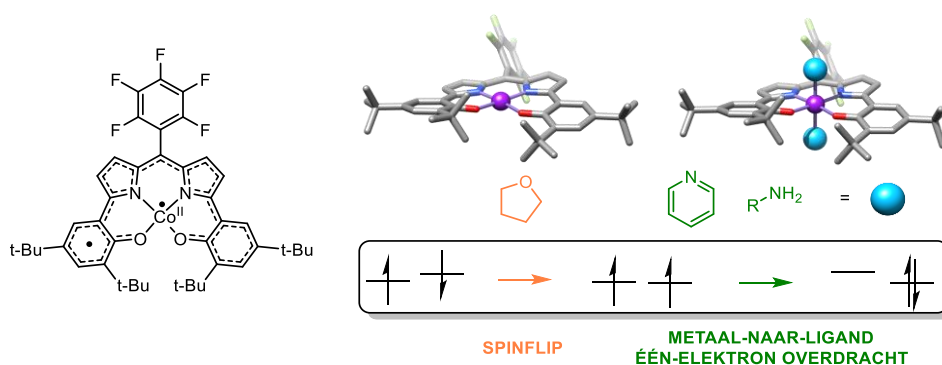


Samenvatting

Homogene katalyse met behulp van overgangsmetalen heeft de ontwikkeling van selectieve chemische transformaties enorm bespoedigd. Traditionele strategieën om de activiteit, selectiviteit en stabiliteit van de katalysator te controleren berusten vooral op de weloverwogen keuze voor een specifiek tweede of derde rij overgangsmetaal met een specifiek (*spectator* of redox-onschuldig) ligand. Daarnaast is het op de Natuur geïnspireerde gebruik van eerste rij overgangsmetalen en redox-actieve liganden om radicaal (één-elektron) reactiviteit te controleren ontwikkeld in de laatste decennia. Bovendien zijn atoom- of groep-overdrachtsreacties alomtegenwoordig in de Natuur en, vanuit synthetisch oogpunt, een aantrekkelijke route voor de directe functionalisatie van (ongeactiveerde) substraten waardoor nieuwe routes ontstaan voor de productie van gewenste eindproducten. Van deze groep-overdrachtsreacties is nitreen-overdracht vooral interessant omdat hierdoor direct een *N*-groep geïnstalleerd kan worden. Deze groepen zijn aanwezig in een grote verscheidenheid aan bijvoorbeeld biologisch actieve stoffen en polymeren. Vooral nitreen-overdrachtsreacties die plaatsvinden via radicaal-type mechanismen bieden de mogelijkheid om de (vaak) laag-energetische één-electron reacties als voordeel te gebruiken. Het is echter een uitdaging om de radicalen te controleren en zo de reacties op een selectieve wijze te laten plaatsvinden. In **Hoofdstuk 1** wordt een introductie gegeven in homogene katalyse en de mogelijkheden om radicaal-type reactiviteit te controleren, met een focus op het gebruik van redox-actieve liganden en de daaruit voortkomende implicaties voor, en vooruitgang in, nitreen-radicaal formatie en nitreen-overdrachtsreacties.

Allereerst hebben we onderzocht wat het effect is van een redox-actief ligand op de spin toestand van een metaal complex. In **Hoofdstuk 2** beschrijven we de synthese van een nieuwe variant op het redox-actieve DPP²⁻ ligand (DPP = dipyrin-bis- (*o,p*-di-*tert*-butylphenolato)) met een pentafluorophenyl groep op de *meso*-positie (Schema 1). Coördinatie van dit ligand aan kobalt gaf het vlak vierkante [Co^{II}(DPP²⁻)] complex dat gebruikt is om de invloed van het redox-actieve ligand op spin-toestandsveranderingen te onderzoeken. [Co^{II}(DPP²⁻)] is gekarakteriseerd als een

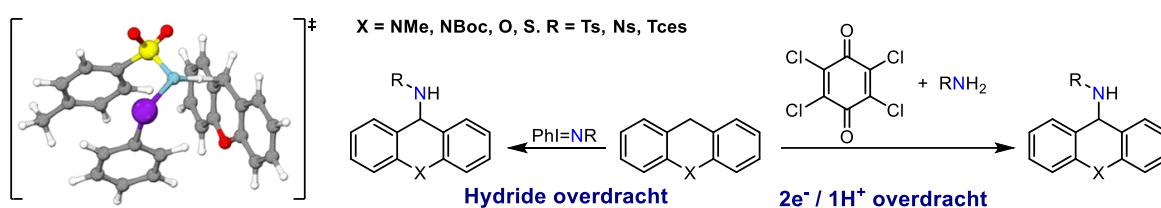
open-shell singlet door antiferromagnetische koppeling tussen een *low-spin* ($S = 1/2$) kobalt(II) en ligand-gecentreerd radicaal. Dubbele coördinatie van THF op de axiale posities verandert de orbitaal overlap tussen de radicaal π -orbitalen van het DPP^{2-} ligand en de kobalt(II) metaalradicaal d -orbitalen, waardoor een spinflip naar de triplet toestand plaatsvindt. Dubbele coördinatie van de sterkere donoren pyridine, $t\text{BuNH}_2$ of AdNH_2 (Ad = 1-adamantyl) zorgt voor een dermate grote destabilisatie van het d_{z^2} orbitaal dat één-elektron-overdracht plaatsvindt van het metaal naar het ligand. Dit resulteert in de vorming van *low-spin* ($S = 0$) kobalt(III) complexen $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{DPP}^{3-})(\text{L})_2]$ die een volledig gereduceerd DPP^{3-} ligand bevatten en daarom een *closed-shell singlet* elektronische grondtoestand hebben.



Schema 1. De veranderingen in de spin-toestand van een Co-DPP complex door coördinatie van axiale donoren (Hoofdstuk 2).

Hierna hebben we ons in eerste instantie gericht op het bestuderen van dubbele waterstofatoom-overdrachtreacties om nitrenen vanuit kobalt-gebonden amines te maken. Hoewel dit op zichzelf tot op heden niet heel succesvol was, heeft dit werk wel geleid tot een interessante C–H aminatie strategie gebaseerd op proton- en elektron-overdracht zonder de noodzaak van het gebruik van een metaalkatalysator. In **Hoofdstuk 3** beschrijven we de details van deze nieuwe één-stap oxidatieve C–H aminatie van xantheen en thioxantheen met sulfonamides en benzochinonen (Schema 2). Daarnaast rapporteren we ook de tot dan toe onbekende en ongekatalyseerde reactie tussen iminoiodinanen en xantheen, thioxantheen en dihydroacridines. De reacties worden geïnitieerd door formele hydride (of twee-elektron en één-proton) overdracht van het dihydroheteroanthraceen naar het iminoiodinaan of benzochinon. Daarna vindt geconjugeerde additie plaats van respectievelijk het sulfonamido intermediair of

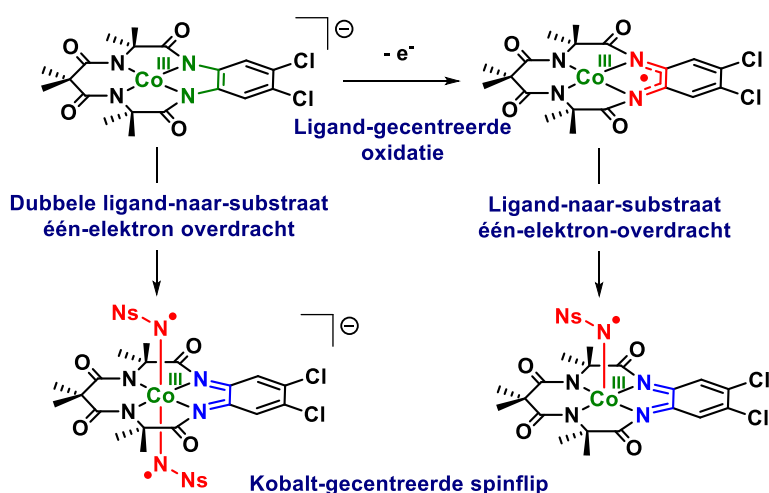
sulfonamide aan het geoxideerde heteroaromatische deeltje, waardoor de C–H geammineerde producten worden verkregen. Naast het gegeven dat dit een interessante manier is om C–H bindingen te maken, is dit werk bijzonder relevant voor studies aan metaal-gekatalyseerde nitreen-insertiereacties. Xantheen wordt in deze reacties vaak als substraat gebruikt omdat de C–H bindingsdissociatie-energie erg laag is. Nu is echter duidelijk dat deze substraten dus ook ongekatalyseerde (proton-gekoppelde) C–H aminatie ondergaan, waardoor alternatieve (of achtergrond) reacties kunnen concurreren met de algemeen geaccepteerde metaal-gekatalyseerde mechanismen.



Schema 2. De directe oxidatieve C–H aminatie van dihydroheteroanthracenen met iminiodinanen of sulfonamides en een benzochinon (Hoofdstuk 3).

We raakten hierna geïnteresseerd in Co-TAML (Tetra-Amido Macrocyclisch Ligand) complexen als potentiële kandidaten voor nitreen-overdracht reacties op een kobalt(III) platform. In **Hoofdstuk 4** bestuderen we eerst de in de literatuur ter discussie gestelde redox (on)schuldigheid van het TAML systeem in kobalt-TAML complexen (Schema 3). We hebben kunnen vaststellen dat de TAML inderdaad redox-actief is of kan zijn in de coördinatiesfeer van kobalt en dat één-elektron oxidatie van $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{red}})]^-$ plaatsvindt op het ligand, waardoor het $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{sq}})]$ complex wordt verkregen. Kobalt behoudt de +III oxidatietoestand en heeft een *intermediate-spin* ($S = 1$) grondtoestand in beide complexen, maar de ligand-gecentreerde oxidatie leidt tot een overgang van de triplet spin toestand ($[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{red}})]^-$) naar een netto dublet spin toestand ($[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{sq}})]$) door antiferromagnetische koppeling tussen kobalt- en ligand-gecentreerde ongepaarde elektronen in het geoxideerde complex. Het redox-actieve TAML kan gebruikt worden om de selectieve vorming van mono- of bis-nitreen radicaal complexen te controleren via ligand-naar-substraat één-elektron-overdracht. De reactie van $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{red}})]^-$ met PhINNs gaf schone conversie naar het anionische bis-nitreen radicaal complex $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{q}})(\text{NNs})_2]^-$ via twee-elektron oxidatie van het ligand en een overgang naar een *low-spin* ($S = 0$) kobalt

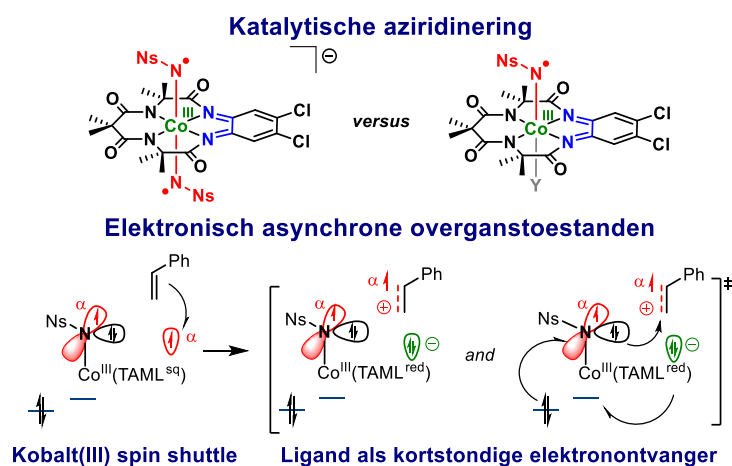
centrum. Reactie van PhINNs met het neutrale analogon $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{sq}})]$ leidde selectief tot de vorming van het mono-nitreen radicaal complex $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{q}})(\text{NNs})]$, dat eveneens een *low-spin* ($S = 0$) kobalt centrum bevat. In beide gevallen worden één-elektron gereduceerde Fischer-type nitreen-radicaal complexen gevormd door ligand-naar-substraat één-elektron-overdracht.



Schema 3. TAML als een redox-actief ligand op kobalt(III) geeft toegang tot de selectieve vorming van een anionisch bis-nitreen radicaal of een neutraal mono-nitreen radicaal complex (Hoofdstuk 4).

We wilden graag de competentie van de nitreen-radicaal complexen onderzoeken in nitreen-overdracht reacties. We hebben daarom de reactiviteit en mechanismen voor nitreen-overdracht vanaf de nitreen-radicaal complexen in katalytische aziridineren onderzocht in **Hoofdstuk 5** (Schema 4). We hebben hierbij ontdekt dat zowel $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{red}})]^-$ als $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{sq}})]$ de aziridineren van styreen derivaten, 1-hexeen en cyclohexeen met iminodiodinanen als nitreen bron en onder milde en aerobe (voor $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{red}})]^-$) condities kunnen katalyseren. De reacties zijn chemo- en diastereoselectief en we hebben $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{q}})(\text{N}^{\cdot}\text{Ns})(\text{Y})]$, $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{q}})(\text{N}^{\cdot}\text{Ns})_2]^-$ en $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{sq}})(\text{N}^{\cdot}\text{Ns})]^-$ geïdentificeerd als belangrijke elektrofile intermediären in de aziridineren-reacties. De nitreen-radicaal complexen reageren echter niet, zoals gebruikelijk wordt aangenomen voor dergelijke systemen (op basis van eerder onderzoek), via radicaal-additie en -recombinatie, maar via unieke elektronisch asynchrone overgangstoestanden. In deze overgangstoestanden wordt de vorming van de C–N binding vooraf gegaan door (gedeeltelijke) substraat-naar-ligand één-elektron-overdracht, gekoppeld aan TAML-naar-kobalt en kobalt-naar-nitreen

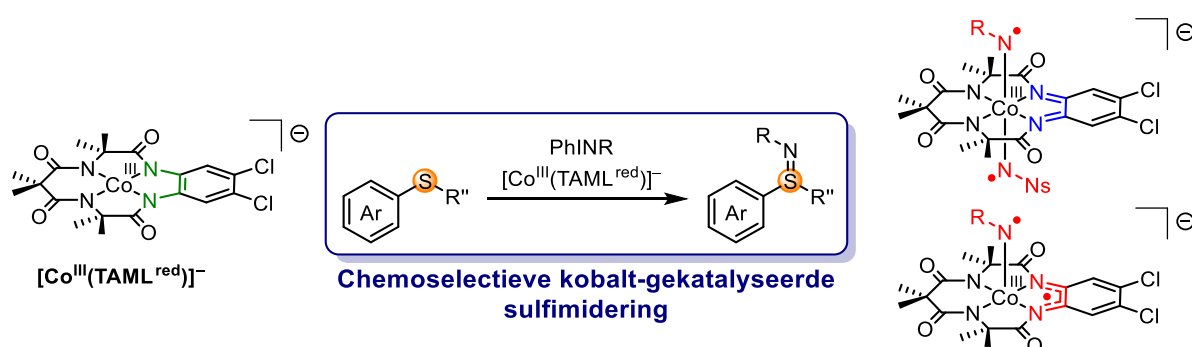
één-elektron-overdracht via een overgang naar een *intermediate-spin* ($S = 1$) kobalt centrum. Deze processen leiden tot een nucleofiele aanval van het nitreen (radicaal) vrije elektronpaar aan het (gedeeltelijk) geoxideerde substraat, waardoor de C–N binding wordt gevormd. Een dergelijk mechanisme was tot nu toe onbekend voor kobalt gekatalyseerde hypovalente groep-overdrachtsreacties, en ook in het algemeen voor overgangsmetaal gekatalyseerde nitreen-overdracht naar alkenen, maar vult nu de gevestigde simultane en stapsgewijze mechanismen voor *N*-groep-overdracht aan. Daarnaast hebben we nieuwe rollen beschreven voor het ligand, metaal en nitreen-radicaal: het TAML kan worden beschouwd als een kortstondige elektronontvanger, terwijl het kobalt centrum zich gedraagt als een spin-shuttle en het nitreen-radicaal als een nucleofiel.



Schema 4. Co-TAML gekatalyseerde aziridinerig vindt plaats via elektronisch asynchrone overgangstoestanden op de nitreen-radicaal complexen (Hoofdstuk 5).

Gebaseerd op de substraat-naar-ligand één-elektron-overdracht tijdens de elektronisch asynchrone overgangstoestanden beredeneerden we dat de oxidatie potentiaal van functionele groepen gebruikt zou kunnen worden om de chemoselectiviteit in nitreen-overdrachtsreacties te controleren die gekatalyseerd worden door $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{red}})]^-$. In **Hoofdstuk 6** demonstrenen we dat $\text{PPh}_4[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{red}})]$ een actieve en stabiele katalysator is voor de sulfimidering van verschillende (aryl)(alkyl)-gesubstitueerde sulfides met *turnover numbers* tot 900 en een *turnover frequency* tot 640 min^{-1} (Schema 5). De sulfimidering vindt plaats in een chemoselectieve manier die zijn oorsprong vindt in het elektrofile karakter van het nitreen-radicaal intermediair en de oxidatiepotentiaal van het substraat. Hierdoor wint

de sulfimidering het van nitreen-overdracht naar alkenen of zwakke C–H bindingen. Deze conclusie wordt ondersteund door inter- en intramoleculaire competitie-experimenten. Mechanistische studies laten zien dat de daadwerkelijke nitreen-overdracht naar het sulfide plaatsvindt via elektronisch asynchrone overgangstoestanden, waarin één-elektron-overdracht van het sulfide naar het nitreen-radicaal complex voorafgaat aan vorming van de N–S binding in een simultaan proces.



Schema 5. Chemoselectieve sulfimidering gekatalyseerd door $\text{PPh}_4[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TAML}^{\text{red}})]^-$ via elektronisch asynchrone overgangstoestanden (Hoofdstuk 6).

Met deze dissertatie hebben we bijgedragen aan de verbreding van de toepassingen van redox-actieve liganden op kobalt om zo (onconventionele) elektronische structuren te stabiliseren en nieuwe mechanismen voor nitreen-radicaal vorming en overdracht mogelijk te maken. Daarnaast hebben we laten zien dat een gecombineerde synthetische, spectroscopische en theoretische aanpak om chemische problemen of vragen te bestuderen kan leiden tot synergie en een beter fundamenteel begrip van deze systemen dan wanneer slechts een enkel onderzoeksperspectief zou worden toegepast. We voorzien dat de bestudeerde kobalt-TAML complexen bij kunnen dragen aan andere hypovalente groep-overdrachtsreacties (bijvoorbeeld oxo- en carbeen-overdracht) onder milde condities. Daarnaast kunnen de elektronisch asynchrone overgangstoestanden wellicht een grote rol spelen in een breder gebied van nitreen-overdrachtsreacties dan reeds gedemonstreerd in dit werk. De potentiële generaliteit van deze mechanismen zou daarom onderzocht moeten worden. Verdere studies naar het precies afstemmen van (relatieve) redox potentialen van het (TAML) ligand en substraat kan andere substraat-naar-ligand één-elektron-overdracht reacties mogelijk maken om zo reactieve (substraat-gecentreerde) radicalen te vormen op een selectieve manier.