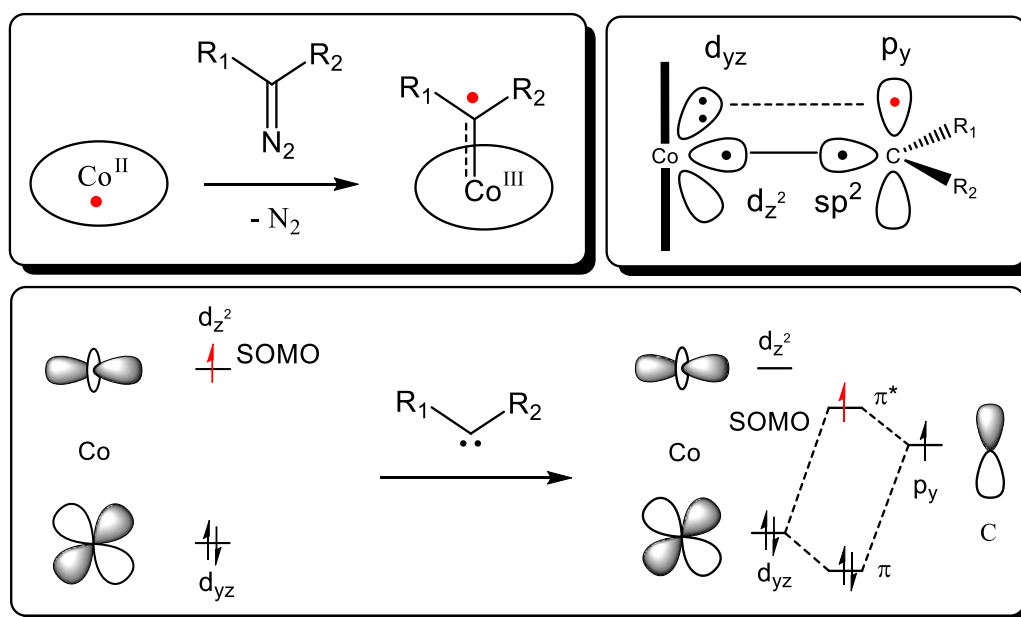


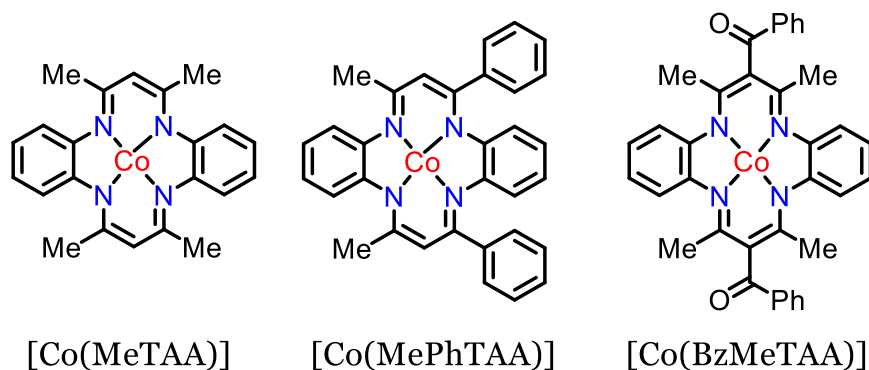
Samenvatting

Onderzoek in de katalyse richt zich op diverse problemen, zoals klimaatverandering, hoge proceskosten en de schaarste van bepaalde elementen. Een belangrijk speerpunt van modern katalyseonderzoek is het vervangen van zeldzame en daardoor dure edelmetalen (bijv. palladium, platinum, rhodium, iridium) door de veelvuldig voorkomende en daardoor goedkopere 1^e rij d-blok metalen, zoals ijzer, nikkel en kobalt. Naast het behalen van economisch voordeel kan dergelijk onderzoek ook leiden tot de ontdekking van fascinerende nieuwe reactiviteit, omdat 1^e rij-overgangsmetalen vaak een voorkeur vertonen voor reacties waarbij het metaal één elektron wint of verliest, in tegenstelling tot de voorkeur van de meeste edelmetalen voor reacties waarbij het metaal twee elektronen wint of verliest.



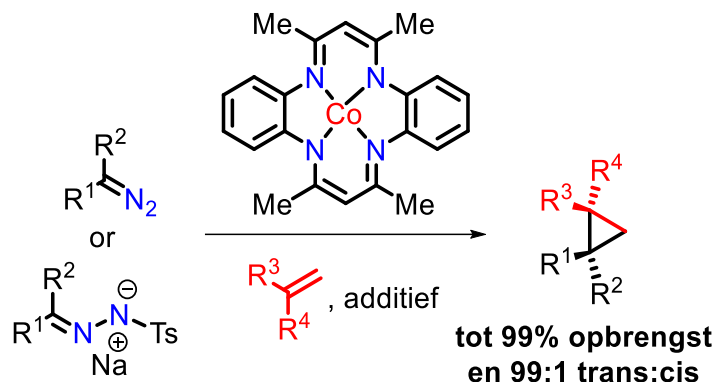
Figuur 1. Vorming van een Co^{III}-carbeenradicaal als gevolg van reactie van een vlak, *low-spin* kobalt(II) complex met een carbeenprecursor.

Dit proefschrift beschrijft onderzoek wat gericht is op het begrijpen en toepassen van de reactiviteit van metalloradicalen, evenals op het verkennen van de katalytische activiteit van vlakvierkante, *low-spin* kobalt(II) metalloradicaal complexen. Een van de voornaamste doelen was het ontdekken van nieuwe reactiviteit van kobalt(III)-gebonden carbeenradicalen die gevormd zijn als gevolg van reactie van een kobalt(II)-complex met een carbeenprecursor (Figuur 1). Een ander belangrijk doel was het vervangen van kobalt(II)-porfyriene katalysatoren door goedkopere en eenvoudiger te synthetiseren metalloradicaal analogen. Om deze reden is de katalytische activiteit onderzocht van vlakke complexen waarin *low-spin* kobalt(II) (Figuur 2) gecoördineerd is aan het dibenzotetraaza[14]annulene (MeTAA) ligand. Behalve de gemakkelijkere synthese, vertonen deze complexen ook een hogere katalytische activiteit ten opzichte van kobalt(II)-porfyrienes in verscheidene ‘carbeen overdracht’ reacties, zoals cyclopropanatie en de synthese van ketenen en indeen derivaten.



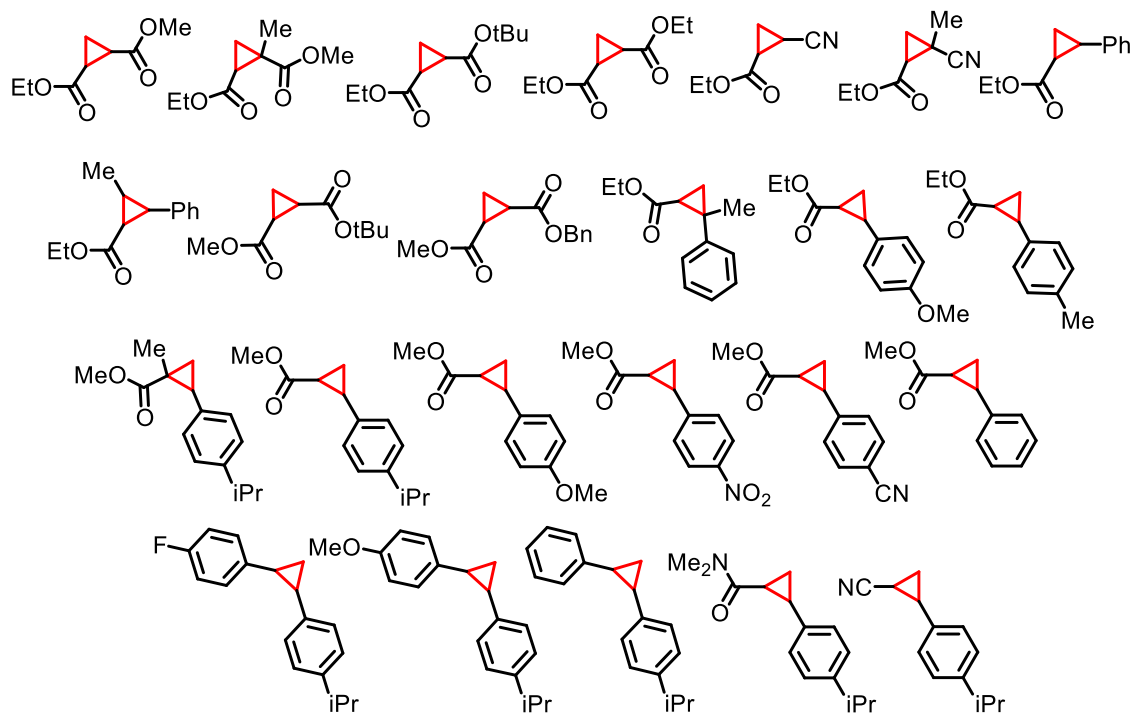
Figuur 2. De ontwikkelde kobalt(II) dibenzotetraaza[14]annulene katalysatoren.

Hoofdstuk 2 beschrijft een nieuw protocol voor de synthese van cyclopropanen vanuit elektronarme alkenen, gekatalyseerd door betaalbare, gemakkelijk te synthetiseren en zeer actieve gefunctionaliseerde kobalt(II) tetraaza[14]annuleen complexen (Figuur 2). Deze kobalt(II) katalysatoren zijn verenigbaar met het gebruik van diazoverbindingen als ook natriumzouten van tosylhydrazonen in zogeheten ‘one-pot’ katalytische transformaties, waarbij de gewenste cyclopropanen in nagenoeg kwantitatieve opbrengst worden verkregen. De reactie is zowel praktisch als snel, en gaat uit van makkelijk te verkrijgen startmaterialen. Het vereist verhitting noch langzame toevoeging van de diazoverbinding of het tosylhydrazon zout, en tolereert het gebruik van verscheidene oplosmiddelen, inclusief protische zoals methanol. Dit maakt de procedure niet alleen veiliger, maar vergroot ook aanzienlijk de mogelijkheden wat betreft het gebruik van verschillende substraten in carbeen-overdrachtsreacties in het algemeen.



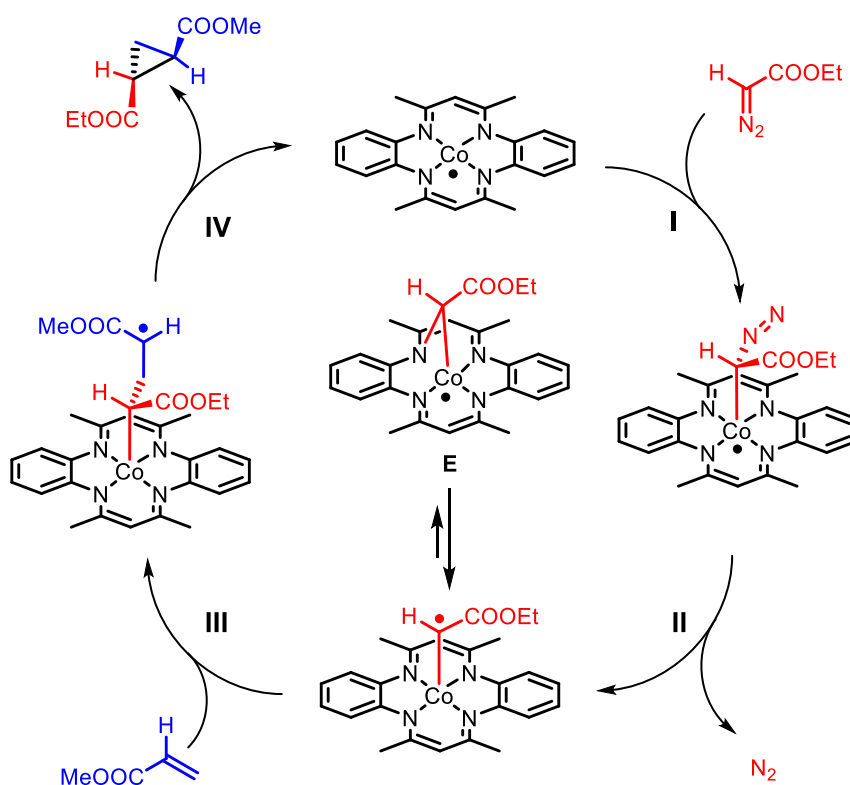
Figuur 3. [Co(MeTAA)]-gekatalyseerde cyclopropanatie van elektronarme alkenen met diazoverbindingen of zouten van tosylhydrazonen.

Snelle en selectieve overdracht van carbenen kan bereikt worden door gebruik te maken van kobalt(III)-carbeenradicaal complexen (Figuur 3), waarbij het radicaalmechanisme ongewenste carbeen-carbeen dimerisatie en 1,3-dipolaire additie tussen het elektronarme alkeen en de diazoverbinding bijna volledig voorkomt. Het katalytische systeem is bovendien robuust en zowel het alkeen als de diazoverbinding kunnen dienen als limiterende reagentia, waardoor dimerisatie van de diazoverbinding volledig geremd kan worden. Het protocol is succesvol toegepast op de synthese van diverse gesubstitueerde cyclopropanen (Figuur 4). Deze werden verkregen in hoge opbrengsten en met hoge selectiviteit, met een intrinsieke voorkeur voor *trans*-cyclopropanen.



Figuur 4. Gesubstitueerde cyclopropanen beschreven in dit proefschrift

Hoofdstuk 3 beschrijft een gedetailleerde studie van de kinetiek en het mechanisme van deze cyclopropanatie-reacties, gericht op het begrijpen van de superieure activiteit (en hogere gevoeligheid t.a.v. decompositie) van de [Co(MeTAA)]-type katalysatoren in vergelijking met kobalt(II)-porfyrynes. De participatie van kobalt(III)-carbeenradicalen in het mechanisme is aangetoond met een combinatie van kinetische studies, EPR experimenten in aanwezigheid van een ‘radicaalvanger’, en ondersteunende DFT (dichtheidsfunctionaaltheorie) berekeningen. De voortgang van de reactie is gevolgd in *realtime* door de vorming van $N_2(g)$ te observeren en de bijbehorende partiële druk te meten onder isotherme condities. Een zogeheten *reaction progress kinetic analysis* (RPKA) is gebruikt om de snelheidswet te bepalen en om eventuele deactivatie van de katalysator te kunnen detecteren, door de reactie te onderzoeken onder *operando* condities met identieke of vergelijkbare concentraties als die gebruikt zijn bij de katalytische experimenten beschreven in hoofdstuk 3.



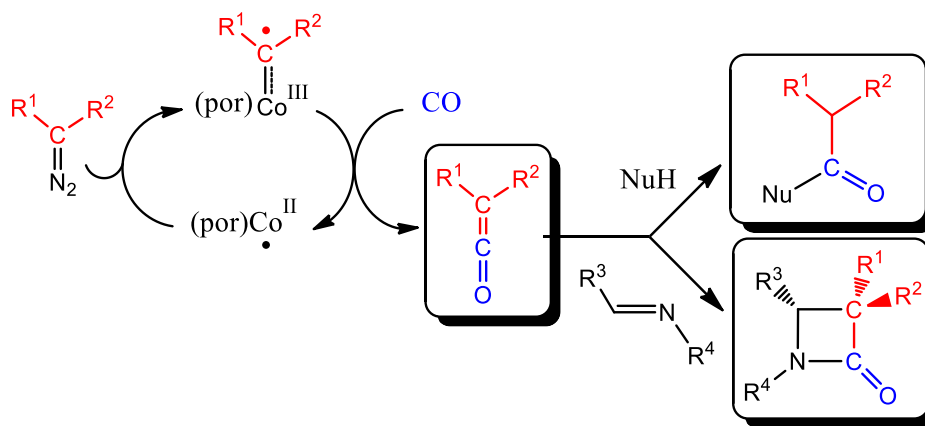
Figuur 5. Mechanisme van de cyclopropanatie van methyl acrylaat en ethyl diazoacetaat, gekatalyseerd door [Co(MeTAA)].

Een dergelijke analyse levert kinetische data op die het karakter van de katalytische reactie beter representeren dan traditionele kinetiek-metingen gebaseerd op enkel de initiële reactiesnelheden. De cyclopropanatie bleek eerste-orde te zijn in zowel de concentratie van de katalysator als in de concentratie van ethyl diazoacetaat, en nulde-orde in de concentratie van methyl acrylaat, in overeenstemming met

computersimulaties van het mechanisme (Figuur 5). Daarnaast werd een eerste-orde deactivering van de katalysator waargenomen, maar de decompositie van de katalysator onder katalytische condities is aanzienlijk langzamer dan de katalytische reactiestappen zelf.

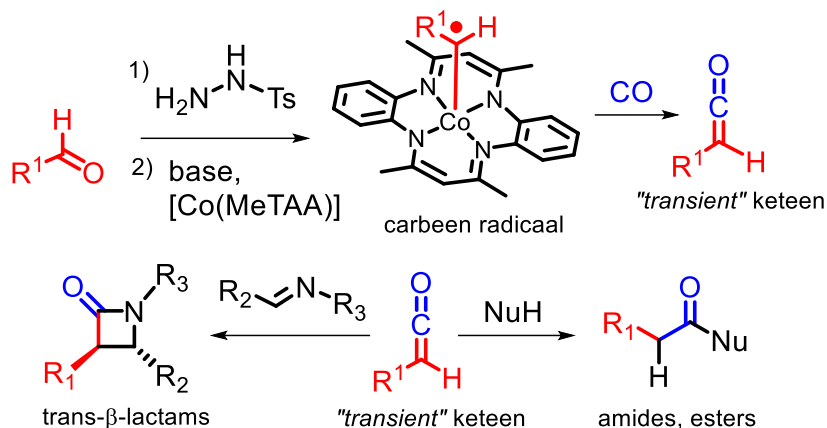
De met DFT berekende activatieparameters (ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger en ΔS^\ddagger) behorende bij de snelheidsbepalende stap zijn in overeenstemming met de experimentele waarden die volgen uit een Eyring-analyse van temperatuursafhankelijke kinetische metingen, en ondersteunen dus het veronderstelde metalloradicaal mechanisme.

Hoofdstuk 4 beschrijft een efficiënt *one-pot* tandem protocol waarin Co^{II} -porfyryne metalloradicalen de carbonylatie van α -diazocarbonyl verbindingen en verscheidene *N*-tosylhydrazonen katalyseren, resulterend in de vorming van ketenen die vervolgens kunnen reageren met een variëteit aan nucleofielen en imines, om uiteindelijk esters, amides en β -lactams te verkrijgen (Figuur 6). Ook dit systeem is toepasbaar op een breed scala van substraten en kan gebruikt worden om diverse combinaties van carbeenprecursors, nucleofielen en imines met elkaar te laten reageren. Het gebruik van *N*-tosylhydrazonen als precursors voor diazoverbindingen in kobalt-porfyryne-gekatalyseerde carbeenoverdrachtsreacties dient als een efficiënte en praktische manier om de carbeenradicaal intermediären te verkrijgen die verantwoordelijk zijn voor de vorming van ketenen. Het mechanisme van de carbonylatie reacties is verder onderzocht met IR spectroscopie en DFT.



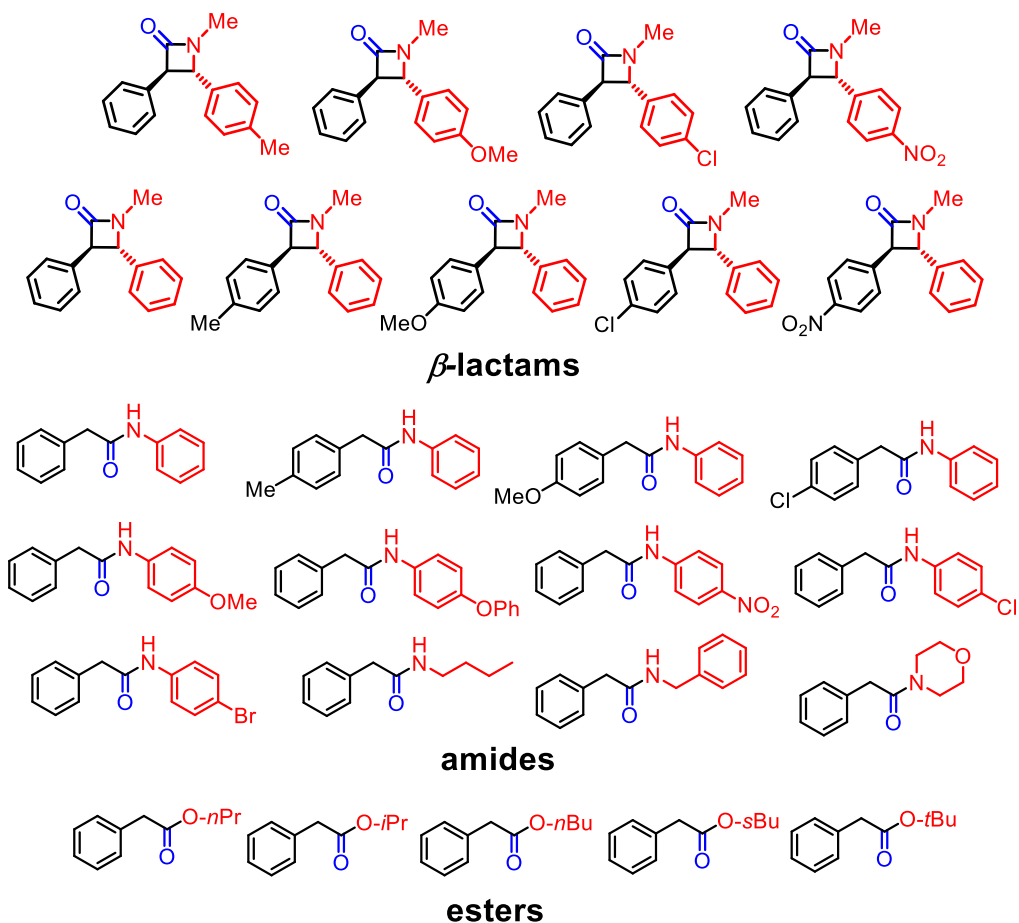
Figuur 6. Carbonylatie van α -diazocarbonyl verbindingen, gekatalyseerd door Co^{II} -porfyryne metalloradicalen.

Het $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Por})]$ -gekatalyseerde carbonylatieproces biedt een eenvoudige en efficiënte manier voor de homologatie van ketonen en aldehyden via tosylhydrazone zouten en biedt tevens een diastereoselectieve methode voor de omzetting van aldehyden naar β -lactam derivaten.



Figuur 7. $[\text{Co}(\text{MeTAA})]$ -gekatalyseerde homologatie van aldehyden.

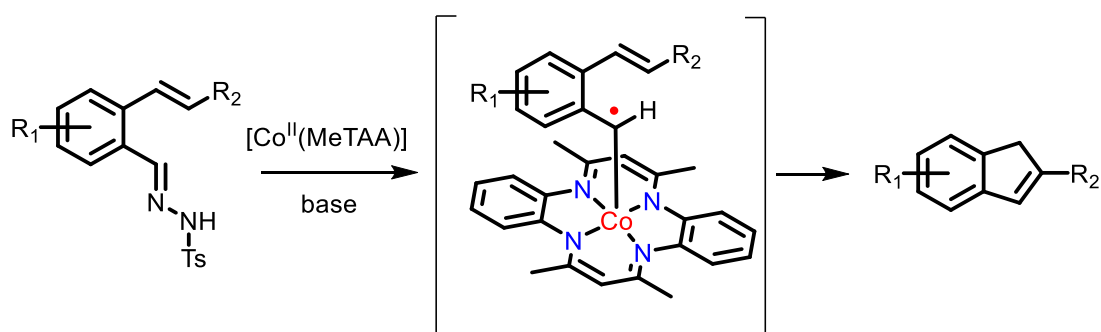
Hoofdstuk 5 vormt een uitbreiding op de studies uit Hoofdstuk 4, door gebruik te maken van het uitstekende vermogen van $[\text{Co}(\text{MeTAA})]$ om diazoverbindingen te activeren, waardoor reactievere carbeenradicaal intermediaren worden gevormd die met koolstofmonoxide reageren om zo ketenen te vormen (Figuur 7).



Figuur 8. Beta-lactams, amides en esters gesynthetiseerd via carbonylering van carbeenradicaal intermediaren gevormd met zowel $[\text{Co}(\text{MeTAA})]$ als $[\text{Co}(\text{TPP})]$.

De goedkope en zeer actieve [Co(MeTAA)] katalysator bleek verenigbaar met verscheidene reactiecondities en ook toepasbaar te zijn in *dual cascade* katalyse. Daarnaast tolereert het complex een breed scala aan functionele groepen, coördinerende additieven en hoge reactietemperaturen. Het betrouwbare *one-pot* protocol biedt de mogelijkheid om ketenen te synthetiseren vanuit tosylhydrazone zouten en koolstofmonoxide. Deze reacties verlopen via vorming van carbeenradicaal intermediären die reageren met CO om zo ketenen te vormen. De intrinsieke reactiviteit van ketenen vereist dat deze *in situ* gevormde reactieve intermediären ‘gevangen’ worden met amines, alcoholen of imines om op die manier nuttige organische bouwstenen te verkrijgen. Onderzoek naar de tolerantie jegens verschillende functionele groepen op de reagentia liet zien dat de methodologie toegepast kan worden op een brede variëteit aan substraten (Figuur 8).

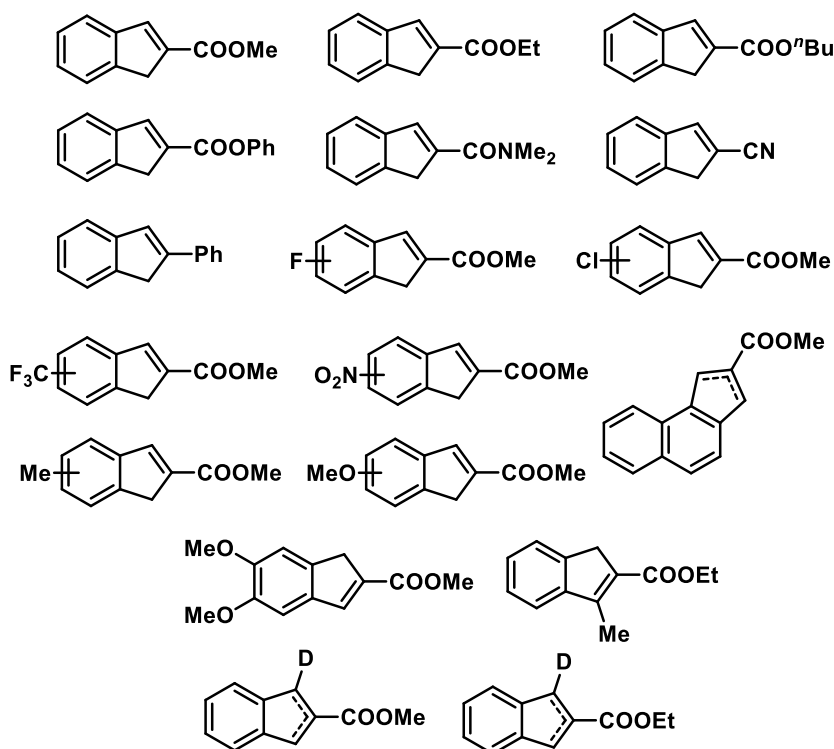
In het laatste **Hoofdstuk 6** beschrijven we het gebruik van kobalt(II)-metalloradicaal katalysatoren in transformaties van *o*-cinnamyl-*N*-tosyl hydrazonen tot *1H*-indeen derivaten. Wederom maken deze reacties gebruik van de intrinsieke reactiviteit van de ongebruikelijke kobalt(III)-carbeenradicaal intermediären. De reactie gaat uit van gemakkelijk te verkrijgen startmaterialen, is eenvoudig uitvoerbaar en biedt derhalve een praktische methode voor de constructie van gefunctionaliseerde *1H*-indeen derivaten. Evenals voor de cyclopropanaties beschreven in Hoofdstuk 2, bleek van alle onderzochte complexen het goedkope en gemakkelijk te synthetiseren *low-spin* kobalt(II) complex [Co^{II}(MeTAA)] (MeTAA = tetramethyltetraaza[14]annulene) over de hoogste katalytische activiteit te beschikken. De in dit hoofdstuk beschreven metalloradicaal-gekatalyseerde synthese van indeen derivaten representeert een uniek voorbeeld van een intramoleculaire formele carbeen insertie in een vinylische C(sp²)-H binding, gefaciliteerd door gecontroleerde ringsluiting van het carbeenradicaal intermediair (Figuur 9).



Figuur 9. Synthese van indeen derivaten via [Co(MeTAA)]-gecoördineerde carbeenradicaal intermediates.

De methodologie is wederom succesvol toegepast op een breed scala aan substraten, en de resulterende 1*H*-indeen derivaten werden in goede tot uitstekende opbrengsten verkregen (Figuur 10). Het mechanisme is met behulp van computationele berekeningen onderzocht en de daaruit volgende resultaten werden ondersteund door experimenten waarbij het carbeenradicaal intermediair werd ‘gevangen’ met een toegevoegd radicaal. De DFT berekeningen lieten zien dat de katalytische cyclus is opgebouwd uit activatie van de diazoverbinding, resulterend in vorming van een Co^{III}-carbeenradicaal, gevolgd door ringsluiting tot radicale indanyl/benzyl intermediairen. Hieropvolgende eliminatie van het indeen product via een 1,2-*hydrogen transfer* step regeneert de katalysator.

Toevoeging van 2,2,6,6-tetra-methylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) of dibenzoylperoxide (DBPO) aan het reactiemengsel van katalyse-experimenten bevestigde de betrokkenheid van kobalt(III) carbeenradicaal intermediairen. Ook EPR spectroscopische experimenten waarbij de radicalaire intermediairen werden ‘gevangen’ met behulp van phenyl *N*-*tert*-butyl- α -phenylnitron (PBN) bevestigden het radicalaire karakter van de reactie. Deuterium labeling experimenten toonden statistische uitwisseling van allylische/benzyllische en vinyllische protonen onder de gebruikte reactiecondities.



Figuur 10. Gefunctionaliseerde indeen derivaten gesynthetiseerd vanuit tosylhydrazon zouten via een gecontroleerd radicaal ringsluiting proces

Gecombineerd toont het in dit proefschrift beschreven werk aan dat gecontroleerde metaal-gekatalyseerde reacties via radicaalmechanismen, net als in metaalhoudende enzymen, absoluut mogelijk zijn wanneer gebruik wordt gemaakt van metallo-radicaal kobalt(II) complexen. Het genereren van ‘carbeenradicalen’ door activering van carbeenprecursors met dit type katalyse kan leiden tot fascinerende nieuwe reactiviteit door de voorkeur van kobalt voor reacties waarbij het metaal één elektron wint of verliest. De intrinsieke reactiviteit van deze complexen kan onder controle gehouden worden door het ligand te veranderen, en de reacties kunnen leiden tot interessante producten zoals cyclopropanen, ketenen en indeen derivaten. Van toekomstig onderzoek in deze richting kan de ontdekking van vele andere nieuwe gecontroleerde radicaal-type mechanismen verwacht worden. Naast de synthetische toepasbaarheid van de reacties beschreven in dit proefschrift zijn zeker ook de fundamentele inzichten interessant en van academisch belang.