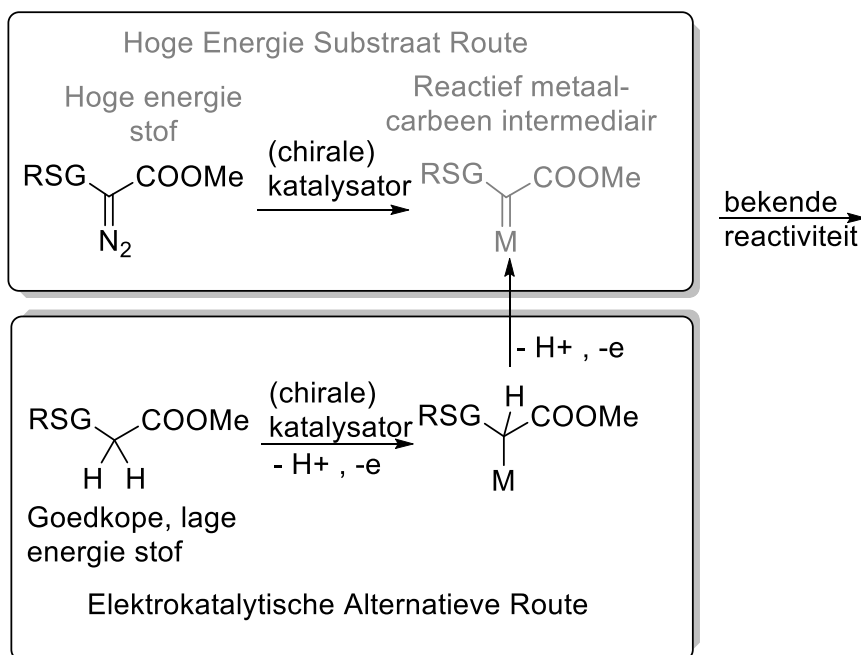


SAMENVATTING EN VOORUITBLIK

Katalyse heeft een belangrijke rol in onze hedendaagse samenleving en is de sleutel tot een houdbare toekomst voor een wereld waarop de populatie en levensstandaard blijven toenemen. Veel omzettingen in de farmaceutische-, fijn- en bulk chemische industrie zijn afhankelijk van katalyse. Vaak worden tweede en derde rij overgangsmetalen gebruikt als reactief centrum, die twee-elektron reactiviteit ondergaan. Eerste rij overgangsmetalen worden veel minder gebruikt in deze processen omdat zij normaal gesproken één-elektron reactiviteit vertonen. Eén-elektron reactiviteit heeft als gevolg dat de intermediären die gevormd worden radicaal-verbindingen zijn (tenzij speciaal ontworpen liganden gebruikt worden). Radicaal verbindingen worden traditioneel beschouwd als 'te reactief om selectief te kunnen zijn'. Desondanks zien wij hier de mogelijkheid om juist gebruik te maken van hun hoge reactiviteit en daarmee nieuwe reacties te ontwikkelen. **Hoofdstuk 1** beschrijft strategieën die gebruikt worden om met eerste-rij overgangsmetaal-complexen te kunnen werken. Een strategie maakt gebruik van "toeschouwer-liganden", deze kunnen óf de elektronische omgeving van het metaal veranderen, óf als tijdelijke opslagplek voor elektronen dienen. "Deelnemer-liganden" doen actief mee in het maken en breken van nieuwe chemische bindingen. Dit kan enerzijds door tijdelijk groepen of atomen op te slaan op het ligand (doorgaans een proton). Anderzijds kan het substraat het ligand zijn waarop radicaal-omzettingen plaatsvinden. Hierbij bevat in de meeste gepubliceerde voorbeelden het substraat een epoxide, azide of diazo functionaliteit. Dit hoofdstuk geeft verder een overzicht van eerder bestudeerde carbeen-activiteit. Kobalt(II) tetrafenylporfyrine ([Co(TPP)]) heeft zich bewezen als katalysator voor de insertie in X-H bindingen (X = C, O, N, S, Si) en additie aan C=C en C≡C bindingen. Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van reacties gekatalyseerd door kobalt(II), in het bijzonder ringsluitingsreacties die via zogenaamde 'carbeen-radicalen' verlopen. Dit gaat onder andere over de synthese van 2*H*-chromenen, indolines, furanen en β-lactams.

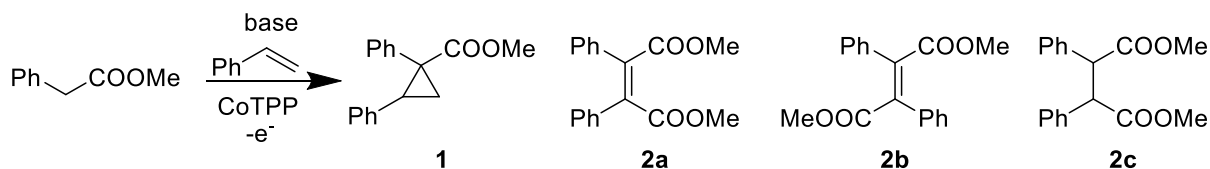
Metaalcarbenen worden meestal gegenereerd door een metaalcomplex met een diazo-verbinding te laten reageren. Echter, over het algemeen zijn diazo-verbindingen vrij onstabiel, explosief en toxisch. Daarom hebben we in **Hoofdstuk 2** onderzoek gedaan naar carbeen-overdrachtsreacties startend met goedkope en veilige 'lage-energie' startmaterialen en [Co(TPP)] (Schema 1). Dubbele deprotonatie en dubbele oxidatie zou tot dezelfde intermediären moeten leiden als in de reacties tussen [Co(TPP)] en de corresponderende diazo-verbindingen. Zodoende kan dezelfde vervolgreactiviteit verwacht worden.

Het eerste deel van dit hoofdstuk beschrijft de ontwikkeling en het testen van een nieuwe bulk-elektrolyse-opstelling. Vervolgens is deze opstelling gebruikt in pogingen om elektrokatalytisch methyl fenylacetaat en styreen te cyclopropaneren met [Co(TPP)] als katalysator.



SCHEMA 1. VORMING VAN REACTIEVE METALLO-CARBEEN INTERMEDIAREN (RSG = RADICAAL STABILISERENDE GROEP).

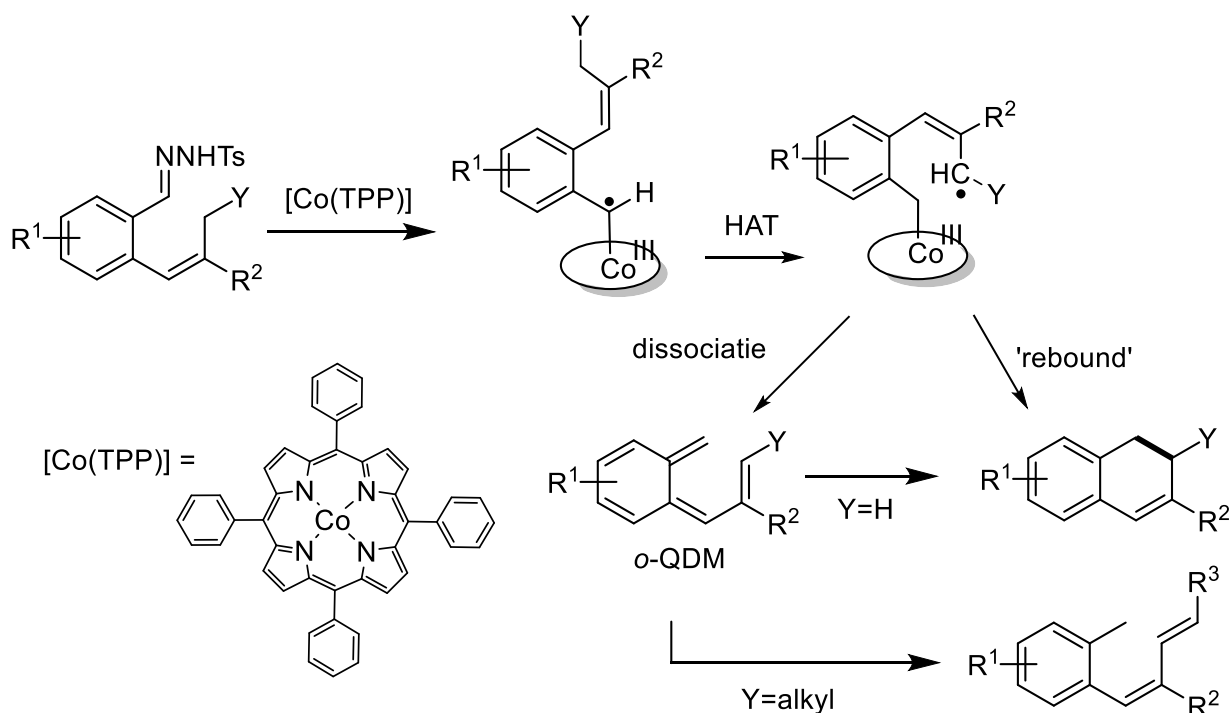
Echter, in plaats van cyclopropan **1** (Schema 2), werden (on)verzadigde dimeren van het acetaat verkregen. Na optimalisatie van de reactiecondities was het enige gevonden product dimeer **2c**, maar de (Faraday) opbrengst bleef laag. Desondanks zijn de resultaten in dit hoofdstuk interessant voor onderzoek in het gecombineerde veld van organometalchemie en elektrolyse.



SCHEMA 2. BULK-ELEKTROLYSE PRODUCTEN.

In het tweede deel van hoofdstuk 2 is een alternatieve (chemische oxidatie) aanpak onderzocht voor de vorming van carbeën intermediairen door dubbele oxidatie en dubbele deprotonatie. Het gewenste cyclopropan is in enkele experimenten gevormd, maar de opbrengst was steeds laag. Verder bleken deze reacties bijzonder gevoelig te zijn, wat optimalisatie moeilijk maakte en tevens heeft geleid tot slechte reproduceerbaarheid van de resultaten. Desalniettemin tonen de resultaten beschreven in hoofdstuk 2 aan dat het principe werkt: carbeën-overdracht reactiviteit is mogelijk vanaf goedkope, 'lage-energie' start materialen door dubbele deprotonatie en dubbele oxidatie met [Co(TPP)] als katalysator.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven we onze inspanningen voor de synthese van dihydronaftalenen uit *o*-styryl *N*-tosyl hydrazonen, waarbij we gebruik maken van metalloradicaal-katalyse. In de aanwezigheid van [Co(TPP)] worden carbeen-radicaal intermediairen gevormd, welke een waterstofatoom abstraheren van de allyl functionaliteit van het substraat. Dit resulteert in een allylisch radicaal intermediair. Hiervan werd verwacht dat het verder zou reageren in een 'rebound' reactie met als product het dihydronaftaleen (Schema 3). DFT-berekeningen suggereren echter dat er ook een alternatief mechanisme mogelijk is. In dit geval verloopt de katalytische cyclus via een *ortho*-quinodimethaan intermediair, die door reageert tot hetzelfde product. *Ortho*-quinodimethanen worden gevormd door homolyse van de zwakke Co–C binding en reageren vervolgens in een 6 π -cyclisatie tot het product (Schema 3, midden).



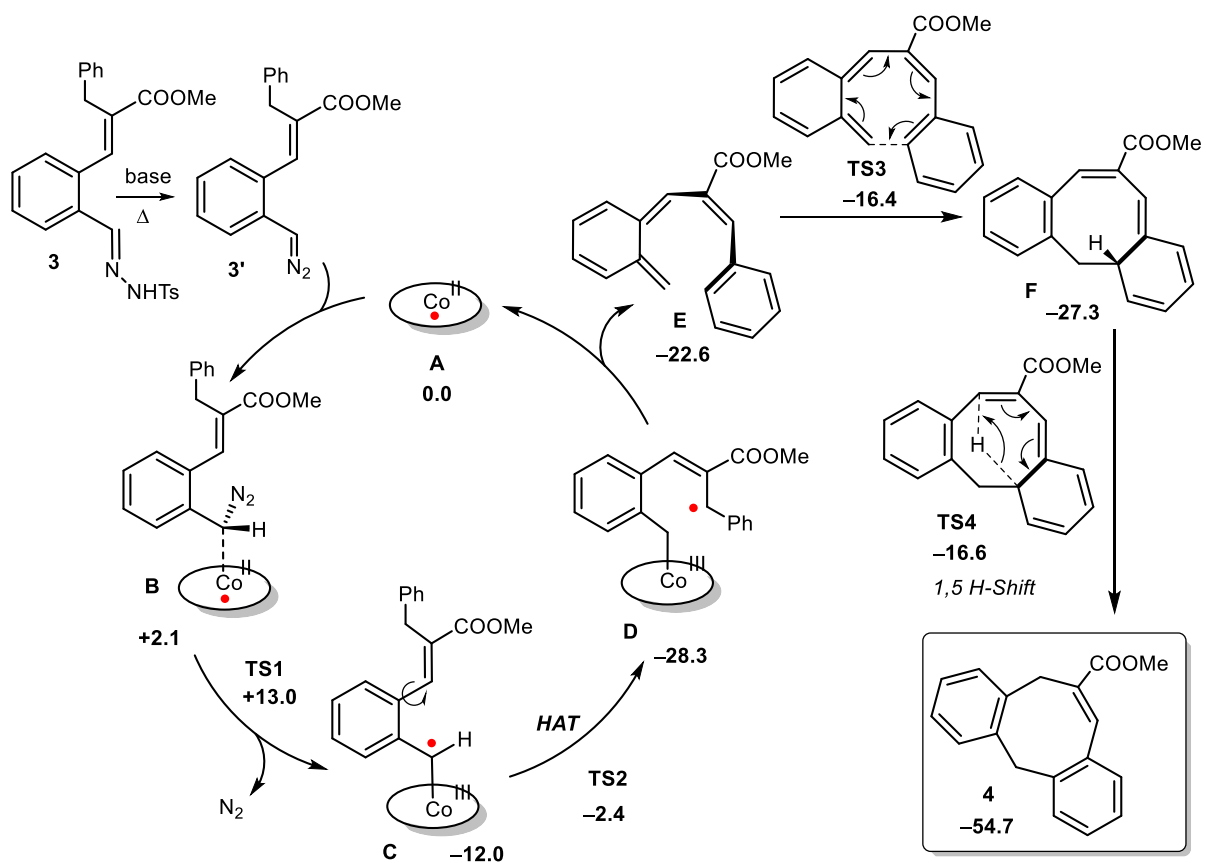
SCHEMA 3. DIHYDRONAFTALEEN VORMING (Y = H) VERSUS *E*-ARYL DIEEN VORMING (Y = ALKYL) IN [Co(TPP)] GEKATALYSEERDE REACTIES; BEWIJS VOOR DE BETROKKENHEID VAN *ORTHO*-QUINODIMETHAAN INTERMEDIAREN.

Bij het screenen van verschillende start materialen is duidelijk geworden dat verschillende R¹-substituenten toegestaan zijn op de aromatische ring wanneer R² = COOEt substituent op de vinylicke positie en dat het product gevormd wordt in goede tot uitstekende opbrengsten (~70-90%). Echter, wanneer de ester-functionaliteit van de R² groep vervangen werd door een andere groep had dit een verassend groot effect op de (geïsoleerde) opbrengst. Voor het radicaal 'rebound' pad zou de vinylicke substituent weinig effect moeten hebben, maar wanneer de reactie via een *ortho*-quinodimethaan intermediair verloopt kunnen veel grotere effecten verwacht worden van variaties van de R²-groep, zoals ook waargenomen is in de experimenten.

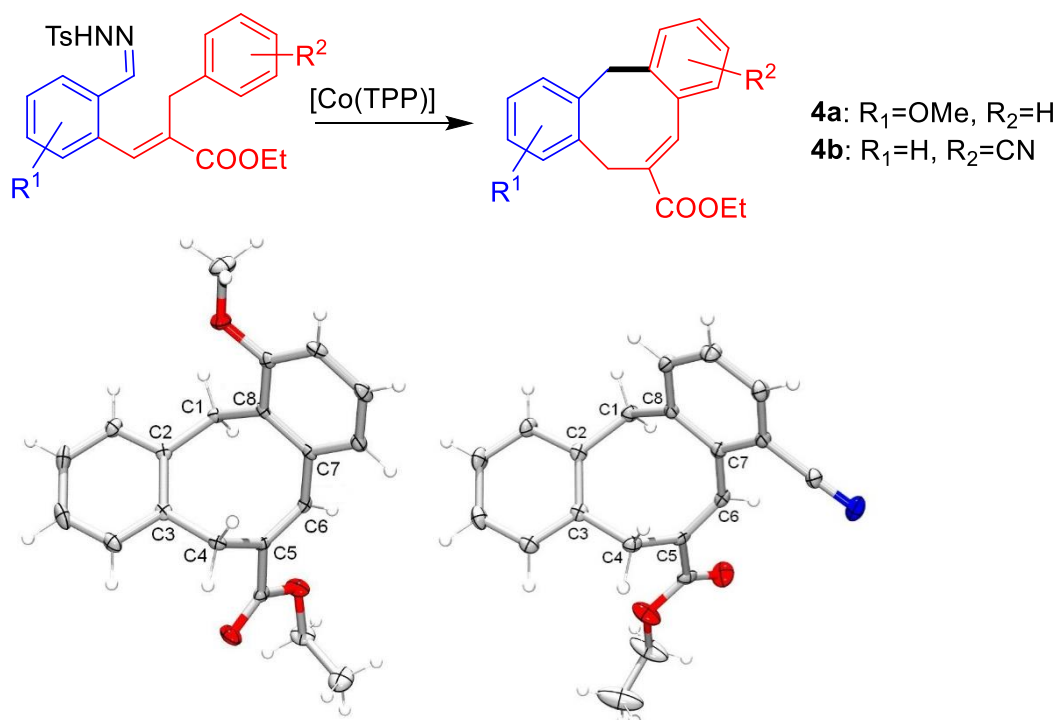
Experimenten in aanwezigheid van TEMPO (een stof die de radicalen vangt in een gedeactiveerde, diamagnetische vorm) bevestigen de betrokkenheid van kobalt(III)-carbeen radicaal intermediaren. EPR spectroscopische experimenten in de aanwezigheid van *N*-tert-butylfenylnitron (PBN; een stof die reactieve radicalen vangt en omzet in stabiele radicalen), bevestigen de radicaal-aard van de katalytische reactie.

Om de *ortho*-quinodimethaan intermediaren van hoofdstuk 3 beter te kunnen begrijpen is een nieuwe reeks start materialen gesynthetiseerd met een alkyl group op de vinylische positie van *o*-styryl *N*-tosyl hydrazonen. Deze zijn getest in metalloradicaal-katalyse met [Co(TPP)]. De resultaten daarvan zijn beschreven in **Hoofdstuk 4**. In eerste instantie werd de vorming van gesubstitueerde dihydronaftalenen verwacht, maar in plaats daarvan werden *E*-aryl dienen geïsoleerd in goede tot uitstekende opbrengst (Schema 3, onderaan). Het mechanisme van deze omzetting, overeenkomstig met DFT-berekeningen, begint net zoals beschreven in hoofdstuk 3. Het carbeen radicaal abstraheert een waterstofatoom van de allylische positie van het substraat, waarbij een allylisch radicaal gevormd wordt. Vervolgens vindt homolyse van de verzwakte Co–C binding plaats (welke in directe conjugatie is met het allyl radicaal), waarna een *ortho*-quinodimethaan (*o*-QDM) intermediair van de katalysator valt. Het *o*-QDM intermediair reageert verder in een ene-type [1,7]-hydride verschuiving waarbij het geobserveerde *E*-aryl dieen wordt gevormd. De vorming van gesubstitueerde dihydronaftaleen producten via 6π -cyclisatie (de in eerste instantie verwachte reactiviteit) werd in z'n geheel niet waargenomen, ondanks het feit dat de gesubstitueerde dihydronaftalenen thermodynamisch stabielere producten zijn dan de gevonden *E*-aryl dienen. De DFT-berekeningen komen overeen met de experimentele resultaten en laten zien dat de overgangstoestand-barrières van het pad dat leidt tot *E*-aryl dienen lager zijn dan de barrières die leiden tot de vorming van gesubstitueerde dihydronaftalenen. Daarmee verklaren de berekeningen de vorming van het kinetische product.

Vervolgens zijn mogelijke toepassingen van de nieuwe *E*-aryl dienen onderzocht. Een van de dienen is gecombineerd met verschillende dienofielen, in een poging een Diels-Alder reactie uit te voeren. Verschillende dienofielen zijn getest, maar in geen van de reacties is de gewenste conversie gezien. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de substituenten rondom de dubbele bindingen. Deze voorkomen dat het dieen naar de vereiste *s-cis* configuratie roteert. Verder hebben we [2+2] cycloadditie reacties onderzocht door het *E*-aryl dieen te bestralen met UV/vis licht. Na een uur belichting is volledige isomerisatie van de dubbele binding waargenomen en verdere belichting resulteerde in vorming van een kleine hoeveelheid van het gewenst cyclobuteen product (gedetecteerd met $^1\text{H-NMR}$ spectroscopie). Helaas resulteerde langere belichting in een complex mengsel van ongeïdentificeerde verbindingen, waarbij zowel het dieen als het cyclobuteen werden geconsumeerd. Dus cyclobutenen kunnen gesynthetiseerd worden uit *E*-aryl dienen, maar deze reactie behoeft verdere optimalisatie.



SCHEMA 4. VOORGESTELDE KATALYTISCHE CYCLUS GEBASEERD OP DFT BEREKENINGEN.



FIGUUR 1. MOLECULAIRE STRUCTUREN VAN 4A (LINKS) EN 4B (RECHTS), ZOALS VERKREGEN MET RÖNTGENDIFFRACTIE STUDIES. GESELECTEERDE BINDINGSAFSTANDEN [Å]: 2A, 2B C1–C8: 1.513(2), 1.518(3); C4–C5: 1.509(2), 1.511(3); C5–C6: 1.332(2), 1.333(3); C6–C7: 1.476(2), 1.475(3).

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we de synthese van dibenzocyclooctenen vanuit *ortho*-benzallylaryl *N*-tosyl hydrazonen bemiddeld door [Co(TPP)]. Dit is een nieuwe route voor de synthese van acht-ringen, die normaal gesproken vrij moeilijk zijn om te vormen. Het screenen van verschillende substraten onthulde dat de dibenzocyclooctenen gevormd worden in goede tot uitstekende opbrengsten wanneer de aromatische ringen gesubstitueerd zijn met een grote verscheidenheid aan functionele groepen. De ester functionaliteit op de allylische positie blijkt essentieel te zijn in deze omzetting, gezien het verwijderen of vervangen daarvan leidt tot de vorming van andere producten.

Het voorgestelde reactiemechanisme begint met de activering van de diazo-verbinding door [Co(TPP)] gevolgd door intramoleculaire abstractie van een waterstofatoom (Schema 4). Vervolgens vindt wederom homolyse van de verzwakte Co–C binding plaats waarbij een *o*-QDM intermediair van de katalysator valt. Het *o*-QDM intermediair ondergaat vervolgens een 8π -cyclisatie, waarbij de nieuwe C–C binding gevormd wordt. Daarna wordt de aromaticiteit in de ring hersteld via een [1,5]-hydride verschuiving, waarbij ook de dubbele binding op de allylische positie verschuift. Deze verschuiving is bevestigd met 2D-NOESY NMR en in de kristalstructuren (Figuur 1).

Het gecombineerde werk beschreven in dit proefschrift laat zien dat radicaal-carbenen gebruikt kunnen worden in selectieve reacties, gecontroleerd door [Co(TPP)]. Als allyl radicaal intermediairen gegenereerd worden die in directe conjugatie zijn met de reeds zwakke Co–C binding, dissociëren *ortho*-quinodimethanen van de katalysator. Deze reactieve *o*-QDM intermediairen reageren verder in een serie van onverwachte reacties waarbij stabiele en interessante organische producten gevormd worden, zoals dihydronaftalenen, *E*-aryl dienen en dibenzocyclooctenen. Als zodanig hebben we een nieuwe radicaal-type methodologie ontwikkeld voor de selectieve synthese van deze drie nieuwe klassen van verbindingen. Bijna alle verbindingen gesynthetiseerd met de nieuwe katalytische reacties zoals gedocumenteerd in dit proefschrift zijn nooit eerder beschreven.

VOORUITBLIK

Gebaseerd op het werk dat beschreven is in dit proefschrift kunnen vele vervolg projecten voorzien worden. Het werk in hoofdstuk 2 was veel belovend, maar resulteerde niet in een toepasbaar proces. Desalniettemin tonen de resultaten beschreven in hoofdstuk 2 aan dat het principe werkt: 'Hoge-energie' intermediairen kunnen verkregen worden uit veilige en goedkope start materialen door redox reacties te combineren met katalyse. Als zodanig is het concept is nog steeds veelbelovend voor toekomstig onderzoek. Voor de katalytische bulk elektrolyse experimenten is het van belang uit te zoeken waar de rest van het substraat blijft. Het kiezen van een ander elektrolyt kan onderdeel zijn van de oplossing, maar mogelijk moeten ook andere oplosmiddelen overwogen worden.

De andere hoofdstukken leveren ook veel interessante concepten op. Het zou interessant zijn om uit te zoeken of de aromatische ring in de substraten essentieel is. In de voorgestelde mechanismes wordt het onderdeel van de *ortho*-quinodimethanen, maar in

principe kunnen vergelijkbare intermediairen loskomen van de katalysator wanneer er in plaats van een aromatische ring slechts een dubbele binding op die positie aanwezig is. Verder zou het interessant zijn om het *ortho*-quinodimethaan af te vangen in een intermoleculaire reactie. Dit vereist wel een goed ontwerp van het substraat, gezien we al ontdekt hebben dat het fragment gemakkelijk reageert met dubbele bindingen (hoofdstuk 3), C–H bindingen (hoofdstuk 4) en aromatische ringen (hoofdstuk 5).

Alle reactiviteit beschreven in dit proefschrift draait om carbeen-activiteit. Echter, het is bekend dat azides op een vergelijkbare manier reageren. Met het vrijmaken van stikstof vormen ze nitreen-radicalen in plaats van carbeen-radicalen. Als deze trend zich voortzet voor de reactiviteit zoals beschreven in dit proefschrift, dan kunnen deze reactie mogelijk gebruikt worden om zeer interessante heterocyclische verbindingen te synthetiseren.

Ten slotte draait alle reactiviteit beschreven in dit proefschrift om de kobalt(II) porfyriene katalysator. Kobalt is een relatief beschikbaar element dat ook minder toxisch is dan veel van de edelmetalen, maar het zou interessant zijn om ook andere eerste rij overgangsmetalen zoals ijzer te onderzoeken. Zeker gezien er van dit metaal nog veel beschikbaar is en omdat het een van de minst toxisch metalen betreft. Echter, omdat ijzer op een andere plek in het periodiek systeem staat dan kobalt is de reactiviteit waarschijnlijk behoorlijk verschillend. Het heeft wel de neiging om te reageren via één-elektron stappen, maar waarschijnlijk is een ongebruikelijke oxidatietoestand van de katalysator nodig om vergelijkbare reacties mogelijk te maken. De benodigde elektronische toestand kan mogelijk bereikt worden door gebruik te maken van speciale (niet-onschuldige) liganden.