
Samenvatting

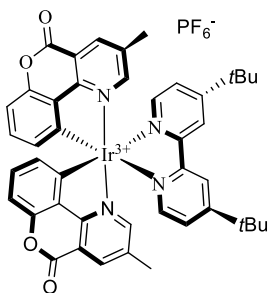
Twee onderwerpen zijn besproken in dit proefschrift: Fotoredox gekatalyseerde vorming van koolstof–koolstof bindingen en de door een overgangsmetaal gekatalyseerde vorming van koolstof–stikstof bindingen via metaal–nitreen intermediairen. Beide onderwerpen zijn kort geïntroduceerd in de **Introductie**. In fotoredoxkatalyse brengt absorptie van licht een kleurstof in zijn aangeslagen toestand, gevolgd door ofwel (1) relaxatie van het molecuul via luminescentie of niet-radiatieve processen terug naar de grondtoestand, (2) energieoverdracht, of (3) reactieve overdracht van een enkel elektron tussen de fotokatalysator (kleurstof) in zijn aangeslagen toestand en de substraten. De laatstgenoemde reacties (3) is het domein van fotoredoxkatalyse. Elektronoverdrachtsprocessen als deze vinden over het algemeen plaats met een fotokatalysator in de aangeslagen toestand waarbij de twee ongepaarde elektronen dezelfde spin hebben. Deze aangeslagen toestand leeft relatief lang waardoor een gecontroleerde vorming van radicaalintermediairen plaats kan vinden, die vervolgens via propagatiemechanismen verder kunnen reageren. De gevormde radicaal intermediairen kunnen vervolgens worden geneutraliseerd door de katalysator of door radicaal-radicaal koppelings- of disproportioneerings-reacties. Ondanks de ontwikkeling van organische fotoredoxkatalysatoren (of kleurstoffen) en fotoredoxkatalysatoren die op eerste rij overgangsmetalen zijn gebaseerd, is het gebruik van fotoredoxkatalysatoren met edelmetalen (in het bijzonder iridium) nog altijd populair en in ontwikkeling (zie ook hoofdstukken 1 en 2). Drie illustratieve voorbeelden van de vorming van C–C bindingen met fotoredoxkatalyse zijn besproken in de Introductie.

Het tweede onderwerp dat in dit proefschrift wordt besproken betreft de vorming van koolstof–stikstof bindingen via reactieve metaal–nitreen–intermediairen. Overgangsmetaal bevattende complexen kunnen selectieve nitreen–overdrachtsreacties, via metaal–nitreen–intermediairen, katalyseren voor reacties voor de vorming van nieuwe C–N binding. Deze reacties kunnen worden uitgevoerd onder milde condities en kunnen selectiever zijn dan andere strategieën voor de vorming van C–N bindingen. Het isoleren van metaal–nitreenen is niet eenvoudig en pas sinds kort zijn zulke complexen geïsoleerd in de groep van Betley. Reacties waarbij metaal–nitreen intermediairen worden gevormd tijdens reacties waar C–N bindingen worden gemaakt komen vaker voor, en twee illustratieve voorbeelden hiervan zijn gegeven in de Introductie: De vorming van pyrrolidine via een C–H amineringsreactie en een aziridinatiereactie. Hoofdstukken 3, 4 en 5 gaan door op deze ontwikkelingen.

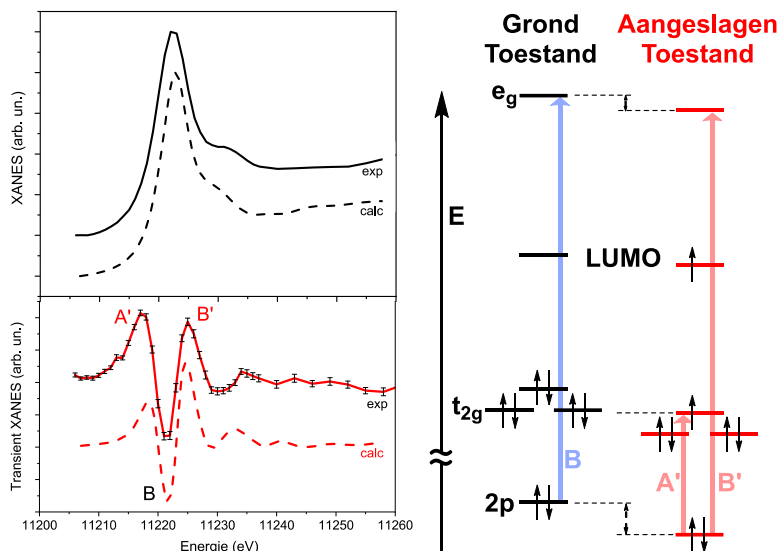
In **hoofdstuk 1** hebben we een nieuwe kationische, op iridium gebaseerde fotokatalysator met twee chromenopyridinon (Chp) liganden en een di-*tert*-butylbipyridine (dtbbpy) ligand ontwikkeld (Figuur 1). Het energetisch laagst-liggende ongevolde orbitaal (LUMO) is gelokaliseerd op het bipyridine ligand en is daarom vergelijkbaar in energie met de veelgebruikte fotokatalysator $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$, waarbij ppy het ligand 2-fenylpyridine is. Het elektron-zuigende karakter van de esterfunctie in het Chp ligand verlaagt het energetisch hoogst liggende gevulde

orbitaal (HOMO), dat op de fenyl ring van het ligand en het metaalatom gelokaliseerd is, ten opzichte van $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$. Een groter energieverval tussen de HOMO en de LUMO resulteert in een groter bereik van redoxpotentialen dat onder excitatie kan worden gehaald voor $[\text{Ir}(\text{Chp})_2(\text{dtbbpy})]^+$ ten opzichte van $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$. Het HOMO-LUMO energieverval tussen $[\text{Ir}(\text{Chp})_2(\text{dtbbpy})]^+$ en $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]^+$ werd bevestigd door een kortere emissiegolfte voor $[\text{Ir}(\text{Chp})_2(\text{dtbbpy})]^+$. De aangeslagen toestand van $[\text{Ir}(\text{Chp})_2(\text{dtbbpy})]^+$, die 0,5 μs bestaat, is bestudeerd met tijdsaf-hankelijke Röntgenstralingsabsorptiespectroscopie en DFT berekeningen. De stugge structuur van het complex verandert nauwelijks in de aangeslagen toestand, met gemiddelde veranderingen in de metaal-ligand bindingslengte van minder dan 0,01 Å. De verandering in de elektronische structuur van de grondtoestand naar de aangeslagen toestand is weergegeven in het verschilspectrum (Figuur 2). Elektronoverdracht van het metaal naar het ligand in de aangeslagen toestand resulteert in een grotere energieverandering voor de 2p orbitalen dan voor de e_g orbitalen. Dit leidt tot een verandering van de absorptiepiek naar een hogere energie (van B naar B'). De aangeslagen toestand bevat ook een enkel gevuld t_{2g} orbital, waar een elektron naar kan worden geëxciteerd. Hierdoor is er een extra absorptieband ontstaand bij lagere energie (A')

Figuur 1. De structuur van het $[\text{Ir}(\text{Chp})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ complex.



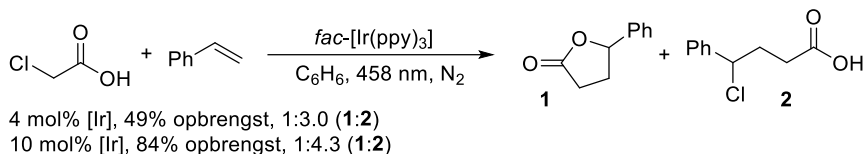
Figuur 2. Het (experimentele en berekende) XANES spectrum van $[\text{Ir}(\text{Chp})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ in MeCN en het XANES verschilspectrum tussen de grond- en aangeslagen toestand, met een energie-diagram die de belangrijkste orbitalen voor de uitleg van de spectra weergeeft.



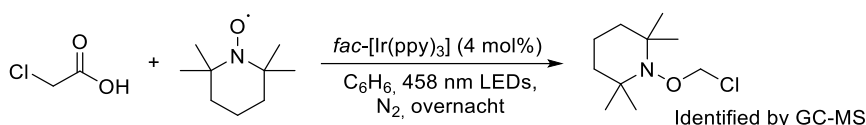
In **Hoofdstuk 2** beschrijven we onze strategie om fotoredox katalyse te gebruiken voor de activering van monochloorazijnzuur voor toepassing in organische synthese. Fotoredox katalyse is een elegante methode voor de vorming van nieuwe C–C bindingen en monochloorazijnzuur (MCAA) is een bruikbaar startmateriaal dat veel gebruikt wordt in de industrie. De meeste reacties met MCAA zijn gebaseerd op nucleofiele substitutie. Het creëren van een radicaal vanuit MCAA kan leiden tot nieuwe synthese toepassingen. Daarom hebben we gewerkt aan de ontwikkeling van een fotoredox gekatalyseerde reactie tussen MCAA en styreen en styreen-gerelateerde substraten. De fotochemische reactie van olefines met iodoazijnzuur en bromoazijnzuur zijn in de literatuur goed beschreven en, ten opzichte van MCAA, eenvoudig. De sterkere C–halide binding in MCAA is echter moeilijker te breken. Onder excitatie van blauw licht kan de neutrale fotoredox katalysator *fac*- $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ de C–Cl binding in MCAA reduceren om een carboxymethanide radicaal te vormen onder milde reactiecondities. Via deze methode kan γ -phenyl- γ -butyrolacton gevormd worden door ringsluiting en kan 4-chloro-4-phenylbutaan zuur gevormd worden via chloroalkylering (Schema 1). Selectieve vorming van de twee gewenste producten werd waargenomen (met redelijke opbrengst). Over tijd slaat de katalysator neer uit het reactiemengsel als het kation of in een ontbonden vorm. Voor de organische fotoredox katalysator *N,N*-5,10-di(2-naphthalene)-5,10-dihydrophenazine is het precipitaat geïdentificeerd met massa en EPR spectroscopie als het kation. In een poging om een radicaal intermediair af te vangen met TEMPO tijdens de reactie hebben we met LC-MC een product gevonden die hoogstwaarschijnlijk voortkomt uit

het chloromethyl radicaal (Schema 2), maar pogingen om dit toe te passen in cyclopropanatiereacties waren tevergeefs.

Schema 1. De fotoredox gekatalyseerde reactie tussen monochloorazijnzuur en styrene.



Schema 2. De fotoredox gekatalyseerde vorming van 1-(chloromethoxy)-2,2,6,6-tetramethylpiperidine.



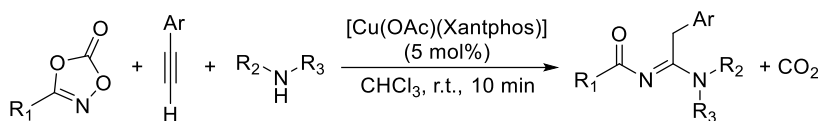
Nitreen-overdrachtreacties zijn een ander type reacties voor de efficiënte vorming van nieuwe bindingen. Over het algemeen worden nitreen-overdrachtreacties uitgevoerd met azides of iminoiodinanen, maar voor acylnitreen-equivalenten van deze substraatgroepen is het maken en bewaren problematisch. Het gebruik van 1,3,4-dioxazol-2-on derivaten (dioxazolonen) als uitgangsstof voor acylnitreenen in C–H amidatie heeft ons gemotiveerd om onderzoek te doen naar deze substraatgroep voor het gebruik in nieuwe reacties voor de vorming van C–N bindingen. In **Hoofdstuk 3** is een overzicht gegeven van de ontwikkeling van dioxazolonen als uitgangsstof voor efficiënte nitreen-overdrachtreacties vanaf 2012. Plaatsgerichte C–H amidatie-reacties vormen een groot deel van deze ontwikkeling. Meerdere sturende groepen in substraten zijn succesvol gebruikt in de amidering van C–H bindingen van aryl-, alkyl- en olefinegroepen. De dioxazolone groep in aryldioxazolonen is zelfs toegepast als sturende groep voor C–H alkylatie reacties, gevolgd door amidatie. Dioxazolonen kunnen ook gebruikt worden in de allylische amidatie van olefines of in intra-moleculaire C–H amidatie voor de vorming van lactam producten. Additie reacties op styrene of phenylacetyleen zijn ook gerapporteerd voor de vorming van oxazolines of oxazolonen.

In de Hoofdstukken 4 en 5 beschrijven we onze strategie voor de ontwikkeling van een nieuwe synthesesmethode om dioxazolonen te gebruiken om *N*-acyl amidines te maken, waarbij nieuwe C–N bindingen gevormd worden. Methodes voor de directe synthese van amidines zijn gewenst omdat ze voorkomen in organometaal-complexen en in een groot aantal biologisch-actieve moleculen. Methodes voor de synthese van *N*-acyl amidines zijn in het bijzonder belangrijk, omdat ze gebruikt kunnen worden als startmateriaal voor de synthese van verschillende heterocyclische verbindingen.

In **Hoofdstuk 4** hebben we een nieuwe door koper gekatalyseerde reactie beschreven tussen terminale alkyne, dioxazolonen en secundaire amines voor de synthese van

N-acyl amidines (Schema 3). Xantphos koper acetaat [Cu(OAc)(Xantphos)] bleek de meest efficiënte katalysator voor deze transformatie te zijn. Zelfs aan de lucht kon binnen 10 minuten een volledige omzetting naar de gewenste producten behaald worden met gebruik van slechts 5 mol% katalysator. Onder een inerte atmosfeer kon de hoeveelheid katalysator nog verder omlaag gebracht worden naar 2 mol% om het *N*-acyl amidine te vormen in een hoge opbrengst (94%). Lagere opbrengsten bij afwijking van de geoptimaliseerde condities ging vaak samen met de vorming van isocyanaten via de Curtius-omlegging. Waar alifatische terminale alkyne niet werken in de reactie voor de vorming van *N*-acyl amidines kunnen de substraten 3-ethynylpyridine and 3-ethynylthiofeen wel worden gebruikt voor een efficiënte reactie. Primaire en kleinere secundaire amines werken niet, omdat coördinatie van deze substraten aan het koper atoom de binding van het dioxazolone aan koper blokkeert. Als echter de grootte van het amine ervoor zorgt dat de coördinatie niet of slecht mogelijk is, kan het dioxazolone worden geactiveerd en kan het product worden gevormd in hoge opbrengst. [Cu(OAc)(Xantphos)] werkt als katalysator niet goed bij het gebruik van fenyl-1,4,2-dioxazol-5-on, maar wanneer de katalysator door 10 mol% koper jodide zout wordt vervangen kan het gewenste product worden gevormd in goede opbrengst.

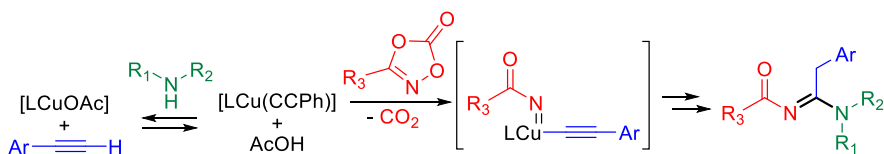
Schema 3. De koper-gekatalyseerde 3-componentenreactie van 1,4,2-dioxazol-5-onen tot *N*-acyl-amidines.



Om meer inzicht te krijgen in de nieuwe 3-componentenreactie hebben we de mechanistische studie uitgevoerd die is beschreven in **Hoofdstuk 5**. De belangrijke stappen in het mechanisme van deze reactie is weergegeven in Schema 4. H/D-uitwisseling, geobserveerd met ^1H NMR spectroscopie, liet zien dat een reversibele vorming van Xantphos koper acetyliden [Cu(CCPh)(Xantphos)] vanuit [Cu(OAc)(Xantphos)] mogelijk was zonder de toevoeging van amine. De ^{31}P NMR studie liet echter zien dat het amine nodig is om het evenwicht naar de effectieve vorming van [Cu(CCPh)(Xantphos)] te brengen. Het acetaat ligand speelt een belangrijke rol in de katalytische cyclus en dat wordt ondersteund door de waargenomen hogere reactiesnelheid van [Cu(OAc)(Xantphos)] in vergelijking met [Cu(NCMe)₂(Xantphos)](BF₄). In de kristalstructuur van [Cu(OAc)(Xantphos)(HCCPh)] is een waterstofbruginteractie tussen het acetaatligand en de C(sp)-H binding van het fenylacetyleen te zien (Figure 3). Reactiesnelheden, verkregen met *in situ* analyse van de drukverandering in een afgesloten systeem, gaven verder inzicht in het reactiemechanisme. Een eerste orde reactiekinetiek in zowel [katalysator] als [dioxazolone], gecombineerd met de verzadigingskinetiek voor [fenylacetyleen] en de resultaten van de isotoopuitwisselingsstudie, onthult dat activering van het dioxazolone op het koper(I)-acetyliden complex [Cu(CCPh)(Xantphos)] de

snelheidsbepalende stap is, waar een snel evenwicht tussen $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{Xantphos})]$ en $[\text{Cu}(\text{CCPh})(\text{Xantphos})]$ aan voorafgaat. DFT-analyse van de voorgestelde intermediairen ondersteunen deze waarneming en onthullen een energiebarrière van ongeveer 20 kcal mol^{-1} voor de activering van het dioxazon, resulterend in de vorming van een koper *N*-acyl nitreen intermediair (Schema 4). De hierop volgende nitreeninsertie in de Cu–C binding van het acetylide complex en additie van het amine resulteren in de vorming van het uiteindelijke *N*-acyl amidine product, via reactiestappen die sneller zijn dan de snelheidsbepalende dioxazon activering. Deze hypothese wordt ondersteund door de nulde orde reactiekinetiek in [amine]. De vorming van het isocyanaat via de Curtius omlegging, wat de belangrijkste zijreactie is, is ook berekend en heeft een enigszins hogere energiebarrière in vergelijking met de nitreeninsertie, wat in lijn is met de experimentele waarnemingen.

Schema 4. De belangrijkste stappen voor de reactiesnelheid in het mechanisme van de koper-gekatalyseerde 3-componentenreactie van 1,4,2-dioxazol-5-onen naar *N*-acyl-amidines.



S

Figuur 3. De kristalstructuur van $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{Xantphos})(\text{HCCPh})]$, verkregen door kristallisatie van $[\text{Cu}(\text{OAc})(\text{Xantphos})]$ in de aanwezigheid van fenylacetyleen, waarbij de waterstofbruginteractie van het acetaat met fenylacetyleen te zien is.

