



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Controlling radical-type reactivity with transition metals and supramolecular cages

Kuijpers, P.F.

**Publication date**

2017

**Document Version**

Other version

**License**

Other

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Kuijpers, P. F. (2017). *Controlling radical-type reactivity with transition metals and supramolecular cages*.

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

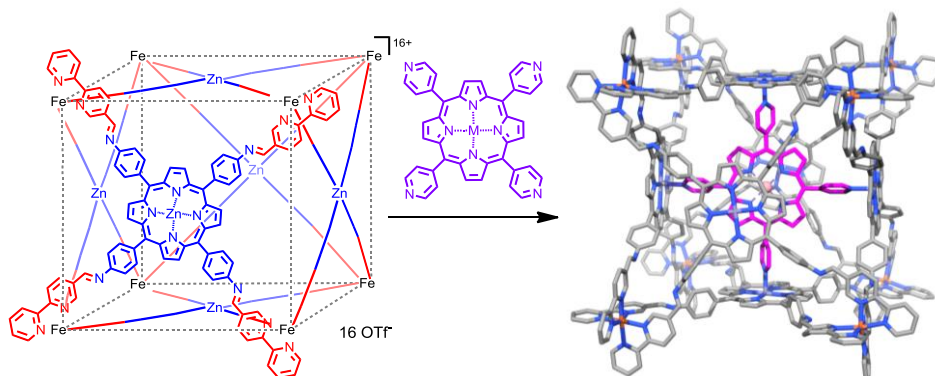
## Samenvatting:

### Controleren van Radicaal-Type reactiviteit met Overgangsmetalen en Supramoleculaire Capsules

In de moderne samenleving speelt overgangsmetaal katalyse een belangrijke rol in een groot aantal verschillende chemische reacties. In de context van duurzame scheikunde is het gewenst om van zeldzame metalen (zoals palladium, platina, iridium enz.) over te stappen naar onedele metalen (kobalt, ijzer, mangaan, enz.), die gevonden worden in natuurlijke metallo-enzymen. Deze complexen reageren vooral door één-elektron reacties door middel van (gecoördineerde) radicalen. Hoewel het moeilijk is om de reactiviteit van vrije radicalen te controleren, kunnen zeer selectieve reacties gedaan worden in de nabijheid van een overgangsmetaal. Vooral kobalt porfyriene complexen zijn in detail onderzocht om een breed scala aan radicaal-type transformaties te verrichten met uitzonderlijke selectiviteit en activiteit. Gecontroleerde vorming van substraat radicalen in lage concentraties is een belangrijke eigenschap van deze metallo-radicaal katalysatoren.

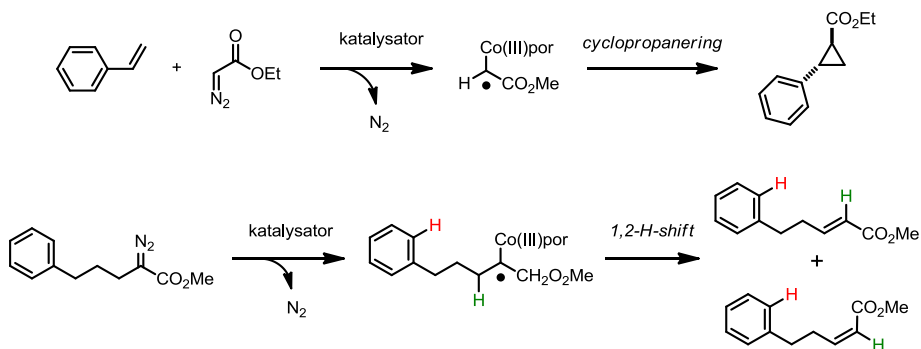
De mechanismes waaronder deze katalysatoren opereren zijn vergelijkbaar aan de één-elektron reacties die in veel metallo-enzymen plaatsvinden. Op deze manier zijn de gecontroleerde radicaal-type reacties besproken in dit proefschrift 'biologisch-geïnspireerd'. Metallo-enzymen oefenen niet alleen controle uit over radicaal-type reacties door het direct binden van het substraat aan het metaal centrum. Ook de tweede coördinatie schil speelt een belangrijke rol in het controleren van de reactiviteit. Om de (beschermende) tweede coördinatie schil van metallo-enzymen functioneel na te bootsen, zijn verschillende supramoleculaire capsules ontwikkeld. Voorbeelden zijn gerapporteerd waarin bi-moleculaire destructieve routes, zoals vaak voorkomt in metaal-radicaal katalyse, effectief onderdrukt worden door het opsluiten van de katalysator in een supramoleculaire capsule. Deze capsules bootsen dus, op deze manier, de beschermende proteïne schil rond het actieve centrum in metallo-enzymen na. Naast de beschermende functie maken supramoleculaire capsules het ook mogelijk om substraten te pre-organiseren en kunnen selectiviteit veroorzaken voor bepaalde substraten en producten in competitieve reacties. In Hoofdstuk 1 worden verschillende voorbeelden besproken waarin deze concepten behandeld worden.

Om de activiteit van kobalt porfyriene katalysatoren te verbeteren is een nieuwe supramoleculaire capsule ontwikkeld in **hoofdstuk 2** om een kobalt porfyriene katalysator efficiënt op te sluiten. In eerste instantie is de kubische  $M_8L_6$  capsule, ontwikkeld door Nischke en collega's, onderzocht voor de opsluiting van tetrakis(4-pyridyl)porfyrienes. Helaas bleek de capsule te klein om de beoogde kobalt katalysator in op te sluiten. Daarom werd een nieuwe capsule ontworpen en gemaakt door het aanpassen van een van de bouwstenen. De nieuwe supramoleculaire  $M_8L_6$  capsule werd geanalyseerd door middel van NMR spectroscopie, DOSY, Cryo-UhR-ESI-ToF massa spectrometrie en moleculaire model technieken. Het grotere formaat van de holte binnenin de nieuwe supramoleculaire capsule in vergelijking met de bekende kleinere capsule maakt selectieve opsluiting van tetrakis(4-pyridyl)porfyrienes ( $[M(TPyP)]$ ,  $M=H_2$ , zink, kobalt, Schema 1) mogelijk.



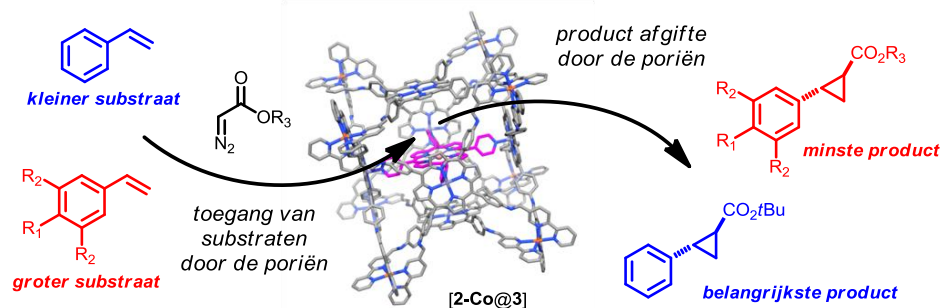
**Schema 1: Opsluiten van tetrakis(4-pyridyl)porfyrienes in een nieuwe kubische  $M_8L_6$  capsule.**

De toegankelijkheid voor het substraat in dit systeem is aangetoond door het radicaal af te vangen met een reactant. De katalytische activiteit werd bestudeerd in een *intermoleculaire* cyclopropanerings (Schema 2, boven) en *intramoleculaire* vorming van alkenen reactie (Schema 2, onder). De reactiviteit van het opgesloten  $[Co(TPyP)]$  complex is significant verbeterd ten opzichte van de vrije  $[Co(TPyP)]$  katalysator. Het opgesloten complex heeft ook een langere levensduur in vergelijking met een referentie katalysator. The reacties gekatalyseerd door dit systeem zijn de eerste voorbeelden van kobalt-porfyriene gekatalyseerde transformaties met diazo verbindingen die plaatsvinden in een supramoleculaire capsule.



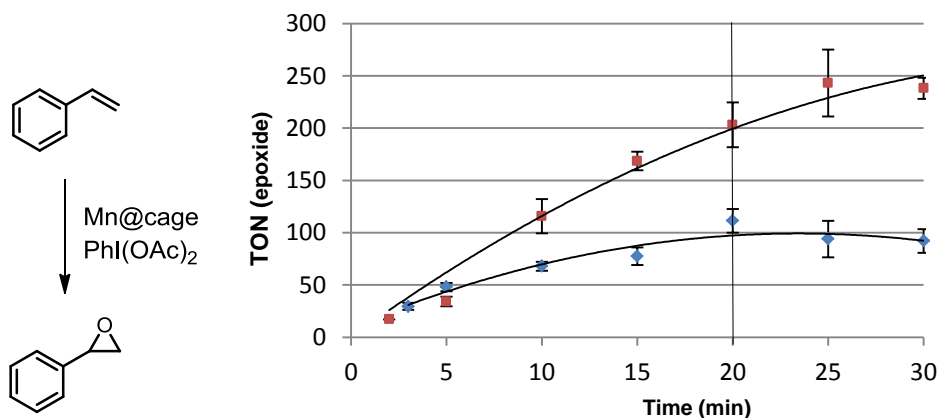
**Schema 2: Katalytische reacties onderzocht met de opgesloten katalysator. Cyclopropanering (boven) en alkeen vorming (onder).**

Een belangrijk nadeel van de capsules beschreven in Hoofdstuk 2 is de slechte oplosbaarheid in oplosmiddelen anders dan DMF of DMSO, welke niet optimaal zijn voor de meeste reacties die gekatalyseerd worden door kobalt porfyrienes. Om meer gebruik te maken van de beschermende omgeving van de opgesloten katalysator is een gerelateerde capsule gemaakt die triflimide tegenionen bevat in plaats van triflaten. Zoals beschreven in **Hoofdstuk 3** is deze nieuwe capsule oplosbaar in oplosmiddelen en mengsels waarmee gemakkelijker om te gaan is, en die ook beter te gebruiken zijn in de radicaal-type reacties waarvoor de capsule ontworpen is. De nieuwe capsule is nog steeds in staat om porfyriene complexen op te sluiten zelfs in water/aceton mengsels. Bovendien bleek de combinatie een actieve en grootte-specifieke cyclopropanerings katalysator. Het gebruik van water/aceton mengsels als oplosmiddel verbeterde de katalytische activiteit van de opgesloten katalysator in styreen cyclopropanering drastisch. De opgesloten katalysator liet een voorkeur zien voor cyclopropanering van styreen derivaten ten opzichte van vinyliche substraten. Tijdens het onderzoeken van de toegestane substraten werd het duidelijk dat de opgesloten katalysator een grootte-specifieke katalysator is die de conversie van kleinere styreen- en diazo verbindingen gemakkelijker omzet. Grotere substraten reageren langzamer dan kleinere wat het onderscheid maken op basis van grootte mogelijk maakt (Figuur 1).



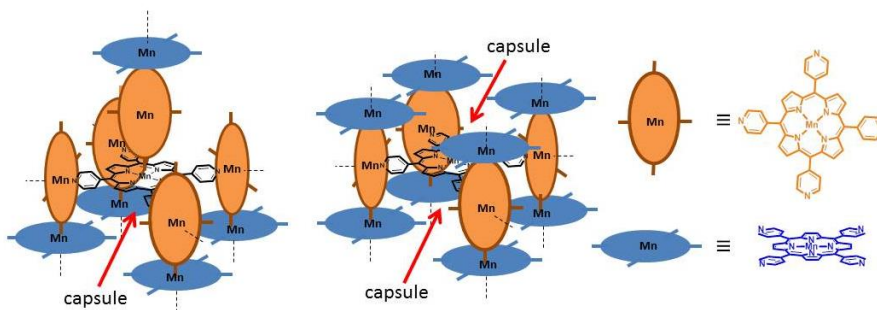
**Figuur 1:** Schematische weergave van de voorgestelde selectiviteit op basis van de substraat grootte met de opgesloten katalysator.

Naast de kobalt(II) porfyriene complexen zoals hierboven beschreven, is voor mangaan porfyriene gekatalyseerde epoxidatie reacties ook bekend dat ze lijden onder bimoleculaire deactiverings routes. Daarom is in **Hoofdstuk 4** bestudeerd om mangaan porfyriene op te sluiten in de supramoleculaire M<sub>8</sub>L<sub>6</sub> capsule. Er is aangetoond dat het mogelijk is om de mangaan porfyriene katalysator op te sluiten in een kubische capsule (Figuur 2). De opgesloten katalysator (rode vierkanten) heeft een langere levensduur dan de vrije katalysator (blauwe ruiten). De verkregen katalysator is actief in waterige oplossingen voor de epoxidatie van verschillende alkenen en kan tot 319 equivalenten van het epoxide product vormen. Bovendien, net als voor de opgesloten kobalt complexen beschreven in Hoofdstuk 3, kon de opgesloten mangaan katalysator gebruikt worden om in een mengsel van grote en kleine substraten de kleinere selectief om te zetten naar het epoxide.



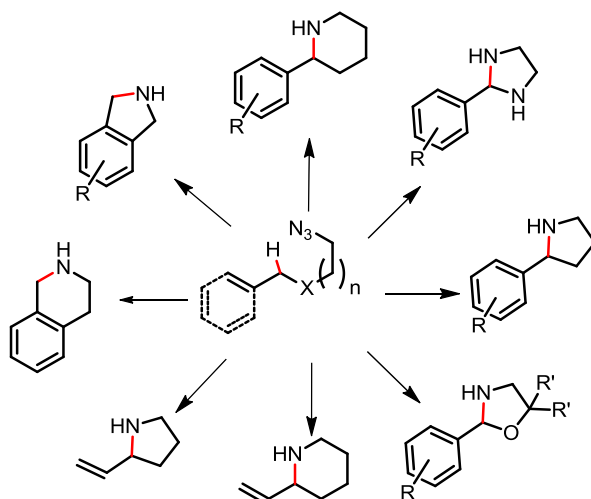
**Figuur 2:** Het volgen van de epoxidatie van styreen (links) over de tijd met de opgesloten (rode vierkanten) en de vrije (blauwe ruiten) mangaan katalysator.

De vrije mangaan tetrakis(4-pyridyl)porfyriene katalysator zelf-assembleert naar nog selectievere aggregaten (Figuur 3). In deze aggregaten zijn echter minder katalytisch actieve centra toegankelijk voor de substraten wat leidt tot een lagere activiteit ten opzichte van de opgesloten katalysator.



**Figuur 3: Schematische weergave van porfyriene zelf-assemblage om beschermende capsules te vormen.**

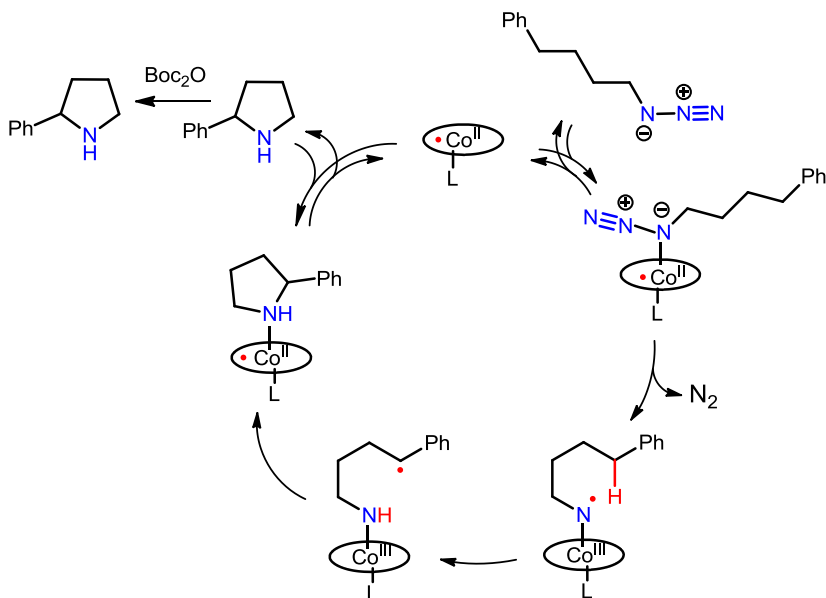
Voor *intramoleculaire* ringsluitings reacties zijn bimoleculaire deactiverings routes minder relevant. Om het concept van radicaal reactiviteit uit te breiden is in **Hoofdstuk 5** een nieuwe kobalt porfyriene gekatalyseerde *intramoleculaire* ringsluitings C–H aminerings protocol ontwikkeld. Deze methode maakt het mogelijk om direct verschillende N-hetereocyclische producten te maken uit alifatische azides. Pyrrolidines, oxazolines, isoindolen en tetrahydroisocholines kunnen verkregen worden in goede opbrengsten in een enkele stap met commercieel verkrijgbare katalysatoren (zie Figuur 4).



**Figuur 4: N-heterocycli toegankelijk door het nieuwe C-H aminerings protocol.**

Het gebruik van di-*tert*-butyl dicarbonaat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) verhoogt de reactiesnelheid significant door het voorkomen van competitieve binding van het product door deze om te zetten naar de Boc-beschermde analogen. Het hoogste omzet getal tot dusver gerapporteerd voor de *intramoleculaire* C–H aminering van (4-azidobutyl)benzeen kon behaald worden met kobalt(II) tetrakis(mesityl)porfyryne [ $\text{Co}(\text{TMP})$ ] als katalysator. Bovendien, in tegenstelling tot alle hiervoor gerapporteerde systemen, is de gebruikte katalysator stabiel onder normale omstandigheden en verdraagt significante hoeveelheden water tijdens de reactie.

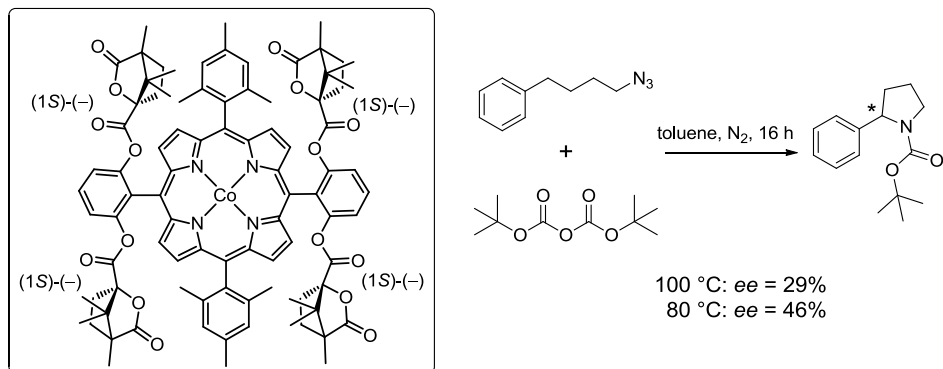
Informatie over het mechanisme van deze reactie was verkregen met het doel om de efficiency van de katalytische reactie te verbeteren. Ook de mogelijkheid om de reactie enantioselectief te doen is onderzocht. Kinetische bestudering van de reactie in combinatie met dichtheids functionaal theorie (DFT), zoals beschreven in **Hoofdstuk 6**, onthult een metaal-radicaal-type mechanisme met snelheidsbepalende activering van het azide om het cruciale kobalt(III)-nitreen radicaal intermediair te vormen (Schema 3). De daaropvolgende *intramoleculaire* waterstof atoom verplaatsing (HAT) vanuit een benzyliche C–H binding heeft een lage barrière. De HAT leidt tot de vorming van het nitreen-radicaal intermediair die, na een radicaal terugkaatsings reactie, het gewenste N-heterocyclisch product geeft.



**Schema 3: Mechanisme voor de directe C-H aminering vanuit alifatische azides.**

Kinetisch isotoop competitie experimenten (KIE) zijn in overeenstemming met een radicaal-type activering van de C–H binding (*intramoleculair* KIE = 7), die plaatsvindt na de snelheidsbepalende activering van het azide (*intermoleculaire* KIE = 1). Het gebruik van di-*tert*-butyl dicarbonaat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) verhoogt de reactiesnelheid door het voorkomen van competitieve binding van het product aan de katalysator. Onder deze condities laat de reactie eerste orde kinetiek in zowel de [katalysator] als het [azide substraat], en een nulde orde in  $[\text{Boc}_2\text{O}]$  zien. Het is belangrijk dat een bescheiden enantiomere overmaat (29-46% ee in het temperatuur bereik tussen 100-80 °C) bereikt is in de ringsluitings reactie van (4-azidobutyl)benzeen met een nieuwe chirale kobalt porfyriene (Figuur 5).





**Figuur 5: Chirale kobalt katalysator (links) gebruikt in de enantioselectieve C-H aminering (rechts).**

Dit bewijst voor de eerste keer dat het mogelijk is om enantioselectief radicaal-type ringsluitings reacties vanuit alifatische azides te verrichten met metallo-radicaal katalyse. Dit laat onomstotelijk zien dat de activering van de C–H binding en de vorming van de C–N binding plaatsvinden in de omgeving van het kobalt centrum. Vrije nitrenen spelen dus geen rol in deze reactie.

Door het opsluiten van metallo-porfyrines in supramoleculaire capsules kunnen verbeterde selectiviteit en omzet getallen verkregen worden in radicaal-type katalyse. Daarnaast is nieuwe reactiviteit van kobalt porfyrines onderzocht in de directe C–H aminering van alifatische azides. Het beschreven systeem heeft de grootste omzettings getallen die tot dusver gerapporteerd zijn. Ook het eerste voorbeeld van een enantioselectieve intramoleculaire C–H aminering van alifatische azides is in dit proefschrift beschreven.