

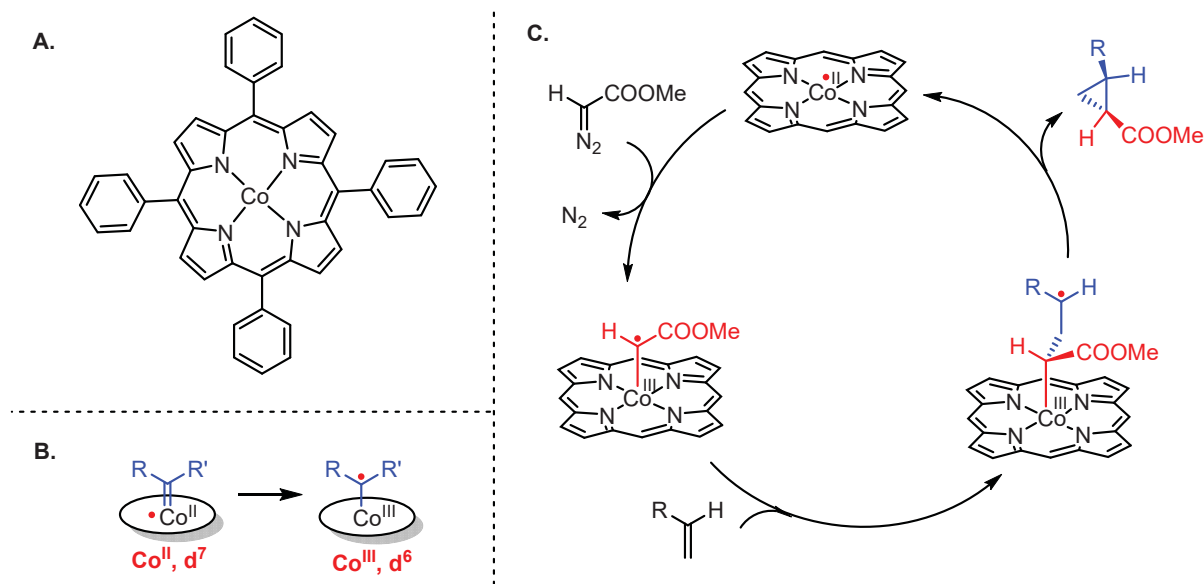
Samenvatting

Metalloradicale synthese van middelgrote ringsystemen en hun toepassingen als moleculaire fotoschakelaars en synthetische platforms

Het belang van middelgrote ringen, met name 8-ringen, wordt bepaald door hun veelvuldig voorkomen in een breed scala aan bio-actieve natuurlijke producten, brandstoffen, geurstoffen en katalysatoren. Deze cyclische moleculen zijn over het algemeen lastig te synthetiseren, omdat kinetische en thermodynamische barrières doorgaans hoger zijn dan voor reactiepaden die tot andere ringmaten leiden. Als gevolg hiervan zijn efficiënte routes voor het synthetiseren van deze middelgrote moleculen nogal schaars, wat verder onderzoek naar hun toepassingen belemmert.

Chemici zijn al vele jaren op zoek naar efficiënte strategieën om middelgrote ringsystemen te synthetiseren. Van alle methodologieën die op dit gebied zijn ontwikkeld, is bewezen dat homogene katalyse de meest efficiënte benadering is om deze cyclische moleculen te maken. De meeste homogene katalysatoren zijn momenteel gebaseerd op de reactiviteit van schaarse overgangsmetalen, en voorbeelden van katalysatoren voor de synthese van middelgrote ringstructuren op basis van veelvoorkomende eerste rij overgangsmetalen (basismetalen) zijn zeldzaam. Bekend onderzoek naar basismetalkatalysatoren heeft laten zien dat de opsplitsing van de *d*-orbitalen van deze metaalkatalysatoren vaak kleiner is dan die van de zwaardere overgangsmetalen, wat resulteert in elektronische structuren met halfgevlude orbitalen (open-shell complexen) en reactiviteit met enkelvoudige elektronenoverdracht. Vanwege de beperking van technieken om deze metaalcomplexen te karakteriseren, blijft het voorspellen van de reactiviteit van open-shell organometaalverbindingen in de meeste gevallen moeilijk, en de aanwezigheid van redox-actieve liganden/substraten maakt de zaken nog ingewikkelder. Daarom is ons huidige begrip van katalytische systemen op basis van overgangsmetalen van de eerste rij nog steeds ontoereikend, wat synthetische toepassingen aanzienlijk belemmert.

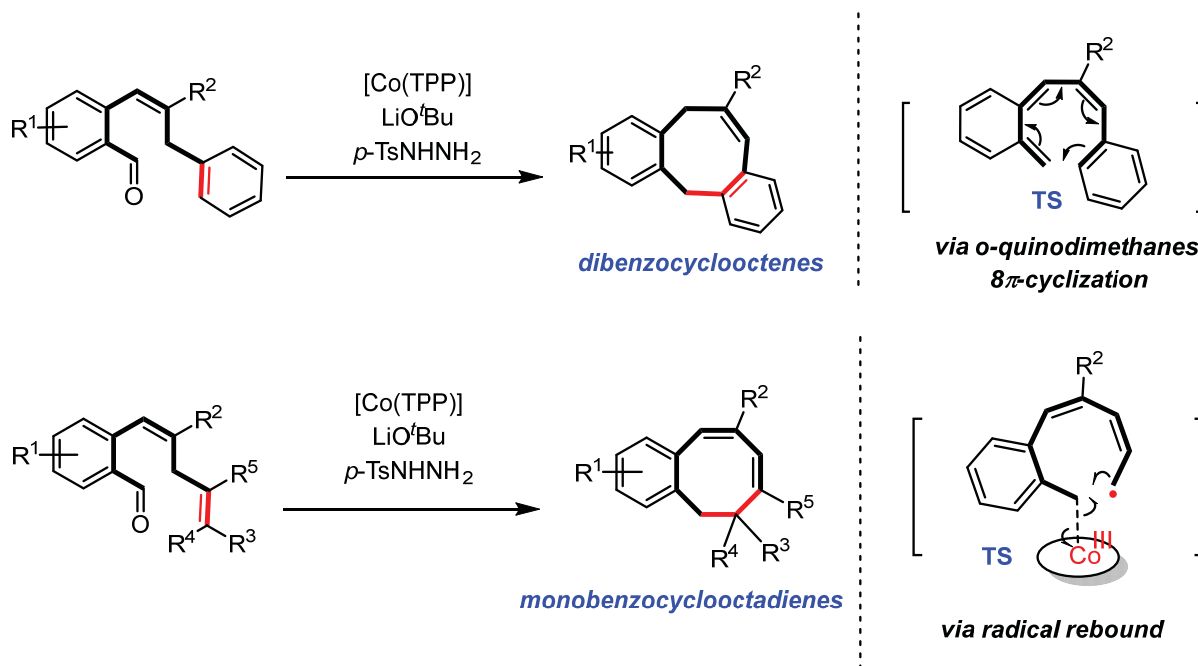
In de afgelopen jaren zijn in de natuur veel metallo-enzymen gevonden die basismetalen bevatten en waarvan is bewezen dat ze efficiënte katalysatoren zijn voor gecontroleerde radicaal



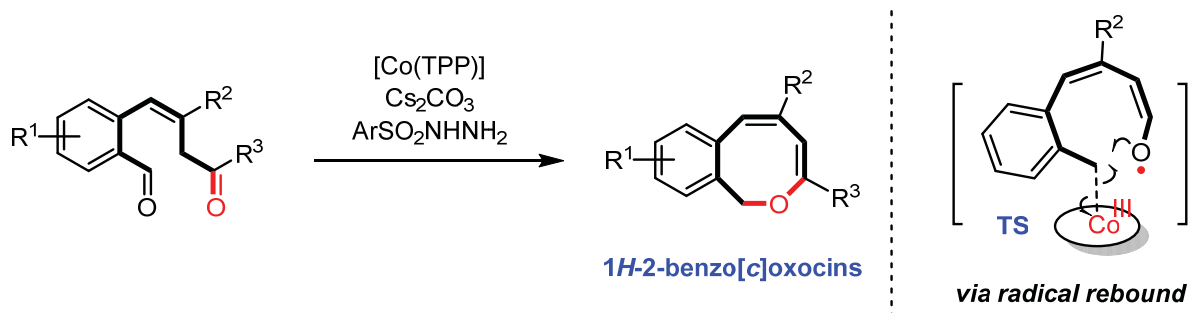
Figuur 1. Op kobalt(II) gebaseerde metalloradical strategie. (A) Chemische structuur van $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})]$ (TPP = tetrafenylporfyryne). (B) Vorming van kobalt(III)-carbeenradicalen. (C) $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{por})]$ gekatalyseerde radicaal-type transformaties (cyclopropanering van olefinen) (Hoofdstuk 1).

transformaties in biologische systemen, wat inspiratie geeft voor de ontwikkeling van nieuwe soorten homogene katalyse die basismetalen bevatten. **Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van momenteel bekende synthetische benaderingen voor het construeren van middelgrote ringverbindingen, en bespreekt homogeen gekatalyseerde processen voor dit doel, met speciale aandacht voor de synthetische toepassingen van op kobalt gebaseerde metalloradicaal katalyse in cyclisatiereacties (Figuur 1). Omdat middelgrote ringverbindingen unieke gespannen cyclische structuren bevatten, is het ook van belang om nieuwe toepassingen van deze moleculen te onderzoeken. Naast de veelvuldig gerapporteerde toepassingen van middelgrote ringverbindingen in farmaceutica, wordt een korte inleiding gegeven over het opnemen van middelgrote cyclische structuren in moleculaire fotoschakelsystemen. Dit proefschrift heeft tot doel nieuwe synthetische protocollen voor middelgrote ringen te verkennen met behulp van metalloradicaal strategieën, en mogelijke toepassingen van deze nieuwe cyclische producten te onderzoeken. Aangezien dit proefschrift zowel de synthese als de toepassingen van 8-ringen behandelt, zijn de volgende hoofdstukken in twee delen uitgewerkt.

In het eerste deel van dit proefschrift (**Hoofdstuk 2 en 3**) wordt de synthese van verschillende soorten nieuwe middelgrote ringsystemen beschreven, met behulp van op kobalt gebaseerde metalloradicaal strategieën. In **Hoofdstuk 2** beschrijven we de synthese van twee typen nieuwe 8-ring carbocyclische verbindingen met behulp van de intrinsieke radicaal-type reactiviteit van kobalt(III)-carbeen radicalen: dibenzocyclooctenen en monobenzocyclo-octadienen (Schema 1). Berekeningen op basis van dichtheidsfunctionaaltheorie (DFT) en experimentele resultaten suggereren dat de reacties verlopen via waterstofatoomoverdracht van de bis-allylische/benzallylische C–H-binding naar het carbeenradicaal, gevolgd door twee uiteenlopende



Schema 1. Metalloradicaal strategie voor de synthese van dibenzocyclooctenen en monobenzocyclo-octadienen (Hoofdstuk 2).

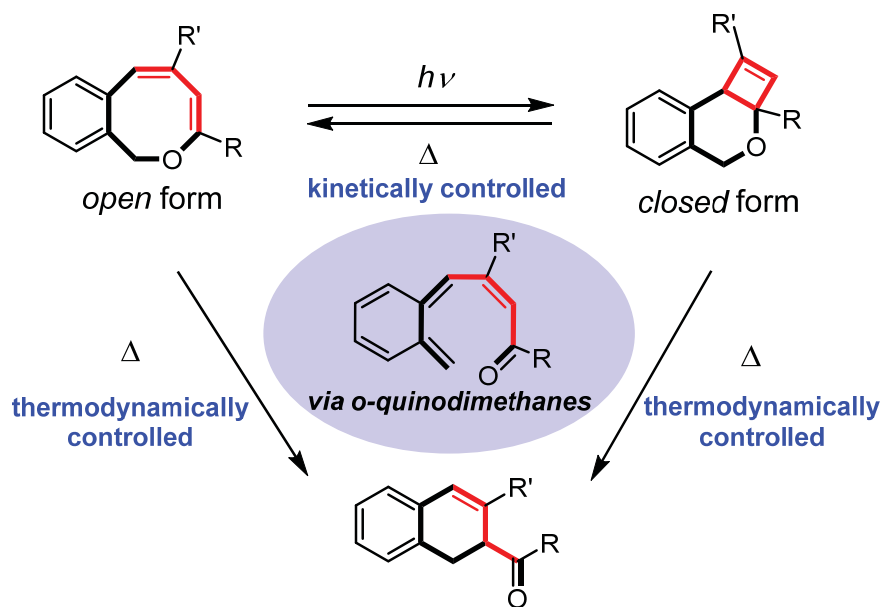


Schema 2. Metalloradische strategie voor de synthese van 1H-2-benzo[c]oxocines (Hoofdstuk 3).

processen voor ringsluiting naar de twee verschillende typen 8-ledige ringproducten. Hoewel de dibenzocyclooctenen hoogstwaarschijnlijk worden gevormd door dissociatie van *o*-quinodimethanen (*o*-QDMs) die een niet-gekatalyseerde 8π -cyclisering ondergaan, suggereren DFT-berekeningen dat ringsluiting voor de monobenzocyclooctadienen verloopt via een radicaal-type terugkoppelingsreactie (“radical rebound”) in de coördinatiesfeer van kobalt. Dit laatste mechanisme impliceert dat tot dusverre onbekende enantioselectieve ringsluitingsreacties op chirale monobenzocyclooctadienen mogelijk zouden moeten zijn, zoals werd bevestigd voor reacties gekatalyseerd door een chirale kobalt-porfyrinekatalysator.

Voortbouwend op eerdere resultaten, en op basis van onze aanhoudende interesse in kobalt metalloradicaal katalyse, waren we er van overtuigd dat gerelateerde open-shell-katalyse nieuwe mogelijkheden zou kunnen onthullen voor de synthese van andere middelgrote cyclische verbindingen. In **Hoofdstuk 3** hebben we een effectief metalloradicaal protocol ontwikkeld voor de synthese van een reeks nieuwe 8-ledige *O*-heterocyclische ringen: 1H-2-benzo[c]oxocins (Schema 2). De aanpasbare functionalisering van de producten toont aan dat deze strategie efficiënt is voor de synthese van een breed scala aan potentieel bioactieve structuren met nieuwe middelgrote heterocycli. Aldus gevormde 1H-2-benzo[c]oxocins bleken ook bruikbare en veelzijdige platforms te zijn om een verscheidenheid aan andere potentieel bioactieve substructuren te bereiden. DFT-berekeningen en spin-trapping-experimenten toonden aan dat kobalt(III)-carbeenradicalen worden geproduceerd, die betrokken zijn bij een daaropvolgende intramoleculaire waterstofatoomoverdracht gevolgd door productvorming via een “radical rebound” stap. De reacties beschreven in **Hoofdstuk 2** en **3** hebben aangetoond dat op kobalt gebaseerde metalloradicaal katalyse een krachtige en onvervangbare strategie is voor de synthese van middelgrote carbo- en heterocyclische verbindingen, waarbij onder milde reactieomstandigheden een verscheidenheid aan nieuwe 8-ledige ringverbindingen wordt verkregen, met een breed substraatbereik en een uitstekende tolerantie voor een variëteit aan functionele groepen.

Met verschillende nieuwe soorten 8-ringverbindingen in de hand, hebben we ook hun toepassingen onderzocht. In het tweede deel van dit proefschrift (**Hoofdstuk 4–7**) hebben we ons gericht op transformaties op basis van deze nieuwe 8-ledige cyclische moleculen, vooral de 1H-2-benzo[c]oxocines. Middels de onderzoeken in **Hoofdstuk 3** hebben we gemerkt dat deze 8-ring heterocyclische verbindingen zeer reactief zijn en gemakkelijk kunnen worden omgezet in diverse



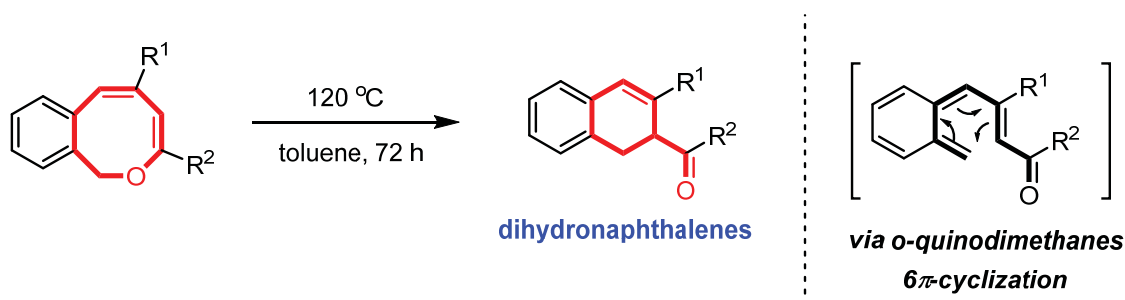
Schema 3. 1H-2-benzo[c]oxocines/dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromenen fotoschakelaars, en hun geleidelijke achteruitgang door dihydronaftaleen-vorming (Hoofdstuk 4 en 5).

andere interessante structuren. Zo kunnen 1H-2-benzo[c]oxocines onder invloed van zonlicht langzaam worden omgezet in dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromenen. Met de ambitie om de fotoresponsieve eigenschappen van 1H-2-benzo[c]oxocines te begrijpen en toe te passen, bestudeerden we de door licht geactiveerde ringcontractie van deze 8-ledige ringen. Verder onderzoek op basis van deze unieke reversibele transformatie is beschreven in **Hoofdstuk 4**, waarbij we laten zien dat 1H-2-benzo[c]oxocines onder bestraling worden omgezet in 4,6-gefuseerde O-heterocyclische dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromenen, terwijl dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromenen kunnen worden teruggezet naar 1H-2-benzo[c]oxocines door verhitting (Schema 3). Beide processen zijn unidirectioneel en verlopen met een goede efficiëntie. Gebaseerd op de unieke omzettingen tussen 1H-2-benzo[c]oxocines en dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromenen, is een nieuwe en krachtige T-type fotoschakelaar ontwikkeld. Spectroscopische en fotofysische studies toonde aan dat deze nieuwe fotoschakelaar uitstekende conformationele flexibiliteit en hoge thermische stabiliteit vertoont in beide isomere toestanden, gekoppeld aan aanzienlijke kwantumopbrengsten voor de fotoreacties. Het fotoschakelgedrag is onafhankelijk van de polariteit van het oplosmiddel en eenvoudig aan te passen door variatie van structurele substituenten. Veelbelovende functies, waaronder fotoactivering met zichtbaar licht en gemakkelijke functionaliteit, maken een breed scala aan toepassingen van deze nieuwe fotoschakelaars mogelijk, variërend van energieopslag tot slimme materialen. Naast het schakelgedrag bieden deze transformaties ook een efficiënte strategie om cyclobutaisochromenen (substructuren van dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromenen) te construeren, die belangrijke motieven zijn van natuurstoffen en in farmaceutica, maar die moeilijk toegankelijk zijn.

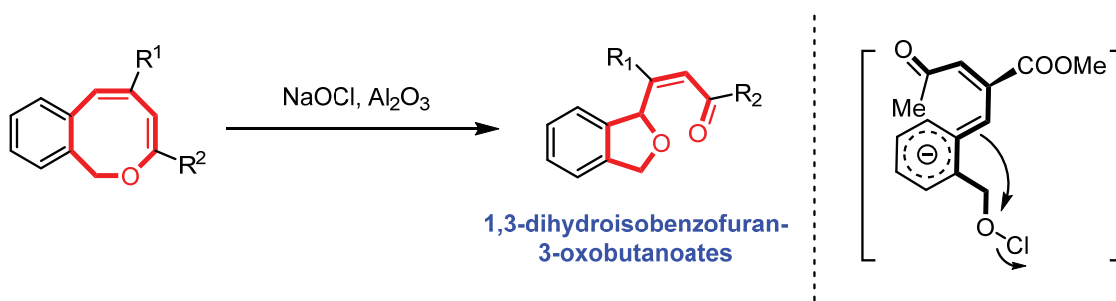
Verder ontdekten we dat het schakelen tussen 1H-2-benzo[c]oxocines en dihydro-4H-cyclobuta[c]isochromenen beschreven in **Hoofdstuk 4** verloopt via een uniek mechanisme, in het

bijzonder met betrekking tot de thermische ringopeningsroute: Terwijl de licht- geïnduceerde ringsluiting verloopt via de Woodward-Hoffmann-regels, produceert de thermische ringopening onverwachts de uitgangsverbinding, hetgeen een thermisch verboden product is in strijd zijn met de Woodward-Hoffmann-regels. In **Hoofdstuk 5** beschrijven we de schakelmechanismen van deze nieuwe T-type fotoschakelaar, evenals het mechanisme dat leidt tot de vorming van dihydronaftalenen, wat enige de geleidelijke achteruitgang van de schakelaar na vaak schakelen verklaart (Schema 3). Computatieve studies hebben aangetoond dat ringsluiting het gevolg is van een 4π -cyclisatie bij bestraling, terwijl het thermische ringopeningsproces kan worden verklaard door ringopening naar een *o*-QDM-tussenproduct dat bij voorkeur ringsluit naar de gewenste 1*H*-2-benzo[*c*]oxocine om kinetische redenen. Het verwarmen van de 1*H*-2-benzo[*c*]oxocines bij hogere temperaturen met een langere reactietijd resulteert in de vorming van dihydronaftalenen uit hetzelfde *o*-QDM-tussenproduct, wat de belangrijkste reden is voor de waargenomen geleidelijke achteruitgang van het nieuwe fotoschakelsysteem zoals beschreven in **Hoofdstuk 4**. De met DFT berekende omschakelingsroutes en de vorming van dihydronaftalenen zijn bevestigd met experimentele waarnemingen.

De thermische omzetting van 1*H*-2-benzo[*c*]oxocines biedt een efficiënte en krachtige methodologie voor de synthese van dihydronaftalenen, wat het eerste voorbeeld is van het construeren van dihydronaftalenen via ringcontractie. Verdere verkenning van deze methodologie is gedemonstreerd in **Hoofdstuk 6** (Schema 4). Verschillende gesubstitueerde dihydronaftalenen konden gemakkelijk worden verkregen via thermische ringcontractie van 1*H*-2-benzo[*c*]oxocins. De reactie vertoont een goede tolerantie voor verschillende functionele groepen, en de gewenste



Scheme 4. Synthese van dihydronaphthalenen via ring contractie van 1*H*-2-benzo[*c*]oxocins (Hoofdstuk 6).



Scheme 5. Synthese van 1,3-dihydroisobenzofuran-3-oxobutanoaten via ringcontractie van 1*H*-2-benzo[*c*]oxocins (Hoofdstuk 7).

keton-gefunctionaliseerde dihydronaftalenen konden in hoge opbrengsten worden verkregen. Het voorgestelde mechanisme verloopt via *o*-QDM-tussenproducten: 1*H*-2-benzo[*c*]oxocines worden door ringopening omgezet naar een *o*-QDM-tussenproduct bij hoge temperatuur, dat vervolgens ringsluiting ondergaat via 6π -cyclisatie en waarbij dihydronaftalenen gevormd worden. Deze reacties verlopen met goede chemoselectiviteit, en zijn dus uitstekende nieuwe synthetische protocollen gebleken voor de synthese van deze bioactieve derivaten die op een andere manier maar zeer moeilijk te vervaardigen zijn.

Gezien onze interesse in sterk gespannen ringverbindingen en het verkennen van hun synthetische toepassingen, hebben we ook een andere onbekende transformatie van 1*H*-2-benzo[*c*]oxocins onderzocht. De resultaten daarvan staan beschreven in **Hoofdstuk 7: Behandeling van 1*H*-2-benzo[*c*]oxocines met natriumhypochloriet in aanwezigheid van neutraal aluminiumoxide levert 1,3-dihydroisobenzofuran-3-oxobutanoaten op (Schema 5). In tegenstelling tot de verwachte traditionele epoxidatie, resulteerde deze reacties in oxidatieve ringcontractie van de geconjugeerde acrylaatgroep en het speciale enolringmotief binnen de 1*H*-2-benzo[*c*]oxocine, resulterend in een reeks van 5-ring heterocyclische moleculen. Deze reactie is een efficiënte strategie gebleken om deze unieke 5-ring verbindingen te construeren, in hoge opbrengst, met een uitstekende functionele groepstolerantie en hoge chemoselectiviteit. Deze nieuwe verbindingen zijn van potentieel belang voor de ontwikkeling van toekomstige medicijnen.**

Dit proefschrift is gefocust op nieuwe synthetische toepassingen van metalloradical-carbeen-overdrachtsstrategieën bij de synthese van middelgrote ringen, en het gebruik van deze nieuwe cyclische producten als moleculaire schakelaars en als synthetische bouwstenen. In het eerste deel van dit proefschrift zijn kobalt gebaseerde metalloradicaal strategieën met succes toegepast bij de synthese van middelgrote ringverbindingen en werden drie soorten nieuwe 8-ledige cyclische structuren ontwikkeld: dibenzocyclooctenen, monobenzocyclooctadienen en 1*H*-2-benzo[*c*]oxocins. Mechanistisch onderzoek wees uit dat al deze transformaties verlopen via kobalt(III)-carbeenradicalen als tussenproducten, hetgeen werd ondersteund door experimentele waarnemingen, computationele studies en spin-trapping-experimenten. Het tweede deel van het proefschrift toont onze bevindingen over het gebruik van deze 8-ledige cyclische moleculen. Er is een nieuwe moleculaire fotoschakelaar van het T-type ontwikkeld, gebaseerd op de reversibele cyclisatie van 1*H*-2-benzo[*c*]oxocines tot dihydro-4*H*-cyclobuta[*c*]isochromenen. Hun schakelgedrag werd onderzocht met spectroscopische studies en fotofysisch onderzoek. Naast het foto-responsieve gedrag van 1*H*-2-benzo[*c*]oxocines, kunnen deze 8-ledige heterocycli gemakkelijk worden omgezet in andere bioactieve structuren, waaronder dihydronaftalenen en 1,3-dihydroisobenzofuran-3-oxobutanoaten, die allebei belangrijke substructuren zijn van diverse bioactieve moleculen en die maar moeilijk op een andere manier te synthetiseren zijn.

De resultaten in dit proefschrift onthullen nieuwe paden voor metalloradicaal katalyse en hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe synthetische protocollen voor de synthese van nieuwe middelgrote ringsystemen met interessante synthetische en fotofysische toepassingen. We hopen dat dit onderzoek zal bijdragen aan een beter begrip van metalloradicaal katalyse en anderen zal inspireren voor het verkennen van meer gecontroleerde radicaalreacties met open-shell organometallic systemen. Bovendien bleken de middelgrote cyclische moleculen nuttig te zijn voor

de ontwikkeling van nieuwe moleculaire fotoschakelsystemen, en zijn het bruikbare synthetische bouwstenen om andere bioactieve structuren te maken. We voorzien dat verder onderzoek naar de bestudeerde 8-ringverbindingen andere interessante toepassingen van deze intrigerende moleculen zal onthullen.