

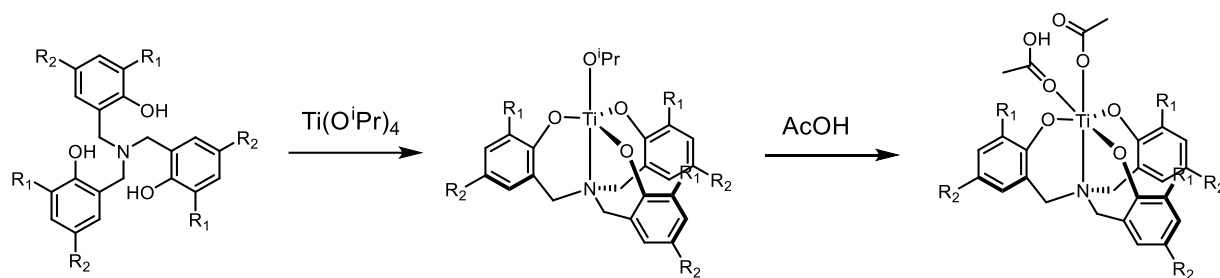
## Samenvatting

De esterbinding is een belangrijke binding in organische moleculen die toepassing vinden als medicijnen, geurstoffen of plastics. Ondanks dat de directe koppelingsreactie van carbonzuren en alcoholen al meer dan een eeuw bekend is, is dit nog steeds de meeste gebruikte manier om de esterfunctionaliteit te synthetiseren. Deze chemische transformatie levert naast de gewenste esterbinding alleen water als bijproduct op. Echter, de ongunstige evenwichtscondities van deze reactie vragen om een overmaat van een van de reactanten of om dehydratatie van het reactiemengsel. Om (poly)esterificatieproducten te verkrijgen, vooral op industriële schaal, heeft dehydratatie via verdamping of azeotropische distillatie de voorkeur. Deze methode maakt het mogelijk om equimolaire reactanten te gebruiken maar vereist nog wel een hoge reactie temperatuur. Daarom is het gebruik van een katalysator, die de reactietemperatuur kan verlagen en daarmee milde reactieomstandigheden mogelijk maakt, zeer gewenst. Sterke Brønstedzuren zijn goede katalysatoren in de directe esterificatiereactie, maar hun toepassing heeft ook nadelen omdat deze zuren zeer corrosief zijn en ongewenste zijreacties kunnen katalyseren. De Lewiszuren daarentegen zijn milder en katalyseren enkel de koppeling van alcoholen en carbonzuren. Vanwege deze gunstige eigenschappen zijn Lewiszure metalen intensief onderzocht als katalysatoren in de directe esterificatiereactie. Ondanks dat vele metaalzouten effectieve katalysatoren zijn, blijft het begrip van hun katalytische activiteit beperkt. Mechanistische studies worden bemoeilijkt door de transformatie die de katalysator ondergaat in het reactiemengsel doordat alle reactiecomponenten (carbonzuur, alcohol en ester) kunnen coördineren aan het Lewiszure metaal. Deze verandering van de katalysator resulteert niet alleen in metaalcomplexen met een monomere structuur maar ook dimeren en clusters zijn bekend. Naast de directe (poly)esterificatiereactie hebben chemici een verscheidenheid aan reacties verkend die de esterbinding kunnen vormen. Een voorbeeld hiervan is de nikkel-gekatalyseerde vorming van een koolstof-zuurstofbinding uit een organische (pseudo)halide en een carbonzuur. Ook voor dit type reactie wordt het begrip van de katalytische cyclus gehinderd door vele zijreacties, bijvoorbeeld met de substraten, of (deactivatie)reacties.

In dit proefschrift hebben we de structuur van verschillende katalysatoren opgehelderd en intermediairen bestudeerd om zo een beter begrip van de katalytische cyclus te krijgen. Deze kennis draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe efficiënte esterificatiekatalysatoren gebaseerd op veelvoorkomende en niet-giftige metalen.

In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van verschillende Lewiszure homogene metaalkatalysatoren die in (poly)esterificatiereacties worden toegepast. Studies waarin getracht is de structuur van de katalysator op te helderen en onderzoeken die inzicht hebben geven in de katalytische cyclus worden besproken. Daarnaast worden nieuwe routes voor de synthese van de esterbinding behandeld met de nadruk op de nikkel-gekatalyseerde koppelingsreactie tussen arylhalides en carbonzuren.

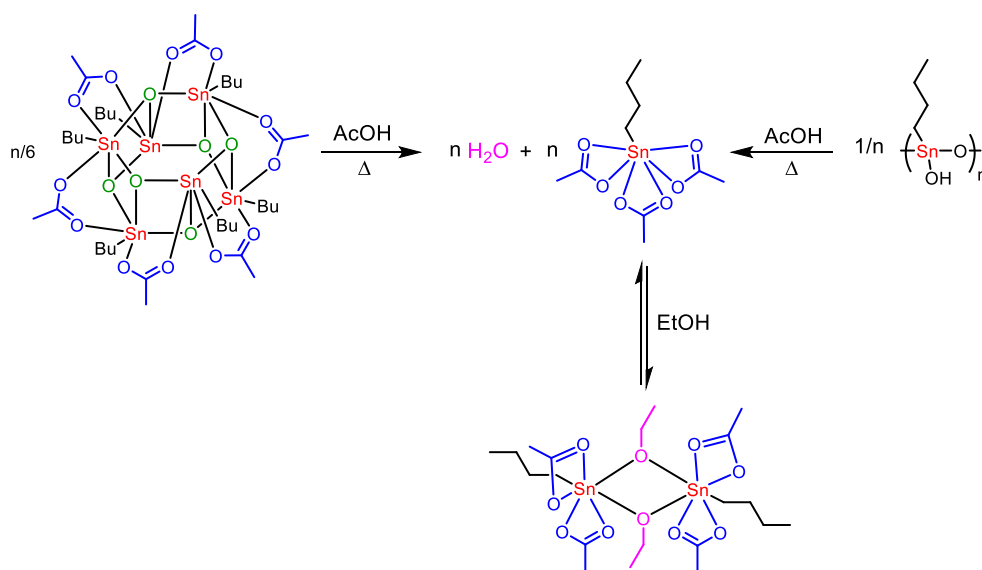
In **hoofdstuk 2** wordt een mechanistische studie naar titanium(IV)-gekatalyseerde directe esterificatiereacties beschreven. Doordat onderzoek naar de veelgebruikte titaniumalkoxides bemoeilijkt wordt door ongecontroleerde ligand-uitwisselingsreacties, hebben wij voor deze studie de titanium-aminotrifenolaat complexen geselecteerd. De combinatie van een tetradentaat ligand en  $Ti(O^iPr)_4$  resulteerde in verschillende robuuste  $C_3$ -symmetrische titaniumcomplexen met enkel een uitwisselbare isopropoxide groep in de apicale positie (Figuur 1). Tijdens de katalytische studie vonden we dat sterische hinder in de *ortho*-positie de katalyse vertraagd.



**Figuur S1.** Synthese van titanium aminotrifenolaat complexen.

Hierdoor is het titaniumaminotrifenolaat complex zonder sterische groep in deze positie de meest actieve katalysator, maar nog wel met een lagere activiteit dan  $Ti(O^iPr)_4$ . Op basis van *in situ* en stoichiometrische experimenten, concluderen we dat een amfoterische octahedraal titanium-aminotrifenolaat zuur/acetate complex de rusttoestand is tijdens katalyse. Op basis van kinetische experimenten en dichtheidsfunctionaaltheorie (DFT) berekeningen wordt een mononucleair reactiemechanisme voorgesteld. In dit mechanisme komen drie vereisten voor een actieve katalysator naar voren: de Lewiszuurgraad van het titanium(IV) metaal, gunstige waterstofbruginteracties tussen de reactanten en het ligand, en een Brønstedbasische groep die kan faciliteren bij protonoverdracht.

In **hoofdstuk 3**, hebben we *n*-butyltin(IV) complexen onderzocht onder katalytisch relevante condities met behulp van verschillende spectroscopische technieken (ATR-FTIR,  $^{119}\text{Sn}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR). De uitzonderlijke activiteit van deze groep van (poly)esterificatiekatalysatoren wordt getoond in een modelesterificatiereactie. Hier hebben de mono-alkyl tin(IV) complexen een veel hogere activiteit dan andere op tin(IV) gebaseerde katalysatoren (zoals  $\text{SnCl}_4$  of  $\text{Sn}(\text{OAc})_4$ ). Om de structuur in oplossing, van verschillende mono-alkyl tin(IV) complexen (polymerisch *n*-BuSnOOH en hexamerisch [*n*-BuSn(O)OAc] $_6$ ) op te helderen hebben we hun transformatie in azijnzuur bij verschillende temperaturen bestudeerd. Bij een verhoogde temperatuur (90 °C) vormen alle complexen het monomeriche *n*-BuSn(OAc) $_3$  (Figuur S2), terwijl bij een lagere temperatuur ook wateradducten van dit complex werden gevonden. In ethanol wordt het monomeriche *n*-BuSn(OAc) $_3$  complex gedeeltelijk omgezet in het dimerische (*n*-BuSnOAc $_2$ OEt) $_2$  complex (Figuur S2). Voor een equimolair mengsel van azijnzuur en ethanol, ontstond er een evenwicht tussen het monomeriche *n*-BuSn(OAc) $_3$  en dimerische (*n*-BuSnOAc $_2$ OEt) $_2$ . Deze bevindingen laten zien, dat ondanks dat de stoichiometrische chemie van *n*-butyltin(IV) carboxylaten wordt gedomineerd door de vorming van multinucleaire tin clusters, tijdens katalyse enkel monomeriche en dimerische complexen aanwezig zijn in het reactiemengsel. Aanvullende DFT-berekeningen ondersteunen een mononucleair mechanisme, waar *n*-BuSn(OAc) $_3$  en (*n*-BuSnOAc $_2$ OEt) $_2$  complexen zijn die buiten de katalytische cyclus liggen, en het breken van de koolstof-zuurstofbinding de reactiesnelheidsbepalende stap is.

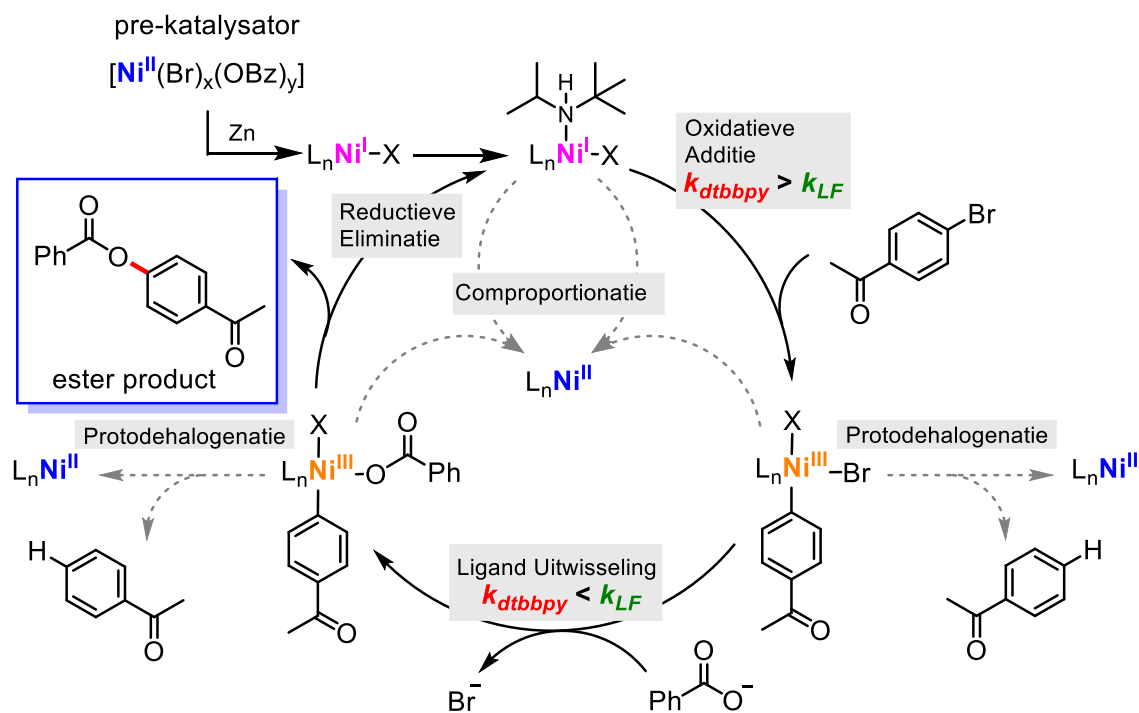


**Figuur S2.** Reactie van mono-alkyltin complexen met azijnzuur en ethanol.

In **hoofdstuk 4** wordt de reactiekinetiek van titanium en tin gekatalyseerde polyesterificatiereacties beschreven bij verschillende reactieomstandigheden. Bij oplosmiddelvrije condities (polyesterificatie van 1,6-hexaandiol en adipinezuur bij 170 °C met dehydratatie via verdamping) is de *n*-BuSnOOH katalysator bijzonder actief. Ook is er onder deze reactiecondities geen sprake van deactivatie van de *n*-BuSnOOH katalysator. Dit in tegenstelling tot de beide op titanium gebaseerde katalysatoren ( $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  en Ti-atrane complex) welke een vergelijkbare activiteit hadden als de reactie zonder metaalkatalysator. Naast onder oplosmiddelvrije condities hebben we dezelfde reactie uitgevoerd onder azeotropische condities (door de toevoeging van xyleen). Bij een reactietemperatuur van 140 °C heeft *n*-BuSnOOH nog steeds de hoogste activiteit maar in de initiële fase van de reactie (eerste 2 uur) heeft het Ti-atrane complex een hogere activiteit. Verhoging van de reactietemperatuur (naar 150 °C) gaf een effectieve azeotropische reflux over de gehele reactie waardoor de waterconcentratie in het reactiemengsel significant werd verlaagd. Onder deze condities was  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  de meest actieve katalysator en werd geen deactivatie van de katalysator waargenomen. Deze bevindingen laten zien dat katalytische activiteit sterk wordt bepaald door de robuustheid van de katalysator tegen hydrolytische degradatie.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken we de koppelingsreactie van arylhalide en carbonzuren. Deze reactie is een voorbeeld van een lastig te vormen C-heteratoombinding, die mogelijk is geworden door nikkel-katalyse. Gelijk aan andere nikkel-gekatalyseerde protocollen voor de synthese van C-heteratoom bindingen, wordt ook deze reactie bemoeilijkt door reactiepaden buiten de katalytische cyclus. Om deze ongewenste zijreacties te onderdrukken zijn niet-equimolaire ratios van reactanten vaak vereist. Om inzicht te verkrijgen in de katalytische cyclus en zijreacties, hebben wij de nikkel-gekatalyseerde carboxylaat *O*-arylatie reactie uitgevoerd met en zonder de toevoeging van een exogeen 2,2'-bipyridine-ligand. We laten zien dat voor de reactie in de afwezigheid van een exogeen ligand er gemakkelijke liganduitwisseling en reductieve eliminatie stappen bestaan (Figuur 3). Bovendien worden protodehalogenering en comproportionering als ongewenste zijreacties onderdrukt. Dit in tegenstelling tot de  $(\text{dtbbpy})\text{NiBr}_2$ -gekatalyseerde reactie waar een overmaat van het carbonzuur-substraat is vereist om de reactiesnelheid van ligand uitwisseling te verhogen en de onproductieve comproportioneringsstap van  $\text{Ni}^{\text{I}}$  met  $\text{Ni}^{\text{III}}$  te voorkomen. Ons daaropvolgende spectroscopische onderzoek van het nieuwe ligandvrije (geen exogeen dtbbpy ligand) katalytische systeem laat zien dat tijdens katalyse het grootste gedeelte van  $\text{Ni}^{\text{II}}$  aanwezig is in  $[\text{Ni}(\text{Br})_x(\text{OBz})_y]$  als rusttoestand. Voor katalyse bleek echter de alkylamine-base

essentieel. Daarom wordt het katalytisch actieve complex waarschijnlijk gevormd door een kleine hoeveelheid van een nikkel complex waar de base als ligand functioneert. Voor de reductie van de Ni<sup>II</sup> rusttoestand, in de afwezigheid van arylhalogenide, hebben wij een Ni<sup>I</sup>-Ni<sup>II</sup> dimeer als reactieproduct geïdentificeerd, welke ook arylbromides kon activeren.



**Figuur S3.** Mechanistische hypothese voor nikkel-gekatalyseerde carboxylaat *O*-arylatie.

In de **hoofdstukken 2, 3 en 4** hebben we spectroscopische, computationele en kinetische studies uitgevoerd om de relatie tussen de katalytische activiteit en de structuur van de *in situ* gevormde katalysator in directe (poly)esterificatiereacties te onthullen. Ons onderzoek laat zien dat katalytische activiteit niet enkel wordt bepaald door de Lewiszuurgraad van het metaalcentrum. Liganden spelen een belangrijke rol tijdens katalyse omdat zij kunnen functioneren als interne base of waterstofbruggen kunnen vormen met de substraten. Zelfs liganden die traditioneel worden gezien als toeschouwers kunnen toch een effect hebben op de *in situ* vorming van de actieve katalysator. Zoals we laten zien voor de *n*-butyltin(IV) complexen waar de alkylstaart een gunstige zevensgecoördineerde omgeving om het tinatoom forceert. Voor de op titanium gebaseerde katalysatoren geeft de toepassing van een multidentaat ligand een katalysator licht verhoogde stabiliteit tegen hydrolytische degradatie. Echter, voor dit type complex is de katalytische activiteit over het algemeen lager omdat het ligand het

actieve metaal centrum afschermt. Ondanks dat het een uitdaging blijft om heldere ontwerpregels voor de ontwikkeling van nieuwe Lewiszure katalysatoren gebaseerd op veelvoorkomende en niet-giftige metalen te geven, hebben we de volgende factoren geïdentificeerd als vereiste: 1) Een Lewiszuur metaalcentrum; 2) Gemakkelijke ligand-uitwisselingsreacties, een sterisch ongehinderd metaalcentrum; 3) Robuustheid van de katalysator, specifiek het vermogen om hydrolytische degradatie te weerstaan.

Gelijk aan de voorgaande hoofdstukken geeft **hoofdstuk 5** fundamentele inzichten in de katalytische cyclus van een esterificatiereactie. Onze studie laat zien dat er competitie bestaat tussen productieve katalyse en ongewenste zijreacties voor alle fundamentele elementaire stappen. Deze bevindingen geven een beter inzicht in de vaak voorgesteld zelfvoorzienende Ni<sup>I</sup>/Ni<sup>III</sup> katalytische cyclus en zijn daarmee relevant voor veel nikkel-gekatalyseerde C-heteroatoom binding-vormende reacties.