

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Elektronenreiches, siliziumhaltiges Phosphinan für schnelle
Pd-katalysierte C-X-Kupplungsreaktionen**

und

**Katalytische und mechanistische Untersuchungen zur
Umsetzung von Isocyanat**

Sabrina Alexandra Kräh

aus

Starnberg, Deutschland

2023

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von **Herrn Prof. Dr. Oliver Trapp** betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 18.09.2023

(Sabrina Kräh)

Dissertation eingereicht am 19.09.2023

1. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Trapp
2. Gutachter: Prof. Dr. Paul Knochel

Mündliche Prüfung am 02.11.2023

Kurzzusammenfassung

Die Optimierung zu kostengünstigen und umweltschonenden, industriellen Prozessen ist heutzutage wichtiger denn je. Die Unterstützung durch die Wissenschaft kann dazu einen wichtigen Beitrag leisten. Dies kann einerseits durch die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme erreicht werden, andererseits auch durch die mechanistische Untersuchung bestehender Verfahren und Katalysen. Das Ziel der beiden Projekte dieser Dissertation ist die Verbesserung industriell relevanter Prozesse.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde ein alternativer Phos-Ligand für Pd-katalysierte C-X-Kupplungsreaktionen entwickelt. Das Design des Liganden wurde an die modernen Anforderungen für Kupplungsreaktionen angepasst. Durch neue elektronische und sterische Eigenschaften wurde ein effizienter Ligand für den Einsatz in Buchwald-Hartwig- und Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktionen von heteroatomhaltigen Substraten geschaffen. Der Ligand wurde zunächst durch eine fünfstufige Synthese hergestellt. Der letzte Synthese-Schritt wurde optimiert, um eine Ausbeute des Liganden von herausragenden 95 % zu erreichen. Im nächsten Schritt wurden die Reaktionsbedingungen beider Kreuzkupplungsreaktionen optimiert. Für die C-C- und C-N-Kupplungsreaktionen wurden jeweils sechs verschiedene Parameter variiert, um ideale Rahmenbedingungen zu schaffen. Dies führte zu einer mehr als 18-fachen Aktivitätssteigerung im Vergleich zu dem literaturbekannten *XPhos*-Liganden. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde eine Palette von insgesamt 21 pharmazeutisch relevanten Kupplungsprodukten in Pd-katalysierten C-C- und C-N-Kupplungsreaktionen mit dem synthetisierten Liganden in sehr guten Ausbeuten unter milden Reaktionsbedingungen hergestellt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde ein Katalysatorscreening für die Herstellung von Iminooxadiazindion durchgeführt. Insgesamt 14 verschiedene Katalysatoren wurden getestet, darunter konnten neun Iminooxadiazindion bilden. Zusätzlich wurde das Additiv HFIP verwendet, was im Gegensatz zu den bekannten Katalysatoren eine Aktivitätssteigerung um das 1.5-fache erzielte. Um ein mechanistisches Verständnis für die Bildung von Iminooxadiazindion zu erhalten, wurden Orbitrap-MS-Messungen der Katalyselösungen mit insgesamt sieben verschiedenen Katalysatoren durchgeführt. Intermediate konnten dabei detektiert werden, die erste Hinweise auf den Reaktionsweg von Iminooxadiazindion liefern. Damit ist ein Grundstein für weitere Untersuchungen des

Mechanismus gelegt, der bisher völlig ungeklärt war und für die Industrie ein wichtiges Werkzeug für die Entwicklung alternativer und effektiver Katalysatoren darstellt. Des Weiteren wurde der Acetat-initiierte Mechanismus der Bildung von Carbodiimid aus tertiären Isocyanaten analytisch untersucht. Für den neuen Katalysator wurde ein Mechanismus bestehend aus der Aktivierung des Präkatalysators und einem katalytischen Zyklus mittels Orbitrap-MS postuliert, der die Unterschiede zur Acetat-initiierten Katalyse von primären Isocyanat zu Isocyanurat aufzeigt. Dieses Projekt zeigt die Relevanz der mechanistischen Untersuchung für die Verbesserung von industriellen Prozessen und deren Katalysatoren.

Abstract

Optimization to cost-effective and environmentally friendly, industrial processes is more important today than ever before. The support of science can make a major contribution to this. It can be achieved by the development of new catalyst systems on the one hand, but also by the mechanistic investigation of existing procedures and catalysts on the other hand. The aim of the two projects of this dissertation is the improvement of industrially relevant processes.

In the first part of this thesis, an alternative Phos ligand for Pd-catalyzed C-X coupling reactions was developed. The design of the ligand was adapted to the modern requirements of coupling reactions. New electronic and steric properties were used to create an efficient ligand for the use in Buchwald-Hartwig and Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of heteroatom-containing substrates. The ligand was first prepared by a five-step synthesis. The last synthesis step was optimized to achieve an outstanding 95% yield. In the next step, the reaction conditions of both cross-coupling reactions were optimized. Six different parameters were varied for each of the C-C and C-N coupling reactions to achieve ideal conditions. This resulted in a more than 18-fold increase in activity compared to the literature known *XPhos* ligand. With the optimized reaction conditions, a range of a total of 21 pharmaceutically relevant coupling products were prepared in Pd-catalyzed C-C and C-N coupling reactions with the synthesized ligand in very good yields under mild reaction conditions.

In the second part of this thesis, a catalyst screening for the preparation of iminoxadiazinedione was performed. A total of 14 different catalysts were tested, among which nine were able to form iminoxadiazinedione. In addition, the additive HFIP was used, which, in contrast to the known catalysts, achieved a 1.5-fold increase in activity. To obtain a mechanistic understanding of the formation of the asymmetric trimer, Orbitrap-MS measurements of the catalytic solutions were performed with a total of seven different catalysts. Intermediates were detected, providing initial evidence for the reaction pathway of iminoxadiazinedione. This lays a foundation for further investigation of the mechanism, which was previously completely unclear and provides an important tool for the industry to develop alternative and effective catalysts. Furthermore, the acetate-initiated mechanism of carbodiimide formation from tertiary isocyanates was investigated. A mechanism consisting of activation of the precatalyst and a catalytic cycle using Orbitrap-MS was

postulated for the applied catalyst, revealing differences from acetate-initiated catalysis of primary isocyanate to isocyanurate. This project demonstrates the relevance of mechanistic investigation for the improvement of industrial processes and their catalysts.

Wissenschaftliche Beiträge

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder auf Konferenzen in Form von Posterpräsentationen vorgestellt.

Publikationen

M. Siebert, M. Seibicke, A. F. Siegle, S. Kräh, O. Trapp, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 334 – 341.

Selective Ruthenium-Catalyzed Transformation of Carbon Dioxide: An Alternative Approach toward Formaldehyde

S. Kräh, I. Kachel, O. Trapp, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e2022007.

Electron-Rich Silicon Containing Phosphinanes for Rapid Pd-Catalyzed C–X Coupling Reactions.

G. Betzenbichler, L. Huber, S. Kräh, M.-L. K. Morkos, A. F. Siegle, O. Trapp, *Chirality* **2022**, *34*, 732 – 759.

Chiral Stationary Phases and Applications in Gas Chromatography.

S. Kräh, R. Sure, F. Lucas, O. Trapp, *in preparation*.

Mechanistic Investigation of the Acetate-Initiated Formation of Carbodiimide from Tertiary Isocyanates.

Patente

O. Trapp, F. Lucas, S. Kräh (BASF SE), EP4098678A1, **2022**.

Process for Modifying Isocyanates with Use of Difluorosilicate Salts as Catalyst.

M. Gock, S. Kräh, O. Trapp (Heraeus GmbH & Co. KG), WO2023088620A1, **2023**.

Cyclic Biarylphosphines as Ligands for Palladium-Containing Catalysts in Cross-Coupling Reactions.

F. Lucas, S. Kräh, O. Trapp (BASF SE), WO2023138938A1, **2023**.

Preparation of Polyisocyanates Containing Iminooxadiazinedione Groups and Their Use.

F. Lucas, M. Siebert, D. R. Stagno, S. Kräh, O. Trapp (BASF SE), *submitted to patent office*.

Preparation of Polyisocyanates Containing Iminooxadiazinedione Groups and Their Use.

Poster Präsentationen

S. Kräh, O. Trapp, *22th Orchem Conference*, GdCh, Münster, September 2022.

Electron-Rich Silicon Containing Phosphinanes for Rapid Pd-Catalyzed C-X Coupling Reactions.

S. Kräh, O. Trapp, *OPRD Conference*, Scientific Update, Basel, September 2022.

SabPhos Ligand Enables Fast and Effective Palladium-Catalyzed C-X Coupling Reactions.

S. Kräh, O. Trapp, *56. Jahrestreffen deutscher Katalytiker*, DECHEMA, Weimar, März 2023.

A Highly Activating Electron-Rich Phosphasilinane Ligand for the Pd-Catalyzed Formation of C-X Bonds.

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AG	Aktiengesellschaft
Aliquat 336	Methyltrioctylammonium
Äq.	Äquivalente
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck
Ar	Aryl
AST	Asymmetrisches Trimer (Iminooxadiazindion)
BHA	Buchwald-Hartwig-Aminierung
Bu	Butyl
Cp	Cyclopentadien
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
d	Tag(e) (<i>engl.</i> day(s))
DBPO	Dibenzoylperoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DFT	Diskrete Fourier-Transformation
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
Dipp	Diisopentylphthalat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMS	Dimethylsulfid
e^-	Elektronen
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
FDA	U.S. Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (<i>engl.</i> food and drug administration)
°C	Grad Celsius
h	Stunde(n) (<i>engl.</i> hour(s))
HDI	Hexyldiisocyanat

HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorpropan-2-ol
HMBC	Heteronukleare multiple Korrelationspektroskopie (<i>engl.</i> heteronuclear multiple bond correlation)
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMI	Hexylmonoisocyanat
HR	hochaufgelöst (<i>engl.</i> high resolution)
HSQC	Heteronukleare single Quantumskorrelation (<i>engl.</i> heteronuclear single quantum correlation)
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
IR	Infrarot
Kat	Katalysator
L	Ligand
LM	Lösungsmittel
MIDA	<i>N</i> -Methyliminodiessigsäure
MS	Massenspektrometrie
<i>m/z</i>	Masse pro Ladungseinheit
$M^{+/-}$	Molekülionenpeak
Me	Methyl
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
<i>n</i>	<i>normal</i>
NHC	<i>N</i> -Heterozyklische Carbene
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>engl.</i> nuclear magnetic resonance)
Nuc	Nukleophil (<i>engl.</i> nucleophile)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
PEPPSI	Pyridin-verstärkte Präkatalysatorpräparation Stabilisierung und Initiierung (<i>engl.</i> pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation)
Ph	Phenyl
PNP	1,1,1-Triphenyl- <i>N</i> -(triphenyl-15-phosphaniliden)-15-phosphaniminium
ppm	Teile von einer Million (<i>engl.</i> parts per million)
R	Rest
RT	Raumtemperatur

SMC	Suzuki-Miyaura-Kupplung (<i>engl.</i> Suzuki-Miyaura coupling)
ST	Symmetrisches Trimer (Isocyanurat)
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	Temperatur
<i>t</i> -AmOH	2-Methyl-2-butanol
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBPF	Tetrabutylphosphoniumfluorid
TBPHF ₂	Tetrabutylphosphoniumhydrogendifluorid
THF	Tetrahydrofuran
TMSCl	Chlor(trimethyl)silan
TMXDI	Tetramethylxylylendiisocyanat
Tol	Tolyl
TON	Wechselzahl (<i>engl.</i> Turnover number)
UV	Ultraviolett
XDI	Xylylendiisocyanat

Inhaltsverzeichnis

Kurzzusammenfassung	III
Abstract	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
Teil I Pd-katalysierte C-X-Kupplungsreaktionen	3
<hr/>	
2 Kenntnisstand	5
2.1 Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen	5
2.2.1 Die Suzuki-Miyaura-Kupplung	6
2.2.2 Die Buchwald–Hartwig-Aminierung	9
2.2 Synthese und Weiterentwicklung der Phos-Liganden	12
3 Zielsetzung	17
4 Ergebnisse und Diskussion	19
4.1 Synthese	19
4.1.1 Synthese der Edukte	19
4.1.2 Synthese des Liganden (<i>SabPhos</i>)	20
4.2 Katalytische Aktivität	22
4.2.1 Optimierung der Buchwald-Hartwig-Aminierung	22
4.2.2 Ausweitung des Substratumfanges	26
4.2.3 Optimierung der Suzuki-Miyaura-Kupplungsreaktion	28
4.2.4 Ausweitung des Substratumfanges	30
5 Zusammenfassung und Ausblick	33
Teil II Katalytische Umsetzung von Isocyanat	37
<hr/>	
6 Kenntnisstand	39
6.1 Isocyanat - Ausgangsstoff für viele Polymere	39
6.2 Mechanistische Untersuchungen zur symmetrischen Cyclotrimerisierung von Isocyanat	41
6.3 Bisherige Untersuchungen zur asymmetrischen Cyclotrimerisierung von Isocyanat	44
6.4 Carbodiimid	46

7	Zielsetzung	49
8	Ergebnisse und Diskussion	51
8.1	Isocyanurat und Iminooxadiazindion	51
8.1.1	Synthesen der Katalysatoren	51
8.1.2	Katalytische Cyclotrimerisierung von Isocyanat	54
8.1.3	Mechanistische Untersuchungen zur Bildung von AST	62
8.2	Mechanistische Untersuchungen zur Bildung von Carbodiimid	65
9	Zusammenfassung und Ausblick	69
10	Experimenteller Teil	73
10.1	Allgemeines	73
10.1.1	Allgemeine Arbeitsmethoden	73
10.1.2	Lösungsmittel und Reagenzien	73
10.1.3	Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)	74
10.1.4	Massenspektrometrie (MS)	74
10.1.5	Elementaranalyse (EA)	75
10.1.6	FT-Infrarotspektroskopie (IR)	75
10.2	Experimentelle Daten zu Teil I	76
10.2.1	Synthesen	76
10.2.2	Optimierungsreaktionen	82
10.2.3	C-N-Kupplungsreaktionen	87
10.2.4	C-C-Kupplungsreaktionen	100
10.3	Experimentelle Daten zu Teil II	105
10.3.1	Synthesen	105
10.3.2	Katalysen	114
10.3.3	Carbodiimid	118
	Literaturverzeichnis	123
	Danksagung	129

1 Einleitung

„Die katalytische Kraft scheint eigentlich darin zu bestehen, dass Körper durch ihre bloße Gegenwart die bei dieser Temperatur schlummernden Verwandtschaften zu erwecken vermögen.“ JÖNS JAKOB BERZELIUS, 1835.

Katalytische Prozesse sind in der Industrie, vor allem bei der Herstellung von Pharmazeutika und polymeren Strukturen, nicht mehr wegzudenken. Sie bilden den Grundstein organischer Synthese. Dabei wird durch Zugabe eines Katalysators die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht, ohne dass dieser dabei selbst verbraucht wird. Die Optimierung katalytischer Prozesse und die stetige Verbesserung der eingesetzten Katalysatoren sind daher von großem Interesse. Zum einen kann dies durch das Design neuer katalytischer Strukturen erreicht werden. Zum anderen ist es wichtig, den Reaktionsmechanismus zu verstehen, um Nebenreaktionen zu unterbinden und die einfache Abtrennung der Katalysatoren vom Produkt zu ermöglichen.

Die Bildung von C-C- und C-N-Bindungen ist einer der großen Herausforderungen in der modernen pharmazeutischen Synthese. Pd-katalysierte Kreuzkupplungen haben sich als wichtiges Werkzeug dafür bewährt. Der Höhepunkt dieses Forschungszweigs war der Nobelpreis 2010, der an RICHARD HECK, EI-ICHI NEGISHI und AKIRA SUZUKI für die Entwicklung verschiedener Methoden für die Pd-katalysierte Bildung von C-C-Bindungen verliehen wurde.^[1] Das katalytische System – meistens bestehend aus Metall und Ligand – wird kontinuierlich weiterentwickelt. Trotzdem bleibt die Herausforderung bestehen, das Liganden-Design an die steigende Komplexität der Medikamenten-Strukturen anzupassen.^[2-3]

Die Umsetzung von Isocyanat spielt in der Polymerindustrie eine große Rolle. Sie können neben vielen anderen Reaktionen zu zyklischen Trimeren überführt werden, die als Lacke oder Klebstoffe eingesetzt werden. Isocyanate werden auch für die Herstellung von polymeren Carbodiimiden verwendet, die esterhaltiges Polyurethan vor der Alterung durch Hydrolyse schützen. In beiden Fällen weisen die industriell eingesetzten Katalysatoren Nachteile aufgrund ihrer Toxizität und Abtrennung vom Produkt auf. Daher ist es wichtig alternative Katalysatoren zu entwickeln, die eine einfachere Handhabung zulassen. Die zugrundeliegende Reaktion der Bildung industriell relevanter Polymere ist jedoch wenig

untersucht. Meistens hängt der Mechanismus stark von dem verwendeten Katalysator ab.^[4] Nur sehr wenige Beispiele in der Literatur beschäftigen sich mit dieser Thematik, obwohl solche Untersuchungen zur Prozessoptimierung beitragen könnten.

In der Industrie ist die Reduktion von Zeit und Kosten, die bei einem Verfahren entstehen, von entscheidender Bedeutung. Die Entwicklungen in der organischen Chemie sollen nicht nur das Verständnis fundamentaler Reaktionsmechanismen vertiefen, sondern auch praktische Anwendungen in verschiedenen Branchen finden. Die pharmazeutische Industrie profitiert von der effizienten Herstellung komplexer Wirkstoffmoleküle, während die Materialforschung von maßgeschneiderten Synthesemethoden für Polymere und andere fortgeschrittene Materialien profitiert. In dieser Arbeit sollen Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen als auch die Herstellung von Isocyanat-basierten Oligomeren durch die Entwicklung neuer Katalysatoren verbessert werden und dabei der Mechanismus genauer untersucht werden.

Teil I

Pd-katalysierte C-X-Kupplungsreaktionen

2 Kenntnisstand

2.1 Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

Die Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von (Hetero)arylhalogeniden und Pseudohalogeniden spielen eine zentrale Rolle bei der Gestaltung und Funktionalisierung komplexer molekularer Gerüste für verschiedene Anwendungen in der medizinischen Chemie und Agrochemie. Erstmals wurde Palladium zur Bildung von C-C-Bindungen 1965 von dem japanischen Chemiker TSUJI eingesetzt.^[5] Er stellte Allylmalonat aus der Reaktion von π -Allylpalladiumchlorid und Malonat her. Ein paar Jahre später zeigten HECK^[6-7] und SUZUKI^[8-9] die Pd-katalysierte Kupplung von Arylhaliden und Olefinen. Große Fortschritte wurden seitdem von einigen organischen Chemikern erreicht, die sich intensiv mit der Erforschung neuer Katalysatoren und innovativer Reaktionsmethoden beschäftigt haben.^[10-14] Ausgebaut wurden die Entwicklungen von BUCHWALD und HARTWIG auf Methoden für die Herstellung von C-X-Bindungen, welche die recht harten Reaktionsbedingungen der Ullmann-Kupplung verdrängten.^[15-18] Die Fähigkeit von Übergangsmetallkatalysatoren, Reaktionen zu beschleunigen und spezifische Bindungen in Molekülen zu aktivieren, hat zu einer erheblichen Verbesserung der Effizienz und Selektivität von chemischen Synthesen geführt. Unter den erforschten Übergangsmetallen hat sich Palladium trotz seiner im Vergleich zu Kupfer, Nickel und Eisen hohen Kosten als das Metall der Wahl für die Bildung von C-C- und C-X-Bindungen etabliert. Gründe dafür sind 1. Palladium katalysiert schon bei geringen Reaktionstemperaturen effizient, 2. Palladium kann die Kupplung von Substraten mit relativ geringer Reaktivität katalysieren und 3. liefert hohe Wechselzahlen (*engl.* TONs), die in der Industrie aufgrund der Kostensenkung eine hohe Relevanz besitzen. Zusätzlich unterstreicht die Tatsache, dass Pd-Komplexe die Kreuzkupplung auch von weniger reaktiven (Hetero)arylchloriden fördern kann, seine Bedeutung. Für einen so wichtigen Prozess wurde eine enorme Bandbreite an anerkannten Reaktionsbedingungen bereits dokumentiert.^[19-20] Dennoch gibt es einige synthetische Herausforderungen für Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen. Aus Sicht der Industrie besteht die größte Herausforderung für neue Synthesemethoden in der Toleranz gegenüber polaren funktionellen Gruppen und Stickstoffatomen, die in biologisch aktiven Molekülen vorkommen. Medikamentenmoleküle enthalten in der Regel eine Reihe

an polaren funktionellen Gruppen, wie Basen, schwache protische Säuren, Amide, Amine, Alkohole, Wasserstoffbrückendonatoren oder -akzeptoren sowie stickstoffhaltige Heterozyklen. Durch die hohe Reaktivität solcher funktionellen Gruppen ist die selektive Kupplung besonders schwierig. Die koordinativen Eigenschaften der Heteroatome erschweren die Kupplungsreaktionen zusätzlich.^[21]

2.2.1 Die Suzuki-Miyaura-Kupplung

Bei der Pd-katalysierten Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion wird zwischen einem Organoboron Reagenz und einem Organohalogenid oder -pseudohalogenid eine C-C-Bindung geknüpft.^[9, 22-23] Sie ist eine der bedeutendsten Kreuzkupplungsreaktionen. Die hohe Luftstabilität, kommerzielle Verfügbarkeit und die niedrige Toxizität der Boronsäuren, sowie die milden Reaktionsbedingungen und breite Kompatibilität der funktionellen Gruppen tragen dazu bei.

Die Mechanismen der verschiedenen Kreuzkupplungen verlaufen alle ähnlich. Wird eine Pd(II)-Spezies als Pd-Quelle eingesetzt, muss diese zunächst zu Pd(0) reduziert werden (Abbildung 2.1). Darauf folgt die Koordination des aktivierenden Liganden, häufig ein einzähniges Phosphinderivat.^[24]

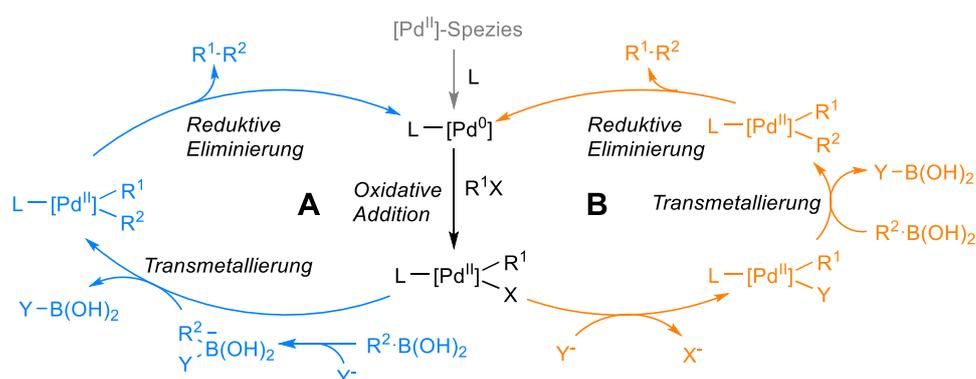


Abbildung 2.1: Mechanismus der Suzuki-Miyaura-Kupplungsreaktion mit zwei unterschiedlichen Transmetallierungspfaden (A und B). Gemeinsame Katalyseschritte sind in schwarz dargestellt. Y⁻ = Base, X = Halid, L = Ligand.

Anschließend kommt es zu einer oxidativen Addition des Organohalogenids zum Pd(0)-Komplex. Durch Transmetallierung mit einer Boronsäure und die darauffolgende reduktive Eliminierung kann das zugehörige Kreuzkupplungsprodukt gebildet werden. Der Pd(0)-

Komplex wird wieder regeneriert. Im Gegensatz zur oxidativen Addition und reduktiven Eliminierung ist der Mechanismus der Transmetallierung nicht vollständig aufgeklärt. Zwei hypothetische Wege sind möglich. Der Reaktionsweg über **A** zeigt den Angriff der Base (Y^-) an der Boronsäure, wodurch sich ein anionischer Komplex bildet. Dieser greift nukleophil am Pd-Halid-Komplex an.^[25] Der alternative Mechanismus **B** verläuft über einen Ligandenaustausch zwischen dem Halid und der Base. Anschließend reagiert der neue Komplex mit der neutralen Boronsäure.^[26-27] Die oxidative Addition ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und wird von der Stärke der Bindung des Organohalogenids (C-X) beeinflusst. Zusätzlich ist die oxidative Addition von dem Ligand der aktiven Pd(0)-Spezies, der vor der oxidativen Addition gebildet wird, abhängig.^[28] Die reduktive Eliminierung wird ebenfalls stark von der Natur des Liganden bestimmt. Dadurch kann die Stabilität des $LPdR^1R^2$ -Komplexes reduziert werden und somit die Reaktionsrate erhöht oder Nebenreaktionen wie die β -Eliminierung verhindert werden.^[29]

Die Eigenschaften des Liganden haben also maßgebliche Auswirkungen auf die Effizienz und Geschwindigkeit der einzelnen Reaktionsschritte. Eine große Anzahl an verschiedenen Liganden wurde bereits auf ihre Effektivität in Suzuki-Miyaura-Kupplungen untersucht. Vor allem elektronenreiche, sterisch-gehinderte Liganden erwiesen sich als geeignet. Generell sind monokoordinierende Liganden ($12e^-$) reaktiver als zweizählige Komplexe ($14e^-$) und können auch anspruchsvolle Substrate wie Arylchloride umsetzen.^[30] Arylchloride haben im Gegensatz zu Arylbromiden und -iodiden eine höhere kommerzielle Verfügbarkeit und sind somit preiswerter.^[31]

In Abbildung 2.2 sind drei wichtige Vertreter der häufig eingesetzten Liganden in Suzuki-Miyaura-Kupplungsreaktionen mit jeweiligen Beispielreaktionen abgebildet. FU untersuchte die Umsetzung von Arylchloriden mit Phosphinliganden des Typs PR_3 . Mit Cäsiumcarbonat als Base und $PtBu_3$ als Ligand wurde eine Ausbeute von 86 % nach 5 Stunden bei 80 °C erzielt.^[32] Substrate, die Heteroatome enthalten stellen eine besondere Herausforderung dar. Insbesondere stickstoffhaltige Heterozyklen können an das Palladiummetall koordinieren.^[33] Die Folge ist ein Abbruch der Katalysereaktion. Um diesem Problem entgegenzuwirken, müssen für Heteroarylsysteme höhere Temperaturen angewendet werden. Beispielsweise wurde 2-Chlorpyridin mit 3-Pyridylboronsäure für 18 Stunden bei 100 °C mit PCy_3 umgesetzt, um eine Ausbeute von 97 % zu erreichen.^[34] Biarylphosphine entwickelte und setzte erstmals die Gruppe von BUCHWALD für Kreuzkupplungsreaktionen ein (siehe Kapitel 2.3).^[35] Der kommerziell erhältliche *XPhos*-

Ligand konnte 2-Chlorpyridin mit einer Ausbeute von 97 % umsetzen. Bei milderen Reaktionsbedingungen konnte der Pd-Komplex mit einem *N*-Heterozyklischen Carben (NHCs) als Ligand die Reaktion von Heteroarylen katalysieren (Abbildung 2.2).^[36]

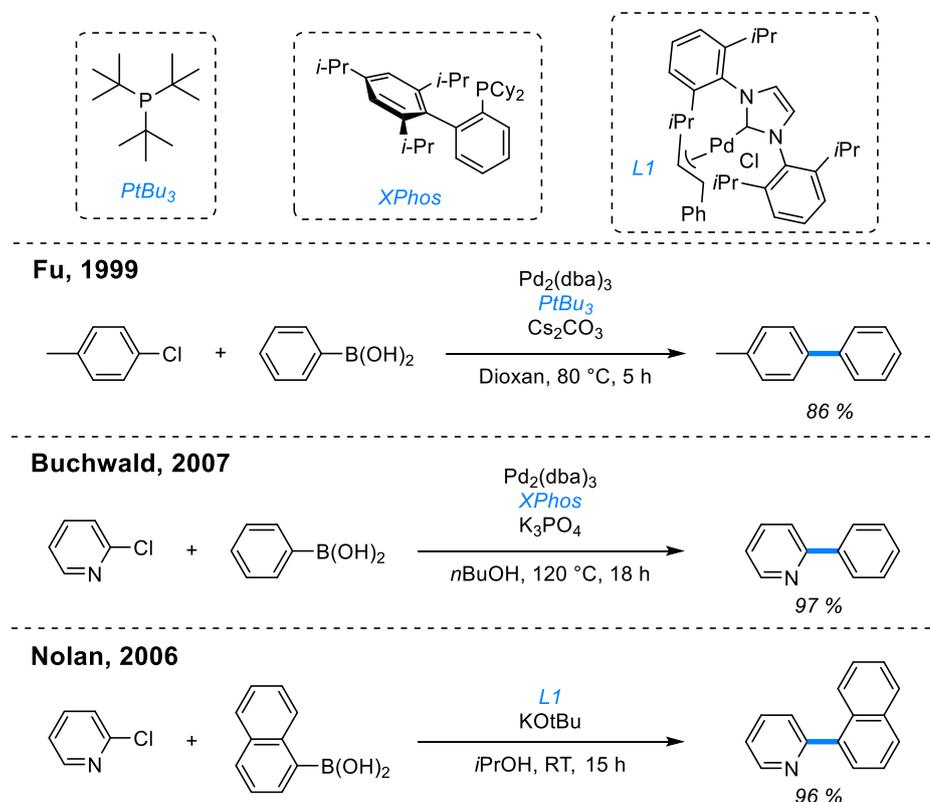


Abbildung 2.2: Überblick über die verschiedenen Ligandensysteme und ihren Entwicklern für die Pd-katalysierte Umsetzung von Arylchloriden und Boronsäuren.

Derzeit sind Boronsäuren in C-C-Kupplungsreaktionen die am häufigsten verwendeten Kupplungspartner, da sie einfach herzustellen sind und einen großen Anwendungsbereich abdecken.^[37] Boronsäureester, insbesondere Pinacolboronsäureester, wurden als späte Kupplungspartner in vielen Synthesen von pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt.^[38-39] Boronsäuren und -ester sind jedoch nicht uneingeschränkt einsetzbar. Kupplungspartner wie Vinyl, Cyclopropyl, elektronenreiche heterozyklische Derivate und elektronenarme Arylboronsäuren neigen dazu, eine Protodeboronierung zu durchlaufen. Da diese Bausteine in pharmazeutischen Wirkstoffen allgegenwärtig sind, wurden intensive Anstrengungen zur Entwicklung einer Vielzahl von boronbasierten Reagenzien investiert (z. B. Boronsäureester, Trifluoroboronate, MIDA-Boronate), die sowohl eine Haltbarkeit und Stabilität unter basischen Reaktionsbedingungen bieten.^[2, 40-41]

2.2.2 Die Buchwald–Hartwig-Aminierung

Die Bildung von C-N-Bindungen nimmt in der organischen Synthese eine besondere Rolle aufgrund ihres Vorkommens in aromatischen Aminen, Naturstoffen und Pharmazeutika ein. Die ursprünglichen Verfahren für Buchwald-Hartwig-Kreuzkupplungsreaktionen waren auf Aminostannane als stickstoffhaltiges Substrat beschränkt, welche schwierig in der Handhabung und Herstellung sind.^[42-43] Durch Modifikationen, die erstmals 1995 unabhängig voneinander von BUCHWALD und HARTWIG beschrieben wurden, ist eine zinnfreie Kupplung von Aminen durch Verwendung stärkerer Basen möglich.^[44-45] Bei der Buchwald-Hartwig-Aminierung werden Arylhalogenide oder -pseudohalogenide mit primären oder sekundären Aminen umgesetzt. Das katalytische System besteht wie auch bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung (siehe Kapitel 2.2.1) aus einer Pd-Quelle (z.B. Pd₂(dba)₃) und einem Liganden.

Der Mechanismus der Buchwald-Hartwig-Reaktion wurde bereits umfassend untersucht (Abbildung 2.3). Die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies wird entweder durch Reduktion einer Pd(II)-Verbindung mit einem der Reaktanten oder durch Verwendung von Pd(0)-Verbindungen gebildet. Darauf folgend entsteht der Ligand-Pd-Komplex. Der katalytische Zyklus beginnt mit der oxidativen Addition des Arylhalogenids an das Pd(0)-Zentrum.

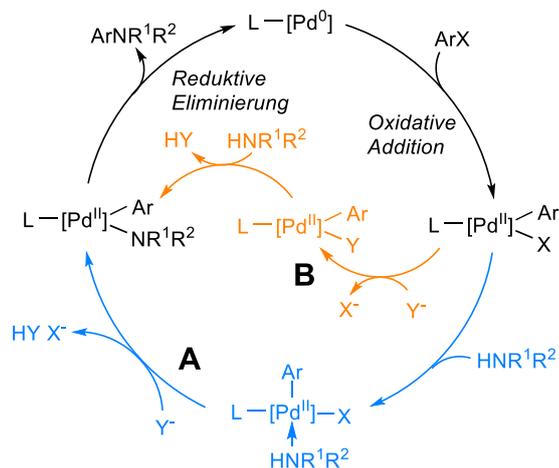


Abbildung 2.3: Mechanismus der Buchwald-Hartwig-Kupplungsreaktion mit zwei unterschiedlichen Reaktionspfaden (A und B). Gemeinsame Katalyseschritte sind in schwarz dargestellt. Y^- = Base, X = Halid, L = Ligand.

Für die anschließende Bildung des Pd(II)-Arylamins werden zwei unterschiedliche Mechanismen beschrieben, die von den Substraten und Bedingungen abhängen. Der

Reaktionspfad **A** zeigt die darauffolgende Koordination des Amins. Die Base deprotoniert das Substrat und es folgt eine Transmetallierung des Pd-gebundenen Halogenids auf das Kation der Base. Der alternative Weg **B** beinhaltet die direkte Verdrängung des Halogenids und die Koordinierung der Base an das Palladiumzentrum. Anschließend erfolgt ein Angriff des Amins und ein Protonentransfer auf das austretende Basenmolekül unter Bildung des arylierten Pd(II)-Amins. Durch die reduktive Eliminierung wird die neue C-N-Bindung gebildet, der katalytische Zyklus abgeschlossen und das Pd(0)-Zentrum wiederhergestellt. Dieser Schritt konkurriert mit einer β -Hydrideliminierung des Pd(II)-Arylamin-Komplexes. Dabei entsteht eine Ar-Pd-H-Spezies, die reduktiv eliminiert werden kann und das Aren als Nebenprodukt bildet.^[44] Der Mechanismus in Abbildung 2.3 gilt für sterisch gehinderte einzählige Liganden. Chelatbildende Liganden hingegen besetzen mindestens zwei Koordinationsstellen und folgen daher einem leicht abweichenden Mechanismus in Bezug auf Koordinationszahl und sterischen Wechselwirkungen der Zwischenprodukte. Bei Verwendung kleinerer einzähliger Liganden besteht die Möglichkeit einer doppelten Koordination der Pd-Spezies oder einer Dimerisierung der Zwischenprodukte. Dies kann die produktbildenden Reaktionen im katalytischen Zyklus verlangsamen und zur Bildung von Nebenprodukten führen.^[46]

Die am häufigsten verwendete Base in Buchwald-Hartwig-Aminierungen ist NaOtBu.^[47-49] Sie ermöglicht für gewöhnlich hohe Reaktionsraten und geringe Katalysatormengen. Jedoch ist NaOtBu eine relativ starke Base und kann ungewollte Nebenreaktionen verursachen. KOtBu weist dieselben Nachteile auf und ist in der Regel weniger zufriedenstellend.^[50] LiHMDS oder KHMDS können vorteilhaft für die Aminierung von Substraten mit protischen funktionellen Gruppen sein.^[45] Weniger starke anorganische Basen wie Cs₂CO₃, K₃PO₄ und K₂CO₃ besitzen eine höhere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.^[51-52] Die Katalysen sind jedoch langsamer und erfordern höhere Katalysatormengen. Außerdem sind die anorganischen Basen weniger gut löslich in organischen Lösungsmitteln. Kürzlich wurde die schwache organische Base DBU in Kombination mit *ALPhos* als Ligand in Aminierungs- und Amidierungsreaktionen eingesetzt. Die Base zeigt eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und ist damit für ein breites Spektrum verschiedener Substrate geeignet.^[53]

Die Wahl des Lösungsmittels ist hauptsächlich von der Löslichkeit der Reaktanden abhängig. Alkoholische Lösungsmittel sind daher bei der Verwendung von anorganischen Basen von Vorteil. *t*-BuOH oder, als hochsiedendere Alternative, *t*-AmOH wird in vielen

Kupplungsreaktionen eingesetzt.^[54] Ätherische Lösungsmittel, sowie THF und DME, finden ebenfalls Anwendung in einigen Studien.^[16, 55] Üblicherweise verwendet wird jedoch als Lösungsmittel Toluol und 1,4-Dioxan. Beide haben den Vorteil, dass sie hochsiedende Lösungsmittel sind und auch bei höheren Temperaturen eingesetzt werden können. Toluol hat darüber hinaus günstige Eigenschaften für die Kupplung von Aryliodiden, da sich die anorganischen Iodsalze, die sich während der Reaktion bilden, weniger gut in Toluol lösen und somit die Reaktion vorantreiben.^[56]

Die Buchwald-Hartwig-Aminierung umfasst eine breite Vielfalt an Substraten. Diese beeinflussen die Effektivität des Liganden durch ihre elektronischen und sterischen Eigenschaften. Als Konsequenz, wurden bereits viele verschiedene Generationen an Ligandensystemen entwickelt, die bestimmte Vorteile und Limitierungen besitzen: Die klassischen C_3 -symmetrischen Phosphin-Liganden (z.B. $P(o\text{-tol})_3$), die auch in der Suzuki-Miyaura-Kupplung schon Anwendung gefunden haben, waren die Vorreiter der modernen Liganden. Aromatische Bisphosphin-Liganden verbesserten die generelle Ausbeute und konnten erfolgreich primäre Amine arylieren. Ein Beispiel unter ihnen ist der POP-Typ Ligand *XantPhos*. Dieser konnte für eine Vielzahl an Umsetzungen von Arylbromiden eingesetzt werden.^[57] Jedoch motivierte der ausbleibende Erfolg bei der Umsetzung von Arylchloriden die Entwicklung von elektronenreicheren Monophosphin-Liganden, die aus einem Biarylrückgrat und einer Phosphingruppe in *ortho*-Stellung bestehen (siehe Kapitel 2.2). In Abbildung 2.4 sind weit verbreitete Katalysatorsysteme abgebildet. Der „Phos“-Ligand *RuPhos* lässt sich besonders erfolgreich in Kupplungsreaktionen mit sekundären Aminen einsetzen. Bei erhöhten Temperaturen konnten gute Ausbeuten für eine Reihe an Substraten erreicht werden.^[58] Limitierungen in dem Einsatz der Biarylmonophosphin-Liganden im Zusammenhang mit Heteroarylsubstraten und deren Eigenschaft an Palladium zu koordinieren und den Liganden zu verdrängen und damit einhergehenden hohen Reaktionstemperaturen, führten dazu eisenbasierte zweizählige Liganden zu entwickeln. Die Kombination des Liganden *JosiPhos* und $Pd(OAc)_2$ kuppelte effektiv Heteroarylchloride mit primären und sekundären Aminen. Phosphorfreie Liganden wurden von der Gruppe von NOLAN zur Herstellung von Arylamine aus Arylchloriden mit Hilfe von Pd-NHC-Komplexe verwendet (Abbildung 2.4).^[36] Dabei wurde das gesättigte NHC-System in Kombination mit einem Zimtanyl-Fragment eingesetzt. Die Umsetzung verläuft bei Raumtemperatur innerhalb von Minuten. Eine Vergrößerung des Substratumfanges und der Einsatz von milderer Reaktionsbedingungen wurde durch die

Entwicklung einer neuen Generation der sogenannten Pd-PEPPSI-Komplexen (engl. pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation) bewerkstelligt.^[51, 59]

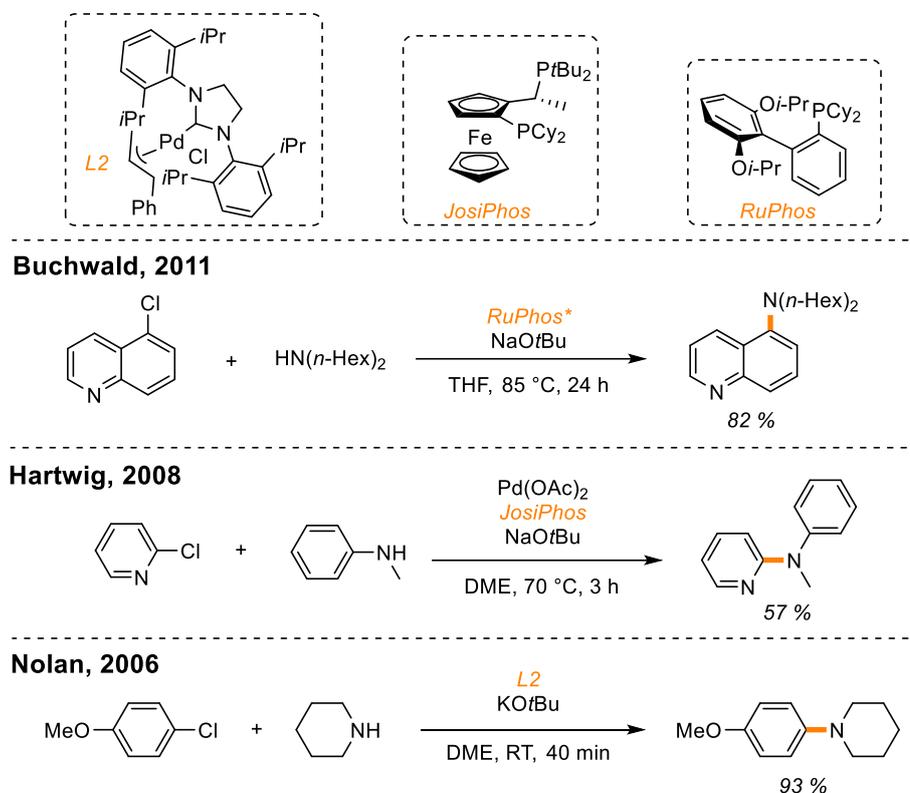


Abbildung 2.4: Überblick über ausgewählte Ligandensysteme für die Buchwald-Hartwig-Aminierung und ihren Entwicklern für die Umsetzung von Arylchloriden mit sekundären Aminen. **RuPhos* Ligand wird in Kombination mit einem Pd-Präkatalysator eingesetzt.

2.2 Synthese und Weiterentwicklung der Phos-Liganden

Wie bereits erwähnt, hat die Wahl des Liganden einen entscheidenden Einfluss auf die Effizienz der Kupplungsreaktion. Obwohl auch andere Ligandenarten wie NHC-Systeme untersucht wurden, haben einzählige Phosphin-Liganden im Allgemeinen die meiste Aufmerksamkeit erhalten. Seit der Einführung sogenannter Phos-Liganden 1998 (*DavePhos*), wurde eine Vielzahl verschiedener, sperriger und elektronenreicher Dialkylbiarylphosphine hergestellt und in C-X-Kupplungsreaktionen eingesetzt.^[60] Das Grundgerüst dieser Phostyp-Liganden besteht aus einem tertiären Phosphin mit zwei sterisch anspruchsvollen Resten und einem Biarylrückgrat (Abbildung 2.5). Das Biarylsystem verlangsamt die Oxidationsrate und stabilisiert den Komplex durch Pd-Aren-Wechselwirkungen.^[61-62] Zusätzlich schafft es die Möglichkeit durch verschiedene Reste

die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Liganden zu modifizieren. Die Liganden können in einer Eintopfsynthese hergestellt werden, indem ein Aryl-Grignard- oder Aryllithium-Reagenz zu einem *in situ* erzeugten Benzin-Zwischenprodukt hinzugefügt wird. Anschließend wird das Intermediat mit einem geeigneten Chlorphosphin zum Produkt umgesetzt. Das Grundgerüst kann durch Substitution verschiedener Reste modifiziert werden (Abbildung 2.5). Substitution des Biaryls an *ortho*-Position zum Phosphinrest (R^4) kann durch die Einschränkung der Rotation des Phosphins den Schritt der reduktiven Eliminierung beschleunigen. Zusätzlich erschwert es die Oxidation des Phosphors.^[63] Dieses Motiv findet man in Form einer Methoxygruppe in Liganden wie *BrettPhos*^[64] oder *JackiePhos*^[65] (Abbildung 2.6). Substituiert man den „oberen“ Arylring ohne Phosphingruppe (R^1 , R^2) kann Cyclometallierung verhindert und die Stabilität des Katalysators erhöht werden.

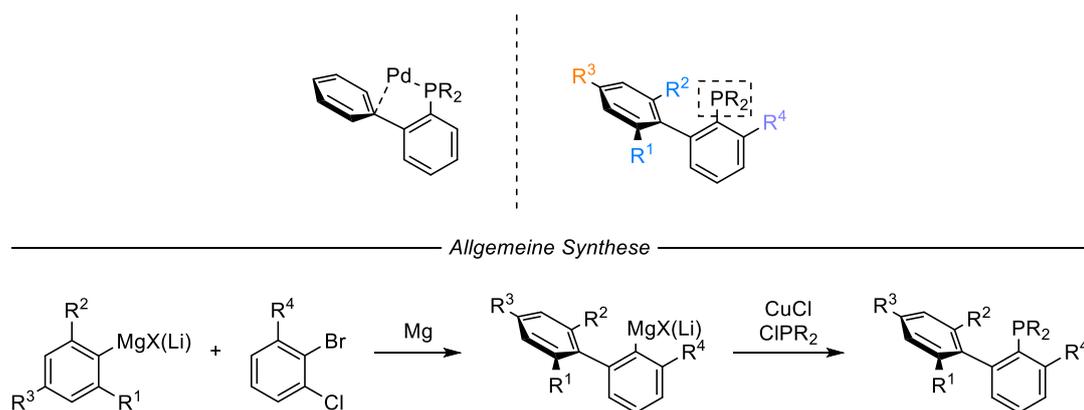


Abbildung 2.5: Oben: Pd-Phos-Komplex mit Koordination des Palladiums an das Arene und an das Phosphin und Grundgerüst der Phos-Liganden mit verschiedenen Resten (R, R^1-R^4). Unten: Allgemeine Syntheseroute.

Typischerweise sind die Reste aufgrund der einfacheren Synthese in *ortho*- und *para*-Stellung positioniert. Die meisten Liganden weisen dieses Motiv in einer gewissen Form auf. Häufig findet man *iso*-Propyl- oder *iso*-Propoxygruppen. Der Phosphor erlangt durch die Substituierung mit Alkylgruppen eine größere Elektronendichte, was die Rate der oxidativen Addition erhöht. Sterisch anspruchsvolle Reste (z.B. *tert*-Butyl in *tBuXPhos*^[66]) beschleunigen die reduktive Eliminierung, indem sie das Aryl- und Amins substrat näher zusammenbringen. Außerdem limitieren große Reste die β -Hydridreduktion und begünstigen den katalytisch aktiven monomeren Pd-Komplex.^[67] Neben den hier aufgeführten Liganden gibt es noch eine Reihe an weiteren Systemen. Die Entwicklung immer neuer Phos-Liganden beruht hauptsächlich darauf, dass die Liganden an spezifische

Substrate angepasst werden müssen. Bestimmte Modifikationen verbessern meistens nur die Ausbeute bestimmter Substrate. Beispielsweise wird *BrettPhos* für die selektive Kupplung von primären Aminen verwendet, während *RuPhos* (siehe Kapitel 2.1) geeigneter für die Umsetzung von sekundären Aminen ist.

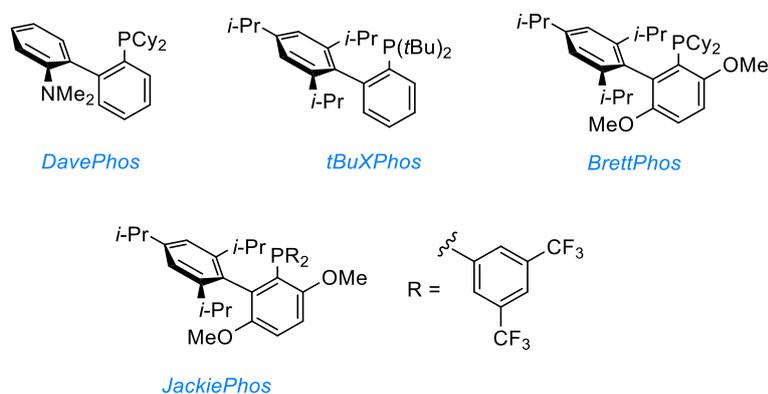


Abbildung 2.6: Beispiele von ausgewählten Biarylmonophosphin-Liganden.

In den letzten Jahren wurden viele Anwendungslücken geschlossen und die Struktur der Liganden weiter verbessert. *ALPhos* wurde beispielweise ursprünglich für Fluorierungsreaktionen von Aryltriflaten entwickelt (Abbildung 2.7)^[68], zeigte jedoch eine hohe Aktivität für die Aminierungen und Amidierungen von Aryltriflaten in Anwesenheit der organischen Base DBU. Durch den zusätzlichen Rest am oberen Arylring und den Adamantylresten am Phosphor wird eine sterisch einnehmendere Umgebung geschaffen, wodurch ein weitaus aktiverer kationischer Pd-Amin-Zwischenkomplex gebildet werden kann.^[53] Die Methoxysubstituierung in *ortho*-Position zur Phosphingruppe spielt eine entscheidende Rolle in der Selektivität und Reaktivität des Liganden. Bei diesen Liganden ist es möglich, dass das Palladium an den Sauerstoff der Methoxygruppe anstatt an das Aren koordiniert. Untersuchungen zeigten, dass das *O*-Bindungsisomer ungeeigneter für die reduktive Eliminierung ist.^[69-70] Daher wurden Phos-Typ-Liganden entwickelt, die einen räumlich einnehmenderen Alkoxyrest besitzen. Die größeren Reste schwächen die Koordination des Palladiums an den Sauerstoff. *EPhos* war mit seiner *iso*-Propoxygruppe der Vorreiter.^[71] Darauf folgte der optimierte Ligand *GPhos*, der zusätzlich zur *tert*-Butoxygruppe in *ortho*-Stellung auch eine Methoxygruppe in *meta*-Stellung zum Phosphin besitzt (Abbildung 2.7). Die *iso*-Propylgruppe am oberen Ring in *para*-Position zum Arylring wurde entfernt, um einen größeren Umfang an Substraten zu bedienen.^[72]

Die Veränderung der Substituenten der Phosphingruppe ist seit der Entdeckung der Phos-Liganden wenig untersucht. Die am häufigsten vorkommenden Reste umfassen Cyclohexyl- oder *tert*-Butylreste und in jüngeren Veröffentlichungen auch Adamantyl- oder Arylreste. Der Anwendung von C_2 -symmetrischen Phosphazyklen als Liganden für Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen wurden bisher nur vereinzelt beschrieben.^[73-74] Unter anderem wurden eine Reihe an Phosphorinanstrukturen dokumentiert, unter denen *VincePhos* der leistungsstärkste ist.^[75] In Sulfonamidierungsreaktionen und C-N- und C-O-Kupplungen zeigt er eine hohe Aktivität. Ein Grund dafür ist vermutlich der geringere σ -donierende Effekt im Vergleich zu *tBuBrettPhos*. Des Weiteren kann die verstärkte sterische Hinderung am Phosphor die reduktive Eliminierung fördern. Eine Bibliothek an Derivaten mit verschiedenen Resten am Biarylrückgrat des *VincePhos* wurde bereits synthetisiert und in weiteren Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen eingesetzt.^[76]

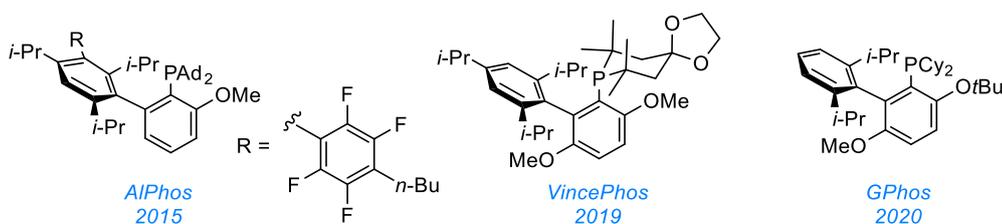


Abbildung 2.7: Aktuelle Ligandensysteme.

Ein ebenfalls erfolgreicher Phos-Ligand mit Phospholan-Motiv ist der sogenannte *SagePhos*.^[73] Er kombiniert das Buchwald-typische Grundgerüst mit der zweizähligen, chiralen Bis-Phospholan-Struktur. Der Fünfring am Phosphor kann durch unterschiedliche Reste an der α -Position substituiert werden. Der Ligand wurde in enantioselektiven $C(sp^3)$ -H Funktionalisierungen in Anwesenheit einer sterisch anspruchsvollen Carbonsäure eingesetzt. Verwandte Gerüste wurden in Diphosphin-Liganden wie *DuPhos* oder *BPE-Phos* eingesetzt.^[77-80]

3 Zielsetzung

Pd-katalysierte C-X-Kupplungsreaktionen sind ein weit erforschtes Gebiet der organischen Synthese. Diese Reaktionen bieten einen einfachen Zugang für die Herstellung von Pharmazeutika, Agrochemikalien und Naturprodukten. Trotz der großen und umfassenden Fortschritte, die auf diesem Gebiet in den letzten Jahren erreicht wurden, gibt es einige aktuelle Herausforderungen. So ist beispielsweise die Kupplung heterozyklischer Verbindungen unter milden Reaktionsbedingungen nach wie vor anspruchsvoll. Stickstoff hat die Eigenschaft an das Palladium zu koordinieren und dadurch die Reaktion zu inhibieren. Insbesondere stickstoffhaltige Heterozyklen sind jedoch von großer Bedeutung, vor allem im Bereich der medizinischen Chemie, da mehr als 75 % der von der FDA zugelassenen und derzeit erhältlichen Arzneimittel stickstoffhaltige heterozyklische Grundstrukturen enthalten.^[81] Aufgrund der konkurrierenden Koordination des Stickstoffs, müssen häufig hohe Reaktionstemperaturen und -zeiten in Kauf genommen werden, um gute Ausbeuten zu erreichen.

Ziel dieses Projekts ist daher die Entwicklung eines neuen Liganden, der für die Kupplung von heteroatomhaltigen Verbindungen geeignet ist. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde eine Ligandenstruktur entworfen, die folgende strukturellen Motive aufweist: Das Phosphoratom im Sechsring mit Silizium an der C4-Position erhöht durch die sp^3 -Hybridisierung am Phosphoratom und den erweiterten β -Effekt des Siliziums die Elektronendichte am Phosphor. Eine neue elektronische Umgebung wird durch die C_2 -Symmetrie am Phosphor geschaffen. Die Methylgruppen am Silizium sollen die sterische Hinderung verstärken, um eine Koordination des Heteroatoms zu verhindern. Drei *iso*-Propylgruppen in *meta*- und *para*-Position am zweiten Arylring wurden gewählt, um die Komplex-Konformation zu stärken und eine Cyclometallierung zu verhindern. Außerdem sind sie Gegenstand in bekannten Liganden, wie *XPhos* und *tBuBrettPhos*, die bereits erfolgreich in C-X-Kupplungsreaktionen eingesetzt wurden (Abbildung 3.1).

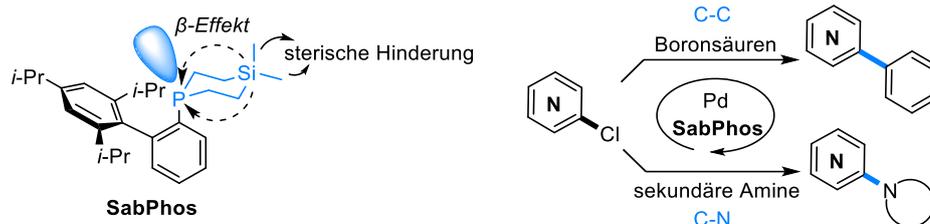


Abbildung 3.1: Überblick über das Design des Phos-Liganden *SabPhos* und der Kupplungsreaktionen mit Heteroarylsystemen.

Nach der Synthese des Liganden soll dieser in Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen mit Boronsäuren bzw. sekundären Aminen und verschiedenen, heterozyklischen Substraten eingesetzt werden. Um optimale Reaktionsbedingungen zu schaffen, sollen vorher verschiedene Basen, Pd-Quellen, Katalysatorbeladungen, Abgangsgruppen, Lösungsmittel, Reaktionszeiten und -temperaturen untersucht werden.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese

Um den Liganden retrosynthetisch herzustellen, wurde eine Syntheseroute gewählt, die sich von der allgemeinen Synthese von Phos-Liganden (siehe Kapitel 2.2) unterscheidet. Der Phosphasilanring, der im Liganden enthalten ist, kann nicht über die bekannte Route erhalten werden. Daher wurde zunächst das Biarylphosphin synthetisiert und anschließend der Ring durch eine Silan-Verbindung geschlossen.

4.1.1 Synthese der Edukte

Die alternative Syntheseroute wurde bereits für neuere Ligandensysteme untersucht. Dabei wird über drei Syntheseschritte das Biarylphosphin synthetisiert und kann dann zum fertigen Liganden umgesetzt werden.^[75] Dieser Syntheseweg ist zwar länger, benötigt aber kein Kupfer und bietet eine einfachere Alternative für die Modifizierung der Phosphingruppe.^[82] Es bietet sich vor allem für die Synthese zyklischer Phosphorgruppen an.

Im ersten Schritt wurde nach einer Vorschrift von WANG *et al.*^[83] durch DIBAL-H aktiviertes Magnesium in einer Grignard Reaktion mit 2-Brom-1,3,5-triisopropylbenzol und 1-Brom-2-chlorbenzol umgesetzt (Abbildung 4.1). Durch anschließende Zugabe von Iod in THF wurde die Verbindung **1** in Form von farblosen Kristallen erhalten. Die folgenden zwei Syntheseschritte wurden nach einem Protokoll von LAFFOON *et al.*^[75] durchgeführt. Nach einem Lithiumhalogen-Austausch mit *n*-BuLi und darauffolgender Zugabe von Diethylchlorphosphat wurde Verbindung **2** nach säulenchromatographischer Aufreinigung als weißer Feststoff isoliert. Im letzten Schritt wurde das Phosphonat zum Phosphin **3** mit Hilfe von LiAlH₄ und TMSCl als Katalysator reduziert. Es wurden in allen drei Reaktionen gute Ausbeuten erhalten.

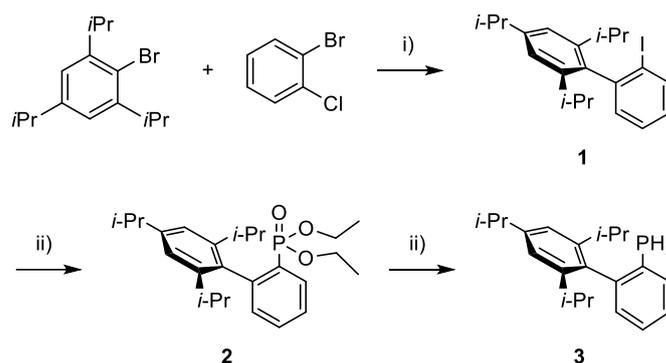


Abbildung 4.1: Syntheseroute zum Biarylphosphine **3**. i) Mg, DIBAL-H, I₂, THF, 2 h, Rückfluss, 66 %, ii) *n*-BuLi, OP(OEt)₂Cl, THF, 24 h, -78 °C bis RT, 75 %, iii) LiAlH₄, TMSCl, 24 h, 0 °C bis RT, 95 %.

Um letztendlich den Phosphasilanzyklus herstellen zu können, wurde die Silan-Verbindung Bis(2-bromomethyl)dimethylsilan **4** nach einem literaturbekanntem Protokoll^[84] synthetisiert (Abbildung 4.2). Dazu wurde HBr-Gas *in situ* durch die Reaktion von Brom und 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin hergestellt und durch eine Lösung von Dimethyldivinylsilan und DBPO in *n*-Heptan geleitet. Die Verbindung **4** konnte in quantitativer Ausbeute als farblose Flüssigkeit isoliert werden, die unter Lichtausschluss gelagert wurde.



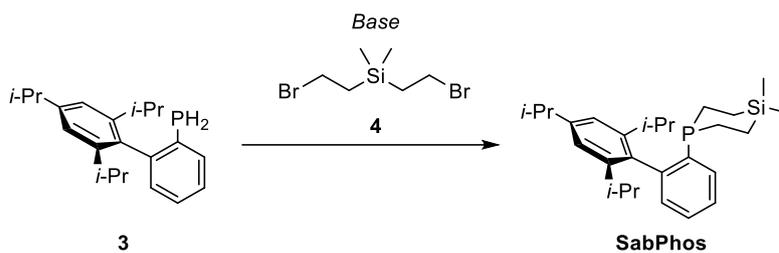
Abbildung 4.2: Synthese des Bis(2-bromomethyl)dimethylsilan **4** in quantitativer Ausbeute.

4.1.2 Synthese des Liganden (*SabPhos*)

Der letzte Syntheseschritt, die Verknüpfung des Biarylphosphins **3** mit der Silan-Spezies **4**, wurde auf verschiedene Arten untersucht. Für die Deprotonierung des Phosphins wurden unterschiedliche Basen eingesetzt (Tabelle 4.1). Die Ansätze wurden über entkoppelte ³¹P-NMR-Messungen verfolgt. Das Edukt **3** ist bei -127 ppm im ³¹P-NMR sichtbar. Die Verwendung von Triethylamin in CHCl₃ zeigte auch nach 16 Stunden Rühren bei Rückfluss keine Umsetzung des Edukts. Daher wurde die stärkere Base NaH in Mineralöl eingesetzt. In THF bei Raumtemperatur bildete sich nach zwei Tagen Rühren bei Raumtemperatur Produkt. Dennoch blieb unreactiertes Edukt zurück. Eine vollständige Umsetzung konnte auch nicht durch längere Reaktionszeiten bei Raumtemperatur oder

durch eine höhere Reaktionstemperatur erreicht werden. Daher wurde *n*-BuLi als alternative Base eingesetzt. Mit zwei Äquivalenten und nach vier Stunden bei Raumtemperatur zeigte das entkoppelte ^{31}P -NMR-Spektrum eine vollständige Umsetzung des Edukts **3**. Der Ligand *SabPhos* konnte in exzellenter Ausbeute als farbloses Gel isoliert werden.^[85-86]

Tabelle 4.1: Synthese des *SabPhos*-Liganden aus den Verbindungen **3** und **4** mit unterschiedlichen Basen und Reaktionsbedingungen. a) Bestimmung der Ausbeute über entkoppelte ^{31}P -NMR-Spektren b) isolierte Ausbeute.



<i>Base</i>	Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^{a)}
NEt ₃	CHCl ₃ , Rückfluss, 16 h	0 %
NaH	THF, RT, 2 Tage	80 %
<i>n</i> -BuLi	THF, RT, 4 h	95 % ^{b)}

Die Aufreinigung des Liganden wurde unter einer Argonatmosphäre durchgeführt. Der Ligand ist luftempfindlich und oxidiert leicht aufgrund des aktiven Phosphors. Daher wurde der Ligand unter Argon im Kühlschrank aufbewahrt.

4.2 Katalytische Aktivität

In der heutigen Zeit ist die organische Synthese von Pharmazeutika von großem Interesse.^[3] Diese besitzen häufig Heteroatome in ihrer Struktur, die koordinative Eigenschaften besitzen und deswegen schwer zu kuppeln sind.^[87] In Pd-katalysierten Reaktionen kann Stickstoff an das Palladiummetall koordinieren und so die Reaktion hemmen. Um diesem Problem entgegenzuwirken, wurde der erfolgreich synthetisierte Liganden *SabPhos* in Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen von Heteroatomsystemen eingesetzt. Da die am häufigsten eingesetzten Kupplungsreaktionen in der medizinischen und pharmazeutischen Industrie die Buchwald-Hartwig-Aminierung (C-N) und Suzuki-Miyaura-Kupplung (C-C) sind, wurde der Ligand in diesen Kupplungsreaktionen auf ihre Aktivität untersucht.^[88] Zunächst wurden die Reaktionsbedingungen für die Kupplungsreaktionen optimiert.

4.2.1 Optimierung der Buchwald-Hartwig-Aminierung

Für das Modellsystem der Buchwald-Hartwig-Aminierung wurde 2-Chlorchinolin als Heteroarylsystem und Piperidin als sekundäres Amin verwendet. Beide Struktur motive findet man häufig in Pharmazeutika.^[81] Durch Variation der Base, Temperatur, der Lösungsmittel und Palladium/Ligand-Beladung wurden effiziente Reaktionsbedingungen für das System ermittelt. Die Reaktionen wurden unter inerten Bedingungen durchgeführt. Um die Umsetzung der Substrate bestimmen zu können, wurden Proben aus den Katalyselösungen entnommen und via ¹H-NMR-Spektren analysiert. Dabei wurde wasserfreies, entgastes DCM-*d*₂ oder Benzen-*d*₆ als Lösungsmittel verwendet. Mesitylen wurde als interner Standard hinzugefügt, um die Ausbeuten direkt über ¹H-NMR-Spektren berechnen zu können.

Die Wahl der Base hat einen großen Einfluss auf die Reaktionsrate, die Toleranz der funktionellen Gruppen und die Bildung von Nebenprodukten.^[62] Die am häufigsten verwendeten Basen in Buchwald-Hartwig-Aminierungen beinhalten *tert*-Butanolate, wie NaO*t*Bu und KO*t*Bu. Ein Alternative ist die starke Base KHMDS, die die Kupplung von Substraten, die protische funktionelle Gruppen enthalten (z.B.: Carbonsäuren, Alkohole und Amide), ermöglicht. Im Folgenden wurde die Modelreaktion mit Pd₂(dba)₃/*SabPhos* als Katalysatorsystem, Toluol als Lösungsmittel bei 90 °C auf die Aktivität mit verschiedenen Basen untersucht (Abbildung 4.3). Mit NaO*t*Bu als Base wurde eine Ausbeute von 85 % nach 20 Stunden erreicht. Mit KO*t*Bu wurde eine geringere Ausbeute

von 60 % nach 24 Stunden erzielt. Unter Verwendung von KHMDS wurde hingegen nur eine Ausbeute von 48 % erhalten.

Als nächstes wurde die Temperatur der Reaktion variiert. Im Allgemeinen beeinflusst die Temperatur die Reaktionsgeschwindigkeit und die Bildung von Nebenprodukten. Die häufig gewählte Temperatur für viele C-N-Kupplungen liegt bei circa 100 °C. Einerseits sind schnelle Reaktionen erwünscht und können durch höhere Temperaturen aufgrund eines gesteigerten katalytischen Umsatzes gefördert werden. Außerdem sind höhere Temperaturen insbesondere bei der Arbeit mit Heteroarylchloriden notwendig, um die Koordination des Heteroatoms an das Palladium zu bewältigen und die weniger reaktiven Chlorverbindungen zu aktivieren.^[89] Andererseits kann durch die Durchführung der Reaktion bei niedrigeren Temperaturen die Bildung von Nebenprodukten unterdrückt werden, indem die Zersetzung des Katalysators oder der thermisch instabileren Ausgangsmaterialien verhindert wird. Dementsprechend wurde die C-N-Kupplungsreaktion unter Verwendung des Katalysatorsystems Pd₂(dba)₃/SabPhos von 2-Chlorchinolin und Piperidin in Toluol mit NaOtBu als Base bei verschiedenen Temperaturen untersucht (Abbildung 4.3).

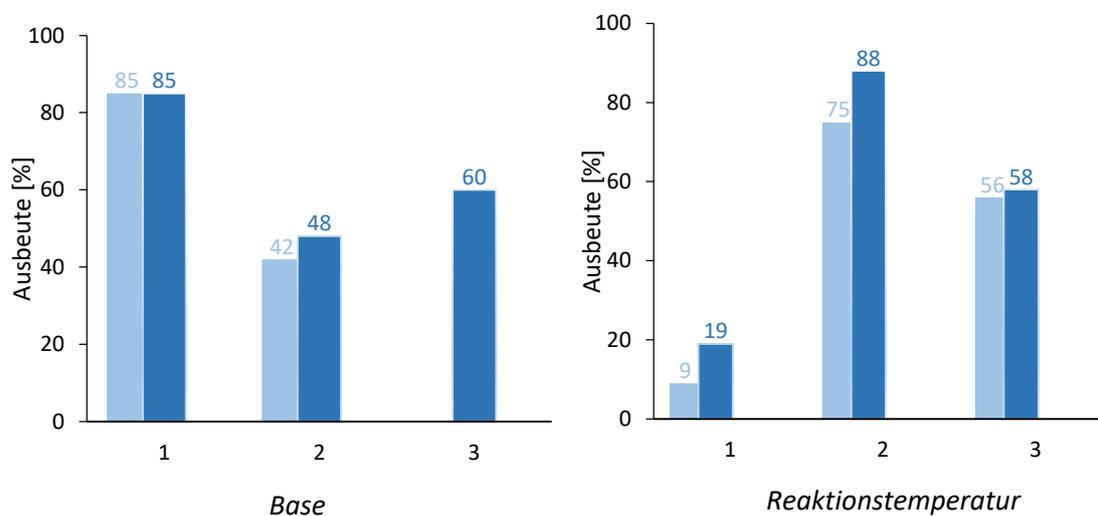


Abbildung 4.3: Variation der Base und Reaktionstemperatur in der BHA Die Ausbeuten sind über den Säulen in % angegeben. Reaktionsbedingungen: Pd₂(dba)₃ (2 mol%), SabPhos (4 mol%), Piperidin (1.2 Äq.), Base (1.4 Äq.). Links: Variation der Base bei 60 °C: 1 – NaOtBu (20 h, 24 h), 2 – KHMDS (20 h, 24 h), 3 – KOtBu (24 h). Rechts: Variation der Reaktionstemperatur mit NaOtBu: 1 – Raumtemperatur (1 h, 3 h), 2 - 60 °C (1 h, 2 h), 3 - 110 °C (1 h, 2 h).

Die höchste Ausbeute mit 75 % nach nur einer Stunde und 88 % nach zwei Stunden konnte bei einer Temperatur von 60 °C erzielt werden. Bei Raumtemperatur sinkt die Ausbeute des Kupplungsprodukts nach einer Stunde deutlich auf 9 %. Eine höhere Temperatur von

110 °C führte jedoch nicht zu einer Verbesserung des Reaktionsergebnisses. Dies könnte auf die Zersetzung des Liganden oder auf die Bildung von Nebenprodukten zurückzuführen sein.

Das Lösungsmittel bestimmt die Löslichkeit der Substrate, des Katalysatorsystems und der Base, was von entscheidender Bedeutung ist, da Unlöslichkeit immer noch einer der häufigsten Gründe für niedrige Produktausbeuten ist. Über Pd-katalysierte C-N-Kupplungsreaktionen wurde in einer Vielzahl verschiedener Lösungsmittelklassen berichtet, wie alkoholische Lösungsmittel (z. B. *t*-BuOH),^[66] etherische Lösungsmittel (z.B. THF, 1,4-Dioxan)^[55, 90] und aromatische Lösungsmittel (z. B. Toluol).^[91-92] Insbesondere Toluol und 1,4-Dioxan sind weit verbreitet, aber auch andere etherische Lösungsmittel wie DME finden breite Anwendung.^[17] Daher wurde die C-N-Kupplungsreaktion von 2-Chlorchinolin und Piperidin bei 60 °C mit NaO*t*Bu als Base unter Verwendung des Katalysatorsystems Pd₂(dba)₃/*SabPhos* in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt (Abbildung 4.4). Außerdem wurden kleinere Zeitintervalle für die analytische Untersuchung durch ¹H-NMR-Spektroskopie gewählt, um einen besseren Einblick in die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhalten. Toluol erwies sich als das Lösungsmittel der Wahl, während andere Lösungsmittel, darunter 1,4-Dioxan und DME, geringe bis mäßige Ausbeuten lieferten.

Pd(OAc)₂ und Pd₂(dba)₃ gehören zu den am häufigsten verwendeten Pd-Quelle für Pd-katalysierte C-N-Kupplungsreaktionen. Letzteres hat den Vorteil, dass es bereits einen stabilen Pd(0)-Komplex darstellt und daher kein initialer Reduktionsschritt erforderlich ist. Im Folgenden wurde die C-N-Kupplungsreaktion von 2-Chlorchinolin und Piperidin unter Verwendung von NaO*t*Bu als Base bei 60 °C in Toluol mit Pd₂(dba)₃ als Pd-Quelle bei verschiedenen Katalysatorkonzentrationen durchgeführt (Abbildung 4.4). Die Verringerung der Katalysatorkonzentration hatte eine negative Wirkung auf die katalytische Aktivität. Im Gegensatz dazu führte auch die Verdoppelung der Konzentration nicht zu höheren Ausbeuten. Die höchste Ausbeute von 73 % nach 65 Minuten bei 60 °C wurde mit 2 mol% Pd₂(dba)₃ und 4 mol% Ligand erreicht. Das Verhältnis von Palladium/Ligand spielt in der Reaktivität eine entscheidende Rolle. Für sterisch anspruchsvolle Phosphinliganden hat sich trotz der einfach-koordinierenden Eigenschaft ein Verhältnis von 1:2 Palladium/Ligand bewährt.^[15, 24, 54, 91]

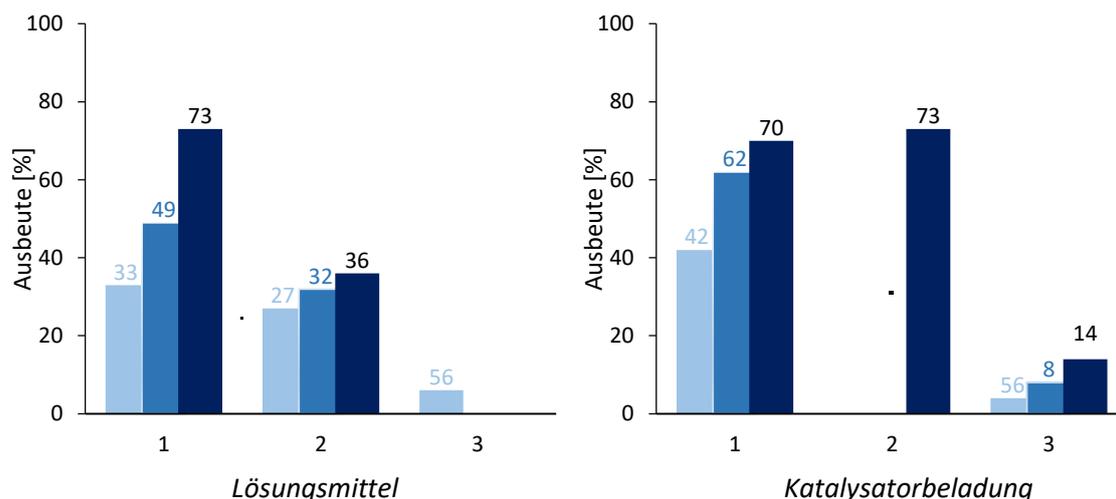


Abbildung 4.4: Variation der Lösungsmittel und Katalysatorbeladung in der BHA. Die Ausbeuten sind über den Säulen in % angegeben. Reaktionsbedingungen: 60 °C, Pd₂(dba)₃, SabPhos, Piperidin (1.2 Äq.), NaOtBu (1.4 Äq.). Links: Variation des Lösungsmittels bei Palladium/Ligand 2/4 mol%: 1 – Toluol (15 min, 30 min, 65 min), 2 – DME (15 min, 30 min, 60 min), 3 – 1,4-Dioxan (15 min). Rechts: Variation der Katalysatorbeladung in Toluol Palladium/SabPhos: 1 – 4/8 (15 min, 35 min, 65 min), 2 – 2/4 (65 min), 3 – 1/1 (15 min, 35 min, 65 min).

Zusätzlich konnte ebenfalls festgestellt werden, dass der Austausch der Pd-Quelle Pd₂(dba)₃ gegen Pd(OAc)₂ zu einer weitaus geringeren katalytischen Aktivität führte (Abbildung 4.5: 12 % Ausbeute nach einer Stunde bei 60 °C). In einigen Fällen wurde die Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) durch Zugabe eines tertiären Amins beschleunigt.^[47, 93] Daher wurde NEt₃ als Reduktionsmittel zugegeben. Dies führte jedoch nur zu einer geringen Verbesserung der Ausbeute von 15 % (Abbildung 4.5).

Bisher wurde im Protokoll Chlor als Abgangsgruppe des Heteroarylsystems verwendet. Arylchloride sind aufgrund ihrer niedrigeren Reaktivität schwerer zu kuppeln. Als Vergleich wurde daher Brom- und Methansulfonat-substituiertes Chinolin untersucht. Chinolin-2-ylmethansulfonat wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Fan *et al.*^[94] in einer Reaktion von 2-Hydroxychinolin und Methansulfonsäurechlorid mit Triethylamin und DMAP mit einer Ausbeute von 95 % hergestellt. Im Vergleich zum Chlor-Analogen erzielte die Kupplung von 2-Bromchinolin und Piperidin eine geringere Ausbeute von 53 % nach 2 Stunden bei 60 °C und die Umsetzung von Chinolin-2-ylmethansulfonat mit Piperidin zeigte keine Reaktion (Abbildung 4.5).

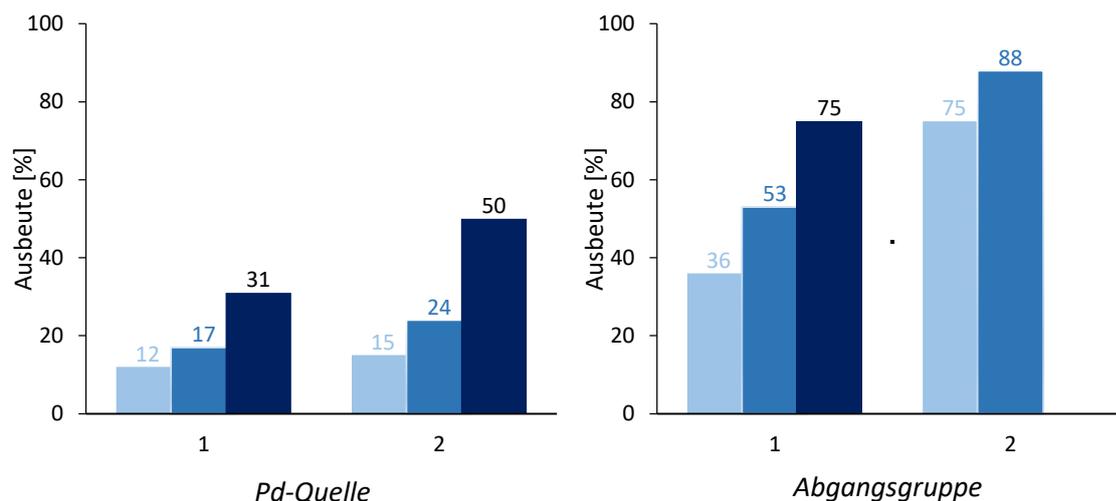


Abbildung 4.5: Variation der Pd-Quelle und Abgangsgruppe in der BHA. Die Ausbeuten sind über den Säulen in % angegeben. Reaktionsbedingungen: 60 °C, Toluol, Pd-Quelle (2 mol%), *SabPhos* (4 mol%), Piperidin (1.2 Äq.), NaOtBu (1.4 Äq.). Links: Variation der Pd-Quelle: 1 – Pd(OAc)₂ (1 h, 2 h, 4 h), 2 – Pd(OAc)₂ + NEt₃ (1 h, 2 h, 4 h), Rechts: Variation der Abgangsgruppe am Heterarylhalogenid mit Pd₂(dba)₃: 1 – -Br (1 h, 2 h, 18 h), 2 – -Cl (1 h, 2 h).

Zusammenfassend wurde bei 60 °C in Toluol mit einer Katalysatorbeladung von 2/4 mol% (Pd₂(dba)₃/*SabPhos*) und mit NaOtBu als Base eine herausragende Ausbeute des Kupplungsprodukts aus 2-Chlorchinolin und Piperidin von 88 % nach zwei Stunden erzielt.^[85]

4.2.2 Ausweitung des Substratumfangs

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Pd-katalysierte C-N-Kreuzkupplungsreaktion mit *SabPhos* als Ligand, wurde der Substratumfang erweitert. Je nach ihrer Struktur haben Amine sehr unterschiedliche nukleophile Eigenschaften. Daher ist die Entwicklung eines Katalysatorsystems, das für ein breites Spektrum von Aminen geeignet ist, von entscheidender Bedeutung.

Zunächst wurde das sekundäre Amin Piperidin gegen andere zyklische, medizinisch wichtige Amine, wie Pyrrolidin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, *N*-Methylpiperazin und Morpholin ausgetauscht. Alle zyklischen sekundären Amine konnten mit 2-Chlorchinolin zu ihren Kupplungsprodukten **5-7**, **11**, **12** in sehr hohen Ausbeuten gekuppelt werden. Mehr sterisch gehinderte azyklische Amine konnten ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten zu den Kupplungsprodukten **8 – 10** umgesetzt werden. Die Reaktion von Diethylamin führte hingegen nur zu einer mäßigen Ausbeute, was auf dessen Flüchtigkeit zurückzuführen ist (Abbildung 4.6).

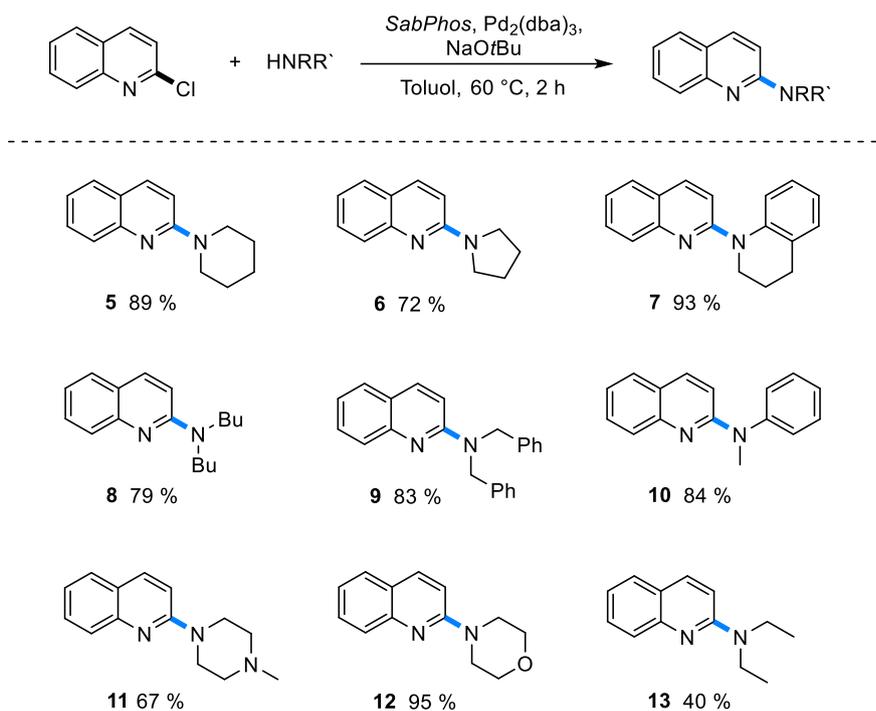


Abbildung 4.6: Substratumfang der C-N-Kupplungsreaktion von 2-Chlorchinolin und sekundären Aminen. Reaktionsbedingungen: *SabPhos* (4 mol%), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%), sekundäres Amin (1.2 Äq.), NaOtBu (1.4 Äq.). Es sind isolierte Ausbeuten angegeben.

Der Umfang von Heteroarylchloriden wurde unter Verwendung von Piperidin als Aminkuppelungspartner untersucht, da es einer der am häufigsten verwendeten, stickstoffhaltigen Heterozyklen ist (Abbildung 4.7).^[81] Weniger aktive Substrate wie 4-Chlorchinolin (Produkt **16**) konnten nur mit einer moderaten Ausbeute umgesetzt werden. Elektronenarme Arylchloride reagierten hingegen leicht unter Bildung der Aminierungsprodukte **18** und **19** in sehr guten Ausbeuten. Die Aminierung von Arylstrukturen mit zwei Heteroatomen wie Benzoxazol **17** war ebenfalls erfolgreich. Das Kupplungsprodukt mit elektrophilen funktionellen Gruppen wie Ester wurde mit dem auf *SabPhos* basierenden Katalysatorsystem erhalten, was die hohe funktionelle Toleranz dieser Methode gegenüber verschiedener funktioneller Gruppen aufzeigt (Produkt **15**).

Um die enorme Reaktivität des Liganden zu verdeutlichen, wurde eine Vergleichsreaktion mit dem weit verbreiteten Liganden *XPhos* durchgeführt. Dieser besitzt am unteren Arylring ebenfalls *iso*-Propylgruppen und unterscheidet sich vom *SabPhos*-Liganden lediglich im Aufbau der Phosphingruppe. 2-Chlorchinolin und Piperidin dienen als Substrate, um die Reaktivität der beiden Liganden vergleichen zu können. In Toluol und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ als Pd-Quelle wurde die Reaktion bei 60 °C gerührt. Proben wurden nach

bestimmten Zeiten entnommen und mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie analysiert. Nach zwei Stunden wurde noch keine Umsetzung im NMR-Spektrum der Reaktion mit *XPhos* detektiert. Nach 24 Stunden wurde lediglich eine Ausbeute von 5 % des Kupplungsprodukts festgestellt. Die Verwendung des Phosphazyklus *SabPhos* scheint entscheidend für die Aktivität des Liganden zu sein. Die sich daraus ergebenden strukturellen und elektronischen Eigenschaften eignen sich offenbar optimal für die Kupplung von Heteroarylchloriden. Dies könnte an der Kombination des elektronenreichen Phosphors und an seiner sterischen Umgebung liegen. Der Ring ermöglicht eine hohe Elektronendichte, die durch einen erweiterten β -Effekt des Siliziums verstärkt wird. Durch die Methylreste am Silizium entsteht eine sterische Hinderung, die die unerwünschte Koordination von Heteroatomen verhindert.^[85]

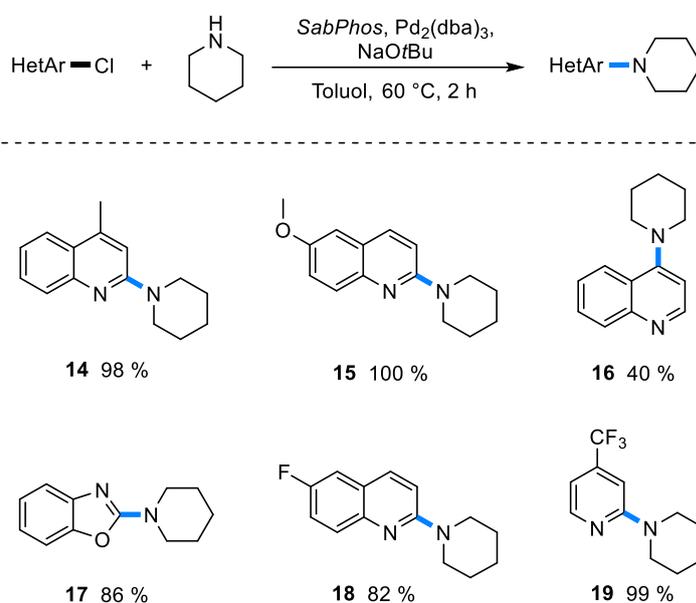


Abbildung 4.7. Substratumfang der C-N-Kupplungsreaktion von Heteroarylchloriden und Piperidin. Reaktionsbedingungen: *SabPhos* (4 mol%), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%), Piperidin (1.2 Äq.), NaOtBu (1.4 Äq.). Es sind isolierte Ausbeuten angegeben.

4.2.3 Optimierung der Suzuki-Miyaura-Kupplungsreaktion

Die Kupplung von Boronsäuren mit Heteroarylsystemen erfordert andere Reaktionsbedingungen als die Kupplung von sekundären Aminen. Der Hauptgrund dafür ist die Löslichkeit der Boronsäuren, aber auch ihre reaktiven Eigenschaften mit der jeweils eingesetzten Base. Zunächst wurden daher die Reaktionsbedingungen an die Suzuki-Miyaura-Kupplung angepasst. Als Modellsysteme wurden 2-Chlorchinolin und

Phenylboronsäure gewählt. Die Reaktionen wurden unter inerten Bedingungen durchgeführt. Um die Umsetzung bestimmen zu können, wurden Proben aus der Katalyselösung entnommen und via $^1\text{H-NMR}$ -Spektren analysiert. Dabei wurde wasserfreies, entgastes $\text{DCM-}d_2$ als Lösungsmittel verwendet. Mesitylen wurde als interner Standard hinzugefügt, um die Ausbeuten direkt über $^1\text{H-NMR}$ -Spektren berechnen zu können.

Die Löslichkeit der Boronsäuren ist in unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol gering. Daher wurde zunächst THF als Lösungsmittel für die Kupplung der Modelreaktion getestet. Die Beladung des Katalysatorsystems (Palladium/Ligand: 2 mol%/4 mol%) wurde nicht mehr variiert, da bereits bei der Buchwald-Hartwig-Aminierung keine Verbesserung beobachtet wurde. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ wurde als Pd-Quelle verwendet. Zunächst wurden die beiden Basen K_3PO_4 und NaOtBu untersucht (Abbildung 4.8). Nach 23 Stunden bei Raumtemperatur konnte mit NaOtBu eine Umsetzung von 71 % erreicht werden. Mit K_3PO_4 wurde hingegen nach drei Tagen Rühren nur eine Ausbeute von 29 % erzielt.

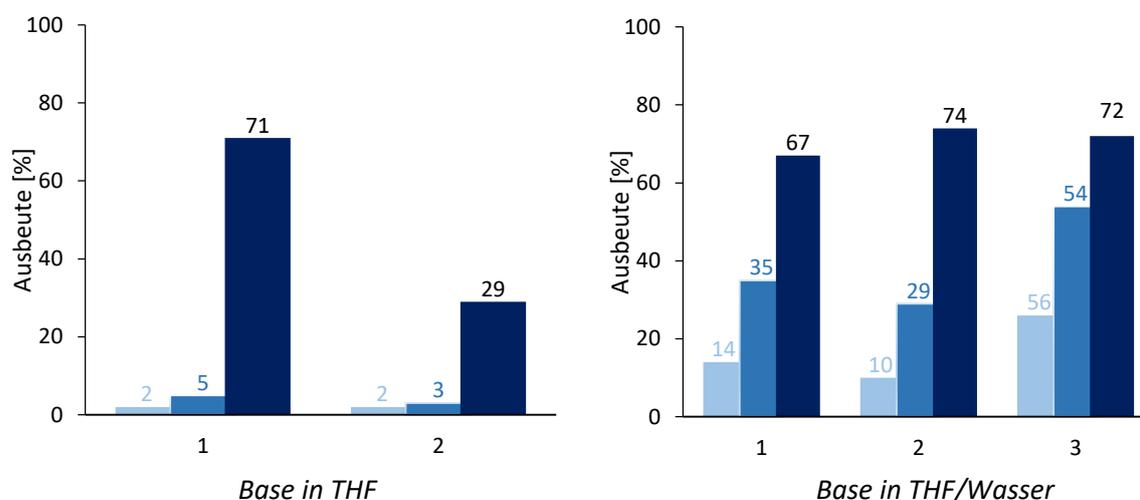


Abbildung 4.8: Variation der Base in THF und in THF/ H_2O in der SMC. Die Ausbeuten sind über den Säulen in % angegeben. Reaktionsbedingungen: RT, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%), *SabPhos* (4 mol%), Phenylboronsäure (1.2 Äq.), Base (1.4 Äq.). Links: Variation der Base in THF: 1 – NaOtBu (5 min, 1 h, 23 h), 2 – K_3PO_4 (5 min, 1 h, 3 d) Rechts: Variation der Base in THF/ H_2O (5/1): 1 – NaOtBu (5 min, 1 h, 4 h), 2 – KOtBu (5 min, 1 h, 4 h), 3 – $\text{CsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (5 min, 1 h, 4 h).

Um die Löslichkeit der Boronsäure noch weiter zu erhöhen, wurde ein Lösungsmittelgemisch aus THF und Wasser (5/1) verwendet. Damit konnte die Ausbeute mit NaOtBu als Base um das siebenfache erhöht werden. KOtBu erzielte eine vergleichbare Umsetzung wie NaOtBu . Mit $\text{CsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ konnte die Ausbeute des Kupplungsprodukts auf 54 % gesteigert werden (Abbildung 4.8).

Wie auch bei den C-N-Kupplungsreaktionen wurde mit dem Austausch der Pd-Quelle zu Pd(OAc)₂ keine Verbesserung der Ausbeute erzielt. Bei leicht erhöhter Temperatur von 60 °C wurde eine Ausbeute von 91 % 2-Phenylchinolin erreicht (Abbildung 4.9).

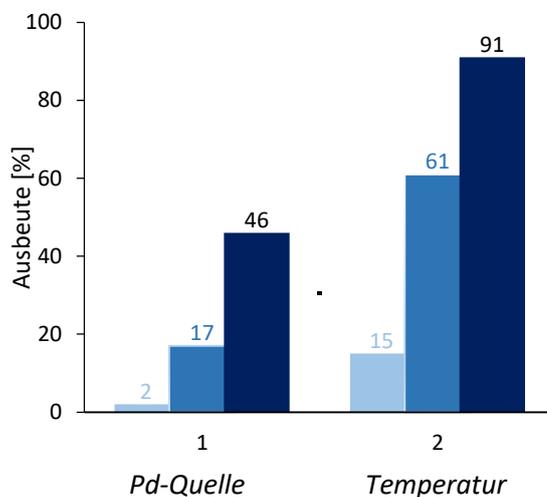


Abbildung 4.9: Variation der Pd-Quelle und Reaktionstemperatur der SMC. Die Ausbeuten sind über den Säulen in % angegeben. Reaktionsbedingungen: Pd-Quelle (4 mol%), *SabPhos* (4 mol%), Phenylboronsäure (1.2 Äq.), CsOH × H₂O (1.4 Äq.). Variation der Pd-Quelle bei RT: 1 – Pd(OAc)₂ (5 min, 1 h, 3 h), Variation der Reaktionstemperatur mit Pd₂(dba)₃: 2 – 60 °C (5 min, 1 h, 4 h).

Zusammenfassend wurde bei 60 °C in einem Lösungsmittelgemisch von THF/Wasser (5/1) mit CsOH × H₂O als Base und Pd₂(dba)₃ als Pd-Quelle eine herausragende Ausbeute von 91 % des Kupplungsprodukts aus 2-Chlorchinolin und Phenylboronsäure nach vier Stunden erzielt.^[85]

4.2.4 Ausweitung des Substratumfangs

Die optimierten Reaktionsbedingungen aus Kapitel 4.2.3 wurden für die Umsetzung weiterer Substrate verwendet. Dabei wurde sowohl das Heteroarylchlorid als auch die Boronsäure variiert (Abbildung 4.10). Die Reaktionen wurden bei 60 °C in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/H₂O (5/1) angesetzt. Als Base wurden 1.4 Äquivalente CsOH × H₂O verwendet und mit dem Katalysatorsystem Pd₂(dba)₃/*SabPhos* eingesetzt. Die Kupplung von sterisch anspruchsvollen *ortho*-substituierten Boronsäuren wie *o*-Tolylboronsäure und *o*-Methoxyphenylboronsäure erreichten sehr gute Ausbeuten (Produkt **21** und **22**). Substrate mit mehr als einem Heteroatom, wie 2-Chlorbenzoxazol und 2-Chlorpyrimidin, konnten erfolgreich in ihre Kupplungsprodukte **23** und **25** überführt werden. Der Versuch sowohl stickstoffhaltiges Arylchlorid als auch stickstoffhaltige Boronsäure zu koppeln gelang einwandfrei. Das Kupplungsprodukt **20** konnte mit einer

Ausbeute von 91 % erhalten werden, während das Produkt **24** eine sehr gute Ausbeute von 80 % erreichte.^[85]

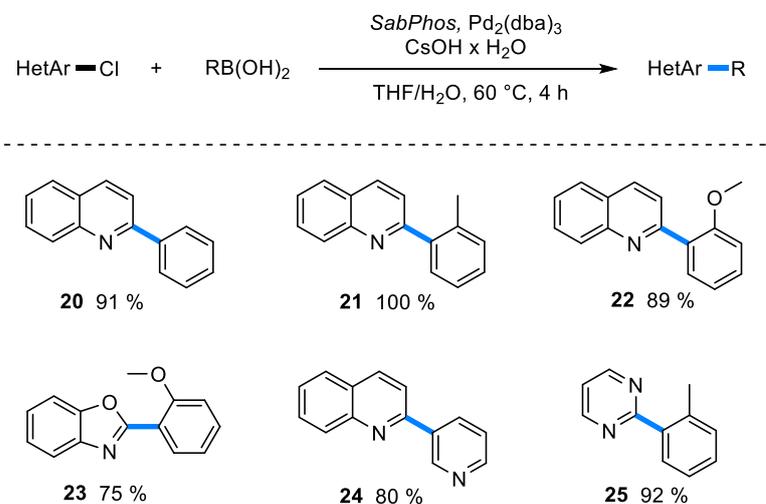


Abbildung 4.10: Substratumfang der C-C-Kupplungsreaktion von Heteroarylchloriden und Boronsäuren. Reaktionsbedingungen: *SabPhos* (4 mol%), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%), Boronsäure (1.2 Äq.), $\text{CsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (1.4 Äq.), THF/ H_2O (5/1). Es sind isolierte Ausbeuten angegeben.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Herausforderung immer neue, komplexere Substrate durch Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen zu katalysieren, ist Gegenstand der heutigen Forschung. Die Entwicklung neuer Phos-Liganden, die an die aktuell wichtigen Strukturen angepasst sind, ist für die organische und medizinische Chemie von großer Bedeutung. In diesem Zusammenhang leistet diese Arbeit einen Beitrag, heteroatomhaltige Substrate in C-C- und C-N-Kupplungsreaktionen zu katalysieren und legt dabei den Fokus auf geringe Reaktionszeiten und –temperaturen.

Bisher konnten heterozyklische Arylchloride häufig nur unter harten Reaktionsbedingungen gekuppelt werden. Das liegt vor allem an der Eigenschaft von Stickstoff, an das Palladiumzentrum zu koordinieren und damit die Reaktion zu inhibieren. Heteroatome sind jedoch häufig in Pharmazeutika und Naturstoffen vertreten. Die Entwicklung eines neuen Liganden, der an diese Herausforderung angepasst ist, ist daher essentiell. Das Biarylphosphin als Grundgerüst in Kombination mit einem Sechsring am Phosphoratom bietet eine weiterentwickelte elektronische und sterische Umgebung der Phos-Typ-Liganden (Abbildung 5.1). Das Silizium in C4-Position des Sechsrings verstärkt durch den erweiterten β -Effekt die Elektronendichte am Phosphor. Die beiden Methylgruppen am Silizium schaffen eine größere, sterische Hinderung für die Koordination von Substraten an das Palladium. Die *iso*-Propylgruppen am zweiten Arylring des Liganden stellen eine hohe Stabilität des entstehenden Pd-Komplexes bereit und verhindert eine ungewollte Cyclometallierung. Der Ligand konnte in einer vierstufigen Synthese erfolgreich synthetisiert werden. Die finale Synthese zum Liganden wurde dabei neu erarbeitet. Durch die Reaktion des Biarylphosphins mit Bis(2-bromethyl)dimethylsilan und *n*-BuLi in THF konnte der Ligand *SabPhos* mit einer Ausbeute von 95 % hergestellt werden.

Nach erfolgreicher Synthese des Liganden wurde dieser in Suzuki-Miyaura- und Buchwald-Hartwig-Kupplungsreaktionen eingesetzt. Dabei wurden zunächst die optimalen Reaktionsbedingungen für die jeweilige Kupplungsreaktion ermittelt. Für die Buchwald-Hartwig-Aminierung erwies sich NaOtBu als Base und Toluol als Lösungsmittel als ideal. Für die Suzuki-Miyaura-Kupplungsreaktion wurde CsOH \times H₂O als Base und eine Mischung aus THF und Wasser (Verhältnis von THF/Wasser 5/1) verwendet. In beiden

Kupplungsreaktionen wurden die höchsten Ausbeuten mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ als Pd-Quelle und einer Reaktionstemperatur von 60 °C erreicht.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde anschließend der Substratumfang erweitert. Für die Buchwald-Hartwig-Aminierung konnten insgesamt 15 verschiedene Kupplungsprodukte synthetisiert werden. Verschiedene zyklische und azyklische sekundäre Amine wurden mit heteroatomhaltigen Arychloriden mit elektronenziehenden und -schiebenden Gruppen bei 60 °C nach nur zwei Stunden in sehr guten Ausbeuten gekuppelt. C-C-Kupplungsprodukte wurden nach vier Stunden bei 60 °C in hohen Ausbeuten erhalten. Dabei wurden heteroatomhaltige Arylchloride wie 2-Chlorquinolin oder 2-Chlorpyrimidin mit einer Variation von elektronenarmen und -reichen Boronsäuren gekuppelt.

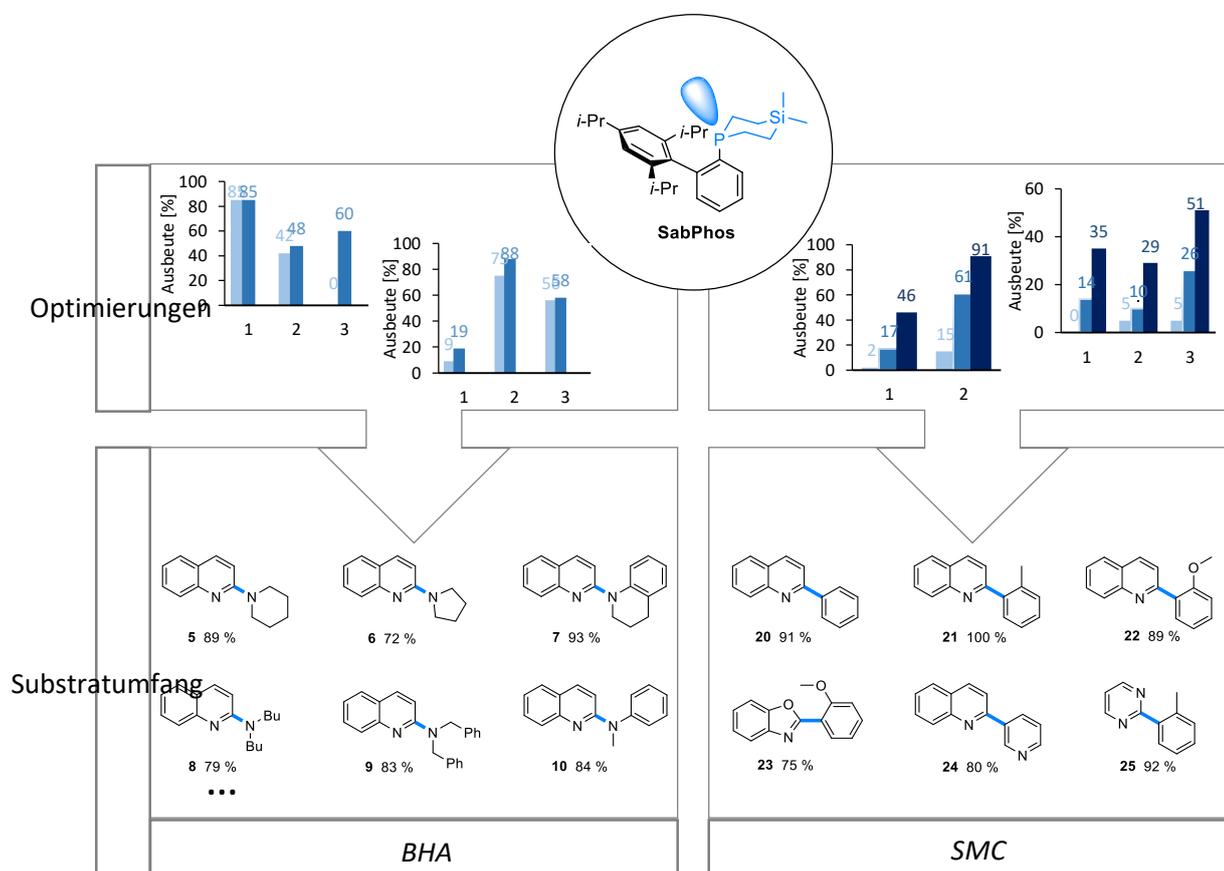


Abbildung 5.1: Graphische Zusammenfassung der erfolgreichen Untersuchungen des synthetisierten *SabPhos*-Liganden in der Pd-katalysierten Buchwald-Hartwig-Aminierung (BHA) und Suzuki-Miyaura-Kupplung (SMC). Im oberen Teil sind jeweils zwei Beispiele für die Optimierungsreaktionen von BHA (Variation von Base und Temperatur) und SMC (Variation der Base in THF und THF/H₂O) dargestellt. Der untere Teil zeigt die Erweiterung des Substratumfangs mit den optimierten Reaktionsbedingungen.

Diese positiven Ergebnisse ebnen den Weg für eine neue Klasse an Phos-Liganden, die erstmalig Silizium enthalten. Die einfache Synthese des Phoshasilinanrings bietet einen leichten Zugang zur Herstellung von weiteren Derivaten. Im industriellen Kontext stellt der Ligand eine breite Anwendbarkeit in C-C- und C-N-Kupplungsreaktionen zur Verfügung. Die niedrigen Reaktionstemperaturen und -zeiten sind von großem Vorteil für eine kostengünstige und energiesparende Katalysemethode für die Kupplung von heteroatomhaltigen Verbindungen.

Teil II

Katalytische Umsetzung von Isocyanat

6 Kenntnisstand

6.1 Isocyanat - Ausgangsstoff für viele Polymere

Isocyanate haben einen weiten Anwendungsbereich im Labor und in der Industrie. Grund dafür ist vor allem ihre hohe Reaktivität gegenüber typischer Nucleophile (-OH, -SH, -NH). Die Bildung von Isocyanat-basierten Polymeren kann entweder durch die Reaktion mit Nucleophilen oder durch die Reaktion von Isocyanaten mit sich selbst erfolgen (Abbildung 6.1). Im ersten Fall entstehen Urethanbindungen, die gezielt durch die Reaktion mit verschiedenen Nucleophilen modifiziert werden können. Dadurch lassen sich spezifische Strukturen wie Harnstoff, Allophanat und Biuret in die Polymerstruktur einbauen. Die Selbstreaktion von Isocyanaten ermöglicht die Einbindung von zusätzlichen funktionellen Gruppen in die Polymere. Durch diese Reaktionen entstehen Carbodiimide-, Uretidion-, Isocyanurat- und Iminooxadiazindion-Strukturen innerhalb der Polymermatrix. Dies eröffnet die Möglichkeit, maßgeschneiderte Polymerstrukturen mit spezifischen Eigenschaften zu schaffen, je nach den Anforderungen an die jeweilige Anwendung. Isocyanat-basierte Polymere finden in verschiedenen Industriebereichen Anwendung, darunter in der Beschichtungsindustrie, in Klebstoffen, Dichtstoffen, Schaumstoffen und anderen Hochleistungsmaterialien.

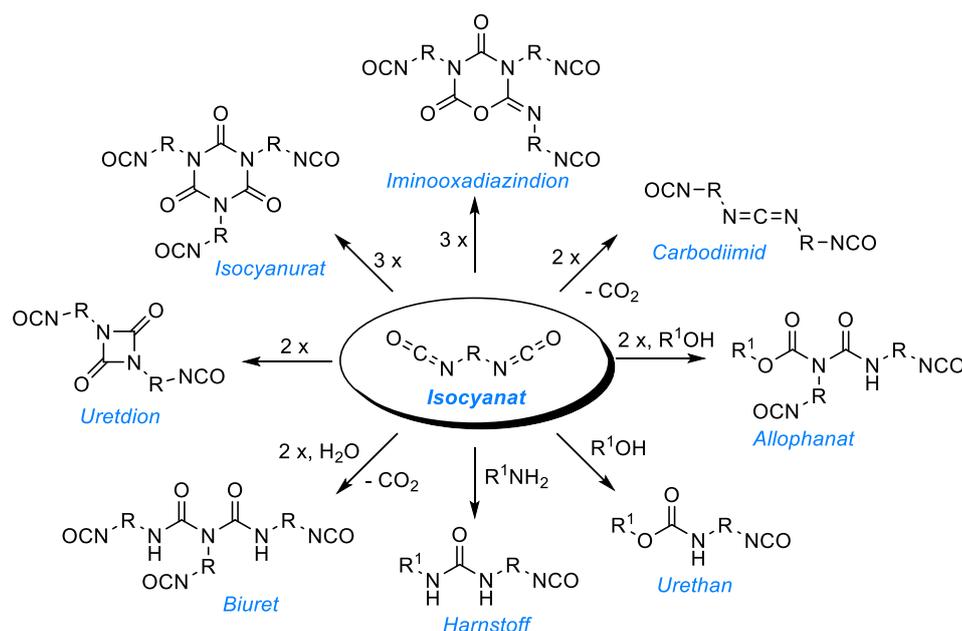


Abbildung 6.1: Überblick der Isocyanat-Chemie ausgehend von Diisocyanat.

Polyurethan wird ursprünglich aus der Reaktion von Polyisocyanaten (in der Regel Diisocyanate) und Diolen hergestellt. Unter Polyurethan versteht man jedoch heutzutage auch die polymeren Strukturen aus Isocyanat und anderen Nukleophilen.^[4, 95] Der Umgang mit Diisocyanaten erfordert jedoch aufgrund ihrer Schädlichkeit für die menschliche Gesundheit und die Umwelt ein sehr hohes Maß an Sicherheit. Daher hat die Industrie neue Wege entwickelt, um die direkte Verwendung von Diisocyanaten zu vermeiden, indem sie Oligomere mit höherem Molekulargewicht wie Harnstoffdimere (Uretidion) und Biuret-Trimere einsetzt. Die Oligomere von Isocyanaten sind weniger schädlich, bieten eine hohe Stabilität und eine bessere Wärmebeständigkeit.^[96-97] Wenn Isocyanat mit Wasser reagiert, bilden sich unter CO₂-Freisetzung Amine. Diese reagieren mit einem weiteren Isocyanat Molekül zu Harnstoff. Die Freisetzung von Gasen ist ein wichtiges Nebenprodukt für Anwendungen, die Schaumbildung benötigen. Harnstoff und Urethan können durch Vernetzungsreaktionen Biuret bzw. Allophanat bilden.^[4] Eine andere funktionelle Gruppe kann erhalten werden, wenn zwei Isocyanat Moleküle unter CO₂-Bildung zum sogenannten Carbodiimid reagieren. Carbodiimid wird häufig als Hydrolysestabilisator eingesetzt, indem es freiwerdenden Carbonsäuren abfängt und mit ihnen Acylharnstoff bildet. Die Carbonsäuren, können bei esterhaltigen polymeren Strukturen entstehen und sind eine ungewollte Nebenreaktion.

Die ersten Polyurethan-Beschichtungen wurden aufgrund ihres niedrigen Preises und ihrer hohen Reaktivität aus aromatischen Polyisocyanaten hergestellt. Sie haben jedoch die Tendenz sich bei UV-Belastung gelb zu färben. Daher wurden aliphatische Polyisocyanate untersucht. Aliphatische Härter weisen eine weitaus höhere Lichtbeständigkeit auf. Isocyanurate (Trimere) sind aufgrund ihrer gesteigerten Stabilität und niedrigeren Viskosität noch besser geeignet.^[98] Diese Eigenschaften lassen sich auf das Fehlen von NH-Einheiten in der Isocyanuratstruktur zurückführen, was die Rückreaktion zu Monomeren verhindert. Außerdem weisen sie eine höhere NCO-Funktionalität als andere Oligomere auf, was zu vernetzten Polyurethanen mit verbesserten Eigenschaften führt.^[99] Neben dem symmetrischen Trimer, Isocyanurat, ist auch das asymmetrische Trimer, Iminooxadiazindion, als Härter bekannt. Im Vergleich dazu bieten Polymere mit einer Mischung aus symmetrischem und asymmetrischem Trimer gegenüber rein symmetrisch-basierten Polymeren eine noch niedrigere Viskosität bei gleichbleibender NCO-Funktionalität. Trimer-Beschichtungen auf Hexyldiisocyanat(HDI)-Basis weisen eine bessere Handhabung und Anwendung auf. Zusätzlich besitzen sie bei hoher Verdünnung

eine höhere Feuchtigkeitsbeständigkeit.^[100] Die zyklischen Trimere bilden daher eine vielversprechende Gruppe von Verbindungen für die Herstellung langlebiger und niedrigviskoser Polyurethane.

Neben HDI gibt es einige weitere primäre Bausteine für lichtbeständige Beschichtungen (Abbildung 6.2). Xylylendiisocyanat (XDI) verbindet die Vorteile von aromatischen und aliphatischen Isocyanaten und ist reaktiver als die aliphatischen und lichtbeständiger als die aromatischen Derivate. Tetramethylxylylendiisocyanat (TMXDI) wird hauptsächlich für die Verarbeitung zu Carbodiimid verwendet (Abbildung 6.2).^[101-103]

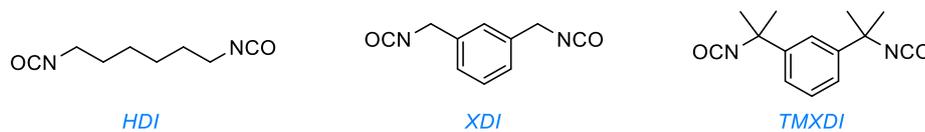


Abbildung 6.2: Drei industriell wichtige aliphatische Diisocyanate, die als Beschichtungen und Klebstoffe, Anwendung finden. HDI: hexamethylenendiisocyanat, XDI: Xylylendiisocyanat, TMXDI: Tetramethylxylylendiisocyanat.

6.2 Mechanistische Untersuchungen zur symmetrischen Cyclotrimerisierung von Isocyanat

Für die symmetrische Trimerisierung von Isocyanat gibt es bereits einige Katalysatoren, die sich als geeignet erwiesen. Unter anderem können Metalkomplexe, Salze, neutrale Lewis Basen und Organometalle verwendet werden.^[104-113] Der Mechanismus der Bildung von Isocyanurat hängt dabei stark von der Art des Katalysators ab. Die Reaktion der anionischen Trimerisierung von Isocyanat unterscheidet sich von der Bildung von Isocyanurat mit Alkohol als Katalysator (Abbildung 6.3). Isocyanat ist eine extrem reaktive Verbindung, die mit Reagenzien, die ein aktives Wasserstoffatom (HX) besitzen zum korrespondierenden Carbamoylderivat reagiert. Im Falle der Cyclotrimerisierung in Gegenwart von Alkohol wird das korrespondierende Carbamat geformt. Nach Addition zweier weiterer Isocyanat-Moleküle kommt es zu einem Ringschluss und der Abspaltung des eingesetzten Alkohols.^[114-115] Die anionische Katalyse verläuft über einen nukleophilen Angriff der Base am elektrophilen Kohlenstoffatom der Isocyanatgruppe. Zwei weitere Isocyanat-Moleküle reagieren mit dem anionischen Intermediat zu einem linearen Trimer. Der nukleophile Stickstoff am Kettenende greift anschließend in einer intramolekularen

Reaktion am benachbarten Kohlenstoffatom des Nucleophils (Nuc) an. Dabei entsteht durch Abspaltung des Katalysators das zyklische Isocyanurat.^[116]

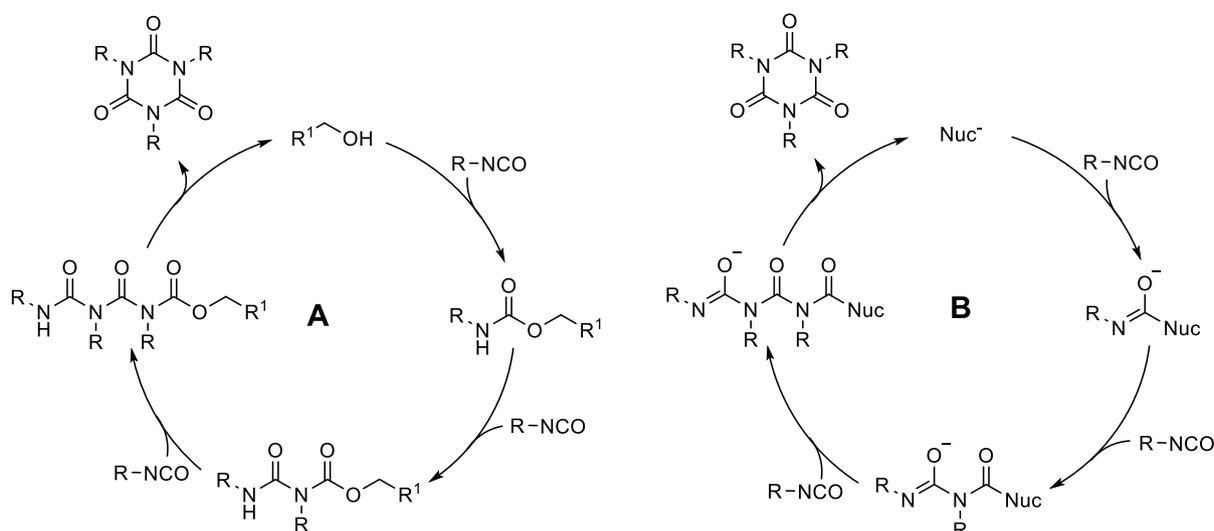


Abbildung 6.3: Weithin akzeptierte katalytische Zyklen für die Bildung von Isocyanurat in der Anwesenheit von Alkohol (A, links) und durch die anionische Trimerisierung (B, rechts).

Jedoch verläuft der Mechanismus nicht immer nach den dargestellten Schemata. Für die meisten katalytischen Systeme ist es notwendig, individuelle Untersuchungen durchzuführen. Ein Beispiel dafür ist die mechanistische Untersuchung zur Acetat-initiierten Bildung von Isocyanurat von Siebert *et al.* (Abbildung 6.4).^[117] Während angenommen wurde, der Mechanismus verlief über den anionischen Weg **B**, konnte gezeigt werden, dass die Cyclotrimerisierung mit Acetat als nukleophile Base weitaus komplizierter ist. Der anionische Mechanismus **B** ist identisch mit dem Carboxylat-Zyklus **A**. Über diesen wird jedoch, wie die DFT-Berechnungen zeigen, kein Isocyanurat gebildet. Stattdessen lagert sich das lineare anionische Dimer um und setzt konsekutiv CO₂ frei. Das dadurch entstandene Acetylureat läuft durch einen zweiten Zyklus (**B**: Deprotoniertes Amid-Zyklus). Nach Addition eines Isocyanat-Moleküls gibt es zwei parallele Pfade. Zum einen der erneute Angriff eines Isocyanats und die darauffolgende Zyklisierung zum Produkt. Dabei werden geringe Mengen des Produkts gebildet. Zum anderen kann das Acetylureat zyklisieren und bildet ein sogenanntes Alkoxid, welches mit einem weiteren Isocyanat reagiert. Das Intermediat wird protoniert und es entsteht unter Freisetzung des Olefins als Nebenprodukt das Carbamat (**C**: Katalysator-Migration). Nach Addition eines Isocyanat-Moleküls und Abspaltung von CO₂ wird letztendlich die aktive Spezies, der

deprotonierte Harnstoff, gebildet. Durch Kettenverlängerung zum linearen Tetramer und anschließender Zyklisierung wird das Produkt erhalten. Die Katalyse des deprotonierten Harnstoffs ist dabei für die größte Menge an Isocyanurat verantwortlich (**D**: Deprotonierter Harnstoff-Zyklus).^[117]

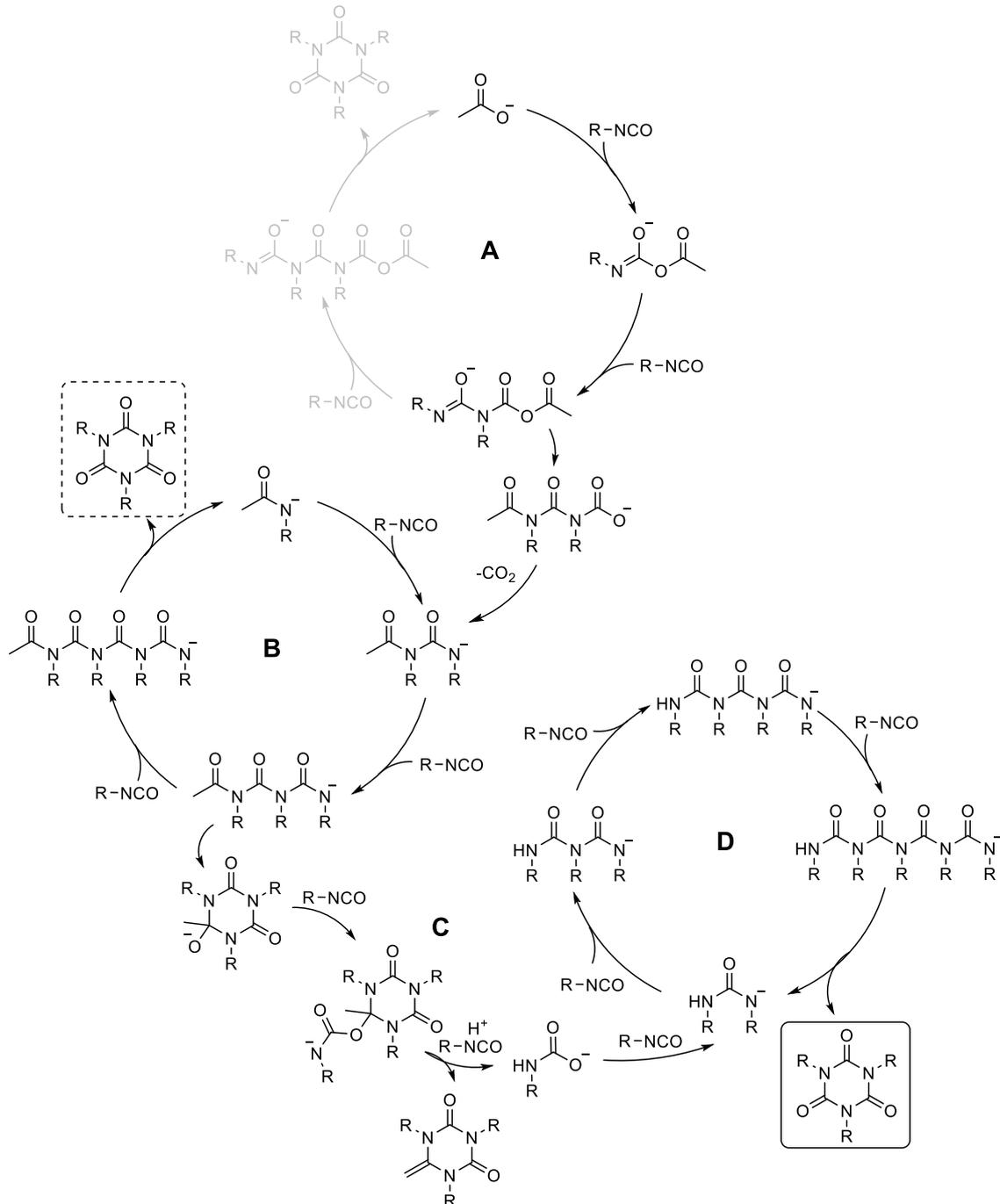


Abbildung 6.4: Mechanismus der Acetat-initiierten Bildung von Isocyanurat. R = *n*-Hexyl. **A:** Carboxylat-Zyklus, **B:** Deprotoniertes Amid-Zyklus, **C:** Katalysator-Migration, **D:** Deprotonierter Harnstoff-Zyklus. Die grauen Reaktionen laufen nicht ab und bilden kein Isocyanurat.

Wie diese Studie zeigt, ist es wichtig den Mechanismus detailliert zu untersuchen, um ungewollte Nebenprodukte zu erkennen. Dies ist in der industriellen Prozessoptimierung von entscheidender Bedeutung. Andere mechanistische Untersuchungen wurden für die Katalysatoren von Verkade^[118-120], sowie mit den Katalysatoren Hexamethyldisilazan^[107] und Tri-*n*-butylphosphin^[121] durchgeführt.

6.3 Bisherige Untersuchungen zur asymmetrischen Cyclotrimerisierung von Isocyanat

Die Zyklisierung einer Isocyanatkette kann auf zwei verschiedene Weisen ablaufen. Im vorherigen Kapitel wurde die symmetrische Bildung von Isocyanurat besprochen. Eine andere Alternative ist die Bildung des asymmetrischen Derivats, Iminooxadiazindion. Grundlegend unterscheidet sich die Bildung im letzten Schritt des intramolekularen Angriffs. Das symmetrische Trimer wird durch den nukleophilen Angriff des terminalen Stickstoffatoms am Kohlenstoffatom gebildet. Das asymmetrische Trimer hingegen entsteht bei der nukleophilen Reaktion des terminalen Sauerstoffatoms der Amidgruppe. Abbildung 6.5 zeigt die zwei verschiedenen Zyklisierungswege ausgehend von dem anionischen linearen Trimer.

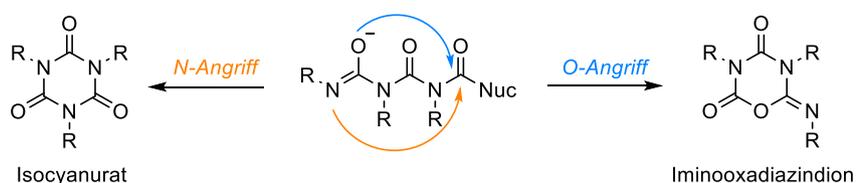


Abbildung 6.5: Unterscheidung der Zyklisierung des linearen Trimers zum symmetrischen Trimer (Isocyanurat) und zum asymmetrischen Trimer (Iminooxadiazindion). Nuc = nukleophile Base als Katalysator.

Während der Mechanismus der katalytisch-initiierten Isocyanuratbildung gut dokumentiert ist, und deshalb einige effektive Katalysatoren eingesetzt werden konnten, bleibt das katalytische Verhalten, welches verantwortlich für die Bildung des asymmetrischen Derivats ist, unerforscht. Trotzdem gibt es einige Katalysatoren, die das asymmetrische Trimer in moderaten Ausbeuten bilden können. Pionier auf diesem Gebiet ist das Chemieunternehmen Bayer AG, die Polyurethan-Härter herstellen, die aus symmetrischen und asymmetrischen Trimeren bestehen.^[122-131] Sie publizierten Patente für Katalysatoren, die HDI in das korrespondierende asymmetrische Trimer überführen (Abbildung 6.6).

Nichtsdestotrotz entsteht bei diesen Reaktionen immer auch symmetrisches Trimer. Es gilt als thermisch und kinetisch bevorzugtes Produkt. Ein immer wieder kehrendes strukturelles Motiv für die patentierten Katalysatoren sind fluoriierte Carboxylate und HF-Anionen. Eines der ersten Patente basiert auf einem Ammoniumkation und einem Anion, der Struktur $[nF^-(HF)_m]$. Ein Beispiel ist der Katalysator, der aus dem Aliquat 336-Kation und HF_2^- besteht. Damit konnte ein Gehalt an asymmetrischem Trimer von 48 mol% mit einer Gesamtausbeute (bestehend aus symmetrischem und asymmetrischem Trimer) von 34 % erhalten werden.^[132]

Ausgeweitet wurden diese Katalysatoren zwei Jahre später auf Phosphonium-basierte Kationen, wie Tetrabutylphosphonium. Dabei konnte eine Gesamtausbeute von 70 % bei gleichem Iminooxadiazindion-Gehalt erreicht werden. Hoher molekulare Hydrogenfluoride konnten die Selektivität auf 64 mol% asymmetrisches Trimer verschieben.^[133] Katalysatoren mit fluoriierten und perfluorierten Carboxylaten wurden untersucht und erreichten ein Verhältnis von 1.0 symmetrischem zu asymmetrischem Trimer. Interessanterweise konnten Carboxylate, an denen die α -Position ebenfalls fluoriiert war, kein asymmetrisches Trimer bilden.^[134]

Aus welchem Grund vor allem Fluor eine entscheidende Rolle in der Herstellung des asymmetrischen Trimers spielt und die α -Position von Carboxylaten unfluoriert bleiben muss, wurde bislang nicht untersucht. Auch die selektive Synthese des asymmetrischen Trimers ist bisher noch nicht gelungen. Da die Vorteile des asymmetrischen Derivats jedoch große Auswirkungen auf die Qualität der polymeren Strukturen aufweisen, ist das Bestreben groß weiterhin neue Katalysatoren zu entwickeln.

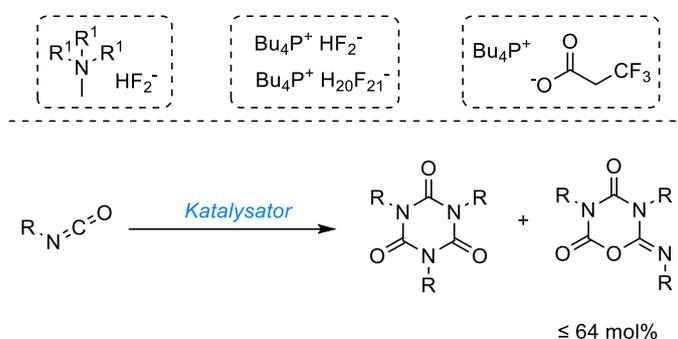


Abbildung 6.6: Katalytische Synthese von Iminooxadiazindion. Isocyanurat tritt dabei immer als Nebenprodukt auf. R = aliphatischer Rest, R^1 = Alkyl. Der Gehalt des asymmetrischen Trimers beträgt dabei maximal 64 mol% mit $Bu_4P^+H_{20}F_{21}^-$ als Katalysator.

6.4 Carbodiimid

Carbodiimid-Polymere werden in großem Umfang als Hydrolysestabilisatoren in Polyurethan-basierten Systemen eingesetzt, insbesondere in thermoplastischen Polyurethanen, Klebstoffen und esterbasierten Polymeren.^[135] Die NCN-Gruppe reagiert bevorzugt mit Carboxylgruppen und bildet acylierte Harnstoffe. Auf diese Weise werden die Carboxylgruppen, die bei der Alterung von Kunststoffen mit Estergruppen entstehen, abgefangen.^[136] Carbodiimid kann aus der Dehydratisierung von *N,N*-Dialkylharnstoffen mit *p*-Toluolsulfonylchlorid oder der Dehydrosulfurierung von Thioharnstoffen, z.B. mit Di-2-pyridylsulfid^[137] gewonnen werden. Aus Isocyanaten kann Carbodiimid durch nicht katalysiertes, starkes Erhitzen mit CO₂-Entwicklung gebildet werden.^[138-140] Die Beschleunigung dieser Reaktion für die industrielle Anwendung wurde durch Phospholin- und Phospholidin-Katalysatoren sowie deren Oxide und Sulfoxide erreicht.^[141] Diese Katalysatoren sind jedoch teuer, weisen eine hohe Toxizität auf und lassen sich nicht vollständig von den Polymerprodukten trennen. Neben den phosphorbasierten Katalysatoren reagieren sterisch gehinderte Isocyanate mit stark basischen Katalysatoren wie Alkoholaten, Alkalicarbonaten und tertiären Aminen zu Carbodiimid. So wurden beispielsweise basische Cäsiumsalze bereits patentiert, um Carbodiimid bei 160 bis 200 °C herzustellen. Basische Katalysatoren können in der Regel nicht-sterisch gehinderte Isocyanate (primär und sekundär) in das zyklische Isocyanurat oder sein asymmetrisches Derivat, Iminooxadiazindion, umwandeln (siehe Kapitel 6.2). Die Bildung von Carbodiimid verläuft vermutlich über eine Zwischenstufe aus zyklischen Isocyanat-Oligomeren (Abbildung 6.7). Die angenommene asymmetrische Konstitution des dimeren Isocyanats (1) bietet eine bessere Erklärung für die Bildung von Carbodiimid im Vergleich zur symmetrischen Uretidion-Struktur. Die Bildung von Uretidionen wird durch *ortho*-Substitution gehemmt. In Gegenwart ausreichend sperriger Reste verläuft die Reaktion stattdessen über die asymmetrische, instabile Form (1). Durch zyklische Elektronenverschiebung wird CO₂ abgespalten und es entsteht das Carbodiimid. Eine alternative Vermutung ist die Bildung von Carbodiimid über das asymmetrische Isocyanattrimer (2). Bei erhöhter Temperatur wurde jedoch keine Bildung von Carbodiimid beobachtet, sondern lediglich eine Umwandlung in das symmetrische Trimer.^[142]

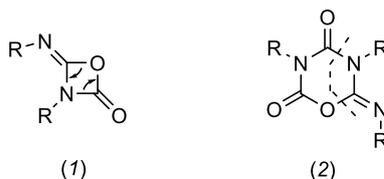


Abbildung 6.7: Zwischenstufen der Carbodiimid-Bildung aus Isocyanat. (1) asymmetrisches Dimer (2) asymmetrisches Trimer.

Neben den allgemeinen Intermediaten der Carbodiimid-Synthese, ist der Mechanismus, wie auch bei der Reaktion zum Isocyanurat, von den Eigenschaften des Katalysators abhängig. Bisher gibt es nur sehr wenige Veröffentlichungen, die sich mit dem Mechanismus der Carbodiimid-Bildung beschäftigen.

Der Mechanismus unter Verwendung der Phospholinoxid-Katalysatoren ist in Abbildung 6.8 dargestellt. Zunächst kommt es zu einer intermediären Bildung eines Phosphinimids über eine zyklische Zwischenstufe und anschließender CO_2 -Abspaltung. Darauffolgend reagiert das Imid mit einem zweiten Isocyanat-Molekül zum Carbodiimid. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Bildung des Phosphinimids. Der Katalysator hat dabei einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit.^[141, 143-144] Die drei aktivsten Katalysatoren sind in Abbildung 6.8 dargestellt.^[145-147]

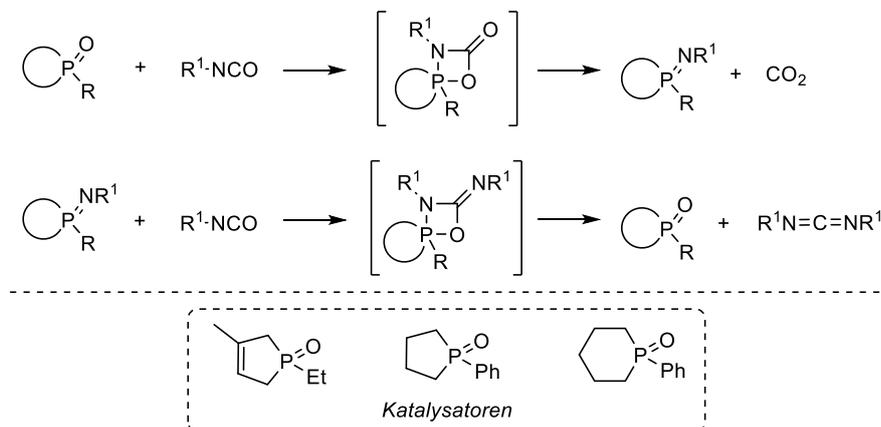


Abbildung 6.8: Der Mechanismus der Phospholinoxid-katalysierten Synthese von Carbodiimid und die hierfür drei aktivsten Katalysatoren.

Metall-Carbonyl-Verbindungen wurden ebenfalls für die Herstellung von Carbodiimid aus Isocyanaten erforscht. Der vorgeschlagene Mechanismus beinhaltet die koordinative Aktivierung des Stickstoffatoms der Isocyanatgruppe durch den Metallkomplex

(Abbildung 6.9). Das asymmetrische Dimer bildet sich als Übergangszustand. Anschließend wird CO_2 und der Metallkomplex abgespalten. Es entsteht Carbodiimid. Vor allem die Komplexe $[\text{CpFe}(\text{CO})_2]_2$ und $\text{MeCpMn}(\text{CO})_3$ erwiesen sich als effektiv. Sowohl aromatische Isocyanate, wie Phenylisocyanat, als auch aliphatische Isocyanate konnten damit umgesetzt werden.^[148] Dabei muss jedoch erwähnt werden, dass die veranschaulichten Reaktionswege nicht analytisch untersucht wurden. Das heißt es gibt bis heute keine berechneten oder analytischen Untersuchungen zu katalytischen Mechanismen der Carbodiimid-Bildung.

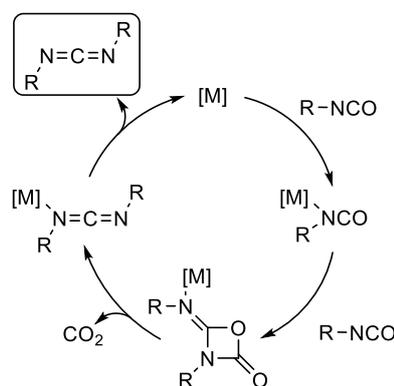


Abbildung 6.9: vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung von Carbodiimid aus Isocyanat mit $[\text{CpFe}(\text{CO})_2]_2$ bzw. $\text{MeCpMn}(\text{CO})_3$ als Katalysator.

7 Zielsetzung

Isocyanat ist in der Industrie ein wichtiger Ausgangsstoff für die Herstellung von Lacken, Klebstoffen und anderen polymeren Strukturen. In dieser Arbeit werden zwei Katalysen von Isocyanat behandelt, die zum einen zyklische Trimere und zum anderen Carbodiimid bilden. Die Untersuchung neuer Katalysatoren und die Aufklärung der Mechanismen stehen dabei im Vordergrund.

- 1) Da Diisocyanaten als Grundbausteine toxisch sind, werden größtenteils Oligomere mit höherem Molekulargewicht für die Herstellung von Polymeren wie Polyurethan verwendet. So wird unter anderem das zyklische Trimer von Isocyanat als Hauptkomponente für Polyurethane verwendet und bietet eine hohe Stabilität und niedrige Viskosität im Vergleich zu anderen Oligomeren, wie Biuret-Trimeren oder Uretdionen. Das zyklische Trimer von Isocyanat gibt es in zwei verschiedenen Konstitutionen, das symmetrische Trimer (ST), Isocyanurat und das asymmetrische Trimer (AST), Iminooxadiazindion. In Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass Polyurethane, die beide Konstitutionen des Trimers aufweisen, eine höhere thermische Beständigkeit und niedrigere Viskosität aufweisen als Polyurethane aus nur ST.^[149] Aufgrund der Vorteile der Verwendung von AST in Polyurethan-Beschichtungen ist seine Herstellung von großem industriellem Interesse. Es sind jedoch nur wenige Katalysatoren etabliert, die das asymmetrische Derivat als Hauptprodukt katalysieren können. Die veröffentlichten Katalysatoren erreichen nur einen AST-Gehalt von 64 mol% bei einem Umsatz von 18 %. Da die Ausbeuten mit den bisher verwendeten Katalysatoren nur mäßig sind, ist die Entwicklung neuer und leistungsfähiger Katalysatoren für die gezielte Bildung von AST ein Ziel dieser Arbeit. Ausgangspunkt sind dafür Bifluorid-, Fluorid- und fluorierte Carboxylat-Salze, die sich bisher als die effizientesten Katalysatoren für die Bildung von AST erwiesen. Zusätzlich soll HFIP als fluoriertes Additiv zugegeben und untersucht werden. Dabei soll Hexylmonoisocyanat (HMI) als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, um die Polymerisation des Diisocyanats zu umgehen (Abbildung 7.1).

Der Mechanismus der ST-Bildung unter Einsatz verschiedener Katalysatoren ist bereits gut dokumentiert. Jedoch gibt es für die Entstehung des asymmetrischen Derivats bisher keine mechanistischen Erkenntnisse. Daher wurden in dieser Arbeit die bereits bekannten Katalysatoren für die Bildung von AST eingesetzt und untersucht. Mittels

Orbitrap-MS sollen Intermediate detektiert werden, die Rückschlüsse auf das mechanistische Verhalten ermöglichen.

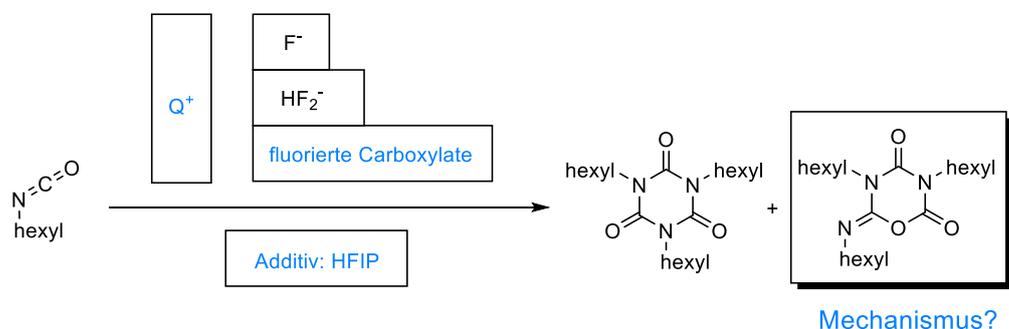


Abbildung 7.1: Modellsystem der Umsetzung von HMI zu Isocyanurat (ST) und Iminooxadiazindion (AST) unter Verwendung verschiedener Katalysatoren. Die variierten Komponenten sind in blau dargestellt. Zusätzlich soll der Mechanismus der AST-Bildung untersucht werden.

2) Neben der Umsetzung von Isocyanat zu den zyklischen Trimeren, kann auch Carbodiimid hergestellt werden. Es ist als Hydrolysestabilisatoren in polymeren Produkten gebräuchlich. Carbodiimid wird in der Industrie häufig mit Phospholidin-Katalysatoren synthetisiert. Diese sind jedoch toxisch und nur schwer wieder vom Produkt zu trennen. Tetrabutylammoniumacetat ist bekannt dafür, Isocyanurat aus primären Isocyanaten zu katalysieren. Aus sterisch gehinderten tertiären Isocyanaten entsteht mit basischen Katalysatoren jedoch Carbodiimid. Daher soll der Katalysator, Tetrabutylammoniumacetat, in der Umsetzung von *tert*-Butylisocyanat getestet werden. Außerdem sollen mechanistische Studien durchgeführt werden, um die verschiedenen Reaktionswege aufzuklären, die zur Bildung des Carbodiimids anstelle des Isocyanurats führen (Abbildung 7.2).

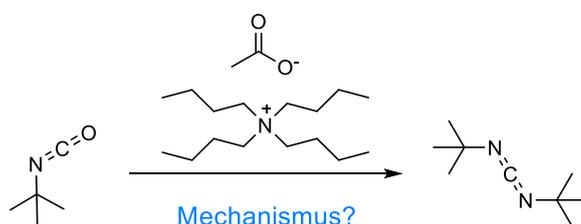


Abbildung 7.2: Modellsystem der Umsetzung von *tert*-Butylisocyanat mit Tetrabutylammoniumacetat zu Carbodiimid. Der Mechanismus der Katalyse soll untersucht werden.

8 Ergebnisse und Diskussion

8.1 Isocyanurat und Iminooxadiazindion

Obwohl die meisten Fluorid- und Bifluorid-Salze kommerziell erhältlich sind, wurden sie für diese Arbeit eigenständig synthetisiert. Die Salze besitzen meistens sehr hygroskopische Eigenschaften und sind daher oft nur als Lösung oder Hydrat verfügbar. Die Lösungsmittel beeinflussen jedoch die Reaktivität von Isocyanat immens und können Nebenreaktionen hervorrufen. Durch die eigene Herstellung können lösungsmittelfreie Verbindungen unter inerten Bedingungen synthetisiert und gelagert werden.

8.1.1 Synthesen der Katalysatoren

Um für die Bildung von AST verschiedene Katalysatoren zu testen, wurden eine Reihe von Bifluorid-Verbindungen mit verschiedenen Kationen synthetisiert. Drei verschiedene Chloridsalze wurden mit Silberbifluorid in Acetonitril nach einer Vorschrift von GAO *et al.*^[150] in Ausbeuten von 84 – 95 % umgesetzt (Abbildung 8.1, A).

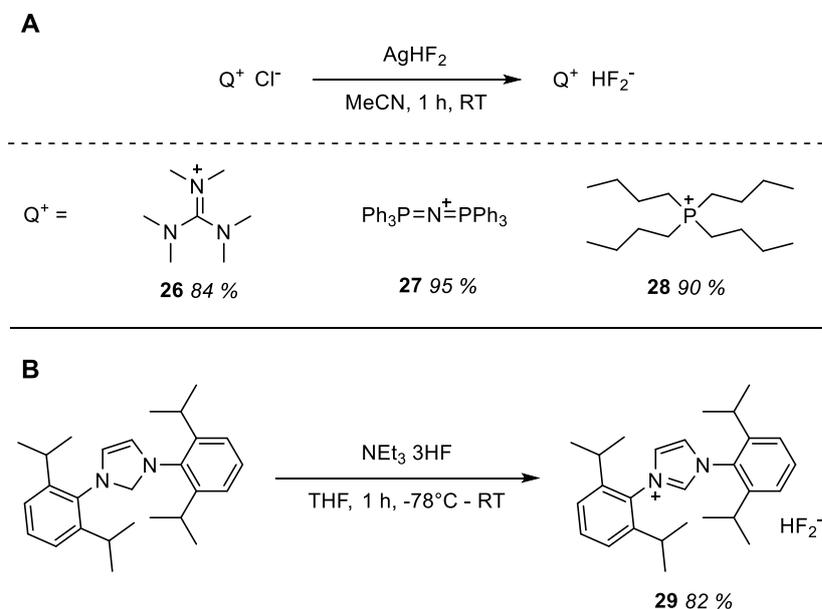


Abbildung 8.1: Synthese der verschiedenen Bifluoride. **A:** Mit AgHF_2 , Q^+ steht für das Kation. **B:** Synthese von $[\text{L}^{\text{Dipp}}\text{H}^+][\text{HF}_2^-]$.

Die Umsetzung von (1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)-1,3-Dihydro-2H-imidazol-2-ylid)en (L^{Dipp}) zum Bifluorid-Salz wurde in einer literaturbekannten Synthese^[151] mit Triethylamin Trihydrofluorid in THF erreicht. Das Produkt $[L^{\text{Dipp}}\text{H}^+][\text{HF}_2^-]$ **29** wurde als farblose Kristalle mit einer Ausbeute von 82 % erhalten (Abbildung 8.1, **B**).

Katalysatoren mit Fluorid wurden nach einer modifizierten Synthese von LANDINI *et al.*^[152] mit Hilfe von Kaliumfluorid aus den entsprechenden Chloriden hergestellt. Als Kationen wurden Aliquat 336, ein Ammoniumion mit drei aliphatischen Octylresten und einem Methylrest, sowie Tetrabutylphosphonium und –ammonium verwendet. Lösungsmittelgemische wurden an die Löslichkeit des jeweiligen Chloridsalzes angepasst. Die Ammoniumverbindungen **30** und **32** konnten in Methanol bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 16 – 82 % synthetisiert werden. Die geringe Ausbeute des Aliquat 336 Fluorids **30** ist auf die schwierige Handhabung des öligen Produkts zurückzuführen. Das Phosphoniumchlorid wurde in einem Gemisch aus Methanol und Isopropanol bei Raumtemperatur über Nacht zu Verbindung **31** mit einer Ausbeute von 78 % umgesetzt (Abbildung 8.2, **A**). Eine DMAP-basierte ionische Flüssigkeit mit Fluor als Gegenion wurde über zwei Reaktionsschritte einer literaturbekannten Synthese^[153] hergestellt. Das kommerziell erhältliche DMAP wurde mit Alkylbromid versetzt, um das entsprechende *n*-alkylierte Kationen mit Bromidanion **33** zu erhalten. Anschließender Anionen-Austausch wurde mit Hilfe von Silberfluorid erfolgreich durchgeführt (Abbildung 8.2, **B**).

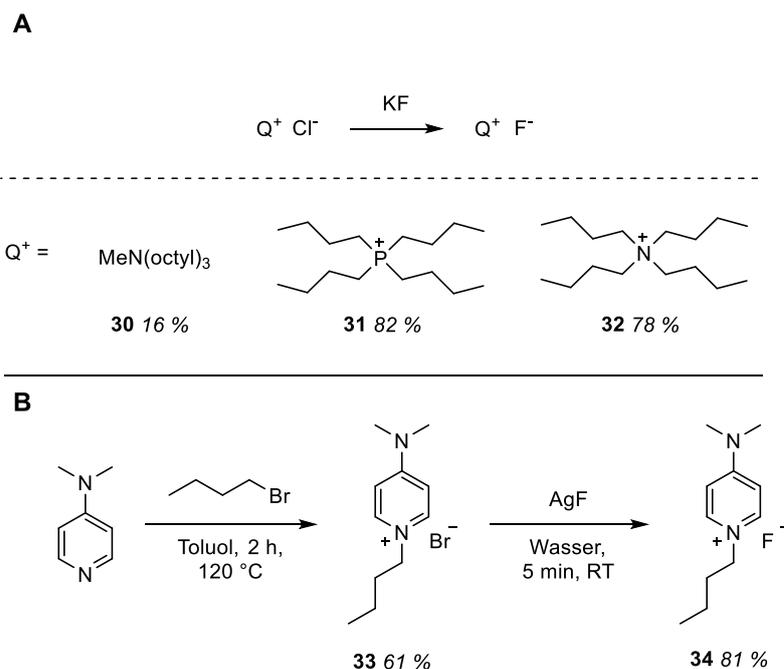


Abbildung 8.2: Synthesen der verschiedenen Fluoride. **A:** Q^+ steht für das Kation. **B:** Synthese der DMAP-basierten ionischen Flüssigkeit mit Fluor als Anion.

Des Weiteren wurden Katalysatoren, die fluorierte Carboxylate als Anionen besitzen, in Anlehnung an eine literaturbekannte Synthese^[154] hergestellt. Drei verschiedene Carbonsäuren (Trifluorpropionsäure, Pentafluorpropionsäure und Trifluoressigsäure) wurden in einer Reaktion mit Tetrabutylphosphoniumchlorid bzw. -ammoniumchlorid mit Natriummethanolat in guten Ausbeuten von 72 – 100 % umgesetzt (Abbildung 8.3, **A**). Katalysatoren mit perfluoriertem Benzoat **39** und **40** wurden in einer modifizierten Vorschrift von WANG *et al.*^[155] durch Hydrolyse von Tetrabutylphosphoniumhydroxid bzw. -ammoniumhydroxid und Benzoesäure in Methanol hergestellt. Um das Wasser zu entfernen, wurde die Reaktionslösung nach Rühren für zwei Stunden bei Raumtemperatur lyophilisiert. Die Produkte wurden in sehr guten Ausbeuten von 78 – 90 % erhalten (Abbildung 8.3, **B**).

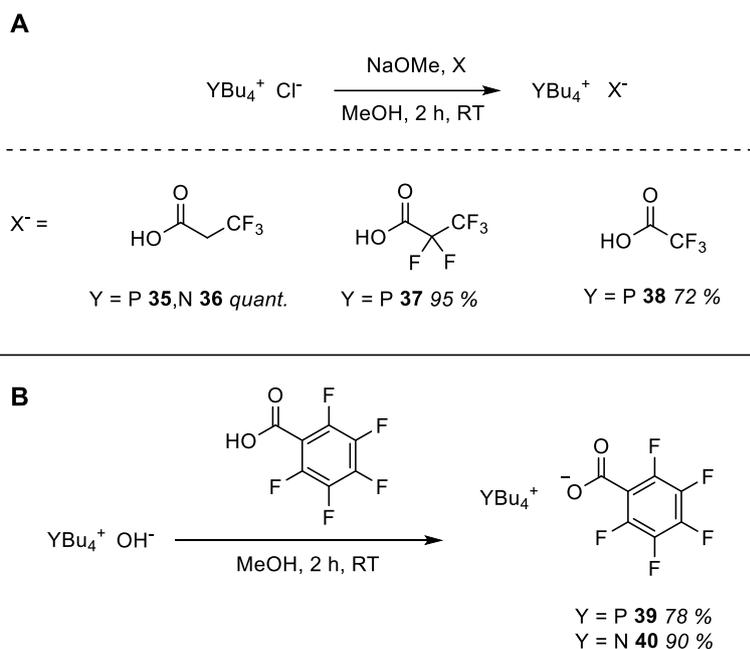


Abbildung 8.3: Synthesen der Carboxylat Katalysatoren. X = Carbonsäure, Y = N/P. **A:** Aliphatische Carboxylate. **B:** Aromatische Carboxylate.

8.1.2 Katalytische Cyclotrimerisierung von Isocyanat

In der industriellen Synthese von PU werden hauptsächlich Diisocyanate als Ausgangsreagenzien verwendet.^[156] Sie besitzen zwei NCO-Gruppen und können daher nicht nur Trimere bilden, sondern sich auch zu höheren Oligomerstrukturen vernetzen. Für das Katalysatorscreening war es jedoch sinnvoll, ein Monoisocyanat zu verwenden, um die Polymerisation zu verhindern und damit die Analyse der Reaktionsmischungen zu vereinfachen. Da HDI in der industriellen Synthese häufig für die Herstellung von polymeren Isocyanuraten und dessen asymmetrisches Derivat verwendet wird, wurde das entsprechende Monoisocyanat HMI in den nachfolgenden Katalysen eingesetzt. Über ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen war es möglich, die Bildung der Trimere zu beobachten und zu quantifizieren (Abbildung 8.4). Das symmetrische und asymmetrische zyklische Trimer des HMIs weist jeweils charakteristische Triplets im ¹H-NMR-Spektrum auf. Die Triplets können der CH₂-Gruppe des aliphatischen Hexylrests in α-Position zum Stickstoff zugeordnet werden. Im Falle von ST ist ein Triplett bei ca. 3.80 ppm mit einem Integral von drei zu sehen. AST weist hingegen drei Triplets mit Integral von eins auf. Dabei wird ein Triplett durch den Peak von ST überlagert. Die beiden anderen Triplets befinden sich bei ca. 3.30 und 3.78 ppm. Noch deutlicher können beide Produkte im ¹³C-NMR-Spektrum analysiert werden, da hier keine Überlagerung stattfindet. Eine weitere Möglichkeit ist es,

die Produkte über IR-Messungen zu bestimmen. Das symmetrische Produkt hat eine Schwingung bei 1685 cm^{-1} , während die Schwingung des asymmetrischen Produkts leicht verschoben bei 1740 cm^{-1} liegt.

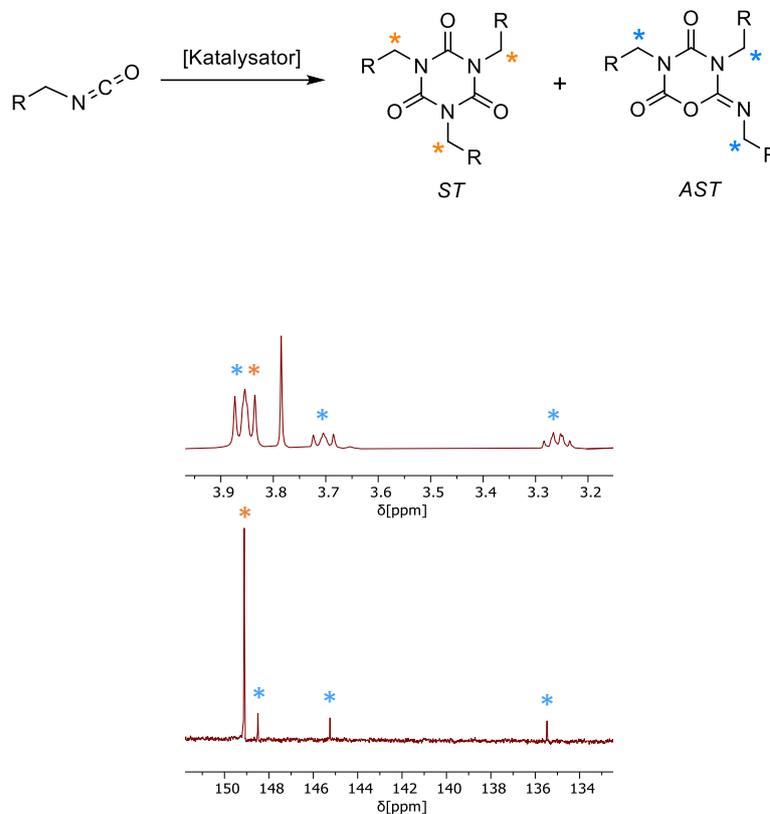


Abbildung 8.4: Katalysatorscreening mit analytischer Quantifizierung der ST- und AST-Bildung ausgehend von HMI via ¹H- und ¹³C-NMR-Messungen. Die NMR-Spektren wurden von der Katalyselösung von HMI mit PBU₄HF₂ nach 6 Stunden bei 60 °C in CDCl₃ aufgenommen. R = Pentyl.

Die optimale Reaktionstemperatur für die Synthese von ST liegt bei 80 °C. Um die optimale Reaktionstemperatur für die Bildung von AST feststellen zu können, wurde zunächst die Katalyse mit einem für die Herstellung von AST bekannten Katalysator, in diesem Fall Tetrabutylphosphoniumbifluorid **28**, bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Das höchste Verhältnis von AST/ST wurde bei 60 °C erreicht.

Im industriellen Prozess werden bei der Umsetzung von HDI alkoholische Lösungsmittel verwendet, um die Reaktion zu beschleunigen und um eine homogene Lösung auch nach der Polymerisation zu ermöglichen.^[127-128, 157] Die negative Folge dabei ist jedoch die Bildung von Urethan und Allophanat als ungewollte Nebenprodukte. Daher wurden die folgenden Katalysen ohne Lösungsmittel durchgeführt. Die Katalysatoren lassen sich gut im flüssigen HMI lösen.

Die katalytischen Untersuchungen der synthetisierten Katalysatoren lassen sich in zwei Kategorien unterteilen: A) Bifluorid- und Fluorid-Verbindungen und B) Carboxylat-Verbindungen. Zusätzlich wurde das katalytische Verhalten mit C) HFIP als Additiv untersucht. Bei den folgenden Katalysen wurden, sofern nicht anders angegeben, 10 mol% Katalysator verwendet. Um eine einfache und schnelle Quantifizierung der entstandenen Produkte durchführen zu können, wurden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Katalyselösungen nach bestimmten Zeitabschnitten aufgenommen. Über die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurde der Umsatz von HMI und das Verhältnis von AST zu ST ermittelt.

A) Bifluorid- und Fluorid-Verbindungen

Es wurden insgesamt vier Bifluorid- und drei Fluorid-Verbindungen synthetisiert und katalytisch untersucht. Als Referenz für die Bifluorid-Katalysatoren wurde der Katalysator TBPHF_2 eingesetzt. Dieser wurde bereits von der Bayer AG für die Umsetzung von HDI patentiert und erreicht in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol/Isopropanol ein Verhältnis von AST/ST von 1.04.^[133] Bei der Reaktion von HMI mit Verbindung **28** als Katalysator bei 60 °C wurde nach sechs Stunden rühren das HMI komplett verbraucht. Das Verhältnis von AST/ST beläuft sich auf 1.13 und erreicht damit einen vergleichbaren Wert (Tabelle 8.1).

Um den Einfluss des Kations auf die Produkte der Katalyse von HMI zu untersuchen und neue, effizientere Katalysatoren zu ermitteln, wurden drei verschiedene Kationen in Kombination mit Bifluorid eingesetzt.

Das Tris(dimethylamino)sulfoniumbifluorid wurde bereits in früheren Untersuchungen in der Reaktion von HMI eingesetzt und konnte gute Ergebnisse für die Herstellung von ST erzielen. Jedoch konnte damit kein AST synthetisiert werden.^[158] Das synthetisierte Tris(dimethylamino)guanidinium **26** unterscheidet sich lediglich in einem Atom und damit auch nur gering in den elektronischen Eigenschaften von dem Sulfonium-Derivat. Die Verwendung beider Katalysatoren in der Umsetzung von HMI lieferte jedoch unterschiedliche Ergebnisse. Während das Sulfoniumbifluorid nach sechs Stunden bei 60 °C 10 % ST bildete, konnte mit Guanidiniumbifluorid **26** AST im Verhältnis von 0.36 und eine Umsetzung von 49 % HMI erhalten werden.

PNP-Acetate wurden bereits für die Bildung von zyklischem Trimer für Polyisocyanurat-Schäume patentiert.^[159] Um die Anwendbarkeit des Kations auf die Bildung von AST zu

testen, wurde dieser als Bifluorid-Salz **29** in der Katalyse von HMI eingesetzt. Dabei entstand jedoch nur ST mit einer Umsetzung von 94 % HMI.

Mit Hilfe von Carbenen ist es bereits gelungen ST herzustellen.^[105] Das Imidazolium-Salz **29** mit Bifluorid als Anion wurde bisher jedoch nur als nukleophiles Fluorierungsreagenz untersucht.^[160-161] In der Umsetzung von HMI erreicht der Imidazolium-Katalysator nach sechs Stunden bei 60 °C allerdings nur eine Umsetzung von 2 % HMI. Die Selektivität lag dabei auf der Seite von ST. Es wurde kein AST gebildet.

Tabelle 8.1: Katalysatorscreening der Reaktion von HMI mit den Bifluorid-Verbindungen. Die Umsetzung von HMI und das Verhältnis von AST/ST wurden mittels ¹H-NMR nach sechs Stunden bei 60 °C ermittelt.

Kat	Umsetzung [%]	AST/ST Verhältnis
26	49	0.36
27	94	0
28	100	1.13
29	2	0

Als Referenz für die Fluorid-Verbindungen wurde Tetrabutylphosphoniumfluorid **31** eingesetzt. Im Patent der Bayer AG erreichte Tetrabutylphosphoniumfluorid in der Katalyse von HDI ein Verhältnis von 0.82 in Methanol/Isopropanol.^[162] In der Reaktion von HMI konnte die synthetisierte Verbindung **31** ein Verhältnis von 1.0 bei vollständiger Umsetzung nach sechs Stunden bei 60 °C erreichen (Tabelle 8.2). Tetrabutylammoniumfluorid **32** wurde bisher ebenfalls nur für die Synthese des symmetrischen Trimers beschrieben.^[163] Bei der Untersuchung von Verbindung **32** in der Umsetzung von HMI konnte jedoch auch asymmetrisches Trimer detektiert werden. Die Katalyse zeigte ebenfalls eine vollständige Umsetzung des Edukts HMI. Das AST/ST Verhältnis lag bei 0.54. Neben den Tetrabutylphosphonium- und Tetrabutylammoniumfluorid Katalysatoren, wurde auch eine DMAP-basierte ionische Flüssigkeit **34** mit Fluor als Gegenion getestet. Mit Verbindung **34** konnte jedoch kein AST generiert werden. Nach sechs Stunden bei 60 °C wurde eine Ausbeute von 59 % ST erreicht.

Tabelle 8.2: Katalysatorscreening der Reaktion von HMI mit den Fluorid-Verbindungen. Die Umsetzung von HMI und das Verhältnis von AST/ST wurden mittels ¹H-NMR nach sechs Stunden bei 60 °C ermittelt.

Kat	Umsetzung [%]	AST/ST Verhältnis
31	100	1.0
32	100	0.54
34	59	0

Die Untersuchung der Verbindungen **26** und **32** verlief erfolgreich. Mit den Katalysatoren konnte 13 bzw. 35 mol% AST erhalten werden. Mit den Verbindungen **27** und **34** wurde zwar kein AST synthetisiert, sie eignen sich jedoch für die Herstellung von ST mit einer Ausbeute von 59 – 94 % nach sechs Stunden bei 60°C. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass das Anion nicht allein für die Bildung des asymmetrischen Trimers ausschlaggebend ist. Es scheinen ebenfalls die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Kationen eine Rolle zu spielen. Aliphatische Kationen weisen in der Synthese von AST eine höhere katalytische Aktivität als die aromatischen Derivate auf.

B) *Fluorierte und perfluorierte Carboxylate*

Die Verwendung von fluorierten Carboxylaten wurde ebenfalls von der Bayer AG patentiert. Die Beispiele des Patents umfassen Trifluorpropionate, aber auch längerkettige, aliphatische Carboxylate, bei denen das α -C-Atom unfluoriert bleibt. Mit Tetrabutylphosphoniumtrifluorpropionat wurde mit HDI als Ausgangsverbindung in Methanol/Isopropanol ein AST/ST Verhältnis von 1.0 beschrieben.^[164] Als Referenz wurde daher die synthetisierte Verbindung **35** in der Umsetzung von HMI untersucht (Tabelle 8.3). Bei einer Umsetzung von 100 % konnte ein Verhältnis von 0.45 erreicht werden. Wie auch in den vorherigen Katalysen wurde das Tetrabutylammonium-Analogon der Referenzverbindung untersucht. Mit Verbindung **36** konnte 84 % HMI bei einem AST/ST-Verhältnis von 0.23 umgesetzt werden.

Neben den Trifluorpropionat-Verbindungen wurden auch zwei perfluorierte Carboxylate, Trifluorethanolat **37** und Pentafluorpropionat **38**, mit Tetrabutylphosphonium als Gegenion synthetisiert und in der Katalyse von HMI eingesetzt. Mit den Verbindungen **37** und **39** konnte kein AST synthetisiert werden. Dabei wurde lediglich ST mit einer Ausbeute von

64 – 72 % erhalten. Welchen Einfluss die α -Fluorierung der Carboxylate auf das Reaktionsergebnis haben kann, wird im nächsten Kapitel 8.1.3 genauer beschrieben.

Die aromatischen, perfluorierten Carboxylate **39** und **40** wurden ebenfalls in der Umsetzung von HMI untersucht. Der stickstoffhaltige Katalysator **40** erreichte ein Verhältnis von 0.47, während die phosphorbasierte Verbindung **39** ein hervorragendes Verhältnis von 1.70 erzielte. Beide Verbindungen erreichten eine Umsetzung von 100 %.^[165]

Tabelle 8.3: Katalysatorscreening der Reaktion von HMI mit den Fluorid- und Bilfluorid-Verbindungen. Die Umsetzung von HMI und das Verhältnis von AST/ST wurden mittels ¹H-NMR nach sechs Stunden bei 60 °C ermittelt.

Kat	Umsetzung [%]	AST/ST Verhältnis
35	100	0.45
36	84	0.23
37	72	0
38	64	0
39	100	1.70
40	100	0.47

Die Ammoniumderivate der verschiedenen Katalysatoren erzielten im Vergleich zu den Phosphoniumstrukturen generell geringere AST/ST-Verhältnisse und bildeten demnach weniger AST. Die Referenzkatalysatoren erreichten im Vergleich zur literaturbekannten Katalyse von HDI ähnliche Ergebnisse mit HMI als Edukt. Die einzige Abweichung ist die Katalyse mit Verbindung **35**, bei der im Gegensatz zur Literatur nur die Hälfte an AST erzeugt wurde. Ein bemerkenswertes Ergebnis wurde bei der Verwendung der perfluorierten Benzoatverbindung **40** erzielt, die bei vollständiger Umwandlung 63 mol% AST erreichte. Lediglich mit den Katalysatoren **37** und **38** wurde kein AST gebildet. Dennoch konnte ST in Ausbeuten von 64 – 72 % synthetisiert werden.

C) HFIP als Additiv

Der katalytische Zyklus der ST-Bildung hängt von dem eingesetzten Katalysator ab. Wie bereits erwähnt, wird zwischen dem anionischen Mechanismus und dem Mechanismus mit Alkohol unterschieden (siehe Kapitel 6.2). Die Synthese unter Einsatz von Alkohol ist bereits in der Literatur beschrieben. In der industriellen Produktion wird Alkohol als Additiv zugesetzt, um die Reaktion zu beschleunigen und um eine homogene Lösung zu garantieren.^[162] Wie aus den letzten Abschnitten ersichtlich ist, scheint Fluor die entscheidende Komponente bei der Herstellung von AST zu sein. Die Verwendung eines fluorierten Alkoholadditivs für die Bildung von AST wurde daher untersucht.^[166] HFIP als kostengünstiges, kommerziell verfügbares Lösungsmittel war folglich das Additiv der Wahl. Unter Zugabe von verschiedenen Katalysatoren wurde die katalytische Aktivität des Additivs untersucht. Dabei wurden Tetrabutylammoniumacetat (NBu₄OAc) und Tetrabutylammoniumhydroxid (NBu₄OH) als Katalysatoren verwendet. NBu₄OH ist im Handel als 40 %ige Lösung in Methanol oder als 1 molare Lösung in Wasser erhältlich. Die Lösungsmittel sind allerdings verantwortlich für die Bildung von ungewollten Nebenprodukten wie Allophanat, Urethan und Harnstoff. Daher wurde die 1 molare Lösung von NBu₄OH in Wasser lyophilisiert und das Produkt unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss gelagert.

Erste Tests mit NBu₄OAc als Katalysator und HFIP als Additiv zeigten die erfolgreiche Bildung von AST aus HMI (Tabelle 8.4, Eintrag 1). Um die Selektivität weiter auf die Seite von AST zu verschieben, wurden Optimierungsreaktionen durchgeführt. Dabei wurde die Menge des Katalysators sowie des Additivs HFIP variiert. Nach einer Stunde bei 60 °C wurden Proben entnommen und über ¹H-NMR-Messungen analysiert. Bei einem Gehalt von 100 mol% Additiv wurde kein zyklisches Trimer gebildet, weder in symmetrischer noch in asymmetrischer Form. Das beobachtete Ergebnis konnte auf die Reaktion zwischen Isocyanat und HFIP zurückgeführt werden, die zur Bildung von Urethan führt. Diese Reaktion scheint gegenüber der Trimerisierung bevorzugt zu sein. Im ¹H-NMR-Spektrum der Katalyselösung wurde die Bildung von Urethan bestätigt. Das Verhältnis AST/ST verdoppelte sich, wenn nur 1 mol% Katalysator anstelle von 10 mol% verwendet wurde. Bei einer Menge von 0.5 mol% wurde allerdings ein geringeres Verhältnis und somit weniger AST generiert.

Die Katalysatoren schneiden im Vergleich sehr unterschiedlich ab. NBu₄OAc lieferte das geringste Verhältnis von 0.39 (Tabelle 8.4, Eintrag 5). Bei gleicher Menge des Katalysators und des Additivs HFIP konnte NBu₄OH in Methanol ein Verhältnis von 1.17 erreichen. Vergleichbare Werte konnten mit dem Einsatz des lyophilisierten NBu₄OH aus wässriger Lösung erzielt werden. Weitaus effizienter in Bezug auf die Selektivität zeigte sich hingegen NBu₄OH in Wasser mit einem Verhältnis von 1.70. Es wurden jedoch in den methanolischen und wässrigen Katalyselösung neben ST, mehr Nebenprodukte wie Urethan (in Methanol) und Harnstoff (in Wasser) detektiert.^[166]

Tabelle 8.4: Zusammenfassung der Optimierungsreaktionen für die Bildung von AST. Die Werte wurden über ¹H-NMR-Messungen nach einer Stunde rühren bei 60 °C bestimmt. Umsetzung von HMI = 100 %. *Verhältnis von AST/ST.

Eintrag	Katalysator	Katalysatorladung	HFIP-Ladung	AST/ST*
1	NBu ₄ OAc	10 mol%	10 mol%	0.14
2	NBu ₄ OH in H ₂ O	10 mol%	10 mol%	0.87
3	NBu ₄ OH (lyo)	1 mol%	10 mol%	1.33
4	NBu ₄ OAc	1 mol%	100 mol%	-
5	NBu ₄ OAc	1 mol%	10 mol%	0.39
6	NBu ₄ OAc	0.5 mol%	10 mol%	0.30
7	NBu ₄ OAc	1 mol%	-	0
8	NBu ₄ OH in MeOH	1 mol%	10 mol%	1.17
9	NBu ₄ OH in H ₂ O	1 mol%	10 mol%	1.70
10	NBu ₄ OH in H ₂ O	0.5 mol%	10 mol%	0.96

Die Untersuchungen zur Gewinnung von AST unter Verwendung eines fluorierten Alkoholadditivs waren erfolgreich. In Kombination mit NBu₄OH in Wasser konnte eine ausgezeichnete Ausbeute von 63 mol% AST erreicht werden. Jedoch bildeten sich mit Wasser als Lösungsmittel viele Nebenprodukte, sodass sich im Allgemeinen die Katalyse mit NBu₄OH (lyophilisiert) mit einem Verhältnis von 1.33 ohne weitere Nebenprodukte katalytisch effizienter zeigte.

8.1.3 Mechanistische Untersuchungen zur Bildung von AST

Die Bildung von ST in Abhängigkeit verschiedener Katalysatoren ist gut untersucht. Kürzlich wurde eine detaillierte Studie über den Mechanismus der Acetat-initiierten Katalyse von HMI zur Herstellung von ST veröffentlicht.^[117] Für die Bildung von AST gibt es hingegen kaum Literatur. Diese beschäftigt sich größtenteils mit der Viskosität und den strukturellen Eigenschaften des polymeren Endprodukts.^[149] Bislang wurden keine Intermediate detektiert, die zur Bildung des asymmetrischen Derivats führen. Ebenfalls fehlt das mechanistische Verständnis der Katalysatoren, die sich für die Umsetzung zu AST als geeignet erwiesen. Ein solches Verständnis könnte jedoch entscheidend sein, um die Produktrate durch optimierte Katalysatoren zu erhöhen.

Daher wurden im Folgenden die Reaktionen von HMI mit Katalysatoren, die bereits erfolgreich für die Herstellung von AST eingesetzt werden konnten, untersucht. Mittels Orbitrap-MS wurden Intermediate detektiert. Die Katalysen wurden mit HMI und 10 mol% Katalysator bei 60 °C angesetzt und nach bestimmten Zeitabständen wurden Proben entnommen. Diese wurden in Acetonitril gelöst, über ein Spritzenpumpensystem direkt in das Massenspektrometer mit ESI- bzw. APCI-Quelle injiziert und Spektren im negativen und positiven Modus aufgenommen.

Zunächst wurden die Katalysatoren **28** und **32** in der Umsetzung von HMI untersucht. Dabei wurde angenommen, dass das Fluoridion mit dem Kohlenstoffatom der Isocyanatgruppe reagiert und ein fluoriertes Intermediat bildet. Durch Kettenverlängerung zum Trimer oder Tetramer und anschließendem Ringschluss unter Freisetzung des Fluorids bzw. des Acetamids könnte es zur Bildung des symmetrischen und asymmetrischen Produkts kommen. Die fluorierten Zwischenprodukte konnte allerdings nicht detektiert werden. Eine Temperaturvariation der Kapillare von 100 – 250 °C für die ESI-Quelle und 100 – 400 °C für die APCI-Quelle bewirkte dabei keine Veränderung des Ergebnisses. Weitere Rückschlüsse auf den Verlauf der Reaktion konnten daher nicht geschlossen werden.

Anschließend wurden Carboxylate als Katalysatoren in der Synthese der zyklischen Trimere eingesetzt. Es wurden vier verschiedene fluorierte Carboxylate untersucht, darunter die Verbindungen **37** und **38**, die in der Umsetzung von HMI kein AST katalysieren konnten. Die Trifluorpropionatsalze **35** und **36** katalysieren hingegen die Bildung von AST (siehe Kapitel 8.1.2). Zusätzlich wurde die Reaktion mit NBu₄OAc

analysiert und mit den Literaturergebnissen verglichen. Die drei katalytischen Zyklen der ST-Bildung mit NBu_4OAc nach SIEBERT *et al.*^[117] sind in Abbildung 8.5 abgebildet.

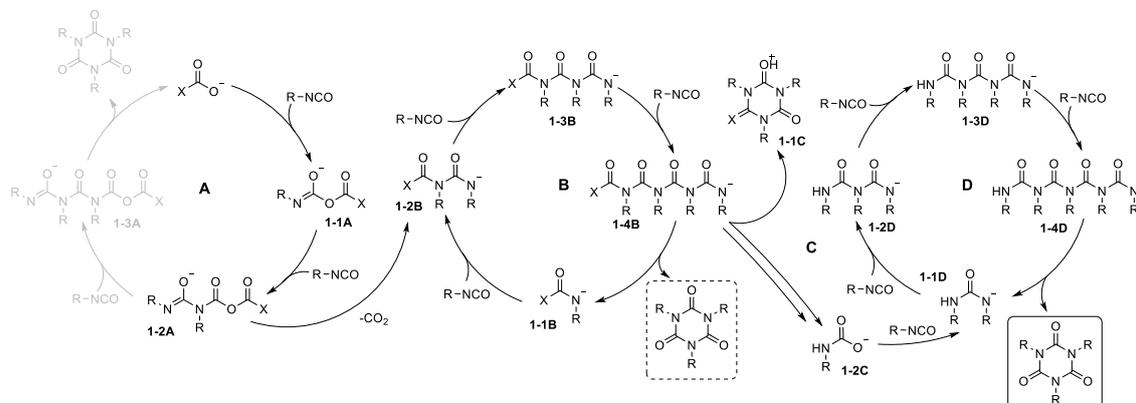
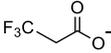
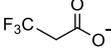
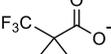


Abbildung 8.5: Übersicht über den postulierten Reaktionsmechanismus der Acetat-initiierten Umsetzung von HMI mit verschiedenen Carboxylat-Katalysatoren. Zur Vereinfachung wurden die Schritte zwischen den Zyklen verkürzt dargestellt. In grau sind die Intermediate, die laut Literatur nicht auftreten, dargestellt. ST im gestrichelten Kasten weist darauf hin, dass hier nur geringe Mengen an ST entstehen. X = fluorierte/nicht-fluorierte Reste. R = *n*-Hexyl.

Die detektierten Intermediate unter Verwendung der verschiedenen Katalysatoren sind in Tabelle 8.5 aufgelistet.

Tabelle 8.5: Übersicht der detektierten Intermediate mittels Orbitrap-MS (ESI-/+). Intermediate, die in keinen Messungen detektiert wurden, wurden nicht in die Tabelle eingefügt. × = Intermediat wurde detektiert.

Carboxylat	Kation	1A	1B	2B	3B	4B	1C*	2C	1D	2D
	NBu_4^+		×	×	×		×	×	×	×
	NBu_4^+	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	PBu_4^+		×					×	×	×
	PBu_4^+	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	PBu_4^+		×					×	×	×

Die detektierten Intermediate der Katalyse mit NBu_4OAc stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Resultaten überein.^[117] Mit den α -fluorierten Carboxylaten als Katalysatoren **37** und **38** konnten in der Katalyselösung vergleichsweise weniger Intermediate nachgewiesen werden. Das olefinische Nebenprodukt **1-1C** wurde in den Katalyselösungen beider Katalysatoren nicht detektiert. Grund dafür ist, dass in beiden

Fällen ein Fluoridion abgespalten werden müsste, was aufgrund der sehr starken C-F-Bindung sehr unwahrscheinlich ist. Das wiederum bedeutet, dass die hier auftretenden Harnstoffderivate nicht über die ersten drei Zyklen **A**, **B** und **C** gebildet werden, sondern durch die Reaktion mit dem in der Katalysatorlösung vorhandenen Wasser. Unter Einsatz der Verbindungen **35** und **36** entsteht das olefinische Nebenprodukt **1-1C**, da hier die α -Gruppe nicht-fluoriert ist und sich ein Wasserstoffatom abspalten kann. Des Weiteren gibt es viele Übereinstimmungen mit den detektierten Intermediaten der ST-Bildung mit Acetat. Zusätzlich konnten jedoch auch die Intermediate **1-1A** und **1-4B** nachgewiesen werden, die in der Reaktionslösung mit dem Acetat-Katalysator nicht detektiert wurden. Interessanterweise konnte das Tetramer **1-4B** des Zyklus **B** nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass die elektronenziehende Wirkung der Fluoratome am terminalen Kohlenstoffatom die tetramere Struktur stabilisiert. Dies lässt die Vermutung zu, dass durch die stabilisierte tetramere Spezies ein Sauerstoffangriff, der für die Bildung von AST notwendig ist, wahrscheinlicher wird.

Insgesamt konnten mit dem Fluorid- und Bifluorid-Katalysator keine mechanistischen Fortschritte erreicht werden. Die fluorierten Intermediate waren in den Orbitrap-MS-Analysen nicht sichtbar. Mit den Carboxylat-Salzen konnte hingegen eine Reihe an Intermediaten bestimmt werden, die Rückschlüsse auf den Mechanismus zulassen. In den Massenspektren der Katalysen mit Trifluorpropionat-Verbindungen, die AST generieren, konnten die tetrameren Intermediate des **B**-Zyklus detektiert werden. Dies spricht dafür, dass die langkettigen Strukturen durch die elektronenziehende CF_3 -Gruppe stabilisiert wird. Dadurch kann ermöglicht werden, dass der Ringschluss statt mit einem Stickstoff- auch mit einem Sauerstoffangriff - was letztendlich zu AST führt - erfolgt. Die Stabilisierung findet durch eine weitere mesomere Grenzstruktur statt, indem die Doppelbindung des terminalen Sauerstoffs von **1-4B** zum „X“ klappt. Dieser Vorgang ist nur dann möglich, wenn $\text{X} = \text{CH}_2/\text{CH}_3$. Bei fluorierten X-Gruppen, kann kein Fluor abgespalten werden und die Struktur wird nicht stabilisiert.

Eine alternative Erklärung bietet Zyklus **C**. Der Katalysator ist bereits abgespalten und kann nur noch durch intermolekulare Wechselwirkungen die Reaktion beeinflussen. Durch die Koordination von beispielsweise Bifluorid-Anionen an den Sauerstoff, könnte dieser aktiviert werden, um am terminalen Kohlenstoffatom anzugreifen und letztendlich den Ring zu schließen.

8.2 Mechanistische Untersuchungen zur Bildung von Carbodiimid

Die Anwendung von NBu_4OAc mit aliphatischen primären Isocyanaten (z. B. HMI) bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ erzeugt bekanntermaßen ST in hohen Ausbeuten.^[167] Bei der Zugabe von NBu_4OAc zu *tert*-Butylisocyanat bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ unter einer Argonatmosphäre wurde jedoch Carbodiimid generiert. $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektren bestätigen die Bildung von Carbodiimid unter Abwesenheit der zyklischen Trimere. Da der Katalysator bisher nicht bekannt für die Synthese von Carbodiimid war, wurde die Reaktion genauer untersucht. Um zu verstehen, inwiefern der tertiäre Rest den Mechanismus der Carbodiimid-Bildung beeinflusst, wurde die Katalyse mittels Orbitrap-MS untersucht und die Ergebnisse mit den Zwischenprodukten der Acetat-initiierten ST-Bildung nach einem postulierten Mechanismus von SIEBERT *et al.*^[117] verglichen. Da mehrere konstitutionelle Isomere der Intermediate möglich sind, wurden zusätzlich MS/MS-Messungen durchgeführt, um über die Fragmentierung zu entscheiden, welches Zwischenprodukt gebildet wird. In den Experimenten wurde das Monoisocyanat *tert*-Butylisocyanat anstelle von Diisocyanaten verwendet, um eine Polymerisation zu vermeiden.

Zunächst wurden Optimierungsreaktionen für die Katalyse von *tert*-Butylisocyanat durchgeführt. Dabei wurden Temperaturen zwischen 60 und $100\text{ }^\circ\text{C}$ getestet sowie verschiedene Lösungsmittel und Katalysatorkonzentrationen. Bei einer Temperatur von $60\text{ }^\circ\text{C}$ konnte auch nach drei Stunden Rühren keine Reaktion festgestellt werden. Die Reaktion lief bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ schneller ab als bei $80\text{ }^\circ\text{C}$, trotzdem konnte die gleiche Ausbeute an Produkt erhalten werden. Da die Siedetemperatur von *tert*-Butylisocyanat bei $85\text{ }^\circ\text{C}$ liegt, wurde eine Reaktionstemperatur von $80\text{ }^\circ\text{C}$ gewählt. Eine Katalysatorbeladung von $10\text{ mol}\%$ führte dazu, dass sich mehr Nebenprodukte bildeten. Dabei reagiert das Carbodiimid mit Acetat zu Harnstoff und Essigsäureanhydrid. An Luft und in Lösungsmittel wie DMSO oder Toluol wurden ebenfalls mehr Nebenprodukte gebildet. Das restliche Wasser in den Lösungsmitteln bzw. die Luftfeuchtigkeit reagieren in einer Konkurrenzreaktion mit Isocyanat zu Harnstoff. Daher wurde die Reaktion von Isocyanat mit $1\text{ mol}\%$ des Katalysators unter einer Argonatmosphäre ohne Lösungsmittel durchgeführt.

React-IR-Messungen zeigten, dass die Carbodiimid-Konzentration nach sechs Stunden eine Sättigung erreicht, was darauf hindeutet, dass keine vollständige Umwandlung des Isocyanats erfolgt. Dem Reaktionsgemisch wurden zu bestimmten Zeiten Proben

entnommen und in Acetonitril gelöst. Die Proben wurden sofort in das Orbitrap-MS-Gerät injiziert und im positiven und negativem Modus via ESI gemessen. Die Massen der Intermediate der ST-Zyklen wurden bestimmt.

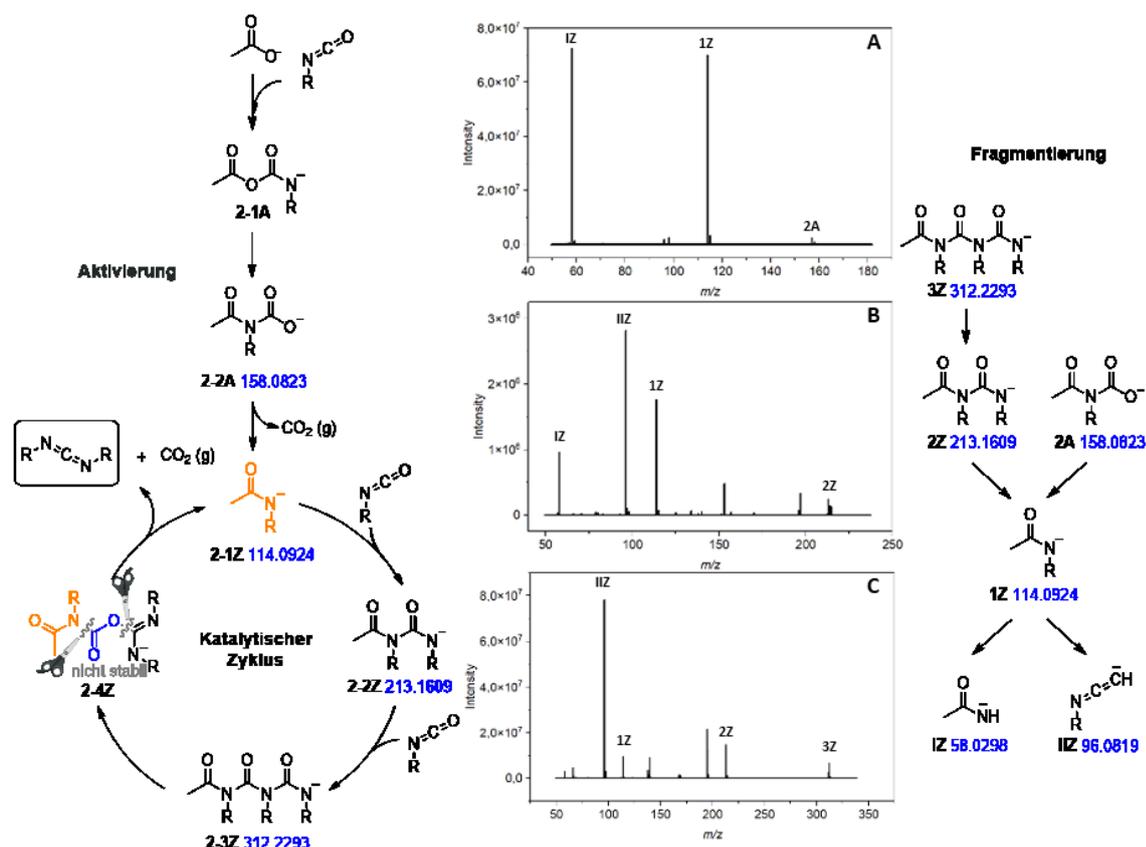


Abbildung 8.6: Übersicht des Reaktionsmechanismus der Carbodiimidbildung aus *tert*-Butylisocyanat, sowie die dazugehörigen MS/MS Messungen der drei Intermediate **2A** (A), **2Z** (B) und **3Z** (C) mit den zugehörigen Fragmentierungen. R = *tert*-Butyl. Die berechneten Massen sind angegeben.

Zunächst reagiert das Acetat anion mit einem Isocyanat-Molekül zum Acetylcarbamat **2-1A**. Dieser Schritt ist nicht sterisch gehindert und kann daher analog zum Mechanismus der Acetat-initiierten ST-Bildung ablaufen. Anschließend findet eine Umlagerung statt. MS/MS-Messungen zeigen, dass die Fragmentierung von **2-2A** (158.0823 m/z) in das deprotonierte Acetamid **2-1Z** (114,0924 m/z) und CO_2 erfolgt (Abbildung 8.6, Spektrum A). Das Fragment **IZ**, in dem der *tert*-Butyl-Rest und CO_2 abgespalten werden, weist ebenfalls auf die Struktur **2-2A** hin, da dieses Motiv im Konstitutionsisomer **2-1A** nicht vorhanden ist. Nach der Umlagerung wird CO_2 freigesetzt und der eigentliche Katalysator, das deprotonierte Acetamid **2-1Z**, gebildet (Aktivierung). Der Peak in den ^1H -NMR-Spektren des ursprünglichen Katalysators, des Acetat-Anions, nimmt ab, was die

Annahme stützt, dass es sich nur um den Präkatalysator handelt. Der Verbrauch des Acetat-Anions ist jedoch notwendig, um die Nebenreaktion des gebildeten Carbodiimid mit Acetat zu verhindern, bei der O-Acylnharnstoff als Nebenprodukt entsteht. Nach Zugabe von zwei weiteren Isocyanat-Molekülen wird das Diisocyanat-Addukt **2-3Z** gebildet. Der Verlauf über die beiden Isocyanat-Additionen (**2-2Z** 213.1609 m/z und **2-3Z** 312.2293 m/z) konnte durch die Fragmente bestätigt werden (Abbildung 8.6, Spektrum **B** und **C**). Die Struktur **IIZ** (96.0819 m/z), ein Alkyliinderivat, das durch Spaltung des doppelt gebundenen Sauerstoffs im Acetamid gebildet wird, findet sich in beiden Fragmentierungen.

Im literaturbekannten ST-Zyklus läuft nach Bildung der deprotonierten Amidkette **2-3Z** ein Ringschluss zum Alkoxid ab. Durch Addition von Isocyanat und einer anschließende Deprotonierungs-Eliminierungs-Reaktion entsteht ein zyklisches Olefin als Nebenprodukt.^[117] Die Entstehung dieser Reaktionsfolge zum Olefin scheint in unserem Fall unwahrscheinlich, da sowohl in der MS-Analyse als auch in den ¹H-NMR-Messungen keine entsprechenden Signale gefunden wurden. Die zyklischen Addukte scheinen sterisch ungünstig zu sein. Die alternative Bildung einer tetrameren Kette durch die Reaktion eines weiteren Isocyanat-Moleküls mit **2-3Z** konnte mittels Orbitrap-MS ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Die längeren Ketten scheinen durch den *tert*-Butylrest sterisch stärker gehindert zu werden als durch primäre Isocyanate. Um Carbodiimid aus dem Zwischenprodukt **2-3Z** zu bilden, könnte es zu einer Umlagerung zu einem instabilen Zwischenprodukt **2-4Z** kommen. Dieses wird durch eine anschließende Zersetzung zu Carbodiimid, CO₂ und dem Katalysator **2-1Z** angetrieben, wodurch der katalytische Zyklus abgeschlossen wird. Die Bildung von symmetrischem bzw. asymmetrischem zyklischen Trimer konnte durch das Fehlen der spezifischen Schwingung des zyklischen Trimers bei ca. 1700 cm⁻¹ widerlegt werden.

Da es sich bei NBu₄OAc um eine kostengünstige und handelsübliche Verbindung handelt und der Katalysator durch einen Waschschrift mit Wasser aus der Rohmischung leicht entfernt werden kann, ist die Verwendung im industriellen Kontext von Vorteil. Daher wurde der Katalysator für die Umwandlung des industriell häufig verwendeten tertiären Diisocyanats TMXDI eingesetzt. Die Reaktion mit *tert*-Butylisocyanat ist sehr feuchtigkeitsempfindlich, was zur Bildung großer Mengen an Harnstoff führt, wenn die Reaktion der Luft ausgesetzt wird. Die hygroskopische Eigenschaft des Katalysators trägt zu dieser Nebenreaktion bei. Die Untersuchung des Diisocyanats TMXDI zeigt jedoch

keine Empfindlichkeit gegenüber Luft. Im Vergleich dazu wurde TMXDI mit NBu_4OAc bei 100 °C nach 12 Stunden an Luft in das polymere Carbodiimid umgewandelt.

Bislang wurde die Acetat-initiierte Reaktion von primären und tertiären Isocyanaten untersucht. Zum Abschluss der Untersuchungen wurde eine Acetat-initiierte Katalyse mit dem sekundären Isocyanat Cyclohexylisocyanat durchgeführt. IR-Messungen belegen eindeutig die Bildung von Isocyanurat als Hauptprodukt mit dem Acetatkatalysator. Es wurde keine Bildung von Carbodiimid festgestellt.

Prinzipiell konnte gezeigt werden, dass der tertiäre Rest (d.h. *tert*-Butyl) einen Einfluss auf das mechanistische Verhalten hat. Infolgedessen wird ein anderer, sterisch weniger anspruchsvoller Mechanismus verfolgt, der letztlich zur Bildung von Carbodiimid anstelle von ST führt. Die analytischen Daten deuten darauf hin, dass es zu einer Umlagerung des trimeren Aminaddukts zu einem instabilen Zwischenprodukt kommt, was auf die erhöhte sterische Hinderung des nicht planaren *tert*-Butylrestes zurückzuführen ist. Der planare sekundäre Cyclohexylrest ist hingegen sterisch weniger gehindert, was dazu führt, dass ST gebildet wird. Die Produktselektion der Reaktion ist daher von der sterischen Hinderung des Edukts abhängig.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Isocyanate sind Ausgangsstoffe für viele verschiedene polymere Produkte. Sie können zu Klebstoffe, Lacke oder Hydrolysestabilisatoren weiterverarbeitet werden. Diese Polymere werden häufig in katalytischen Prozessen hergestellt. In der Industrie ist neben den aktivierenden Eigenschaften des Katalysators auch seine einfache Beschaffbarkeit sowie eine geringe Toxizität essentiell. In dieser Arbeit wurden zwei Projekte bearbeitet, die sich mit der Umsetzung von Isocyanat zu den zyklischen Trimeren sowie zu Carbodiimid beschäftigen. Beide Projekte fokussierten sich auf die Entwicklung neuer Katalysatoren, die den hohen Ansprüchen der modernen Industrie gerecht werden. Neben dem Katalysatorscreening wurde der Mechanismus beider Reaktionen mittels Orbitrap-MS genauer untersucht.

- 1) Für die Synthese von Polyurethanen werden hauptsächlich oligomere Strukturen von Isocyanat verwendet, da diese weitaus weniger toxisch sind und eine höhere Beständigkeit gegenüber den Diisocyanaten aufweisen. Häufig werden die zyklischen Trimere von Isocyanat (ST und AST) eingesetzt. Die Kombination aus symmetrischen und asymmetrischen Trimer bietet gegenüber dem rein symmetrischen Produkt große Vorteile in Bezug auf die Eigenschaften der Endprodukte. Daher ist die Herstellung von AST besonders wünschenswert. In dieser Arbeit wurden insgesamt 14 verschiedene Katalysatoren hergestellt und auf ihre katalytische Aktivität in der Umsetzung von HMI untersucht. Unterschiedliche Bifluorid-, Fluorid- und Carboxylat-Verbindungen wurden synthetisiert, die bisher in der Katalyse von Isocyanat noch nicht untersucht wurden. Zusätzlich wurden bekannte, aliphatische, fluorierte Carboxylat-Verbindungen, sowie Tetrabutylphosphoniumfluorid und -bifluorid synthetisch hergestellt und mit den neuen Katalysatoren verglichen. Mittels $^1\text{H-NMR}$ wurden die Katalyselösungen analysiert. Mit allen neuen Bifluorid-Verbindungen konnte ST produziert werden. Mit Guanidiniumbifluorid **26** gelang sogar die Herstellung von AST in einem Verhältnis von 0.36 (AST/ST) bei einer Umsetzung von HMI von 49 % nach sechs Stunden bei 60°C (Abbildung 9.1). Der neue, aromatische, perfluorierte Benzoat-Katalysator konnte in Verbindung mit Tetrabutylphosphonium als Kation **39** eine herausragende Umsetzung von 100 % mit einem Verhältnis von 1.70 generieren und ist damit effizienter als die bereits patentierten, aliphatischen Carboxylate. Des Weiteren wurde HFIP als Additiv in der Katalyse von Isocyanat eingesetzt und untersucht. Als

Katalysator wurde NBu_4OAc oder NBu_4OH hinzugefügt. Nach bereits einer Stunde bei 60°C konnte eine vollständige Umsetzung von HMI mittels $^1\text{H-NMR}$ festgestellt werden. Mit beiden Katalysatoren und HFIP konnte die Bildung von AST katalysiert werden. Als erfolgreichstes Katalysatorsystem erwies sich die Kombination aus NBu_4OH (lyophilisiert) und HFIP mit einem Verhältnis von 1.33. Im Vergleich zu den Bifluorid-Salzen bietet HFIP in Kombination mit den basischen Katalysatoren eine weniger toxische Alternative für die Herstellung von AST.

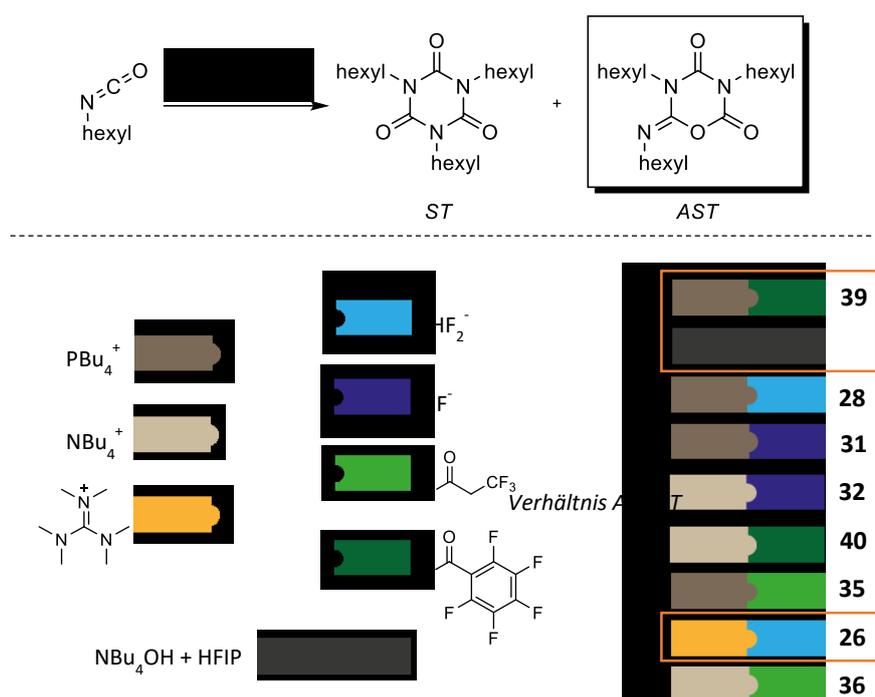


Abbildung 9.1: Graphische Zusammenfassung des Katalysatorscreenings in der Reaktion von HMI zu ST und AST. Die Leistungsfähigkeit der Katalysatoren in Bezug auf den AST-Gehalt ist gemessen an dem AST/ST-Verhältnis, das mittels $^1\text{H-NMR}$ bestimmt wurde. Die Nummerierung der Katalysatorkombinationen ist angegeben. Die markierten Katalysatorkombinationen sind neue Katalysatoren, die bisher noch nicht in der Umsetzung von HMI getestet wurden.

Die mechanistischen Untersuchungen der Bildung von AST wurde mit Hilfe von Orbitrap-MS durchgeführt. Dabei wurden verschiedene, bekannte Katalysatoren in der Umsetzung von HMI eingesetzt. Mit den Verbindungen **28** und **32** als Katalysatoren konnten allerdings zunächst keine neuen Erkenntnisse erhalten werden. Daher wurden anschließend die fluorierten Carboxylate **35** – **38** eingesetzt. In den massenspektrometrischen Untersuchungen konnten nur mit den Verbindungen, die AST generieren, das tetramere Intermediat **1-4B** detektiert werden. Die CF_3 -Gruppe von Katalysator **35** und **36** scheint die Isocyanatkette durch einen ^-I -Effekt zu

stabilisieren. Dadurch könnte der Angriff des terminalen Sauerstoffs, welcher zur Zyklisierung zum asymmetrischen Derivat führt, erleichtert werden. Die Untersuchungen geben daher erste Hinweise darauf, wann und unter welchen Bedingungen das asymmetrische zyklische Trimer gebildet wird.

- 2) Carbodiimid dient als Hydrolyseschutzmittel in polymeren Strukturen wie beispielsweise in Polyurethanen oder Polyester. Es kann unter anderem aus Isocyanaten hergestellt werden. In diesem Projekt wurde ein neuer Katalysator, NBu_4OAc , für die Synthese von Carbodiimid aus Isocyanat unter Anwendung moderner analytischer Methoden untersucht. Es konnten Unterschiede zum ST-Mechanismus nachgewiesen werden. Die ersten Schritte zur aktiven Spezies, der Eintritt in den katalytischen Zyklus und die Addition von zwei Isocyanat-Molekülen verlaufen gleich. Anschließend verläuft der Reaktionsweg jedoch abweichend. Die analytischen Daten deuten darauf hin, dass eine Umlagerung des trimeren Aminaddukts zu einem instabilen Zwischenprodukt stattfindet, was auf die erhöhte sterische Hinderung des nicht planaren *tert*-Butyl-Rests zurückzuführen ist. Das Zwischenprodukt zersetzt sich zu CO_2 , der katalytischen Spezies und Carbodiimid. NBu_4OAc ist ein effizienter Katalysator für die Herstellung von Carbodiimid aus tertiären Isocyanaten (z. B. *tert*-Butylisocyanat, TMXDI). Neben der hohen Reaktivität des Katalysators ist die Entfernung nach der Reaktion durch einen Waschschrift mit Wasser leicht möglich. Diese Tatsache und seine geringe Toxizität machen ihn zu einer äußerst vorteilhaften Alternative zu Phospholidin-Katalysatoren in industriellen Verfahren.

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeines

10.1.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Synthesen wurden im Allgemeinen in einer Argonatmosphäre (Ar 5.0) unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit durchgeführt. Das Argon wurde mittels Kieselgel und Molekularsieb (4 Å) getrocknet. Alle Glasgeräte wurden vor der Verwendung mittels Standard-Schlenktechnik drei Mal ausgeheizt. NMR-Spektren von luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden in *J. Young* NMR-Röhrchen gemessen. Spritzen zum Überführen von Flüssigkeiten und Lösungen wurden vor der Verwendung dreimal mit Argon gespült. Die Feststoffe wurden unter Argon-Gegenstrom zugegeben. Zur Entfernung der Lösungsmittel wurde Hochvakuum verwendet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte und gereinigte Produkte.

10.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Die verwendeten wasserfreien Lösungsmittel (DCM, EtOAc, CHCl_3 , *n*-Hexan, MeCN, MeOH, *n*-Pentan, THF und Toluol) wurden eingekauft und unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit gelagert. Die Entgasung wurde durch mindestens drei *freeze-pump-thaw* Zyklen erreicht. Die wasserfreien und entgasten Lösungsmittel wurden unter Argon über Molekularsieb (3 Å) gelagert. Alle anderen Lösungsmittel und Chemikalien wurden von der Chemikalienausgabe der Chemischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München oder von Handelsunternehmen (Sigma-Aldrich Co. LLC., Strem Chemicals Inc. und TCI Europe N.V.) bezogen und gemäß den jeweiligen Anweisungen gelagert. Isolierte Verbindungen wurden, falls erforderlich, bei -20 °C und unter Argon gelagert.

10.1.3 Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

^1H -NMR- und ^{13}C -NMR und ^{31}P -NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur mit einem *Varian NMR-System* (400 MHz, 600 MHz) und *Bruker Avance III HD* (400 MHz, 800 MHz) bei 400, 600 oder 800 MHz für Protonenkerne, 101, 151 oder 201 MHz für Kohlenstoffkerne, 376 MHz für Fluorkerne und 162 MHz für Phosphorkerne aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ werden in ppm angegeben und beziehen sich auf die Verschiebung der zur internen Kalibrierung verwendeten deuterierten Lösungsmittel.^[168] Die folgenden Abkürzungen wurden für die Multiplizität verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz [Hz] angegeben. Die für die Datenverarbeitung verwendete Software war MNova Version 11.0.4. Die Zuordnung aller Signale erfolgte durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie (^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC).

10.1.4 Massenspektrometrie (MS)

ESI/EI-Spektren wurden mit einem *Thermo Finnigan LTQ FT Ultra Fourier-Transform Ionen-Zyklotron-Resonanz* oder mit einem *Finnigan MAT 95* Massenspektrometer aufgenommen. Bei ausgeprägten Isotopenmustern ist der intensivste Peak angegeben. Bei ESI/EI-Analysen wird der häufigste Peak oder der Peak, der sich auf das Molekülion bezieht, im Vergleich zum exakt berechneten m/z -Wert angegeben. Um die Ergebnisse übersichtlich darzustellen, werden die Molekülionen mit M abgekürzt. Massenspektrometrische Messungen für die Detektion von Intermediaten wurden mit einem *Thermo Scientific Q Exactive Plus* Massenspektrometer durchgeführt. Als Ionisierungstechnik wurde die Elektrospray-Ionisierung (ESI) oder die chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI) verwendet. Eine Spritzenpumpe wurde verwendet, um die Proben kontinuierlich in die Ionenquelle zu injizieren. Als Scan-Typ wurde Full MS in einem Scan-Bereich von 50 bis 750 m/z mit einer Auflösung von 140000 verwendet, wobei eine automatische Verstärkungskontrolle mit einem Zielwert t von 1×10^6 eingestellt wurde. Für die Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) wurden Scans zwischen 50 und 750 m/z bei einem NCE-Level von 50 und einer Lock-Masse von 5 ppm gesammelt. Für die Datenverarbeitung wurde der Qual Browser der Thermo Scientific Xcalibur 4.1 Software Suite (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) verwendet.

10.1.5 Elementaranalyse (EA)

Für die Elementaranalysen (C, H, N) wurde *Elementar vario EL* verwendet.

10.1.6 FT-Infrarotspektroskopie (IR)

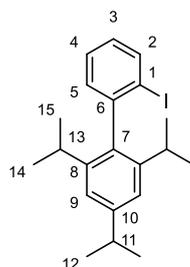
Die Infrarotspektren wurden mit einem *Thermo Scientific Nicolet 700 ATR-FT-IR*-Spektrometer unter Verwendung der gereinigten Produkte ohne weitere Modifikation gemessen. Um Umwelteinflüsse zu minimieren, wurde die Hintergrundtransmission vor der Probenmessung gemessen. Die Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ sind in cm^{-1} angegeben.

Die *in situ* IR-Messungen wurden an einem *Mettler-Toledo ReactIR 15* mit DiComp Sensor (DST Serie 6.3 mm AgX Einkristallfaser, 1.5 m Faserlänge, 216 mm Probenkopflänge) mit einem Hochdruckadapter (1/2" NPT) sowie der Mettler-Toledo Software iC IR 7.1 durchgeführt. Die IR Spektren wurden in Intervallen von 1 min mit einer Auflösung von 4 cm^{-1} im Bereich von $3000 - 650 \text{ cm}^{-1}$ mit einer Scanzahl von 256 aufgezeichnet. Der zeitliche Verlauf der IR-Schwingung von *tert*-Butylisocyanat und Carbodiimid wurde dabei isoliert betrachtet.

10.2 Experimentelle Daten zu Teil I

10.2.1 Synthesen

2'-Iodo-2,4,6-triisopropyl-1,1'-biphenyl (**1**) [169]



Magnesiumspäne (2.40 g, 28.5 mmol, 2.40 Äq.), 2-Brom-1,3,5-triisopropylbenzen (150 μ L, 0.59 mmol, 0.05 Äq.) und DIBAL-H (1.0 M in *n*-Hexan, 237 μ L, 0.24 mmol, 0.02 Äq.) wurden in THF (15 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 20 Minuten gerührt. 2-Bromo-1,3,5-triisopropylbenzen (3.45 mL, 13.7 mmol, 1.15 Äq.) in THF (5 mL) wurden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 1 h unter Rückfluss gerührt. 1-Bromo-2-chlorbenzen (1.52 mL, 13.1 mmol, 1.10 Äq.) wurde über 40 min zugetropft und die Lösung anschließend für 1 h unter Rückfluss gerührt. Eine Lösung von Iod (3.31 g, 13.1 mmol, 1.10 Äq.) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Die resultierende orange Lösung wurde mit MeOH (20 mL) gequenched und abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (300 mL) gelöst und mit einer wässrigen, gesättigten Lösung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×10 mL) und mit gesättigter Kochsalzlösung (2×10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde aus MeOH umkristallisiert. Das Produkt **1** (3.18 g, 7.83 mmol, 66 %) wurde als farblose Kristalle isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.95 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, H^2), 7.38 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H^4), 7.20 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H, H^5), 7.06 – 7.01 (m, 3H, $\text{H}^{3,9}$), 2.96 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H^{11}), 2.39 (sept, $J = 6.9$ Hz, 2H, H^{13}), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H^{12}), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H^{14}), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H^{15}).

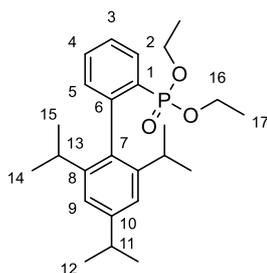
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.7 (s, 1C, C^{10}), 146.0 (s, 1C, C^6), 145.9 (s, 2C, C^8), 139.3 (s, 1C, C^7), 139.0 (s, 1C, C^2), 130.7 (s, 1C, C^5), 128.4 (s, 1C, C^3), 127.9

(s, 1C, C⁴), 120.9 (s, 2C, C⁹), 102.6 (s, 1C, C¹), 34.3 (s, 1C, C¹¹), 30.8 (s, 2C, C¹³), 25.0 (s, 2C, C¹⁴), 24.2 (s, 2C, C¹⁵), 23.6 (s, 2C, C¹²).

HR-MS (EI, CHCl₃): [M]: C₂₁H₂₇I *m/z*: berechnet 406.1157, gefunden 406.1151.

EA: C₂₁H₂₇I [%]: berechnet C 62.07; H 6.70, gefunden C 62.29; H 6.53.

Diethyl (2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphonat (**2**) ^[169]



Zu einer Lösung von 2-Iod-2',4',6'-triisopropyl-biphenyl **1** (438 mg, 1.08 mmol, 1.00 Äq.) in THF (25 mL) wurde *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 0.47 mL, 1.19 mmol, 1.10 Äq.) über 20 min bei -78 °C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei -78 °C gerührt. Diethylchlorphosphat (0.19 mL, 1.29 mmol, 1.20 Äq.) wurde tropfenweise über 20 min hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 30 min bei -78 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Eine wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (5 mL) wurde hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Silica Gel; Pentan/EtOAc 1:1 bis 2:3) aufgereinigt. Diethyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphonat **2** (335 mg, 0.80 mmol, 75 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.02 (ddd, *J* = 14.3, 7.8, 1.5 Hz, 1H, H²), 7.51 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H⁴), 7.43 (tdd, *J* = 7.6, 3.6, 1.3 Hz, 1H, H³), 7.19 (ddd, *J* = 7.2, 5.4, 1.3 Hz, 1H, H⁵), 7.02 (s, 2H, H⁹), 3.85 (ddq, *J* = 10.3, 8.7, 7.0 Hz, 2H, H¹⁶), 3.63 (ddq, *J* = 10.3, 8.9, 7.1 Hz, 2H, H¹⁶), 2.92 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H, H¹¹), 2.41 (sept, *J* = 6.8 Hz, 2H, H¹³), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, H¹²), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H¹⁴), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H¹⁷), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H¹⁵).

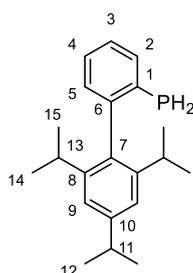
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.2 (s, 1C, C^{10}), 146.7 (s, 2C, C^8), 143.9 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C, C^6), 136.1 (d, $J = 3.6$ Hz, 1C, C^7), 133.2 (d, $J = 10.1$ Hz, 1C, C^2), 132.1 (d, $J = 15.1$ Hz, 1C, C^5), 131.4 (d, $J = 3.1$ Hz, 1C, C^4), 128.8 (d, $J = 191.5$ Hz, 1C, C^1), 126.8 (d, $J = 14.9$ Hz, 1C, C^3), 120.4 (s, 2C, C^9), 61.7 (d, $J = 6.5$ Hz, 2C, C^{16}), 34.5 (s, 1C, C^{14}), 30.8 (s, 2C, C^{14}), 25.6 (s, 2C, C^{15}), 24.3 (s, 2C, C^{12}), 22.7 (s, 2C, C^{15}), 16.3 (d, $J = 5.5$ Hz, 2C, C^{17}).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.27 (m, 1P).

HR-MS (ESI⁺, CHCl_3): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{P}^+$ m/z : berechnet 417.2553, gefunden 417.2554.

EA: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{P}$ [%]: berechnet C 72.09; H 8.95, gefunden C 72.31; H 9.14.

(2',4',6'-Triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphan 3 ^[75]



LiAlH_4 (1.0 M in Hexan, 2.41 mL, 2.41 mmol, 3.00 Äq.) wurde auf 0 °C gekühlt und TMSCl (0.31 mL, 2.41 mmol, 3.00 Äq.) über 10 min zugetropft. Nach Rühren für 30 min bei Raumtemperatur, wurde eine Lösung von Diethyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphonat **2** (335 mg, 0.80 mmol, 1.00 Äq.) in THF (5 mL) bei 0 °C hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. EtOAc (10 mL) und 1 M HCl-Lösung (10 mL) wurden bei 0 °C langsam hinzugegeben und die Mischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt **3** (239 mg, 0.76 mmol, 95 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.62 – 7.58 (m, 1H, H^2), 7.32 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H^4), 7.28 – 7.24 (m, 1H, H^3), 7.13 (ddd, $J = 7.5, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, H^5), 7.06 (s, 2H, H^9),

3.74 (s, 1H, H^{PH}), 3.40 (s, 1H, H^{PH}), 2.95 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, H¹¹), 2.41 (sept, $J = 6.9$ Hz, 2H, H¹³), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H¹²), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H¹⁴), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, H¹⁵).

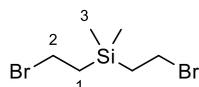
¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 148.6 (s, 1C, C¹⁰), 146.2 (s, 2C, C⁸), 144.9 (d, $J = 13.5$ Hz, 1C, C⁶), 136.3 (d, $J = 3.4$ Hz, 1C, C⁷), 134.5 (d, $J = 12.0$ Hz, 1C, C²), 130.8 (d, $J = 7.0$ Hz, 1C, C¹), 130.5 (d, $J = 2.3$ Hz, 1C, C⁵), 128.0 (s, 1C, C⁴), 126.9 (d, $J = 4.1$ Hz, 1C, C³), 121.0 (s, 2C, C⁹), 34.4 (s, 1C, C¹¹), 30.6 (s, 2C, C¹³), 25.3 (s, 2C, C¹⁴), 24.2 (s, 2C, C¹²), 23.6 (d, $J = 1.7$ Hz, 2C, C¹⁵).

³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -127.25 (s, 1P).

HR-MS (ESI⁺, CHCl₃): [M+O]⁺: C₂₁H₃₀OP⁺ m/z : berechnet 329.2029, gefunden 329.2032.

EA: C₂₁H₂₉P [%]: berechnet C 80.73; H 9.36, gefunden C 80.37; H 9.72.

Bis(2-bromoethyl)dimethylsilan (4) ^[84]



HBr Gas, welches durch Zugabe von Br₂ (3.65 mL, 71.3 mmol, 4.00 Äq.) zu Tetrahydronaphthalin (11.4 mL, 98.0 mmol, 5.50 Äq.) generiert wurde, wurde durch eine Lösung von Dimethyldivynylsilan (2.74 mL, 17.8 mmol, 1.00 Äq.) und Dibenzoylperoxid (43.2 mg, 178 μ mol, 0.01 Äq.) in *n*-Heptan (25 mL) geleitet. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (50 mL) wurde hinzugegeben, die organische Phase wurde mit 2 M NaOH-Lösung (2 \times 25 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (25 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Das Produkt **4** (4.89 g, 17.9 mmol, quant.) wurde als farbloses Flüssigkeit erhalten.

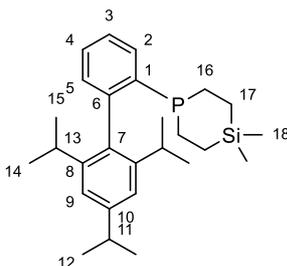
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.57 – 3.51 (m, 4H, H²), 1.45 – 1.38 (m, 4H, H¹), 0.10 (s, 6H, H³).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.5 (s, 2C, C²), 22.1 (s, 2C, C¹), -3.5 (s, 2C, C³).

HR-MS (ESI⁺, CHCl₃): [M-C₄H₈Br]⁺: C₂H₆BrSi⁺ *m/z*: berechnet 136.9417, gefunden 136.9417.

EA: C₆H₁₄Br₂Si [%]: berechnet C 26.29; H 5.15, gefunden C 26.55; H 5.29.

4,4-Dimethyl-1-(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1,4-phosphasilinan
(SabPhos) [85]



Zu einer Lösung von (2',4',6'-Triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphan **3** (200 mg, 640 μmol, 1.00 Äq.) in THF (6 mL) wurde *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 521 μL, 1.28 mmol, 2.00 Äq.) langsam bei -78 °C hinzugefügt. Die Lösung wurde für 10 min bei -78 °C und dann für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Bis(2-bromethyl)dimethylsilan **4** (174 mg, 640 μmol, 1.00 Äq.) wurde bei -78 °C hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine wässrige, gesättigte NH₄Cl-Lösung (6 mL) wurde hinzugefügt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt (259 mg, 0.61 mmol, 95 %) wurden als farbloses Gel erhalten.

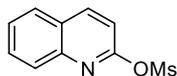
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53 – 7.40 (m, 1H, H^{2/3/4/5}), 7.36 – 7.22 (m, 2H, H^{2/3/4/5}), 7.10 – 7.00 (m, 3H, H^{2/3/4/5/9}), 2.97 – 2.86 (m, 1H, H¹¹), 2.55 – 2.35 (m, 2H, H¹³), 1.65 – 1.30 (m, 4H, H¹⁶), 1.28 (dd, *J* = 7.0, 2.7 Hz, 6H, H¹²), 1.20 – 1.10 (m, 6H, H¹⁴), 1.02 – 0.94 (m, 6H, H¹⁵), 0.93 – 0.40 (m, 4H, H¹⁷), 0.13 – -0.10 (m, 6H, H¹⁸).

¹³C {¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 148.3 (s, 1C, C¹⁰), 146.9 (s, 2C, C⁸), 143.9 (d, *J* = 12.6 Hz, 1C, C⁶), 137.1 (d, *J* = 13.9 Hz, 1C, C⁷), 136.0 (d, *J* = 2.8 Hz, 1C, C²), 131.7 (d, *J* = 10.8 Hz, 1C, C¹), 130.5 (s, 1C, C⁵), 127.2 (s, 1C, C⁴), 126.9 (d, *J* = 3.4 Hz, 1C, C³), 120.8 (s, 2C, C⁹), 34.3 (s, 1C, C¹¹), 30.6 (s, 2C, C¹³), 30.6 (s, 2C, C¹⁶), 25.4 (s, 2C, C¹⁵), 24.2 (s, 2C, C¹²), 24.1 (d, 2C, C¹⁴), 22.2 (s, 2C, C¹⁷), -3.4 (s, 2C, C¹⁸).

³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -51.74 (s, 1P).

HR-MS (APCI⁺, MeCN): [M]⁺: C₂₇H₄₂PSi⁺ *m/z*: berechnet 425.2788, gefunden 425.2797.

Chinolin-2-ylmethansulfonat



Zu einer Suspension aus 2-Hydroxychinolin (300 mg, 2.07 mmol, 1.00 Äq.) und MsCl (260 mg, 2.27 mmol, 1.10 Äq.) in DCM (10 mL) wurde DMAP (25 mg, 0.2 mmol, 0.1 Äq.) und NEt₃ (293 mg, 2.89 mmol, 1.40 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in EtOAc (15 mL) aufgenommen und mit einer gesättigten Kochsalzlösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt (440 mg, 1.97 mmol, 95 %) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂): δ [ppm] = 8.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.79 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.61 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.64 (s, 3H, H^{CH₃}).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, DCM-*d*₂): δ [ppm] = 156.4 (s, 1C, C^{Ar}), 146.4 (s, 1C, C^{Ar}), 141.8 (s, 1C, C^{Ar}), 131.3 (s, 1C, C^{Ar}), 128.8 (s, 1C, C^{Ar}), 128.3 (s, 1C, C^{Ar}), 127.8 (s, 1C, C^{Ar}), 127.5 (s, 1C, C^{Ar}), 114.7 (s, 1C, C^{Ar}), 41.6 (s, 1C, C^{CH₃}).

10.2.2 Optimierungsreaktionen

Tabelle für die Optimierungsreaktionen:

Tabelle 10.1: Überblick der Integrale der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren für den internen Standard und die Kupplungsprodukte **7** und **22**. a) Mesitylen (14.7 μmol) wurde als interner Standard (IS) verwendet. b) in Benzen- d_6 . c) in DCM- d_2 .

Molekül	IS ^{a, b}	IS ^{a, c}	7 ^c	22 ^b	22 ^c
Gruppe	3 \times CH	3 \times CH	CH	CH	CH
Integral	3 H	3 H	1 H	1 H	1 H
Breite (ppm)	6.71 – 6.738	6.770–6.800	8.295–8.235	6.5625–6.615	6.985–7.030

Allgemeine Durchführung (C-N Kupplung)

2-Chlorchinolin (150 mg, 917 μmol , 1.00 Äq.) wurde im angegebenen Lösungsmittel (6 mL) gelöst. Eine Lösung des *SabPhos*-Liganden (0.5 M in Toluol, 1 mol%, 4 mol% oder 8 mol%) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 mol%, 2 mol%, 4 mol%) wurden hinzugefügt. Anschließend wurde die angegebene Base (1.40 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf die angegebene Temperatur erhitzt und Piperidin (109 μL , 1.10 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben. Nach bestimmten Zeitabständen wurden Aliquots (0.1 mL) entnommen. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde in DCM- d_2 (0.6 mL) oder Benzen- d_6 (0.6 mL) und Mesitylen (2.00 μL , 14.7 μmol , 0.02 Äq.) als interner Standard gelöst und in ein NMR-Röhrchen überführt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ wurden die Ausbeuten bestimmt (Tabelle 10.2).

Tabelle 10.2: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die C-N-Kupplung von 2-Chlorchinolin und Piperidin. a) 2-Chlorchinolin (250 mg, 1.53 mmol, 1.00 Äq.), Piperidin (181 μ L, 1.83 mmol, 1.20 Äq.) b) Isolierte Ausbeute. c) Pd(OAc)₂ als Pd-Quelle. d) Pd(OAc)₂ + NEt₃ als Pd-Quelle. e) XPhos als Ligand. f) 2-Bromchinolin als Arylhalogenid. Die Ausbeuten wurden mittels ¹H-NMR mit Mesitylen als internem Standard bestimmt. Das Integral des aromatischen Peaks von Mesitylen wurde auf 3.00 normiert und das Integral der jeweiligen Peaks ist angegeben. LM steht für Lösungsmittel.

Eintrag	Kat./Ligand [mol%]	Base	LM	T [°C]	t	Integral	Ausbeute [%]
1 ^a	2/4	KOtBu	Toluol	90	24 h	-	49 ^b
2	2/4	KOtBu	Toluol	90	17 h	0.77	60
3	2/4	KOtBu	Toluol	90	24 h	0.83	65
4	2/4	NaOtBu	Toluol	90	20 h	1.08	85
5	2/4	NaOtBu	Toluol	90	24 h	1.08	85
6	2/4	KHMDS	Toluol	90	19 h	0.53	42
7	2/4	KHMDS	Toluol	90	24 h	0.61	48
8	2/4	NaOtBu	Toluol	rt	1 h	0.12	9
9	2/4	NaOtBu	Toluol	rt	3 h	0.24	19
10	2/4	NaOtBu	Toluol	60	1 h	0.96	75
11	2/4	NaOtBu	Toluol	60	2 h	1.12	88
12	2/4	NaOtBu	Toluol	110	1 h	0.71	56
13	2/4	NaOtBu	Toluol	110	2 h	0.74	58
14	2/4	NaOtBu	Toluol	60	15 min	0.42	33
15	2/4	NaOtBu	Toluol	60	35 min	0.63	49
16	2/4	NaOtBu	Toluol	60	65 min	0.93	73
17	2/4	NaOtBu	DME	60	15 min	0.35	27
18	2/4	NaOtBu	DME	60	35 min	0.41	32
19	2/4	NaOtBu	DME	60	60 min	0.46	36
20	2/4	NaOtBu	1,4-dioxane	60	15 min	0.06	5
21	2/4	NaOtBu	1,4-dioxane	60	37 min	0.08	6
22	4/8	NaOtBu	Toluol	60	15 min	0.53	42
23	4/8	NaOtBu	Toluol	60	35 min	0.79	62
24	4/8	NaOtBu	Toluol	60	65 min	0.89	70
25	1/1	NaOtBu	Toluol	60	15 min	0.05	4
26	1/1	NaOtBu	Toluol	60	35 min	0.1	8
27	1/1	NaOtBu	Toluol	60	65 min	0.18	14

10 Experimenteller Teil

28 ^c	2/4	NaOtBu	Toluol	60	1 h	0.22	17
29 ^d	2/4	NaOtBu	Toluol	60	1 h	0.3	24
30 ^e	2/4	NaOtBu	Toluol	60	2 h	0	0
31 ^e	2/4	NaOtBu	Toluol	60	24 h	0.07	5
32 ^f	2/4	NaOtBu	Toluol	60	2 h	0.68	53
33 ^f	2/4	NaOtBu	Toluol	60	4 h	0.96	75

Allgemeine Durchführung (C-C Kupplung)

2-Chlorchinolin (150 mg, 917 μmol , 1.00 Äq.) wurde im angegebenen Lösungsmittel (6 mL) gelöst. Eine Lösung des *SabPhos*-Liganden (0.5 M in Toluol, 4 mol%) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) wurden hinzugefügt. Anschließend wurde die angegebene Base (1.40 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf die angegebene Temperatur erhitzt und Phenylboronsäure (134 mg, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben. Nach bestimmten Zeitabständen wurden Aliquots (0.1 mL) entnommen. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde in $\text{DCM-}d_2$ (0.6 mL) und Mesitylen (2.00 μL , 14.7 μmol , 0.02 Äq.) als interner Standard gelöst und in ein NMR-Röhrchen überführt. Mittels $^1\text{H-NMR}$ wurden die Ausbeuten bestimmt (Tabelle 10.3).

Tabelle 10.3: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die C-C-Kupplung. Reaktionsverhältnisse: Phenylboronsäure (1.2 Äq.), Base (1.4 Äq.), *SabPhos* (4 mol%), Pd-Quelle (2 mol%). a) Das Verhältnis THF/ H_2O beträgt 5/1. Die Ausbeuten wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ mit Mesitylen als internem Standard bestimmt. Das Integral des aromatischen Peaks von Mesitylen wurde auf 3.00 normiert und das Integral der jeweiligen Peaks ist angegeben. LM steht für Lösungsmittel.

Eintrag	Pd-Quelle	Base	LM	T (°C)	<i>t</i>	Integral	Ausbeute (%)
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	NaOtBu	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}^a$	RT	1 h	0.18	14
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	NaOtBu	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}^a$	RT	4 h	0.45	35
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	NaOtBu	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}^a$	RT	23 h	0.86	67
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	NaOtBu	THF	RT	1 h	0.03	2
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	NaOtBu	THF	RT	4 h	0.07	5
6	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	NaOtBu	THF	RT	23 h	0.9	71
7	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	K_3PO_4	THF	RT	1 h	0.03	2
8	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	K_3PO_4	THF	RT	4 h	0.04	3
9	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	K_3PO_4	THF	RT	3 d	0.37	29
10	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	KOtBu	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}^a$	RT	1 h	0.13	10
11	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	KOtBu	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}^a$	RT	4 h	0.37	29
12	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	KOtBu	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}^a$	RT	23 h	0.94	74
13	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$\text{CsOH} \times \text{H}_2\text{O}$	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}^a$	RT	1 h	0.33	26
14	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$\text{CsOH} \times \text{H}_2\text{O}$	$\text{THF}/\text{H}_2\text{O}^a$	RT	3 h	0.65	51

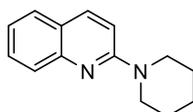
15	Pd ₂ (dba) ₃	CsOH × H ₂ O	THF/H ₂ O ^a	RT	4 h	0.69	54
16	Pd ₂ (dba) ₃	CsOH × H ₂ O	THF/H ₂ O ^a	RT	23 h	0.92	72
17	Pd(OAc) ₂	CsOH × H ₂ O	THF/H ₂ O ^a	RT	1 h	0.22	17
18	Pd(OAc) ₂	CsOH × H ₂ O	THF/H ₂ O ^a	RT	4 h	0.59	46
19	Pd ₂ (dba) ₃	CsOH × H ₂ O	THF/H ₂ O ^a	60	1 h	0.78	61
20	Pd ₂ (dba) ₃	CsOH × H ₂ O	THF/H ₂ O ^a	60	2 h	0.9	71
21	Pd ₂ (dba) ₃	CsOH × H ₂ O	THF/H ₂ O ^a	60	3 h	1.01	79
22	Pd ₂ (dba) ₃	CsOH × H ₂ O	THF/H ₂ O ^a	60	4 h	1.16	91

10.2.3 C-N-Kupplungsreaktionen

Allgemeine Durchführung

150 mg des Heteroarylchlorids wurde in Toluol (5 mL) gelöst. Pd₂(dba)₃ (2 mol%), NaOtBu (1.40 Äq.) und SabPhos (0.5 M in Toluol, 4 mol%) wurden hinzugefügt. Die Mischung wurde auf 60 °C erhitzt und das jeweilige sekundäre Amin (1.20 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 60 °C gerührt. Eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (10 mL) wurde hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Silica Gel; Cyclohexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt.

2-(Piperidin-1-yl)chinolin (5)



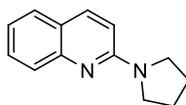
Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (93.8 mg, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (173 mg, 0.81 mmol, 89 %) wurde als gelbes Öl isoliert.

¹H NMR (400 MHz, Toluol-*ds*): δ [ppm] = 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.40 – 7.32 (m, 2H, H^{Ar}), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.54 – 3.45 (m, 4H, H^{CH2}), 1.42 – 1.33 (m, 6H, H^{CH2}).

¹³C{¹H} NMR (101 MHz, Toluol-*ds*): δ [ppm] = 157.6 (s, 1C, C^{Ar}), 149.0 (s, 1C, C^{Ar}), 137.5 (s, 1C, C^{Ar}), 137.1 (s, 1C, C^{Ar}), 129.5 (s, 1C, C^{Ar}), 127.5 (s, 1C, C^{Ar}), 127.3 (s, 1C, C^{Ar}), 123.4 (s, 1C, C^{Ar}), 122.1 (s, 1C, C^{Ar}), 109.8 (s, 1C, C^{Ar}), 46.4 (s, 2C, C^{CH2}), 26.0 (s, 1C, C^{CH2}), 25.3 (s, 2C, C^{CH2}).

HR-MS (ESI⁺, CHCl₃): [M]⁺: C₁₄H₁₇N₂⁺ *m/z*: berechnet 213.1386, gefunden 213.1387.

EA: C₁₄H₁₆N₂ [%]: berechnet N 13.20; C 79.21; H 7.60, gefunden N 14.82; C 78.28; H 9.66.

2-(Pyrrolidin-1-yl)chinolin (6)

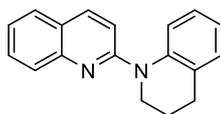
Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und Pyrrolidin (0.09 mL, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (132 mg, 0.66 mmol, 72 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.82 – 7.67 (m, 1H, H^{Ar}), 7.58 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.52 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.5$ Hz, H^{Ar}), 7.21 – 7.13 (m, 1H, H^{Ar}), 6.73 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 3.65 (m, 4H, H^{CH_2}), 2.08 – 2.01 (m, 4H, H^{CH_2}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 155.6 (s, 1C, C^{Ar}), 148.4 (s, 1C, C^{Ar}), 137.3 (s, 1C, C^{Ar}), 129.8 (s, 1C, C^{Ar}), 127.6 (s, 1C, C^{Ar}), 125.8 (s, 1C, C^{Ar}), 122.6 (s, 1C, C^{Ar}), 121.6 (s, 1C, C^{Ar}), 110.5 (s, 1C, C^{Ar}), 47.2 (s, 2C, C^{CH_2}), 25.7 (s, 2C, C^{CH_2}).

HR-MS (ESI⁺, CHCl_3): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2^+$ m/z : berechnet 199.1230, gefunden 199.1230.

EA: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ [%]: berechnet N 14.13; C 78.75; H 7.12, gefunden N 13.51; C 77.25; H 6.67.

3,4-Dihydro-2H-1,2'-bichinolin (7)

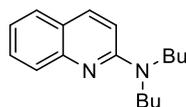
Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (138 μ L, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (221 mg, 0.85 mmol, 93 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.69 – 7.59 (m, 2H, H^{Ar}), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.40 – 7.30 (m, 2H, H^{Ar}), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.07 – 7.00 (m, 1H, H^{Ar}), 4.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H^{CH_2}), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H^{CH_2}), 2.06 (quin, J = 6.4 Hz, 2H, H^{CH_2}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.5 (s, 1C, C^{Ar}), 148.0 (s, 1C, C^{Ar}), 141.0 (s, 1C, C^{Ar}), 136.4 (s, 1C, C^{Ar}), 130.9 (s, 1C, C^{Ar}), 129.5 (s, 1C, C^{Ar}), 129.1 (s, 1C, C^{Ar}), 127.3 (s, 1C, C^{Ar}), 127.0 (s, 1C, C^{Ar}), 126.1 (s, 1C, C^{Ar}), 124.3 (s, 1C, C^{Ar}), 123.3 (s, 1C, C^{Ar}), 122.6 (s, 1C, C^{Ar}), 120.5 (s, 1C, C^{Ar}), 113.9 (s, 1C, C^{Ar}), 45.9 (s, 1C, C^{CH_2}), 27.5 (s, 1C, C^{CH_2}), 24.2 (s, 1C, C^{CH_2}).

HR-MS (ESI⁺, CHCl_3): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2^+$ m/z : berechnet 261.1386, gefunden 261.1387.

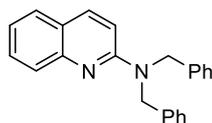
EA: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$ [%]: berechnet N 10.76; C 83.04; H 6.19, gefunden N 8.70; C 72.38; H 8.84.

***N,N*-Dibutylchinolin-2-amin (8)**

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und *N,N*-Dibutylamin (185 μ L, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (185 mg, 0.72 mmol, 79 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

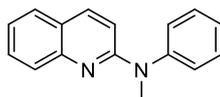
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.51 – 7.46 (m, 1H, H^{Ar}), 7.35 – 7.31 (m, 1H, H^{Ar}), 6.79 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.61 – 3.55 (m, 4H, H^{CH_2}), 1.68 – 1.59 (m, 4H, H^{CH_2}), 1.40 (sext, J = 7.3 Hz, 4H, H^{CH_2}), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 6H, H^{CH_3}).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.4 (s, 1C, C^{Ar}), 148.6 (s, 1C, C^{Ar}), 137.0 (s, 1C, C^{Ar}), 129.2 (s, 1C, C^{Ar}), 127.3 (s, 1C, C^{Ar}), 126.4 (s, 1C, C^{Ar}), 122.4 (s, 1C, C^{Ar}), 121.3 (s, 1C, C^{Ar}), 109.3 (s, 1C, C^{Ar}), 48.4 (s, 2C, C^{CH_2}), 30.3 (s, 1C, C^{CH_2}), 20.5 (s, 2C, C^{CH_2}), 14.2 (s, 2C, C^{CH_3}).

***N,N*-dibenzylchinolin-2-amin (9)**

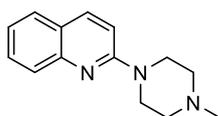
Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und *N,N*-Dibenzylamin (212 μ L, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (246 mg, 0.76 mmol, 83 %) wurde als gelber Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.58 – 7.45 (m, 2H, H^{Ar}), 7.31 – 7.26 (d, $J = 14.1$ Hz, 7H, H^{Ar}), 7.24 – 7.13 (d, $J = 20.3$ Hz, 4H, H^{Ar}), 6.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 4.90 (s, 4H, H^{CH_2}).

***N*-methyl-*N*-phenylchinolin-2-amin (10)**

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und *N*-Methylanilin (120 μ L, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (181 mg, 0.77 mmol, 84 %) wurde als gelber Feststoff isoliert.

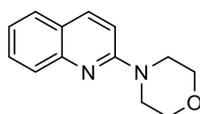
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DCM-}d_2$): δ [ppm] = 7.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H^{Ar}), 7.60 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.57 – 7.51 (m, 1H, H^{Ar}), 7.48 – 7.41 (m, 1H, H^{Ar}), 7.34 – 7.20 (m, 2H, H^{Ar}), 6.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H^{Ar}), 3.60 (s, 3H, H^{CH_3}).

2-(4-Methylpiperazin-1-yl)chinolin (11)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und 1-Methylpiperazin (122 μ L, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (140 mg, 0.62 mmol, 67 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.70 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.59 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.58 – 7.48 (m, 1H, H^{Ar}), 7.27 – 7.18 (m, 1H, H^{Ar}), 6.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H^{Ar}), 3.79 – 3.77 (m, 4H, H^{CH_2}), 2.57 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H, H^{CH_2}), 2.37 (s, 3H, H^{CH_3}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.5 (s, 1C, C^{Ar}), 148.0 (s, 1C, C^{Ar}), 137.6 (s, 1C, C^{Ar}), 129.7 (s, 1C, C^{Ar}), 127.3 (s, 1C, C^{Ar}), 126.8 (s, 1C, C^{Ar}), 123.2 (s, 1C, C^{Ar}), 122.6 (s, 1C, C^{Ar}), 109.7 (s, 1C, C^{Ar}), 55.1 (s, 2C, C^{CH_2}), 46.3 (s, 2C, C^{CH_2}), 45.2 (s, 1C, C^{CH_3}),

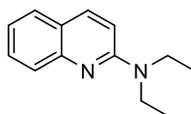
4-(Chinolin-2-yl)morpholin (12)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und Morpholin (95 μ L, 1.1 mmol, 1.2 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (187 mg, 0.87 mmol, 95 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.73 – 7.71 (m, 1H, H^{Ar}), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H^{Ar}), 6.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 3.90 – 3.83 (m, 4H, H^{CH_2}), 3.72 (m, 4H, H^{CH_2}).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.7 (s, 1C, C^{Ar}), 147.9 (s, 1C, C^{Ar}), 137.7 (s, 1C, C^{Ar}), 129.8 (s, 1C, C^{Ar}), 127.4 (s, 1C, C^{Ar}), 126.9 (s, 1C, C^{Ar}), 123.4 (s, 1C, C^{Ar}), 122.8 (s, 1C, C^{Ar}), 109.4 (s, 1C, C^{Ar}), 67.0 (s, 1C, C^{CH_2}), 1.2 (s, 1C, C^{CH_2}),

HR-MS (ESI⁺, CHCl_3): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ON}_2^+$ m/z : berechnet 215.1179, gefunden 261.1180.

***N,N*-Diethylchinolin-2-amin (13)**

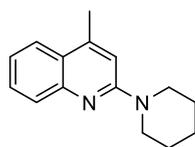
Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und Diethylamin (114 μ L, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (73.7 mg, 0.37 mmol, 40 %) wurde als leicht gelbes Öl isoliert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.74 – 7.61 (m, 1H, H^{Ar}), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.53 – 7.45 (m, 1H, H^{Ar}), 7.21 – 7.10 (m, 1H, H^{Ar}), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.79 – 3.58 (m, 4H, H^{CH_2}), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H^{CH_3}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.0 (s, 1C, C^{Ar}), 148.7 (s, 1C, C^{Ar}), 137.2 (s, 1C, C^{Ar}), 129.5 (s, 1C, C^{Ar}), 127.3 (s, 1C, C^{Ar}), 126.4 (s, 1C, C^{Ar}), 122.3 (s, 1C, C^{Ar}), 121.5 (s, 1C, C^{Ar}), 109.3 (s, 1C, C^{Ar}), 42.6 (s, 2C, C^{CH_2}), 13.4 (s, 2C, C^{CH_3}).

HR-MS (ESI⁺, CHCl_3): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2^+$ m/z : berechnet 201.1386, gefunden 201.1386.

EA: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$ [%]: berechnet N 13.99; C 77.96; H 8.05, gefunden N 13.24; C 75.81; H 8.88.

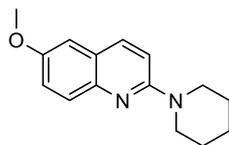
4-Methyl-2-(piperidin-1-yl)chinolin (14)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlor-4-methylchinolin (150 mg, 0.84 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (0.1 mL, 1.0 mmol, 1.2 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (188 mg, 0.83 mmol, 98 %) wurde als gelber Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.54 – 7.48 (m, 1H, H^{Ar}), 7.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H^{Ar}), 6.85 (s, 1H, H^{Ar}), 3.72 (s, 4H, H^{CH_2}), 2.58 (s, 3H, H^{CH_3}), 1.68 (s, 6H, H^{CH_2}).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.6 (s, 1C, C^{Ar}), 150.7 (s, 1C, C^{Ar}), 147.8 (s, 1C, C^{Ar}), 129.3 (s, 1C, C^{Ar}), 126.8 (s, 1C, C^{Ar}), 123.5 (s, 1C, C^{Ar}), 123.3 (s, 1C, C^{Ar}), 122.0 (s, 1C, C^{Ar}), 110.3 (s, 1C, C^{Ar}), 46.5 (s, 2C, C^{CH_2}), 26.0 (s, 2C, C^{CH_2}), 25.0 (s, 1C, C^{CH_2}), 19.4 (s, 1C, C^{CH_3}).

MS (EI, CHCl_3): [M]: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$ m/z : berechnet 226.1470, gefunden 226.1462.

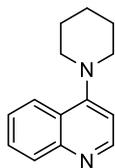
6-Methoxy-2-(piperidin-1-yl)chinolin (15)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlor-6-methoxychinolin (150 mg, 0.77 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (92 μ L, 0.9 mmol, 1.2 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (188 mg, 0.78 mmol, 100 %) wurde als weißer Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.21 (dd, $J = 9.1$, 2.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 6.94 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H^{Ar}), 3.87 (s, 3H, H^{CH_3}), 3.68 (s, 4H, H^{CH_2}), 1.68 (s, 6H, H^{CH_2}).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.0 (s, 1C, C^{Ar}), 155.1 (s, 1C, C^{Ar}), 143.7 (s, 1C, C^{Ar}), 136.5 (s, 1C, C^{Ar}), 128.1 (s, 1C, C^{Ar}), 123.2 (s, 1C, C^{Ar}), 121.1 (s, 1C, C^{Ar}), 110.6 (s, 1C, C^{Ar}), 106.2 (s, 1C, C^{Ar}), 55.6 (s, 1C, C^{CH_2}), 46.8 (s, 1C, C^{CH_3}), 25.9 (s, 1C, C^{CH_2}), 24.9 (s, 1C, C^{CH_2}).

HR-MS (ESI⁺, CHCl_3): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ON}_2^+$ m/z : berechnet 243.1492, gefunden 243.1493.

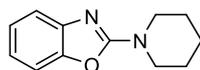
4-(Piperidin-1-yl)chinolin (16)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 4-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (110 μ L, 1.10 mmol, 1.2 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (78.6 mg, 0.37 mmol, 40 %) wurde als gelber Feststoff isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H^{Ar}), 8.03 (dd, $J = 21.8, 8.4$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.68 – 7.61 (m, 1H, H^{Ar}), 7.50 – 7.44 (m, 1H, H^{Ar}), 6.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H^{Ar}), 3.22 – 3.17 (m, 5H, H^{CH_2}), 1.89 – 1.82 (m, 4H, H^{CH_2}), 1.74 – 1.67 (m, 2H, H^{CH_2}).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 158.3 (s, 1C, C^{Ar}), 150.7 (s, 1C, C^{Ar}), 149.5 (s, 1C, C^{Ar}), 129.8 (s, 1C, C^{Ar}), 129.1 (s, 1C, C^{Ar}), 125.2 (s, 1C, C^{Ar}), 124.1 (s, 1C, C^{Ar}), 123.8 (s, 1C, C^{Ar}), 108.7 (s, 1C, C^{Ar}), 53.8 (s, 1C, C^{CH_2}), 26.2 (s, 1C, C^{CH_2}), 24.6 (s, 1C, C^{CH_2}).

HR-MS (ESI⁺, CHCl_3): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ON}_2^+$ m/z : berechnet 213.1386, gefunden 213.1388.

2-(Piperidin-1-yl)-1,3-benzoxazol (17)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlor-1,3-benzoxazol (150 mg, 0.98 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (0.12 mL, 1.17 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (170 mg, 0.84 mmol, 86 %) wurde als hellgelber Feststoff isoliert.

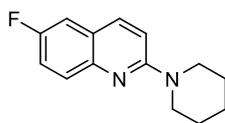
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.15 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, H^{Ar}), 7.00 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H^{Ar}), 3.67 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H, H^{CH_2}), 1.69 (d, $J = 3.7$ Hz, 6H, H^{CH_2}).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.4 (s, 1C, C^{Ar}), 148.7 (s, 1C, C^{Ar}), 143.1 (s, 1C, C^{Ar}), 124.1 (s, 1C, C^{Ar}), 120.5 (s, 1C, C^{Ar}), 116.1 (s, 1C, C^{Ar}), 108.7 (s, 1C, C^{Ar}), 46.8 (s, 2C, C^{CH_2}), 25.4 (s, 1C, C^{CH_2}), 24.2 (s, 2C, C^{CH_2}).

HR-MS (EI^+ , CHCl_3): [M]: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ m/z : berechnet 202.1106, gefunden 202.1100.

EA: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ [%]: berechnet N 13.85; C 71.26; H 6.98, gefunden N 13.38; C 70.88; H 6.98.

6-Fluoro-2-(piperidin-1-yl)chinolin (18)

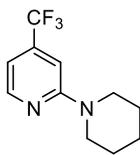


Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 6-Fluor-2-(piperidin-1-yl)chinolin (150 mg, 0.83 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (98 μ L, 1.0 mmol, 1.2 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (157 mg, 0.68 mmol, 82 %) wurde als beiger Feststoff isoliert.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.72 (s, 1H, H^{Ar}), 7.28 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.20 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.71 (s, 4H, H^{CH_2}), 1.69 (s, 6H, H^{CH_2}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4 (s, 1C, C^{Ar}), 157.0 (s, 1C, C^{Ar}), 137.0 (s, 1C, C^{Ar}), 128.2 (s, 1C, C^{Ar}), 122.8 (s, 1C, C^{Ar}), 122.7 (s, 1C, C^{Ar}), 119.1 (s, 1C, C^{Ar}), 118.9 (s, 1C, C^{Ar}), 111.0 (s, 1C, C^{Ar}), 110.7 (s, 1C, C^{Ar}), 110.5 (s, 1C, C^{Ar}), 46.7 (s, 2C, C^{CH_2}), 25.9 (s, 1C, C^{CH_2}), 24.9 (s, 2C, C^{CH_2}).

HR-MS (ESI⁺, CHCl_3): $[\text{M}]^+$: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_2^+$ m/z : berechnet 231.1292, gefunden 231.1292.

2-(Piperidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (19)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlor-4-(trifluormethyl)pyridin (150 mg, 0.83 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (98 μ L, 1.0 mmol, 1.2 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (189 mg, 0.82 mmol, 99 %) wurde als gelber Feststoff isoliert.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.79 (s, 1H, H^{Ar}), 6.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 4H, H^{CH_2}), 1.66 (d, J = 15.8 Hz, 6H, H^{CH_2}).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 149.0 (s, 1C, C^{Ar}), 124.3 (s, 1C, C^{Ar}), 122.5 (s, 1C, C^{Ar}), 107.3 (s, 1C, C^{Ar}), 46.34 (s, 2C, C^{CH_2}), 25.6 (s, 1C, C^{CH_2}), 24.7 (s, 2C, C^{CH_2}),

HR-MS (EI, CHCl_3): [M]: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$ m/z : berechnet 230.1031, gefunden 230.1024.

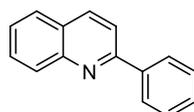
EA: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$ [%]: berechnet N 12.17; C 57.39; H 5.69, gefunden N 11.66; C 57.02; H 5.72.

10.2.4 C-C-Kupplungsreaktionen

Allgemeine Durchführung

150 mg des Heteroarylchlorids wurde in THF (5 mL) und Wasser (1 mL) gelöst. Pd₂(dba)₃ (2 mol%), CsOH × H₂O (1.40 Äq.) und *SabPhos* (0.5 M in Toluol, 4 mol%) wurden hinzugefügt. Die Mischung wurde auf 60 °C erhitzt und die jeweilige Boronsäure (1.20 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 Stunden bei 60 °C gerührt. Eine gesättigte, wässrige NH₄Cl-Lösung (10 mL) wurde hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Silica Gel; Cyclohexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt.

2-Phenylchinolin (20)



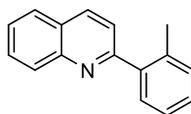
Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und Phenylboronsäure (134 mg, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (172 mg, 0.84 mmol, 91 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.22 – 8.14 (m, 3H, H^{Ar}), 7.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.80 – 7.69 (m, 1H, H^{Ar}), 7.58 – 7.50 (m, 3H, H^{Ar}), 7.54 – 7.43 (m, 1H, H^{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 157.5 (s, 1C, C^{Ar}), 148.4 (s, 1C, C^{Ar}), 139.8 (s, 1C, C^{Ar}), 136.9 (s, 1C, C^{Ar}), 129.9 (s, 1C, C^{Ar}), 129.8 (s, 1C, C^{Ar}), 129.5 (s, 1C, C^{Ar}), 129.0 (s, 1C, C^{Ar}), 127.7 (s, 1C, C^{Ar}), 127.6 (s, 1C, C^{Ar}), 127.3 (s, 1C, C^{Ar}), 126.4 (s, 1C, C^{Ar}), 119.2 (s, 1C, C^{Ar}).

HR-MS (ESI⁺, CHCl₃): [M]⁺: C₁₅H₁₁N⁺ *m/z*: berechnet 206.0964, gefunden 206.0966.

EA: C₁₅H₁₁N [%]: berechnet N 6.82; C 87.77; H 5.40, gefunden N 6.65; C 88.17; H 5.41.

2-(*o*-Tolyl)chinolin (21)

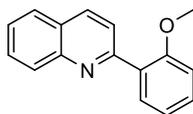
Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und *o*-Tolylboronsäure (150 mg, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (200 mg, 0.91 mmol, 100 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

¹H NMR (800 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.37 – 7.30 (m, 3H, H^{Ar}), 2.42 (s, 3H, H^{Ar}).

¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 160.4 (s, 1C, C^{Ar}), 148.0 (s, 1C, C^{Ar}), 140.8 (s, 1C, C^{Ar}), 136.3 (s, 1C, C^{Ar}), 136.2 (s, 1C, C^{Ar}), 131.0 (s, 1C, C^{Ar}), 129.9 (s, 1C, C^{Ar}), 129.7 (s, 1C, C^{Ar}), 128.7 (s, 1C, C^{Ar}), 127.7 (s, 1C, C^{Ar}), 127.2 (s, 1C, C^{Ar}), 126.9 (s, 1C, C^{Ar}), 126.6 (s, 1C, C^{Ar}), 126.2 (s, 1C, C^{Ar}), 122.5 (s, 1C, C^{Ar}), 20.5 (s, 1C, C^{CH3}).

MS (EI, CHCl₃): [M]: C₁₆H₁₃N m/z : berechnet 219.1048, gefunden 219.1016.

EA: C₁₃H₁₄N₂ [%]: berechnet N 6.39; C 87.64; H 5.98, gefunden N 6.12; C 87.81; H 6.07.

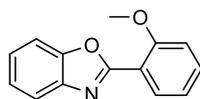
2-(2-Methoxyphenyl)chinolin (22)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und 2-Methoxyphenylboronsäure (167 mg, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (192 mg, 0.82 mmol, 89 %) wurde als beiger Feststoff isoliert.

¹H NMR (800 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.74 – 7.69 (m, 1H, H^{Ar}), 7.53 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.85 (s, 3H, H^{CH₃}).

¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 157.2 (s, 1C, C^{Ar}), 157.2 (s, 1C, C^{Ar}), 148.3 (s, 1C, C^{Ar}), 135.1 (s, 1C, C^{Ar}), 131.5 (s, 1C, C^{Ar}), 130.4 (s, 1C, C^{Ar}), 129.7 (s, 1C, C^{Ar}), 129.6 (s, 1C, C^{Ar}), 129.3 (s, 1C, C^{Ar}), 127.4 (s, 1C, C^{Ar}), 127.1 (s, 1C, C^{Ar}), 126.2 (s, 1C, C^{Ar}), 123.5 (s, 1C, C^{Ar}), 121.3 (s, 1C, C^{Ar}), 111.5 (s, 1C, C^{Ar}), 55.6 (s, 1C, C^{CH₃}).

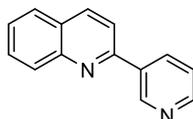
MS (EI, CHCl₃): [M]: C₁₆H₁₃NO m/z : berechnet 235.0997, gefunden 235.0991.

2-(2-Methoxyphenyl)-1,3-benzoxazol (23)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlor-1,3-benzoxazol (150 mg, 0.98 mmol, 1.00 Äq.) und 2-Methoxyphenylboronsäure (178 mg, 1.17 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (165 mg, 0.73 mmol, 75 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

¹H NMR (800 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.85 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.52 – 7.39 (m, 2H, H^{Ar}), 7.22 – 7.07 (m, 3H, H^{Ar}), 7.07 – 7.00 (m, 1H, H^{Ar}), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.92 (s, 3H, H^{CH₃}).

¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.6 (s, 1C, C^{Ar}), 144.0 (s, 1C, C^{Ar}), 143.5 (s, 1C, C^{Ar}), 137.0 (s, 1C, C^{Ar}), 133.0 (s, 1C, C^{Ar}), 131.1 (s, 1C, C^{Ar}), 125.5 (s, 1C, C^{Ar}), 124.2 (s, 1C, C^{Ar}), 122.8 (s, 1C, C^{Ar}), 121.4 (s, 1C, C^{Ar}), 119.5 (s, 1C, C^{Ar}), 112.5 (s, 1C, C^{Ar}), 110.1 (s, 1C, C^{Ar}), 55.6 (s, 1C, C^{CH₃}).

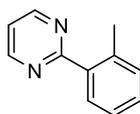
2-(Pyridin-3-yl)chinolin (24)

Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorchinolin (150 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) und Pyridin-3-ylboronsäure (135 mg, 1.10 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (152 mg, 0.74 mmol, 80 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

¹H NMR (800 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.71 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.54 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.81 – 7.72 (m, 1H, H^{Ar}), 7.61 – 7.53 (m, 1H, H^{Ar}), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H^{Ar}).

¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.7 (s, 1C, C^{Ar}), 150.2 (s, 1C, C^{Ar}), 148.8 (s, 1C, C^{Ar}), 148.5 (s, 1C, C^{Ar}), 143.5 (s, 1C, C^{Ar}), 137.4 (s, 1C, C^{Ar}), 135.4 (s, 1C, C^{Ar}), 135.3 (s, 1C, C^{Ar}), 130.2 (s, 1C, C^{Ar}), 129.9 (s, 1C, C^{Ar}), 127.7 (s, 1C, C^{Ar}), 127.0 (s, 1C, C^{Ar}), 123.9 (s, 1C, C^{Ar}), 118.7 (s, 1C, C^{Ar}).

2-(*o*-Tolyl)pyrimidin (25)



Die generelle Durchführung wurde verwendet, um 2-Chlorpyrimidin (150 mg, 1.31 mmol, 1.00 Äq.) und *o*-Tolylboronsäure (214 mg, 1.57 mmol, 1.20 Äq.) zu kuppeln. Das Produkt (206 mg, 1.21 mmol, 92 %) wurde als gelbes Öl isoliert.

¹H NMR (800 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.79 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.37 – 7.26 (m, 3H, H^{Ar}), 7.26 – 7.22 (m, 1H, H^{Ar}), 2.54 (s, 3H, H^{CH₃}).

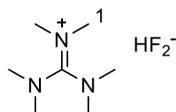
¹³C NMR (201 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.7 (s, 1C, C^{Ar}), 157.0 (s, 1C, C^{Ar}), 137.9 (s, 1C, C^{Ar}), 137.4 (s, 1C, C^{Ar}), 131.5 (s, 1C, C^{Ar}), 130.6 (s, 1C, C^{Ar}), 129.8 (s, 1C, C^{Ar}), 126.1 (s, 1C, C^{Ar}), 118.7 (s, 1C, C^{Ar}), 21.1 (s, 1C, C^{CH₃}).

10.3 Experimentelle Daten zu Teil II

10.3.1 Synthesen

N-(Bis(dimethylamino)methylen)-*N*-methylnmethanaminiumhydrogendifluorid (26)

[150]

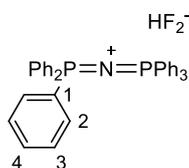


AgHF₂ (150 mg, 0.83 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeCN (5 mL) gelöst und *N*-(Bis(dimethylamino)methylen)-*N*-methylnmethanaminiumchlorid (123 mg, 0.83 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats *in vacuo* entfernt. Das Produkt **28** (128 mg, 0.70 mmol, 84 %) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 2.87 (s, 18H, H¹).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = - 152.4 (br, 1F), - 127.2 (br, 1F).

1,1,1-Triphenyl-*N*-(triphenylphosphoranyliden)phosphoraniminiumhydrogendifluorid (27) ^[150]

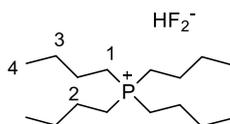


AgHF₂ (38.4 mg, 0.26 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeCN (5 mL) gelöst und 1,1,1-Triphenyl-*N*-(triphenylphosphoranyliden)phosphoraniminiumchlorid (150 mg, 0.26 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats *in vacuo* entfernt. Das Produkt **29** (143 mg, 0.25 mmol, 95 %) konnte als gelbes Gel isoliert werden.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.71 – 7.62 (m, 6H, H³), 7.62 – 7.53 (m, 12H, H²), 7.52 – 7.44 (m, 12H, H¹).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 144.5 (s, 6C, C¹), 134.6 (s, 12C, C⁴), 133.6 – 132.8 (m, 6C, C²), 130.8 – 130.0 (m, 6C, C²), 128.8 (d, *J* = 1.8 Hz, 6C, C³), 127.7 (d, *J* = 1.9 Hz, 6C, C³).

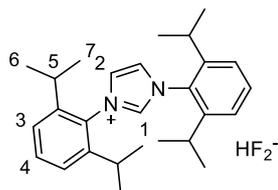
Tetrabutylphosphoniumhydrogendifluorid (28) ^[150]



AgHF₂ (150 mg, 0.51 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeCN (5 mL) gelöst und Tetrabutylphosphoniumchlorid (74.7 mg, 0.51 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats *in vacuo* entfernt. Das Produkt **30** (137 mg, 0.46 mmol, 90 %) konnte als weißer Feststoff isoliert werden.

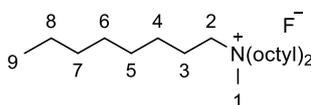
¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 2.12 – 2.00 (m, 8H, H¹), 1.58 – 1.38 (m, 16H, H^{2,3}), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 12H, H⁴).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = - 190.2 (br, 1F), -169.5 (br, 1F).

1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-iumhydrogendifluorid (29) ^[151]

1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-yliden (200 mg, 0.51 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (20 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und Triethylamin-trihydrofluorid (126 μL , 0.77 mmol, 1.50 Äq.) in THF (5 mL) zugetropft. Die Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde aus Chloroform umkristallisiert. Das Produkt **31** (67.2 mg, 0.35 mmol, 82 %) konnte als farblose Kristalle erhalten werden

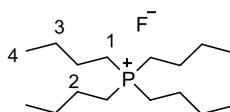
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 8.98 – 8.93 (m, 1H, H^1), 7.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, H^2), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H^4), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, H^3), 2.41 (sept, $J = 6.7$ Hz, H^5), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H, H^6), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, H^7).

Methyltrioctylammoniumfluorid (30) ^[152]

Aliquat 336 (1.0 g, 2.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (4 mL) gelöst und KF (237 mg, 4.08 mmol, 2.60 Äq.) hinzugefügt. Die Suspension wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und zum Filtrat erneute KF (237 mg, 4.08 mmol, 2.60 Äq.) hinzugefügt. Die Suspension wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Der erneut ausgefallene Feststoff wurde mittels Spritzenfiltration abfiltriert und das Produkt **32** (151 mg, 0.39 mmol, 16 %) als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 3.38 (s, 3H, H^1), 3.25 – 3.16 (m, 6H, H^2), 1.54 – 1.42 (m, 6H, H^3), 1.40 – 1.27 (m, 30H, $\text{H}^{4,5,6,7,8}$), 1.01 – 0.91 (m, 9H, H^9).

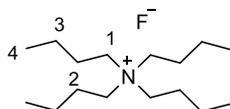
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = - 122.3 (s, 1F, F^-).

Tetrabutylphosphoniumfluorid (31) ^[152]

Zu KF (256 mg, 4.41 mmol, 2.60 Äq.) in wasserfreiem MeOH (15 mL) wurde eine Lösung von Tetrabutylammoniumchlorid (500 mg, 1.70 mmol, 1.00 Äq.) in Isopropanol (10 mL) gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* auf die Hälfte reduziert und entstandener Feststoff erneut abfiltriert. Das restliche Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt **33** (370 mg, 1.33 mmol, 78 %) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 2.17 – 2.23 (m, 8H, H¹), 1.49 - 1.61 (m, 16H, H^{2,3}), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 12H, H⁴).

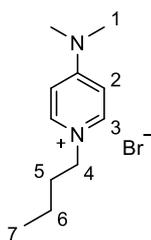
¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = - 152.53 (s, 1F, F⁻)

Tetrabutylammoniumfluorid (32) ^[152]

Tetrabutylammoniumchlorid (1.50 g, 5.40 mmol, 1.00 Äq.) wurde in wasserfreiem MeOH (15 mL) gelöst und KF (815 mg, 14.0 mmol, 2.60 Äq.) hinzugefügt. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und erneute KF (815 mg, 14.0 mmol, 2.60 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt **34** (1.16 g, 4.44 mmol, 82 %) als hygroskopischer weißer Feststoff erhalten.

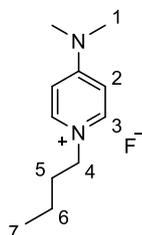
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 3.22 – 3.26 (m, 8H, H¹), 1.62 – 1.70 (m, 8H, H²), 1.42 (sext, J = 7.4 Hz, 8H, H³), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 12H, H⁴).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = -152.28 (s, 1F, F⁻)

1-Butyl-4-(dimethylamino)pyridin-1-iumbromid (33) ^[153]

DMAP (500 mg, 4.09 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Toluol (5 mL) gelöst und 1-Brombutan (0.44 mL, 4.09 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 2 h bei 120 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Silica Gel, EtOAc/MeOH 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **35** (649 mg, 2.51 mmol, 61 %) wurden als gelbes Öl erhalten.

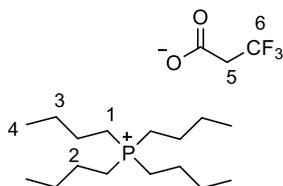
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ [ppm] = 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H³), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H²), 4.14 (t, J = 2.4 Hz, 2H, H¹), 3.21 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H⁴), 1.22 – 1.34 (m, 4H, H^{5,6}), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H⁷).

1-Butyl-4-(dimethylamino)pyridin-1-iumfluorid (34) ^[153]

Verbindung **35** (300 mg, 1.16 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Wasser (5 mL) gelöst und AgF (147 mg, 1.16 mmol, 1.00 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wurde für 5 min bei Raumtemperatur gerührt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde am Lyophilisator entfernt. Produkt **36** (185 mg, 0.94 mmol, 81 %) wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H³), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H²), 4.83 (d, J = 2.1 Hz, 6H, H¹), 4.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H⁴), 1.82 (quin, J = 7.5 Hz, 2H, H⁵), 1.34 (sext, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H, H⁶), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H⁷).

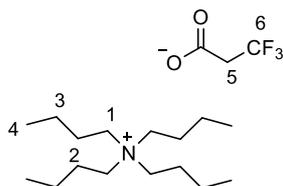
¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = - 152.5 (s, 1F, F⁻).

Tetrabutylphosphonium-3,3,3-trifluorpropionat (35) ^[154]

3,3,3-Trifluoropropionsäure (0.34 mL, 3.87 mmol, 1.00 Äq.) wurde in wasserfreiem MeOH (1 mL) gelöst und eine Lösung von Natriummethanolat (30 wt%, 0.74 mL, 3.87 mmol, 1.00 Äq.) in Methanol tropfenweise hinzugefügt. Die Lösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von Tetrabutylphosphoniumchlorid (1.63 g, 3.87 mmol, 1.00 Äq.) in Isopropanol (5 mL) wurde hinzugegossen und die Suspension für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde *in vacuo* entfernt und das Produkt **37** (1.5 g, 3.9 mmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

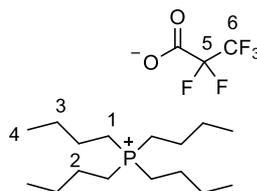
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 3.09 – 2.99 (m, 2H, H⁵), 2.27 – 2.12 (m, 8H, H¹), 1.47 - 1.61 (m, 16H, H^{2,3}), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H, H⁴).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = -65.03 – -65.17 (m, 3F, F⁶).

Tetrabutylammonium-3,3,3-trifluorpropionat (36) ^[154]

Tetrabutylammoniumchlorid (500 mg, 1.80 mmol, 1.00 Äq.) wurde in wasserfreiem MeOH (5 mL) gelöst und eine Lösung von Natriummethanolat (30 wt%, 0.32 mL, 1.80 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. 3,3,3-Trifluorpropionsäure (0.15 mL, 1.80 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben und die Suspension für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats *in vacuo* entfernt. Das Produkt **38** (0.63 g, 1.80 mmol, quant.) konnte als farbloses Öl isoliert werden.

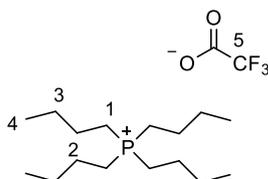
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 3.22 – 3.26 (m, 8H, H¹), 3.08 (q, J = 11.2 Hz, 2H, H⁵), 1.62 – 1.70 (m, 8H, H²), 1.42 (sext, J = 7.4 Hz, 8H, H³), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 12H, H⁴).

Tetrabutylphosphonium-2,2,3,3,3-pentafluorpropionat (37) [154]

Natrium-2,2,3,3,3-pentafluorpropionat (0.63 g, 3.39 mmol, 1.00 Äq.) wurde in wasserfreiem MeOH (3 mL) gelöst und eine Lösung von Tetrabutylphosphoniumchlorid (1.00 g, 3.39 mmol, 1.00 Äq.) in Isopropanol (5 mL) hinzugegeben. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats *in vacuo* entfernt. Das Produkt **39** (1.03 g, 2.44 mmol, 72 %) konnte als farbloses Öl isoliert werden.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 2.16 – 2.24 (m, 8H, H^1), 1.47 - 1.60 (m, 16H, $\text{H}^{2,3}$), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H, H^4).

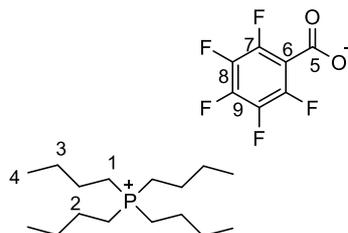
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = -84.45 – -84.52 (m, 3F, F^6), -121.44 - -121.52 (m, 2F, F^5).

Tetrabutylphosphonium-3,3,3-trifluorethanolat (38) [154]

Natrium-3,3,3-trifluorethanolat (0.692 g, 5.09 mmol, 1.00 Äq.) wurde in wasserfreiem MeOH (3 mL) gelöst und eine Lösung von Tetrabutylphosphoniumchlorid (1.50 g, 5.09 mmol, 1.00 Äq.) in Isopropanol (5 mL) hinzugegeben. Die Suspension wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats *in vacuo* entfernt. Das Produkt **40** (1.79 g, 4.81 mmol, 94 %) konnte als farbloses Öl isoliert werden.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 2.27 – 2.12 (m, 8H, H^1), 1.47 - 1.61 (m, 16H, $\text{H}^{2,3}$), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H, H^4).

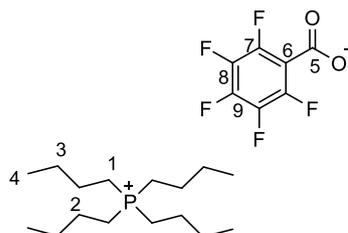
$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = - 76.94 (s, 3F, F^5)

Tetrabutylphosphonium 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoat (39) [155]

Zu einer wässrigen Lösung von Tetrabutylphosphoniumhydroxid (40 wt%, 1.26 mL, 1.81 mmol, 1.00 Äq.) wurde 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzoesäure (384 mg, 1.81 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Lyophilisator entfernt. Produkt **41** (667 mg, 1.42 mmol, 78 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 2.27 – 2.12 (m, 8H, H¹), 1.68 – 1.38 (m, 16H, H^{2,3}), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 12H, H⁴).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 226.4 (s, 1C, C⁵), 167.6 (s, 1C, C⁶), 160.2 (s, 2C, C⁷), 147.3 (s, 2C, C⁸), 129.0 (s, 1C, C⁹), (s, 1C, C 23.2 (d, J_{C-P} = 15.3 Hz, 4C, C²), 22.7 (d, J_{C-P} = 4.6 Hz, 4C, C³), 17.6 (d, J = 48.3 Hz, 4C, C¹), 12.5 (s, 4C, C⁴).

Tetrabutylammonium 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoat (40) [155]

Zu einer wässrigen Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxid (40 wt%, 1.26 mL, 1.93 mmol, 1.00 Äq.) wurde 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzoesäure (408 mg, 1.93 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Lyophilisator entfernt. Produkt **42** (788 mg, 1.74 mmol, 90 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 3.21 – 3.13 (m, 1H, H¹), 1.69 – 1.56 (m, 1H, H²), 1.33 (sext, J = 7.5 Hz, 1H, H³), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H⁴).

10.3.2 Katalysen

Allgemeine Durchführung (Verbindungen 26 – 40)

Unter einer Argonatmosphäre wurde 10 mol% des Katalysators vorgelegt und auf 60 °C erhitzt. HMI (570 mL, 3.93 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktion für 6 h bei 60 °C gerührt. Eine Probe der Katalyselösung wurde entnommen, in CDCl₃ gelöst und ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Die Umsetzung von HMI und das Verhältnis von AST/ST wurde bestimmt. Das Integral von ST wurde auf 1.00 genormt.

Tabelle 10.4: Übersicht über die Katalysen mit Katalysatoren 26 - 40 mit der HMI Umsetzung und dem AST/ST Verhältnis.

Kat	Umsetzung [%]	AST/ST Verhältnis
26	49	0.36
27	94	0
29	2	0
28	100	1.13
31	100	1.0
32	100	0.54
34	59	0
35	100	0.45
36	84	0.23
37	72	0
38	64	0
39	100	1.70
40	100	0.47

Allgemeine Durchführung mit HFIP

Der Katalysator (0.5 – 10 mol%) wurde in HFIP (10 – 100 mol%) gelöst. Die Lösung wurde auf 60 °C erhitzt und HMI (570 mL, 3.93 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Nach einer Stunde bei 60 °C wurde eine Probe entnommen, in CDCl₃ gelöst und via ¹H-NMR analysiert. Das Verhältnis von AST/ST wurde bestimmt. Das Integral von ST wurde dazu auf 1.00 genormt.

Tabelle 10.5: Übersicht über die Katalysen mit HFIP und den verschiedenen Katalysatoren.

Eintrag	Katalysator	Katalysatorladung	HFIP-Ladung	AST/ST*
1	NBu ₄ OAc	10 mol%	10 mol%	0.14
2	NBu ₄ OH in H ₂ O	10 mol%	10 mol%	0.87
3	NBu ₄ OH (lyo)	1 mol%	10 mol%	1.33
4	NBu ₄ OAc	1 mol%	100 mol%	-
5	NBu ₄ OAc	1 mol%	10 mol%	0.39
6	NBu ₄ OAc	0.5 mol%	10 mol%	0.30
7	NBu ₄ OAc	1 mol%	-	0
8	NBu ₄ OH in MeOH	1 mol%	10 mol%	1.17
9	NBu ₄ OH in H ₂ O	1 mol%	10 mol%	1.70
10	NBu ₄ OH in H ₂ O	0.5 mol%	10 mol%	0.96

Analyse der Reaktionsmischung via Orbitrap-MS

Der Katalysator (10 mol%) wurde unter Argon in einem Schlenkkolben gegeben. HMI (573 μ L, 3.93 mmol, 1.00 Äq.) wurde zugegeben und die Mischung bei 60 °C gerührt. Proben der Reaktionsmischung wurde nach 5, 150 und 300 min entnommen, in MeCN verdünnt und direkt mittels Orbitrap-MS analysiert.

Tabelle 10.6: Berechnete Massenwerte der Intermediate mit den verschiedenen Katalysatoren (NBu₄OAc, **35** - **38**) und die gefundenen Werte.

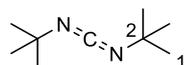
Kat.	2-1A	gefunden	2-2A	gefunden	2-3A	gefunden
OAc	186.1136	186.1123	313.2133	-	440.3130	-
38	240.0853	-	367.1850	-	494.2847	-
35	254.1010	254.1030	381.2007	381.2025	508.3004	-
36	254.1010	254.1004	381.2007	381.2021	508.3004	-
37	290.0821	-	417.1818	-	544.2815	-
Kat.	2-1B	gefunden	2-2B	gefunden	2-3B	gefunden
OAc	142.1237	142.1223	269.2235	269.2227	369.3232	396.3217
38	196.0955	196.0945	323.1952	-	450.2949	-
35	210.1111	210.1102	337.2108	337.2101	464.3106	464.3121
36	210.1111	210.1101	337.2108	337.2097	464.3106	464.3096
37	246.0923	246.0915	373.1920	-	500.2917	-
Kat.	2-4B	gefunden	2-1C	gefunden	2-2C	gefunden
OAc	523.4229	-	380.3272	380.3267	144.1030	144.1018
38	577.3946	-	416.3083	-	144.1030	144.1018
35	591.4103	591.4050	448.3145	448.3148	144.1030	144.1016
36	591.4103	591.4088	448.3145	448.3136	144.1030	144.1016
37	627.3914	-	466.3051	-	144.1030	144.1015

Tabelle 10.7: Berechnete Massenwerte der Intermediate mit den verschiedenen Katalysatoren (NBu₄OAc, **35** - **38**) und die gefundenen Werte.

Kat.	2-1D	gefunden	2-2D	gefunden	2-3D	2-4D
OAc	227.2129	227.2120	354.3126	354.3119	481.4123	- 608.5120 -
38	227.2129	227.2120	354.3126	354.3118	481.4123	- 608.5120 -
35	227.2129	227.2121	354.3126	354.3121	481.4123	- 608.5120 -
36	227.2129	227.2119	354.3126	354.3123	481.4123	- -
37	227.2129	227.2120	354.3126	354.3120	481.4123	- 608.5120 -

10.3.3 Carbodiimid

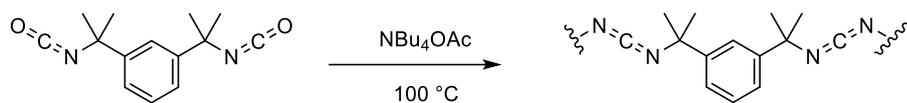
N,N-Di-*tert*-butylcarbodiimid



Tetrabutylammoniumacetat (15.2 mg, 0.05 mmol, 0.01 Äq.) wurde in einem Schlenkkolben vorgelegt und auf 100 °C erhitzt. *tert*-Butylisocyanate (0.36 mL, 5.04 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 6 h bei 100 °C gerührt. Das Produkt (564 mg, 3.66 mmol, 73 %) wurde über Vakuumdestillation (50 °C, 16 mbar) als farblose Flüssigkeit isoliert.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.18 (s, 18H, H^1).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 31.5 (s, 3C, H^1), 54.6 (s, 1C, C^1).

Reaktion von TMXDI mit Tetrabutylammoniumacetat

Tetrabutylammoniumacetat (12.3 mg, 0.04 mmol, 0.01 Äq.) wurde in einen Schlenk Kolben gegeben und auf 100 °C erhitzt. *tert*-Butylisocyanat (0.94 mL, 4.09 mmol, 1.00 Äq.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für 12 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach drei Stunden wurde dem Reaktionsgemisch ein Aliquot entnommen und mittels FT-IR-Spektroskopie analysiert (Abbildung 10.1).

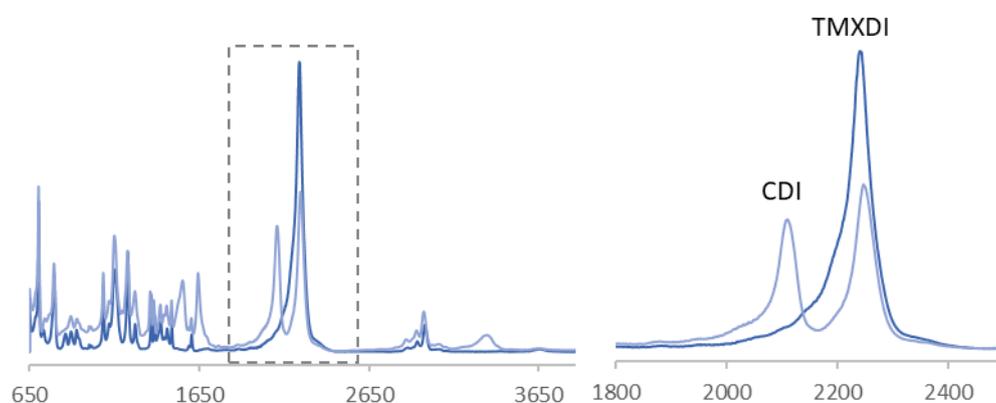
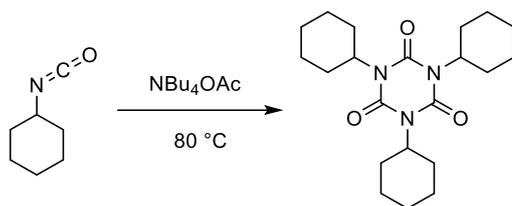


Abbildung 10.1: FT-IR-Messungen (Absorption) von TMXDI (dunkelblau) und dem Reaktionsgemisch aus TMXDI und Tetrabutylammoniumacetat nach 3 Stunden bei 100 °C (hellblau). Isocyanatgruppe von TMXDI bei 2238 cm⁻¹, Carbodiimid-Gruppe bei 2110 cm⁻¹.

Reaktion von Cyclohexylisocyanat mit Tetrabutylammoniumacetat



Tetrabutylammoniumacetat (12.3 mg, 0.04 mmol, 0.01 Äq.) wurde in einen Schlenk Kolben gegeben und auf 80 °C erhitzt. Cyclohexylisocyanat (0.94 mL, 4.09 mmol, 1.00 Äq.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch für zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Der Reaktionsmischung wurde ein Aliquot entnommen und mittels FT-IR-Spektroskopie analysiert (Abbildung 10.2).

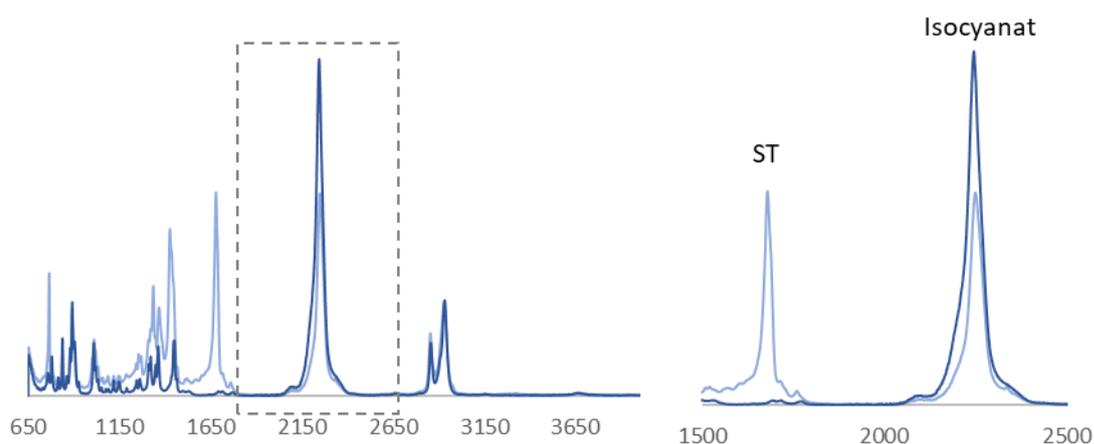


Abbildung 10.2: FT-IR-Messungen (Absorption) von Cyclohexylisocyanat (dunkelblau) und dem Reaktionsgemisch aus Cyclohexylisocyanat und Tetrabutylammoniumacetat nach 3 Stunden bei 80 °C (hellblau). Isocyanatgruppe von Cyclohexylisocyanat bei 2245 cm⁻¹, Isocyanurat (ST) bei 1681 cm⁻¹.

Analyse der Reaktionsmischung via Orbitrap-MS und MS/MS

Tetrabutylammoniumacetat (152 mg, 0.50 mmol, 0.10 Äq.) wurde unter Argon in einem Schlenkkolben gegeben. *tert*-Butylisocyanat (572 μ L, 5.04 mmol, 1.00 Äq.) wurde zugegeben und die Mischung bei 80 °C gerührt. Ein Aliquot der Reaktionsmischung wurde nach 30, 60, 120 und 240 min in MeCN verdünnt und direkt mittels Orbitrap-MS analysiert.

Tabelle 10.8: Berechnete und gefundene Massenwerte der Intermediate.

Intermediat	2A	1Z	2Z	3Z
berechnet	158.0823	114.0924	213.1609	312.2293
gefunden	158.0809	114.0908	213.1598	312.2286

Literaturverzeichnis

- [1] "The Nobel Prize of Chemistry 2010", zu finden unter: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>, **2010**.
- [2] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085.
- [3] J. Rayadurgam, S. Sana, M. Sasikumar, Q. Gu, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 384-414.
- [4] G. Bellussi, M. Bohnet, J. Bus, K. Drauz, H. Greim, K.-P. Jäckel, U. Karst, A. Kleemann, G. Kreysa, T. Laird, W. Meier, E. Ottow, M. Röper, J. Scholtz, K. Sundmacher, R. Ulber, U. Wietelmann, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, **2019**.
- [5] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387-4388.
- [6] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707-6714.
- [7] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526.
- [8] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- [9] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
- [10] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487-1489.
- [11] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a-144a.
- [12] M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679.
- [13] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555-1564.
- [14] G. A. Molander, P. E. Gormisky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7481-7485.
- [15] J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.
- [16] Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371-1375.
- [17] Q. Shen, T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586-6596.
- [18] J. P. Stambuli, R. Kuwano, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4746-4748.
- [19] C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027-3043.
- [20] P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649.
- [21] D. C. Blakemore, L. Castro, I. Churcher, D. C. Rees, A. W. Thomas, D. M. Wilson, A. Wood, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383-394.
- [22] M. Lemhadri, H. Doucet, M. Santelli, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 121-128.
- [23] G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261.
- [24] U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 8.
- [25] A. A. C. Braga, N. H. Morgon, G. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298-9307.
- [26] N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.
- [27] C. Yang, L. Zhang, C. Lu, S. Zhou, X. Li, Y. Li, Y. Yang, Y. Li, Z. Liu, J. Yang, K. N. Houk, F. Mo, X. Guo, *Nat. Nanotechnol.* **2021**, *16*, 1214-1223.

- [28] J. Lu, S. Donnecke, I. Paci, D. C. Leitch, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 3477-3488.
- [29] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 3398-3416.
- [30] J. P. Norman, N. G. Larson, S. R. Neufeldt, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 8822-8828.
- [31] V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047-1062.
- [32] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388.
- [33] N. Kazumi, K. Kenji, K. Hitoshi, I. Kiyoshi, N. Yukio, K. Shinichi, *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 913-914.
- [34] N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1282-1284.
- [35] J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.
- [36] N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101-4111.
- [37] A. A. Thomas, A. F. Zahrt, C. P. Delaney, S. E. Denmark, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4401-4416.
- [38] D. Gao, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3752-3755.
- [39] N. A. Petasis, R. Keledjian, Y.-P. Sun, K. C. Nagulapalli, E. Tjonahen, R. Yang, C. N. Serhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1382-1387.
- [40] H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2013-2030.
- [41] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.
- [42] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902.
- [43] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
- [44] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.
- [45] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.
- [46] R. Dorel, C. P. Grugel, A. M. Haydl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17118-17129.
- [47] D. Zim, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2413-2415.
- [48] D. Michalik, K. Kumar, A. Zapf, A. Tillack, M. Arlt, T. Heinrich, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2057-2061.
- [49] F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2983-2990.
- [50] M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. Sayah, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2443-2452.
- [51] Y. Zhang, G. Lavigne, V. César, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7666-7673.
- [52] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6359-6362.
- [53] J. M. Dennis, N. A. White, R. Y. Liu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4721-4725.
- [54] X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653-6655.
- [55] M. C. Harris, X. Huang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2885-2888.
- [56] B. P. Fors, N. R. Davis, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5766-5768.
- [57] Y. Guari, D. S. van Es, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3789-3790.
- [58] D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 57-68.

- [59] F.-D. Huang, C. Xu, D.-D. Lu, D.-S. Shen, T. Li, F.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9144-9155.
- [60] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.
- [61] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
- [62] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.
- [63] T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5096-5101.
- [64] B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552-13554.
- [65] J. D. Hicks, A. M. Hyde, A. M. Cuezva, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16720-16734.
- [66] T. Ikawa, T. E. Barder, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13001-13007.
- [67] B. T. Ingoglia, C. C. Wagen, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4199-4211.
- [68] A. C. Sather, H. G. Lee, V. Y. De La Rosa, Y. Yang, P. Müller, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13433-13438.
- [69] P. L. Arrechea, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12486-12493.
- [70] E. Gioria, J. del Pozo, J. M. Martínez-Ilarduya, P. Espinet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13276-13280.
- [71] E. P. K. Olsen, P. L. Arrechea, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10569-10572.
- [72] S. D. McCann, E. C. Reichert, P. L. Arrechea, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15027-15037.
- [73] T. Saget, S. J. Lemouzy, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2238-2242.
- [74] W. Tang, A. G. Capacci, X. Wei, W. Li, A. White, N. D. Patel, J. Savoie, J. J. Gao, S. Rodriguez, B. Qu, N. Haddad, B. Z. Lu, D. Krishnamurthy, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5879-5883.
- [75] S. D. Laffoon, V. S. Chan, M. G. Fickes, B. Kotecki, A. R. Ickes, J. Henle, J. G. Napolitano, T. S. Franczyk, T. B. Dunn, D. M. Barnes, A. R. Haight, R. F. Henry, S. Shekhar, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11691-11708.
- [76] A. M. Wilders, J. Henle, M. C. Haibach, R. Swiatowiec, J. Bien, R. F. Henry, S. O. Asare, A. L. Wall, S. Shekhar, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 15008-15018.
- [77] F. Guillen, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2939-2942.
- [78] M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363-372.
- [79] J. Holz, A. Monsees, H. Jiao, J. You, I. V. Komarov, C. Fischer, K. Drauz, A. Börner, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1701-1707.
- [80] I. C. Lennon, C. J. Pilkington, *Synthesis* **2003**, *2003*, 1639-1642.
- [81] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
- [82] A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897-4905.
- [83] L. Wang, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5417-5421.
- [84] B. Seetharamsingh, R. Ramesh, S. S. Dange, P. V. Khairnar, S. Singhal, D. Upadhyay, S. Veeraraghavan, S. Viswanadha, S. Vakkalanka, D. S. Reddy, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1105-1110.
- [85] S. Kräh, I. Kachel, O. Trapp, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200734.

- [86] M. Gock, S. Kräh, O. Trapp (Heraeus GmbH & Co. KG), WO2023088620A1, **2023**.
- [87] B. Seifinoferest, A. Tanbakouchian, B. Larijani, M. Mahdavi, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1319-1344.
- [88] M. J. Buskes, M.-J. Blanco, *Molecules* **2020**, *25*, 3493.
- [89] M. A. Düfert, K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12877-12885.
- [90] B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15914-15917.
- [91] A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 515-523.
- [92] E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978-13980.
- [93] C. M. So, Z. Zhou, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6402-6406.
- [94] S. Fan, J. Yang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4374-4377.
- [95] E. Delebecq, J.-P. Pascault, B. Boutevin, F. Ganachaud, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 80-118.
- [96] H. J. Laas, R. Halpaap, J. Pedain, *J. Prakt. Chem.* **1994**, *336*, 185-200.
- [97] M. Widemann, P. J. Driest, P. Orecchia, F. Naline, F. E. Golling, A. Hecking, C. Eggert, R. Pires, K. Danielmeier, F. U. Richter, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 9753-9759.
- [98] F. E. Golling, R. Pires, A. Hecking, J. Weikard, F. Richter, K. Danielmeier, D. Dijkstra, *Polym. Int.* **2019**, *68*, 848-855.
- [99] P. J. Driest, V. Lenzi, L. S. A. Marques, M. M. D. Ramos, D. J. Dijkstra, F. U. Richter, D. Stamatialis, D. W. Grijpma, *Polym. Adv. Technol.* **2017**, *28*, 1299-1304.
- [100] H. Mertes, F. Richter, *Farbe & Lack, Vol. 106*, **2000**.
- [101] M. F. Sonnenschein, *Polyurethanes: Science, Technology, Markets, and Trends*, John Wiley & Sons, **2014**.
- [102] C.-H. Yang, H.-J. Yang, T.-C. Wen, M.-S. Wu, J.-S. Chang, *Polymer* **1999**, *40*, 871-885.
- [103] G. A. Howarth, H. L. Manock, *Surf. Coat. Int.* **1997**, *80*, 324-328.
- [104] M. F. Matloubi, D. M. G., K. M. S., J. Seifollah, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 851-852.
- [105] H. A. Duong, M. J. Cross, J. Louie, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4679-4681.
- [106] M. G. Dekamin, K. Varmira, M. Farahmand, S. Sagheb-Asl, Z. Karimi, *Catal. Commun.* **2010**, *12*, 226-230.
- [107] M. Roman, B. Andrioletti, M. Lemaire, J.-M. Bernard, J. Schwartz, P. Barbeau, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1506-1510.
- [108] M. Ozaki, Y. Obora, Y. Tada, Y. Ishii, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *741-742*, 109-113.
- [109] I. Choinopoulos, S. Koinis, M. Pitsikalis, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *53*, 2141-2151.
- [110] H. R. Sharpe, A. M. Geer, H. E. L. Williams, T. J. Blundell, W. Lewis, A. J. Blake, D. L. Kays, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 937-940.
- [111] J. Helberg, Y. Oe, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14387-14391.

- [112] M. A. Bahili, E. C. Stokes, R. C. Amesbury, D. M. C. Ould, B. Christo, R. J. Horne, B. M. Kariuki, J. A. Stewart, R. L. Taylor, P. A. Williams, M. D. Jones, K. D. M. Harris, B. D. Ward, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7679-7682.
- [113] L. Wu, W. Liu, J. Ye, R. Cheng, *Catal. Commun.* **2020**, 145, 106097.
- [114] I. S. Bechara, R. L. Mascioli, *J. Cell. Plast.* **1979**, 15, 321-332.
- [115] K. Schwetlick, R. Noack, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 395-402.
- [116] V. E. Shashoua, W. Sweeny, R. F. Tietz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 866-873.
- [117] M. Siebert, R. Sure, P. Deglmann, A. C. Closs, F. Lucas, O. Trapp, *J. Org. Chem.* **2020**.
- [118] S. M. Raders, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5308-5311.
- [119] J. Tang, T. Mohan, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4931-4938.
- [120] J.-S. Tang, J. G. Verkade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 896-898.
- [121] Z. Pusztai, G. Vlád, A. Bodor, I. T. Horváth, H. J. Laas, R. Halpaap, F. U. Richter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 107-110.
- [122] F. Richter, J. Pedain, H. Mertes, C.-G. Dieris (Bayer A.-G., Germany.), **1997**.
- [123] F. Richter, R. Halpaap, J. Koecher, H.-J. Laas (Bayer AG), WO02092656A1, **2002**.
- [124] F. Richter, R. Pires, S. Reiter, J. Krause, K. Jurkschat, L. Iovkova, M. Schuermann, G. Bradtmoeller (Covestro AG), WO2011051247A1, **2012**.
- [125] F. Richter (Bayer AG), WO2015124503A1, **2015**.
- [126] F. Richter (Bayer AG), WO2015124504A1, **2015**.
- [127] F. Richter, R. Halpaap (Bayer AG), WO2015011068A1, **2015**.
- [128] F. Richter, R. Halpaap (Bayer AG), WO2015011071A1, **2015**.
- [129] F. Richter, M. Brahm (Bayer AG), WO2013079481A3, **2013**.
- [130] F. Richter, M. Brahm (Bayer AG), WO2014147231A1, **2014**.
- [131] F. Richter (Covestro AG), WO2017029266A1, **2017**.
- [132] F. Richter, C.-G. Dieris, H. Mertes (Bayer AG), DE19734048A1, **1999**.
- [133] F. Richter, E. Stelter, W. Litz, S. Groth (Bayer AG), DE19824485A1, **1999**.
- [134] F. Richter (Bayer AG), DE102004048871A, **2006**.
- [135] E. W. Merrill, *Science* **1963**, 140, 1083-1083.
- [136] A. H. M. Schotman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, 110, 319-324.
- [137] S. Kim, K. Y. Yi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1925-1928.
- [138] J. B. Fell, G. M. Coppola, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 43-47.
- [139] O. Mitsunobu, K. Kato, M. Tomari, *Tetrahedron* **1970**, 26, 5731-5736.
- [140] D. J. Lyman, *J. Macromol. Sci., Part C* **1966**, 1, 191-237.
- [141] T. W. Campbell, J. J. Monagle, V. S. Foldi, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3673-3677.
- [142] W. Neumann, P. Fischer, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 6.
- [143] R. Noack, K. Schwetlick, *Zeitschrift für Chemie* **1986**, 26, 117-127.
- [144] J. J. Monagle, T. W. Campbell, H. F. McShane, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4288-4295.
- [145] J. J. Monagle, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3851-3855.
- [146] W. B. McCormack U. S. Patent 2,663,737, **1955**.
- [147] H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 10049-10293.
- [148] A. K. F. Rahman, K. M. Nicholas, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6002-6004.

- [149] M. Decostanzi, R. Auvergne, E. Darroman, B. Boutevin, S. Caillol, *Eur. Polym. J.* **2017**, *96*, 443-451.
- [150] B. Gao, L. Zhang, Q. Zheng, F. Zhou, L. M. Klivansky, J. Lu, Y. Liu, J. Dong, P. Wu, K. B. Sharpless, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1083-1088.
- [151] B. Alič, G. Tavčar, *J. Fluorine Chem.* **2016**, *192*, 141-146.
- [152] D. Landini, H. Molinari, M. Pensa, A. Rampoldi, *Synthesis* **1988**, *1988*, 953-955.
- [153] S. A. Ghumro, S. Saleem, M. al-Rashida, N. Iqbal, R. D. Alharthy, S. Ahmed, S. T. Moin, A. Hameed, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 34197-34207.
- [154] M. Yamauchi (Asahi Chemical Co. Ltd.), EP3527602A1, **2019**.
- [155] H. Wang, Y. Liu, Z. Li, X. Zhang, S. Zhang, Y. Zhang, *Eur. Polym. J.* **2009**, *45*, 1535-1544.
- [156] O. Bayer, *Angew. Chem.* **1947**, *9*, 16.
- [157] F. Richter, M. Brahm (Bayer AG), US9458097B2, **2012**.
- [158] O. Trapp, F. Lucas, S. Kräh (BASF SE), EP4098678A1, **2022**.
- [159] N. P. W. Athey, R. Keaton, C. Boyer, T. Morley (Dow Global Technologies LLC), WO 2010/054311, **2010**.
- [160] S. Bouvet, B. Pégot, J. Marrot, E. Magnier, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 826-829.
- [161] B. Alič, J. Petrovčič, J. Jelen, G. Tavčar, J. Iskra, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5987-5993.
- [162] F. Richter, S. Groth, E. Stelter, W. Litz (Bayer AG), DE19824485A1, **1999**.
- [163] Y. Nambu, T. Endo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1932-1934.
- [164] F. Richter EP 1 645 577 A1, **2006**.
- [165] F. Lucas, S. Kräh, O. Trapp (BASF SE), WO2023138938A1, **2023**.
- [166] F. Lucas, M. Siebert, D. R. Stagno, S. Kräh, O. Trapp (BASF SE), *eingereichtes Manuscript*.
- [167] J. Disteldorf, W. Hübel, E. Wolf (Chemische Werke Hüls AG), DE2916201A1, **1979**.
- [168] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [169] B. Muriel, U. Orcel, J. Waser, *Organic Lett.* **2017**, *19*, 3548-3551.

Danksagung

Die Verfassung dieser Dissertation war eine anspruchsvolle Reise, die ohne die Unterstützung und Beiträge vieler Menschen nicht möglich gewesen wäre. An dieser Stelle möchte ich meine aufrichtige Dankbarkeit zum Ausdruck bringen:

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater *Prof. Dr. Oliver Trapp* danken für die Möglichkeit meine Arbeit unter seiner Betreuung anfertigen zu können. Darüber hinaus möchte ich mich bedanken für das Vertrauen selbständig arbeiten zu können und für den Rückhalt in den verschiedenen Kooperationsprojekten. Vielen Dank für deine positive und begeisterte Art, die meine Freude an der Chemie noch weiter steigern konnte.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei *Prof. Dr. Paul Knochel* für die Übernahme des Zweitgutachtens, sowie bei *Prof. Dr. Anja Hoffmann-Röder*, *Prof. Dr. Franz Bracher*, *Prof. Dr. Konstantin Karaghiosoff* und *Prof. Dr. Lena Daumann* für die Teilnahme an meiner Prüfungskommission.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Ludwig-Maximilians-Universität München, insbesondere den Analytik-Abteilungen, der Glasbläserei, der Feinmechanik und den Angestellten unseres Arbeitskreises, die den Forschungsbetrieb erst ermöglicht haben.

Frederic Lucas gilt mein ausgesprochener Dank für die langjährige Zusammenarbeit, den stetigen Input und die positiven und motivierenden Meetings. Darüber hinaus möchte ich mich bei *Rebecca Sure* für die erfolgreiche Zusammenarbeit bedanken.

Michael Gock möchte ich danken für eine produktive und ergebnisreiche Kooperation.

Ein großer Dank geht an meine Forschungspraktikantin *Iris* und meinen Forschungspraktikanten *Luca* für ihre Bereitschaft, sich neuen Herausforderungen zu stellen, ihre Neugierde und ihr Enthusiasmus für die synthetische und katalytische Chemie.

Ganz besonders möchte ich mich bei *Laura* und *Fabi* bedanken für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein herzlicher Dank geht auch an meine ehemaligen und aktuellen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis, die mich auf dieser Reise begleitet haben, die stets hilfsbereit waren und mit mir Ideen, Erkenntnisse und wissenschaftliche Diskussionen geteilt haben.

Darüber hinaus geht ein riesiges Dankeschön an *Gloria*. Du hattest immer ein offenes Ohr, hast mich von Anfang an auf allen Höhen und Tiefen dieser Promotion begleitet und wusstest immer wann der richtige Zeitpunkt für einen aufbauenden Piccolo war. Ebenso an *Max* für den Ausgleich durch sportliche Aktivitäten auf der Straße, in der Natur und am Pfälzer Weinglas. An *Simone* für die ein oder andere Laufeinheit und die mitreißende Bereitschaft auch neben dem Laboralltag immer Vollgas zu geben. An *Jürgen, Chris* und *Patrick* für die Offenheit und die lustigen Gespräche, die ich auch in Zukunft nicht missen möchte. An *Alex* für die interessanten und lehrreichen Unterhaltungen und die Unterstützung bei analytischen Herausforderungen. An *MJ* für die Unterstützung während meiner Masterarbeits- und Promotionszeit sowie für die Vorarbeit, die Begeisterung für das Thema und die wertvollen wissenschaftlichen Ratschläge.

Ich danke all meinen Freunden, die mich in der letzten Zeit begleitet haben und mit unvergesslichen Abenden und Erlebnissen für den nötigen Ausgleich gesorgt haben.

Mein größter Dank geht an *Fabi*. Danke für dein Verständnis, deine liebevolle Unterstützung und deine Geduld auch in stressigen Zeiten. Du warst immer für mich da, hast mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden und inspirierst mich jeden Tag mein Bestes zu geben – danke für all die wunderschönen Momente!

Zuletzt möchte ich mich zutiefst bei meiner Familie – *Mama, Steffi, Jovan* und *Alexander* – bedanken für euren uneingeschränkten Rückhalt, eure Ratschläge und die richtige Ablenkung in schwierigen Momenten. Vielen Dank!