

Samenvatting

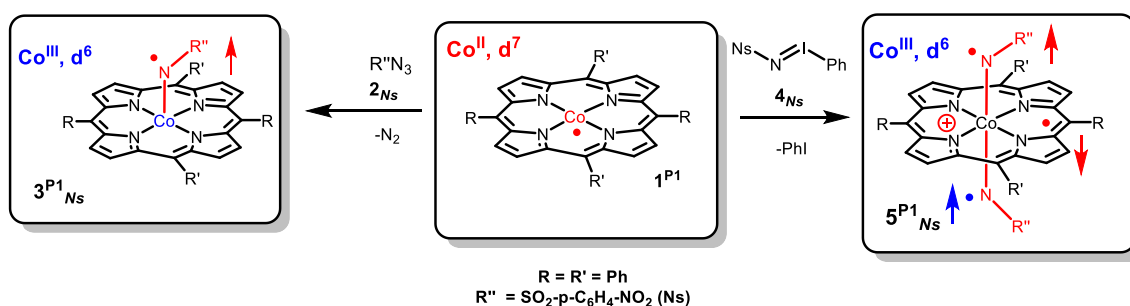
In dit proefschrift spelen nitreen- en carbeencomplexen van kobalt(II) porfyrienes een sleutelrol. Deze reactieve intermediären kunnen het best beschreven worden als kobalt(III)-nitreen- en kobalt(III)-carbeenradicalen en zijn betrokken in diverse katalytische reacties. Spin overdracht van het kobalt(II) metallo-radicaal naar het nitreen- of carbeen ligand leidt tot interessante reactiviteit in deze systemen, met name voor katalytische toepassingen. Dit proefschrift laat zien, op basis van reactiviteitsstudies en een grondige karakterisering van deze intermediären, dat radicalen worden getemd in de coördinatieschil van overgangsmetalen en dat hun reactiviteit getuned kan worden om uitdagende en nieuwe chemische transformaties mogelijk te maken.

In **HOOFDSTUK 1** wordt een overzicht gegeven van de metallo-radicaalchemie van kobalt en de bio-geïnspireerde instrumenten (strategien? Of methoden?) die gebruikt worden in ‘open-shell’ organometaalchemie om controle te krijgen over radicaalreacties in de coördinatieschil van overgangsmetalen. Van radicalen wordt vaak aangenomen dat ze *te reactief* zijn om *selectief* te kunnen reageren. Hoewel dit waarschijnlijk waar is voor *vrije radicalen*, is dit voor radicalen in de coördinatieschil van metaalcomplexen zeker niet het geval. Bijvoorbeeld, in het actieve centrum van het enzym ?GOase vinden selectieve één-elektron-reacties plaats rondom het centrale koperatoom. In het actieve centrum neemt niet alleen het koperatoom maar ook een aminozuurfragment rondom het metaalcentrum deel aan overall gecombineerde twee-elektron redoxreacties. Die vinden echter plaats in stapsgewijze één-elektron processen, waarbij een radicalair aminozuurfragment gevormd wordt. Dit ‘ligand radicaal’ is direct betrokken in een cooperatief C-H activeringsproces, waarbij in samenwerking met het koper(II) ion een alcohol selectief geoxideerd wordt tot een aldehyde. Scheikundigen zijn geïnspireerd geraakt door dit soort biochemische strategieën en proberen radicaalreacties te sturen met eenvoudige synthetische moleculaire katalysatoren door gebruik te maken van vergelijkbare instrumenten zoals die gebruikt worden in de natuur maar zonder de complexiteit van een enzym. Dit soort op de biologie geïnspireerde strategieën waren initieel gedreven door wetenschappelijke nieuwsgierigheid, maar in het licht van duurzaamheidsproblematiek en materiaalschaarste is dit een dringende behoefte geworden. Er is een overvloed aan eerste-rij overgangsmetalen en de prijzen van deze metalen zijn relatief laag, in tegenstelling tot de hoge prijs van schaarse edelmetalen. Met dit in het achterhoofd is het wenselijk om nieuwe katalysatoren te ontwikkelen voor commercieel relevante chemische processen op basis van eerste-rij overgangsmetalen. Dergelijke metalen vertonen vaak één-elektron reactiviteit en nemen dus gemakkelijk deel in radicaalreacties, net zoals in de natuur. Daarom is het belangrijk om radicaalreacties in de coördinatieschil van overgangsmetalen beter te begrijpen en de controlemechanismen toe te passen in nieuwe duurzame benaderingen. Gecontroleerde radicaalreacties in de coördinatieschil van eerste-rij overgangsmetaalkatalysatoren maken tevens de weg vrij om nieuwe chemische transformaties te ontwikkelen die moeilijk of zelfs onmogelijk uit te voeren zijn via traditionele methodes.

Metaalcomplexen met een ongepaard elektron in hun d-orbitalen (metallo-radicalen hebben precies één ongepaard electron in de d-schil) kunnen gemakkelijk deelnemen aan één-elektron reacties. Een mogelijke strategie om hiervan te profiteren is door gebruik te maken van redox-actieve (‘noninnocent’) substraten. Elektrofiële substraten zoals elektron-arme carbenen en nitreenen zijn hiervoor zeer geschikt. Kobalt(II) porfyriene katalysatoren zijn bijzonder succesvol in het genereren

van zogenoemde carbeen- of nitreenradicalen. De toepassing van kobalt(II) porfyrynes in carbeen en nitreen-gebaseerde additie- en insertiereacties gaan de klassieke carbeen- en nitreenreactiviteit voorbij (cyclopropanaties en aziridinaties). Van carbeenoverdrachtsreacties gekatalyseerd door **[Co^{II}(Por)]** zijn de mechanismen en intermediaren in detail bestudeerd, maar er bestond voorafgaand aan het onderzoek beschreven in dit proefschrift nog maar weinig experimenteel bewijs ter ondersteuning van vergelijkbare, op DFT berekeningen gebaseerde radicaalmechanismen voor nitreenoverdrachtsreacties gekatalyseerd door **[Co^{II}(Por)]**. Van deze systemen is een gedetailleerde karakterisering en meer begrip nodig om de synthetische toepassingen van deze systemen te verrijken en optimaliseren.

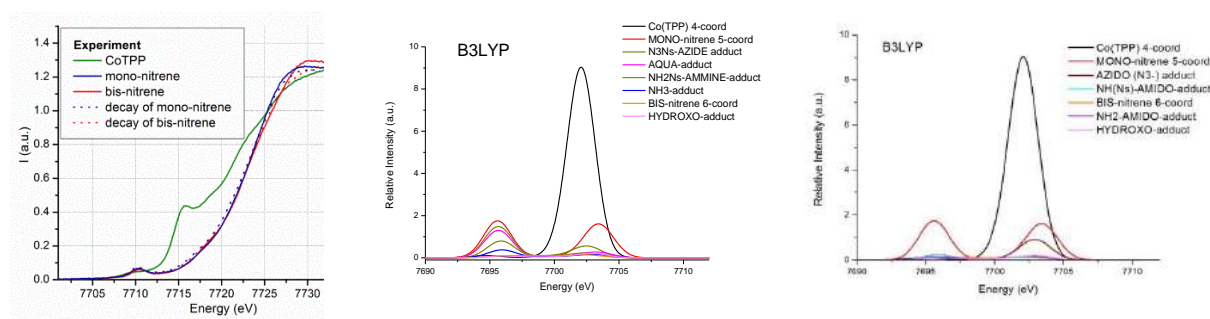
In **HOOFDSTUK 2** wordt de grondige karakterisering van porfyryne kobalt(III) nitreenradicaal verbindingen beschreven. Hiervoor is gebruik gemaakt van diverse spectroscopische en spectrometrische technieken. Co^{III}-nitreen radicaalverbindingen zijn eerder gepostuleerd als belangrijke reactieve intermediaren, die een sleutelrol spelen in nitreenoverdrachtsreacties gekatalyseerd door kobalt(II) porfyrynes. Om deze verbindingen volledig te karakteriseren zijn verschillende combinaties gebruikt van kobalt(II) porfyryne complexen en nitreen-precursors. De aldus gevormde nitreenradicaalverbindingen zijn bestudeerd met EPR, UV-Vis, IR, VCD, UHR-ESI-MS en XANES/XAFS metingen. De reacties van kobalt(II) porfyrynes **1^{P1}** (**P1** = *meso*-tetraphenylporfyryne (TPP)) en **1^{P2}** (**P2** = 3,5-Di^tBu-ChenPhyrin) met organische aziden **2_{Ns}** (NsN₃), **2_{Ts}** (TsN₃) en **2_{troc}** (trocN₃) heeft geleid tot de vorming van de *mono*-nitreen verbinding **3^{P1}_{Ns}**, **3^{P2}_{Ts}** en **3^{P2}_{troc}** (Figuur 1). Deze verbindingen kunnen het best beschreven worden als [Co^{III}(por)(NR''^{•-})] 'nitreenradicalen' (imidyl radicalen) en zijn het gevolg van de overdracht van één elektron van het kobalt(II) porfyryne naar de 'nitreen' groep tijdens de activering van het azide substraat aan kobalt (Ns: R'' = -SO₂-p-C₆H₅NO₂; Ts: R'' = -SO₂C₆H₆; troc: R'' = -C(O)OCH₂CCl₃). Opmerkelijk is dat de reactie van **1^{P1}** met *N*-nosyl iminoiodaan (PhI=NNs) **4_{Ns}** leidt tot de vorming van een *bis*-nitreen verbinding **5^{P1}_{Ns}** (Figuur 1). Deze verbinding kan het best worden beschreven als een drievoudig radicaal complex [(por^{•-})Co^{III}(NR''^{•-})₂], met drie ligand-gecentreerde ongepaarde elektronen: twee nitreen radicalen (NR''^{•-}) en één geoxideerd porfyryne radicaal (por^{•-}). De vorming van het tweede nitreenradicaal is alleen mogelijk door een intramoleculaire overdracht van een ongepaard elektron naar het tweede 'nitreen' ligand. Dit elektron komt echter niet zoals tijdens de vorming van het eerste nitreenradicaal van cobalt, maar ditmaal uit de porfyryne ring in plaats van het metaalcentrum. Interessant genoeg worden deze bis-nitreenradicaalverbindingen alleen waargenomen wanneer *N*-nosyl iminoiodaan **4_{Ns}** met **1^{P1}** reageert.



Figuur 1. Links: De *mono*-nitreenverbinding van het type **3^{P1}_{Ns}** die verkregen wordt door de reactie van **1^{P1}** met het organische azide **2_{Ns}**. Rechts: De zesvoudig gecoördineerde *bis*-nitreen verbinding **5^{P1}_{Ns}** die verkregen wordt door de reactie van **1^{P1}** met *N*-nosyl-iminoiodaan **4_{Ns}**.

Volgens EPR en ESI-MS spectroscopische studies resulteert de reactie van het sterisch gehinderde cobalt(II) porfyriecomplex 1^{P2} met 4_{Ns} voornamelijk in de vorming van mono-nitreen verbinding 3^{P2}_{Ns} . Verder is aangetoond dat mono-nitreen verbinding 3^{P1}_{Ns} wordt omgezet in bis-nitreen verbinding 5^{P1}_{Ns} wanneer het reageert met 4_{Ns} . Oplossingen die 3^{P1}_{Ns} en 5^{P1}_{Ns} verbindingen bevatten zijn actief in de katalytische aziridinerig van styreen. Dit is in overeenstemming met hun gepostuleerde sleutelrol in nitreenoverdrachtsreacties gekatalyseerd door kobalt (II) porfyriecomplexen.

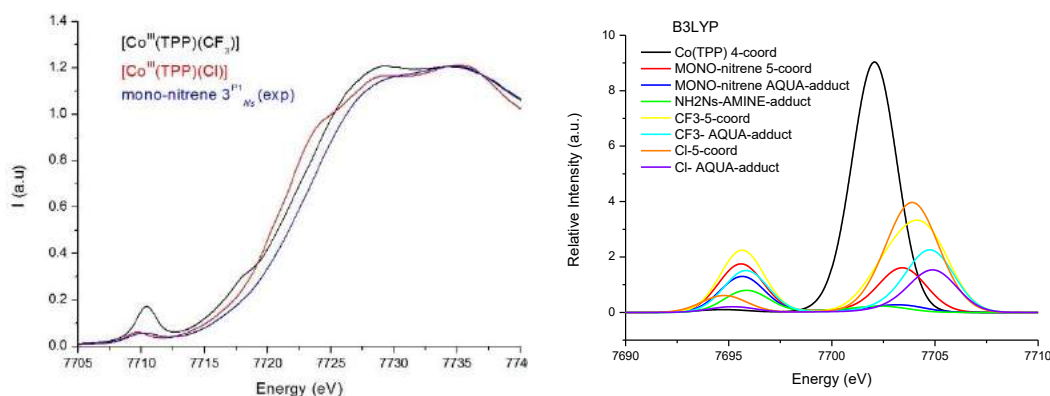
In **HOOFDSTUK 3** worden inspanningen beschreven om de geometrie en de spectroscopische oxidatietoestand van de nitreen-radicaal verbindingen vast te stellen met behulp van X-ray Absorptie Spectroscopie (XAS). Alle spectroscopische technieken die tot dusver gebruikt zijn in hoofdstuk 2 hebben geholpen om de elektronische structuur van deze intermediären tot in detail te bestuderen, maar hebben weinig informatie verschaft over de coordinatiegeometrie van deze verbindingen. Ook was er nog geen direct spectroscopisch bewijs voor de gepostuleerde kobalt(III) oxidatietoestand van het centrale metaalion. Studies met behulp van X-ray Absorptie Spectroscopie (XAS) kunnen worden gebruikt om deze informatie te verkrijgen. De studies in dit hoofdstuk zijn ook gebruikt om de vraag te beantwoorden of het mono-nitreen complex 3^{P1}_{Ns} wel of niet een extra **Y** ligand bevat, en zo ja wat dan de aard is van dit ligand. Om deze vragen te kunnen beantwoorden zijn de nitreenradicaal intermediären zoals beschreven in hoofdstuk 2 onderzocht met behulp van XAS. Uit gedetailleerde analyse van de XAS spectra kan geconcludeerd worden dat zowel de mono- als de bis-nitreen verbindingen een kobalt(III) centrum bevatten. Interessant genoeg laten de XAS metingen ook zien dat beide verbindingen zsvoudig gecoördineerd zijn, wat betekent dat er inderdaad een zesde **Y** ligand aanwezig moet zijn in het geval van mono-nitreen 3^{P1}_{Ns} . Dit was tot dan toe helemaal niet duidelijk geworden op basis van de metingen zoals beschreven in hoofdstuk 2. Om meer duidelijkheid te krijgen over de aard van het ligand **Y** zijn ondersteunende TD-DFT berekeningen van de K-edge XAS spectra uitgevoerd om een redelijke fit te verkrijgen van de berekende relatieve intensiteit van de rising edge in vergelijking met de experimenteel verkregen XANES spectra (Figuur 2). Daarbij zijn diverse mogelijk neutrale en anionische liganden **Y** onderzocht. De berekende XANES spectra van complexen met een anionische ligand **Y** gaven op het eerste oog de beste overeenkomst met de experimentele spectra van de mono-nitreen verbindingen. In dit stadium van het onderzoek leek het dus logisch te concluderen dat het gedetecteerde ligand **Y** wellicht anionisch zou kunnen zijn.



Figuur 2. (links) K-pre edge XAS data van 1^{P1} ($[Co^{II}(TPP)]$, groen), 3^{P1}_{Ns} (mono-nitreen, blauw) en 5^{P1}_{Ns} (bis-nitreen, rood). (midden) TD-DFT berekende (Orca) K-edge XAS data waar vijfvoudig gecoördineerd mono-nitreen 3^{P1}_{Ns} en zsvoudig gecoördineerd bis-nitreen 5^{P1}_{Ns} wordt vergeleken met verschillende zsvoudig gecoördineerde adducten van mono-nitreen 3^{P1}_{Ns} gebaseerd op mogelijke

neutrale liganden N_3 , H_2O , $NsNH_2$, en NH_3 . (rechts) TD-DFT berekende (Orca) K-edge XAS data waarbij vijfvoudig gecoördineerd mono-nitreen 3^{P1}_{Ns} en zesvoudig gecoördineerd bis-nitreen 5^{P1}_{Ns} worden vergeleken met verschillende zesvoudig gecoördineerde adducten van mono-nitreen 3^{P1}_{Ns} gebaseerd op mogelijke anionische liganden N_3^- , OH^- , $Ns(NH)^-$, and NH_2^- .

Echter, dit zou betekenen dat de gevormde mono-nitreenverbindingen zouten zijn, gebaseerd op negatief geladen mono-nitreen cobalt(III) complexen. Zoutvorming in een oplosmiddel als benzeen of toluen lijkt niet logisch, en daarom is besloten om XAS metingen uit te voeren aan twee goed gedefiniëerde vijfvoudig gecoördineerde porfyriene complexen met een kobalt(III) metaalcentrum. Dit zijn de complexen $[Co^{III}(TPP)(Cl)]$ en $[Co^{III}(TPP)(CF_3)]$, waarvan eerste de coördinatiegeometrie werd bevestigd met X-ray diffractiemetingen. Opmerkelijk genoeg laten de XAS data van deze onomstotelijk vijfvoudig-gecoördineerde complexen vergelijkbare intensiteiten van de rising edge in het XANES gebied zien als de mono-nitreen verbindingen. TD-DFT berekeningen die zijn uitgevoerd en zorgvuldig geanalyseerd ondersteunen dit (Figuur 3).

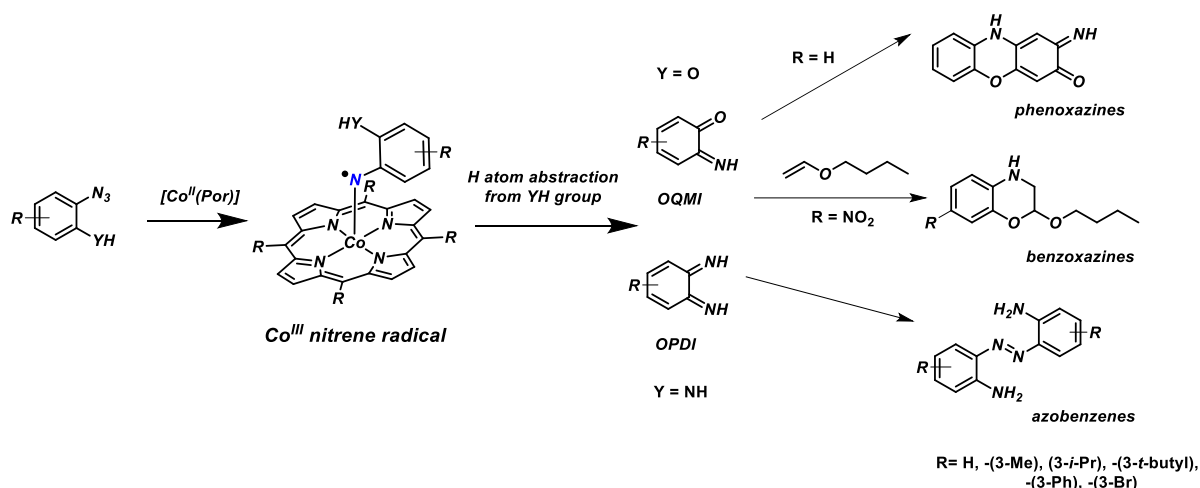


Figuur 3. (links) Experimentele XANES spectra van vijfvoudig gecoördineerd $[Co^{III}(TPP)(Cl)]$ en $[Co^{III}(TPP)(CF_3)]$ complexen vergeleken met de experimentele spectra van mono-nitreen verbinding 3^{P1}_{Ns} . (rechts) TD-DFT berekende (Orca) K-edge XANES data waar de vijfvoudig gecoördineerde mono-nitreen verbinding 3^{P1}_{Ns} $[Co^{III}(TPP)(Cl)]$ en $[Co^{III}(TPP)(CF_3)]$ worden vergeleken, inclusief enkele zesvoudig gecoördineerde verbindingen met neutrale liganden als zesde ligand.

Uit de combinatie van experimentele en theoretische XAS data van de Co^{III} -nitreen radicaal intermediairen (3^{P1}_{Ns} en 5^{P1}_{Ns}) en de kobalt(III) complexen $[Co^{III}(TPP)(Cl)]$ en $[Co^{III}(TPP)(CF_3)]$ kan geconcludeerd worden dat de relatieve intensiteit van de XANES kenmerken niet altijd eenvoudig kan worden gecorreleerd aan de coördinatiegetallen rondom het metaalcentrum. Het gebruik van XANES als diagnostisch hulpmiddel om op een betrouwbare manier vijf- en zesvoudig gecoördineerde $[Co^{III}(Por)]$ verbindingen van elkaar te onderscheiden wordt gecompliceerd door een aantal factoren. De pre-edge intensiteiten worden voor veel $[Co^{III}(Por)]$ verbindingen beïnvloed door π -donatie en hogere energie overgangen (in alle gevallen) tussen 7713-7720 eV zijn niet uitsluitend $1s$ naar $4p + LMCT$ shakedown overgangen, maar voornamelijk $1s$ naar porfyriene π^* overgangen. Ook kunnen deze overgangen verborgen zijn onder de rising edge. De afwezigheid van een shakedown overgang en de zwakke pre-edge intensiteit (experimenteel bepaald en berekend met DFT) voor de mono-nitreen verbindingen, liet ons in eerste instantie denken dat een anionische donor bindt aan de zesde coördinatie plaats van 3^{P1}_{Ns} , maar op basis van de additionele metingen

aan $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{Cl})]$ en $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$ kunnen we nu veilig concluderen dat dit waarschijnlijk niet het geval is. De data wijzen wel op de aanwezigheid van een zesde ligand gebonden aan de mononitreen verbindingen, maar dit is hoogstwaarschijnlijk een neutrale amine donor (afgeleid van het azide) in plaats van een anionisch (amido) ligand. De aanwezigheid van zo'n zesde ligand is in overeenstemming met de experimentele waarnemingen dat het gebruik van additieven geen significant effect heeft op de nitreenovergangs reacties uitgevoerd in apolaire oplosmiddelen en gekatalyseerd door kobalt(II) porfyriene complexen.

In **HOOFDSTUK 4** worden inspanningen beschreven om nitreen-radicaal intermediären te laten reageren met alkynen. Bij deze pogingen kwamen onverwachte reacties aan het licht, waarbij een waterstofatoom wordt overgedragen van een amine- of hydroxy-groep naar het nitreenradicaal, en waarbij totaal andere reactieve intermediären gevormd worden. Dit onderzoek is gestart als poging om de scope van nitreenradicalen in organische synthese te vergroten. Vergeleken met de uitgebreide reactiviteit van carbeenradicalen is de scope van porfyriene-kobalt(III)-nitreenradicalen tot dusver beperkt gebleven tot intramoleculaire C-H insertie en aziridineringsreacties. Om de scope van deze deeltjes te verbreden zijn pogingen ondernomen om organische aziden te gebruiken in combinatie met andere reagentia, zoals alkynen, om zo nieuwe ringsluitingsreacties tot *N*-heterocyclische verbindingen te ontwikkelen. Echter, bij pogingen om ortho-gesubstitueerde fenylaziden (OH/NH₂ substitutie) te gebruiken in dergelijke $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Por})]$ -gekatalyseerde ringsluitingsreacties met fenylacetyleen werd waargenomen dat het waterstofatoom van de ortho-substituent erg gemakkelijk wordt overgedragen aan het nitreenradicaal. Dit leidt tot de vorming van onverwachte reactieve intermediären zoals o-quinone monoimines (**OQMI**; voor OH) en o-fenylleendiimines (**OPDI**; voor NH₂). Deze reactieve verbindingen ondergaan snelle volgreacties, waardoor een directe (radicaal-type) koppelingsreactie van het nitreenradicaal met een C=C of C≡C binding van een ander substraat effectief wordt voorkomen en de gewenste *N*-heterocyclische ringverbindingen niet worden gevormd. In plaats daarvan dimeriseren de o-quinone monoimines (Y = OH) eenvoudig onder zuurstofvrije condities, om zo fenoxinonen te vormen (Figuur 4). In de aanwezigheid van 1-butoxyethaan kan o-quinone monoimine echter wel gevangen worden in een 'reversed electron-demanding Diels Alder' (IEDDA) reactie, waarbij benzoxazines worden gevormd (Figuur 4). De vorming van orthofenyleendiimine (OPDI) vanuit *ortho*-NH₂-fenylazide is ook geassocieerd met de overdracht van een waterstofatoom, in dit geval van de NH₂ substituent naar het kobalt(III)-nitreenradicaal. Dit resulteert opmerkelijk genoeg in de vorming van azobenzenen als product (Figuur 4). Pogingen om ortho-gesubstitueerde azides te laten reageren met andere reactiepartners door de reactiecondities aan te passen waren niet succesvol. In alle gevallen werden azobenzenen gevormd. DFT-berekeningen zijn in overeenstemming met deze experimenten; HAT (hydrogen atom transfer) van de ortho-YH substituenten (Y = O of NH) naar de nitreengroep heeft in beide gevallen een (erg) lage energie barrière.

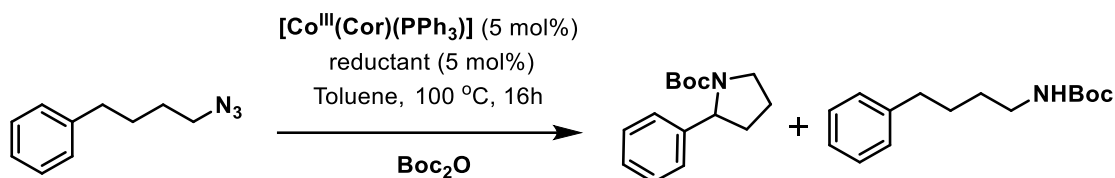


Figuur 4. De geobserveerde transformaties in reacties van *o*-gesubstitueerde (OH of NH₂) fenylazides met [Co^{II}(Por)] katalysatoren.

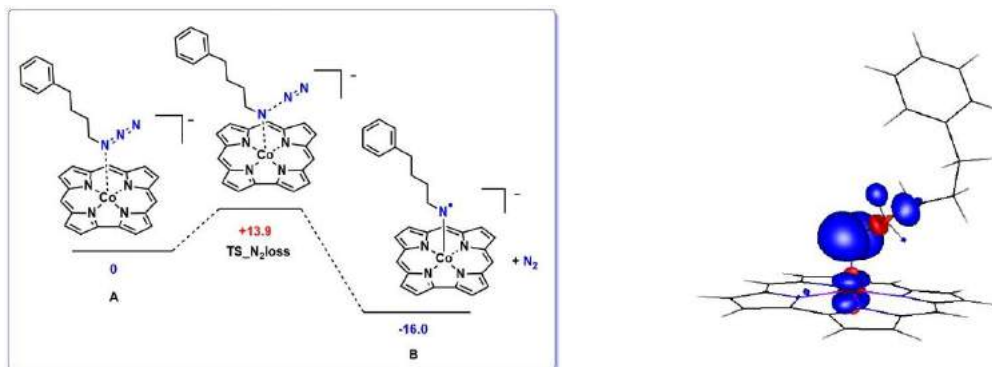
De omzetting van *o*-NH₂-fenyl azides verloopt via? een uniek reactiepad, waarbij interessante gesubstitueerde *o*-amino-azobenzenen gevormd worden direct vanuit azides gekatalyseerd door kobalt(II) porfyrynes. Het is een uniek éénstapsproces om op een milde manier azobenzenen te synthetiseren uit azides, die op hun beurt weer in één stap gemaakt kunnen worden uit commercieel verkrijgbare amines. Het reactieprotocol is vrij tolerant ten opzichte van verschillende functionele groepen. De gesynthetiseerde azobenzenen zijn bathochromisch verschoven in het UV-vis spectrum ten opzichte van de ongesubstitueerde azobenzenen. De kristalstructuur van één van deze verbindingen is indicatief voor een waterstofbrug tussen de azo-groep en de *ortho*-amine substituenten. Dit heeft waarschijnlijk consequenties voor de snelheid en evenwichtsligging van de fotochemische *trans-cis* isomerisatie van deze verbindingen. Dit aspect lijkt interessant voor vervolgonderzoek, maar valt buiten het onderzoek beschreven in dit proefschrift. In vervolgstudies kan de amine groep in deze verbindingen ook gebruikt worden om azobenzenen verder te functionaliseren.

In **HOOFDSTUK 5** worden inspanningen wederom niet mijn keuze maar persoonlijk beschreven om een ander ligand systeem te gebruiken in een nitreen-overdrachtsreactie, namelijk corrolen in plaats van porfyrynes. Het is bekend dat voor nitreen-overdrachtsreacties die gekatalyseerd worden door [Co^{II}(Por)] vanuit azides, de activering van het azide door de katalysator de snelheidsbepalende stap is. In deze stap wordt het kobalt centrum geoxideerd van kobalt(II) naar kobalt(III). Het lijkt daarom aannemelijk te veronderstellen dat kobalt(II) complexen met een elektronrijker ligand, maar waarbij de planaire geometrie van het complex behouden blijft, bevorderlijk zou kunnen zijn om de energiebarrière van de snelheidsbepalende stap te verlagen. Corrolen zijn porfyryne-achtige liganden met een kleinere pocket en hebben over het algemeen een hogere elektrondichtheid. Om deze reden hebben we drie corrole-complexen van kobalt gesynthetiseerd ([Co^{III}(Cor)(PPh₃))] met elektronisch verschillende substituenten. De intramoleculaire ringsluitings C-H amineringsreactie van (4-azidobutyl)benzeen (in de aanwezigheid van Boc₂O) om een verzadigde *N*-heterocyclisch tert-butyl-2-fenylpyrrolidine-1-carboxylaat (Schema 1) te maken, diende hiervoor als maatstaf. Van deze reactie is bekend dat hoge opbrengsten kunnen worden behaald wanneer [Co^{II}(Por)] katalysatoren (met name [Co^{II}(TMP)]) worden gebruikt maar dat hiervoor een lange reactietijd van ongeveer 16

uur nodig is. De gesynthetiseerde $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})(\text{PPh}_3)]$ complexen die onderzocht zijn in deze studie konden chemisch worden gereduceerd om zo de mono-anionische $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Cor})]^-$ complexen te genereren die katalytisch actief zijn in dezelfde ringsluitings C-H amineringreactie. Deze gereduceerde verbindingen zijn gekarakteriseerd doormiddel van CV, EPR en UV-vis spectro-elektrochemie. Alle gesynthetiseerde $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})(\text{PPh}_3)]$ complexen lieten nadat ze gereduceerd waren zien dat ze niet alleen actief waren in de ringsluiting C-H amineringreactie van (4-azidobutyl)benzeen, maar ook dat ze veel sneller zijn (meer dan 2.5 keer) dan de gerapporteerde $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TMP})]$ katalysator voor dezelfde reactie. Hiervoor hebben we ook computationele studies uitgevoerd om te bevestigen dat de verbeterde snelheden het gevolg zijn van lagere barrières voor de snelheidsbepalende azide activeringsstap (Figuur 5). DFT berekeningen laten inderdaad een veel lagere overgangstoestand barrière zien voor de mono-anionische $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Cor})]^-$ complexen dan voor de neutrale $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ complexen. Ondanks dat de elektronische beginstructuur van de katalysator verschillend is, worden de geproduceerde nitreenverbindingen het best beschreven als nitreenradicaal intermediären, met het meeste van hun spin dichtheid gelokaliseerd op het stikstof atoom van het nitreen, vergelijkbaar met de nitreenradicaal intermediären gerapporteerd voor de neutrale $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ systemen.



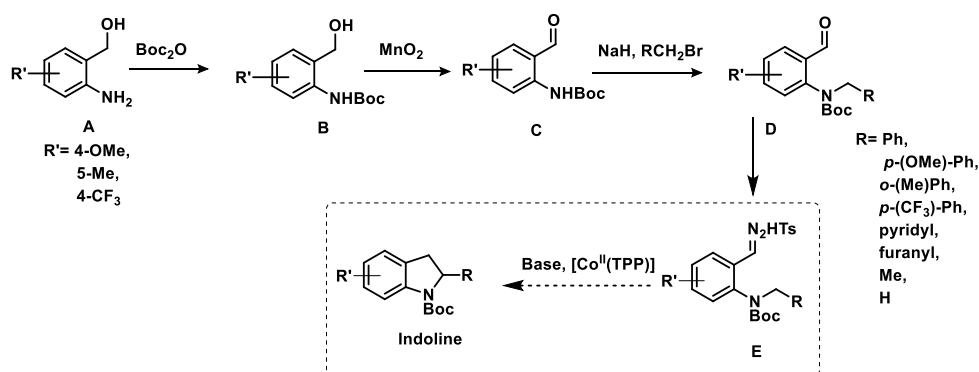
Schema 1. De toepassing van $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})(\text{PPh}_3)]$ pre-katalysatoren in de ringsluitings amineringreactie van (4-azidobutyl)benzeen.



Figuur 5. (links) DFT-D3 berekende (Turbomole BP86, def2-TZVP) vrije energieën ($\Delta G_{298\text{K}}^\circ$ in kcal mol⁻¹) voor de essentiële stap van de azide activering door het $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Cor})]^-$ complex. (rechts) Spindichtheidsplot van het gevormde nitreenradicaal intermediair **B** waaruit blijkt dat het grootste deel van de spindichtheid zich op het stikstof atoom van het nitreenligand bevindt.

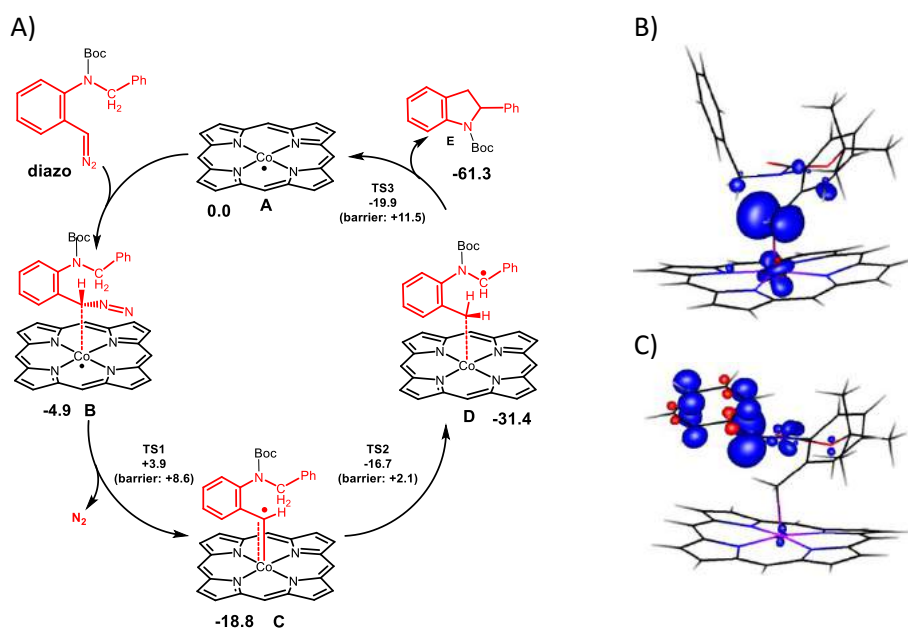
In **HOOFDSTUK 6** wordt een nieuwe route beschreven die ontwikkeld is voor de synthese van een aantal gesubstitueerde indolines. Dit zijn substructuren van een variëteit aan natuurlijke producten en farmaceutisch relevante verbindingen (Schema 2). De route verloopt efficiënt via een reactiepad

dat gekatalyseerd wordt door $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ via activering van een *in-situ* gevormde diazoverbinding. In deze reactie is de 1,5-HAT reactie de essentiële stap, terwijl zo'n reactie normaal gesproken vaak beschouwd wordt als een ongewenst reactiepad in andere organische reacties die verlopen via vrije-radicalen (Schema 2). In deze reactie is het juist een gewenste stap, die de katalytische synthese van indolines mogelijk maakt.



Schema 2. Algemene strategie voor de synthese van diazo-precursors die gebruikt worden in de $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{THPP})]$ gekatalyseerde ringsluitingsreactie voor de vorming van indolines.

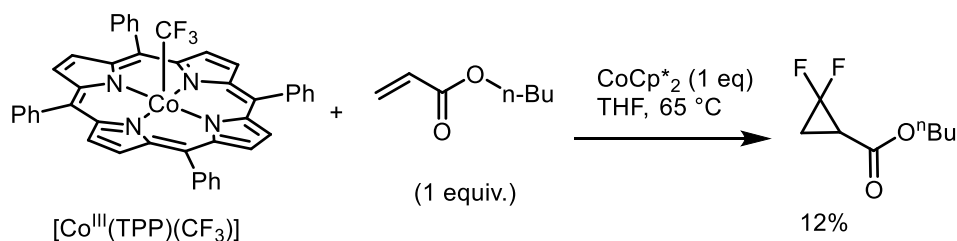
Dit zijn de eerste voorbeelden van metallo-radicaal gekatalyseerde vorming van *N*-heterocyclische verbindingen die verlopen via een radicaal-type C-H-activering gevolgd door een 'radical rebound' stap en waarbij kobalt(III)-carbeen radicalen een cruciale rol spelen. DFT-berekeningen laten zien dat de reactiestappen ongebruikelijk lage barrières hebben en dat de spindichtheid in de intermediären **C** en **D** voornamelijk op hun organische fragmenten is gedelokaliseerd (Figuur 6). De metallo-radicaal-gekatalyseerde indoline synthese is een voorbeeld van een (intramoleculaire) carbeen insertie reactie in een benzyliche C-H binding die verloopt via een gecontroleerd radicaal mechanisme. De hoge mate van controle over de radicaal-type intermediären is mogelijk omdat de Co^{III} -carbeen-radicaal intermediären dichtbij het metaalcentrum gevormd worden.



Figuur 6. (A) DFT-D3 berekende (Turbomole BP86, def2-TZVP) vrije energiën (ΔG_{298K}° in kcal mol⁻¹) voor het voorgestelde reactiepad. De energieën van alle intermediairen zijn gerapporteerd ten opzichte van verbinding **A** als referentiepunt (barrières voor de overgangstoestanden zijn gerapporteerd tussen haakjes). (B) Spindichtheidsplot van intermediair **C** die een maximale spindichtheid laat zien op het koolstof atoom van het carbeen. (C) Spindichtheidsplot van intermediair **D** na de 1,5-HAT stap die een maximale spindichtheid laat zien op het benzylicke koolstof met enige delocalisatie over de aangrenzende fenylring.

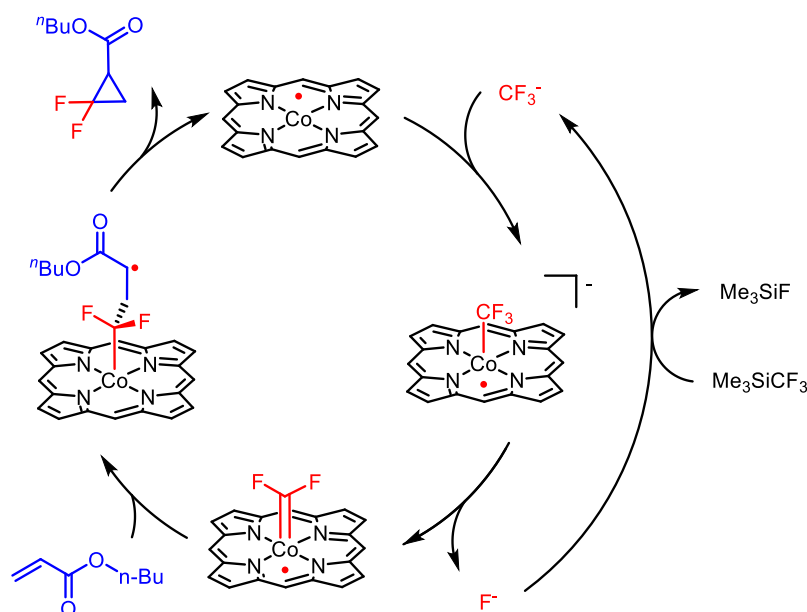
In **HOOFDSTUK 7** worden inspanningenstill studies dan? beschreven om CF₂-carbeenoverdrachtsreacties met kobalt(II) porfyriene katalysatoren mogelijk te maken. Hoewel de overdracht van carbenen vanuit diazoverbindingen via een metaalcomplex uitgebreid onderzocht is, blijft de overdracht van difluorocarbeen (CF₂) via een metaalcomplex een grote uitdaging. De speciale elektronische eigenschappen van het CF₂ carbeen zorgt er namelijk voor dat de metaal-CF₂ binding meestal te sterk is voor carbeenoverdracht naar (andere) substraten. Echter, kobalt(III)-carbeenradicalen (zoals die beschreven in hoofdstuk 6) hebben een totaal andere elektronische structuur, orbitaal eigenschappen en reactiviteit dan traditionele (Fischer-type) carbeencomplexen. Ook zijn de Co–C bindingen intrinsiek veel zwakker omdat het ongepaarde electron zich in een Co–C antibonding π -binding bevindt. Met die inzichten in het achterhoofd is in dit project geprobeerd om effectief gebruik te maken van verzwakte Co–CF₂ bindingen van vergelijkbare reactieve CF₂-gebaseerde cobalt-carbeen intermediairen om CF₂-overdracht van kobalt naar organische substraten mogelijk te maken. Om dit concept te evalueren is eerst onderzocht of een difluorocarbeen kobalt(II) complex gevormd kan worden door een één-elektron-reductie van een nieuw trifluoromethyl kobalt(III) complex [Co^{III}(TPP)(CF₃)]. Gebaseerd op voorbeelden uit de literatuur werd verwacht dat het vrijmaken van F⁻ uit het resulterende anionische [Co^{III}(TPP)(CF₃)]⁻ complex zou kunnen leiden tot de vorming van een [Co(TPP)(CF₂)] CF₂-carbeencomplex, vanaf waarvan mogelijk een CF₂-carbeen overgedragen kan worden naar een acrylaat substraat onder milde reactiecondities. Dit bleek

inderdaad mogelijk. Stoichiometrische CF_2 -overdracht van $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$ naar *n*-butylacrylaat bleek succesvol in aanwezigheid van een geschikte reductor (Schema 3). Deze reactie had echter wel een vrij lage opbrengst. Een katalytische versie van dezelfde transformatie, gebruik makend van een wat stabielere $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP}_{\text{F20}})]$ complex, gaf een maximaal turnovergetal (TON) van 8 naar het gewenste gem-difluorocyclopropaan product.



Schema 3. Reactie van $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$ met *n*-butylacrylaat tijdens een één-elektron reductie.

De DFT (BP86, def2-TZVP) berekende NBO spinpopulaties van $[\text{Co}(\text{por})(\text{CF}_2)]$ (versimpeld model van de experimentele porfyriene complexen zonder meso-substituenten) zijn 65% voor kobalt en slechts 23% voor het koolstof atoom van het carbeen. Dit is in overeenstemming met de resultaten die gerapporteerd zijn door Woodcock en collega's, en suggereert dat deze CF_2 -complexen (in tegenstelling tot de carbeenradicaal complexen zoals beschreven in hoofdstuk 6) slechts een beperkt 'carbeenradicaal karakter' hebben. Ondanks het dominante metalloradicaalkarakter verloopt de berekende carbeenoverdracht van $[\text{Co}(\text{por})(\text{CF}_2)]$ naar methylacrylaat volgens een stapsgewijs radicaalproces, net zoals voor andere kobalt(II)-porfyriene-gekatalyseerde carbeen- en nitreenoverdrachtsreacties (zie Figuur 7). De lage maximale TON van 8 voor dit systeem suggereert dat toekomstig onderzoek zich zou moeten richten op de ontwikkeling van stabielere katalysatoren, die minder snel ontleden in de aanwezigheid van de reactieve (vrije) CF_2 en CF_3^- deeltjes gevormd onder de experimentele reactiecondities waarbij Me_3SiCF_3 gebruikt wordt als bron voor CF_2 -carbenen.



Figuur 7. Het voorgestelde mechanisme (gebaseerd op DFT-berekeningen) voor difluorocyclopropaanering van methylacrylaat door een kobalt(II) porfyrieno complex.

De gecombineerde resultaten beschreven in dit proefschrift laten zien dat enzym-achtige gecontroleerde radicaal-type reacties mogelijk zijn met syntetische metallo-radicaal complexen van kobalt(II). Dit geeft toegang tot interessante, nieuwe synthetische routes naar bruikbare organische producten. De vorming van nitreen-radicaal en carbeen-radicaal verbindingen tijdens de activering van nitreen en carbeen precursors door deze katalysatoren leidt tot fascinerende volgreactiviteit waarbij gecontroleerde radicaal-type reactiestappen een cruciale rol spelen. Deze reacties worden mogelijk gemaakt door de intrinsieke één-elektron reactiviteit van kobalt. De reactiviteit kan gestuurd worden door het veranderen van de liganden, en de reacties leiden tot interessante producten zoals phenoxazines, benzoxazines, azobenzenen, indolines en difluorocyclopropanen. Additioneel onderzoek naar kobalt(II)-metalloradicaal katalyse zal in vervolgstudies waarschijnlijk nog veel meer gecontroleerde radicaal-type reactiviteit onthullen, waarbij hopelijk opwindende, nieuwe en bruikbare katalytische ringsluitsreacties ontwikkeld kunnen worden die via ongebruikelijke (bio-geïnspireerde) één-elektron-reactiepaden verlopen. Dit is niet alleen potentieel interessant voor synthetische toepassingen, maar stimuleert ook fundamenteel (mechanistisch) onderzoek naar nieuwe reactiepaden in moleculaire katalyse. Ook bemoedigt het nieuw onderzoek naar de ontwikkeling van kortere (katalytische) reactiepaden in organische synthese aan.