



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Open-shell nitrene- and carbene-complexes of cobalt

Characterisation and reactivity

Goswami, M.

Publication date

2017

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Goswami, M. (2017). *Open-shell nitrene- and carbene-complexes of cobalt: Characterisation and reactivity*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

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.

Summary

Nitrene- and carbene-complexes of cobalt(II) porphyrins that are best described as porphyrin cobalt(III)-nitrene and carbene-radicals, respectively, are the key players in this thesis. Discrete spin transfer from the cobalt(II) metalloradical to the nitrene and carbene moiety induces interesting reactivity in these systems; especially for application in catalytic systems. Starting from rigorous characterisation to application in catalysis, this thesis shows that in the coordination sphere of metals, radicals are tamed and their reactivities can be attuned for applications in challenging and new chemical transformations.

CHAPTER 1 gives an overview of the metalloradical chemistry of cobalt, and the bio-inspired tools used in open-shell organometallic chemistry to get control over radical-type reactions in the coordination sphere of transition metals. Radicals are generally considered *too reactive to be selective*. While this might be true for *free radicals*, for radicals in the coordination sphere of a metal complex this is certainly not the case. For example, in the active site of GOase, selective one-electron reactions take place in the active site around a central copper atom. In the active site, not only the copper atom but also the amino acid residues around the metal centre take part in step-wise one-electron processes in an overall combined two-electron reaction. Such strategies in biological systems inspire chemists to control radical-type reactions with simpler synthetic molecular catalysts, using similar tools as used by nature but without the full complexity of an enzyme. Such *bio-inspired* strategies transit from the realms of pure scientific curiosity to a dire need in the light of sustainability. Keeping in mind the abundance and relative low-prices of first-row transition metals it is highly desirable to be able to perform most commercially relevant chemical processes using base metals. Base metals, however, typically show one-electron reactivity and thus easily take part in radical-type reactions, just as in nature. Therefore, understanding such radical-type reactions, and applying them towards new sustainable approaches is important. At the same time controlled radical-type reactions in the coordination sphere of base-metal catalysts opens new ways towards chemical transformations which are otherwise difficult or even impossible to perform using traditional methods.

Metal complexes with an unpaired electron in their d-orbitals (metalloradicals) can take part in one-electron reactions. One strategy of exploiting them is by using the redox non-innocence of substrates. Electrophilic substrates like electron-deficient carbenes and nitrenes are well suited for this. One such catalyst that has been particularly successful in this strategy are the cobalt(II) porphyrins. Application of cobalt(II) porphyrins in carbene and nitrene transfer reactions goes beyond classical carbene and nitrene reactivity (cyclopropanations and aziridinations). While the mechanisms and intermediates for carbene transfer reactions catalysed by **[Co^{II}(Por)]** catalysts have been studied in detail, limited experimental evidence exists that supports the DFT calculated mechanisms and intermediates in nitrene transfer reactions catalysed by **[Co^{II}(Por)]** catalysts. The detailed characterisation and understanding of these systems is inevitable in enriching the synthetic applicability of these systems.

CHAPTER 2 describes the rigorous characterisation of the porphyrin cobalt(III)-*nitrene radical* species using a variety of spectroscopic and spectrometric techniques. To fully characterise the Co^{III}-‘nitrene radical’ species that are proposed as intermediates in nitrene transfer reactions mediated by cobalt(II)

porphyrins, different combinations of cobalt(II) complexes of porphyrins and nitrene transfer reagents were combined and the generated species were studied using EPR, UV-Vis, IR, VCD, UHR-ESI-MS and XANES/XAFS measurements. Reactions of cobalt(II) porphyrins 1^{P1} ($P1$ = *meso*-tetraphenylporphyrin (TPP)) and 1^{P2} ($P2$ = 3,5-Di^tBu-ChenPhyrin) with organic azides 2_{Ns} (NsN_3), 2_{Ts} (TsN_3) and 2_{troc} ($trocN_3$) led to the formation of *mono*-nitrene species 3^{P1}_{Ns} , 3^{P2}_{Ts} and 3^{P2}_{troc} , respectively, which are best described as $[Co^{III}(por)(NR''^{\bullet})]$ 'nitrene radicals' (imidyl radicals) resulting from single electron transfer from the cobalt(II) porphyrin to the 'nitrene' moiety (Ns: $R'' = -SO_2$ -*p*- $C_6H_5NO_2$; Ts: $R'' = -SO_2C_6H_5$; troc: $R'' = -C(O)OCH_2CCl_3$). Remarkably, the reaction of 1^{P1} with *N*-nosyl iminoiodane ($PhI=NNS$) 4_{Ns} led to the formation of a *bis*-nitrene species 5^{P1}_{Ns} . This species is best described as a *triple-radical* complex $[(por^{\bullet-})Co^{III}(NR''^{\bullet})_2]$ containing three ligand-centred unpaired electrons: two nitrene radicals ($NR''^{\bullet-}$) and one oxidized porphyrin radical ($por^{\bullet-}$). Thus, the formation of the second nitrene radical involves another intramolecular one-electron transfer to the 'nitrene' moiety, but now from the porphyrin ring instead of the metal centre. Interestingly, this *bis*-nitrene species is observed only on reacting 4_{Ns} with 1^{P1} . Reaction of the more bulky 1^{P2} with 4_{Ns} results again in formation of mainly *mono*-nitrene species 3^{P2}_{Ns} according to EPR and ESI-MS spectroscopic studies. Additionally, conversion of *mono*-nitrene species 3^{P1}_{Ns} into *bis*-nitrene species 5^{P1}_{Ns} upon reaction with 4_{Ns} was demonstrated. Solutions containing 3^{P1}_{Ns} and 5^{P1}_{Ns} proved to be still active in catalytic aziridination of styrene, consistent with their proposed key-involvement in nitrene-transfer reactions mediated by cobalt(II) porphyrins.

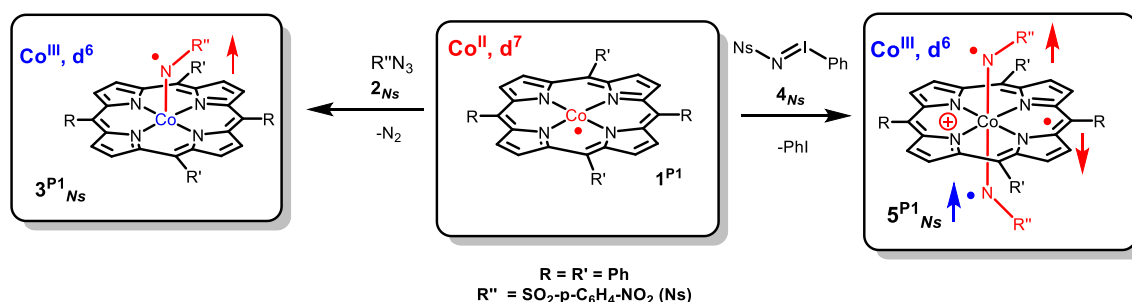


Figure 1. Left: The *mono*-nitrene species of the type 3^{P1}_{Ns} obtained from 1^{P1} and organic azide 2_{Ns} . Right: The six-coordinate *bis*-nitrene species 5^{P1}_{Ns} obtained from 1^{P1} and *N*-nosyl-iminoiodane 4_{Ns} .

CHAPTER 3 describes our efforts to ascertain the geometry and the spectroscopic oxidation state of the nitrene-radical species with the aid of X-ray Absorption Spectroscopy (XAS). All the spectroscopic techniques used thus far in chapter 2 helped us describe the electronic structures of these intermediates in great detail, but did not give us any information about their geometry, nor any direct spectroscopic evidence for the cobalt(III) oxidation state of the metal. X-ray absorption spectroscopy (XAS) studies can be used to gain this information. A further question that rises is, whether or not the *mono*-nitrene complex 3^{P1}_{Ns} has an additional ligand Y and if so, what is the nature of that ligand. To shine more light on this matter, these intermediates were probed by the aid of XAS. EXAFS analysis of the spectra led to the confirmation that both *mono*- and *bis*-nitrene species contain a cobalt(III) centre. More interestingly, they are also both six-coordinate, meaning that there is indeed a sixth ligand Y present in case of the *mono*-nitrene 3^{P1}_{Ns} , which was so far not detected. This led us to perform some TD-DFT calculations of K-edge XAS to find a reasonable fit (plausible neutral or anionic

ligands) based on the relative intensity of the rising edge of the XANES experimental spectra. At this stage, calculated spectra suggested that anionic ligands show similar intensities as that of the experimental spectrum for the mono-nitrene species.

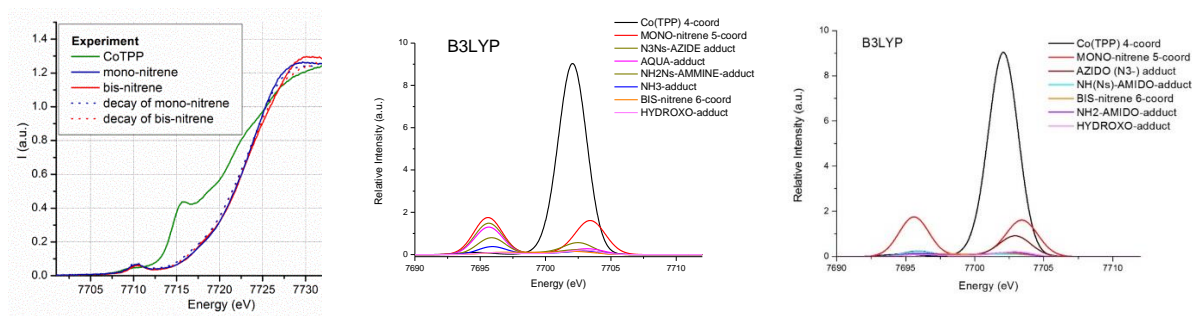


Figure 2. (left) *K*-pre edge XAS data of 1^{P1} ($[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})]$, green), 3^{P1}_{Ns} (mono-nitrene, blue) and 5^{P1}_{Ns} (bis-nitrene, red). (centre) TD-DFT calculated (Orca) *K*-edge XAS data comparing five-coordinate mono-nitrene 3^{P1}_{Ns} with six-coordinate bis-nitrene 5^{P1}_{Ns} and some six-coordinate adducts of mono-nitrene 3^{P1}_{Ns} based on possible neutral ligands NsN_3 , H_2O , NsNH_2 , and NH_3 . (right) TD-DFT calculated (Orca) *K*-edge XAS data comparing five-coordinate mono-nitrene 3^{P1}_{Ns} with six-coordinate bis-nitrene 5^{P1}_{Ns} and some six-coordinate adducts of mono-nitrene 3^{P1}_{Ns} based on plausible anionic ligands N_3^- , OH^- , $\text{Ns}(\text{NH})^-$, and NH_2^- .

Subsequently, we decided to perform XAS measurements of two other five-coordinate porphyrin complexes containing a cobalt(III) metal centre, whose coordination geometries were ascertained via X-ray diffraction. These were $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{Cl})]$ and $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$. The XAS data of these five-coordinate complexes also showed similar intensities of the rising edge in the XANES region as those of the mono-nitrene species. Supporting TD-DFT calculations were performed, and carefully analysed.

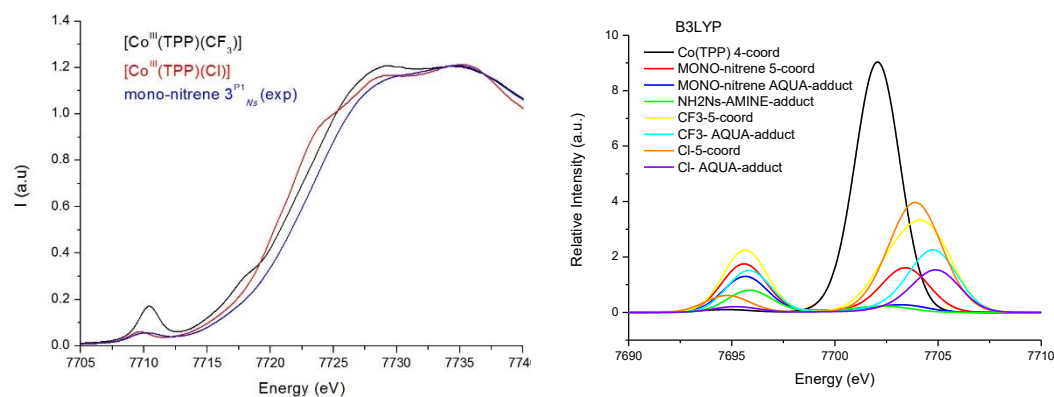


Figure 3. (left) Experimental XANES spectra of the five-coordinate $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{Cl})]$ and $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$ complexes overlaid also with the experimental spectra of the mono-nitrene species 3^{P1}_{Ns} . (right) TD-DFT calculated (Orca) *K*-edge XANES data comparing the five-coordinate mono-nitrene species 3^{P1}_{Ns} , $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{Cl})]$ and $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$ and some of their adducts with neutral ligands.

Based on the combination of experimental and theoretical XAS data of the Co^{III} -nitrene radical intermediates (3^{P1}_{Ns} and 5^{P1}_{Ns}) and the cobalt(III) complexes $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{Cl})]$ and $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$ we could conclude that the relative intensities of the XANES features cannot always be straightforwardly correlated to the coordination numbers around the metal centre. The use of XANES as a diagnostic

tool to distinguish reliably between 5- and 6-coordinate **[Co^{III}(Por)]** species is complicated by several contributing factors. Pre-edge intensities are influenced by π -donation and higher energy transitions (in all cases) between 7713-7720 eV are not purely 1s to 4p + LMCT shakedown transitions, but largely 1s to porphyrin π^* transitions for many of the **[Co^{III}(Por)]** species. Furthermore, these transitions can be hidden underneath the rising edge. While for the mono-nitrene species the absence of a shakedown transition and the weak pre-edge intensity (experimental and DFT calculated) initially led us to believe that an anionic donor binds to the 6th coordination site of **3^{P1}_{Ns}**, it is now safe to conclude that this is actually not the case. This is also in line with the experimental observations from catalysis, where reactions are performed in apolar solvents and the use of additives does not have a dramatic effect in nitrene-transfer reactions catalysed by cobalt(II) porphyrins. The sixth ligand in the mono-nitrene species is therefore most likely a neutral amine donor (derived from the azide), rather than an anionic (amido) ligand.

CHAPTER 4 describes our efforts to react nitrene-radical intermediates with alkynes. However, in contrast to our expectations, unexpected H-atom abstraction reactions were encountered, which led to formation of other reactive intermediates. We initiated these investigations in an attempt to broaden the scope of using nitrene-radicals in organic synthesis. For the porphyrin-Co(III)-nitrene radicals the reactivities were thus far limited to intramolecular C–H insertions and aziridination reactions, while for the *carbene radicals* the current scope of reactions is currently much broader. Therefore, we wanted to use organic azides with other reaction partners like alkynes so that they could take part in ring-closing reactions to give *N*-heterocycles. While trying to evaluate the effectiveness of *ortho*-substituted phenyl azides (OH/NH₂ substitution) in ring-closing reactions with phenyl acetylene catalysed by **[Co^{II}(Por)]**, we discovered that the hydrogen atom of the *ortho*-substituent is readily abstracted by the *nitrene radical* intermediate. This leads to formation of reactive intermediates like *o*-quinone monoimines (**OQMI**; for OH) and *o*-phenylinendiimines (**OPDI**; for NH₂). These reactive compounds rapidly undergo follow-up reactions, thus preventing any direct (radical-type) coupling reactions of the nitrene radical intermediate with C=C or C \equiv C bonds of other substrates to give ring-compounds. The *o*-quinone monoimines (Y = OH) easily dimerize and produce phenoxazinones under aerobic conditions (Figure 4). In the presence of 1-butoxyethene the *o*-quinone monoimine can also be trapped in an inverse electron demand Diels Alder (IEDDA) reaction, producing benzoxazines (Figure 4). Formation of orthophenylinendiimine (OPDI) from *ortho*-NH₂-phenylazide is also associated with H atom abstraction of the cobalt(III) nitrene radical from the NH₂ substituent in the *ortho* position. As a result, azobenzenes are obtained (Figure 4). Attempts to react *ortho* substituted azides with other reaction partners by altering the reaction conditions were not successful. DFT computations are in agreement with the experiments; HAT from the *ortho*-YH substituent (Y= O or NH) to the nitrene moiety has a (very) low barrier in both cases.

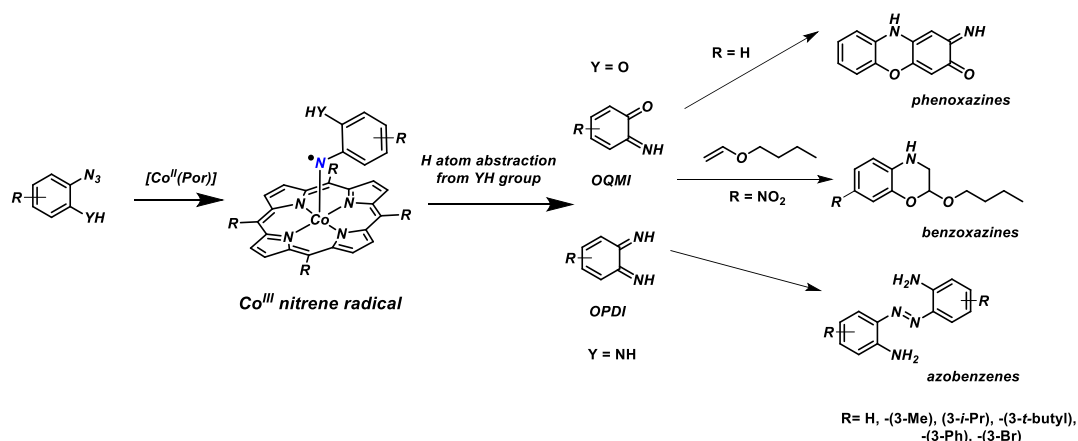
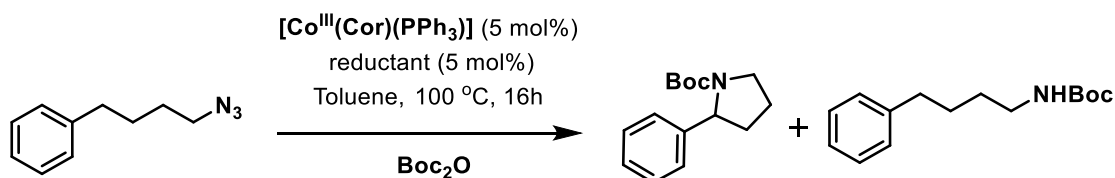


Figure 4. Transformations observed in reaction of *o*-substituted (OH or NH_2) phenyl azides with $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ catalysts.

The transformation of the *o*- NH_2 -phenyl azides is unique in the sense that it is the only chemical pathway towards substituted *o*-amino-azobenzenes directly from azides. The cobalt(II) porphyrin catalysed pathway is a functional group tolerant system to synthesise azobenzenes from azides which in turn are prepared in one step from commercially available amines. The synthesised azobenzenes are bathochromically shifted compared to the unsubstituted azobenzenes. Based on the crystal structure, the *ortho*-amine substituent was found to participate in H-bonding interactions with the azo N-atom. This can be expected to have consequences on the *trans*-*cis* isomerisation of these compounds, worthy of future investigations (the aspect is beyond the scope of the studies described in this thesis). At the same time, the amine functionality in these compounds can also be used for further functionalisation of the azobenzenes in future studies.

CHAPTER 5 describes our efforts to use a different ligand system in a nitrene-transfer reaction; Corroles instead of porphyrins. For nitrene transfer reactions from azides catalysed by $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ catalysts, azide activation on the catalyst is known to be the rate limiting step. In this step the cobalt centre undergoes an oxidation from cobalt(II) to cobalt(III). Therefore, we hypothesised that the use of a ligand that retains the planar geometry of the porphyrin ligand but is more electron-rich could be beneficial to lower the barrier of this rate-limiting azide activation step. Corroles are porphyrin-like ligands with a smaller pocket and a higher electron-density overall. Therefore, we synthesised three corrole complexes of cobalt ($[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})(\text{PPh}_3)]$) with electronically different substituents. As a benchmark reaction we chose the intramolecular ring-closing C–H amination reaction of (4-azidobutyl)benzene (in presence of Boc_2O) to give the saturated *N*-heterocycle *tert*-butyl-2-phenylpyrrolidine-1-carboxylate (Scheme 1). This reaction is known to proceed with excellent yields using $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ catalysts (in particular $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TMP})]$), but requires a long reaction time of about 16h. The synthesised $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})(\text{PPh}_3)]$ complexes investigated in this study could be chemically reduced to generate the corresponding mono-anionic $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Cor})]^-$ complexes, which are catalytically active in the same ring-closing C–H amination reaction. These reduced species were characterised by CV, EPR and UV-vis spectro-electrochemistry. Upon reduction, all synthesised $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})(\text{PPh}_3)]$ complexes proved not only to be active in the ring-closing C–H amination reaction of (4-azidobutyl)benzene, but also to be much faster (more than 2.5 times) than the reported $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TMP})]$ catalyst in the same reaction. We

also performed computational studies to confirm that the improved rates are due to lower barriers of the rate limiting azide activation step (Figure 5). Indeed, DFT calculations reveal a much lower transition state barrier for the mono-anionic $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})]^-$ complexes than for the neutral $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ complexes. Despite a different starting electronic structure of the catalyst, the thus produced nitrene species are best described as nitrene-radical intermediates, with most of their spin density located at the nitrene nitrogen atom, similar to the nitrene-radical intermediates reported for the neutral $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ systems.



Scheme 1. Application of $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})(\text{PPh}_3)]^-$ pre-catalysts in the ring-closing amination reaction of (4-azidobutyl)benzene.

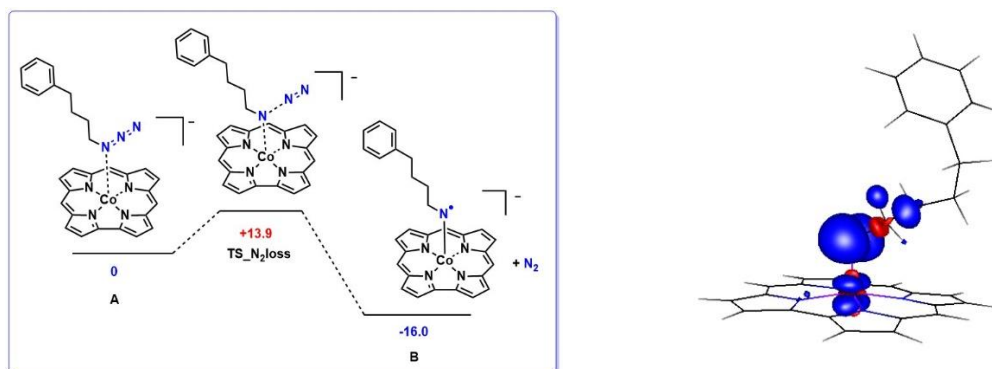
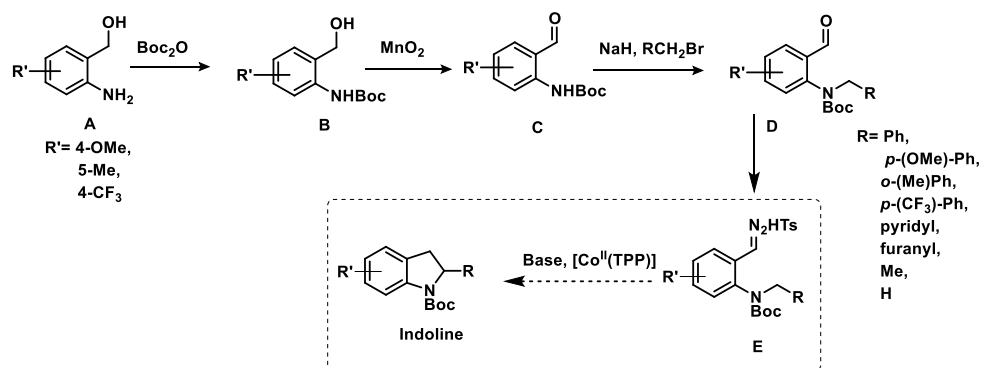


Figure 5. (left) DFT-D3 calculated (Turbomole BP86, def2-TZVP) free energies ($\Delta G_{298\text{K}}^\circ$ in kcal mol⁻¹) for the key step of azide activation by the $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})]^-$ complex. (right) Spin density plot of the thus formed nitrene radical intermediate **B** showing maximum spin density at the nitrene nitrogen.

CHAPTER 6 describes a novel route developed for the synthesis of several substituted indolines, which are substructures of a variety of natural products and pharmaceutically relevant compounds (Scheme 2). It proceeds efficiently via a $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ -catalysed pathway via activation of an *in-situ* formed diazo compound. The key-step in this reaction is a 1,5 HAT reaction, which is usually considered to be an undesirable pathway in organic free-radical chemistry (Scheme 2). In this reaction, however, it is a desirable step, making catalytic synthesis of indolines possible.



Scheme 2. General strategy for synthesis of diazo-precursors employed in the $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})]$ -catalysed ring-closing reaction to give indolines.

To the best of our knowledge, this is the first example of the synthesis of *N*-heterocycles via a cobalt(III)-carbene radical mediated C–H activation/rebound mechanism. DFT calculations show that the reaction proceeds via unusually low barriers and the spin density in intermediates **C** and **D** are delocalised in the organic fragments (Figure 6). The metallo-radical catalysed indoline synthesis in this work represents an example of a net, formal (intramolecular) carbene insertion reaction into a benzylic C–H bond, but proceeds via a radical mechanism and displays highly controlled reactivity of the key Co^{III} -carbene radical intermediates involved.

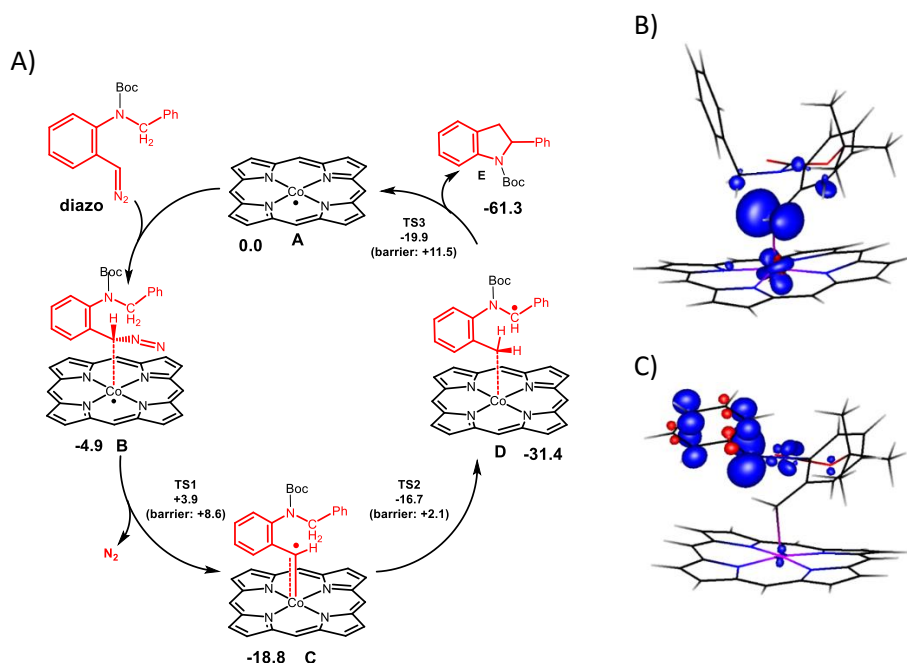
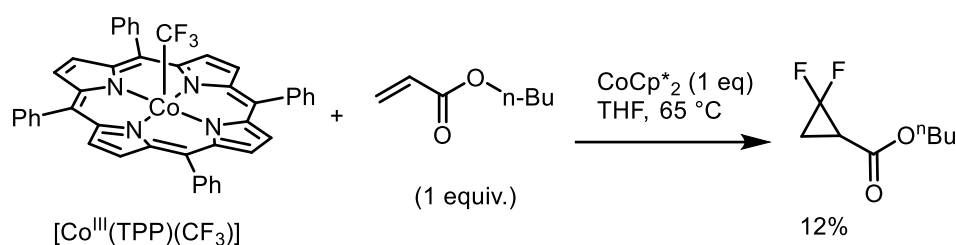


Figure 6. (A) DFT-D3 calculated (Turbomole BP86, def2-TZVP) free energies ($\Delta G_{298\text{K}}^\circ$ in kcal mol^{-1}) for the proposed reaction pathway. Energies of all intermediates are reported with respect to species **A** as the reference point (barriers for the transition states are reported in brackets). (B) Spin density plot of intermediate **C** showing maximum spin density at the carbene carbon. (C) Spin density plot of intermediate **D** after the 1,5-HAT step showing maximum spin density on the benzylic carbon and some delocalisation over the adjacent phenyl ring.

CHAPTER 7 describes our efforts to enable CF_2 -carbene transfer reactions with cobalt(II)-porphyrin catalysts. While carbene transfer from diazo precursors via a metal complex is more or less well explored, transfer of difluorocarbene (CF_2) via a metal complex remains a long-standing challenge. The special electronic properties of the CF_2 carbene causes the metal- CF_2 bond to be typically too strong. Learning from the electronic and orbital properties of the cobalt(III)-carbene radical we sought to make use of the weak Co-C bond of these species as a tool to transfer a cobalt bound CF_2 carbene moiety to an organic substrate. To evaluate the feasibility of difluorocarbene transfer from cobalt to an olefin we first decided to investigate whether a difluorocarbene cobalt(II) complex can be formed by one-electron reduction of the novel trifluoromethyl cobalt(III) complex $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$. Based on precedents in literature, we anticipated that the release of F^- from the anionic $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]^-$ complex could lead to formation of a $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})(\text{CF}_2)]$ species, potentially capable of CF_2 transfer to acrylates under mild reaction conditions. This was indeed successful in a stoichiometric reaction shown in Scheme 3 (but with low yields). A catalytic version of the same transformation using a $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP}_{\text{F20}})]$ complex gave a turnover number of 8 towards the *gem*-difluorocyclopropanated product.



Scheme 3. Reaction of $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{CF}_3)]$ with *n*-butyl acrylate upon one-electron reduction.

In agreement with the results reported by Woodcock and co-workers the DFT (BP86, def2-TZVP) calculated NBO spin populations of $[\text{Co}(\text{por})(\text{CF}_2)]$, which is a simplified model of the experimental porphyrin complexes without meso-substituents, are 65% for cobalt and only 23% for the carbene carbon atom. However, despite the dominant metalloradical character of the $[\text{Co}(\text{por})(\text{CF}_2)]$ species, the computed carbene transfer to methylacrylate proceeds via a stepwise radical process, just like for other cobalt(II) porphyrin catalysed carbene and nitrene transfer reactions as shown in Figure 7.

The low TON of 8 in this system suggests that future investigations aimed at the development of this protocol using Me_3SiCF_3 as the carbene source should focus on using catalysts that are more stable in the presence of the reactive, free CF_2 and CF_3^- intermediates generated under the applied reaction conditions.

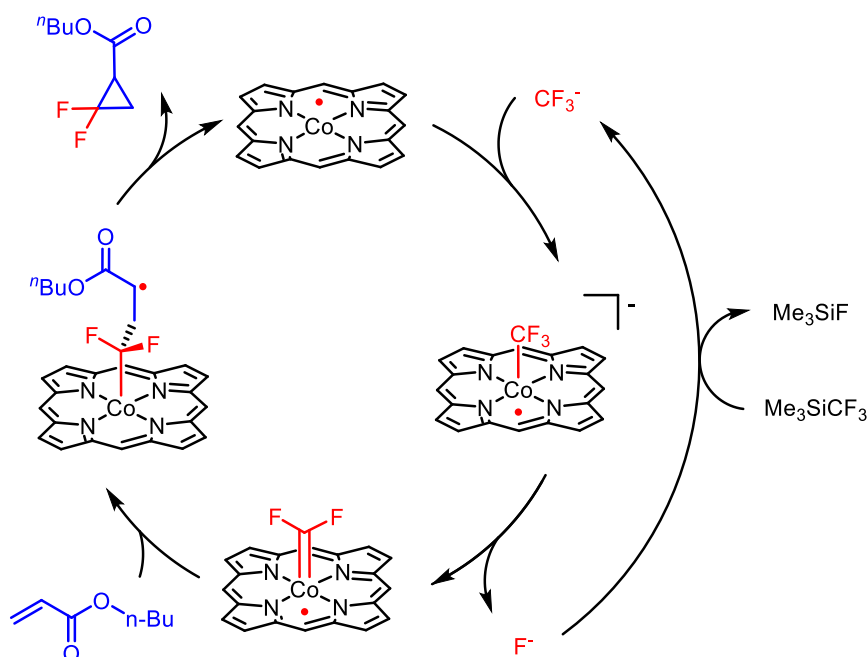


Figure 7. Proposed mechanism (based on DFT calculations) for difluorocyclopropanation of methyl acrylate by a cobalt(II) porphyrinato complex.

Combined, the work described in this thesis shows enzyme-like controlled radical-type reactions with metallo-radical complexes of cobalt(II) provide interesting, new synthetic routes to useful organic products. Formation of nitrene-radical and carbene-radical species upon activation of nitrene and carbene precursors with these catalysis, respectively, leads to fascinating follow-up reactivity involving controlled radical-type reaction steps, made possible by the intrinsic one-electron reactivity of cobalt. The reactivity can be controlled by changing the ligands, and the reactions lead to interesting products such as phenoxazines, benzoxazines, azobenzenes, indolines and difluorocyclopropanes. Future studies in the field of cobalt(II) metalloradical catalysis are expected to uncover many more exciting and novel reactions proceeding via one-electron pathways. This will not only be of synthetic use, but also provides an inspiration for additional fundamental research in molecular catalysis, stimulating additional mechanistic studies and encouraging many thought-provoking *synthetic shortcut* explorations.

Samenvatting

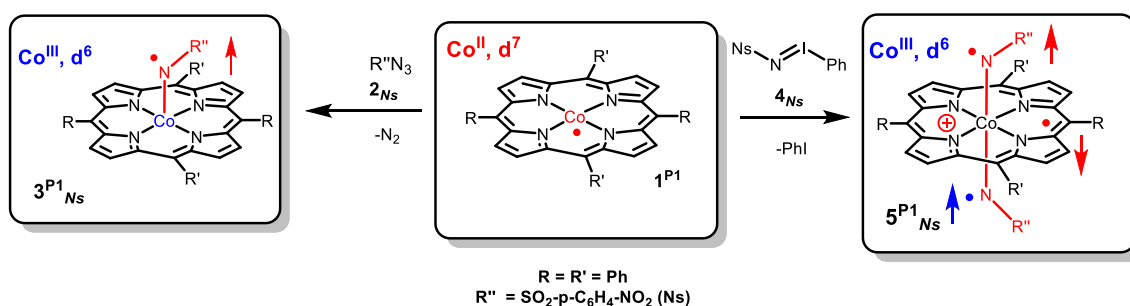
In dit proefschrift spelen nitreen- en carbeencomplexen van kobalt(II) porfyrienes een sleutelrol. Deze reactieve intermediären kunnen het best beschreven worden als kobalt(III)-nitreen- en kobalt(III)-carbeenradicalen en zijn betrokken in diverse katalytische reacties. Spin overdracht van het kobalt(II) 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.

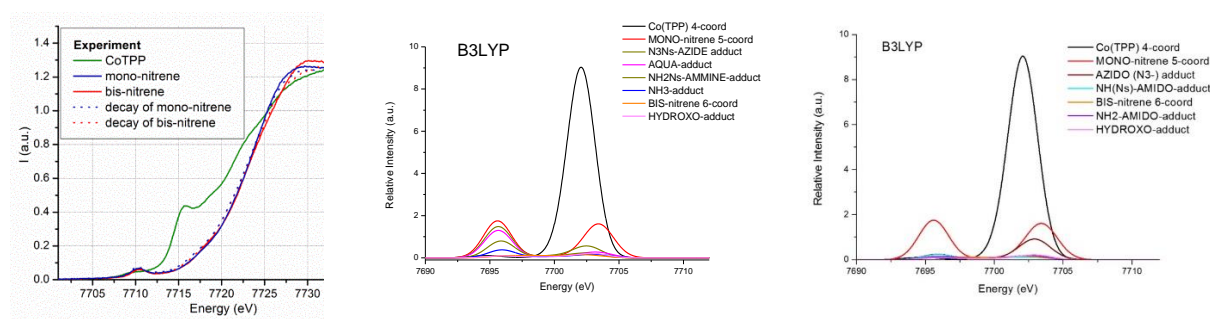
In **HOOFDSTUK 2** wordt de grondige karakterisering van porfyryne kobalt(III) nitreenradicaal verbindingen beschreven. Hiervoor is gebruik gemaakt van diverse spectroscopische en spectrometrische technieken. Co^{III}-nitreen radicaalverbindingen zijn eerder gepostuleerd als belangrijke reactieve intermediaren, 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.

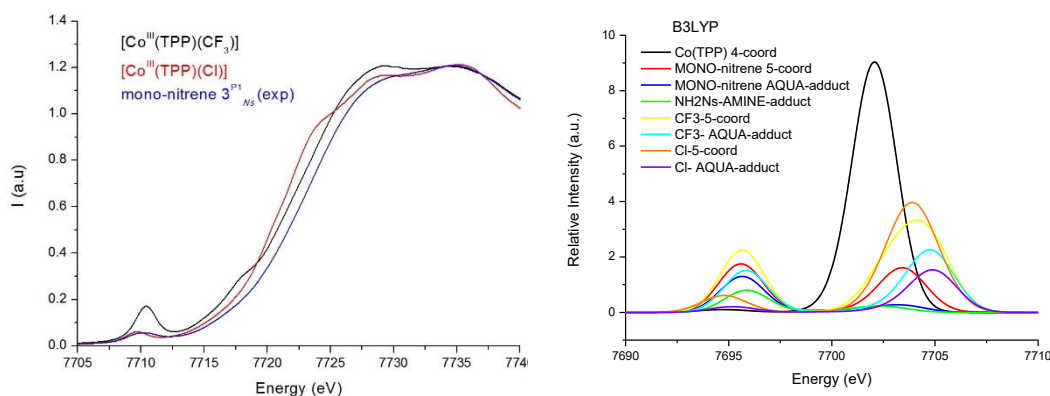
In **HOOFDSTUK 3** worden inspanningen beschreven om de geometrie en de spectroscopische oxidatietoestand van de nitreen-radicaal verbindingen vast te stellen met behulp van X-ray Absorptie Spectroscopie (XAS). Alle spectroscopische technieken die tot dusver gebruikt zijn in hoofdstuk 2 hebben geholpen 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 zesvoudig 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 zesvoudig gecoördineerd bis-nitreen 5^{P1}_{Ns} wordt vergeleken met verschillende zesvoudig 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).

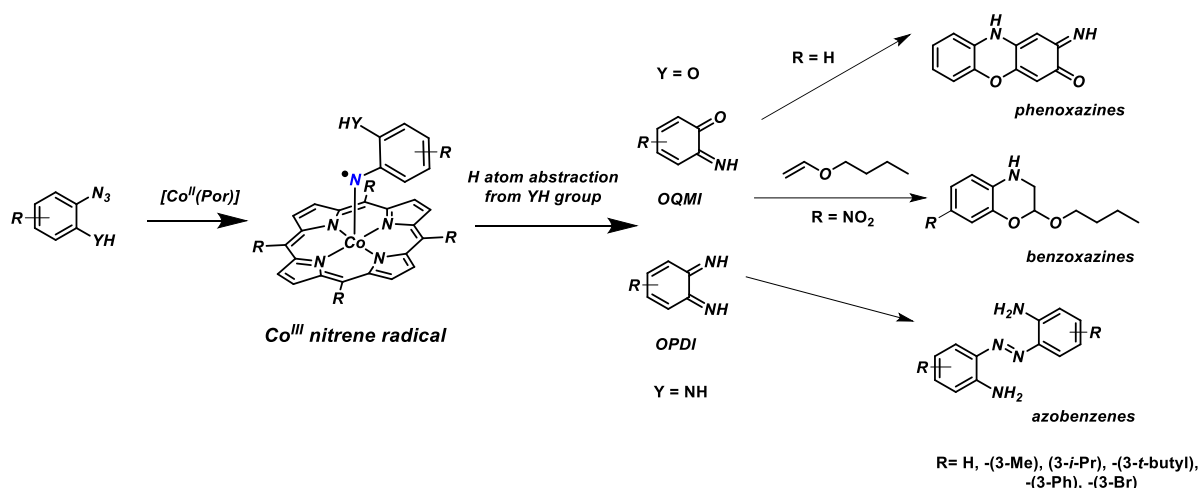


Figuur 3. (links) Experimentele XANES spectra van vijfvoudig gecoördineerd $[Co^{III}(TPP)(Cl)]$ en $[Co^{III}(TPP)(CF_3)]$ complexen vergeleken met de experimentele spectra van mono-nitreen verbinding 3^{P1}_{Ns} . (rechts) TD-DFT berekende (Orca) K-edge XANES data waar de vijfvoudig gecoördineerde 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-fenylendiimines (**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.

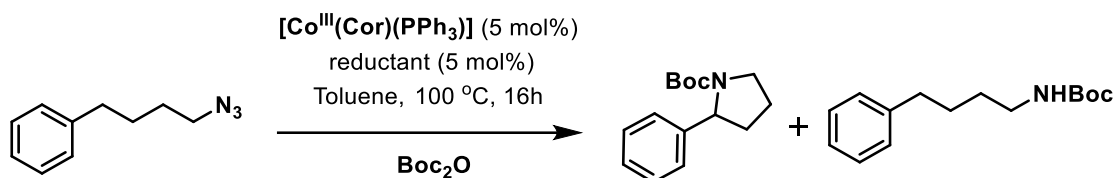


Figuur 4. De geobserveerde transformaties in reacties van *o*-gesubstitueerde (OH of NH₂) fenylazides met [Co^{II}(Por)] katalysatoren.

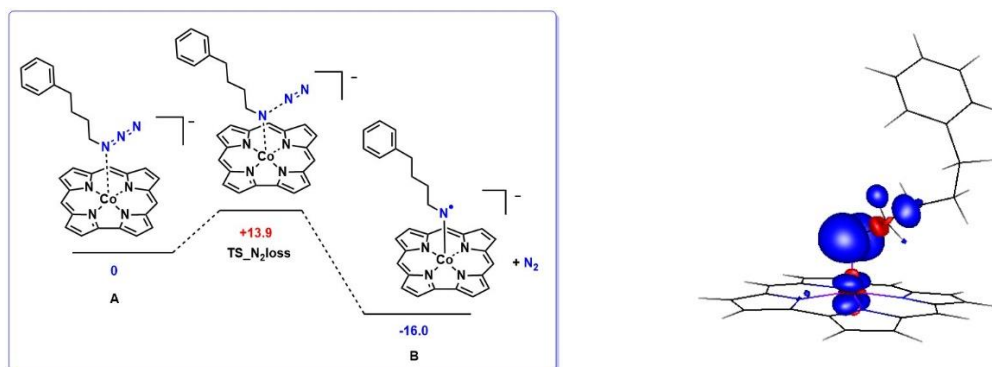
De omzetting van *o*-NH₂-fenyl azides verloopt via? een uniek reactiepad, waarbij interessante gesubstitueerde *o*-amino-azobenzenen gevormd worden direct vanuit azides gekatalyseerd door kobalt(II) porfyrienes. Het is een uniek éénstapsproces om op een milde manier azobenzenen te synthetiseren uit azides, 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 porfyrienes. 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 porfyriene-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.



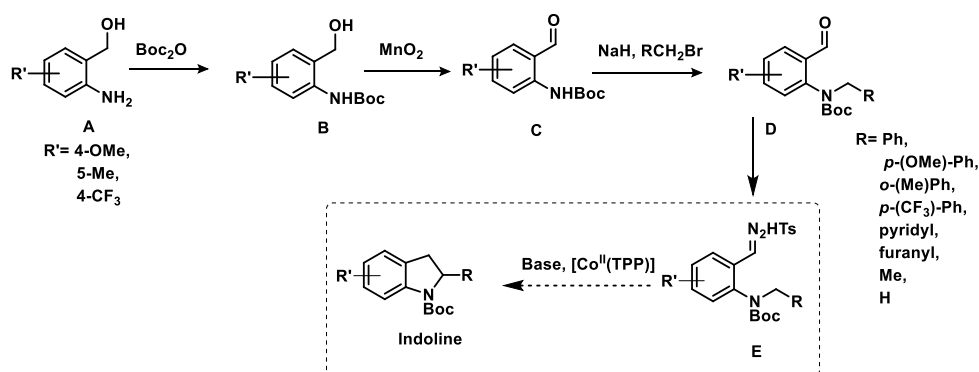
Schema 1. De toepassing van $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{Cor})(\text{PPh}_3)]$ pre-katalysatoren in de ringsluitings amineringreactie van (4-azidobutyl)benzeen.



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.

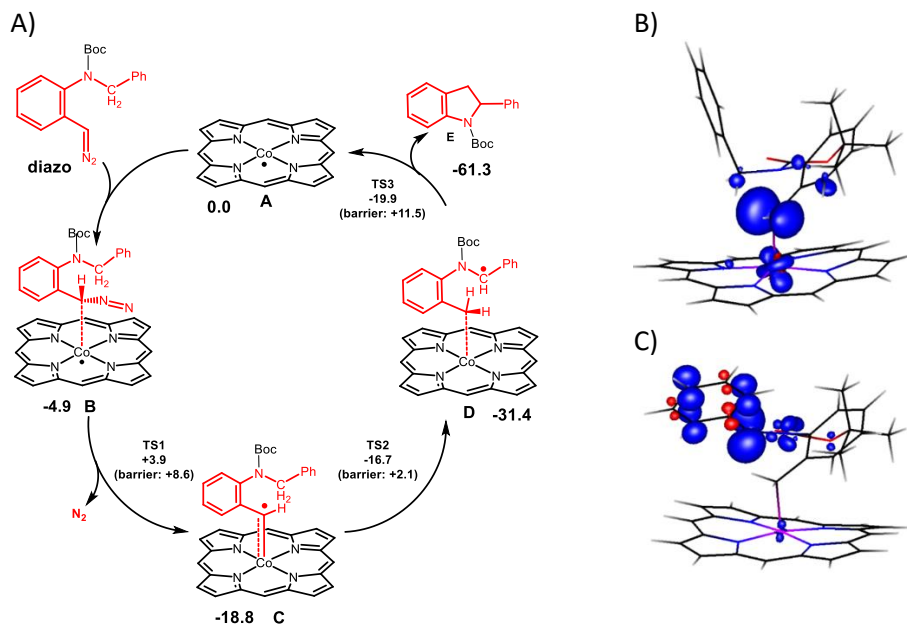
In **HOOFDSTUK 6** wordt een nieuwe route beschreven die ontwikkeld is voor de synthese van een aantal gesubstitueerde indolines. Dit zijn substructuren van een variëteit aan natuurlijke producten en farmaceutisch relevante verbindingen (Schema 2). De route verloopt efficiënt via een reactiepad

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 $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})]$ gekatalyseerde ringsluitingsreactie voor de vorming van indolines.

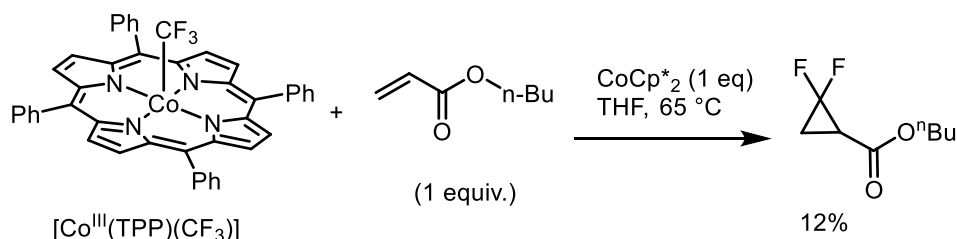
Dit zijn de eerste voorbeelden van metallo-radicaal gekatalyseerde vorming van *N*-heterocyclische verbindingen die verlopen via een radicaal-type C-H-activering gevolgd door een 'radical rebound' stap en waarbij kobalt(III)-carbeen radicalen een cruciale rol spelen. DFT-berekeningen laten zien dat de 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.

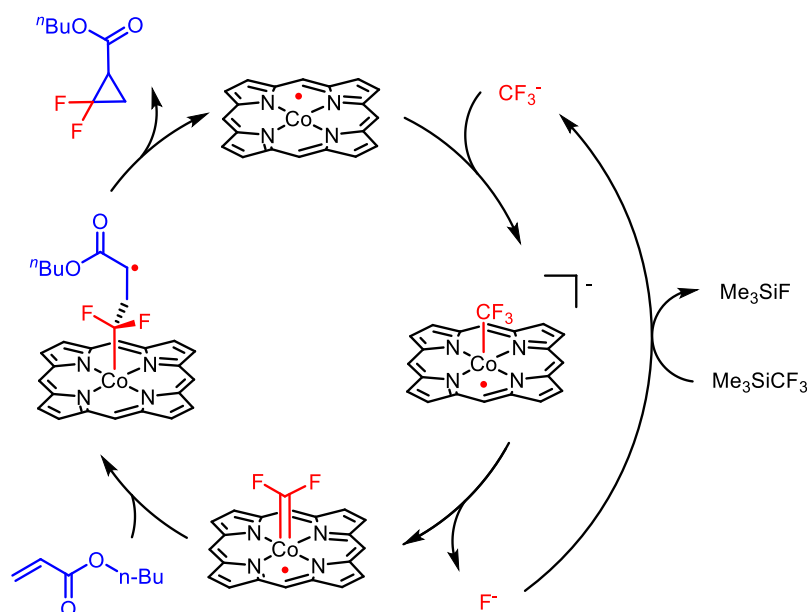
In **HOOFDSTUK 7** worden inspanningenstill studies dan? beschreven om CF₂-carbeenoverdrachtsreacties met kobalt(II) porfyriene katalysatoren mogelijk te maken. Hoewel de overdracht van carbenen vanuit diazoverbindingen via een metaalcomplex uitgebreid onderzocht is, blijft de overdracht van difluorocarbeen (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-difluorocyclopropan 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-gekatalyzeerde 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 difluorocyclopropanering 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 ringsluitreacties 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.

List of Publications

1. *Characterisation of porphyrin-cobalt(III)-'nitrene radical' species relevant in catalytic nitrene-transfer reactions:*
Goswami, M.; Lyaskovskyy, V.; Domingos, S. R.; Buma, W. J.; Woutersen, S.; Troeppner, O.; Ivanović-Burmazović, I.; Lu, H.; Cui, X.; Zhang, X. P.; Reijerse, E. J.; DeBeer, S.; van Schooneveld, M. M.; Pfaff, F.; Ray, K.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5468.
2. *EPR Spectroscopy as a Tool in Homogeneous Catalysis Research:*
Goswami, M.; Chirila, A.; Rebreyend, C.; de Bruin, B.; *Top Catal*, **2015**, 58, 719.
3. *Porphyrin Co(III) 'Nitrene radical' Reactivity; Hydrogen Atom Transfer from ortho-YH Substituents to the Nitrene Moiety of Cobalt-bound Aryl Nitrene Intermediates (Y= OH, NH):*
Goswami, M.; Rebreyend, C.; de Bruin, B. *Molecules*, **2016**, 21, 242.
4. *Metal-catalysed azidation of organic molecules:*
Goswami, M.; de Bruin, B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 8, 1152.
5. *Difluorocarbene transfer from a cobalt complex to an electron-deficient alkene:*
Goswami, M.; de Bruin, B.; Dzik, I. W.; *Chem. Commun*, **2017**, 53, 4382.
6. *Cobalt(II) porphyrin catalysed synthesis of indolines via a 1,5-H atom transfer pathway :*
Karns, A. S.; Goswami, M.; de Bruin, B.; *manuscript in preparation*
7. *Synthesis, characterisation and application of anionic [Co^{II}(Cor)]⁻ corrole complexes in ring-closing C–H amination of an aliphatic azide :*
Goswami, M.; Geuijen, P.; de Bruin, B.; *manuscript in preparation*

~Acknowledgements~

This PhD thesis is not the work of a singular person. While I have the pleasure and privilege to put my name on this book, I possibly cannot do so without thanking the people without whom this book wouldn't exist. Numerous formal collaborations and innumerable informal discussions have played equally important roles in the construction of each chapter and in the deconstruction of the science behind them. But what makes me feel even more humbled is the neat unfolding of events in the last four years that has brought me here today.

I have been extremely lucky with my PhD because it started out with having the best research supervisor that one could have dreamt of. Bas, thank you for daring to hire me against all odds. If I think of all the spectroscopy and all the computations and all the knowledge I have assimilated in the last four years from you, it is quite unbelievable. But the most valuable thing I have learnt from you is scientific rigour, thoroughness and devotion. Your unending energies and enthusiasm in research has fuelled me on days of desperation and disappointments. I have learnt to constantly keep looking and not give up so easily. This is what I will carry with me the rest of my life in whatever I do. I never hesitated to go up to you with whatever question I had, because with you, really- there *are* no stupid questions. To see your office door open has always given me a sense of relief and support. I feel a sense of sheer pride to have done my PhD dissertation with you. I wish to extend my deepest gratitude to you for all this.

I really started to think of chemistry in terms of problems and research questions during my master internship here at homkat. For that I have Joost to thank. You have remained the constant amidst all confusion and doubt. Your encouragement and belief in me has meant the world to me. Your long-term vision has inspired me to

always look at the bigger picture. Numerous discussions we have had, over a broad range of topics has made me sharper over the years. More often than not you have made me rethink and re-evaluate. This is a trait I have also carried back to my desk and my fume hood. We have agreed to disagree on numerous occasions but I can say with a lot of confidence that behind every disagreement, there has been a world of agreements. Thank you for being my mentor for there is simply no better word for what I wish to convey.

I would like to thank all collaborators in many of the projects. Chapter 2 and 3 deserve the mention of Serena DeBeer and co-workers, Kallol Ray and co-workers, Sander Woutersen and co-workers, Wybren Buma and co-workers, Moniek Tromp and David James Martin, I Ivanović-Burmazović and co-workers and Peter Zhang and co-workers. Heartfelt thanks to Volodymyr Lyyaskovsky who had laid the very foundations of this work. For the work on benzoxazines and azobenzenes (chapter 4), thanks to Christophe for a fruitful collaboration. Thanks also for assisting with little troubleshooting here and there in all these years. For chapter 5, thanks to Paul who came in to work as a master student. Thanks for the excellent work in the lab. Alexander S Karns, thank you so much for the fantastic collaboration on the indolines project (chapter 6). It was such a delight to work with an organic chemist and approach the same problem from two different perspectives. I have learnt a lot from you. Last but not the least, W Dzik for the work on difluorocarbene transfer (chapter 7). Thank you for the scientific inputs on the chapter and many more thanks for every scientific discussion we have ever had. I think I learnt from you how to put your research in context with the so called state-of-the art. You were always there next door and in the last part of my PhD I have thoroughly missed you. It is the diversity of all the people that I have had the privilege to work with that reflects in this dissertation.

My heartfelt thanks to members of the reading committee. Special thanks to Dr. Emma Gallo and Prof. Dr. M. P. Doyle who took the trouble of finding time in their schedules to travel to Amsterdam for the defence date. The scientific work of both of you has

been pivotal in the research reported in this thesis. Therefore, it is so apt that you form a part of my reading committee. I am truly honoured. Thanks also to Prof. Dr. Jan van Maarseveen, Prof. Dr. Kees Elsevier, Prof. Dr. Sander Woutersen and Dr. Jarl Ivar van der Vlugt. Jan, Kees and Jarl, also thank you for inspiring times during the master studies. Jarl, special thanks you for your inputs in my research and also for all the lighter moments during the last four years.

Thanks to the technical support staff in the group. Fatna, Taasje, Erik, Lidy for facilitating the running of labs, OTLLE cells, LC-MS, IR and what not. Ed and Dorette for numerous mass samples that you have measured for me. I have also received *express service* on numerous occasions. Jan Meine for unlimited help with NMR. Without the support of the technical staff it is impossible to run the show. A big thanks to all of you. I would also like to thank different PhDs and post-docs who take up various responsibilities like maintaining of stills, glove-boxes, GCs and the likes.

Teaching and supervising students was a fascinating aspect of the PhD life. I have had the pleasure of working with many talented master and bachelor students. Thanks to Heleen and Lisa who worked on the synthesis of β -Lactams via cobalt(II) porphyrins. This work doesn't find place in this thesis but has been inspirational for other projects. Joeri, you worked really hard to explain the effect of additives on carbene transfer reactions of cobalt(II) porphyrins. This work is not to be found in this thesis if one simply leaves through the pages. But your master project gave us signals on which paths not to take; a message which is often under-valued. Paul, it is your persistence that played an important role in the success of the corrole project, thank you. Nicol and Maryam, special thanks for broadening my knowledge by working on projects which were not directly related to my thesis research. It has been such a great experience working with all of you.

If I think of my friends and family, I realise how fortunate I have been all my life with people who surround me with their warmth. Sander and Martin, my paranymphs, whom I have known for more than five years, you have been friends in good times and bad, witnesses for exquisite events in my life. I possibly couldn't reach this stage without the right mix of sense and non-sense that I have continuously received from you guys. It is only very obvious to me that the three of us stand shoulder to shoulder on my defence day and we can bid goodbye to PhD life, finally, all three of us. I am looking forward to what the future holds for all of us.

A very big thanks to all my colleagues at homkat, for all the fun times, for all the mini-meetings, group-meetings, NCCC times, lab-outings and so much more. Special thanks to all lab mates and office mates over the years. The group is what the people make of it. Homkat in itself is constantly changing and yet there is something about it that remains unchanged. Here's to the spirit of homkat, I take a sincere bow as I write this.

Friends from New Delhi- Shweta, together with you I sometimes day-dreamed of a future where we were going to go places, and I am so proud that we did just that. Shobhna and Aparajita, my college-residence-historian-friends who have inspired by being the passionate people that they are. Ankur, whose presence has enriched my life and being, who has pointed out that perhaps there *are* no final answers; who has perhaps unknowingly, ushered me to dwell in nuances.

Jurjen, your faith and confidence in me has been the backbone of all successes since we met. I started this PhD because *you* thought I could do it. Your push has been instrumental in so many things that I did in the past years, all because you believed so much in me. It is with you that I feel I can move mountains, I feel the strongest. We make a golden team. Thank you so much.

I want to thank my parents for whom the education of their daughters has always been the highest point on the agenda. I would like to thank my sister for being my best friend during the formative years. My family showed a lot of courage and faith in me when I decided to pack my bags and come to the Netherlands at the age of 21. I am what I am because of them. Thanks to family Meeuwissen for you all have truly made me feel like a Meeuwissen. I do have two families. Thank you for how interested you all have always been in everything that I do. You guys are my cheerleaders.

Final word of thanks to all my science and chemistry teachers from back in the day. If there is one reason I studied chemistry, it is because I had lovely chemistry teachers. Special thanks to Anjan Bhattacharya, Dr. Rene Saksena, Dr. Ekta Kundra and Dr. S. V. Eswaran who have added beauty to the organics and inorganics of chemistry.