxidatietoestanden, maar verder onderzoek toonde aan dat chemische reductie een dimerisatie van het α -iminokoolstofradicaal als gevolg had. De gesubstitueerde versies ($\text{R} = \text{Me/Ph}$) dimeriseerden niet en vertoonden zelfs elektrochemisch detecteerbare dubbelgereduceerde ligand-gebaseerde oxidatietoestanden. Dit leidde uiteindelijk tot vijf verschillende, toegankelijke ligand-gebaseerde oxidatietoestanden voor de algehele macrocyclus. Ondersteund door computationele studies, vertoonde de algehele elektronische structuur een duidelijk donor \rightarrow acceptor karakter die bestond uit vier hoofdzakelijk ligand-gebaseerde orbitalen. Deze orbitalen overheersen de redox- en fotofysische eigenschappen van de $[\text{Ni}(\text{R}_2\text{PhenTAA})]$ complexen.



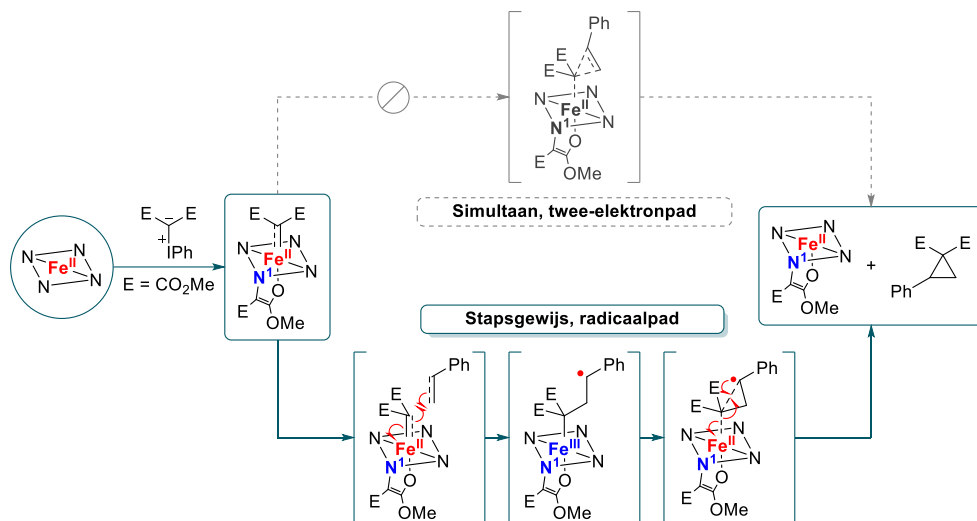
Schema 3. Een combinatie van redox-actieve donor en acceptorgroepen leidt tot de unieke PhenTAA macrocyclus, die een hoge mate van elektrochemische stabiliteit vertoont en vijf verschillende ligand-gebaseerde oxidatietoestanden (Hoofdstuk 4).

Hoofdstuk 5 combineert de kennis verkregen uit **Hoofdstukken 2–4** en past deze toe om katalytische overdracht van aan ijzer gebonden carbeen-radicalen mogelijk te maken. De combinatie van het elektronrijke karakter van de PhenTAA-macrocycclus met de zeer reactieve idonium ylides leidde tot duidelijke carbeen-radicaalreactiviteit in styreen cyclopropanatie (Schema 4). Het systeem raakt voornamelijk gedeactiveerd door waterstofatoomoverdracht, vergelijkbaar met de reactiviteit geobserveerd in **Hoofdstukken 2–3** en leidt tot de vorming van Fe(III)-alkyldeeltjes. Ook hier werd een reactief carbeen-radicaal geobserveerd in combinatie met een omgelegd carbeen deeltje (in de vorm van een N-enolaat). Interessant genoeg laat Hammett analyse zien dat deze ijzercarbenen reageren als pure radicaaldeeltjes in tegenstelling tot de nucleofiele *en* radicaal-type kobalt-carbeen deeltjes waargenomen voor [Co(TPP)]. Studies met deuterium gelabelde substraten ondersteunen het radicaal, stapsgewijze karakter van de algehele reactie verder.



Schema 4. [Fe(H₂PhenTAA)]-gekatalyseerde styreen cyclopropanatie via iodonium ylides dat leidt tot unieke ijzer carbeen-radicaalreactiviteit (Hoofdstuk 5).

Hoofdstuk 6 duikt in het mechanisme achter de waargenomen reactiviteit van **Hoofdstuk 5** door middel van een combinatie van DFT en multireferentie NEVPT2-CASSCF berekeningen (Schema 5). De reactie is vergelijkbaar met het mechanisme dat getoond is in **Hoofdstuk 2–3**, met twee verbonden cyclussen die bestaan uit een “*mono*-carbeen” en een “*bis*-carbeen” cyclus. Het karakter van het omgelegde carbeen is onderzocht en een *N*-enolaatgroep op de negatief geladen amidegroep bleek de meest kinetisch toegankelijke en de meest thermodynamisch gunstigste route te zijn. In tegenstelling tot het [Co(TPP)]-systeem is styreenadditie naar de *N*-enolaat carbeengroep de hoogste algehele barrière waarbij *N*-enolaat omlegging veel lager en toegankelijker is. Het radicaalkarakter van de reactie is niet zo duidelijk als bij het kobalt-gebaseerde systeem. DFT berekeningen wijzen op een volledige ‘closed-shell’ elektronische structuur van zowel de *mono*-terminale carbeen en het *N*-enolaatcarbeen deeltjes, maar er was geen ‘concerted’ overgangstoestand te vinden en alle pogingen hiertoe leidden tot een stapsgewijs mechanisme. Multireferentie NEVPT2-CASSCF berekeningen laten zien dat beide carbeendeeltjes een significant, maar relatief klein π^* -antibindend karakter bezitten. Aanvullende ‘multireference’ berekeningen op de overgangstoestand van styreenadditie op het carbeen intermediair onthullen een toename van π^* -antibindend karakter en een opbouw van radicaalkarakter op de benzylicke positie van styreen. Dit komt overeen met de geobserveerde experimentele radicaalreactiviteit.



Schema 5. Acceptor-acceptor [Fe(H₂PhenTAA)]-carbenen reageren via unieke stapsgewijze, radicaalpaden zoals aangetoond door zowel enkele- als multireferentie computationele methodes (Hoofdstuk 6).

Dit proefschrift draagt bij aan het algehele carbeenveld en de bredere redox-actieve ligand literatuur. We hebben aangetoond dat door om te schakelen naar alternatieve, reactievere hypervalente joodreagentia we toegang krijgen tot nieuwe reactiviteit en alternatieve reactiepaden. We hebben verder laten zien dat door middel van een gecombineerde aanpak van uitgebreid experimenteel en spectroscopisch werk alsmede computationele bevindingen we een fundamentele basis kunnen bouwen om verder toe te passen in nieuw werk. Dit heeft ons in staat gesteld om verschillende aspecten van radicaal- en redoxchemie te combineren om de gevestigde kobalt carbeen-radicaalchemie te vertalen naar ijzer. We hopen dat deze bevindingen bijdragen aan het oplossen van bestaande uitdagingen binnen het veld van kobalt- en ijzer-gekatalyseerde carbeen-radicaaloverdrachtsreacties. Tegelijkertijd wordt een aanknopingspunt aangeboden voor verdere toepassing van iodonium ylides in carbeen-radicaaloverdracht.

Een voorbeeld is kobalt-gekatalyseerde intermoleculaire C–H activering door middel van carbeen-insertie. Dit is nog steeds een significante uitdaging. Inzicht in niet geslaagde pogingen om dit te bereiken voor acceptor-acceptor carbeen-radicalen en gerelateerde studies aan deactiveringspaden laat zien dat het probleem zeer waarschijnlijk het ontsnappen van het

radicaal uit de oplosmiddelkooi is. Een supramoleculaire aanpak om de waterstofaatomdonor te binden zou de radicale terugvalstap kunnen faciliteren.

De ijzercarbenen die besproken worden in **Hoofdstukken 5–6** zijn elektronisch niet zo verschillend van de gevestigde *mono*-gesubstitueerde ijzer-porfyrine carbenen, maar vertonen toch stapsgewijze, radicaalreactiviteit. Dit in tegenstelling tot de simultane, 'concerted' twee-elektronreactiviteit die wordt waargenomen voor de ijzer-porfyrine carbenen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het verschil tussen acceptor-acceptor carbenen en *mono*-gesubstitueerde acceptor carbenen, iets dat ook opgevallen is bij werk door White en collega's in intramoleculaire C–H insertie. Dergelijke radicaalreactiviteit is daarom waarschijnlijk niet gelimiteerd tot de [Fe(H₂PhenTAA)] katalysator en zou verder toegepast kunnen worden op andere ijzer-gekatalyseerde carbeenuverdrachtsreacties.

Het werk in dit proefschrift laat de eerste, maar zeer succesvolle toepassing van iodonium ylides zien voor de gevestigde [Co(TPP)] katalysator. Deze reactiviteit vertoont veelbelovende potentie voor uitbreiding naar verscheidene koolstof- en heterocyclische verbindingen. Hierbij wordt zowel toegang verkregen tot digesubstitueerde structuren als het mogelijk gebruik van zure methyleendeeltjes (CH₂ groepen met twee acceptor substituenten) als een alternatieve synthetische uitgangsstof. De verkregen fundamentele inzichten die hier getoond zijn geven toegang tot nieuwe synthetische startpunten voor metaal carbeenuverdrachtsradicaaldeeltjes en bieden nieuwe inzichten om andere reactiviteitspatronen aan te boren voor het ontwikkelen van nieuwe synthetische protocollen.