

Synthese von Stickstoffliganden mit Phosphonatgruppen zur  
Immobilisierung von Kupferkomplexen auf  $\gamma$ -Alumina für  
kupferkatalysierte  
Atomtransfer-Radikaladditionsreaktionen (ATRA)

Von der Fakultät Chemie der Universität Stuttgart  
zur Erlangung der Würde eines  
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
genehmigte Abhandlung

Vorgelegt von  
Sarah Maier  
aus Sinsheim

Hauptberichter: Jun. Prof. Dr. Deven Estes  
Mitberichterin: Prof. Dr. Sabine Laschat

Tag der mündlichen Prüfung  
17. April 2024

Institut für Technische Chemie der Universität Stuttgart  
2024

## **Gutachter**

Hauptberichter: Jun. Prof. Dr. Deven Paul Estes

Mitberichterin: Prof. Dr. Sabine Laschat

Vorsitzender des Prüfungsausschusses: Prof. Dr. René Peters

## **Erklärung über die Eigenständigkeit der Dissertation**

### **Erklärung über die Eigenständigkeit der Dissertation**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel *Synthese von Stickstoffliganden mit Phosphonatgruppen zur Immobilisierung von Kupferkomplexen auf  $\gamma$ -Alumina für kupferkatalysierte Atomtransfer-Radikaladditionsreaktionen (ATRA)* selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe; aus fremden Quellen entnommene Passagen und Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

### **Declaration of Authorship**

I hereby certify that the dissertation entitled *Synthese von Stickstoffliganden mit Phosphonatgruppen zur Immobilisierung von Kupferkomplexen auf  $\gamma$ -Alumina für kupferkatalysierte Atomtransfer-Radikaladditionsreaktionen (ATRA)* is entirely my own work except where otherwise indicated. Passages and ideas from other sources have been clearly indicated.

Name/Name: Sarah Eleonore Maier

Unterschrift/Signed:

Datum/Date: 12.02.2024

Die experimentellen Arbeiten für die vorliegende Arbeit wurden in der Zeit von Januar 2020 bis Dezember 2023 im Arbeitskreis von Herrn Jun. Prof. Dr. Deven Estes am Institut für Technische Chemie der Fakultät Chemie der Universität Stuttgart durchgeführt.

Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

### **Zeitschriftenartikel**

S. E. Maier, T. Nagel, M. Turan, E. Kaya, M. Dyballa, W. Frey, D. P. Estes, *Organometallics*, **2024**, *43*, 233-241.

S. E. Maier, O. Bunjaku, E. Kaya, M. Dyballa, W. Frey, D.P. Estes: *Dalton Trans.* **2023**, *52*, 8442-8448.

### **Vorträge**

“Copper Catalysts with Phosphonate-substituted Nitrogen Ligands for Heterogenous ATRA Reactions”, Tag der Organischen Chemie der Universität Stuttgart, 14. Oktober 2022, Stuttgart.

### **Poster**

“1,10-Phenanthroline Ligands with  $\alpha$ -Aminophosphonate Groups in 5-Position and their Copper Complexes”, Wöhlertagung, 26. bis 28. September 2022, Marburg.

“Phosphonate-substituted Nitrogen Ligands for Efficient, Heterogenous Cu-catalyzed ATRC Reactions”, GDCh-Wissenschaftsforum, 4. bis 6. September 2023, Leipzig.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Jun. Prof. Dr. Deven Estes für die Chance, das interessante Thema in seiner Arbeitsgruppe zu bearbeiten, für die Unterstützung bei den Veröffentlichungen, für seinen wertvollen wissenschaftlichen Input während der Anfertigung meiner Dissertation sowie für die Übernahme des Erstgutachtens. Frau Professor Dr. Sabine Laschat danke ich für die Übernahme des Mitberichts sowie die Betreuung der Milestone-Präsentation. Herrn Professor Dr. René Peters danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Herrn Professor Dr. Oliver Reiser, Herrn Alexander Reichle und dem gesamten Team der Arbeitsgruppe Reiser danke ich für die Möglichkeit in ihrem Arbeitskreis photochemische Tests mit meinen Katalysatoren durchzuführen sowie für die beiden Photoreaktoren, die sie mir freundlicherweise für weitere Tests in Stuttgart überlassen haben.

Mein großer Dank gilt allen festangestellten MitarbeiterInnen des ITC, insbesondere Herrn Dr. Michael Dyballa für die Festkörper-NMR-Messungen und viele interessante Gespräche, Frau Heike Fingerle für zahlreiche ICP-Messungen, Frau Ines Lauerwald und Frau Nağme Ay für die tatkräftige Unterstützung bei Abfallentsorgung und Arbeitssicherheit, insbesondere in der schwierigen Zeit der Corona-Pandemie, sowie Herrn Andreas Stieber für die Reparatur und Anfertigung von Laborgeräten.

Außerdem danke ich den MitarbeiterInnen der Analytikabteilung des Instituts für Organische Chemie für das Messen von Massenspektren und Elementaranalyse, Herrn Dr. Wolfgang Frey für die Einkristalldiffraktionsmessungen und deren Auswertung, sowie den Mitarbeitern der Chemikalienausgaben und Glasbläsereien der Institute für Organische und Anorganische Chemie.

Bei meinen KollegInnen am ITC bedanke ich mich für den guten Zusammenhalt und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Mein besonders Dank gilt hier Hoang-Huy Nguyen für die gute Zusammenarbeit von Anfang an, Erik Wimmer für die anregenden Diskussionen zur organischen Chemie, Michael Benz für die Unterstützung bei technischen Problemen, Osman Bunjaku und Maximilian Schmidt für ihr großes Engagement für das Institut und Elif Kaya für die Festkörper-NMR-Messungen und spannenden Kooperationsprojekte.

Meinem Bachelorstudenten Mustafa Turan und meinem Forschungspraktikumsstudenten Thomas Nagel danke ich für die engagierte Mitarbeit an meinen Projekten im Rahmen ihrer Studienarbeiten.

Last but not least gilt mein Dank meiner Familie für die große Unterstützung während der Promotion und während meines gesamten Studiums.

# Inhalt

<b>Abkürzungs- und Symbolverzeichnis</b> .....	viii
<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>Summary</b> .....	3
<b>1: Einleitung</b> .....	5
<b>2: Stand des Wissens</b> .....	7
2.1: Kupfer-katalysierte ATRA- und ATRC-Reaktionen.....	7
2.1.1: Historischer Überblick.....	7
2.1.2: Mechanismus und Selektivität.....	11
2.1.3: Photochemische ATRA-Reaktionen.....	15
2.1.4: Geeignete Liganden und ihre Eigenschaften.....	18
2.1.5: Zusammenfassung zu Kapitel 2.1.....	22
2.2: Immobilisierung von molekularen Katalysatoren.....	23
2.2.1: Eigenschaften von homogenen und heterogenen Katalysatoren.....	23
2.2.2: Methoden zur Herstellung von heterogenen molekularen Katalysatoren.....	25
2.2.3: Arten von Ankergruppen.....	29
2.2.4: Synthese, Eigenschaften und Charakterisierung von Phosphonaten.....	31
2.2.5: Immobilisierung von Kupferkomplexen.....	41
2.2.6: Zusammenfassung zu Kapitel 2.2.....	44
<b>3: Problemstellung und Zielsetzung</b> .....	45
<b>4: Ergebnisse und Diskussion</b> .....	47
4.1: Synthese der Phosphonat-funktionalisierten Liganden.....	47
4.1.1: Synthese von Phenanthrolinliganden mit $\alpha$ -Aminophosphonatgruppen in 5-Position.....	47
4.1.2: Synthese von immobilisierbaren Tris(pyridylmethyl)amin-Liganden.....	58
4.1.3: Synthese von Phenanthrolinliganden mit Phosphonatsubstituenten in 2,9-Position.....	66
4.1.4: Zusammenfassung zu Kapitel 4.1.....	77
4.2: Komplexsynthese und Immobilisierung.....	78
4.2.1: Komplexsynthese und Immobilisierung mit dmpP.....	78
4.2.2: Komplexsynthese und Immobilisierung mit APphen.....	83
4.2.3: Komplexsynthese und Immobilisierung mit TPMA-MeP.....	88
4.2.3: Zusammenfassung zu Kapitel 4.2.....	92
4.3: Katalyse.....	93
4.3.1. Thermische ATRC-Reaktionen.....	93
4.3.2: Thermische ATRA-Reaktionen.....	106
4.3.3: Photochemische ATRA-Reaktionen.....	111
4.3.4: Zusammenfassung zu Kapitel 4.3.....	114

<b>5: Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	115
<b>6: Experimentalteil</b> .....	118
6.1: Allgemeine Informationen .....	118
6.2: Synthese der Liganden und Vorstufen .....	119
6.2.1: Phenanthrolinliganden mit $\alpha$ -Aminophosphonat-Gruppen in 5-Position .....	119
6.2.2: Immobilisierbare Trispyridyl(methylamin)-Liganden .....	124
6.2.3: 1,10-Phenanthrolinliganden mit Substituenten in 2,9-Position.....	126
6.3: Immobilisierung und Kompleksynthese .....	132
6.3.2: Immobilisierung der Kupferkomplexe auf $\gamma$ -Alumina.....	133
6.4: Substratsynthese .....	134
6.4.1: Synthese der halogenierten allylischen Ester .....	134
6.4.2: Synthese der tosylgeschützten, halogenierten Allylamide.....	135
6.4: Katalyse.....	137
6.4.1: ATRC-Reaktionen.....	137
6.4.2: Thermische ATRA-Reaktionen .....	139
6.4.3: Photochemische ATRA-Reaktionen .....	141
<b>Literatur</b> .....	144
<b>Spektrenanhang</b> .....	157
<b>Akademischer Werdegang</b> .....	178

## Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

### Abkürzungen

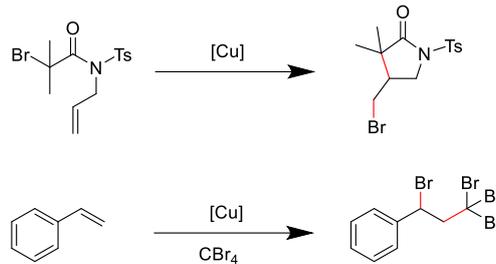
Å	Ångstrom
Abb.	Abbildung
APphen	Diethyl (((1,10-phenanthrolin-5-yl)amino)(phenyl)methyl)phosphonat
äq.	Äquivalent
ATRA	Atomtransfer-Radikaladdition
ATRC	Atomtransfer-Radikalcyclisierung
ATRP	Atomtransfer-Radikalpolymierisierung
BINAP	( <i>RS</i> )-(±)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bipy	2,2-Bipyridin
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriertes Chloroform
CD <sub>3</sub> CN	Deuteriertes Acetonitril
Cyclam	1,4,8,11-Tetraoxa-cyclotetradecan
d	Dublett (NMR)
dap	Di(anisyl)-1,10-phenanthrolin
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dublett (NMR)
DEP	Diethylphosphit
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
dmp	2,9-Dimethyl-1,10-phenanthrolin
dmpP	2,9-Di(phosphonomethyl)-1,10-phenanthrolin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
<i>E</i>	Energie
EA	Elementaranalyse
ESI-MS	Electron spray injection-mass spectrometry
Et	Ethyl
et al.	Und weitere
EtOH	Ethanol
g	Gramm
h	Stunden
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus
HOMO	Highest occupied molecular orbital

Hz	Hertz
ICP-OES	Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
m	Masse
MAS	Magic angle spinning
Me	Methyl
Me <sub>6</sub> tren	Tris[2-(dimethylamino)ethyl]amin
MeOD	Methanol
mL	Milliliter
MLCT	Metal to Ligand Charge Transfer
mmol	Millimol
m/z	Masse/Ladung
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NHC	N-heterocyclisches Carben
NMR	Nuclear magnetic resonance
Phen	1,10-Phenanthrolin
PMDETA	N,N,N',N'',N''-Pentamethyldiethylenetriamin
PMI	Pyridylmethanimin
PNP	Phosphor-Stickstoff-Phosphor
ppm	Part per million
q	Quartett (NMR)
R	Beliebiger Rest
RNA	Ribonucleinsäure
s	Singulett (NMR)
Sali	Salicylaldehyd
S <sub>E</sub> Ar	Elektrophile aromatische Substitution
SOMC	Surface Organometallic Chemistry
t	Triplett (NMR)
TEPP	Tetraethylpyrophosphat
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TON	Turnover Number
Tosyl/Ts	Toluolsulfonyl-
TPMA	Tris(pyridylmethyl)amin

TPMA-MeP	Phosphonomethyl- Tris(pyridylmethyl)amin
UV	Ultraviolett
UV/Vis	Ultraviolett/Visible
V	Volumen
Vani	Vanillin
Vgl.	Vergleiche
X	Halogenatom
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen
$\delta$	Chemische Verschiebung

## Zusammenfassung

Kupferkatalysierte Atomtransfer-Radikaladditionsreaktionen (ATRA) ermöglichen die atom-ökonomische Funktionalisierung von Alkenen durch Addition von Verbindungen mit aktivierten Kohlenstoff-Halogenbindungen. Dies erlaubt die Einführung verschiedener funktioneller Gruppen sowie die Cyclisierung von Estern und Amiden (Abb. A.1).

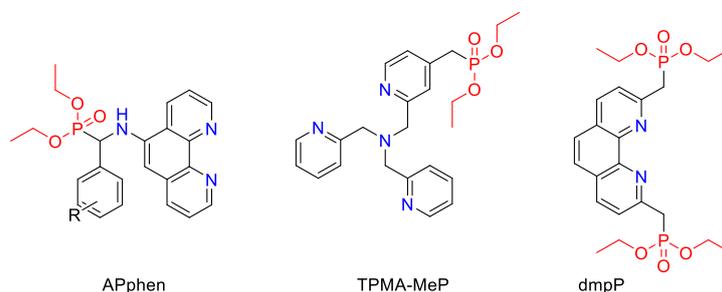


**Abb. A.1:** Beispiele für ATRA and ATRC-Reaktionen.

Trotz der vielfältigen Einsatzmöglichkeiten werden ATRA-Reaktionen vergleichsweise selten verwendet, da hohe Katalysatorbeladungen und giftige Lösungsmittel erforderlich sind, sowie die Abtrennung des Kupferkatalysators nach der Reaktion häufig schwierig ist. Die Immobilisierung des Kupferkatalysators auf geeigneten Trägermaterialien kann hier Abhilfe schaffen. In der vorliegenden Arbeit sollen Liganden für Kupferkatalysatoren hergestellt, die über Phosphonatgruppen auf  $\gamma$ -Aluminiumoxid immobilisiert werden können und eine hohe Aktivität für die Cyclisierung von tosyl-geschützten, halogenierten, allylischen Amiden sowie die Addition von organischen Halogeniden an Styrol aufweisen. Die Katalysen werden in Anwesenheit von Ascorbinsäure in einem Lösungsmittelgemisch aus den wenig toxischen und aus erneuerbaren Rohstoffen herstellbaren Lösungsmitteln Ethylacetat und Ethanol durchgeführt.

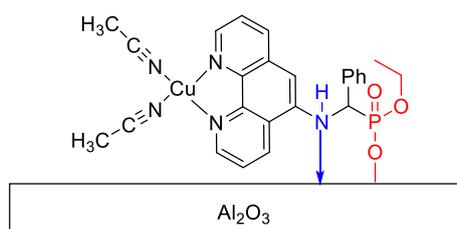
Der in immobilisierter Form aktivste und stabilste neue Katalysator enthält einen 1,10-Phenanthrolinliganden, welcher im Rückgrat eine  $\alpha$ -Aminophosphonatgruppe trägt (APphen, Abb. A.2). Dieser wird in einer Übergangmetall- und Chromatographie-freien, zweistufigen Synthese aus 5-Amino-1,10-Phenanthrolin, Benzaldehyd oder einem Derivat des Benzaldehyds sowie Diethylphosphit hergestellt. Die Gesamtausbeute über zwei Stufen beträgt bis zu 65 %. Die Liganden werden mithilfe von NMR-Spektroskopie (<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, wenn relevant) sowie hochauflösender Massenspektrometrie charakterisiert und auf Aluminiumoxid immobilisiert. Der immobilisierte Ligand wird im Anschluss mit einem Kupfersalz umgesetzt, um den einsatzbereiten Katalysator zu erhalten (Abb. A.3). Die Kupfer- und Phosphorbeladung wird mithilfe von ICP-OES bestimmt und beträgt 0,1 mmol/g für Kupfer, die Werte für Phosphor betragen bis zu 0,16 mmol/g. Die immobilisierten Liganden werden zudem mithilfe von <sup>31</sup>P-MAS-NMR-Spektroskopie und UV/Vis-Spektroskopie charakterisiert. In der Katalyse weist dieser Komplex in immobilisierter Form eine deutlich höhere Selektivität auf als in Lösung.

Die Cyclisierung erfolgt bei 80°C mit bis zu 90 % Ausbeute in nur fünfzehn Minuten für die Amide und einer Stunde für Cinnamyltrichloroacetat. Die Aktivität des Katalysators bleibt in drei aufeinanderfolgenden Experimenten fast vollständig erhalten.



**Abb. A.2:** In dieser Arbeit synthetisierte Liganden.

Zusätzlich werden ein Ligand auf Basis von (Trispyridylmethyl)amin (TPMA) sowie ein weiterer 1,10-Phenanthrolinligand synthetisiert (TPMA-MeP und dmpP), welche beide Methylphosphonat-Gruppen in Ortho-Position zum koordinierenden Stickstoff tragen (Abb. A.2). Der TPMA-Ligand sowie der Cu(I)-Komplex des Phenanthroline-Liganden  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$ , welcher selbst bereits literaturbekannt ist, werden wie oben beschrieben charakterisiert und die beiden Kupferkomplexe auf Aluminiumoxid immobilisiert. Die Materialien werden analog zu oben charakterisiert und auf ihre katalytische Aktivität getestet. Hierbei zeigt  $\text{Cu}(\text{TPMA-MeP})\text{Cl}_2$  gute Aktivität für alle Testreaktionen, allerdings ist diese in immobilisierter Form deutlich verringert und ein Teil des Kupfers geht während der Reaktion in Lösung.  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  zeigt keine katalytische Aktivität unter thermischen Bedingungen. Aus diesem Grund wird zusätzlich seine Aktivität für photochemische ATRA-Reaktionen getestet, die jedoch ebenfalls gering ist.

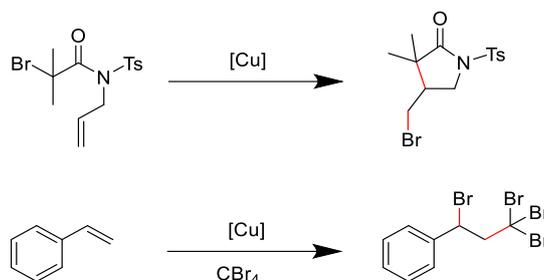


**Abb. A.3:**  $\text{Cu}(\text{APphen})$  auf Aluminiumoxid.

Hierdurch zeigt sich, dass die Funktionalisierung mit Phosphonatgruppen zur Immobilisierung für den hier untersuchten Reaktionstyp am besten im Rückgrat des Liganden erfolgen sollte. Ausgehend vom 5-Amino-1,10-Phenanthroline lässt sich dies durch die Einführung der Amino-phosphonat-Gruppe einfach realisieren und der resultierende Katalysator überzeugt durch hohe Aktivität und gute Stabilität unter den Reaktionsbedingungen.

## Summary

Copper-catalyzed atom-transfer radical addition reactions (ATRA) enable the functionalization of alkenes in an atom-economic manner by addition of reactive alkyl halide species across the C-C-double bond of the alkene. In this way, various functional groups can be added, and linear esters and amides can be cyclized (Figure A.1).

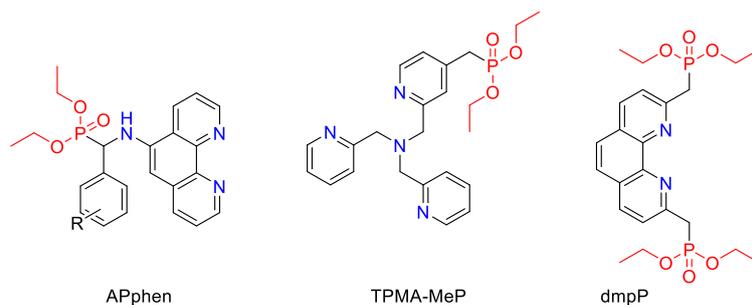


**Figure A.1:** Exemplary ATRA and ATRC reactions.

Despite of their versatility, ATRA reactions are used quite rarely because they often require high catalyst loadings and toxic solvents. Removal and recycling of the catalyst after the reaction are also difficult. These issues can be overcome by immobilization of the copper catalyst on a suitable support material.

In this work, ligands with phosphonate groups that can be immobilized on  $\gamma$ -alumina are synthesized. Their copper complexes efficiently catalyze the cyclization of *N*-tosylated allylic amides and the addition of organic halides to styrene in the presence of ascorbic acid in an environmentally benign ethyl acetate/ethanol solvent system.

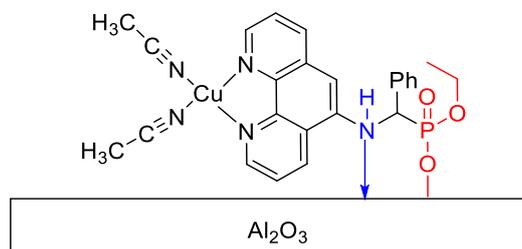
The most active and stable immobilized new catalyst contains a 1,10-phenanthroline ligand with an aminophosphonate group in 5-position of the ligand backbone (APphen, Figure A.2). This ligand is synthesized in a transition metal- and chromatography-free two-step procedure from 5-amino-1,10-phenanthroline, benzaldehyde or derivatives thereof and diethyl phosphite in an overall yield of 70 %. The ligands have been characterized by NMR-spectroscopy (<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, if relevant), high-resolution mass spectrometry and immobilized on alumina. The immobilized ligands are then reacted with a copper salt to form the active catalyst (Figure A.3). Copper and phosphorus loading are determined by ICP-OES as 0.1 mmol/g for copper and up to 1.6 mmol/g for phosphorus. Additionally, the materials are characterized by <sup>31</sup>P-MAS-NMR-spectroscopy and UV/Vis-spectroscopy. Catalytic testing shows that the immobilized catalyst is equally active but more selective than its homogenous counterpart. The cyclization reactions give yields of up to 90 % after only 15 minutes at 80°C for the amides and 1 h for cinnamyl trichloroacetate. The activity of the catalyst is almost fully retained in three consecutive catalytic runs.



**Figure A.2:** Ligands used in this work.

Additionally, a tris(pyridylmethyl)amine (TPMA) based ligand (TPMA-MeP) and another 1,10-phenanthroline ligand (dmpP) with methyl phosphonate groups in ortho position to the coordinating nitrogen are synthesized (Figure A.2). TPMA-MeP ligand and the Cu(I)-complex of dmpP,  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  are characterized as described above, immobilized on alumina, and tested for their catalytic activity.  $\text{Cu}(\text{TPMA-MeP})\text{Cl}_2$  is catalytically active, but the activity drops after immobilization and some copper leaching occurs.

The copper complex of dmpP is not active under thermal conditions. Therefore, it was additionally tested for activity in photochemical ATRA. However, the photocatalytic activity is also very low for most substrates.



**Figure A.3:**  $\text{Cu}(\text{APphen})$  on alumina.

These results show that the phosphonate-group should preferentially be introduced in the ligand backbone to get an efficient immobilized ATRA catalyst. This can be easily achieved by converting 5-amino-1,10-phenanthroline to the aminophosphonate. The corresponding immobilizable copper complex is a very active catalyst and stable under the reaction conditions.

# 1: Einleitung

Die Ressourcen unserer Erde sind endlich und werden durch die wachsende Weltbevölkerung immer stärker beansprucht. Daher ist es wünschenswert, die lineare Wirtschaftsweise durch eine Kreislaufwirtschaft zu ersetzen, in der wertvolle Rohstoffe nach Ende der Produktlebenszeit nicht mehr weggeworfen, sondern wiederverwendet werden. Die Kreislaufwirtschaft zeichnet sich dadurch aus, dass Produkte hergestellt werden, die möglichst langlebig sind, leicht repariert und am Ende ihres Lebenszyklus leicht recycelt werden können.<sup>1</sup> Alltagsbeispiele hierfür sind Pfandflaschen, die gereinigt und wiederverwendet werden können, oder recycelbare Kunststoffverpackungen.

Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und des Umweltschutzes ist das Recycling von Metallen besonders wichtig, denn ihr Abbau und ihre Raffination sind häufig mit starken Umweltbelastungen verbunden. Auch deponierte Metallabfälle können schädliche Auswirkungen auf die Umwelt haben, wenn Schwermetalle aus dem Abfall Böden und Grundwasser verunreinigen. Gesellschaftspolitisch ist das Recycling von Metallen ebenfalls wünschenswert, da die regional begrenzten Vorkommen zu wirtschaftlichen Abhängigkeiten und Verteilungskonflikten führen können. Dies trifft insbesondere auf seltene oder besonders schwer isolierbare Metalle zu, wie sie beispielsweise für moderne, elektronische Geräte benötigt werden.<sup>2,3</sup>

In der Chemie werden Metalle häufig in Form von molekularen Katalysatoren, die im Reaktionslösungsmittel löslich sind (homogene Katalysatoren) eingesetzt. Diese bestehen aus Metallzentren mit Liganden, die sowohl die Reaktivität der Katalysatoren als auch deren Löslichkeit modifizieren. Durch die Synthese von maßgeschneiderten Liganden lässt sich die benötigte Reaktivität genau einstellen, sodass die gewünschten Moleküle in hoher Ausbeute und Selektivität erhalten werden. Im Idealfall geschieht dies in einer atomökonomischen Reaktion. Das Konzept der Atomökonomie wurde 1991 von Barry Trost eingeführt. Er legte dar, dass es für die Beurteilung der Effizienz und Umweltverträglichkeit einer Reaktion neben Kriterien wie Ausbeute und Selektivität auch wichtig ist, wie viele Atome der für die Reaktion eingesetzten Ausgangsmaterialien nach der Reaktion im isolierten Produkt enthalten sind. Die Atomökonomie kann über das Verhältnis der Molmassen von Produkt und Edukten quantitativ bestimmt werden. Bei idealer Atomökonomie sind die Molmassen des Produkts und der Summe der Edukte gleich. Dies ist beispielsweise bei Cycloisomerisierungen der Fall.<sup>4</sup>

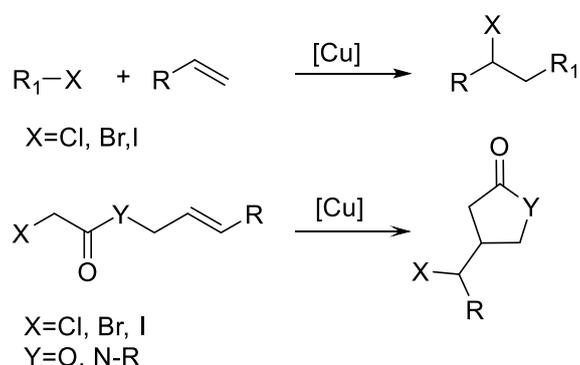
Viele metallkatalysierte Reaktionen weisen in Bezug auf Ausgangsmaterial und Produkt eine hohe Atomökonomie auf und haben eine sehr gute Umweltbilanz. Allerdings sind sowohl für die Gewinnung der benötigten Metalle als auch für die Synthese der geeigneten Liganden aufwendige und energieintensive Prozesse erforderlich. Wenn der Katalysator in ausreichend geringer Menge zugesetzt werden kann, wiegen die Vorteile der effizienteren Reaktion diese Nachteile jedoch auf.<sup>4</sup>

Der im Reaktionsmedium gelöste Katalysator lässt sich nach der Reaktion allerdings oft nur schwer in einsatzfähiger Form vom Produkt abtrennen und muss deshalb entsorgt werden.

Recycling von Metall und Ligand ist also nicht möglich. Dies belastet die Umwelt und führt darüber hinaus zu hohen Kosten. Aus diesem Grund werden für industrielle Prozesse meistens heterogene Katalysatoren eingesetzt, die sich leicht abtrennen und wiederverwenden lassen. Allerdings eignen sich diese vor allem für die Herstellung von Grundchemikalien, da die Reaktivität nur schwer genau einstellbar ist. Für den Aufbau von komplexeren Molekülen, beispielsweise für die Herstellung von Medikamenten, werden deswegen lösliche, homogene Katalysatoren benötigt. Insbesondere bei dieser Anwendung bringen homogene Katalysatoren jedoch noch ein weiteres Problem mit sich: Sie lassen sich häufig nur mit großem Aufwand restlos aus dem Produkt entfernen. Wenn das Produkt beispielsweise als Medikament verwendet werden soll, ist dies jedoch zwingend erforderlich, da viele Metallkomplexe unerwünschte Auswirkungen auf lebende Organismen haben.<sup>5-7</sup>

Abhilfe kann hier die Immobilisierung von molekularen Katalysatoren auf Trägermaterialien schaffen. Hierbei wird der molekulare Komplex durch den Einbau einer Ankergruppe modifiziert, welche mit einem Trägermaterial reagieren und eine feste Bindung ausbilden kann. Auf diese Weise ist es möglich, die Vorteile eines für die jeweilige Anwendung maßgeschneiderten Komplexes mit den Vorteilen eines heterogenen Katalysators zu kombinieren. Der immobilisierte Katalysator kann wie ein traditioneller heterogener Katalysator einfach durch Filtration von der Produktlösung abgetrennt und, eventuell nach einer geeigneten Behandlung, wiederverwendet werden. Auf diese Weise werden Metall und Ligand effizienter genutzt und gleichzeitig die Aufreinigung des Produkts wesentlich vereinfacht.<sup>5,8</sup>

Kupferkatalysierte Atomtransfer-Radikalreaktionen (ATRA) sind eine Reaktionsklasse, bei der das Substrat bzw. die Substrate in perfekter Atomökonomie umgesetzt werden (Abb. 1.1). Allerdings werden hierfür häufig hohe Katalysatorbeladungen benötigt, was die Reaktion für großtechnische Anwendungen ungeeignet macht. Diese Kombination von Eigenschaften macht die Verwendung immobilisierter, recycelbarer Katalysatoren hier besonders attraktiv, da sie eine umweltfreundlichere und wirtschaftlichere Nutzung dieser Reaktion ermöglicht.<sup>9</sup>



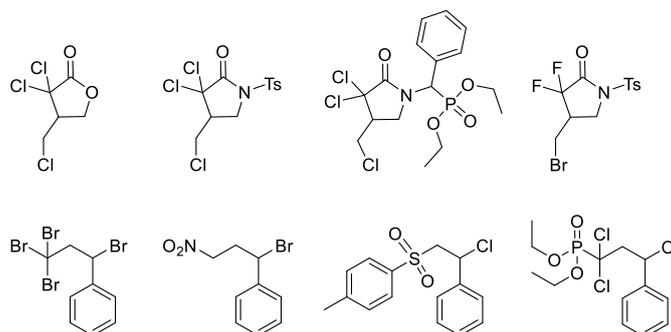
**Abb.1.1:** Allgemeine Darstellung der Atomtransfer-Radikaladdition (ATRA) und Cyclisierung (ATRC).

## 2: Stand des Wissens

### 2.1: Kupfer-katalysierte ATRA- und ATRC-Reaktionen

#### 2.1.1: Historischer Überblick

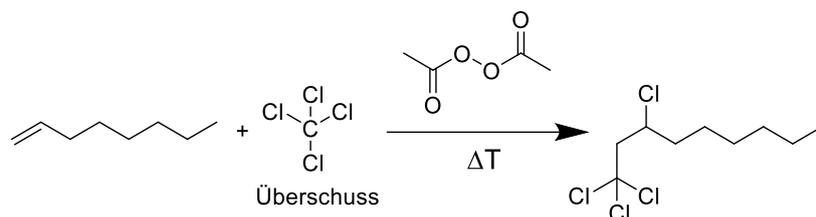
Bei einer ATRA-Reaktion reagiert ein Alken mit einem Molekül, das eine aktivierte Bindung zwischen Kohlenstoff oder einem Heteroatom sowie einem Halogen (X=Chlor, Brom, Iod) aufweist. Die große Vielfalt an solchen halogenierten Molekülen ermöglicht die Synthese zahlreicher unterschiedlicher Produkte in intermolekularen und intramolekularen Reaktionen. Das Produktspektrum beinhaltet beispielsweise Lactone und Lactame, einfache Halogenkohlenwasserstoffe sowie Produkte mit weiteren Stickstoff-, Schwefel- und phosphorhaltigen funktionellen Gruppen (Abb. 2.1.1). Diese unterschiedlichen Produkte werden mit denselben Katalysatortypen unter thermischen oder photochemischen Bedingungen in einer vollkommen atomökonomischen Reaktion gebildet, bei der alle Atome der Ausgangsmaterialien im Produkt enthalten sind. Anders als bei reduktiven Radikalreaktionen wird eine neue C-X-Bindung gebildet, die weitere Umsetzungen in folgenden Syntheseschritten ermöglicht.<sup>10-22</sup>



**Abb. 2.1.1:** Beispiele für ATRA/ATRC-Produkte.<sup>12,13,16,17,20,22-24</sup>

Die ersten ATRA-Reaktionen wurden von Kharasch *et al.* in den 1940er Jahren entwickelt. Hierbei wurden organische Peroxide als Initiatoren verwendet, die durch Erhitzen oder Bestrahlung mit ultraviolettem Licht zu Radikalen zerfielen und die Reaktion initiierten. Kharasch gelang bereits die erfolgreiche Addition verschiedener Kohlenstoffhalogenide wie Kohlenstofftetrachlorid, Kohlenstofftetrabromid und Bromoform in Anwesenheit von 1-5 mol% des Initiators. Bei der Verwendung von CBr<sub>4</sub> genügte bereits die Kombination aus Bestrahlung und einer Reaktionstemperatur von 75°C, damit die Reaktion ablaufen konnte. Kharasch beobachtete trotz der höheren Reaktivität des bromierten Additionsreagenz eine höhere Selektivität zum gewünschten Produkt als bei der Verwendung von CCl<sub>4</sub>, welches unter seinen Reaktionsbedingungen nur mit aliphatischen Alkenen aber nicht mit Styrol zum gewünschten Additionsprodukt umgesetzt werden konnte. Da die Verwendung von Radikalinitiatoren jedoch insbesondere bei reaktiven Alkenen leicht zur radikalischen Polymerisation anstelle der gewünschten

Addition führen kann, wurde ein großer Überschuss des Kohlenstoffhalogenids benötigt, um diese Nebenreaktionen zu vermeiden (Abb. 2.1.2).<sup>23,25,26</sup>



**Abb. 2.1.2:** Kharasch-Reaktion.

Um die Selektivität der ATRA-Reaktionen zu verbessern und das Substratspektrum zu erweitern, war es daher erforderlich, andere Methoden zur Katalyse dieser Reaktionen zu entwickeln. Dies gelang mithilfe einer zufälligen, zunächst unerfreulichen Entdeckung: Bei der Polymerisation von Alkenen in hoch chlorierten Lösungsmitteln wurde das Additionsprodukt gebildet, was durch die Anwesenheit von löslichen Eisenspezies aus der Reaktorwand erklärt werden konnte. Ausgehend von diesen Ergebnissen konnte eine metallkatalysierte Methode zur Addition von Kohlenstoffhalogenverbindungen an Alkene entwickelt werden, wobei insbesondere Kupfersalze wie Kupferchlorid durch besonders hohe Selektivität überzeugten. Dies ermöglichte auch die Verwendung von weiteren Additionsreagenzien wie Tosylchlorid oder Trichloroacetonitril.<sup>10,14,24,27,28</sup>

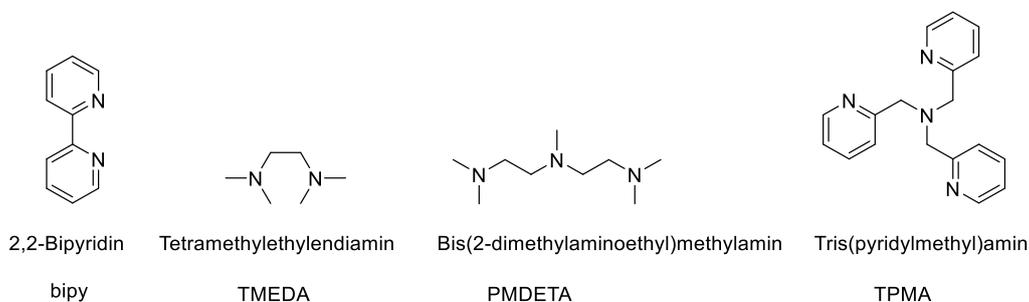
Unter Verwendung von Kupferchlorid als Katalysator wurden durch Nagashima *et al.* in den 1980er und frühen 1990er Jahren die ATRC von halogenierten Estern und geschützten halogenierten Amiden entwickelt. Diese Reaktionen laufen intramolekular ab und sind deshalb besonders selektiv. Die ATRC-Reaktionen ermöglichen die Synthese einer Vielzahl von Lactonen und Lactamen mit normalen und großen Ringen und verschiedenen funktionellen Gruppen. Als Testsubstrate für neue ATRA-Katalysatoren haben sich hierbei besonders die tosyl-geschützten Amide bewährt, da diese eine sehr geringe Rotationsbarriere aufweisen, sodass der Ringschluss weniger kinetisch gehemmt ist als bei anderen Amiden oder den entsprechenden Ester-Substraten.<sup>12,13,17,22,29–31</sup>

Die Verwendung von Kupfersalzen verbesserte die Selektivität der ATRA-Reaktionen erheblich, war allerdings immer noch mit verschiedenen Nachteilen verbunden. Für die ersten Cu-katalysierten ATRA-Reaktionen wurden hohe Katalysatorbeladungen bis zu 30 mol% benötigt und die frühen ATRC-Reaktionen liefen zudem nur bei hohen Reaktionstemperaturen über 100°C und in Druckreaktoren ab. Diese Bedingungen sind apparativ aufwendig und für das Umsetzen empfindlicher organischer Substrate problematisch.<sup>11,12,14</sup>

Durch die Verwendung von geeigneten Liganden am Kupfer lassen sich die ATRA- und ATRC-Reaktionen jedoch unter wesentlich milderen Bedingungen durchführen. Zunächst wurden zu diesem Zweck zweizählige Bipyridin-Liganden verwendet, die eine deutliche Beschleunigung der Reaktion und Absenkung der Reaktionstemperatur ermöglichten. Später zeigte sich, dass drei- und vierzählige Liganden, beispielsweise methylierte Amine oder Pyridylamine die

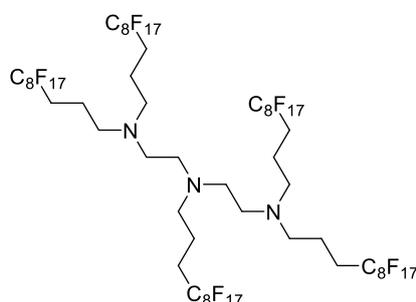
Reaktionsgeschwindigkeit noch weiter erhöhen und die benötigte Katalysatorbeladung verringern können (Abb. 2.1.3). Diese Entwicklungen fanden insbesondere auch im Kontext der von Matyjaszewski *et al.* entwickelten ATRP-Reaktionen statt. Die Aktivität der Katalysatoren für beide Reaktionstypen verhält sich analog, da die Initiation in beiden Fällen ähnlich abläuft.<sup>13,32–</sup>

34



**Abb. 2.1.3:** Grundstrukturen häufig verwendeter Liganden für ATRA-Reaktionen.

Die Verwendung von Kupferkomplexen mit Liganden, die zu einer verbesserten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln führen, bringt jedoch auch einen Nachteil mit sich. Die Abtrennung des Katalysators aus der Reaktionsmischung wird wesentlich schwieriger als dies bei Verwendung eines anorganischen Kupfersalzes der Fall ist. Dies kann durch die Verwendung von perfluorierten Liganden sowie einer Mischung aus einem perfluorierten Lösungsmittel und dem üblichen Reaktionslösungsmittel erleichtert werden, die bei Raumtemperatur in Form von zwei trennbaren Phasen vorliegt. Dies wurde erfolgreich für die 8-*endo-trig*-Cyclisierung von Pent-4-en-1-yl 2,2,2-trichloroacetat getestet, welche in vier aufeinanderfolgenden Reaktionen mit dem recycelten Katalysator in über 90 % Ausbeute durchgeführt werden konnte. Als Ligand wurde ein mit Perfluoroalkylketten funktionalisiertes dreizähniges Amin (Abb. 2.1.4) und als Lösungsmittel eine Mischung aus Perfluorocyclohexan, Trifluorotoluol und 1,2-Dichlorethan (1:2:1 V:V) verwendet.<sup>35</sup>



**Abb. 2.1.4:** Perfluorierter Polyaminligand für ATRC-Reaktionen.<sup>35</sup>

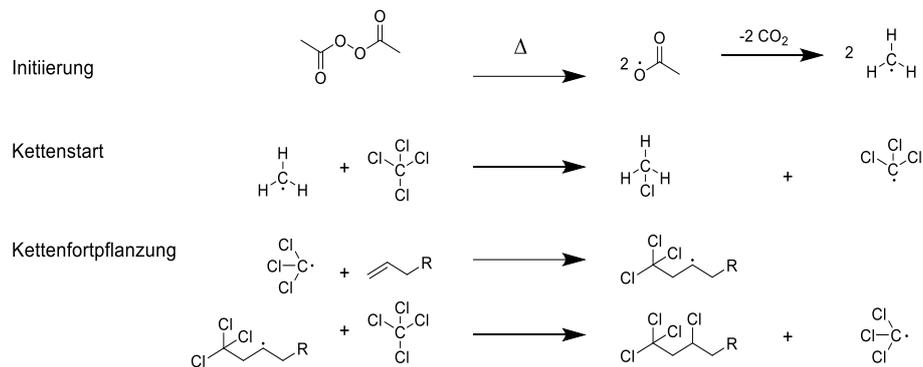
Diese Methode ermöglicht zwar das effiziente Recycling des Katalysators, allerdings sind die fluorierten Lösungsmittel teuer, durch ihre Persistenz problematisch für die Umwelt und die Synthese des perfluorierten Liganden ist ebenfalls aufwendig. Daher ist es sicherer,

nachhaltiger und ökonomisch sinnvoller, stattdessen auf immobilisierte Katalysatoren zurückzugreifen. Hierbei bildet der katalytisch aktive Kupferkomplex eine stabile kovalente Bindung zu einem Trägermaterial, beispielsweise einem Metalloxid oder einem Polymer aus und kann so durch einfache Filtration aus der Reaktionsmischung entfernt werden (vgl. Kapitel 2.2). Für ATRA- und ATRC-Reaktionen stehen zu diesem Zweck bereits Liganden auf Basis von siloxan-funktionalisierten Polyaminen, Pyridylmethaniminen (PMI) sowie funktionalisierten Bipyridin-Derivaten zur Verfügung. Für die Polymerisierung sind die Selektivitäten bei Verwendung von immobilisierten Katalysatoren schlechter als bei homogener Katalyse, Cyclisierungen lassen sich auf diese Weise jedoch gut durchführen. Hierbei zeigen jedoch die zweizähligen Pyridin-basierten Liganden anders als unter homogenen Bedingungen bessere Aktivität und Selektivität als die immobilisierten Polyamine. Allerdings werden hierfür immer noch hohe Katalysatorbeladungen von bis zu 30 mol% oder aufwendige Syntheserouten für die Herstellung der katalytisch aktiven Materialien benötigt.<sup>36-39</sup>

Die hohen Katalysatorbeladungen sind erforderlich, weil der deaktivierte Kupfer(II)-Komplex im Verlauf der Reaktion nicht mehr vollständig regeneriert wird und sich in der Reaktionsmischung ansammelt. Dem kann man durch den Einsatz von Reduktionsmitteln entgegenwirken. Hierfür kann der Radikalinitiator Azobis(isobutyronitril) verwendet werden, was jedoch den Nachteil hat, dass hierdurch wie bei den ersten ATRA-Reaktionen unerwünschte Radikalkettenreaktionen ausgelöst werden können. Eine effiziente, kostengünstige und umweltfreundliche Alternative, bei der dieses Problem nicht auftritt, ist Ascorbinsäure. Die Zugabe von Ascorbinsäure ermöglicht eine deutliche Verringerung der Katalysatorbeladung und erlaubt zusätzlich die Verwendung von umweltfreundlichen Lösungsmitteln wie Alkoholen und Ethylacetat anstelle des in den traditionellen ATRA- und ATRC-Reaktionen häufig verwendeten 1,2-Dichloroethans.<sup>32,40,41</sup>

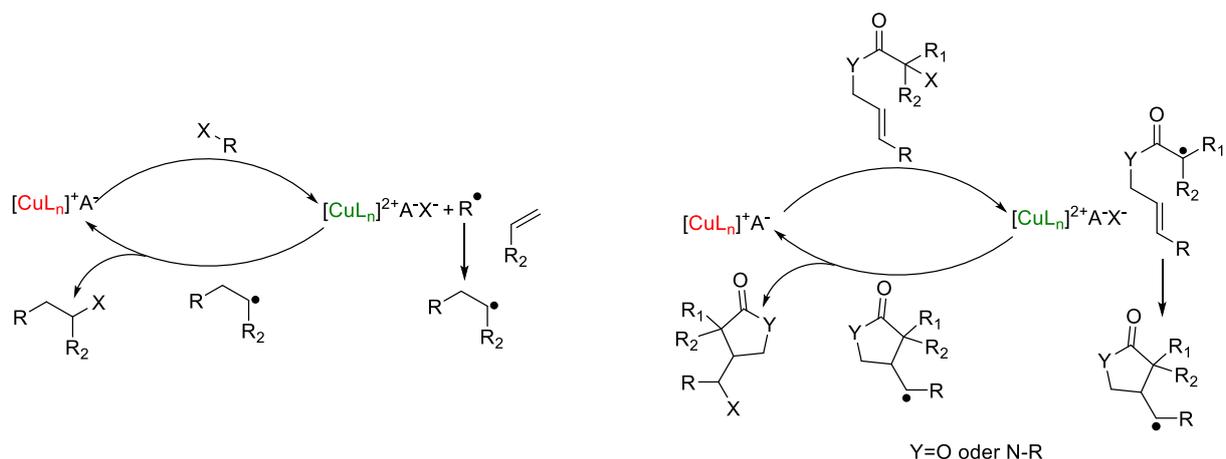
## 2.1.2: Mechanismus und Selektivität

Kharasch postulierte für die durch ihn entwickelte Additionsreaktion von Alkylhalogeniden an Alkene einen Radikalkettenmechanismus, bei dem ein Halogenatom durch den Initiator abstrahiert wird und mit dem Alken reagiert. Das hierbei entstandene sekundäre Radikal reagiert wiederum mit einem neuen Molekül Alkylhalogenid, wodurch sich die Kette weiter fortpflanzt (Abb. 2.1.5.). Da unter diesen Bedingungen freie Radikale in der Reaktionsmischung vorhanden sind, ist zu erwarten, dass auch Nebenreaktionen wie Oligomerisierung oder Polymerisation des Alkens oder Dimerisierung des Alkylhalogenids auftreten können.<sup>25,28</sup>



**Abb. 2.1.5:** Radikalkettenmechanismus der Kharasch-Reaktion.

Dies ändert sich grundlegend, wenn statt des Radikalinitiators ein Kupferkatalysator verwendet wird. Die Initiierung erfolgt hierbei durch Reaktion des Cu(I)-Zentrums mit der Halogenverbindung, wobei eine Bindung zwischen einem Halogen und einem anderen Element wie Kohlenstoff oder Schwefel homolytisch gespalten und das Halogenatom unter Oxidation des Kupfers zum Halogenid anion reduziert wird. Hierbei bleibt ein Radikal zurück, das wie in Abb. 2.1.5 gezeigt unter Bildung eines stabilisierten Radikals mit einem Alken reagieren kann. Dieses reagiert nun jedoch nicht in einem Kettenfortpflanzungsschritt mit einem weiteren Molekül der Halogenverbindung weiter, sondern mit dem Kupferhalogenid, wobei das Halogenatom vom organischen Produkt gebunden und der Cu(I)-Komplex regeneriert wird (Abb. 2.1.6). Auf diese Weise entsteht ein geschlossener katalytischer Kreislauf und die Radikalreaktion findet unter kontrollierten Bedingungen statt. Dadurch werden unerwünschte Nebenreaktionen freier Radikale unterdrückt, was neben der selektiven Synthese kleiner Moleküle auch die Anwendung für die Herstellung maßgeschneiderter Polymere ermöglicht.<sup>11,28,42,43</sup>



**Abb. 2.1.6:** Mechanismus der kupferkatalysierten ATRA/ATRC-Reaktionen.

Die Aktivität der Katalysatoren hängt sowohl für Additionen und Cyclisierungen als auch für Polymerisationen stark von den Eigenschaften des Liganden ab. Die Geschwindigkeit des Initiationschritts wird vom Redoxpotenzial des Cu(II)-Komplexes beeinflusst. Je niedriger dieses ist, desto schneller der Initiationschritt. Daher werden besonders aktive Katalysatoren erhalten, wenn die Liganden die Elektronendichte am Kupferzentrum erhöhen und die Struktur des Cu(II)-Komplexes stabilisieren. Die Aktivität wird zusätzlich dadurch erhöht, dass bei Katalysatoren mit mehrzähligen Liganden ein Ligandenaustausch in Lösung erfolgen kann, bei dem ein Arm des Liganden abgespalten wird, was das Kupferzentrum für das Substrat besser zugänglich macht. Wenn eine Polymerisationsreaktion gewünscht ist, spielt die Geschwindigkeit der Halogenabstraktion vom Initiator eine besonders große Rolle. Bei Additionen und Cyclisierungen sollten dagegen auch der letzte Schritt des in Abb. 2.1.6 gezeigten Mechanismus, die Übertragung des Halogenatoms auf das Produkt und die Regeneration des Katalysators leicht ablaufen, um das Zielprodukt in hoher Ausbeute zu erhalten, ohne hohe Katalysatorbelastungen einzusetzen. Hierfür kann es bei besonders aktiven Kupferkomplexen zweckmäßig sein, ein zusätzliches Reduktionsmittel zu verwenden, um die Konzentration des aktiven Cu(I)-Komplexes in der Reaktionsmischung zu erhöhen.<sup>9,43–47</sup>

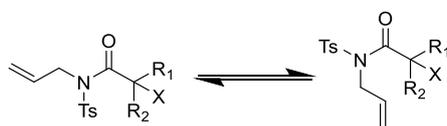
Bei den ATRA-Reaktionen hängt die Reaktionsgeschwindigkeit daneben auch stark von der Art des Halogens sowie im Fall von Halogenkohlenstoffverbindungen von der Anzahl der Halogensubstituenten ab. Die Reaktivität steigt mit der Atommasse der enthaltenen Halogene, wobei C-F-Bindungen unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Dies lässt sich auf die geringeren HOMO-LUMO-Abstände und die größeren Bindungslängen bei Verbindungen der schweren Halogene zurückführen. Die Spanne der C-X-Bindungsdissoziationsenergien reicht von 92,0 kcal/mol für CF<sub>4</sub> bis zu 28,5 kcal/mol für Cl<sub>4</sub> (siehe Tabelle 2.1).<sup>48</sup>

**Table 2.1:** Bindungsenergien von Kohlenstoffhalogeniden.<sup>48</sup>

Verbindung	$E_{\pi \rightarrow \sigma^*}/\text{eV}$	Bindungslänge/Å	Bindungsdissoziationsenergie/ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$
CHF <sub>3</sub>	-	1,332	128(5)
CHCl <sub>3</sub>	7,09	1,758	77,2(5)
CHBr <sub>3</sub>	5,10	1,930	56,7(5)
CHI <sub>3</sub>		2,12	37
CF <sub>4</sub>	-	1,319	92,0(4)
CCl <sub>4</sub>	7,08	1,767	73,3(2)
CBr <sub>4</sub>	4,90	1,942	49,7(5)
CI <sub>4</sub>	3,20	2,18	28,5

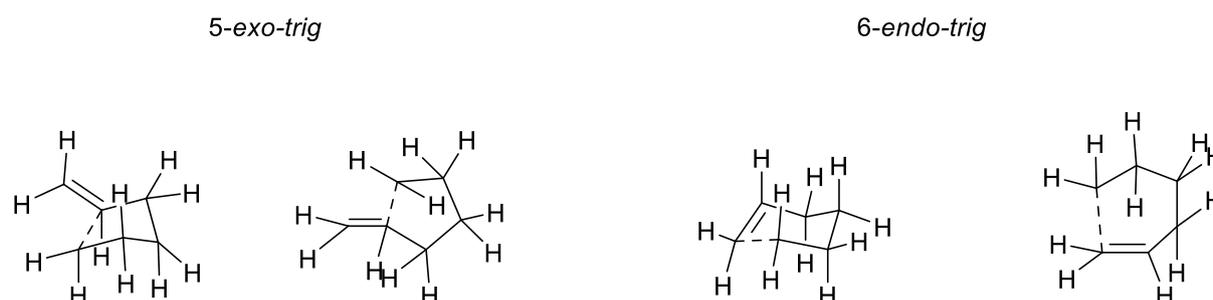
Bei höher substituierten Substraten hängt die Reaktivität zudem davon ab, wie gut das intermediär entstehende Radikal durch die benachbarten Gruppen stabilisiert wird. Stark elektronenziehende Gruppen wie weitere Halogene wirken hier besonders gut stabilisierend, auch benzyllische und tertiäre Radikale sind begünstigt, während primäre Radikale wesentlich schwerer gebildet werden.<sup>11</sup>

Bei der Cyclisierung von Amiden spielt neben der Aktivität der C-X-Bindung auch die Wahl der Schutzgruppe am Stickstoff eine wichtige Rolle. Tosyl-geschützte Substrate sind besonders reaktiv, da die Rotationsbarriere bei diesen besonders niedrig ist (Abb. 2.1.7).<sup>11,31</sup>

**Abb. 2.1.7:** Konformere der *N*-Tosyl-*N*-allyl-amide.

Sowohl die ATRA-Reaktionen als auch die ATRC-Reaktionen verlaufen in den meisten Fällen mit hoher (Diastereo-)Selektivität. Kharasch konnte 1933 bereits zeigen, dass die radikalische Addition von HBr in Anwesenheit von Peroxiden nicht zum nach der Regel von Markownikow erwarteten 1,2-Dibromopropan führte, sondern zum Anti-Markownikow-Produkt 1,3-Dibromopropan. Auch bei den später von ihm entwickelten, unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ablaufenden ATRA-Reaktionen beobachtete er Anti-Markownikow-Selektivität, was sich durch den radikalischen Mechanismus gut erklären lässt, da durch Addition des Substratradikals an der weniger substituierten Position der Doppelbindung ein stabilisiertes Radikal an der höher substituierten Position gebildet wird, welches im letzten Schritt mit dem Bromradikal recombiniert. Obwohl das Produkt bei Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators nach einem anderen Mechanismus gebildet wird, bleibt diese Selektivität zuverlässig erhalten, da auch hier die Bildung des stabilisierten Radikals begünstigt ist.<sup>19,25,47,49</sup>

Zur Vorhersage der Selektivität von radikalischen Cyclisierungen von Alkenen wurden von Beckwith 1981 anhand von experimentellen Ergebnissen postuliert, dass *exo*-Ringschlüsse bei Kettenlängen zwischen Radikal und Doppelbindung bis zu fünf Atomen aufgrund der sterischen Wechselwirkungen im Übergangszustand begünstigt ist. Dies wurde durch Spellmeyer und Houk 1987 mithilfe von theoretischen Berechnungen bestätigt (Abb. 2.1.8). Die dort beschriebene Selektivität wird auch für die ATRC-Reaktionen allylischer Ester und Amide beobachtet, die bei Abwesenheit von sterisch anspruchsvollen Resten an der Doppelbindung das *5-exo-trig*-Produkt bilden.<sup>12,13,50,51</sup>



**Abb. 2.1.8:** Übergangszustände der Cyclisierung von Hexenyl-Radikalen nach Beckwith/Spellmeyer/Houk.<sup>50,51</sup>

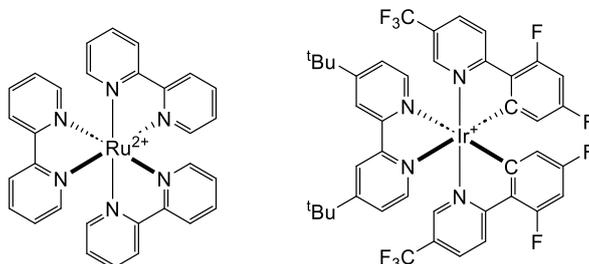
Die hohe Regioselektivität der ATRA- und ATRC-Reaktionen führt in Verbindung mit der Unterdrückung von radikalischen Nebenreaktionen durch die Kontrolle der radikalischen Reaktion durch den Metallkatalysator dazu, dass diese Reaktionen nicht nur auf dem Papier eine ideale Atomökonomie aufweisen, sondern auch in der Praxis sehr selektiv durchgeführt werden können.

### 2.1.3: Photochemische ATRA-Reaktionen

In den vorherigen Kapiteln wurden insbesondere die thermischen ATRA- und ATRC-Reaktionen betrachtet. ATRA-Reaktionen können jedoch nicht nur durch Erhitzen der Reaktionsmischung, sondern auch durch Bestrahlung mit Licht initiiert werden. Bereits Kharasch stellte in seinen ersten Studien fest, dass die Addition von Tetrabromkohlenstoff an Alkene durch Licht ausgelöst werden kann, wobei hier jedoch die Photolyse der C-Br-Bindung bzw. der Peroxidbindung im Initiator ausschlaggebend war.<sup>23</sup>

Die Entwicklung von effizienten photokatalytischen ATRA-Reaktionen ging zunächst trotzdem deutlich langsamer vonstatten als die Entwicklung der thermischen Reaktionen. Die erste photochemische ATRA-Reaktion in Anwesenheit eines Katalysators wurde von Mitani *et al.* im Jahr 1980 durchgeführt. Hierbei wurde die Reaktionsmischung mit UV-Licht bestrahlt, als Katalysator wurde Kupferchlorid verwendet. Auf diese Weise gelang die Addition von Verbindungen mit wenig aktivierten Kohlenstoff-Halogenbindungen wie Dichlormethan und Benzylbromid an Alkene mit guten Ausbeuten.<sup>52</sup>

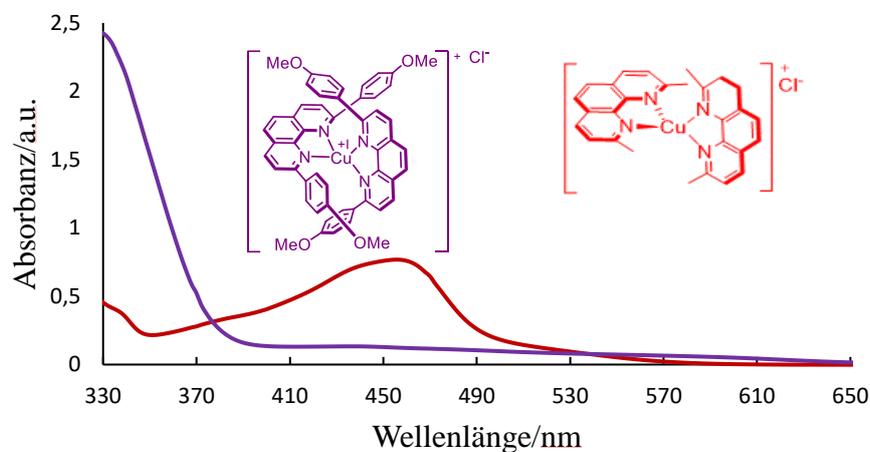
Die Verwendung von UV-Licht ist jedoch ähnlich wie die hohen Temperaturen bei den frühen thermischen ATRA- und ATRC-Reaktionen nicht mit organischen Substraten mit komplexer Struktur kompatibel. Analog zu den thermischen ATRA-Reaktionen kann auch hier die Verwendung geeigneter Liganden Abhilfe schaffen. Die richtigen Liganden ermöglichen die Verwendung von Metallkomplexen, die sichtbares Licht absorbieren und im angeregten Zustand das Substrat aktivieren können. Eine direkte photolytische Bindungsspaltung im Substrat ist also nicht mehr notwendig. Bekannte Beispiele für photosensibilisierend wirkende Übergangsmetallkomplexe sind Ruthenium(tris)bipyridin-Komplexe sowie cyclometallierte Iridiumkomplexe (Abb. 2.1.9). Trotz der Verwendung der seltenen und entsprechend teuren Metalle Ruthenium und Iridium werden diese Komplexe in vielen Photoreaktionen verwendet, so auch 2011 von Stephenson *et al.* für effiziente photokatalytische ATRA-Reaktionen mit sichtbarem Licht.<sup>53-55</sup>



**Abb. 2.1.9:** Ruthenium- und Iridiumkomplexe für Photo-ATRA-Reaktionen.<sup>54</sup>

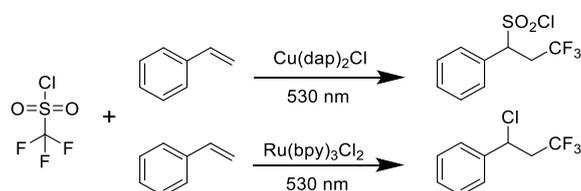
Bereits im Jahr 1987 wurde in der Gruppe von Sauvage ein Cu(Phenanthrolin)-Komplex mit Anisol-Resten in 2,9-Position (Cu(dap)) entwickelt, der über einen weiteren Bereich des sichtbaren Lichts absorbiert, während andere 2,9-substituierte Cu(Phenanthrolin)-Komplexe häufig ein starkes Absorptionsmaximum um 450 nm aufweisen, aber im längerwelligen Bereich kaum

absorbieren. Dies lässt sich durch den sterischen Anspruch der Anisol-Reste erklären, die eine Torsion in der Komplexstruktur verursachen. (Abb. 2.1.10).<sup>56</sup>



**Abb. 2.1.10:** UV/Vis-Spektren von Cu(dap)<sub>2</sub>Cl (violett) und Cu(dmp)<sub>2</sub>Cl (rot), (Daten AK Reiser, Regensburg).

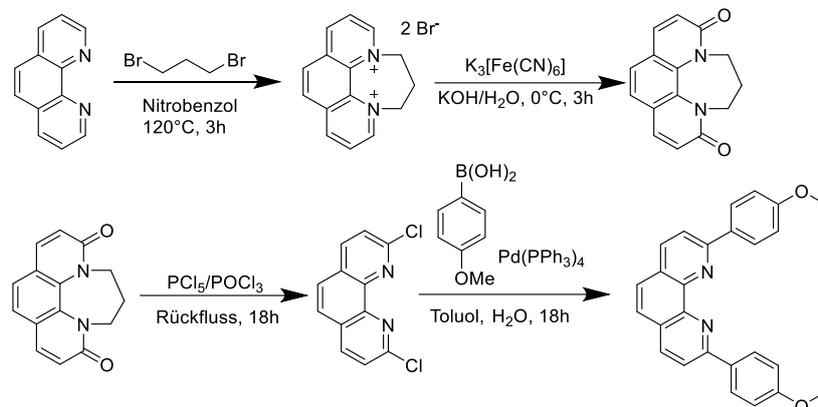
Dieser Komplex wurde in der Gruppe von Sauvage zunächst für die Kupplung von 4-Nitrobenzylbromidderivaten verwendet. Im Jahr 2012 konnte die Gruppe von Reiser jedoch zeigen, dass sich dieser Komplex auch gut als Katalysator für photochemische ATRA-Reaktionen eignet. Als Beispielreaktionen wurden zunächst die Addition von Tetrabromkohlenstoff an Alkene verwendet, doch die Reaktion ist auch mit zahlreichen weiteren Additionsreagenzien wie  $\alpha$ -halogenierte Acetophenonderivate, Tosylchlorid, Perfluoroalkyliodid, Nitrobrombenzol, Iodoform und Trifluoromethansulfonylchlorid kompatibel. Letzteres stellt ein besonders interessantes Beispiel dar, da bei der Verwendung des Kupferkatalysators eine andere Selektivität beobachtet wird als bei Verwendung des Rutheniumkatalysators. Hier wird lediglich mit Kupfer die komplette Addition des Substrats beobachtet, während bei Verwendung von Ruthenium ein Äquivalent SO<sub>2</sub> abgespalten wird (Abb. 2.1.11).<sup>18,20,21,56-58</sup>



**Abb. 2.1.11:** Unterschiedliche Selektivitäten mit Cu- und Ru-Photokatalysatoren.

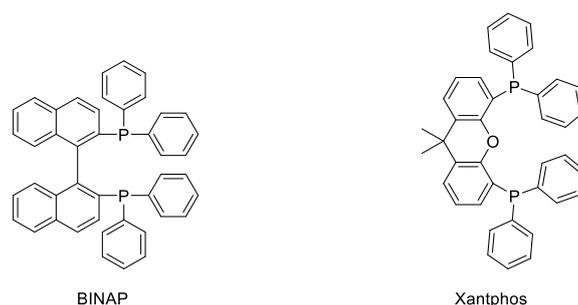
Der Komplex Cu(dap)<sub>2</sub>Cl erwies sich als sehr effizienter Katalysator für eine Vielzahl von ATRA-Reaktionen. Allerdings weist er auch einen nicht unerheblichen Nachteil auf. Die Synthese des Liganden ist trotz der auf den ersten Blick einfachen Struktur aufwendig und wenig atomökonomisch (Abb. 2.1.12). Dies macht diesen Komplex für industrielle Anwendung

oder auch die Verwendung im Rahmen einer mehrstufigen Naturstoffsynthese wenig geeignet.<sup>57,59</sup>



**Abb. 2.1.12:** Syntheseroute des dap-Liganden.

In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass photochemische Cu-ATRA-Reaktionen nicht auf die speziellen Eigenschaften dieses Liganden angewiesen sind, sondern auch mit kommerziell erhältlichen Liganden effektiv durchgeführt werden können. Hierbei haben sich insbesondere sterisch anspruchsvolle Diphosphin-Liganden wie 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen (Xantphos) oder 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (Abb. 2.1.13) als geeignet erwiesen. Diese können mit kommerziell erhältlichen Stickstoffliganden zu heteroleptischen Komplexen kombiniert werden, wodurch die photochemischen Eigenschaften verbessert werden können. Dies ermöglicht die modulare Synthese von an das verwendete System angepassten Photokatalysatoren. Reiser *et al.* konnten 2020 außerdem zeigen, dass für viele ATRA-Reaktionen auch der homoleptische Kupferkomplex des kommerziell erhältlichen 2,9-Dimethyl-1,10-phenanthrolin (dmp, Abb. 2.1.10) eine sehr gute Aktivität zeigt, unter anderem auch für die oben beschriebene kupferspezifische Addition von Trifluormethylsulfonylechlorid.<sup>19,60,61</sup>



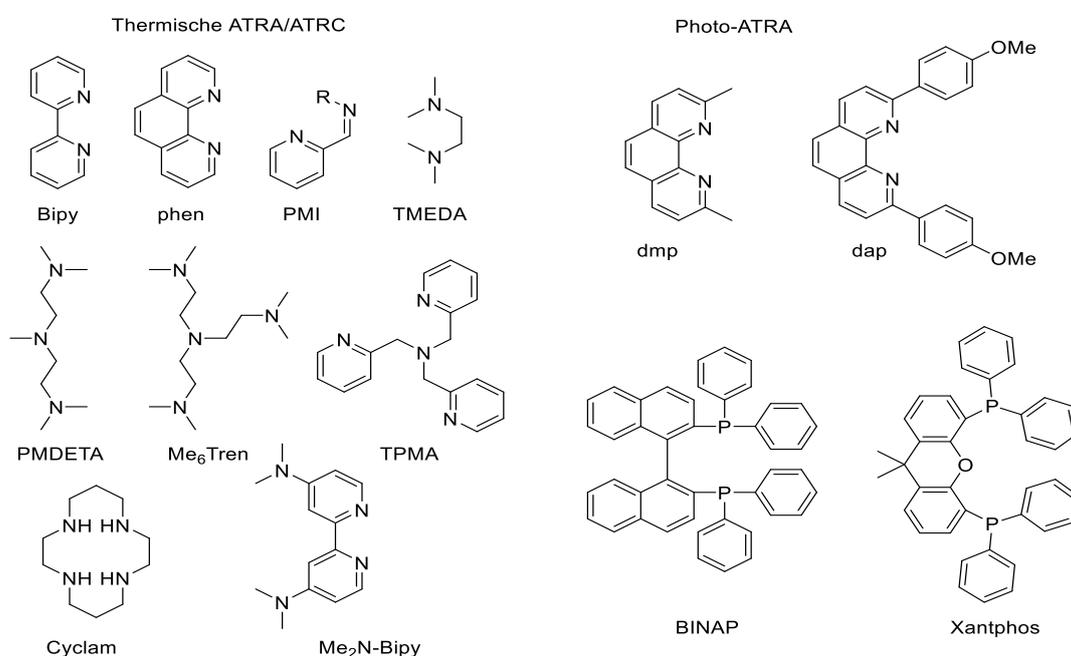
**Abb. 2.1.13:** Beispiele für in Photo-ATRA-Reaktionen genutzte Phosphin-Liganden.

Die photokatalysierten ATRA-Reaktionen haben sich zunächst deutlich langsamer entwickelt als die thermischen ATRA- und ATRC-Reaktionen. Erst in den letzten zehn bis zwanzig Jahren machte die Forschung an diesem Reaktionstyp deutliche Fortschritte. Bereits in dieser kurzen Zeit konnte gezeigt werden, dass Photo-ATRA-Reaktionen nicht auf wenige, aufwendig zu synthetisierende Ligandentypen angewiesen sind.

#### 2.1.4: Geeignete Liganden und ihre Eigenschaften

Wie in den vorherigen Kapiteln bereits gezeigt wurde, spielt die Wahl der Liganden für Kupfer-katalysierte ATRA-Reaktionen eine entscheidende Rolle. Dies trifft sowohl auf die thermischen als auch auf die photochemischen ATRA-Reaktionen zu. Allerdings unterscheiden sich die passenden Ligandenklassen für diese Reaktionen. Während bei thermischen Reaktionen dreizählige oder vierzählige Liganden mit flexibler Konformation die aktivsten Katalysatoren bilden, werden für die photochemischen ATRA-Reaktionen zweizählige Liganden mit relativ starrer Struktur benötigt (Abb. 2.1.14).<sup>11,21</sup>

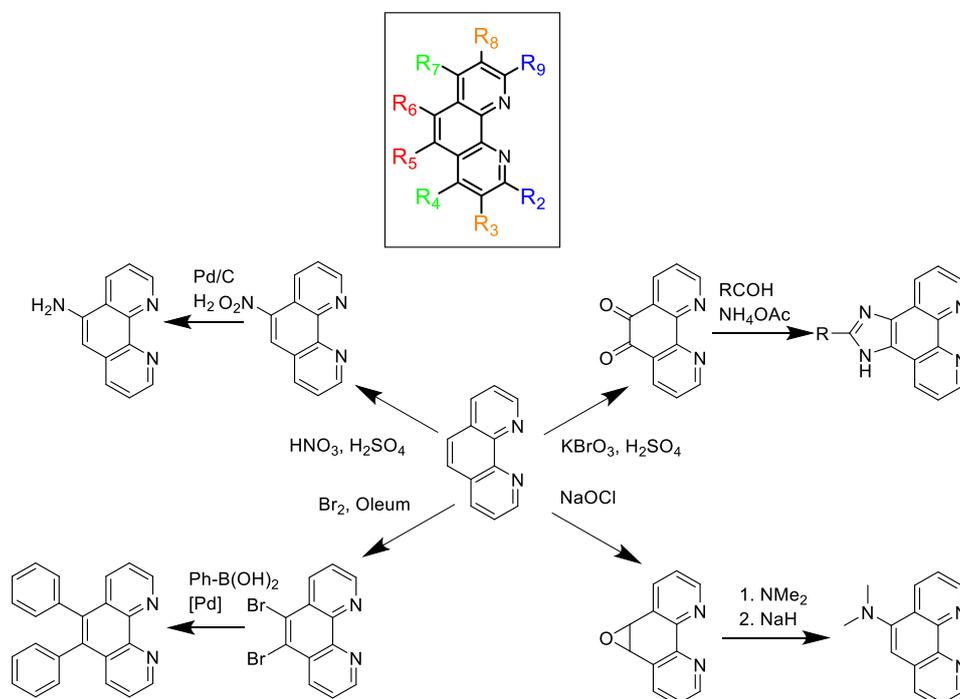
Zweizählige Liganden können auch für thermische ATRA-Reaktionen verwendet werden, allerdings zeigen sie zumindest in homogenen Systemen meist eine geringere Aktivität als drei- oder vierzählige Liganden. (vgl. Kapitel 2.1). Die Aktivität kann jedoch zumindest für die Anwendung in der ATRP durch geeignete Funktionalisierung deutlich erhöht werden, sodass vergleichbare Aktivitäten wie bei mehrzähligen Liganden beobachtet werden können. Hierbei wurde eine Korrelation zwischen den Elektronendonoreigenschaften der funktionellen Gruppen und der katalytischen Aktivität beobachtet. Bipyridin-Liganden mit elektronenziehenden Substituenten wie Halogenen weisen eine verringerte Aktivität auf, während die Aktivität durch elektronenreiche Substituenten wie Dimethylaminogruppen stark erhöht wird. Die Synthese dieser funktionalisierten Bipyridin-Liganden ist jedoch recht aufwendig, sodass sie sich nicht gegenüber den mehrzähligen Liganden durchsetzen konnten.<sup>62</sup>



**Abb. 2.1.14:** Verschiedene Liganden für thermische und photochemische ATRA-Reaktionen.

Wenn die Immobilisierung des katalytisch aktiven Kupferkomplexes nicht direkt auf einem funktionalisierten Trägermaterial erfolgen soll wie durch Clark *et al.* bereits gezeigt<sup>36,37</sup>, wird hierfür ein Ligand benötigt, der sich nach dem Aufbau des Grundgerüsts funktionalisieren lässt

oder bei dem bereits funktionalisierte Bausteine für die Ligandensynthese eingesetzt werden können. Ersteres ist beim 1,10-Phenanthrolin (phen)-Liganden besonders leicht möglich, da dieser im Rückgrat über eine zusätzliche Bindung verfügt, die für die Funktionalisierung durch elektrophile aromatische Substitutionen oder Oxidationen zugänglich ist. An  $S_EAr$ -Reaktionen ist hier insbesondere die Bromierung zu nennen, durch die das Phenanthrolin für Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen im Rückgrat des Liganden zugänglich gemacht wird. Allerdings werden für die Bromierung von Phenanthrolin sehr harsche Reaktionsbedingungen (Heizen in Oleum als Reaktionslösungsmittel) benötigt, was eine für diese stark korrosiven Bedingungen geeignete apparative Ausstattung erforderlich macht. Für die Nitrierung muss die Reaktionsmischung auf 120 bis 140°C geheizt werden, allerdings genügt die Verwendung einer Mischung aus 96-prozentiger Schwefelsäure und 65-prozentiger Salpetersäure, um das Phenanthrolin in guter Ausbeute und Selektivität einfach zu nitrieren. Das Nitrierungsprodukt kann dann reduktiv zum Amin umgesetzt werden, welches als Vorläufermolekül für die Synthese zahlreicher neuer Ligandenstrukturen dient. 5-Amino-1,10-Phenanthrolin zeigt die typische Amin-Reaktivität und lässt sich beispielsweise mit Aldehyden zu Iminen und mit Isocyanaten zu Harnstoffderivaten umsetzen. Auch die Oxidation zum Diketon mit Kaliumbromat und Schwefelsäure ermöglicht den Zugang zu verschiedenen kondensierten Phenanthrolin-Derivaten, während die Oxidation zum Epoxid das Phenanthrolin für die Substitution durch Nucleophile zugänglich macht (Abb. 2.1.15).<sup>63–73</sup>

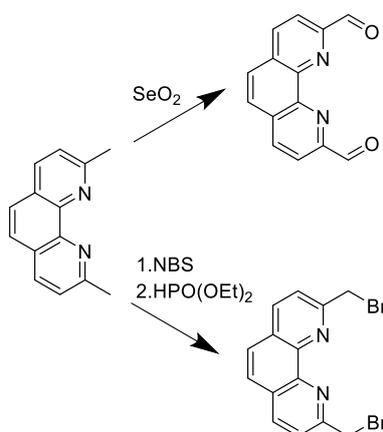


**Abb. 2.1.15:** 1,10-Phenanthrolin und dessen 5-Funktionalisierung.

Auch in 2,9-Position lässt sich 1,10-Phenanthrolin auf verschiedene Arten funktionalisieren. In einer mehrstufigen Synthese ist die Synthese des 2,9-chlorierten Derivats möglich, das für

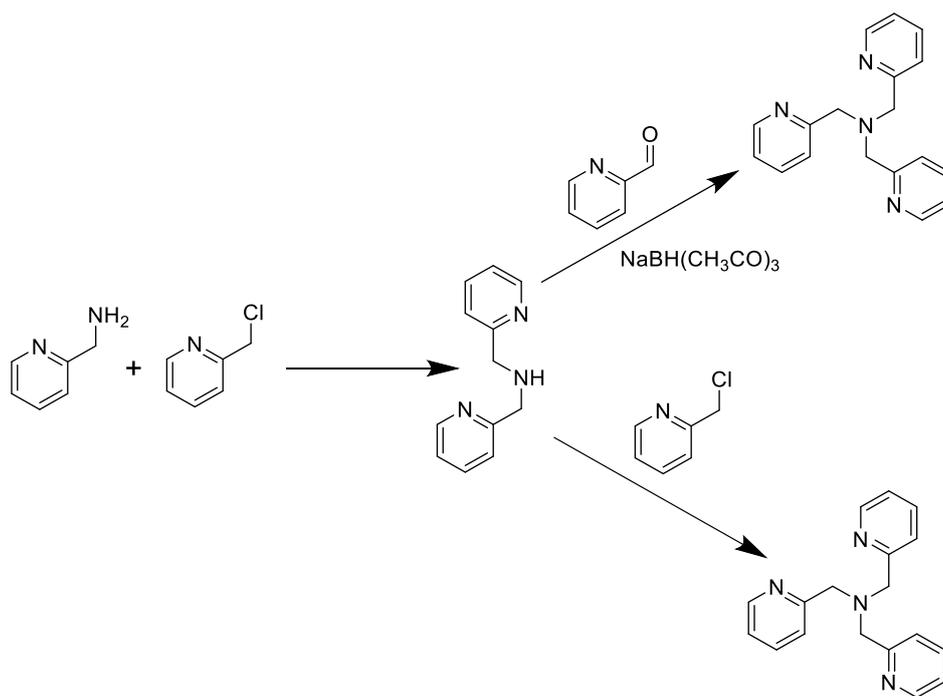
weitere Umsetzungen, beispielsweise in Kreuzkupplungsreaktionen genutzt werden kann. Durch den Einfluss der elektronenziehenden Stickstoffatome ist diese Position außerdem besonders leicht für nukleophile Substitutionen zugänglich.<sup>59,63</sup>

Das in 2,9-Position mit Methylgruppen substituierte 1,10-Phenanthrolin ist kommerziell erhältlich und ermöglicht die Einführung von funktionellen Gruppen für weitere Derivatisierungen, beispielsweise durch Oxidation mit Selendioxid zum 1,10-Phenanthrolin-dicarbaldehyd oder durch radikalische Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) (Abb. 2.1.16). Diese Derivate lassen sich dann weiter mit Nucleophilen umsetzen und ermöglichen so unterschiedliche Substitutionen in 2,9-Position.<sup>74,75</sup>



**Abb. 2.1.16:** Funktionalisierung von dmp.

Der Ligand Tris(pyridylmethyl)amin (TPMA), dessen Kupferkomplexe eine besonders hohe Aktivität in ATRA-Reaktionen zeigen, lässt sich im Labor vergleichsweise leicht aus seinen Grundbausteinen synthetisieren, sodass hierbei bereits die gewünschten funktionellen Gruppen oder deren Vorläufer eingebaut werden können. Für die Synthese von TPMA gibt es zwei unterschiedliche Syntheserouten. Der Ligand kann durch reduktive Aminierung eines Pyridin-2-carbaldehyd-Derivats mit Bis(pyridylmethyl)amin in Gegenwart von Natriumtriacetoxymborhydrid oder durch Alkylierung desamins mit 2-Chloromethylpyridin hergestellt werden (Abb. 2.1.17). Bei der reduktiven Aminierung kann bereits ein funktionalisierter Aldehyd eingesetzt werden, während die Alkylierung die direkte Einführung einer Chloromethylgruppe am Liganden ermöglicht, wenn das Bis-(chloromethyl)pyridin als Alkylierungsmittel eingesetzt wird.<sup>76,77</sup>



**Abb. 2.1.17:** Synthesemethoden für TPMA.

Für beide dieser Ligandentypen, das zweizählige 1,10-Phenanthrolin und das vierzählige TPMA stehen also verschiedene erprobte Syntheserouten für die Funktionalisierung zur Verfügung, was beide Liganden zu geeigneten Kandidaten für die Immobilisierung macht.

### 2.1.5: Zusammenfassung zu Kapitel 2.1

Kupferkatalysierte ATRA- und ATRC-Reaktionen sind eine Klasse von Reaktionen, die mit fast perfekter Atomökonomie ablaufen und synthetischen Zugang zu einer Vielzahl von funktionalisierten Molekülen ermöglichen. Die Reaktionsbedingungen und Katalysatoren für diese Reaktion wurden seit ihrer Entdeckung in der Mitte des 20. Jahrhunderts stetig weiterentwickelt, sodass heute sehr aktive Katalysatoren zur Verfügung stehen. Die hohe Stabilität des katalytisch inaktiven Cu(II)-Zustands, der diese Katalysatoren so aktiv macht, schränkt jedoch gleichzeitig ihre nachhaltige Anwendbarkeit ein. Die Katalysatoren deaktivieren schnell, weswegen häufig hohe Katalysatorbeladungen benötigt werden. Außerdem sind sie sehr luftempfindlich und deshalb aufwendig in der Handhabung.<sup>11</sup>

Dieser Nachteil lässt sich durch die Verwendung von zusätzlichen Reduktionsmitteln wie Ascorbinsäure abmildern, da es hierdurch ermöglicht wird, die stabile Cu(II)-Form des Katalysators zu lagern und für die Reaktion einzusetzen. Dies erlaubt niedrigere Katalysatorbeladungen, die saubere Abtrennung des Katalysators und das Recycling bleiben jedoch schwierig. Die Verwendung fluorhaltiger Liganden und Lösungsmittel ist eine Möglichkeit, den Katalysator aus der Reaktionsmischung zurückzugewinnen, allerdings müssen hierfür umweltschädliche und teure perfluorierte Reagenzien verwendet werden.<sup>9</sup>

Eine bessere Alternative zur Herstellung von recycelbaren Katalysatoren stellt die Immobilisierung des Katalysators auf oxidischen Trägermaterialien dar. Materialien wie Silica oder Aluminiumoxid sind in großen Mengen günstig verfügbar und ermöglichen die einfache Abtrennung des geträgerten Katalysators durch Filtration.

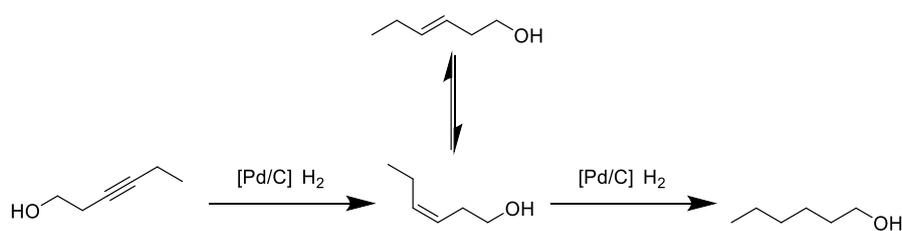
## 2.2: Immobilisierung von molekularen Katalysatoren

### 2.2.1: Eigenschaften von homogenen und heterogenen Katalysatoren

Katalytische Reaktionen sind für die chemische Industrie von fundamentaler Bedeutung, da Katalysatoren die Durchführung vieler Reaktionen unter wirtschaftlichen Bedingungen erst ermöglichen. Sie sind Reaktionen, die stöchiometrische Mengen von Hilfsreagenzien benötigen, weit überlegen, da durch die Verwendung von Katalysatoren große Mengen von Abfall vermieden werden können.<sup>4,78</sup>

In der chemischen Industrie werden vor allem heterogene Katalysatoren eingesetzt, da sie verschiedene Vorteile aufweisen. Sie lassen sich nach der Reaktion leicht vom Produkt abtrennen, sind stabil und dadurch einfach zu recyceln, beispielsweise durch das Abbrennen von Verunreinigungen bei hohen Temperaturen oder durch Reduktion mit Wasserstoff. Klassische heterogene Katalysatoren benötigen jedoch häufig hohe Reaktionstemperaturen und eignen sich vor allem für die Herstellung von Grundchemikalien. Sobald komplexere Moleküle synthetisiert werden sollen, fallen ihre Nachteile stärker ins Gewicht. Diese bestehen vor allem darin, dass die Selektivität der heterogenen Katalysatoren für solche Anwendungen häufig zu gering ist, da diese verschiedene aktive Zentren aufweisen, an denen unterschiedliche Reaktionen stattfinden können.<sup>5,79</sup>

Ein Beispiel hierfür ist die selektive Hydrierung von substituierten Alkinen an Palladiumkatalysatoren. Bei dieser Reaktion können sowohl das *E*- als auch das *Z*-Isomer des Alkens entstehen und zusätzlich kann es zur vollständigen Hydrierung zum Alkan kommen (Abb. 2.2.1). Um hierbei die gewünschte Selektivität zu erhalten, sind geeignete Modifikationen des Katalysators erforderlich, deren Wirksamkeit empirisch getestet werden muss.<sup>80</sup>



**Abb. 2.2.1:** Hydrierung von 3-Hexin-1-ol.<sup>80</sup>

Dies stellt kein Problem dar, wenn das Ziel des Prozesses beispielsweise die Herstellung von Treibstoffen ist, da strukturelle Feinheiten hierbei von geringer Relevanz sind. Bei der Synthese von Tensiden, pharmazeutischen Wirkstoffen oder Leuchtstoffen ist das jedoch anders. Für solche Anwendungen ist es wichtig, auf das Zielmolekül maßgeschneiderte Prozesse anzuwenden, um schwierige Trennprobleme und hohe Abfallmengen zu vermeiden. Dafür ist es notwendig, die Struktur der aktiven Zentren des Katalysators sowie die Zusammenhänge zwischen Struktur und Aktivität genau zu kennen. Dies ist jedoch bei heterogenen Katalysatoren schwierig, da es

sich bei den aktiven Zentren um Bereiche im Nanomaßstab handelt, für deren Charakterisierung hochauflösende Analytik notwendig ist. Bulkmethoden wie die Röntgenbeugung können zur Charakterisierung von in geringer Konzentration auf der Oberfläche vorkommenden aktiven Zentren nicht verwendet werden.<sup>5,79,81</sup>

Sehr gut für die Herstellung von Feinchemikalien geeignet sind dagegen homogene Katalysatoren, die mit in die Reaktionslösung gegeben werden. Ihre genaue Struktur lässt sich durch spektroskopische Untersuchungen der synthetisierten Katalysatoren sowie durch *in situ* Messungen während der Reaktion leicht bestimmen. Auch Informationen über den Reaktionsmechanismus sowie über den Einfluss der molekularen Struktur hierauf sind auf diese Weise leicht zu gewinnen. Homogene Katalysatoren weisen jedoch ebenfalls verschiedene Nachteile auf. Sie müssen durch aufwendige Reinigungsverfahren von der Reaktionsmischung getrennt werden und sind in vielen Fällen sehr empfindlich gegenüber erhöhten Temperaturen sowie gegenüber Luftsauerstoff und Wasser. Daher ist es häufig nicht möglich, sie nach der Reaktion aus dem Reaktionsgemisch zurückzugewinnen und wieder zu verwenden. Verbunden mit der häufig aufwendigen Herstellung der Katalysatoren führt das zu hohen Kosten. Die Gefahr, gesundheitsschädliche Rückstände im Produkt zurückzubehalten ist bei der Verwendung von homogenen Katalysatoren ebenfalls erhöht.<sup>5,7,79</sup>

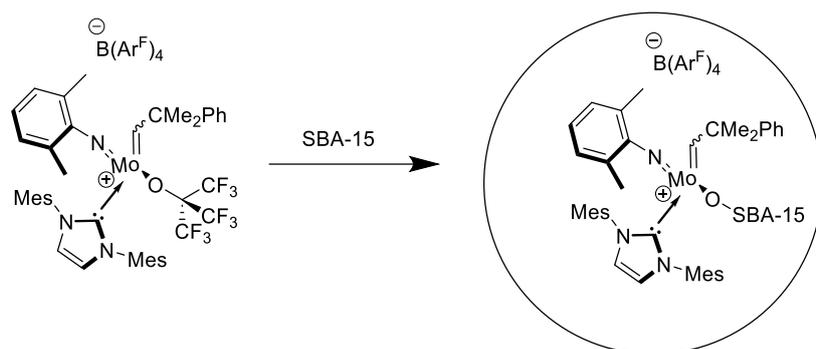
Die Vorteile beider Katalysatortypen lassen sich verbinden, wenn es gelingt, molekulare Katalysatoren mit bekannter Struktur auf Trägermaterialien zu immobilisieren. Im Idealfall lassen sich solche Katalysatoren genauso leicht abtrennen und recyceln wie heterogene Katalysatoren, während sie gleichzeitig dieselbe maßgeschneiderte Reaktivität aufweisen wie homogene Katalysatoren. In realen Systemen ist die Synthese von effizienten molekularen, heterogenen Katalysatoren jedoch ebenfalls mit Herausforderungen verbunden, da sich die Immobilisierung auf der Oberfläche nachteilig auf Reaktivität und Selektivität auswirken kann. Dazu kommt, dass viele molekulare Katalysatoren unter den Reaktionsbedingungen nicht ausreichend stabil sind, um eine mehrmalige Verwendung zu ermöglichen. Luftempfindliche Organometallverbindungen werden durch die Immobilisierung im Normalfall nicht genauso stabil wie klassische heterogene Katalysatoren, häufig ist sogar das Gegenteil der Fall: Durch starke Verteilung auf der Oberfläche werden die aktiven Zentren noch leichter oxidiert als im reinen molekularen Katalysator oder in Lösung. Dies betrifft jedoch nicht alle molekularen Katalysatoren gleichermaßen, sondern hängt vom Mechanismus der Reaktion sowie den chemischen Eigenschaften des molekularen Katalysators ab. Besonders ungünstig sind Katalysatoren, die als Präkatalysatoren eingesetzt werden und ihre Struktur während der katalytischen Reaktion irreversibel ändern.<sup>6,8,82</sup>

## 2.2.2: Methoden zur Herstellung von heterogenen molekularen Katalysatoren

Wohldefinierte Katalysatoren auf Trägermaterialien können mithilfe verschiedener Methoden hergestellt werden. Bei der Synthese von heterogenen Katalysatoren gibt es die Möglichkeit, spezielle Methoden anzuwenden, die eine bessere Kontrolle über die Struktur der aktiven Zentren ermöglichen, oder Materialien herzustellen, die bereits zusätzliche funktionelle Gruppen enthalten, welche direkt katalytisch wirksam sind oder als Ankerpunkt für den Katalysator dienen.<sup>8,80</sup>

Kommerziell erhältliche Trägermaterialien lassen sich nach geeigneter Vorbehandlung mithilfe von metallorganischen Verbindungen gezielt mit Metallzentren beladen. Hierbei entsteht eine direkte Bindung zwischen einem Atom des Trägermaterials und dem katalytisch aktiven Metall (Abb. 2.2.2). Die Reste der organischen Liganden können nach der Synthese durch thermische Behandlung entfernt werden, wenn dies für die gewünschte katalytische Reaktion von Vorteil ist. Diese Methode wird als Oberflächenorganometallchemie (Surface Organometallic Chemistry, SOMC) bezeichnet und wurde seit den 1980er Jahren stetig weiterentwickelt. Da das katalytisch aktive Metall direkt an das Trägermaterial gebunden ist, eignen sich solche Katalysatoren besonders für die Durchführung von Reaktionen, die üblicherweise an klassischen heterogenen Katalysatoren ablaufen. Hierdurch eröffnen sich neue Möglichkeiten, um Struktur-Aktivitätsbeziehungen in solchen Katalysatoren zu verstehen und systematisch zu optimieren. Außerdem eignet sich diese Methode gut für die Immobilisierung von Katalysatoren mit am Metallzentrum gebundenen anionischen Liganden, da diese durch Sauerstoffatome des Trägermaterials ersetzt werden können, beispielsweise Molybdänkatalysatoren für Alken-Metathesereaktionen.<sup>83,84</sup>

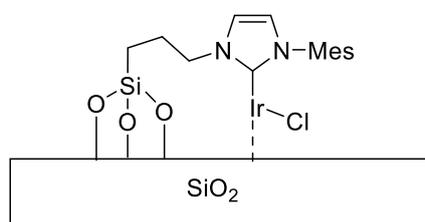
Buchmeiser *et al.* entwickelten 2021 einen Molybdän-Metathese-Katalysator, der mithilfe von SOMC selektiv in den Poren von mesoporösen Silica-Materialien wie SBA-15 immobilisiert werden konnte. Hierbei wurde der im homogenen Komplex enthaltene Nona-fluoro-Tertbutanol-Ligand durch eine Silanol-Gruppe des Trägermaterials ersetzt. (Abb. 2.2.2). Die selektive Immobilisierung in den Poren wurde durch die vorherige Passivierung der äußeren Oberfläche mit Hexamethyldisilazan ermöglicht. Durch die Immobilisierung innerhalb der räumlich begrenzten Poren konnten Katalysatoren mit einer Selektivität von bis zu 98 % für das Ringchlussprodukt erhalten werden. Hierfür ist die räumliche Nähe zwischen Katalysator und Oberfläche erforderlich. Mit einem vergleichbaren Katalysator, der über einen Linker immobilisiert wurde, konnte nur eine geringe Verbesserung der Selektivität im Vergleich zum homogenen Katalysator beobachtet werden. Dieses Beispiel zeigt, dass die Immobilisierung des Katalysators bei der wichtigen Zielgröße der Selektivität zu einer starken Verbesserung führen kann, jedoch auch, wie entscheidend hierfür die für die betrachtete Methode richtige Wahl von Trägermaterial und Immobilisierungsmethode ist.<sup>85</sup>



**Abb. 2.2.2:** Immobilisierung eines Molybdän-Metathese-Katalysators auf mesoporösem Silica.<sup>85</sup>

Für die Heterogenisierung von molekularen Katalysatoren aus der homogenen Katalyse ohne anionische Liganden eignet sich dagegen die Immobilisierung von molekularen Katalysatoren mithilfe von Ankergruppen am Liganden besonders gut. Hierbei wird das katalytisch aktive Metallatom wie in der homogenen Katalyse von einem (element)organischen Liganden koordiniert, der eine zusätzliche Ankergruppe trägt, die eine kovalente Bindung zu einem Trägermaterial eingehen kann. Hierdurch bleibt der unter homogenen Bedingungen katalytisch aktive Komplex in strukturell sehr ähnlicher Form erhalten, kann jedoch nun einfach aus der Reaktionsmischung abgetrennt und gegebenenfalls recycelt werden.<sup>8</sup>

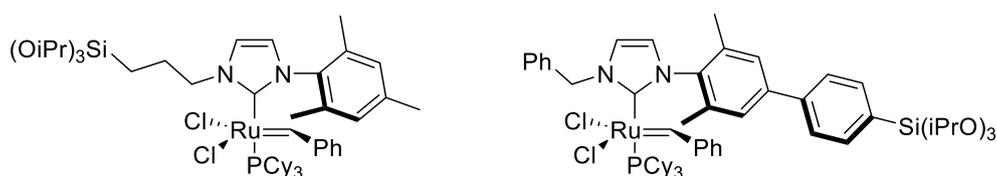
Ein Beispiel für einen solchen Katalysator stellt der im Jahr 2015 entwickelte über eine Sili-cium-basierte-Ankergruppe immobilisierte Ir-Hydrierkatalysator mit einem *N*-heterocyclischen Carben (NHC)-Liganden von Lacôte, Thieuleux *et al.* dar (Abb. 2.2.3). Mit diesem Katalysator ließ sich die Hydrierung von *trans*-Stilben 20 mal so schnell durchführen wie mit dem homogenen Referenzkomplex und er war unter den Reaktionsbedingungen wesentlich stabiler, sodass die katalytische Produktivität (Turnover Number, TON) bei 8000 lag, während für den homogenen Katalysator nur Werte unter 1000 erreicht werden konnten. In diesem Fall verbesserte die Immobilisierung des Katalysators die katalytische Aktivität also erheblich.<sup>86</sup>



**Abb. 2.2.3:** Immobilisierter Ir-NHC-Hydrier-Katalysator.<sup>86</sup>

Während sich katalytisch aktive Metallzentren, die durch SOMC immobilisiert werden, immer nahe an der Oberfläche befinden, lässt sich dies bei der Immobilisierung mithilfe von Ankergruppen nach Bedarf modifizieren. Wenn Wechselwirkungen zwischen aktivem Zentrum und der Oberfläche gewünscht sind, beispielsweise bei der Immobilisierung von lichtabsorbierenden Komplexen auf Titandioxid, wird die Ankergruppe direkt am Liganden ohne Spacer

eingeführt. Sollen die Wechselwirkungen zwischen Trägermaterial, Ankergruppe und katalytisch aktivem Komplex dagegen minimiert und die Flexibilität des immobilisierten Liganden erhöht werden, kann ein langer Linker, beispielsweise in Form einer flexiblen Alkylkette, zwischen Ankergruppe und Ligand eingebaut werden. Die Interaktionen zwischen aktivem Metallzentrum, Ankergruppe und Oberfläche bieten so im Vergleich zu homogenen Katalysatoren noch zusätzliche Möglichkeiten des Finetunings von Aktivität und Selektivität des Katalysators.<sup>87,88</sup> Die Wahl des richtigen Linkers kann die Aktivität des immobilisierten Katalysators stark beeinflussen. Copéret, Thieuleux *et al.* entwickelten 2013 immobilisierte Ru-Alken-Metathese-Katalysatoren (Abb. 2.2.4). Hierbei zeigte sich, dass die katalytische Aktivität des über einen rigiden Linker immobilisierten Katalysators im Vergleich zum homogenen Referenzkomplex stark verringert war, während sich diese für den flexiblen Linker in der Größenordnung der homogenen Katalysators bewegte, allerdings auch etwas niedriger war. Anders als beim oben diskutierten Ir-Katalysator wirkte sich die Immobilisierung hier nachteilig auf die Aktivität aus, was sich jedoch durch die geeignete Wahl des Linkers deutlich abmildern ließ.<sup>89</sup>



**Abb. 2.2.4:** Ru-Alken-Metathese-Katalysatoren mit flexiblem und rigidem Linker.<sup>89</sup>

Als Trägermaterialien für immobilisierte Katalysatoren werden oft die Oxide der sehr häufigen Elemente Silicium und Aluminium verwendet, da diese relativ preisgünstig sind. Insbesondere Silica-Materialien lassen sich in einer Vielzahl von Strukturen mit unterschiedlichen Porengrößen herstellen, die einen zusätzlichen Einfluss auf die katalytischen Eigenschaften nehmen können. Für die Immobilisierung von Katalysatoren auf Silica-Materialien sind Ankergruppen auf Siliciumbasis meist die beste Wahl, da sich diese bei der Immobilisierung nahtlos in die Struktur des Materials einfügen lassen.<sup>5,8,81,85,86,88,89</sup>

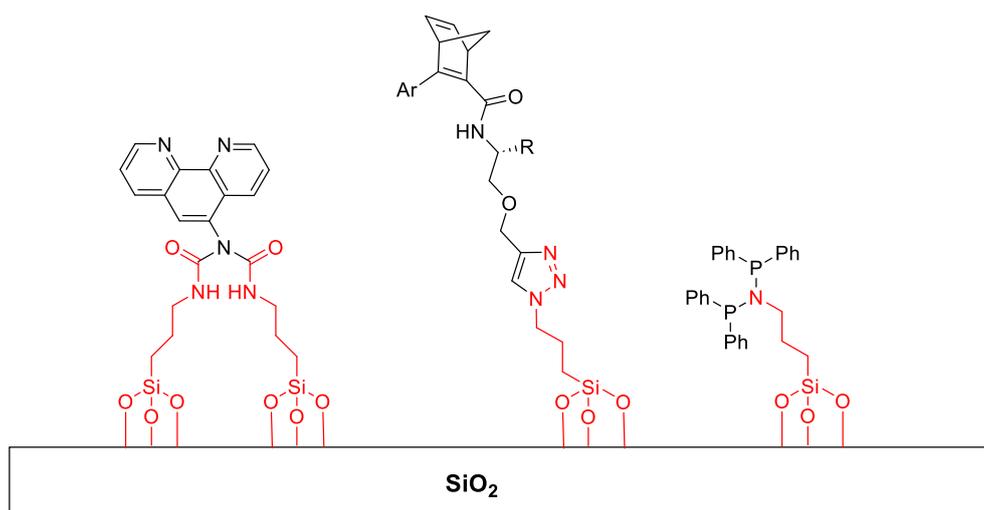
Aluminiumoxid ist ein weiteres, häufig verwendetes Trägermaterial, das für Anwendungen in der molekularen heterogenen Katalyse meist in Form der metastabilen Modifikation  $\gamma$ -Alumina verwendet wird. Im Gegensatz zu Silica, das in amorpher Form verwendet wird, liegt das Aluminiumoxid kristallin vor. Während die Immobilisierung auf Silica fast ausschließlich durch Reaktion mit Silanolgruppen (Si-OH) auf der Oberfläche erfolgt, finden sich auf der Aluminiumoxid-Oberfläche zusätzlich noch Lewis-Säure- und Lewis-Base-Zentren, die ebenfalls mit den Ankergruppen oder anderen Gruppen des Liganden wechselwirken können. Dies kann sich auf die Stabilität der Bindung zwischen Oberfläche und Katalysator sowie auf die Aktivität des Katalysators auswirken.<sup>90,91</sup>

Composit-Materialien aus Silica und Alumina stehen ebenfalls als Trägermaterialien zur Verfügung und können Reaktivitäten ermöglichen, die so weder auf reinem Silica noch auf reinem Alumina zu beobachten sind.<sup>5,92</sup>

Neben diesen besonders häufig verwendeten Materialien können auch reduzierbare Metalloxide als Trägermaterialien verwendet werden, wenn deren Eigenschaften für die Reaktion wünschenswert sind. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist Titandioxid als besonders geeignetes Trägermaterial für photokatalytische Anwendungen. Titandioxid ist durch seine halbleitenden Eigenschaften bereits selbst photokatalytisch aktiv, allerdings im UV-Bereich. Durch die Immobilisierung geeigneter Farbstoffe kann es bereits im sichtbaren Bereich genutzt werden, beispielsweise für die Herstellung von Farbstoffsolarzellen oder die photochemische CO<sub>2</sub>-Reduktion.<sup>93,94</sup>

### 2.2.3: Arten von Ankergruppen

Für die Synthese von immobilisierbaren Katalysatoren mit Ankergruppen gibt es zwei unterschiedliche Herangehensweisen. Insbesondere für den Einbau von Trialkoxysilanankergruppen stehen zahlreiche kommerziell erhältliche Moleküle zur Verfügung, die über eine entsprechende Ankergruppe sowie über eine weitere funktionelle Gruppe verfügen, die eine Bindung zum Liganden ausbilden kann. Häufig genutzt werden funktionalisierte Trialkoxysilylpropan-Derivate. Diese sind beispielsweise mit einer Aminogruppe, einer Isocyanatgruppe oder einer Azidgruppe erhältlich. Primäre Amine können mit zahlreichen funktionellen Gruppen am Liganden umgesetzt werden, beispielsweise mit Halogeniden. Dies gelingt nicht nur bei Vorliegen von C-X-Bindungen, sondern auch mit Elementhalogeniden. Auf diese Weise lassen sich immobilisierbare PNP-Liganden aus Chlorodiphenylphosphin und 3-Aminopropyltriethoxysilan herstellen. Diese können unter anderem für die Immobilisierung von Rutheniumhydridkatalysatoren für die Hydrogenierung von CO<sub>2</sub> verwendet werden.<sup>95</sup> Das Isocyanat-funktionalisierte Triethoxysilylpropan lässt sich dagegen leicht mit nukleophilen funktionellen Gruppen wie Alkoholen oder Aminen umsetzen. Durch Reaktion dieses Moleküls mit 5-Amino-10-Phenanthrolin kann ein immobilisierbarer Ligand mit einer Harnstoffgruppe für die Immobilisierung von redoxaktiven Kupferkomplexen hergestellt werden.<sup>72</sup> Auch die Kupfer-katalysierte Alkin-Azid-Klickreaktion lässt sich für die Immobilisierung von Katalysatoren nutzen, wenn ein Triethoxysilylpropan mit einer Azidgruppe und ein Ligand mit Alkin kombiniert werden. Diese Methode wurde beispielsweise für die Immobilisierung von chiralen Rhodium-Katalysatoren für 1,2-Additionen verwendet (Abb. 2.2.5).<sup>88</sup>

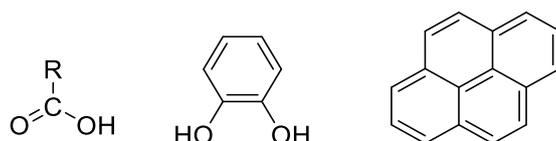


**Abb. 2.2.5:** Beispiele für mithilfe von funktionalisierten Triethoxysilylpropan-Derivaten immobilisierte Liganden.<sup>72,88,95</sup>

Die Immobilisierungsmethode mithilfe von funktionalisierten Vorläufermolekülen hat sich insbesondere für den Einbau von Trialkoxysilangruppen bewährt, da die Einführung der

immobilisierbaren Gruppe bei Vorhandensein von passenden funktionellen Gruppen im Liganden durch synthetische relative einfache Reaktionen erfolgen kann und die elementorganische Ankergruppe bereits vorhanden ist, sodass keine speziellen Synthesemethoden zur deren Einführung benötigt werden. Allerdings ist es für die Anwendung dieser Methode erforderlich, passende funktionelle Gruppen im Liganden zu haben oder dort ohne Probleme einbauen zu können. Außerdem muss die so entstandene Bindung unter den Einsatzbedingungen des immobilisierten Katalysators stabil sein und darf die Eigenschaften des katalytisch aktiven Komplexes nicht auf unerwünschte Art und Weise verändern. Daneben gibt es die Möglichkeit, Ankergruppen direkt ausgehend von geeigneten Ausgangsverbindungen einzuführen. Während die kommerziellen Vorläufermoleküle vor allem für Silicium-basierte Ankergruppen verfügbar sind, lässt sich die Auswahl an in Frage kommenden Ankergruppen so deutlich erweitern. Siliciumbasierte Ankergruppen eignen sich besonders gut für die Immobilisierung auf Silica-Materialien. Für die Immobilisierung auf anderen Materialien beispielsweise Metalloxiden wie Titandioxid ist die Verwendung anderer Ankergruppen sinnvoller.<sup>8,96</sup>

Hierfür können beispielsweise Carboxylatgruppen unter geeigneten Bedingungen als Ankergruppen verwendet werden. Ihre Bindungen zur Oberfläche sind jedoch stärker hydrolyseempfindlich als die bisher beschriebenen Ankergruppen und führen bei Liganden mit basischen Gruppen zu Problemen mit der Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, da sich geladene Spezies bilden. Weitere Möglichkeiten sind beispielsweise die Immobilisierung mithilfe von Catecholgruppen, die Verwendung von funktionalisierten Spezialpolymeren oder insbesondere bei der Verwendung von Kohlenstoffmaterialien der Einsatz von großen aromatischen Systemen wie Pyren, die  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit dem Kohlenstoffmaterial eingehen können (Abb. 2.2.6).<sup>37,96-99</sup>



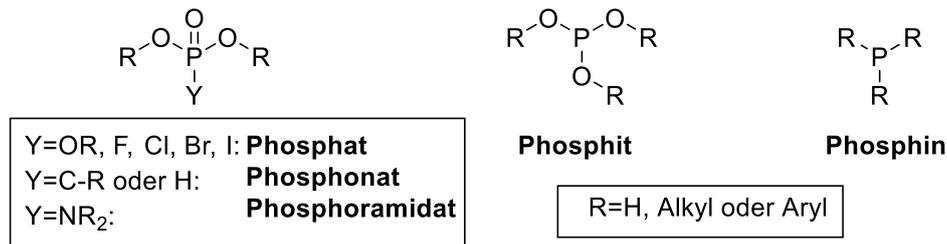
**Abb. 2.2.6:** Beispiele für weitere Ankergruppen.

Eine neben den Siloxan-Gruppen besonders wichtige weitere Klasse von Ankergruppen insbesondere für die Immobilisierung auf Metalloxiden wie Titandioxid oder Aluminiumoxid sind Phosphonatgruppen.<sup>100</sup> Auf deren Eigenschaften und Synthese sowie ihre Vorteile für die Anwendung als Ankergruppen soll im nächsten Kapitel im Detail eingegangen werden.

## 2.2.4: Synthese, Eigenschaften und Charakterisierung von Phosphonaten

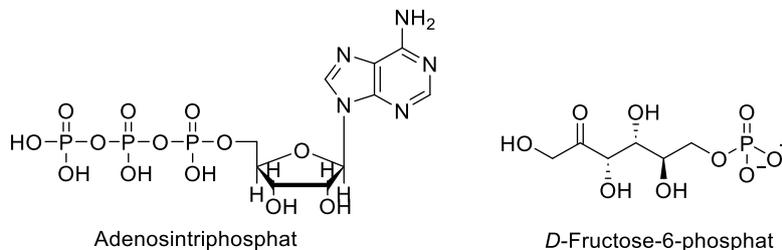
### Allgemeines

Phosphororganische Verbindungen sind sowohl für die organische Synthese als auch für die industrielle Chemie sowie für Biologie und Medizin von großer Bedeutung. In diese Kategorie von Substanzen fallen sowohl Phosphorsäurederivate, die mit organischen Resten verestert sind als auch Verbindungen mit direkten Phosphor-Kohlenstoffverbindungen.<sup>101–105</sup> Die allgemeinen Strukturen der für diese Arbeit besonders relevanten Verbindungen sind in Abb. 2.2.7 dargestellt und benannt.



**Abb. 2.2.7:** Nomenklatur von wichtigen phosphororganischen Verbindungen.

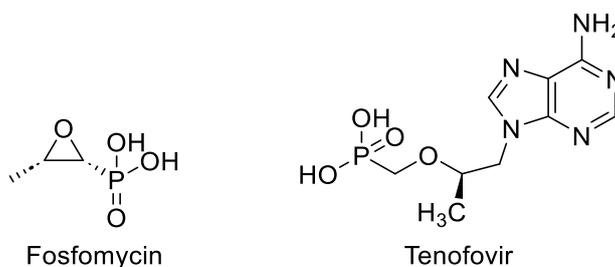
In der Natur spielen Ester der Phosphorsäure mit organischen Resten eine fundamentale Rolle. Phosphorsäureester der Nucleoside bilden das Rückgrat von DNA und RNA und ermöglichen durch die Spaltung von Pyrophosphatbindungen den Transfer von Energie in biologischen Systemen. Außerdem sind sie wichtige Bausteine von Biomembranen und zahlreiche Stoffwechselfvorgänge wie beispielsweise der Abbau von Glucose sind nur durch die intermediäre Bildung von Phosphorsäureestern möglich. Die Phosphorsäure ist als Grundmolekül für diese Prozesse besonders gut geeignet, da die Bildung und Spaltung von Anhydriden sowie die Veresterung von OH-Gruppen in Nährstoffmolekülen unter physiologischen Bedingungen leicht ablaufen können und weil Phosphate aufgrund ihrer Struktur dazu in der Lage sind, zwei organische Reste zu binden und zusätzlich eine negative Ladung zu stabilisieren, was wesentlich zur Stabilität von DNA und RNA beiträgt (vgl. Abb. 2.2.8).<sup>103</sup>



**Abb. 2.2.8:** Beispiele für biologisch relevante Phosphorsäureester.

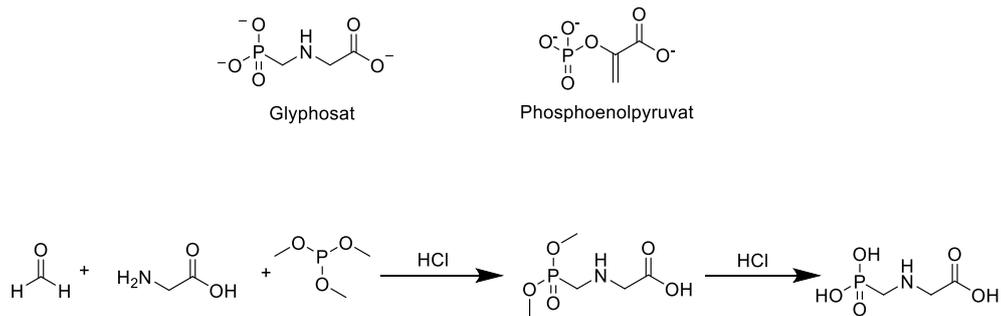
Während Organophosphate in allen Lebewesen vorkommen, sind Phosphonate, in denen eine P-O-Bindung durch eine P-C-Bindung ersetzt ist, in der Natur eher selten. Ein Beispiel für ein

natürlich vorkommendes Phosphonsäurederivat ist Fosfomycin, das von speziellen Streptomyces-Bakterien gebildet und in der Medizin als Antibiotikum eingesetzt wird. Es wird vor allem gegen bakterielle Infektionen des Harntrakts eingesetzt, kann jedoch auch gegen manche Erreger von gefährlichen Infektionen helfen, die gegen andere Antibiotikaklassen resistent sind.<sup>102</sup> Synthetisch hergestellte Phosphonate sind von großer Bedeutung für die Materialsynthese, da sie die Immobilisierung von funktionellen Molekülen auf anorganischen Trägermaterialien ermöglichen und neben Organophosphaten und weiteren phosphororganischen Verbindungen die umweltschädlicheren halogenierten Flammschutzmittel in Kunststoffen ersetzen können.<sup>104</sup> Durch ihre strukturelle Ähnlichkeit zu biologisch relevanten Molekülen zeigen viele Phosphonate biologische Aktivität, die Anwendungen als Medikament oder Pestizid ermöglichen. Neben Antibiotika zur Bekämpfung von Bakterien gibt es auch antivirale Medikamente mit Phosphonsäuregruppen. Auf diese Weise veränderte Nucleotide hemmen die Transkription von pathogenen Viren. Ein Beispiel für diese Wirkstoffklasse ist Tenofovir, das gegen HIV und Hepatitis B eingesetzt wird (Abb. 2.2.9).<sup>101,106</sup>



**Abb. 2.2.9:** Beispiele für Medikamente mit Phosphonsäuregruppen.

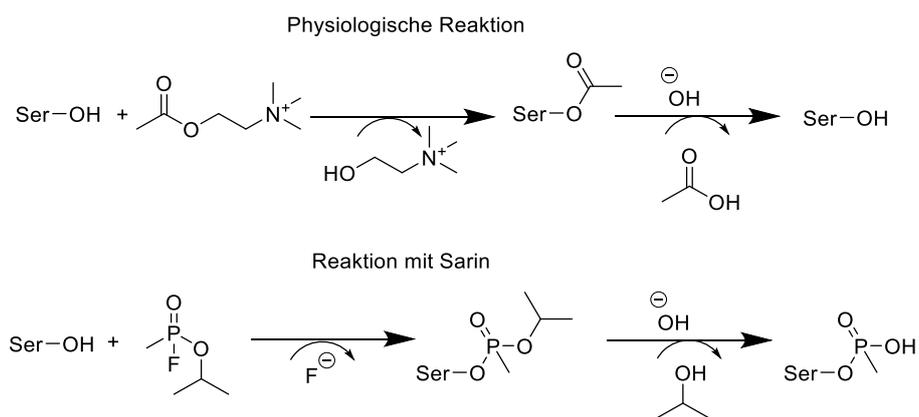
Ein wirtschaftlich sehr bedeutendes, biologisch aktives Phosphonsäurederivat ist das Herbizid Glyphosat. Es wirkt gegen alle grünen Pflanzen, die nicht über gentechnisch eingebaute oder durch natürliche Selektion entwickelte Resistenzen verfügen. Glyphosat hemmt das Pflanzenenzym 5-Enolpyruvyl-shikimat-3-phosphatsynthase, indem es stärker an das Enzym bindet als dessen natürliches Substrat Phosphoenolpyruvat. Hierdurch ist die Pflanze nicht mehr dazu in der Lage die benötigten aromatischen Aminosäuren herzustellen, was zum Absterben führt. Im tierischen Organismus kommt das betroffene Enzym nicht vor, sodass diese Wirkung keine Gefahr für Menschen und Tiere mit sich bringt. Die akute Toxizität von Glyphosat für den Menschen ist sehr gering, was neben der hohen Wirksamkeit und günstigen Verfügbarkeit dazu führt, dass Glyphosat eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Herbizide ist. Ob Glyphosat Langzeitschäden beim Menschen auslöst, ist noch nicht endgültig geklärt, da hierzu widersprüchliche Studien existieren. Die Synthese von Glyphosat kann unter anderem durch eine Variante der Kabachnik-Fields-Reaktion aus Formaldehyd, der Aminosäure Glycin und Dimethylphosphit erfolgen. Nach anschließender Hydrolyse des erhaltenen Esters wird der aktive Wirkstoff erhalten (Abb. 2.2.10).<sup>107,108</sup>



**Abb. 2.2.10:** Strukturen von Glyphosat und Phosphoenolpyruvat und vereinfachte Darstellung der Glyphosatsynthese nach Zhou.<sup>108</sup>

Die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen phosphororganischen Verbindungen und biologisch relevanten Molekülen ermöglichen jedoch nicht nur die Entwicklung von Verbindungen wie Glyphosat, die zum Absterben von Pflanzen führen, sondern auch die Herstellung von Substanzen, die für den Menschen so toxisch sind, dass sie als chemische Waffen eingesetzt werden können. Auch in dieser Verbindungsgruppe sind Phosphonate wie Sarin und Soman zu finden. Insbesondere ersteres wurde während und nach dem Zweiten Weltkrieg großtechnisch hergestellt und für die Verwendung als Waffe vorgehalten. Im Rahmen der internationalen Chemiewaffenkonvention wurde jedoch die Vernichtung dieser Bestände beschlossen und im Jahr 2023 erfolgreich vollendet.<sup>109,110</sup>

Nervenkampfstoffe wie Sarin hemmen das Enzym Acetylcholinesterase, indem eine stabile Bindung zwischen dem aktiven Serin-Rest des Enzyms und dem Phosphoratom ausgebildet wird (Abb. 2.2.11). Hierdurch kann der Neurotransmitter nicht mehr abgebaut werden, was zur unkontrollierten Weiterleitung von Nervenimpulsen und dadurch ohne schnelle Behandlung zum Tod führt.<sup>110,111</sup>



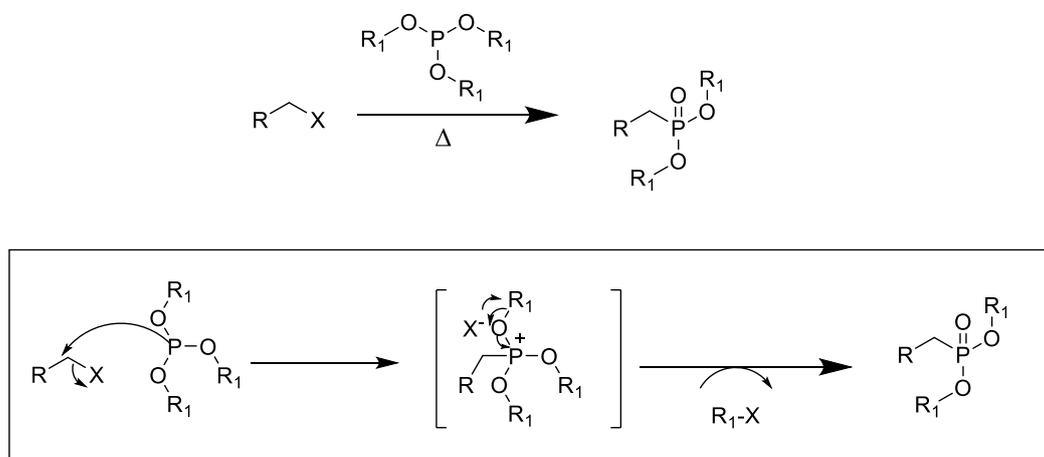
**Abb. 2.2.11:** Schematische Darstellung der Reaktion des aktiven Serin-Rests der Acetylcholinesterase mit ihrem physiologischen Substrat und mit Sarin.

In wesentlich schwächerer Form tritt diese Giftwirkung auch bei anderen niedermolekularen phosphororganischen Verbindungen mit reaktiven Abgangsgruppen wie beispielsweise

Diethylchlorphosphat und dessen Hydrolyseprodukt Tetraethylpyrophosphat auf. Da bei neuen Reaktionen nicht immer vorhersehbar ist, welche Nebenreaktionen stattfinden, ist die sorgfältige Einhaltung der üblichen Sicherheitsmaßnahmen sowie die Dokumentation der durchgeführten Reaktionen in Arbeitsplatznähe bei allen Phosphonat-Synthesereaktionen besonders wichtig.<sup>110,112</sup>

### Methoden der Phosphonatsynthese

Zur Synthese von Phosphonaten stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung, die sich je nach Struktur des Ausgangsprodukts und gewünschter Funktionalität des Zielprodukts unterscheiden. Eine bewährte Methode für die Herstellung von Alkylphosphonaten ist die Michaelis-Arbusov-Reaktion. Diese Reaktion wurde bereits um die Jahrhundertwende zwischen dem 19. und 20. Jahrhundert von Michaelis und Arbusov unabhängig voneinander entdeckt und wird bis heute angewendet. Bei der Michaelis-Arbusov-Reaktion wird ein Alkylhalogenid (X=Cl, Br, I) mit einem Trialkylphosphit umgesetzt. Das Phosphorylierungsreagenz addiert unter Abspaltung eines Halogenids an das Kohlenstoffatom, wobei intermediär ein quartäres Phosphoniumsalz gebildet wird. Dieses lagert sich dann zum Phosphonat um, wobei eine der Esteralkylgruppen unter Bindung des Halogenid-Ions als Halogenalkan abgespalten wird (Abb. 2.2.12).<sup>105,113</sup>

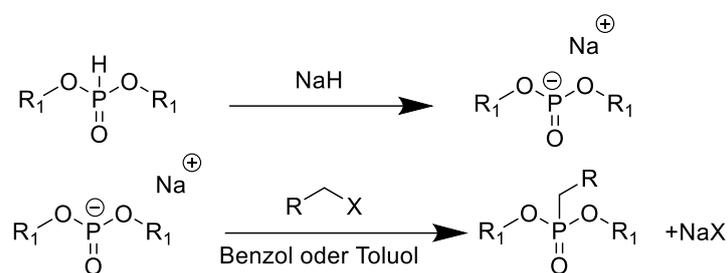


**Abb. 2.2.12:** Schematische Darstellung der Michaelis-Arbusov-Reaktion.

Die Reaktion wird häufig in einem Überschuss des Trialkylphosphits durchgeführt und benötigt meist hohe Reaktionstemperaturen zwischen 120 und 150°C. Diese Reaktionstemperaturen können bei empfindlichen Substraten zu Problemen führen, auch das als Nebenprodukt gebildete Alkylhalogenid kann mit nukleophilen Gruppen reagieren und so die Selektivität verringern. Bei ausreichend robusten Substraten ist die Reaktion jedoch sehr zuverlässig und auch heute noch das Mittel der Wahl für die Synthese von Alkylphosphonaten. Inzwischen ist es auch möglich, die Reaktion im Flussreaktor durchzuführen oder durch Zugabe von geeigneten Lewis-Säuren bei niedrigeren Reaktionstemperaturen zu arbeiten. Eine photochemische

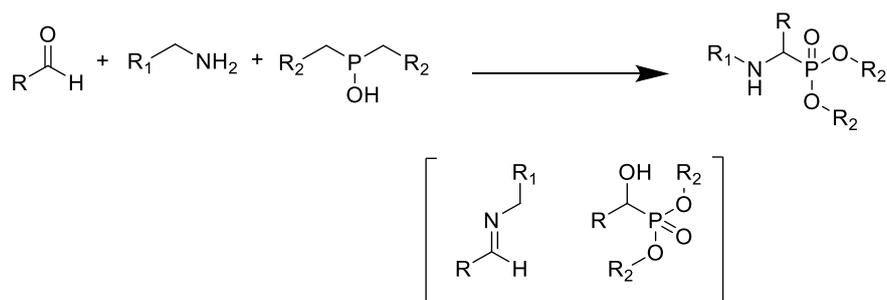
Variante der Arbusov-Reaktion ermöglicht sogar die Phosponylierung von Arylhalogeniden, die sonst über diese Methode nicht zugänglich sind.<sup>113–117</sup>

Eine verwandte Synthesemethode ist die Michaelis-Becker-Reaktion (Abb. 2.2.13). Hierbei wird ebenfalls ein Alkylhalogenid als Edukt verwendet, das Phosphorylierungsmittel ist jedoch ein Dialkylphosphit, das durch eine starke Base wie Natriumhydrid in das korrespondierende Anion überführt wird. Hierdurch wird die Nukleophilie erhöht, sodass die Reaktionen bei etwas niedrigeren Temperaturen ablaufen können. Außerdem fällt die Bildung des Alkylhalogenid-Nebenprodukts weg, was Nebenreaktionen entgegenwirkt und für die Umwelt vorteilhaft ist. Durch die stark basischen Reaktionsbedingungen bei immer noch deutlich erhöhten Temperaturen ist diese Reaktion jedoch auch nicht mit allen Substraten kompatibel.<sup>105,118</sup>



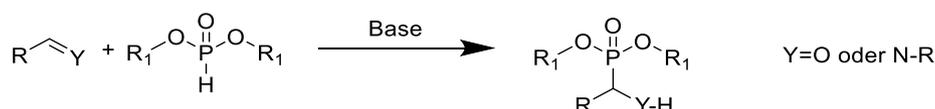
**Abb. 2.2.13:** Schema der Michaelis-Becker-Reaktion.

Phosphonate mit einer Aminogruppe in  $\alpha$ -Position können mithilfe der Kabachnik-Fields-Reaktion hergestellt werden. Hierbei handelt es sich um eine Dreikomponenten-Reaktion, bei der ein Aldehyd, ein primäres oder sekundäres Amin und ein Dialkylphosphit miteinander umgesetzt werden (Abb. 2.2.14). Anders als die oben besprochenen Reaktionen weist die Kabachnik-Fields-Reaktion eine hohe Atomökonomie auf, da als Nebenprodukt nur Wasser gebildet wird. Außerdem wird hier kein Überschuss an Phosphorylierungsreagenz benötigt und die Reaktion kann mit geeigneten Kopplungspartnern sogar lösungsmittelfrei in der Mikrowelle oder im Ultraschallbad durchgeführt werden. Die Kabachnik-Fields-Reaktion wurde von Fields und Kabachnik unabhängig voneinander entdeckt und von Keglevich *et al.* mechanistisch untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass der Aldehyd-Baustein sowohl zunächst mit dem Amin zum Imin als auch mit dem Phosphit zum  $\alpha$ -Hydroxyphosphonat reagieren kann. Ob die Reaktion zum Zielprodukt abläuft oder bei diesen Intermediaten stehenbleibt, hängt von den beteiligten Reaktionspartnern ab. Um die Bildung des Zielprodukts zu beschleunigen oder überhaupt erst zu ermöglichen, wurden zahlreiche Additive als Katalysatoren verwendet, bzw. spezielle Lösungsmittel wie Trifluorethanol oder Ethyllactat ausprobiert, womit für die getesteten Reaktionspartner jeweils sehr gute Ausbeuten von häufig über 90 % erzielt wurden.<sup>119–124</sup>



**Abb. 2.2.14:** Kabachnik-Fields-Reaktion.

Falls die Kabachnik-Fields-Reaktion für die verwendete Substratkombination auch mit Additiven nicht in zufriedenstellender Ausbeute zum Zielprodukt führt, ist es alternativ möglich, das Imin separat zu synthetisieren, zu isolieren und dann mit dem wie bei der Michaelis-Becker-Reaktion durch Deprotonierung aktivierten Dialkylphosphit umzusetzen. Diese Reaktion wird als *aza*-Pudovik-Reaktion bezeichnet, eine Variante der Pudovik-Reaktion, die auch für die gezielte Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyphosphonaten aus Aldehyden und Dialkylphosphiten eingesetzt wird (Abb. 2.2.15). Auf diese Weise können auch stabilisierte Imine zu den entsprechenden  $\alpha$ -Aminophosphonaten umgesetzt werden. Die *aza*-Pudovik-Reaktion ist der Kabachnik-Fields-Reaktion zwar im Hinblick auf die Atomökonomie unterlegen, umgeht aber die synthetischen Schwierigkeiten einer Drei-Komponenten-Reaktion. Ähnlich wie bei der Michaelis-Becker-Reaktion können allerdings auch hier Nebenreaktionen durch die stark basischen Bedingungen auftreten. Durch die niedrigeren Reaktionstemperaturen (0°C bis Raumtemperatur) ist dieser Nachteil jedoch weniger ausgeprägt.<sup>125,126</sup>

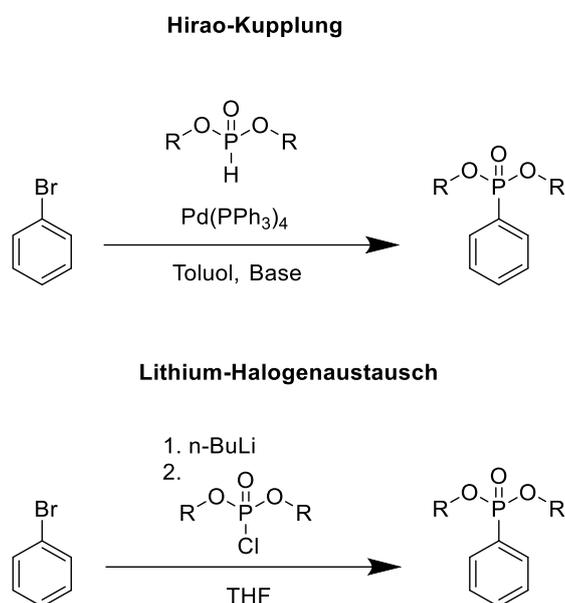


**Abb. 2.2.15:** Pudovik-Reaktion.

Für Substrate, bei denen die Phosphonatgruppe direkt mit einem aromatischen Ring verbunden werden soll, sind die bisher aufgeführten Synthesemethoden mit Ausnahme der UV-unterstützten Arbusov-Reaktion nicht geeignet. Diese können jedoch durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen einem bromierten Aromaten und Dialkylphosphiten hergestellt werden. Diese Reaktion wird nach ihrem Entdecker als Hirao-Kopplung bezeichnet und funktioniert für eine Vielzahl an aromatischen Systemen (Abb. 2.2.16). Die Reaktion wird in Anwesenheit einer Base wie Triethylamin in Toluol durchgeführt und benötigt oft Reaktionszeiten von mehreren Tagen unter Refluxbedingungen.<sup>127,128</sup>

Temperaturempfindliche Arylhalogenide können alternativ via Lithium-Halogen austausch und anschließender Umsetzung mit dem elektrophilen Phosphorylierungsreagenz Diethylchlorphosphat hergestellt werden. Nachteil hierbei ist jedoch, dass Diethylchlorphosphat wesentlich

toxischer ist als die Di- oder Trialkylphosphite und während der Reaktion weitere toxische Nebenprodukte generieren kann.<sup>105,112,129</sup>



**Abb. 2.2.16:** Phosponylierung von Arylbromiden.

Eine weitere Phosponylierungsmethode mithilfe von Diethylchlorphosphat steht für Substrate zur Verfügung, die an C-H-aziden Alkylpositionen phosponyliert werden sollen, beispielsweise 2-Methylpyridinderivate. Hier ist es möglich, die Methylgruppe durch eine starke Base wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) zu deprotonieren und das entstandene Anion direkt mit Diethylchlorphosphat zum Phosphonat umzusetzen. Durch diese Methode kann auf die Synthese und Isolierung eines Alkylhalogenid-Zwischenprodukts verzichtet werden, was die Synthese wesentlich schneller, effizienter und atomökonomischer macht (Abb. 2.2.17).<sup>130,131</sup>



**Abb. 2.2.17:** Direkte Phosponylierung von 2-Picolin.

Mithilfe der hier gezeigten Methoden lassen sich immobilisierbare Liganden aus Ausgangsmaterialien mit unterschiedlichen Strukturen und funktionellen Gruppen mithilfe von kommerziell leicht erhältlichen Reagenzien darstellen.

### *NMR-spektroskopische Charakterisierung und Immobilisierung von Phosphonaten*

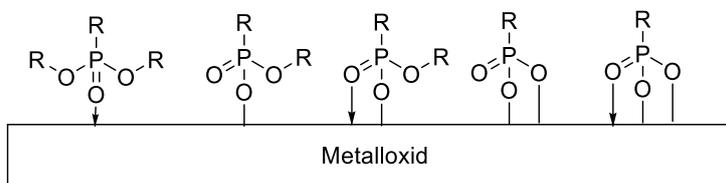
Die NMR-Spektroskopie stellt bei der Synthese von Phosphonaten ein nützliches Werkzeug für die Identifizierung der Zielprodukte sowie für die Verfolgung des Reaktionsfortschritts dar. Die  $^{31}\text{P}$ -Signale von Phosphonaten können je nach der chemischen Umgebung des Phosphoratoms in einem relativ weiteren Bereich zwischen 10 ppm und 40 ppm auftreten, wobei sich die genaue chemische Verschiebung in Abhängigkeit von Lösungsmittel und Konzentration verschieben kann. Auch die Signale anderer Phosphorverbindungen wie Triphenylphosphinoxid fallen in diesen Bereich, sodass die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie allein nicht ausreicht, um die Bildung des Zielprodukts zu bestätigen. Sie leistet jedoch einen wichtigen Beitrag dazu und hilft zudem dabei, nicht abreagiertes Ausgangsmaterial und phosphorhaltige Nebenprodukte zu erkennen, da diese, insbesondere wenn sie dieselben Alkoxyreste tragen, im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum leicht durch die Produkt-Peaks überdeckt werden können. Die  $^{31}\text{P}$ -Signale der Vorläufermoleküle (ca. 140 ppm, Trialkylphosphite) und (7-9 ppm, Dialkylphosphite) unterscheiden sich dagegen deutlich von denen der Produkte. Im Proton-NMR-Spektrum lässt sich die Bildung von Phosphonaten durch das Kopplungsmuster der  $\alpha$ -Protonen sowie durch die zusätzliche Signalaufspaltung bei den Alkoxy-Gruppen erkennen. Die  $\alpha$ -Protonen weisen insbesondere bei benzyliischen Phosphonaten Kopplungskonstanten von über 21 Hz auf, für aliphatische Gruppen liegen die Kopplungskonstanten um wenige Hz niedriger. Durch Kombination aus Proton- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie lässt sich das Zielprodukt so bei Vorhandensein von  $\alpha$ -Protonen leicht identifizieren.<sup>132–136</sup>

### *Phosphonate als Ankergruppen*

Phosphonatgruppen sind eine weitere Klasse von elementorganischen Ankergruppen, die sich sehr gut für die Immobilisierung von Katalysatoren, insbesondere auf Metalloxiden wie Titanoxid oder Aluminiumoxid eignen.

Hierfür sind Phosphonatgruppen den Silicium-basierten Ankergruppen deutlich überlegen, da sie besonders stabile Bindungen zu diesen Materialien ausbilden, bei der Immobilisierung auf Silica-Materialien ist dies umgekehrt.<sup>100</sup> Phosphonatankergruppen können wie oben beschrieben mithilfe von verschiedenen Synthesemethoden am Liganden eingeführt werden, die je nach Struktur und Reaktivität des Liganden ausgewählt werden können und meist mit kostengünstigen, einfach zu handhabenden Ausgangsmaterialien durchgeführt werden können. Außerdem lassen sich mithilfe von Phosphonatgruppen immobilisierte Katalysatoren besonders gut mittels NMR-Spektroskopie charakterisieren, da Phosphor in der Natur ausschließlich als NMR-aktiver Kern  $^{31}\text{P}$  vorkommt. Nach der Immobilisierung liefert die  $^{31}\text{P}$ -Festkörper-NMR-Spektroskopie Informationen über die Bindungsmoden und darüber, ob neben der gewünschten Spaltung der Estergruppen und Ausbildung von Bindungen zur Oberfläche noch weitere Reaktionen an der Phosphonat-Gruppe stattgefunden haben. Phosphonatgruppen können durch Hydrolyse einer oder beider Estergruppen kovalente Bindungen zu einem oxidischen Trägermaterial

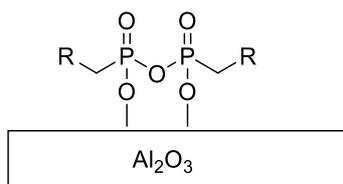
ausbilden und zusätzlich auch über das Phosphoryl-Sauerstoffatom Lewis-Säure-Base-Wechselwirkungen mit dem Trägermaterial eingehen (Abb. 2.2.18).<sup>100,132,133</sup>



**Abb. 2.2.18:** Bindungsmoden von immobilisierten Phosphonaten.

Hierbei entspricht die chemische Verschiebung für einzähnig gebundene Phosphonate häufig weitgehend der chemischen Verschiebung im ungebundenen Zustand, während diese für höhergebundene Phosphonate niedriger wird. Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie kann hier erste Anhaltspunkte geben. Für eine endgültige Klärung der Bindungsverhältnisse sind jedoch zusätzlich noch weitere Techniken wie  $^{17}\text{O}$ -NMR-Spektroskopie und IR-spektroskopische Untersuchungen im Bereich niedriger Wellenzahlen erforderlich, da die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie nicht ausreichend sensitiv ist.<sup>100,137,138</sup>

Im Vergleich zu Siloxan-Ankergruppen sind Phosphonatankergruppen auf Silica-Materialien weniger stabil gegenüber Hydrolyse und benötigen recht hohe Immobilisierungstemperaturen, um ausreichende Beladungen zu erreichen. Dagegen eignen sie sich sehr gut für die Immobilisierung auf Metalloxiden wie beispielsweise Titandioxid oder Aluminiumoxid, mit denen Phosphonate leicht thermisch stabile sowie hydrolysestabile Bindungen ausbilden. Durch seine Brønsted- und Lewis-Säurezentren ist Aluminiumoxid inhärent reaktiver als Siliciumdioxid, was die Spaltung von Phosphonsäureestern und die Ausbildung von P-O-Al-Bindungen erleichtert, aber auch zu unerwünschten Nebenreaktionen führen kann. Die Säurezentren des Aluminiumoxids können Phosphonatester leicht hydrolysieren, was für die Immobilisierung gewünscht ist. Dies kann aber auch zur intramolekularen oder intermolekularen Kondensation von Phosphonatgruppen führen, wodurch diese für die Immobilisierung schwerer zugänglich werden und die Struktur des Liganden und auch des daraus gebildeten Komplexes verändert werden kann (Abb. 2.2.19). Die Signale dieser Verbindungen sind im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum im Bereich um  $\sigma \approx -6$  ppm zu finden.<sup>90,100,132,139</sup>



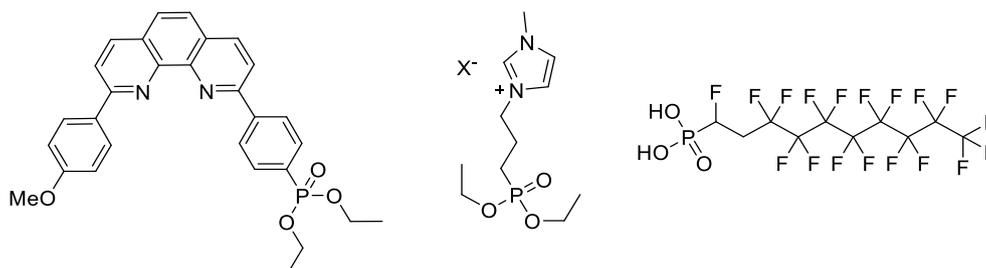
**Abb. 2.2.19:** Immobilisiertes Pyrophosphonat.

Zusätzlich ist auch die Bildung von Bulk-Aluminiumphosphonat-Spezies möglich. Bei der Verwendung von Aluminiumoxid zur Dekontamination von Nervenkampfstoffen auf Phosphonat-Basis wurde bereits bei Raumtemperatur beobachtet, dass sich neben immobilisierten Oberflächenspezies auch Bulk-Phosphonate bilden. Bei Phosphonaten ohne reaktive Abgangsgruppen, die insbesondere, wenn es sich um Fluoride handelt, das Aluminiumoxid zusätzlich angreifen können, tritt dieser Effekt erst auf, wenn für die Immobilisierung erhöhte Temperaturen über 100°C gewählt werden. Dies ist jedoch für eine höhere Beladung der Oberfläche wiederum günstig. Eine hohe Konzentration der zu immobilisierenden Spezies ermöglicht ebenfalls eine höhere Beladung, doch erleichtert dabei auch beide unerwünschten Reaktionen zwischen Alumina und dem zu immobilisierenden Phosphonat. Daher ist es erforderlich, bei den Immobilisierungsbedingungen für jede Verbindung das richtige Maß zwischen ausreichend hoher Reaktionstemperatur und Konzentration für gute Beladung und ausreichend milden Bedingungen für die Vermeidung von Nebenreaktionen, die sich negativ auf die Anwendung auswirken, zu finden.<sup>90,100,139,140</sup>

Phosphonat-Gruppen wurden bereits erfolgreich für die Immobilisierungen von Molekülen für verschiedenste Anwendungen auf unterschiedlichen Trägermaterialien genutzt, beispielsweise zur Funktionalisierung von Kohlenstoff-Nanoröhrchen. Hierfür wurden durch Fujimori *et al.* Phosphonsäuren mit langkettigen Kohlenwasserstoff- oder Fluorkohlenwasserstoffresten auf den Kohlenstoffmaterialien immobilisiert, wobei bidentate Bindungsmoden beobachtet wurden. Die erhaltenen Materialien waren oberflächenaktiv und konnten für die Adsorption von Biomolekülen eingesetzt werden (Abb. 2.2.20, rechts).<sup>141</sup>

Die Immobilisierung von Imidazolium-basierten ionischen Flüssigkeiten auf  $\gamma$ -Alumina ist unter Verwendung von Phosphonat-tragenden Linkern am Imidazolium-Stickstoff ebenfalls möglich. Diese ionischen Flüssigkeiten können CO<sub>2</sub> durch Physisorption reversibel binden und daher für den Transport des Gases eingesetzt werden. Dies wird durch die Verwendung eines leicht abtrennbaren, immobilisierten Materials wesentlich erleichtert. Die gewünschten Absorptionseigenschaften wurden in diesem Fall durch die Immobilisierung nicht beeinflusst. (Abb. 2.2.20 Mitte)<sup>139</sup>

Auch die Immobilisierung von Kupferkomplexen mit Stickstoffliganden wurde bereits beschrieben. Hierbei wurden die Phosphonatgruppen so eingebaut, dass sie in Konjugation mit dem  $\pi$ -System stehen, was diese Komplexe besonders geeignet für photokatalytische Anwendungen macht (Abb. 2.2.20 links).<sup>87</sup>

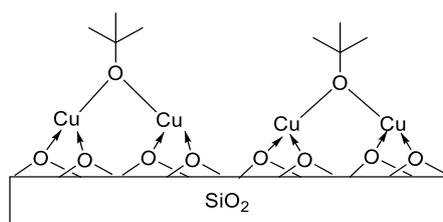


**Abb. 2.2.20:** Beispiele für organische Moleküle mit Phosphonatankergruppen.<sup>87,139,141</sup>

## 2.2.5: Immobilisierung von Kupferkomplexen

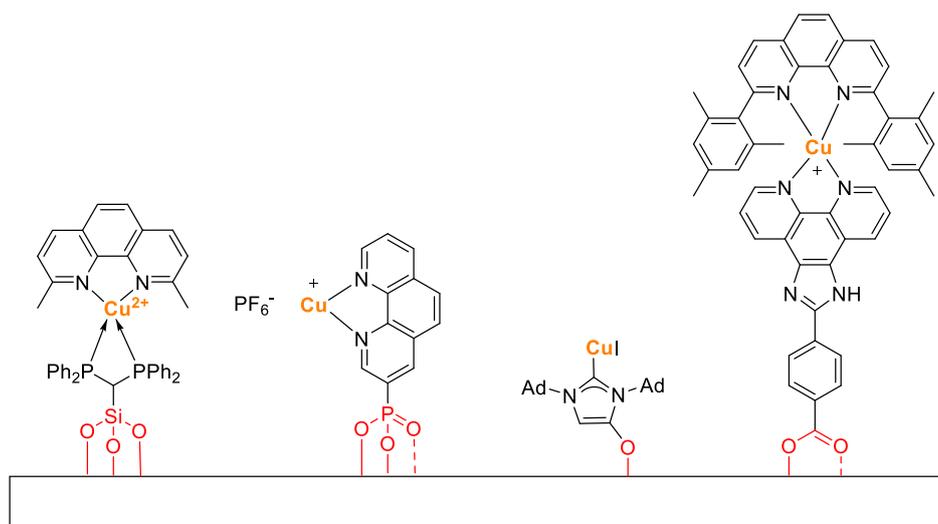
Kupfer ist ein Metall, das hohe katalytische Aktivität für verschiedene Reaktionen mit im Vergleich zu Edelmetallen wie Palladium, Platin oder Ruthenium häufigem Vorkommen und günstigen Preisen verbindet. Daher spielt Kupfer in vielen Bereichen der Chemie eine wichtige Rolle. Immobilisierte Kupferkomplexe katalysieren unter anderem die für die Immobilisierung von Katalysatoren einsetzbare Azid-Alkin-Klickreaktion und Komplexe mit geeigneten Liganden eignen sich als Photokatalysatoren oder Photosensibilisatoren für die photochemische CO<sub>2</sub>-Reduktion oder für Farbstoffsolarzellen.<sup>88,142–144</sup> Auch für die in dieser Arbeit behandelte kupferkatalysierte ATRA-Reaktion gibt es bereits erste immobilisierte Katalysatoren wie auch für die verwandten Polymerisationen.<sup>36,38,145</sup>

Kupferkatalysatoren lassen sich durch viele der bisher beschriebenen Methoden immobilisieren. Die Vorläuferverbindungen Kupfertertbutoxid und Kupferhexamethyldisilazid ermöglichen den Einbau von Kupferatomen auf Trägermaterialien mithilfe der Techniken der SOMC. Hierbei ersetzt das Trägermaterial den anionischen Liganden und es bildet sich eine direkte Bindung zwischen dem Kupferzentrum und einem Sauerstoffatom auf der Oberfläche aus (Abb. 2.2.21).<sup>146</sup>



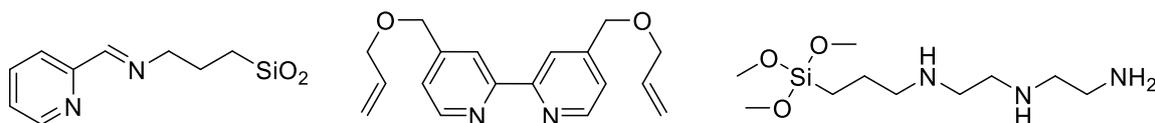
**Abb. 2.2.21:** Immobilisiertes Kupfertertbutoxid.<sup>146</sup>

Die Immobilisierung mittels SOMC eignet sich jedoch weniger gut für Reaktionen, die spezielle Liganden benötigen, denn stark bindende Liganden können das Kupfer aus der Bindung an das Trägermaterial verdrängen, was dazu führt, dass ein gelöster Kupferkomplex entsteht und das Ziel der Immobilisierung somit nicht erreicht wird. Daher sind für solche Anwendungen Immobilisierungsmethoden mit Ankergruppen-tragenden Liganden besser geeignet. Phosphonat- und Carboxylatgruppen, aber auch siliciumbasierte Ankergruppen sowie einfache Hydroxygruppen am Liganden wurden bereits erfolgreich zu diesem Zweck verwendet (Abb. 2.2.22).<sup>72,87,142,143</sup>



**Abb. 2.2.22:** Beispiele für immobilisierte Kupferkomplexe mit verschiedenen Ankergruppen.<sup>72,87,142,143</sup>

Die gezeigten Kupferkomplexe auf 1,10-Phenanthrolinbasis werden als Photokatalysatoren bzw. Photosensibilisatoren<sup>87,143</sup> sowie als reversibel reduzierbare und oxidierbare Moleküle<sup>72</sup> verwendet, der Cu-NHC-Komplex dient als Katalysator für Azid-Alkin-Klickreaktionen.<sup>142</sup> Kupferkatalysatoren für ATRC-Reaktionen und Polymerisationen wurden ebenfalls bereits erfolgreich immobilisiert. Hierfür wurden die Katalysatoren sowohl über Ankergruppen auf Metalloxiden immobilisiert (Abb. 2.2.23) als auch mithilfe von Vinylfunktionen in polymere Materialien eingebaut. Durch Vinyl-Funktionalisierung des 2,2-Bipyridin-Liganden gelang es Nagashima *et al.* einen Katalysator herzustellen, der in immobilisierter Form ähnlich hohe Aktivität zeigt wie in Lösung. Polydentate Aminliganden für ATRP-Liganden konnten ebenfalls erfolgreich immobilisiert werden, allerdings erwies sich die Immobilisierung bei dieser Reaktion als nachteilhaft, da die Reaktion schlechter kontrollierbar war als bei Verwendung eines homogenen Katalysators, was zu Polymeren mit hoher Polydispersität führte. Bei den Cyclisierungen wurden solche Nachteile jedoch bisher nicht beobachtet, sondern die Reaktion hat sich in den Arbeiten von Clark und Nagashima als geeignet für die Heterogenisierung erwiesen. Allerdings zeigte sich auch hier, dass die Kupferkomplexe der kommerziell erhältlichen Trimethoxysilan-funktionalisierten Polyamine in immobilisierter Form nicht die hohe Aktivität ihrer nicht immobilisierten Analoga erreichen, während sich Pyridin-basierte Liganden gut für die immobilisierte Katalyse eigneten.<sup>36-39</sup>



**Abb. 2.2.23:** Beispiele für immobilisierbare Liganden für ATRC -Reaktionen.<sup>36,38,39</sup>

Da viele ATRA-Reaktionen eine hohe Katalysatorbeladung benötigen und die Liganden häufig recht teuer sind, kann diese Reaktion durch die Immobilisierung der Katalysatoren und die Möglichkeit diese zu recyceln besonders verbessert werden. Letzteres ist für diesen Reaktionstyp relativ einfach umsetzbar, da sich gute ATRA-Liganden dadurch auszeichnen, dass sie sowohl den aktiven Cu(I)-Komplex als auch den inaktiven Cu(II)-Komplex koordinieren können und so die reversible Oxidation und Reduktion des Katalysators ermöglichen. Anders als beispielsweise bei Palladium-Katalysatoren für Kreuzkupplungen, die Liganden irreversibel abspalten, was bei längeren Standzeiten zur Bildung von Metallnanopartikeln führen kann, wird der katalytisch aktive Komplex in der ATRA-Reaktion im Verlauf der Reaktion normalerweise nicht zerstört, sondern höchstens dadurch deaktiviert, dass sich große Mengen des inaktiven Cu(II)-Komplexes ansammeln. Dieser kann jedoch nach der Abtrennung oder auch bereits während der Reaktion durch geeignete Reduktionsmittel einfach regeneriert werden.<sup>6,11,40</sup>

## 2.2.6: Zusammenfassung zu Kapitel 2.2

Für die Heterogenisierung von molekularen Katalysatoren stehen zwei unterschiedliche Herangehensweisen zur Verfügung. Bei der SOMC wird eine direkte chemische Bindung zwischen dem Metallzentrum und dem Trägermaterial gebildet. Als Vorläufer dienen hier häufig Metallorganyle oder Komplexe mit Alkoxid-Liganden, welche durch Sauerstoffatome auf der Oberfläche ausgetauscht werden. Diese Methode kann sowohl für die Immobilisierung von Komplexen mit weiteren im Material verbleibenden Liganden als auch für die Erzeugung von ligandenfreien Metallzentren nach Entfernung der Liganden durch thermische Behandlung genutzt werden.<sup>5</sup>

Die zweite Methode ist die Immobilisierung des katalytisch aktiven Komplexes mithilfe von Ankergruppen, die am Liganden eingebaut werden. Hierbei können die Eigenschaften durch die Wahl der Ankergruppe sowie durch die Wahl von Länge und Flexibilität des Linkers weiter modifiziert werden. Häufig werden hierfür Siloxan-Ankergruppen eingesetzt, die besonders stabile Bindungen zu Silica-Materialien ausbilden. Für die Immobilisierung auf Metalloxiden eignen sich Phosphonatgruppen besser, da diese stabilere Bindungen zu Metalloxiden wie Aluminiumoxid oder Titanoxid ausbilden können. Weitere Vorteile von Phosphonatgruppen sind die einfache Charakterisierbarkeit per NMR-Spektroskopie sowie die Vielzahl von möglichen Syntheserouten aus leicht zu handhabenden und kostengünstigen Ausgangsmaterialien.<sup>90,100,105,147</sup>

Diese Methoden können auch für die Immobilisierung von katalytisch aktiven Kupferkomplexen eingesetzt werden. Für die Heterogenisierung von Kupferkatalysatoren für ATRC/ATRP-Reaktionen wurden bisher Amin- und Pyridin-basierte Liganden mit Siloxan-Ankergruppen verwendet. Im Falle der Katalysatoren mit Aminliganden sind Aktivität und Selektivität jedoch deutlich schlechter als bei vergleichbaren homogenen Katalysatoren. Pyridin-basierte Liganden haben sich als die bessere Wahl für immobilisierte Katalysatoren erwiesen. Allerdings benötigen die bisher bekannten immobilisierten Katalysatoren immer noch sehr hohe Katalysatorbelastungen von bis zu 30 %, giftige halogenierte Lösungsmittel oder aufwendige Syntheseprozesse mit speziellen Ausgangsmaterialien.<sup>37-39</sup>

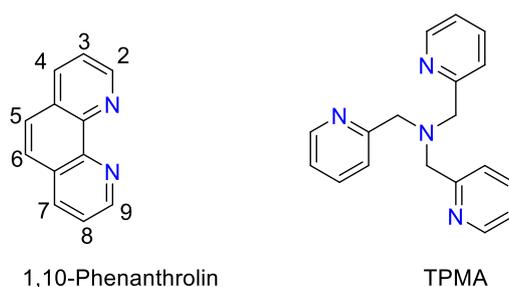
### 3: Problemstellung und Zielsetzung

Die Immobilisierung von Kupferkatalysatoren für ATRA-Reaktionen hat das Potenzial, einige der Probleme zu lösen, die diesen Reaktionstyp für industrielle Anwendungen ungünstig machen. Hierzu gehören der hohe Katalysatorverbrauch durch hohe Beladungen und fehlende Recyclingmöglichkeiten, die schwierige Abtrennbarkeit des Katalysators nach der Reaktion sowie die Verwendung von giftigen und umweltschädlichen Lösungsmitteln. In den letzten zwanzig Jahren wurden erste Arbeiten durchgeführt, in denen immobilisierte ATRA-Katalysatoren erfolgreich hergestellt und für die Cyclisierung von geschützten halogenierten Allylamiden eingesetzt wurden.<sup>36,38</sup> Diese Verfahren konnten sich bisher allerdings nicht durchsetzen, vermutlich, weil sie nach wie vor hohe Katalysatorbeladungen und giftige Lösungsmittel benötigen oder der Immobilisierung ein aufwendiger Syntheseprozess vorausgeht.

Um die Vorteile immobilisierter ATRA-Katalysatoren vollumfänglich nutzen zu können, werden Katalysatoren benötigt, die im Hinblick auf katalytischer Effizienz und Katalysatorbeladung ihren homogenen Gegenstücken ebenbürtig sind, in grünen Lösungsmitteln funktionieren und mit möglichst wenig Aufwand synthetisiert werden können.

Die Funktionalisierung der Liganden mit Phosphonat-Gruppen ist hierfür ein besonders vielversprechender Ansatz, da für die Phosphonatsynthese verschiedene bewährte Synthesemethoden zur Verfügung stehen, die sich unter Einsatz von kostengünstigen und leicht zu handhabenden Vorläufersubstanzen durchführen lassen.<sup>113,119,126</sup> Phosphonat-Ankergruppen überzeugen außerdem durch das Ausbilden stabiler, kovalenter Bindungen an Metalloxide wie Aluminiumoxid oder Titandioxid sowie durch die einfache Untersuchbarkeit der erhaltenen Materialien durch NMR-Spektroskopie, da Phosphor in der Natur zu 100 % als NMR-aktiver Kern vorkommt.<sup>100,132</sup>

Für die Funktionalisierung mit Phosphonatgruppen eignen sich Pyridin-basierte Liganden gut, da diese vergleichsweise einfach modifiziert werden können. Insbesondere das 1,10-Phenanthrolin (Abb. 3.1) bietet sich hierfür an, da dieser Ligand leicht in verschiedenen Positionen funktionalisiert werden kann. Die 5-Position des Phenanthrolin-Gerüsts ist besonders günstig für den Einbau von Ankergruppen, da diese relativ weit vom aktiven Zentrum entfernt ist, so dass die Einflüsse durch die Ankergruppe auf die Katalyse minimiert werden.<sup>63</sup>



**Abb. 3.1:** Grundgerüste der in dieser Arbeit verwendeten Liganden.

Drei- und vierzählige Liganden haben sich jedoch in der homogenen ATRA- und ATRP-Katalyse als noch aktiver erwiesen. Mehrzählige Amine wie PMDTA oder Me<sub>6</sub>TREN bilden besonders aktive Kupferkomplexe. Sie eignen sich wegen ihrer Struktur jedoch nicht für den Einbau von Phosphonatgruppen und konnten in immobilisierter Form die in Lösung beobachtete Aktivität nicht erreichen.<sup>37,39</sup>

Der pyridinbasierte Ligand TPMA (Abbildung 3.1) lässt sich dagegen in funktionalisierter Form herstellen. Wegen seiner besonders hohen Aktivität in Lösung ist dieser Ligand ebenfalls ein vielversprechender Kandidat für effiziente, heterogenisierte ATRA-Reaktionen.<sup>32,44,148</sup>

Das Ziel dieser Arbeit besteht folglich darin, Phosphonat-substituierte Liganden auf Basis von 1,10-Phenanthrolin sowie TPMA zu synthetisieren, zu charakterisieren und auf geeigneten Trägermaterialien zu immobilisieren. Die Kupferkomplexe der freien und immobilisierten Liganden werden dann auf ihre Aktivität in ATRA und ATRC-Reaktionen sowie auf ihre Stabilität und Recyclingfähigkeit getestet und miteinander verglichen. Bei den katalytischen Reaktionen sollen halogenfreie Lösungsmittel zum Einsatz kommen, die idealerweise möglichst ungiftig, leicht biologisch abbaubar und aus erneuerbaren Rohstoffen herstellbar sind.

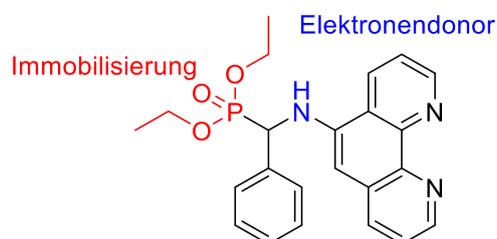
## 4: Ergebnisse und Diskussion

### 4.1: Synthese der Phosphonat-funktionalisierten Liganden

#### 4.1.1: Synthese von Phenanthrolinliganden mit $\alpha$ -Aminophosphonatgruppen in 5-Position

Bei den bereits literaturbekannten 1,10-Phenanthrolin-Liganden mit Phosphonat-Gruppen im Rückgrat ist die Phosphonatgruppe direkt oder über eine Phenylgruppe mit dem Ligandengerüst verknüpft. Dies ist für photochemische Anwendungen wünschenswert, da so eine direkte elektronische Wechselwirkung zwischen Metallzentrum, Ligand, Ankergruppe und Trägermaterial erreicht wird.<sup>149,150</sup> Durch die Verknüpfung der Phosphonatgruppe mit dem  $\pi$ -System des Liganden kommt jedoch auch die elektronenziehende Wirkung dieser funktionellen Gruppe besonders stark zum Tragen. Für die ATRA-Katalyse ist dies ungünstig, da elektronenziehende Gruppen am Liganden dabei die katalytische Aktivität des korrespondierenden Kupferkomplexes hemmen.<sup>44,151</sup>

Um dem entgegenzuwirken, ist es für diese Anwendung sinnvoll, die Phosphonatgruppe mit größerem räumlichem Abstand zum katalytisch aktiven Zentrum einzuführen. Besonders gut eignen sich hierfür  $\alpha$ -Aminophosphonat-Gruppen, da bei Verwendung von 5-Amino-1,10-phenanthrolin als Aminkomponenten die Aminogruppe mit ihren Elektronendonoreigenschaften direkt mit dem Liganden verknüpft ist und sich positiv auf die katalytische Aktivität auswirken kann, während die elektronenziehende Wirkung der Phosphonatgruppe deutlich abgeschwächt wird, da sich eine C-H-Gruppe und das Amin-Stickstoffatom zwischen ihr und dem Liganden befinden.<sup>152</sup> Ein weiterer Vorteil dieser funktionellen Gruppe besteht darin, dass ihre Synthese auf umweltfreundlichere und atomökonomischere Weise möglich ist als der direkte Einbau von Phosphonatgruppen am aromatischen System. Hiervon ausgehend wurde eine potenzielle Ligandenstruktur entwickelt (Abb. 4.1.1).

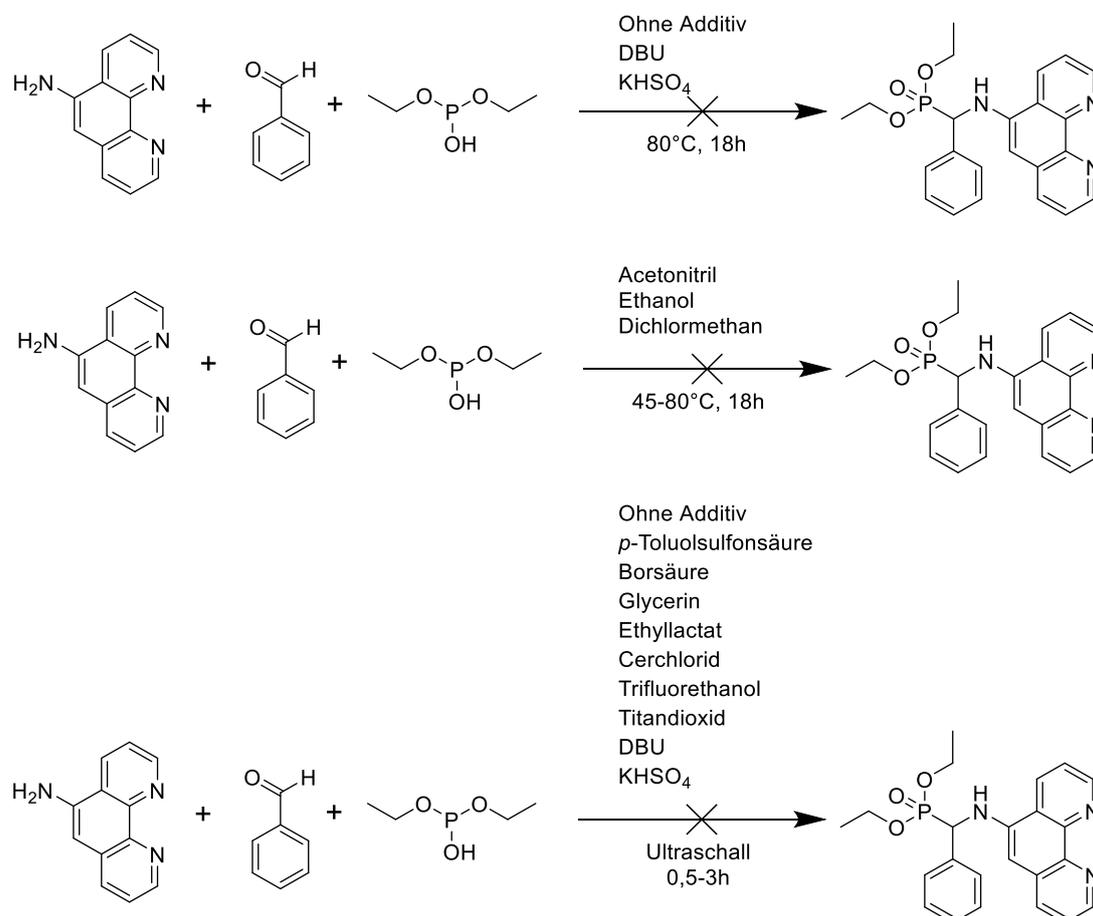


**Abb. 4.1.1:** Struktur des geplanten 5-substituierten Phenanthrolin-Liganden (APphen).

Die wichtigste Synthesemethode für diese Verbindungsklasse ist die Kabachnik-Fields-Reaktion zwischen einem Amin, einem Aldehyd und einem Dialkylphosphit (Details siehe Kapitel 2.2).<sup>119,120</sup> Das kommerziell erhältliche 1,10-Phenanthrolin-5-Amin dient als Amin-Komponente, Diethylphosphit als Phosphonylierungsreagenz und Benzaldehyd oder Benzaldehyd-

Derivate als Aldehyd-Komponente. Benzaldehyde sind weniger toxisch als aliphatische Aldehyde und können aus biologischen Quellen gewonnen werden.<sup>153</sup>

Wegen ihrer zahlreichen positiven Eigenschaften (hohe Atomökonomie, leicht zu handhabende Reagenzien, möglicher Verzicht auf Lösungsmittel) wurde zunächst versucht, den APphen-Liganden mithilfe der Kabachnik-Fields-Reaktion herzustellen (Abb. 4.1.2).



**Abb. 4.1.2:** Schema zu den Versuchen der Ligandensynthese mithilfe der Kabachnik-Fields-Reaktion mit unterschiedlichen Additiven unter verschiedenen Bedingungen unter Heizen ohne Lösungsmittel (oben), unter Heizen mit Lösungsmittel (Mitte) und im Ultraschallbad (unten).

Keglevich beschrieb für die Reaktion von Propylamin, Benzaldehyd und Diethylphosphit zwei verschiedene mögliche Reaktionsbedingungen: Das Erhitzen auf 80°C über Nacht in Acetonitril sowie die Durchführung der Reaktion ohne Lösungsmittel in der Mikrowelle.<sup>120,121</sup> Da keine geeignete Synthesemikrowelle zur Verfügung stand, wurde die Methode mit klassischem Heizen im Kolben gewählt. Hierfür wurde für die Testansätze jeweils 1 mmol aller drei Ausgangsmaterialien vorgelegt, im Ultraschallbad vermischt und 18 Stunden lang geheizt. Bei der Verwendung von Lösungsmitteln (Acetonitril, Ethanol) wurde kein Produkt in detektierbaren Mengen gebildet, bei der Reaktion der Produkte ohne Lösungsmittel bildete sich ein homogenes rotes Öl. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts war schwer interpretierbar, da die

Phenanthrolin-Signale sehr schlecht aufgelöst waren. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum waren zwei unterschiedliche Phosphonat-Peaks, Reste des Diethylphosphits sowie ein breites Signal bei 5,7 ppm zu erkennen. Diese NMR-Daten erlaubten keine Identifikation des Zielprodukts. Daher wurde versucht, das Produktgemisch durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 97:3, V:V) aufzutrennen. Hierbei wurde ein 1:1-Gemisch aus dem Imin und einem Phosphonat erhalten, dessen Masse zum Zielprodukt passte. Angesichts der niedrigen Produktmenge wurde an dieser Stelle jedoch auf weitere Versuche der Aufreinigung verzichtet.

Da die Selektivität der Kabachnik-Fields-Reaktion unter diesen Bedingungen nicht ausreichte, um das Zielprodukt in synthetisch nützlichen Ausbeuten zu erhalten, wurde im Anschluss versucht, die Reaktion unter veränderten Bedingungen durchzuführen. Zunächst wurde Kaliumhydrogensulfat<sup>154</sup> als Additiv zugegeben. Hierbei wurden größere Mengen eines Phosphonat-Produkts erhalten. Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten jedoch, dass es sich hierbei um das  $\alpha$ -Hydroxyphosphonat des Benzaldehyds handelte, ein Zwischenprodukt der Kabachnik-Fields-Reaktion<sup>122</sup>, das nicht mehr mit dem Aminophenanthrolin zum Zielprodukt weiterreagierte.

Diese ersten Synthesversuche zeigten, dass die Anwesenheit von Lösungsmitteln die Reaktion eher hemmt, was möglicherweise mit der schlechten Löslichkeit des Aminophenanthrolins zusammenhängt. Aminophenanthrolin liegt jedoch als Pulver vor und die äquimolaren Mengen der flüssigen Reagenzien genügen nicht, um das Pulver komplett zu benetzen. Daher war die Vermischung der Reaktionspartner durch Rühren auf der Magnetrührplatte nur unvollständig möglich, was die geringe Selektivität der Reaktion erklären könnte.

Durch Einwirkung von Ultraschall gelang die Vermischung der Komponenten jedoch wesentlich besser, weshalb als nächstes versucht wurde, die Reaktion komplett im Ultraschallbad durchzuführen. Diese Methode wurde in anderen Arbeitsgruppen bereits für die Kabachnik-Fields-Reaktion anderer Substrate erfolgreich angewendet.<sup>155–157</sup>

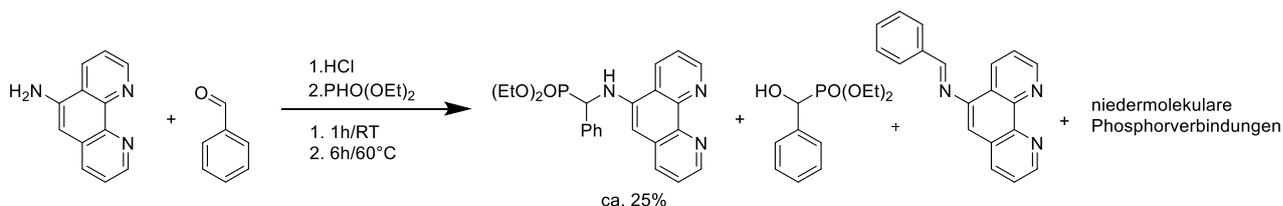
Für die Ultraschall-Reaktionen wurde eine sehr kleine Ansatzgröße von 0,25 mmol gewählt, um verschiedene Tests bei möglichst geringem Verbrauch an Ausgangsmaterialien durchführen zu können und um die komplette Reaktionsmischung per NMR-Spektroskopie zu analysieren. Durchgeführt wurden diese Tests in 5 mL-Schnappdeckelgläsern, die in Styropor so befestigt waren, dass die Reaktionsmischung ins Ultraschallbad eintauchen konnte. Die Synthese im Ultraschallbad wurde zunächst ebenfalls ohne Additive durchgeführt, wobei allerdings nur das Imin und die Ausgangsmaterialien nachgewiesen werden konnten.

Für die beschleunigte Kabachnik-Fields-Reaktion sind zahlreiche Additive und Katalysatoren bekannt, die ebenfalls unter Ultraschallbedingungen getestet wurden. Neben Kaliumhydrogensulfat wurde *p*-Toluolsulfonsäure als saurer Katalysator verwendet, was allerdings nur die Ausbeute an Imin verbesserte. Auch die Zugabe von Trifluorethanol<sup>158</sup>, Glycerin<sup>159</sup>, Titandioxid<sup>160</sup> Cerchlorid,<sup>161</sup> wässrigem Ethyllactat<sup>123</sup> und Borsäure<sup>162</sup> führten nicht zur Bildung des Zielprodukts, sondern lieferten nur das Imin und das Hydroxyphosphonat in unterschiedlichen Verhältnissen. Bei der Verwendung der Base Diazabicycloundecan (DBU) wurden kleine Mengen

des Produkts gebildet, die NMR-Ausbeuten lagen jedoch im einstelligen Bereich, was für den synthetischen Einsatz der Reaktion nicht ausreichte. Die Reaktion in Anwesenheit von DBU wurden zusätzlich unter thermischen Bedingungen getestet, wobei jedoch kein Zielprodukt gebildet wurde, sondern wie unter den zuvor getesteten Bedingungen hauptsächlich das Imin.

Außerdem wurde versucht, die auf der Kabachnik-Fields-Reaktion basierende Synthesemethode, die für das Herbizid Glyphosat beschrieben wurde, auf die Synthese des APphen-Liganden anzuwenden (Abb. 4.1.3). Hierbei wird konzentrierte Salzsäure als Additiv verwendet, wobei zunächst Amin und Aldehyd miteinander zur Reaktion gebracht werden, bevor das Dialkylphosphit zugegeben wird. Diese Mischung wird im Anschluss für 6 Stunden bei erhöhter Temperatur gerührt. Für die Glyphosatsynthese ist diese Methode sehr effektiv, allerdings unterscheiden sich sowohl Aldehyd als auch Amin deutlich, da es sich dort um den reaktiveren Formaldehyd sowie um eine Aminosäure und nicht um einen Liganden mit basischen Stickstoffatomen handelt.<sup>108</sup> Dennoch wurde getestet, ob die Zugabe stöchiometrischer Mengen einer starken Säure vielleicht dazu in der Lage wäre, die Bildung des Zielprodukts, die unter milderen Bedingungen nicht stattfindet, zu ermöglichen.

Bei dieser Reaktion wurde nach Neutralisation der Reaktionsmischung und Extraktion mit Dichlormethan eine Mischung aus dem Imin und dem Zielprodukt erhalten, in der beide Komponenten im Verhältnis 1,3:1 vorlagen. In der wässrigen Phase wurde nach Entfernen des Wassers nicht abreagiertes 5-Amino-1,10-Phenanthrolin als organische Hauptkomponente neben niedermolekularen Phosphorverbindungen nachgewiesen. In der organischen Phase waren im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum lediglich Signale des Zielprodukts und des  $\alpha$ -Hydroxyphosphonats des Benzaldehyds detektierbar, während in der wässrigen Phase sieben phosphorhaltige Spezies mit chemischen Verschiebungen zwischen 3 und 25 ppm festgestellt wurden, die jedoch weder dem Diethylphosphit noch dem Zielprodukt oder erwarteten Hydrolyseprodukten wie der Phosphonsäure zugeordnet werden konnten. Anders als beim Glyphosat scheint hier die Bildung des  $\alpha$ -Aminophosphonats auch unter diesen Bedingungen eher langsam abzulaufen, sodass das Imin nicht vollständig umgesetzt werden konnte, bevor das Diethylphosphit zu anderen Produkten weiterreagierte. Diese Methode kann einen Zugang zum Zielliganden ohne Verwendung von inerten Bedingungen ermöglichen, wenn es gelingt, Produkt und Imin effizient voneinander zu trennen und letzteres wieder in die Reaktion einzusetzen. Die hohen Diethylphosphit-Verluste sprechen jedoch ebenfalls gegen diese Synthesemethode.

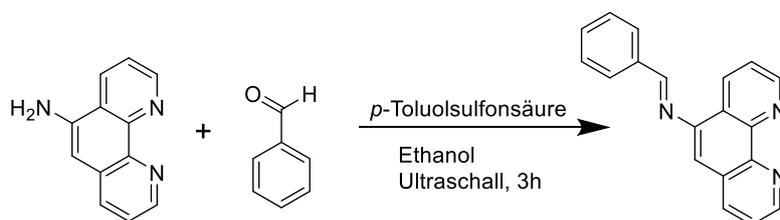


**Abb. 4.1.3:** Schema der Ligandensynthese in Anwesenheit von HCl.

Die Ergebnisse der Testreaktionen unter verschiedenen Bedingungen zeigten, dass Aminophenanthrolin zu den Substraten gehört, bei denen die Kabachnik-Fields-Reaktion zumindest unter klassisch-thermischen und Ultraschallbedingungen nur schwer bis zum  $\alpha$ -Aminophosphonat führt und bereits bei den Zwischenprodukten stoppt, wobei die Verteilung dieser Zwischenprodukte je nach Additiv unterschiedlich ausfiel.

Das Imin aus Benzaldehyd und Aminophenanthrolin wurde jedoch sowohl unter Heizen als auch im Ultraschallbad leicht gebildet, insbesondere in Anwesenheit eines sauren, organischen Katalysators wie *p*-Toluolsulfonsäure. Die Synthese phenanthrolin-basierter Imine wurde bereits beschrieben, insbesondere mit Salicylaldehyd als Aldehydkomponente, da dieser durch die zusätzliche OH-Gruppe eine weitere Koordinationsmöglichkeit liefert. Diese Imin-Synthesen wurden jedoch unter erhöhten Temperaturen und Wasserabscheidung in Reaktionen über Nacht durchgeführt.<sup>68,69,163</sup>

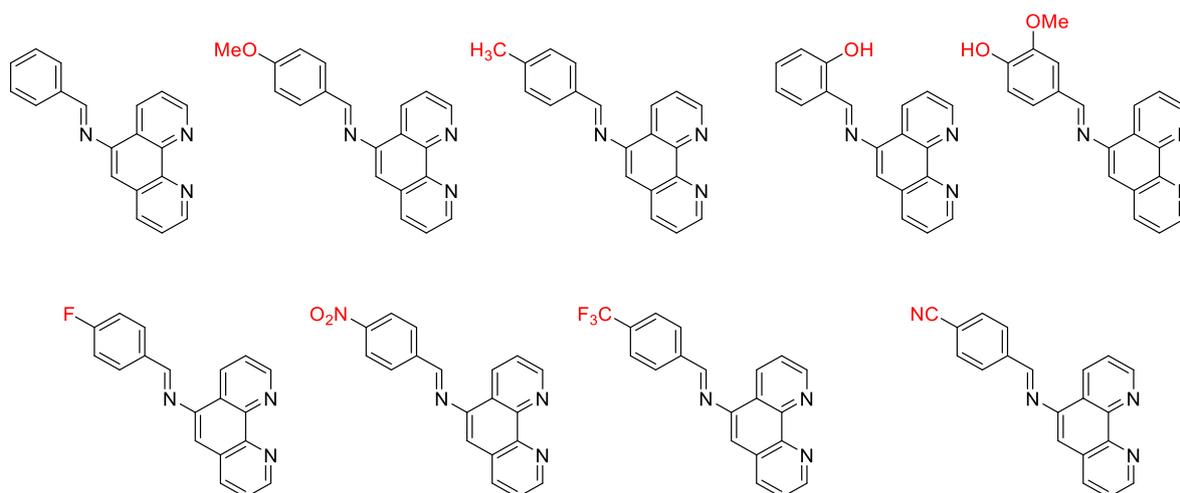
Unter Ultraschallbedingungen gelang die Imin-Synthese dagegen problemlos ohne großen apparativen Aufwand in Anwesenheit von 1 mol% *p*-Toluolsulfonsäure und Ethanol als Lösungsmittel, das anders als bei den Versuchen zur Kabachnik-Fields-Reaktion hier den Umsatz zum gewünschten Imin verbesserte, welcher unter diesen Reaktionsbedingungen fast quantitativ erfolgte (Abb. 4.1.4).



**Abb. 4.1.4:** Ultraschall-gestützte Iminsynthese.

Bei Verwendung von elektronenreichen Benzaldehyden war es hierbei erforderlich, das Ultraschallbad zu beheizen (50-60°C), um vollen Umsatz zu erreichen. Die erhaltenen Imine wurden nach Entfernung des Ethanols mit Diethylether ausgefällt und getrocknet. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet, da Spuren des nicht abreagierten Amins die Pudovik-Reaktion nicht störten und wegen ihrer Schwerlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln bei der wässrigen Aufarbeitung mit entfernt werden konnten.

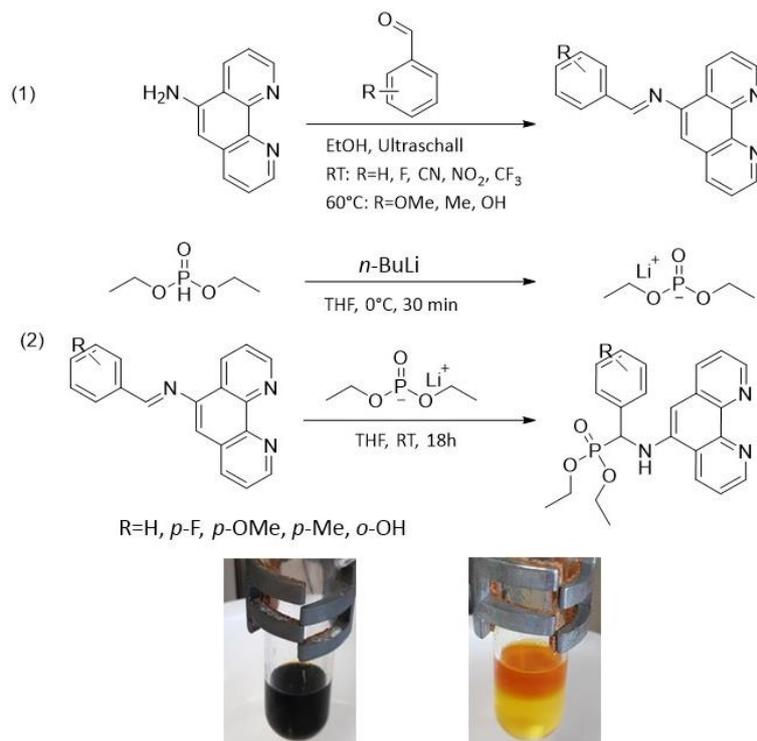
Insgesamt konnten mithilfe dieser Methode die Imine von neun Benzaldehydderivaten mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Resten synthetisiert werden, die danach als Ausgangsmaterialien für die *aza*-Pudovik-Reaktion mit dem Anion des Diethylphosphits zur Verfügung standen (Abb. 4.1.5).



**Abb. 4.1.5:** Für die *aza*-Pudovik-Reaktion synthetisierte Imin-Intermediate.

Für die Synthese von Alkyl-substituierten  $\alpha$ -Aminophosphonaten mithilfe der *aza*-Pudovik-Reaktion unter Verwendung von *n*-Butyllithium steht eine ausführliche Beschreibung durch Taylor *et al.* in der Zeitschrift *Organic Synthesis* zur Verfügung.<sup>126</sup> Hierfür wird zunächst Lithiumdiethylphosphit hergestellt, indem unter Eiskühlung trockenes Diethylphosphit zu einer Lösung von *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) in trockenem und sauerstofffreiem Tetrahydrofuran (THF) zuge tropft und diese 30 Minuten lang gerührt wird. Anschließend wird diese Lösung zum Imin gegeben. Das von Taylor *et al.* verwendete Imin ist in THF löslich, bei den Iminen aus 1,10-Phenanthrolin und Benzaldehyd ist dies nicht der Fall, sodass sie in Suspension vorgelegt werden mussten. Bei Zugabe des Lithiumdiethylphosphits war sofort *eine* Schwarzfärbung der Reaktionsmischung zu beobachten, wobei das Imin nach und nach in Lösung ging. Analog zu Taylor *et al.* wurde die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und anschließend gequenchet. Allerdings wurde hierfür statt reinem Wasser eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung verwendet, da diese den Übergang des THFs in die organische Phase erleichtert. Beim Quenchen der Reaktionslösung kam es zu einem erneuten Farbumschlag von schwarz zu gelb-orange (Abb. 4.1.6).

Nach der Aufarbeitung (Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels) wurde das Rohprodukt als orangefarbenes Öl erhalten. Dieses wurde bei den ersten Versuchen mit Pentan und später mit Diethylether versetzt und über Nacht gerührt, wonach das Produkt als orangefarbenes bis hellgelbes Pulver isoliert werden konnte. NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie zeigten in diesem Fall, dass das gewünschte Zielprodukt in reiner Form erhalten worden war. Die Ausbeute betrug für das Imin des unsubstituierten Benzaldehyds 20 %.



**Abb. 4.1.6:** Pudovik-Reaktion mit *n*-BuLi.

Die Reaktion konnte mit Ausbeuten zwischen 15 und 70 % auch für die Imine mit elektronenreichen Benzaldehyden sowie für das Imin des 4-Fluorobenzaldehyds durchgeführt werden (Tabelle 4.1). Andere Benzaldehyd-Bausteine mit elektronenziehenden Gruppen waren mit der Reaktion jedoch nicht kompatibel (Tabelle 4.1.1). Bei diesen Reaktionen wurden stets komplexe Produktmischungen erhalten, deren Komponenten größtenteils nicht zugeordnet werden konnten. Nur beim 4-Cyanophenyl-Derivat konnte das Zielprodukt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum identifiziert werden, die Isolierung gelang jedoch auch mithilfe von Säulenchromatographie nicht.

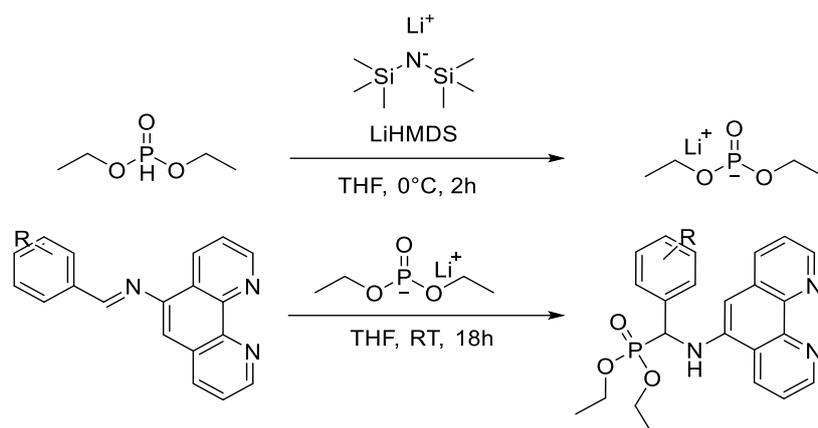
**Tabelle 4.1.1:** Ausbeuten der Ligandensynthese mit *n*-BuLi

Eintrag	Benzaldehyd-Baustein	Ausbeute (isoliert)
1	Benzaldehyd	20 %
2	Anisaldehyd	70 %
3	4-Methylbenzaldehyd	70 %
4	4-Fluorobenzaldehyd	15 %
5	Salicylaldehyd	
6	Vanillin	50 %
7	4-Nitrobenzaldehyd	-
8	4-Trifluormethylbenzaldehyd	-
9	4-Cyanobenzaldehyd	-

Die Ligandensynthese mit der Pudovik-Reaktion unter Verwendung von *n*-BuLi als Base ermöglichte die Synthese und Isolierung von Phenanthrolin-Liganden mit Aminophosphonat-Ankergruppen, mit denen erste katalytische Tests durchgeführt werden konnten. Allerdings waren die Ausbeuten hierbei immer noch niedrig und die Selektivität der Reaktion auch mit Blick auf das Phosphonylierungsreagenz verbesserungswürdig. Die nach dieser Methode erzeugte LiPO(OEt)<sub>2</sub>-Lösung wies einen starken, phosphinähnlichen Geruch auf, der auf die Bildung von reduzierten Phosphorspezies hinweist, die allerdings nach der Aufarbeitung der Reaktion nicht in der organischen Phase nachweisbar waren, was vermutlich auf deren geringe Stabilität an Luft zurückzuführen ist. Im organischen Rohprodukt waren jedoch in den <sup>31</sup>P-Spektren Ethylphosphate sowie weitere Peaks im Bereich um 20 ppm und nahe 50 ppm nachweisbar und auch im <sup>1</sup>H-NMR wurden teilweise mehrere Phosphonat-C-H-Signale beobachtet. Spuren dieser Nebenprodukte hatten deutlich Auswirkungen auf die katalytischen Reaktionen, was festgestellt wurde, als erste katalytische Tests mit nur durch Pentan gereinigten Liganden durchgeführt wurden. Hierbei wurde fälschlicherweise eine erhöhte Aktivität der Methoxy- und Fluor-substituierten Liganden festgestellt, die nach Reinigung des Rohprodukts mit Diethylether nicht mehr beobachtet wurde. Dieser ist als Lösungsmittel mit höherer Polarität besser für die Entfernung der phosphorhaltigen Nebenprodukte geeignet, führt allerdings auch zu etwas höheren Produktverlusten, da sich die Löslichkeit des Produkts mit steigender Polarität des Lösungsmittels ebenfalls verbessert.

Da Ausbeute und Selektivität der Ligandensynthese so noch nicht zufriedenstellend waren, wurde als Nächstes getestet, ob die Verwendung einer anderen Base, die weniger reduzierend und nukleophil ist, hier Abhilfe schaffen kann. Da es relativ preisgünstig und leicht zu handhaben ist, wurde zu diesem Zweck zunächst Natriumhydrid getestet. Dieses erwies sich jedoch als ungeeignet. Die Selektivität der Pudovik-Reaktion war mit dieser Base wesentlich schlechter und nach der Reaktionszeit über Nacht waren noch große Mengen des nicht abreagierten Imins im Reaktionsgemisch enthalten. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50°C brachte hier keine Abhilfe.

Als Nächstes wurde die starke, aber sterisch anspruchsvolle Lithiumbase Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS) getestet. Diese wurde in THF gelöst, bei 0°C mit dem Diethylphosphit versetzt und zwei Stunden lang unter Eiskühlung zusammen mit diesem gerührt. Im Anschluss daran wurde das Imin als Feststoff portionsweise zugegeben. Wie bei der Reaktion mit *n*-BuLi als Base erfolgte auch hier eine Schwarzfärbung der Reaktionsmischung, die jedoch bei manchen Reaktionsdurchgängen auch ausblieb. Die weitere Durchführung der Reaktion war analog zu der Reaktion mit *n*-BuLi. Bei Verwendung dieser Methode wurde das Zielprodukt bereits nach der wässrigen Aufarbeitung in deutlich besserer Reinheit erhalten als bei Verwendung von *n*-BuLi. Neben Resten des im Überschuss zugegebenen Diethylphosphits waren im Roh-NMR nur Spuren von Nebenprodukten detektierbar. Nach Behandlung mit Diethylether wurde das Produkt als blassgelbes Pulver in hoher Reinheit erhalten (Abb. 4.1.7).



**Abb. 4.1.7.** Ligandensynthese mit LiHMDS.

Die Pudovik-Reaktion mit LiHMDS war mit allen Iminen erfolgreich, die auch mit der *n*-BuLi-Methode zum Zielprodukt umgesetzt werden konnten (Tabelle 4.1.2). Hierbei konnte die Ausbeute für die Liganden mit Benzaldehyd und 4-Fluorbenzaldehyd als Aldehyd-Baustein wesentlich verbessert werden, für die elektronenreichen Liganden wurden jedoch niedrigere Ausbeuten erhalten als bei der Verwendung von *n*-BuLi. Möglicherweise ist für die Umsetzung dieser weniger reaktiven Substrate die Verwendung einer stärkeren Base vorteilhaft, während die Selektivität bei Verwendung des elektronenärmeren Fluor-substituierten Imins in diesem Fall zu schlecht ist.

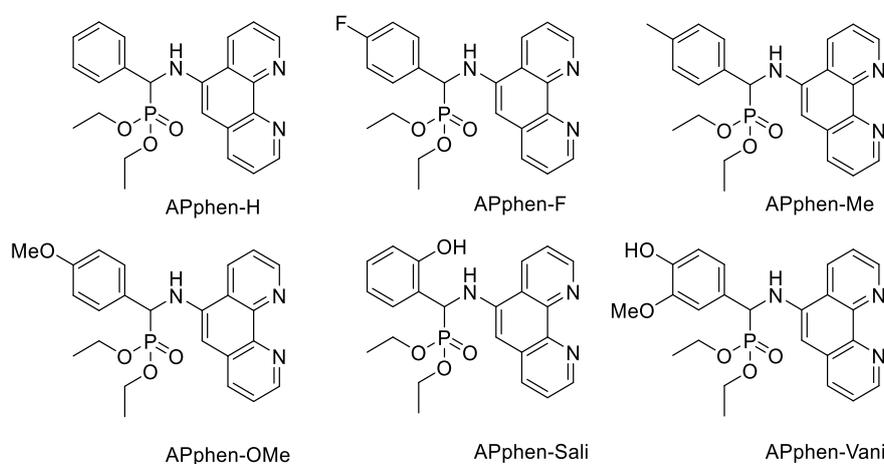
**Tabelle 4.1.2:** Ausbeuten der Ligandensynthese mit LiHMDS

Eintrag	Benzaldehyd-Baustein	Ausbeute (isoliert)
1	Benzaldehyd	65 %
2	Anisaldehyd	50 %
3	4-Methylbenzaldehyd	48 %
4	4-Fluorbenzaldehyd	55 %
5	Salicylaldehyd	48 %
6	Vanillin	40 %
7	4-Nitrobenzaldehyd	-
8	4-Trifluormethylbenzaldehyd	-
9	4-Cyanobenzaldehyd	-

Für die sehr elektronenarmen Imine mit -M-substituierten Benzaldehyd-Derivaten konnten jedoch auch mit LiHMDS keine besseren Synthesergebnisse erzielt werden. Insbesondere für das 4-Cyano-Derivat, bei dessen Synthese ein gewisser Anteil Produkt erhalten werden konnte, könnten möglicherweise durch geeignete Modifikationen der Syntheseroute (kürzere Reaktionszeiten, niedrigere Reaktionstemperaturen) synthetisch nützliche Ausbeuten erzielt werden. Da mit dem 4-F-Derivat jedoch ein elektronenziehend substituiertes Ligand unter den etablierten Reaktionsbedingungen zugänglich war und kein positiver Einfluss stark

elektronenziehender Gruppen auf die katalytische Aktivität erwartet wurde, wurde im Rahmen dieser Arbeit auf die weitere Optimierung der Reaktion für diese Substrate verzichtet.

Insgesamt wurden sechs 1,10-Phenanthrolin-Liganden mit  $\alpha$ -Aminophosphonatgruppen auf Basis von unterschiedlich substituierten Benzaldehyden erhalten (Abb. 4.1.8). Die Ausbeuten der Ligandensynthese lagen im mittleren Bereich zwischen 40 und 65 %, wobei zu beachten ist, dass es sich hierbei um Ausbeuten über zwei Stufen handelt, da diese ausgehend vom Aminophenanthrolin berechnet wurden. Die Synthese mit LiHMDS als Base konnte sowohl mit festem LiHMDS als auch mit einer kommerziell erhältlichen Lösung der Base in THF durchgeführt werden. Obwohl letztere leicht gelblich verfärbt geliefert wurde, hatte dies keinen negativen Einfluss auf die Ligandensynthese und die Reinheit der erhaltenen Liganden.



**Abb. 4.1.8:** Synthetisierte 1,10-Phenanthrolin-Liganden mit  $\alpha$ -Aminophosphonat-Gruppen in 5-Position und deren Benennung.

Die Aufreinigung der Liganden war durch einfaches Fällen mit Diethylether möglich, sodass keine chromatographische Aufreinigung erforderlich war, was wesentlich zur Einsparung von Lösungsmitteln beitrug. Die Synthese lief ohne Übergangsmetallkatalysatoren ab und vier der sechs verwendeten Aldehyd-Bausteine sind Naturstoffe, die in Lebensmitteln vorkommen und als Duft- und Aromastoffe eingesetzt werden. Als Phosphonylierungsreagenz wurde das günstige, bei Raumtemperatur nicht feuergefährliche und 2023 nicht als giftig eingestufte Diethylphosphit eingesetzt und die Iminbildung lief unter umweltfreundlichen Bedingungen in Ethanol im Ultraschallbad ab. Somit hatte diese Ligandensynthese eine relativ gute Umweltbilanz, obwohl die fast ideale Atomökonomie der Kabachnik-Fields-Reaktion nicht erreicht werden konnte, da die Lithium-Base sowie THF als Lösungsmittel benötigt werden. Dieses könnte jedoch für industrielle Anwendungen vermutlich durch das weniger gefährliche 2-Methyl-THF ersetzt werden, was hier jedoch nicht getestet wurde, da das unsubstituierte THF für den Laborgebrauch leichter erhältlich ist.<sup>164</sup> Die Liganden sind alle gut in polaren organischen Lösungsmitteln löslich und liegen als hellgelbe bis orangefarbene Pulver vor. Vom Liganden APphen konnten durch langsame Diffusion von Pentan in eine Dichlormethanolösung des

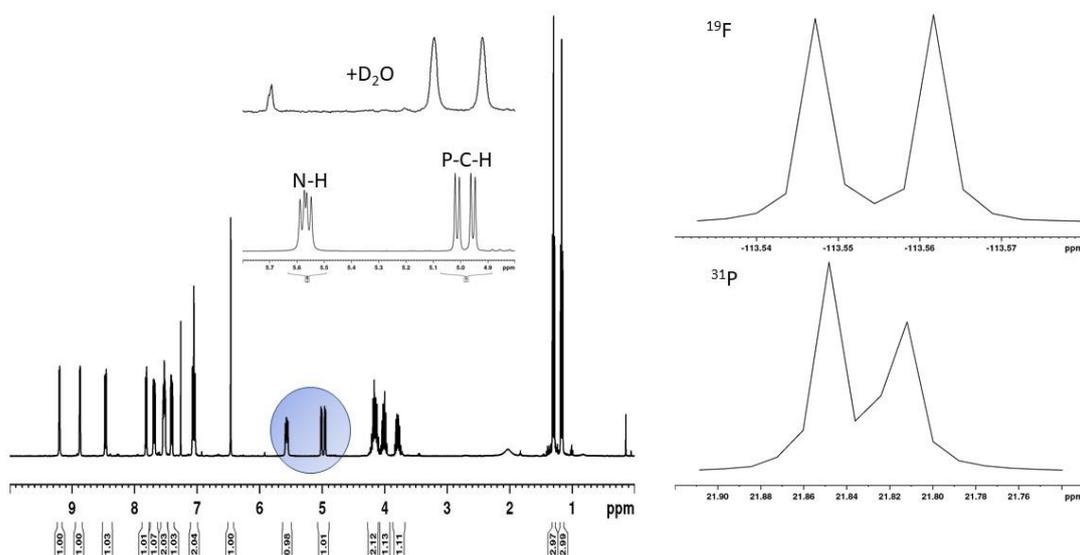
Liganden für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle erhalten werden, wobei die vermutete Ligandenstruktur bestätigt werden konnte (Abb. 4.1.9).



**Abb. 4.1.9:** APphen als Pulver sowie die Röntgenkristallstruktur (Kristallwasser nicht mit abgebildet).

Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale der Liganden liegen im Bereich zwischen 21 und 22 ppm, was mit den literaturbekannten Verschiebungen für Phosphonate übereinstimmt.<sup>132,133</sup>

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist das Signal des Amino-Protons für alle Liganden und auch dessen Kopplung mit dem Phosphonat-C-H-Proton gut aufgelöst, sodass dieses ein Dublett von Dubletts bildet, welches nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  zu einem einfachen Dublett wird. Beim APphen-F-Liganden wird zusätzlich eine P-F-Fernkopplung beobachtet (Abb. 4.1.10).

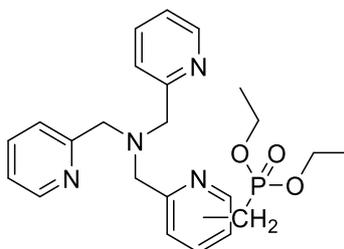


**Abb. 4.1.10:** Ausschnitte der NMR-Spektren von APphen-F.

#### 4.1.2: Synthese von immobilisierbaren Tris(pyridylmethyl)amin-Liganden

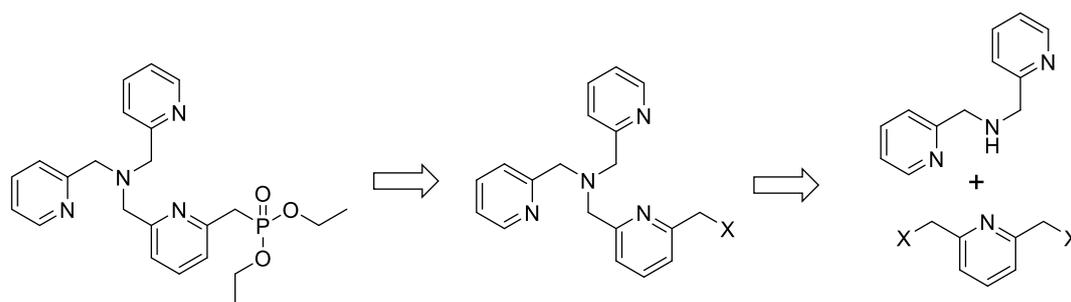
Liganden auf Basis von TPMA haben sich in homogenen ATRA, ATRC und ATRP-Reaktionen als besonders aktiv erwiesen.<sup>11,45,165</sup> Anders als mit Liganden auf Basis von 2,2-Bipyridin oder Polyaminen<sup>37,38</sup> wurden ihre Kupferkomplexe bisher jedoch nicht in immobilisierter Form für diesen Reaktionstyp eingesetzt.

Wie für das 1,10-Phenanthrolin wurde auch für dieses Ligandensystem bereits für andere Anwendungen ein Ligand mit einer Phosphonatgruppe direkt am Pyridin-Ring in *para*-Position zum koordinierenden Stickstoff entwickelt.<sup>166</sup> Da durch die direkt an den Pyridin-Ring gebundene elektronenziehende Phosphonatgruppe in dieser Position jedoch ein hemmender Effekt auf die katalytische Aktivität zu erwarten ist, (vgl. Kapitel 2.1) wurde für diese Arbeit eine Ligandenstruktur gewählt, bei der diese Wechselwirkungen durch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe zwischen Ligand und Phosphonat-Gruppe verringert werden (Abb. 4.1.11). Für Ferrocen-Derivate mit Phosphonat-substituierten Phenylresten wurde durch Frantz *et al.* gezeigt, dass eine Phosphonomethylgruppe das Redoxpotenzial im Gegensatz zu einer direkt mit dem Aromaten verknüpften Phosphonatgruppe nur sehr wenig beeinflusst. Die Hammett-Substitutionskonstante für die *para*-Substitution beträgt in diesem Fall nur 0,06 und liegt damit weit unter dem für die direkt verknüpfte Phosphonatgruppe bestimmten Wert von 0,45-0,6.<sup>151,152</sup> Ein ähnlicher Effekt kann auch für Pyridin angenommen werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der elektronenziehende Effekt der Phosphonatgruppe bei Verwendung einer Phosphonomethylgruppe keinen signifikanten Einfluss auf die katalytische Aktivität haben sollte.



**Abb. 4.1.11:** TPMA-Ligand mit Phosphonomethylgruppe, allgemeine Struktur.

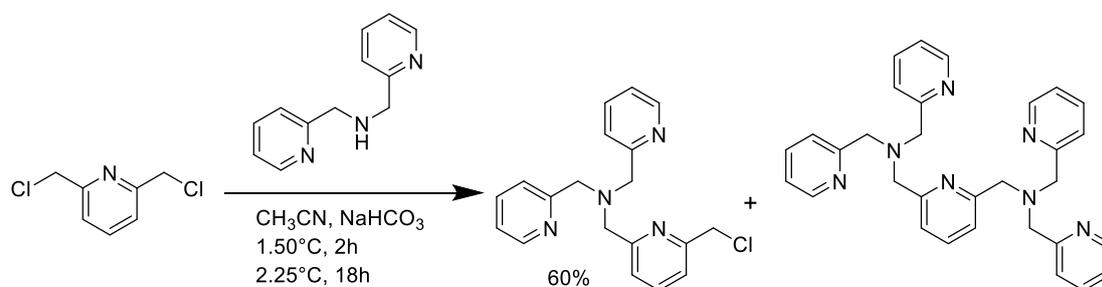
Für die Synthese dieses Liganden bietet es sich an, von einem halogenierten Methyl-Derivat des TPMA-Liganden auszugehen. Dieses lässt sich am einfachsten in ortho-Stellung zu einem der Pyridin-Stickstoffatome darstellen, indem das 2,5-Bis(halomethyl)pyridin anstelle des einfach halogenierten Derivats für die Synthese des TPMA-Liganden über die Alkylierung von Bis(pyridylmethyl)amin verwendet wird. Auf diese Weise lässt sich der halogenierte Vorläufer in einer Stufe aus kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien synthetisieren. Eine für Nebenreaktionen anfällige Halogenierung am fertigen Amin-Liganden entfällt so. Dieser kann dann als Substrat für Phosphonatsynthese-Reaktionen eingesetzt werden (Abb. 4.1.12).



**Abb. 4.1.12:** Syntheseplanung zu TPMA-MeP.

In 2,5-Position halomethyl-substituierte Pyridinderivate sind sowohl als Chlorid als auch als Bromid kommerziell erhältlich. Die Synthese von Chloromethyl-TPMA ist bereits literaturbekannt. Sie wurde von Pope und Laye erfolgreich durchgeführt, um einen Stickstoffmakrozyklus mit einem TPMA-Liganden zu verknüpfen. Dieser Ligand wurde nach der Koordination von Eu(II) im Stickstoffmakrozyklus als Sensor für Zink eingesetzt. Hierbei wurde Bis(pyridylmethyl)amin in Anwesenheit von Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril mit Bis(chloromethyl)pyridin umgesetzt und der Chloromethyl-substituierte TPMA-Ligand nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol Laufmittelgemisch (95:5, V:V) in 64 % Ausbeute erhalten (Abb. 4.1.13).<sup>76</sup>

Diese Syntheseroute war gut reproduzierbar. Wie von Pope und Laye bereits beschrieben, wurde ein Teil des eingesetzten Bis(chloromethyl)pyridins zum zweifach substituierten Produkt umgesetzt. Dies führte dazu, dass ein Teil Bis(chloromethyl)pyridins nicht umgesetzt werden konnte, da äquimolare Mengen der beiden Ausgangsmaterialien eingesetzt wurden. Das Gemisch aus den drei Komponenten konnte jedoch leicht durch Säulenchromatographie getrennt werden. Hierbei eluierte das Bis(chloromethyl)pyridin als erstes, gefolgt vom Zielprodukt, während das Diamin wesentlich längere Retentionszeiten aufwies. Eine Anfärbung des Bis(chloromethyl)pyridins und der Pyridylamine bei der Dünnschichtchromatographie mithilfe von Kaliumpermanganatlösung war nicht möglich, doch die Spots ließen sich bei ausreichender Konzentration mithilfe von UV-Licht visualisieren.



**Abb. 4.1.13:** Synthese von Chloromethyl-TPMA (TPMA-MeCl).

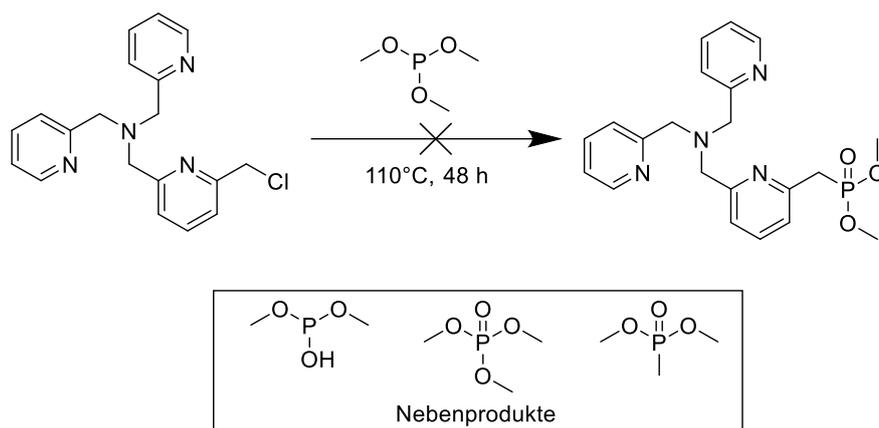
Nach erfolgter Aufreinigung wurde das Zwischenprodukt TPMA-MeCl in Form von blassgelben Plättchen erhalten. Wegen ihrer Selektivitätsprobleme ist diese Reaktion nicht optimal, doch auf eigene Optimierungsversuche wurde verzichtet, da die Ausbeute von 60 % ausreicht, um mit dem Zwischenprodukt weiterzuarbeiten und die durch Pope und Laye detailliert beschriebenen Reaktionsbedingungen (langsames Zutropfen des Amins in Acetonitril, zunächst zwei Stunden Rühren bei 50°C gefolgt von 18 Stunden bei Raumtemperatur)<sup>76</sup> vermuten lassen, dass hier bereits einige Optimierungsarbeit durchgeführt wurde. Trotz dieser Nachteile stand hiermit eine verlässliche und gut reproduzierbare Methode für die Synthese von TPMA-MeCl zur Verfügung.

Dieses konnte dann als Ausgangsmaterial für die Phosphonatsynthese mithilfe der Michaelis-Arbusov-Reaktion eingesetzt werden. Bei dieser Reaktion wird ein Alkylhalogenid mit einem Trialkylphosphit umgesetzt, wobei das Phosphonat und ein Äquivalent eines neuen Alkylhalogenids gebildet werden. Alkylchloride wie das TPMA-MeCl sind als Substrate für diese Reaktion geeignet, allerdings weniger reaktiv als Bromide (vgl. Kapitel 2.1).

Für die ersten Syntheseversuche wurde Trimethylphosphit als Phosphorprecursor gewählt, da dieses einen niedrigeren Siedepunkt aufweist als Triethylphosphit und deswegen leichter unter vermindertem Druck entfernt werden kann. Hierfür wurde das TPMA-MeCl in Trimethylphosphit gelöst und die Reaktionsmischung 48 Stunden lang unter Rückfluss gerührt. Um das Auftreten unerwünschter Nebenreaktionen zu verringern, wurde die Reaktion unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde ein dunkelrotes Öl erhalten, welches nicht nur das potenzielle Produkt enthielt, sondern auch eine Reihe von Nebenprodukten, die sich aus dem Trimethylphosphit gebildet hatten. Darunter befanden sich das Hydrolyseprodukt Dimethylphosphit, das Oxidationsprodukt Trimethylphosphat und das Arbusov-Produkt des Trimethylphosphits mit dem bei der Reaktion entstandenen Methylchlorid, Dimethylmethylphosphonat. Die Entfernung dieser Nebenprodukte durch Waschen mit unpolaren Lösungsmitteln gelang hier nicht zufriedenstellend, da der Ligand selbst in Diethylether löslich war und die Löslichkeit der Phosphorverunreinigungen in Pentan nicht ausreichend hoch war, um sie vollständig zu entfernen.

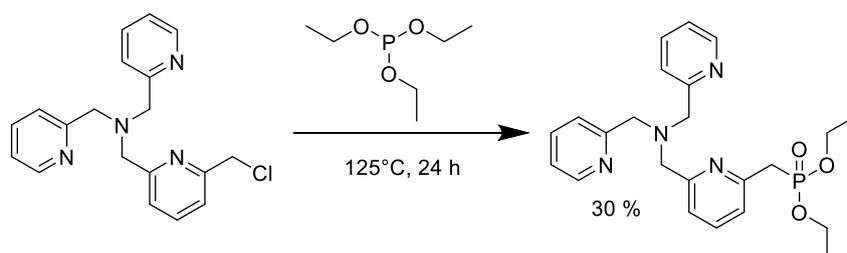
Die Umsetzung des TPMA-MeCl verlief ebenfalls unselektiv, ein großer Anteil des Ausgangsmaterials wurde zu einem wasserlöslichen Nebenprodukt umgesetzt (Abb. 4.1.14), sodass die Isolierung des Zielprodukts bei diesem Syntheseversuch nicht gelang.



**Abb. 4.1.14:** Arbusov-Reaktion von TPMA-MeCl mit Trimethylphosphit.

Wegen der geringen Selektivität dieser Reaktion und der schwierigen Aufreinigung der Reaktionsmischung wurde stattdessen Triethylphosphit verwendet, da dieses stabiler ist und Nebenprodukte bildet, die aufgrund der längeren Alkylreste besser in unpolaren Lösungsmitteln löslich sind und sich somit leichter aus der rohen Reaktionsmischung abtrennen lassen.

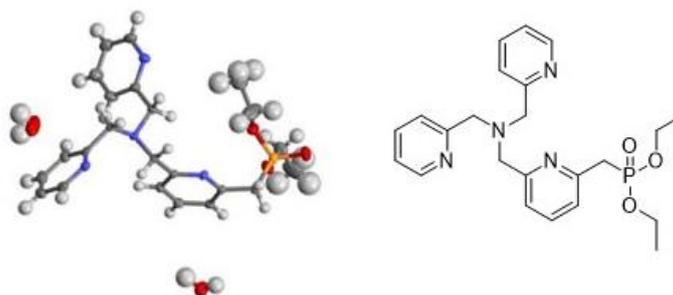
Tatsächlich wurden das Phosphat und das Diethylphosphit mit diesem Phosphonylierungsreagenz in deutlich geringeren Mengen gebildet und die Bildung von Ethyldiethylphosphonat wurde überhaupt nicht beobachtet. Die Umsetzung des TPMA-MeCl war auch hier wenig selektiv, allerdings fielen die Nebenprodukte bereits während der Reaktion als roter bis brauner Feststoff aus. Nachdem diese durch Filtration entfernt worden waren, konnte eine Mischung aus dem Zielprodukt, Resten des Substrats sowie dem Triethylphosphit und dessen Folgeprodukten erhalten werden. Nach einer Reaktionszeit von 24 h war die Reaktion noch nicht vollständig, doch auch die Bildung des Nebenprodukts nahm bei verlängerter Reaktionszeit immer mehr zu, sodass diese trotzdem bereits nach einem Tag beendet wurde (Abb. 4.1.15).



**Abb. 4.1.15:** Arbusov-Reaktion von TPMA-MeCl mit Triethylphosphit.

Der erhaltene Ligand mit Phosphonomethyl-Gruppe ist ebenfalls in Diethylether löslich, sodass dieser nicht zur Entfernung der Phosphornebenprodukte verwendet werden konnte. Eine Fällung des Liganden durch Zugabe eines Überschusses Pentan zur rohen, abgekühlten Reaktionsmischung wie beim 1,10-Phenanthrolin mit Phosphonomethylgruppen in ortho-Position zum Pyridin-Stickstoff<sup>167</sup> war ebenfalls nicht möglich, da der Ligand in der Mischung aus Triethylphosphit und Pentan gut löslich ist. Daher musste dieses durch Erwärmen auf 50°C unter

Ölpumpenvakuum oder Co-Evaporation mit Toluol am Rotationsverdampfer entfernt werden. Als Rückstand wurde ein orangenes Öl erhalten, das in Diethylether, aber nicht in Pentan löslich war. Nach dreitägigem Stehen des Produkts unter Pentan bildeten sich einzelne Kristalle des Zielprodukts, die für die Einkristallröntgenstrukturanalyse geeignet waren (Abb. 4.1.16). Eine vollständige Kristallisation des Produkts fand jedoch nicht statt. Der Ligand scheint recht leicht Wasser zu binden, da dieses in der Kristallstruktur enthalten war, obwohl kein wässriger Aufarbeitungsschritt durchgeführt worden war.

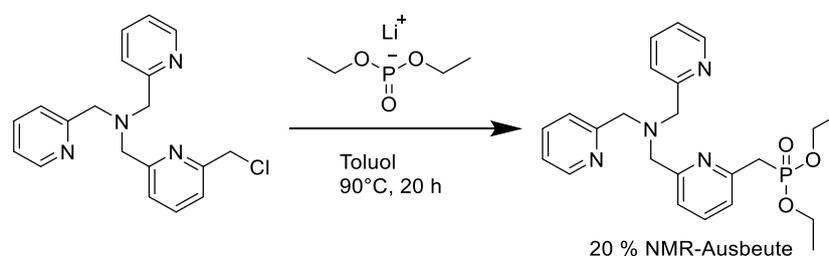


**Abb. 4.1.16:** Kristallstruktur und Strukturformel von TPMA-MeP.

Da die Fällung anders als bei den Aminophosphonat-substituierten Phenanthrolinliganden hier offensichtlich keine geeignete Aufreinigungsmethode war, wurde das Rohprodukt bei späteren Ansätzen nach Entfernen des Triethylphosphits mithilfe von Säulenchromatographie aufgereinigt. Hierbei wurde ein Lösungsmittelgradient mit Dichlormethan und Methanol zwischen 5 und 10 % Methanol verwendet. Mit dem Laufmittel mit geringem Methanolanteil eluierten das nicht abreagierte Chlorid sowie das Phosphat, während das Zielprodukt in der Fraktion mit dem hohen Methanolanteil erhalten wurde. Auf diese Weise wurde Diethyl ((6-((bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)methyl)phosphonat (TPMA-MeP) in 30 % Ausbeute als orangefarbenes, viskoses Öl erhalten.

Mithilfe der Arbusov-Reaktion zwischen TPMA-MeCl und Triethylphosphit konnte der Ziel- ligand in einer Ausbeute von 18 % über zwei Stufen erhalten werden. Beide Syntheseschritte erwiesen sich als gut reproduzierbar, allerdings war die Selektivität der Arbusov-Reaktion für dieses Substrat sehr schlecht. Es wurde versucht, das ausgefallene Nebenprodukt mittels NMR-Spektroskopie zu analysieren, doch hieraus konnten keine Schlüsse auf dessen Struktur gezogen werden, da viele, schlecht aufgelöste Peaks im Spektrum enthalten waren. In Frage kommende Nebenreaktionen wären die Quaternisierung des Amin-Stickstoffs durch das anwesende Alkylhalogenidnebenprodukt oder auch Oligomerisierungsreaktionen der Substratmoleküle. TPMA-MeCl gehört offenbar zu den Substraten, die mit den harschen Bedingungen der Arbusov-Reaktion nicht gut verträglich sind. Da für Chloromethylpyridin-Derivate hiermit bereits gute Erfahrungen gemacht wurden, wurde alternativ versucht, die Michaelis-Becker-Reaktion zu nutzen. Hierbei wird das Alkylhalogenid nicht mit einem Trialkylphosphit, sondern mit einem Dialkylphosphit-Salz umgesetzt (Abb. 4.1.17).<sup>130,168</sup>

Hierfür wurde zunächst wie bei der *aza*-Pudovik-Reaktion (siehe oben) Diethylphosphit mit einer Lösung von LiHMDS in THF umgesetzt, als Reaktionslösungsmittel wurde jedoch Toluol verwendet. Diese Lösung wurde mit TPMA-MeCl auf 80°C erhitzt und zunächst für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Allerdings konnte hierbei nur wenig Umsatz erreicht werden. Auch nach einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 Stunden blieb der Umsatz gering.

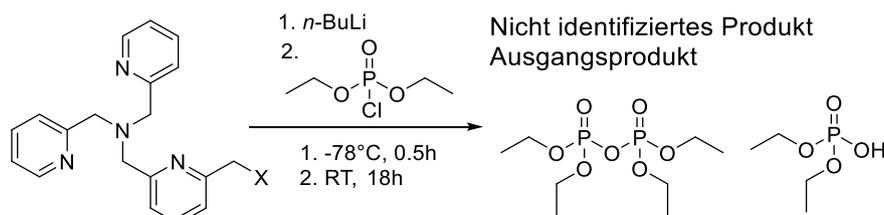


**Abb. 4.1.17:** Schema der Michaelis-Becker-Reaktion von TPMA-MeCl.

Aufgrund dieses bei zwei aufeinanderfolgenden Syntheseversuchen erhaltenen Ergebnisses wurde angenommen, dass das TPMA-MeCl anders als das einfache 2-Chloromethylpyridin unter den Bedingungen der Michaelis-Becker-Reaktion nicht ausreichend reaktiv ist. Auf das Testen höherer Reaktionstemperaturen wurde verzichtet, da hierbei wie bei der Arbusov-Reaktion eine starke Neigung zu Nebenreaktionen angenommen wurde.

Neben den bereits beschriebenen Synthesemethoden, bei denen nukleophile Phosphorylierungsmittel verwendet wurden, gibt es auch die Möglichkeit, Phosphonate durch Reaktion mit dem elektrophilen Diethylchlorphosphat nach Lithium-Halogen austausch herzustellen. Im Gegensatz zur Arbusov- und Michaelis-Becker-Reaktion läuft diese Reaktion bei sehr niedrigen Temperaturen ab, sodass die thermische Belastung für das Substrat wegfällt.<sup>105,169,170</sup>

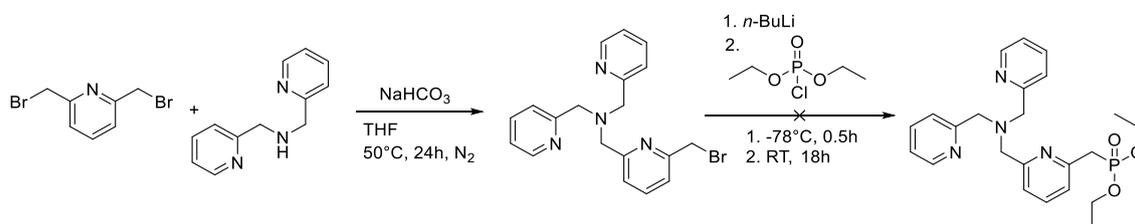
Die Phosphonatsynthese durch Lithium-Halogen austausch wurde zunächst ebenfalls mit dem chlorierten Zwischenprodukt TPMA-MeCl getestet. Hierfür wurde dieses bei -78°C in trockenem und sauerstofffreiem THF mit *n*-Butyllithium umgesetzt, wobei ein Farbumschlag von hellgelb zu purpurrot beobachtet wurde. Hierzu wurde nach dreißig Minuten das Diethylchlorphosphat zugetropft und die Reaktionsmischung unter langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt. Nach Quenchen mit wässriger Ammoniumchloridlösung und Extraktion mit Dichlormethan wurde jedoch kein Zielprodukt in der organischen Phase nachgewiesen, sondern lediglich Reste des Ausgangsprodukts TPMA-MeCl sowie Hydrolyseprodukte des Diethylchlorphosphats wie Diethylphosphat, Tetraethylpyrophosphat (TEPP) und weitere, nicht identifizierbare Phosphorverbindungen. Aus der wässrigen Phase wurde ein Produkt mit Pyridin-Signalen sowie einem Phosphonat-Signal im Proton-NMR und einem <sup>31</sup>P-Signal bei 16 ppm isoliert. Die massenspektrometrische Analyse konnte jedoch nicht bestätigen, dass es sich hierbei, wie zunächst vermutet, um den Liganden in der freien Phosphonsäure-Form handelte (Abb. 4.1.18).



**Abb. 4.1.18:** Schema des Syntheseversuchs von TPMA-MeP mit Lithium-Halogen austausch.

Da C-Br-Bindungen schwächer sind als C-Cl-Bindungen<sup>48</sup> wurde zusätzlich versucht, ob es möglich ist, das Zwischenprodukt TPMA-MeBr zu synthetisieren, um zu testen, ob dieses schneller die gewünschten Reaktionen eingeht und dadurch das Zielprodukt in höherer Ausbeute bildet, bevor Nebenreaktionen auftreten. Zu diesem Zweck wurde zunächst versucht, TPMA-MeBr nach derselben Methode wie TPMA-MeCl (siehe oben) zu synthetisieren. Dies gelang jedoch nicht, da hierbei fast ausschließlich das doppelt substituierte Nebenprodukt gebildet wurde. Bei Verzicht auf die zwei Stunden Reaktionszeit bei erhöhter Temperatur und sehr langsamer Zugabe des gelösten Amins konnte das Zielprodukt im Roh-NMR identifiziert werden. Allerdings war wie beim chlorierten Liganden noch eine Aufreinigung erforderlich, wobei das Produkt weder bei der Säulenchromatographie noch beim Versuch des Kristallisierens aus Pentan stabil war. Im letzten Fall konnte ein farbloser Feststoff erhalten werden, der sich jedoch beim Entfernen des Lösungsmittels durch Filtration zersetzte.

Da sich die Isolierung von TPMA-MeBr so schwierig gestaltete, wurde getestet, ob es möglich wäre, das rohe Bromid direkt in einer Eintopfreaktion ohne Aufreinigung mit *n*-BuLi und Diethylchlorphosphat umzusetzen. Hierbei stellte sich heraus, dass die Alkylierung von Bis(pyridylmethyl)amin in THF unter Stickstoffatmosphäre sehr viel langsamer abläuft als im üblicherweise verwendeten Acetonitril an Luft. Bei Raumtemperatur lief die Reaktion kaum ab und auch bei leicht erhöhter Temperatur von 50°C war eine Reaktionszeit über Nacht erforderlich. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde diese wie oben beschrieben mit *n*-BuLi und Diethylchlorphosphat umgesetzt, wobei allerdings die erhoffte verbesserte Selektivität für das Zielprodukt nicht beobachtet werden konnte (Abb. 4.1.19).



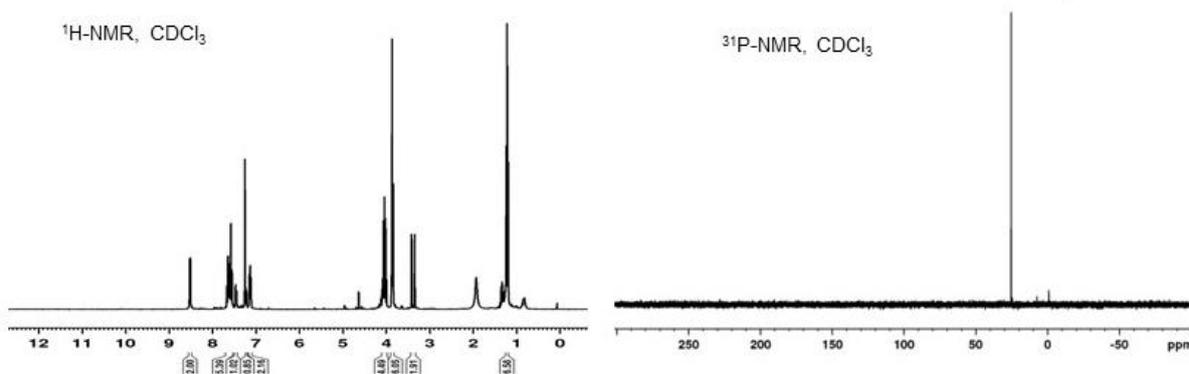
**Abb. 4.1.19:** Versuch der Zwei-Stufen-Eintopfsynthese von TPMA-MeP.

Da diese ersten Versuche der Synthese von TPMA-MeP mithilfe der Lithium-Halogen-Austauschreaktion keine vielversprechenden Ergebnisse zeigten und zusätzlich bei Nichtgelingen der Reaktion das stark toxische TEPP gebildet wurde, wurde auf weitere Versuche verzichtet, diese Reaktion durch Anpassung der Bedingungen doch noch synthetisch nützlich zu machen.

Diethylchlorphosphat ist insbesondere bei Hautkontakt giftig und diese Wirkung wird durch die Kondensation noch deutlich verstärkt.<sup>112</sup>

Trotz der niedrigen Ausbeute erwies sich die Syntheseroute über die Synthese von TPMA-MeCl mit anschließender Arbusov-Reaktion als die am besten geeignete unter den im Rahmen dieser Arbeit getesteten Synthesemethoden, um den Liganden TPMA-MeP zu erhalten. Diese Methode war zumindest gut reproduzierbar und frei von stark toxischen Ausgangsprodukten oder Nebenprodukten. Für die im Rahmen dieser Arbeit im Labormaßstab durchgeführten Experimente zur Komplexierung und Immobilisierung konnten auf diese Weise ausreichende Mengen erhalten werden, für Anwendungen im größeren Maßstab wäre eine effektivere Synthesemethode wünschenswert.

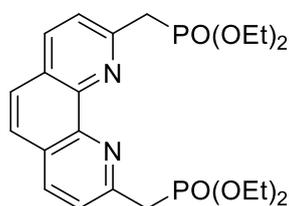
Der Ligand liegt meist als viskoses Öl vor, das sich unter den getesteten Bedingungen nicht vollständig kristallisieren ließ, allerdings konnten einzelne Einkristalle erhalten werden (siehe Abb. 4.1.16). Er ist bei Raumtemperatur stabil gegenüber Silica und kann so mithilfe von Standard-Säulenchromatographie aufgereinigt werden. Die Isolierung und Lagerung an Luft führen ebenfalls nicht zu Stabilitätsproblemen. Die Löslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln ist gut, im Gegensatz zu den Phenanthrolin-Liganden ist TPMA-MeP auch in Diethylether löslich. Lediglich in Alkanen wie Pentan ist der Ligand unlöslich und scheidet sich als Öl ab. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR liegt der Produktpeak bei 25,2 ppm, im  $^1\text{H}$ -NMR ist das charakteristische Dublett der P-CH<sub>2</sub>-Gruppe mit einer P-H-Kopplungskonstante von 21,9 Hz zu beobachten (Abb. 4.1.20).



**Abb. 4.1.20:**  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von TPMA-MeP.

#### 4.1.3: Synthese von Phenanthrolinliganden mit Phosphonatsubstituenten in 2,9-Position

Analog zum Tris(pyridylmethyl)amin-Liganden gibt es auch beim 1,10-Phenanthrolin die Möglichkeit, Phosphonomethylgruppen in *ortho*-Position zum Pyridin-Stickstoff einzubauen. Als Ausgangsmaterial kann hierfür das kommerziell erhältliche 2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthrolin (Neocuproin, dmp) verwendet werden. Die doppelt phosphonylierte Form dieses Liganden (Abb. 4.1.21) wurde bereits in der Literatur beschrieben, allerdings nur als Zwischenprodukt in der Synthese anderer 1,10-Phenanthrolin-Derivate. Beide Synthesen gehen vom Neocuproin aus, das zunächst mit Selendioxid zum Aldehyd oxidiert, mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert und danach in das Bromid oder Chlorid überführt wurde, welches schließlich durch die Arbusov-Reaktion zum Zielprodukt umgesetzt werden konnte.<sup>167,171</sup>

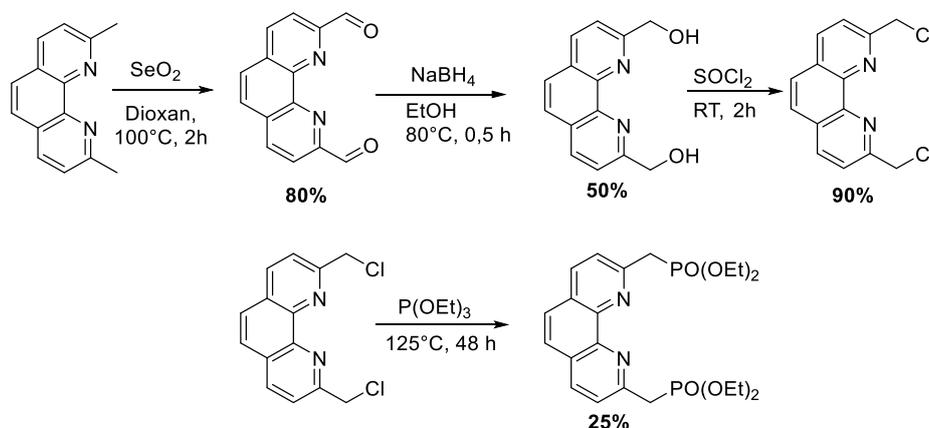


**Abb. 4.1.21:** Struktur von Tetraethyl((1,10-Phenanthrolin-2,9-diyl)bis(methylen)bisphosphonat (dmpP).

Der Zielligand wurde zunächst nach der Methode von Newkome *et al.* aus dem Jahr 1985 synthetisiert.<sup>171,172</sup> Hierbei wurde das Neocuproin im ersten Schritt durch Oxidation zum Aldehyd aktiviert. Für diese Oxidationsreaktion wurde das Ausgangsprodukt in refluxierendem, wasserhaltigem Dioxan mit Selendioxid umgesetzt. Dabei wurden die Methylgruppen des Neocuproins oxidiert und elementares Selen blieb als Nebenprodukt zurück. Dieses wurde nach der Reaktion durch eine heiße Filtration über Kieselgur entfernt. Bei Raumtemperatur ist der 1,10-Phenanthrolin-dicarbaldehyd nur sehr schlecht in gängigen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dimethylformamid (DMF) löslich, sodass die Filtration sehr zügig erfolgen musste, damit möglichst wenig Produkt bereits in der Fritte ausfiel. Die schlechte Löslichkeit des Aldehyds erschwerte auch die vollständige Entfernung des Selen, da dieses sehr fein verteilt vorlag.

Im nächsten Schritt wurde der Aldehyd mit Natriumborhydrid in refluxierendem Ethanol zum Alkohol reduziert. Der hierbei erhaltene Alkohol war wesentlich besser in organischen Lösungsmitteln löslich, sodass eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt werden konnte. Hierbei setzte sich das restliche Selen größtenteils in der wässrigen Phase ab, verbliebene Reste konnten mit dem Trockenmittel abfiltriert werden. Auf diese Weise konnte der Alkohol als farbloser Feststoff erhalten werden. Dieser wurde im nächsten Schritt mit Thionylchlorid umgesetzt, wodurch das Bis(chloromethyl)-1,10-phenanthrolin erhalten werden konnte. Das Rohprodukt wurde hier zunächst mit Pentan gefällt, anschließend in Chloroform gelöst und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, um die Reste des Chlorierungsmittels zu

entfernen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Chlorid als gelber Feststoff erhalten, der als Substrat für die Arbusov-Reaktion eingesetzt werden konnte (Abb. 4.1.22).<sup>74,171–173</sup>



**Abb. 4.1.22:** Schema der Synthese von dmpP mit der Selendioxid-Methode.

Nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden in Triethylphosphit wurde der Zielligand in 25 % Ausbeute ausgehend von Bis(chloromethyl)-1,10-phenanthrolin erhalten, insgesamt betrug die Ausbeute der Syntheseroute 9 %. Der Ligand wurde nach der Arbusov-Reaktion ähnlich wie TPMA-MeP als rotes, hochviskoses Öl erhalten, das durch mehrere Wasch- und Fällschritte mit Pentan und Diethylether in einen roten Feststoff überführt werden konnte, der ausgehend von den NMR-Daten in guter Reinheit vorlag, allerdings entsprachen Farbe und Morphologie nicht den von Newkome *et al.* beschriebenen blassgelben Kristallen. Der Ligand war nur in Methanol gut löslich, in Ethanol war ebenfalls eine gewisse Löslichkeit gegeben, doch in allen anderen getesteten Lösungsmitteln war die Löslichkeit schlecht, sodass die NMR-Messungen in deuteriertem Methanol durchgeführt wurden.

Die beschriebene Synthesemethode führte zum gewünschten Liganden und war relativ gut reproduzierbar, allerdings war die Gesamtausbeute von 9 % sehr niedrig und die Synthese durch die vier benötigten Stufen sehr zeitaufwendig. Außerdem fielen bei dieser Syntheseroute große Abfallmengen an. Besonders problematisch waren hierbei die stöchiometrischen Selenabfälle aus der ersten Stufe, da Selen ein stark toxisches Element ist, das in großen Mengen benötigt wird, ohne im Zielprodukt enthalten zu sein. Das unlösliche Selen führte zudem zu starken Verunreinigungen der für die Reaktion verwendeten Glasgeräte, die nur durch mehrtägige Behandlung mit Natriumhypochlorit-Lösung gereinigt werden konnten, wodurch das Selen wieder in wasserlösliche Oxide umgesetzt wurde.

Dazu kommt, dass bei dieser Syntheseroute zwei funktionelle Gruppen (Sauerstoff und Chlor) eingebaut und wieder abgespalten werden müssen und auch bei der Reduktionsstufe stöchiometrische Mengen an Borabfällen anfallen. Das im Chlorierungsschritt verwendete Thionylchlorid ist ebenfalls ein stark ätzendes und giftiges Reagenz, das im Überschuss eingesetzt werden muss. Die bei dieser Reaktion genutzte Isolierungsmethode des Produkts, bei der das Thionylchlorid nicht direkt im Reaktionskolben gequenchet wird, sondern zuerst das Produkt

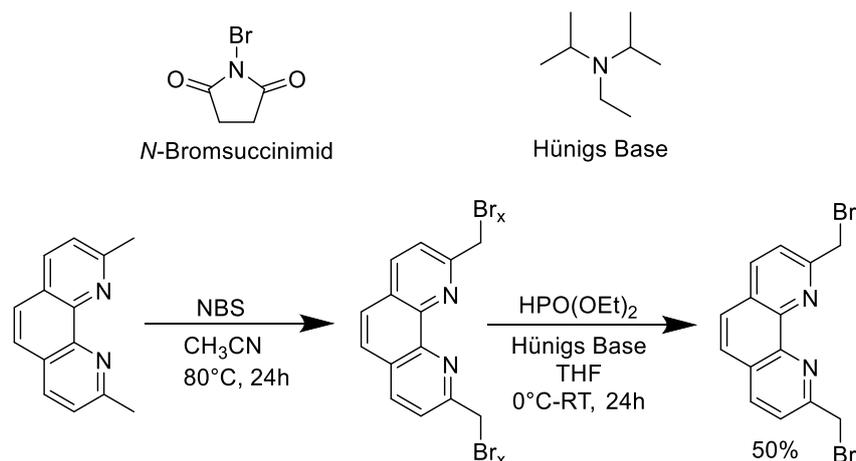
mithilfe von Pentan ausgefällt wird, sodass eine Mischung aus Thionylchlorid und Pentan vorliegt, aus der das Produkt per Filtration isoliert werden muss, erhöht zusätzlich das Risiko einer Exposition gegenüber dem Thionylchlorid und dessen Zersetzungsprodukten HCl und Schwefeldioxid.

Bei der abschließenden Arbusov-Reaktion konnte das Zielprodukt schließlich nur in niedriger Ausbeute erhalten werden, was zu einer sehr niedrigen Gesamtausbeute über die vier Stufen führt. Diese Kombination aus niedriger Ausbeute, schlechter Atomökonomie und mehreren Stufen, für die es erforderlich ist, giftige Reagenzien in stöchiometrischen Mengen oder sogar im Überschuss einzusetzen, führten dazu, dass diese Methode der Ligandensynthese nicht für Anwendungen im größeren Maßstab geeignet ist. Es war damit zwar möglich, den Liganden dmpP für erste Testreaktionen herzustellen, doch für Anwendungen im größeren Maßstab wurden schnellere, effizientere und sicherere Methoden benötigt.

Yam *et al.* nutzten dmpP 2015 ebenfalls als Zwischenprodukt für die Synthese eines vinylsubstituierten Phenanthrolin-Derivats und gingen dabei vom Bis(dibromomethyl)-1,10-Phenanthrolin aus. Hierdurch gelang es ihnen, die für die Arbusov-Reaktion benötigte Zeit auf 12 Stunden zu verringern und das Zielprodukt durch einfaches Fällen mit Pentan aus der abgekühlten Reaktionsmischung in guter Reinheit zu erhalten. Die Synthese des Halogenids wurde hierbei jedoch analog zur oben beschriebenen Syntheseroute durchgeführt, im Halogenierungsschritt wurde lediglich statt Thionylchlorid wässrige Bromwasserstoffsäure eingesetzt, um das bromierte Derivat zu erhalten.<sup>74,167</sup>

Dieser Halogenierungsschritt ist zwar etwas sicherer, doch davon abgesehen sind die oben aufgeführten Nachteile der mehrstufigen Syntheseroute, insbesondere die Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Selendioxid, immer noch genauso gegeben wie bei der ursprünglich getesteten Syntheseroute. Eine wesentlich elegantere Möglichkeit der Halogenid-Synthese wäre die direkte radikalische Halogenierung der ortho-Methylgruppen des Phenanthrolins. Dies erwies sich für dieses Substrat jedoch als schwierig. Die Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid wurde von Newkome *et al.* schon 1983 getestet, zeigte jedoch eine so geringe Selektivität, dass die eingebauten Chloratome wieder entfernt wurden, indem das Produkt mit konzentrierter Schwefelsäure in die Carbonsäure überführt wurde, die mit Methanol verestert wurde. Der erhaltene Ester wurde dann mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert und mit Phosphortrichlorid analog zu oben zum monochlorierten Derivat umgesetzt.<sup>172</sup> Für diese Methode konnte zwar auf das Selenoxid verzichtet werden, darüber hinaus hatte sie jedoch keine Vorteile, sondern erforderte noch weitere Schritte.

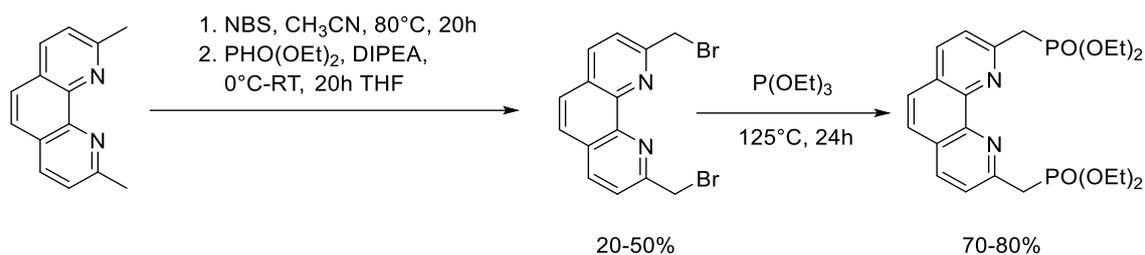
Im Jahr 2013 wurde jedoch von Castillo *et al.* eine Synthesemethode entwickelt, die es ermöglicht, Bis(bromomethyl)-1,10-phenanthrolin direkt durch radikalische Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid zu synthetisieren. Die Neuerung hierbei besteht darin, dass das überbromierte Produkt nicht komplett dehalogeniert und in oxidierte Neocuproinspezies überführt wird, sondern stattdessen durch Diethylphosphit reduziert wird, um das jeweils einfach bromierte Zielprodukt zu erhalten (Abb. 4.1.23).<sup>75</sup>



**Abb. 4.1.23:** Synthese von Bis(bromomethyl)-1,10-phenanthrolin nach Castillo *et al.*<sup>75</sup>

Da diese Halogenierungsmethode einen schnelleren Zugang zum halogenierten Neocuproin-Derivat ohne die Verwendung des giftigen und schwer abtrennbaren Selen versprach, wurde sie als Nächstes getestet. Hierfür wurde das Neocuproin zunächst in Acetonitril mit *N*-Bromsuccinimid umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden lang unter Rückfluss gerührt, wobei sie sich zunächst gelb und dann tiefbraun färbte. Da die bromierten Neocuproin-Derivate, anders als bei Castillo *et al.* beschrieben, nur zu einem sehr geringen Anteil in Diethylether in Lösung gebracht werden konnten, wurde stattdessen Dichlormethan verwendet, um die Produkte in Lösung zu bringen und mit Wasser gewaschen, um das Succinimid zu entfernen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der braune Rückstand mit Diethylphosphit sowie Hünigs Base bei 0°C in trockenem THF gelöst und über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Waschen mit Diethylether zur Entfernung des Diethylphosphits und des Amins wurde das Rohprodukt mithilfe von Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel aufgereinigt. Hierbei wurde das Bromid als beiger Feststoff erhalten. Die Ausbeuten der Bromierung schwankten jedoch, da bei manchen Ansätzen die säulenchromatographische Aufreinigung wiederholt werden musste, sodass die Literaturausbeute von 50 % nicht bei allen Ansätzen erreicht werden konnte, sondern diese manchmal auch nur 20 % betrug. Diese Schwankungen bei der Ausbeute scheinen bei dieser Reaktion jedoch häufig aufzutreten, auch die Gruppe von Castillo konnte das Produkt für eine spätere Veröffentlichung nur noch in einer Ausbeute von 30 % synthetisieren.<sup>174</sup>

Das durch die radikalische Bromierung erhaltene Bromid konnte als nächstes in der Arbusov-Reaktion eingesetzt werden (Abb. 4.1.24). Hierfür wurden die von Yam *et al.* beschriebenen Bedingungen gewählt, da diese ebenfalls vom Bis(bromomethyl)-1,10-phenanthrolin als Ausgangsmaterial ausgingen.<sup>167</sup>



**Abb. 4.1.24:** Syntheseroute für dmpP über die radikalische Bromierung (Methode 2).

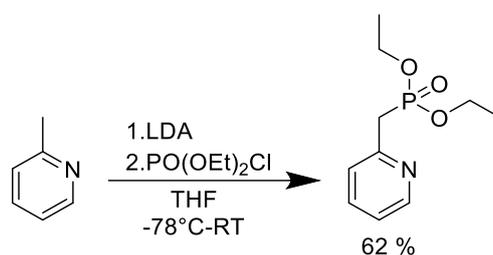
Diese Reaktion konnte gut reproduziert werden. Wie beschrieben genügt bei der Verwendung des Bromids eine wesentlich kürzere Reaktionszeit für die Arbusov-Reaktion und das Produkt konnte nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung direkt durch Zugabe eines Überschusses Pentan als blassgelber Feststoff ausgefällt werden. Die Ausbeute der Arbusov-Reaktion lag zwischen 70 und 80 % und damit weit über den 25 %, die bei Verwendung des Chlorids erhalten werden konnten. Außerdem wurde das Produkt direkt in Form von blassgelben Plättchen erhalten, die auch bei Raumtemperatur festblieben und somit ein wesentlich einfacheres Einwiegen und Zudosieren des Liganden ermöglichte als das bei der Umsetzung des Chlorids erhaltene, viskose Öl. Diese Form von dmpP wies zudem eine wesentlich bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln auf, dennoch wurde zur leichteren Vergleichbarkeit der Spektren auch hier Methanol als Lösungsmittel für die Aufnahme der NMR-Spektren verwendet. Die Gesamtausbeute der Synthese beträgt hier im besten Fall 40 % und im schlechtesten Fall 14 %, liegt also selbst im schlechteren Fall deutlich über der bei der ersten Methode erzielten Ausbeute von 9 %.

Die NMR-Spektren der nach den beiden unterschiedlichen Syntheserouten hergestellten Liganden unterscheiden sich nicht signifikant, allerdings deuten Farbe und Morphologie darauf hin, dass der Ligand mit der zweiten Methode sauberer erhalten werden konnte, wofür auch spricht, dass bei dieser Methode weniger anorganische Reagenzien benötigt werden, die zu im <sup>1</sup>H- und <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum unsichtbaren Verunreinigungen führen könnten. Bei der zweiten Syntheseroute fällt zudem eine Stufe weg, und sie kommt ohne die Verwendung von stark toxischen, anorganischen Reagenzien wie Selendioxid und Thionylchlorid aus.

Trotzdem bringt auch diese Synthesemethode noch einige Nachteile mit sich. Die radikalische Bromierung ist sehr unselektiv mit stark schwankenden Ausbeuten, die aber nie über 50 % liegen. Außerdem werden vier Äquivalente des Bromierungsreagenzes benötigt, um zu verhindern, dass am Ende der Reaktionssequenz auch das einfach bromomethyl-substituierte Neocuproin-Derivat als Nebenprodukt vorliegt. Dies führt zu großen Mengen an Abfall durch das als Nebenprodukt anfallende Succinimid, die entsorgt werden müssen. Auch der folgende Reduktionsschritt ist mit Blick auf die Atomökonomie problematisch, insbesondere, wenn man bedenkt, dass hier das Ziel darin besteht, ein Phosphonat herzustellen, auf dem Weg dorthin aber zunächst stöchiometrische Mengen eines Phosphonylierungsreagenzes als Reduktionsmittel „verschwendet“ werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Halogenierung von Neocuproin eine herausfordernde Reaktion darstellt, für die bisher noch keine wirklich effektive und atomökonomische Methode gefunden werden konnte. Die verfügbaren Methoden genügen, um halogenierte Neocuproin-Derivate im Labormaßstab herzustellen und für weitere Reaktionen einzusetzen, erfüllen jedoch nicht die Ansprüche an Syntheserouten für Liganden, die im großen Maßstab in der Katalyse eingesetzt werden können. Eine solche Methode wäre jedoch sehr wünschenswert, da diese Verbindungen wichtige Ausgangsmaterialien für zahlreiche funktionalisierte Liganden sind.<sup>75,167,173,175</sup> Für deren großtechnischen Einsatz wäre die Entwicklung neuer Methoden erforderlich, möglicherweise über eine katalytische Umsetzung mit elementarem Chlor oder Brom.

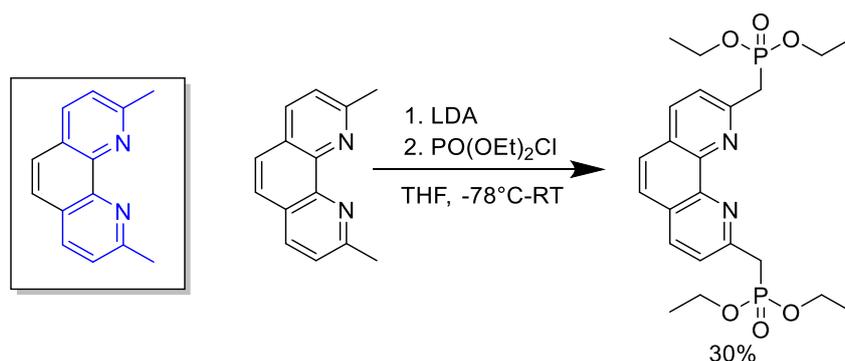
Im als Reduktionsmittel für das überbromierte Neocuproin verwendeten Diethylphosphit ist die im Zielmolekül erwünschte funktionelle Gruppe bereits vorgebildet, die P-H-Bindung müsste lediglich noch durch eine P-C-Bindung zu den Methylgruppen des Neocuproins ersetzt werden. Eine solche Reaktion ist mit Diethylphosphit nicht bekannt, sehr wohl aber für das Reagenz, in dem das Proton durch ein Chloratom ersetzt ist, das Diethylchlorphosphat. Mit diesem wurde die direkte Phosphylierung von ortho-Methyl-Pyridinderivaten nach Deprotonierung der Methylgruppe mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bereits erfolgreich durchgeführt (Abb. 4.1.25).<sup>129,131</sup>



**Abb. 4.1.25:** Phosphylierung von Picolin nach Carran *et al.*<sup>131</sup>

Durch diese direkte Phosphylierungsmethode wurden die Pyridin-Methylphosphonat-Derivate in guten Ausbeuten zwischen 60 und 85 % erhalten, wobei durch Carran *et al.* für 2-Methylpyridin-Derivate mit elektronenschiebenden Gruppen die höchsten Ausbeuten erzielt wurden. Durch Chackalamanni *et al.* konnte diese Synthesemethode für ein 2-Methylpyridin-Derivat mit einer geschützten *p*-Hydroxygruppe mit einer Ausbeute von 68 % gut reproduziert werden.<sup>129,131</sup>

Da Neocuproin auch als Molekül beschrieben werden kann, das aus zwei über einen Phenylring anellierten 2-Methylpyridin-Molekülen aufgebaut ist, stellte sich die Frage, ob diese Synthesemethode auch für die Synthese des dmpP-Liganden angewendet werden kann, wodurch die aufwendige und abfallintensive Synthese des halogenierten Zwischenprodukts komplett umgangen und durch eine Eintopf-Reaktion ersetzt werden könnte (Abb. 4.1.26).



**Abb. 4.1.26:** Schema der One-Pot-Synthese von dmpP-Methode 3.

Hierfür wurde zunächst *n*-Butyllithium in trockenem THF vorgelegt, bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurde Diisopropylamin zugetropft, welches zuvor durch Destillation über Calciumhydrid getrocknet worden war. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten wurde das Neocuproin zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung sofort tiefviolett bis schwarz färbte. Diese Färbung unterschied sich deutlich von der orangenen Farbe, die für das Picolin beobachtet worden war<sup>131</sup>, entsprach jedoch der Farbe des Phenanthrolin-basierten Anions bei der *aza*-Pudovik-Reaktion (vgl. Kapitel 4.1.1), sodass davon ausgegangen wurde, dass dies die übliche Farbe von deprotonierten Phenanthrolin-Derivaten ist, und die Deprotonierung zumindest einfach stattfand.

Nach weiteren 30 Minuten wurde das Diethylchlorphosphat zugegeben und über Nacht weitergerührt, wobei sich die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmte. Bei der Zugabe des Chlorphosphats fand kein Farbumschlag statt, doch im Kältebad war eine leichte Wärmeentwicklung zu beobachten.

Wie bei der Pudovik-Reaktion erfolgte auch hier beim Quenchen mit Ammoniumchlorid-Lösung ein Farbumschlag zu gelb-orange. Nach wässriger Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels wurde ein rotes Öl erhalten. Die Analyse mithilfe von  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR zeigte, dass hierin als Hauptspezies nicht umgesetztes Neocuproin enthalten war, daneben jedoch auch der Zielligand sowie das einfach phosphonylierte Neocuproin, das in wechselnden Anteilen gebildet wurde. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum wurde neben dem Produktspektrum und den Hydrolyseprodukten des Diethylchlorphosphats ein neuer Peak bei ca. 8,3 ppm beobachtet, der die höchste Intensität unter den phosphorhaltigen Produkten aufwies. Der Vergleich mit Literaturdaten zeigte, dass es sich hierbei vermutlich um das Addukt aus Diethylchlorphosphat und Diisopropylamin handelt.<sup>176</sup> Offensichtlich läuft die Reaktion zwischen Diethylchlorphosphat und Diisopropylamin bzw. dessen Anion also schneller ab als die Reaktion mit dem Anion des Neocuproins. Carran und Chackalamannil erwähnen nicht, ob sie dieses Nebenprodukt ebenfalls beobachtet haben, sondern lediglich, dass das Chlorphosphat vollständig umgesetzt wurde. Die Selektivität für das Methylpyridin-Anion scheint bei diesen Synthesen jedoch deutlich höher zu sein.

Die rohe Reaktionsmischung wurde zunächst über Nacht mit Diethylether gerührt, um giftige niedermolekulare Phosphorverbindungen zu entfernen und anschließend durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol (95:6,

V:V) aufgereinigt. Hierbei konnte das nicht abreagierte Neocuproin leicht von den anderen Komponenten abgetrennt und wieder sauber isoliert werden, da es eine deutlich kürzere Retentionszeit aufwies als die Phosphonat-substituierten Produkte. Die Abtrennung des einfach phosphonylierten Produkts war schwieriger, jedoch beim Sammeln von ausreichend kleinen Fraktionen auch möglich, da dieses Nebenprodukt eine etwas kürzere Retentionszeit aufweist als das Zielprodukt. Dieses wurde wie bei der ersten Synthesemethode als rotes, viskoses Öl erhalten, das jedoch in Chloroform löslich war. Die Verfärbung konnte durch die Säulenchromatographie nicht entfernt werden, die Ausbeute betrug 30 %, also weniger als die Hälfte der Literaturausbeuten für die Methylpyridin-Derivate.<sup>129,131</sup>

Eine naheliegende Erklärung hierfür wäre, dass die Bildung des Dianions aus dem Neocuproin nur schwer möglich ist. Dagegen spricht jedoch die Beobachtung, dass es sich beim gebildeten Produkt hauptsächlich um das zweifach substituierte Phosphonat handelt, was zeigt, dass das Dianion auf jeden Fall gebildet wird, während das Monoanion offensichtlich nur zu einem geringen Anteil in der Reaktionsmischung vorliegt. Ein weiterer Grund für die wesentlich geringeren Ausbeuten könnte im Reaktionsmaßstab liegen. Die Ligandensynthesen für diese Arbeiten wurden im Millimol-Maßstab durchgeführt, was weniger als einem Gramm erwartetem Zielprodukt entspricht, während die Reaktionen mit Methylpyridin im Multigrammaußmaßstab durchgeführt wurden. Daher musste die Reaktion auch in stärker verdünnter Lösung durchgeführt werden.

Um die Ausbeute zu erhöhen, wurden verschiedene Verhältnisse zwischen LDA und Diethylchlorphosphat getestet. (Tabelle 4.1.3) Hierbei wurde das einfach substituierte Phosphonat nicht mehr nur als Nebenprodukt gebildet, sondern die drei Spezies Neocuproin:dmpP:Monosphosphonat lagen im NMR im Verhältnis 2:1:1 vor.

**Tabelle 4.1.3:** Reaktionsbedingungen für die Synthese von dmpP mit Diethylchlorphosphat und LDA

LDA/Äquivalente	PO(OEt) <sub>2</sub> Cl/Äquivalente	Ausbeute/%	TEPP-Bildung
3	2	30 (isoliert)	nein
3	3	25 (NMR)	ja
4	2	25 (NMR)	nein
4	4	n.n. (NMR)	ja

Anders als bei der radikalischen Bromierung scheint die Zugabe von LDA und Diethylchlorphosphat im Überschuss die Selektivität zum Zielprodukt nicht zu verbessern, sondern im Gegenteil deutlich zu verschlechtern. Falls es bei dieser Reaktion also noch Optimierungsmöglichkeiten gibt, wären diese vermutlich eher in der Reaktionsführung zu suchen, beispielsweise durch Anpassung von Reaktionszeit, Temperatur und Zugabegeschwindigkeit.

Auch diese Syntheseroute stellte sich also nicht als die erhoffte Methode heraus, die den Liganden dmpP einfach und schnell in hoher Ausbeute und Selektivität zugänglich macht. Obwohl

die Ausbeute gering ist, übertrifft sie die Ausbeute der ersten Syntheseroute jedoch bei weitem und liegt auch innerhalb des Ausbeute-Bereichs der zweiten Synthesemethode. Im Vergleich zu den ersten beiden Methoden ist diese Syntheseroute sehr viel atomökonomischer, da lediglich die Base und das Phosponylierungsreagenz benötigt werden und kein giftiges und umweltschädliches Alkylhalogenid als Nebenprodukt gebildet wird. Weit überlegen ist sie den anderen beiden Methoden bei der Zeiteffizienz, da Reaktion und Aufarbeitung in zwei Tagen durchgeführt werden können, während die beiden anderen Syntheserouten wesentlich mehr Zeit in Anspruch nehmen.

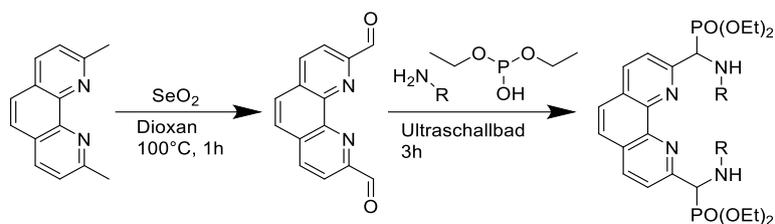
Von Nachteil ist jedoch, dass das Produkt in schlechterer Qualität erhalten wird als bei der Methode unter Verwendung der radikalischen Bromierung. Ein weiteres Problem stellt die Toxizität des Diethylchlorphosphats und seines Hydrolyseprodukts TEPP dar, die beide auch bei Hautkontakt mit relativ geringen Mengen zu lebensbedrohlichen Vergiftungen führen können. Die Bildung des toxischeren TEPPS kann bei dieser Reaktion jedoch vermieden werden, wenn das Diethylchlorphosphat nicht im Überschuss eingesetzt wird, sondern quantitativ mit dem Ausgangsmaterial sowie dem Diisopropylamin abreagiert. Da über die physiologische Wirkung dieses Phosphoamidats jedoch nichts bekannt ist und vor der Analytik nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Reaktionsmischung bei der Aufarbeitung nicht abreagiertes Diethylchlorphosphat oder TEPP enthält, ist es bei dieser Syntheseroute besonders wichtig, unter einem gut ziehenden Abzug zu arbeiten und geeignete Schutzausrüstung zu verwenden.

Wie der direkte Vergleich der verschiedenen Aspekte zeigt, hat die zweite Methode unter Verwendung der radikalischen Bromierung insgesamt die beste Bilanz, während die erste Methode über den Phenanthrolin-2,9-Carbaldehyd am schlechtesten abschneidet. Insbesondere die hohe Produktqualität ohne Verfärbungen und Schwierigkeiten mit der Kristallisation spricht dafür, die radikalische Bromierung gefolgt von der Arbusov-Reaktion durchzuführen, um den Liganden dmpP in guter Qualität für die Immobilisierung zu erhalten (Tabelle 4.1.4).

**Tabelle 4.1.4:** Vergleich der drei Syntheserouten für dmpP

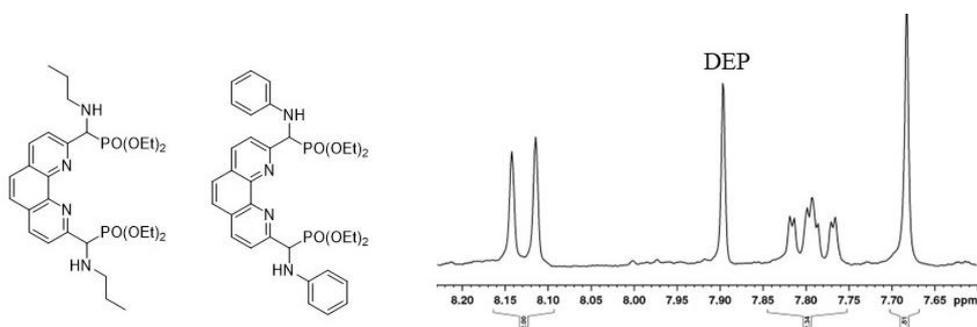
Methode	Gesamtausbeute	Produktqualität	Zeit	Abfallmengen	Risiko
1	9 %	-	-	--	-
2	14-40 %	++	-	-	+
3	30 %	-	++	+	--

Eine weitere Möglichkeit, einen 1,10-Phenanthrolin-Liganden mit Phosphonatgruppen in 2,9-Position zu synthetisieren, stellt die direkte Verwendung des Phenanthrolin-2,9-Dicarbaldehydes als Aldehydkomponente für die Kabachnik-Fields-Reaktion dar. Mithilfe dieser Methode könnte ein geeigneter Ligand in nur zwei Stufen ausgehend vom Neocuproin erhalten werden (Abb. 4.1.27).



**Abb. 4.1.27:** Geplante Syntheseroute für Phenanthrolin-Liganden mit  $\alpha$ -Aminophosphonatgruppen in 2,9-Position.

Erste Versuche, diesen Ligandentyp im kleinen Maßstab (0,25 mmol) zu synthetisieren, verliefen erfolgversprechend. Hierfür wurde der Aldehyd gemeinsam mit jeweils vier Äquivalenten Amin und Diethylphosphit im nicht zusätzlich geheizten Ultraschallbad umgesetzt. Sowohl mit Anilin als auch mit *n*-Propylamin als Aminkomponente wurde der Aldehyd quantitativ zu den jeweiligen Zielprodukten umgesetzt. Beide Liganden zeigen ein charakteristisches Kopplungsmuster im aromatischen Bereich, wobei statt des charakteristischen Dubletts eine komplexere Aufspaltung für die 3,8-Protonen des Phenanthrolins beobachtet wird. Dies deutet darauf hin, dass hier anders als beim Liganden dmpP, bei dem hier das erwartete Dublett beobachtet wird, Fernkopplungen mit der P-C-H-Gruppe stattfinden (Abb. 4.1.28). Beim Anilin-Derivat ist die Kopplung zwischen dem P-C-H-Proton und dem N-H-Proton analog zu den APphen-Liganden (vgl. Kapitel 4.1.1) aufgelöst, während dies beim aliphatischen *n*-Propylamin nicht der Fall ist. Massenspektrometrische Analyse des Anilin-substituierten Liganden bestätigte, dass die beobachtete Struktur dem Zielliganden entspricht.



**Abb. 4.1.28:** Ligandenstrukturen und Phenanthrolin-Bereich des  $^1\text{H-NMRs}$ .

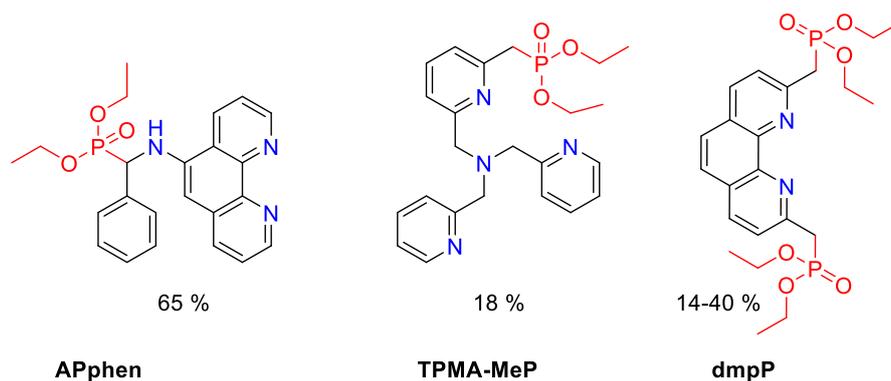
Obwohl an den Reaktionsbedingungen zunächst nichts geändert wurde, konnte diese Reaktion jedoch nicht reproduziert werden. Das Produkt mit Propylamin als Amin-Komponente wurde trotz zahlreicher Versuche sowohl ohne Additiv als auch unter verschiedenen für die Kabachnik-Fields-Reaktion beschriebenen Bedingungen (vgl. Kapitel 4.1.1) kein zweites Mal nachgewiesen. Bei den Versuchen, das Produkt mit Anilin als Amin-Komponente herzustellen, wurden komplexe Mischungen erhalten, aus denen mithilfe von Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol-Laufmittelgemischen eine Fraktion mit dem Produkt sowie Resten von Anilin und Diethylphosphit erhalten wurden. Nach Entfernung der flüssigen

Ausgangsmaterialien zersetzte sich das Produkt jedoch wieder und es konnten nur noch schlecht aufgelöste NMR-Spektren erhalten werden, sodass kein Spektrum des isolierten Liganden ohne Anilin und Diethylphosphit vorliegt.

Aus zeitlichen Gründen und da bereits drei andere Liganden für katalytische Tests zur Verfügung standen, wurde auf weitere Versuche diese Liganden zu synthetisieren und zu isolieren verzichtet. Es konnte nicht abschließend geklärt werden, ob die Probleme mit der Reproduzierbarkeit dieser Synthese sowie der Stabilität der erhaltenen Liganden im System selbst begründet sind oder durch Verunreinigungen aus der Oxidation des Neocuproins verursacht wurden, die aufgrund der harschen Reaktionsbedingungen bei der Oxidation möglicherweise nicht bei jedem Ansatz des Aldehyds in gleicher Zusammensetzung vorlagen. Die schwierige Aufreinigung des Aldehyds nach der Oxidation mit Selendioxid spricht ebenfalls gegen die Verwendung des auf diesem Wege synthetisierten Liganden in der Katalyse, da auch hier Probleme mit der Reproduzierbarkeit zu erwarten wären. Trotzdem ist dieses Ligandensystem grundsätzlich für die katalytische Anwendung interessant, da es aufgrund der Vielfalt von Aminen, die mit der Kabachnik-Fields-Reaktion kompatibel sind, möglich wäre, auf diesem Weg mit einer Syntheseroute eine große Vielfalt an Liganden mit unterschiedlichen Eigenschaften zu synthetisieren. Durch die beiden Stereozentren in unmittelbarer Nähe zu den koordinierenden Stickstoffatomen könnten Liganden dieser Struktur auch für die asymmetrische Katalyse interessant sein, wenn es gelingt, sie in reiner Form herzustellen und ausreichend stabil zu halten. Ideal hierfür wäre eine alternative Oxidationsmethode für das Neocuproin, die nicht zur Bildung von unlöslichen Nebenprodukten führt. Eine solche ist bisher jedoch nicht literaturbekannt und ihre Entwicklung lag jenseits des Umfangs dieser Arbeit.

#### 4.1.4: Zusammenfassung zu Kapitel 4.1

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Stickstoffliganden mit Phosphonat-Ankergruppen erfolgreich synthetisiert und charakterisiert: Ein 1,10-Phenanthrolin-Ligand mit einer  $\alpha$ -Aminophosphonat-Gruppe im Rückgrat des Liganden (APphen), ein Tris(pyridymethyl)amin-Ligand mit einer Phosphonomethyl-Gruppe in ortho-Position zum Pyridin-Stickstoff (TPMA-MeP) und ein bereits literaturbekannter<sup>171</sup> 1,10-Phenanthrolin-Ligand mit zwei Phosphonomethyl-Gruppen ebenfalls in ortho-Position zum Pyridin-Stickstoff (dmpP) (Abb. 4.1.29).



**Abb. 4.1.29:** Strukturen der synthetisierten Liganden und Gesamtausbeuten der Synthesen.

Die Syntheserouten für die drei Liganden wurden unter Berücksichtigung von Ausbeute, Atomökonomie, Effizienz und Sicherheit der verwendeten Reagenzien und Nebenprodukte optimiert.

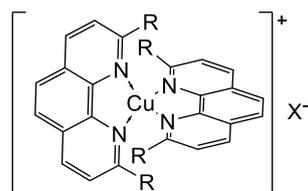
Hierbei erwies sich für APphen die Synthese mithilfe der *aza*-Pudovik-Reaktion als am besten geeignet. Hierfür wurde zunächst 5-Amino-1,10-Phenanthrolin im Ultraschallbad mit Benzaldehyd in Ethanol zum Imin umgesetzt und dieses im nächsten Schritt mit Lithiumdiethylphosphit zum  $\alpha$ -Aminophosphonat, das Lithiumdiethylphosphit wurde mit Lithiumhexamethyldisilazid als Base erzeugt. Für TPMA-MeP war die Syntheseroute über (Chloromethyl)trispypyridylmethylamin und die Arbusov-Reaktion mit Triethylphosphit am effektivsten, für dmpP die radikalische Bromierung von 2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthrolin und Arbusov-Reaktion mit Triethylphosphit.

Die Synthese von APphen hat mit 65 % die höchste Gesamtausbeute ausgehend von kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien, benötigt nur die Base LiHMDS als stöchiometrisches Reagenz, das nicht im Endprodukt enthalten ist, lässt sich komplett in zwei Arbeitstagen durchführen, benötigt keine stark toxischen Reagenzien und erzeugt keine problematischen Nebenprodukte wie Halogenkohlenwasserstoffe, toxische Phosphorverbindungen oder Selen. Außerdem kann die Aufreinigung durch einfaches Fällern durchgeführt werden, sodass keine chromatographische Aufreinigung mit hohem Lösungsmittelverbrauch erforderlich ist. Hiermit erfüllt dieser Ligand die Anforderungen an einen geeigneten Liganden für katalytische Anwendungen im großen Maßstab am besten.

## 4.2: Kompleksynthese und Immobilisierung

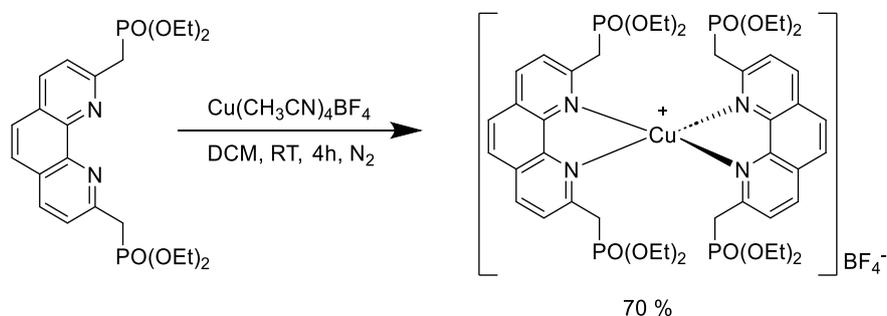
### 4.2.1: Kompleksynthese und Immobilisierung mit dmpP

Kupferkomplexe verschiedener 2,9-substituierter 1,10-Phenanthrolin-Liganden sind bereits bekannt und wurden eingehend untersucht. Dazu gehört der photokatalytisch aktive Cu(dap)-Komplex (vergleiche Kapitel 2.1), der Komplex des nicht modifizierten Neocuproins sowie Neocuproin-Derivate mit Ether- und Thioether-Substituenten. Die Synthese des Cu(I)-Komplexes findet hierbei üblicherweise unter Ausschluss von Sauerstoff statt, die isolierten Komplexe können jedoch im festen Zustand an Luft gelagert werden, da die sterisch anspruchsvollen Liganden das Kupferzentrum vor Oxidation schützen. In der Regel bilden diese Liganden verzerrt tetraedrische Komplexe, in denen jeweils zwei Liganden an ein Kupferzentrum gebunden sind (Abb. 4.2.1). Die Komplexe sind tiefrot bis violettbraun und färben selbst verdünnte Lösungen noch sehr stark.<sup>57,175,177</sup>



**Abb. 4.2.1:** Allgemeine Struktur der Kupferkomplexe mit 2,9-substituierten Phenanthrolin-Liganden.

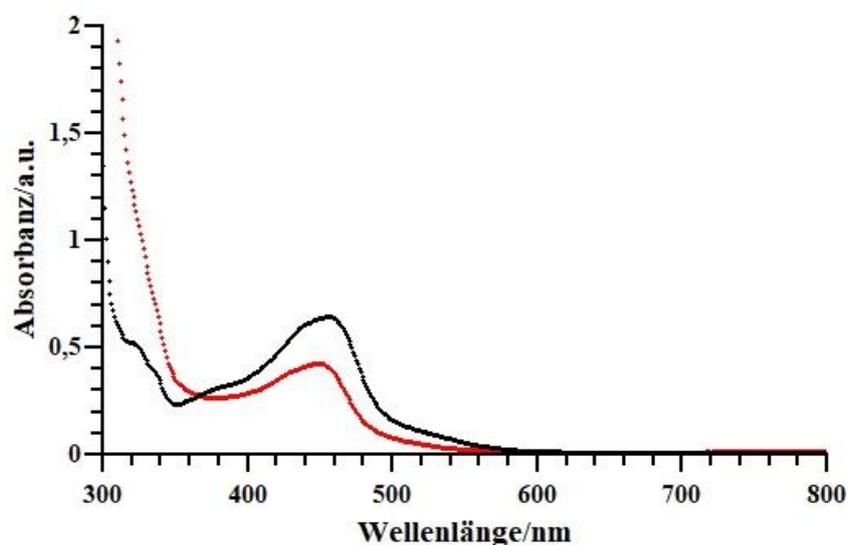
Es wurde angenommen, dass sich der dmpP-Ligand vermutlich ähnlich verhalten würde und die Kompleksynthese wurde in entgastem Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Als Kupferquelle wurde der kommerziell erhältliche Komplex Tetrakis(acetonitril)kupfertetrafluoroborat  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$  verwendet, der gut in organischen Lösungsmitteln löslich ist (Abb. 4.2.2).



**Abb. 4.2.2:** Synthese von  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$ .

Nach Zugabe des blaugelben Liganden aus der Bromid-Syntheseroute zur farblosen Lösung des Kupfersalzes färbte sich die Lösung sofort tiefrot. Die in Dichlormethan nicht lösliche Form

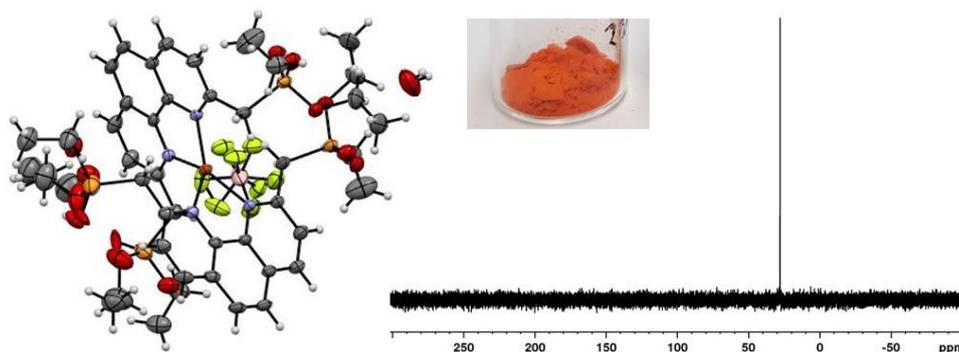
des Liganden aus der Selenoxid-Syntheseroute ging nach der Komplexbildung in Lösung. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde der Komplex durch Zugabe von Pentan aus der Reaktionsmischung ausgefällt. Hierbei fiel er zunächst als dunkelrotes Öl aus, das im Kühlschrank zum Pulver erstarrte. Der Komplex wurde in einer Ausbeute von 70 % bezogen auf die eingesetzte Kupfermenge erhalten. Er wurde mithilfe von NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Elementaranalyse sowie UV/Vis-Spektroskopie untersucht. Letztere zeigte, dass der Komplex tatsächlich ein sehr ähnliches Absorptionsverhalten wie der unsubstituierte Neocuproin-Komplex mit einer starken MLCT (Metal to ligand charge transfer)-Bande bei 450 nm aufweist (Abb. 4.2.3).



**Abb. 4.2.3:** UV/Vis-Spektren von Cu(dmp)<sub>2</sub>Cl (schwarz) und Cu(dmpP)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (rot).

Alle Messungen wurden an Luft durchgeführt, wobei bei den NMR-Messungen sehr gut aufgelöste Spektren erhalten wurden, was darauf hindeutet, dass der Komplex in diesem Lösungsmittel eine hohe Stabilität aufweist und weder Austauschprozesse noch eine Oxidation zu paramagnetischen Cu(II)-Spezies stattfindet. Das <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum entspricht weitgehend dem des freien Liganden, was neben dem Absorptionsverhalten zeigt, dass keine Koordination des Kupfers an die Phosphonatgruppen stattfindet. Die Einkristallröntgenstrukturanalyse bestätigt ebenfalls, dass der Komplex ähnlich wie der des unsubstituierten Neocuproins als verzerrt tetraedrischer Komplex mit zwei über die Stickstoffatome gebundenen Phenanthrolin-Liganden vorliegt (Abb. 4.2.4). Im festen Zustand unterscheidet sich der orangefarbene Komplex des über die radikalische Bromierung von Neocuproin synthetisierten Liganden farblich von den dunkelrot-braunen Komplexen, deren Liganden mithilfe der beiden anderen Methoden synthetisiert wurden, spektroskopisch ist hier in Lösung jedoch kein Unterschied nachzuweisen. Der Komplex des mit dem über die Oxidation des Neocuproins zum Aldehyd, hergestellten Liganden wurde mittels Elementaranalyse untersucht und die Ergebnisse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff befanden sich im Toleranzbereich (siehe Kapitel 5.2), sodass nicht davon

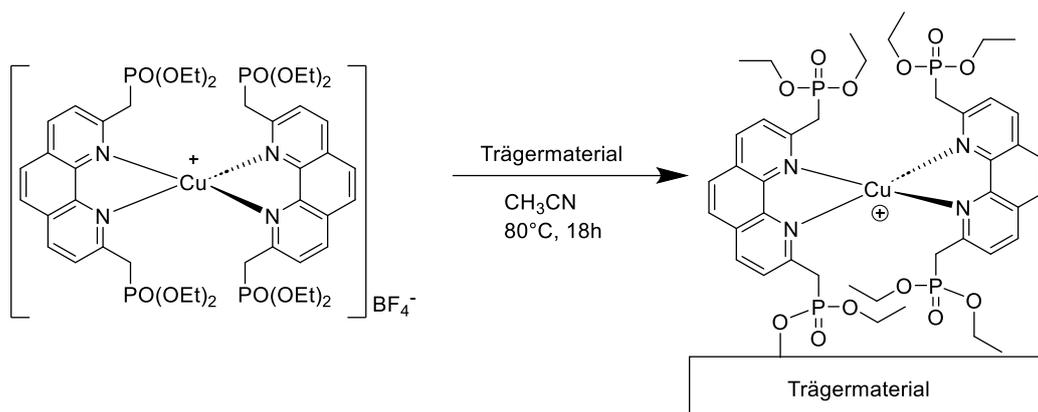
auszugehen ist, dass die Farbunterschiede durch die Anwesenheit von größeren Mengen an Verunreinigungen verursacht werden.



**Abb. 4.2.4:** Kristallstruktur, Foto und  $^{31}\text{P}$ -NMR von  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$ .

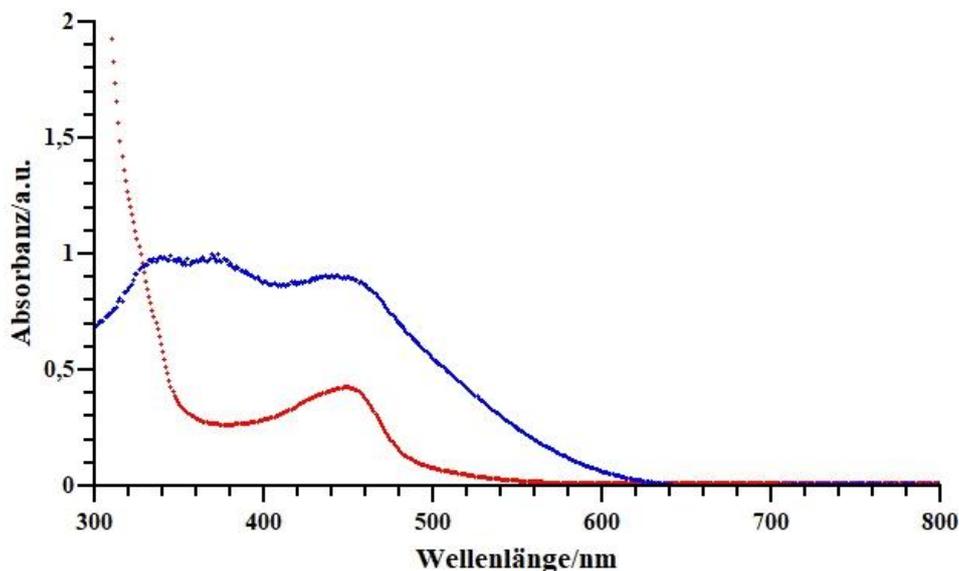
Zusätzlich wurde versucht, den Cu(II)-Komplex von dmpP zu synthetisieren. Hierfür wurde ebenfalls eine für Neocuproin beschriebene Synthesemethode verwendet.<sup>19</sup> Nachdem Ligand und  $\text{CuCl}_2$  in Ethanol zusammengegeben worden waren, bildete sich zunächst ein grüner Komplex. Die Farbe der Lösung änderte sich jedoch nach wenigen Minuten von grün über braun nach rot, bis die typische Farbe des Cu(I)-Komplexes erhalten wurde. Offenbar ist die Oxidationsstufe +I beim  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2$ -Komplex so stark stabilisiert, dass durch den Cu(II)-Komplex Ethanol oder enthaltenes Wasser reduziert wurde, sodass der Cu(I)-Komplex gebildet wurde. Die Reduktion durch Wasser wurde auch beim Neocuproin-Komplex bereits beobachtet.<sup>177</sup> In einem nicht reduzierenden Lösungsmittel unter Wasserausschluss wäre die Synthese des Cu(II)-Komplexes vielleicht möglich, doch dies wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht getestet, da Cu(II)-Salze in aprotischen Lösungsmitteln schwer löslich sind und die Cu(II)-Komplexe nur als stabile Lagerform benötigt wurden, was im Fall des  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2$ -Komplexes wegen seiner hohen Stabilität nicht erforderlich war. Die Ergebnisse des Syntheseversuchs des Cu(II)-Komplex zeigten, dass bei der Synthese und Immobilisierung dieses Liganden bedenkenlos an Luft gearbeitet werden konnte, da der Cu(I)-Komplex in den verwendeten Lösungsmitteln (Dichlormethan, Acetonitril, Ethanol) tagelang luftstabil war.

Nach erfolgter Synthese und Charakterisierung wurde der homoleptische Komplex  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  auf verschiedenen oxidischen Trägermaterialien immobilisiert (Abb. 4.2.5).



**Abb. 4.2.5:** Immobilisierung von  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$ .

Hierfür wurde der Komplex in Acetonitril gelöst und das feste Trägermaterial in dieser Lösung suspendiert. Die Mischung wurde dann für 18 Stunden auf  $80^\circ\text{C}$  erhitzt und dabei vorsichtig gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde der fertige Katalysator durch Filtration isoliert und so lange mit Acetonitril gewaschen, bis die ablaufende Lösung farblos blieb. Als Trägermaterialien wurden Silicumdioxid (Aerosil 200),  $\gamma$ -Alumina sowie Titandioxid verwendet. Die erhaltenen Materialien wurden mithilfe von  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektroskopie und UV/Vis-Spektroskopie (Abb. 4.2.6) charakterisiert. Hierbei ist die charakteristische MLCT-Bande bei 450 nm sowohl für den gelösten als auch für den immobilisierten Komplex gut erkennbar.



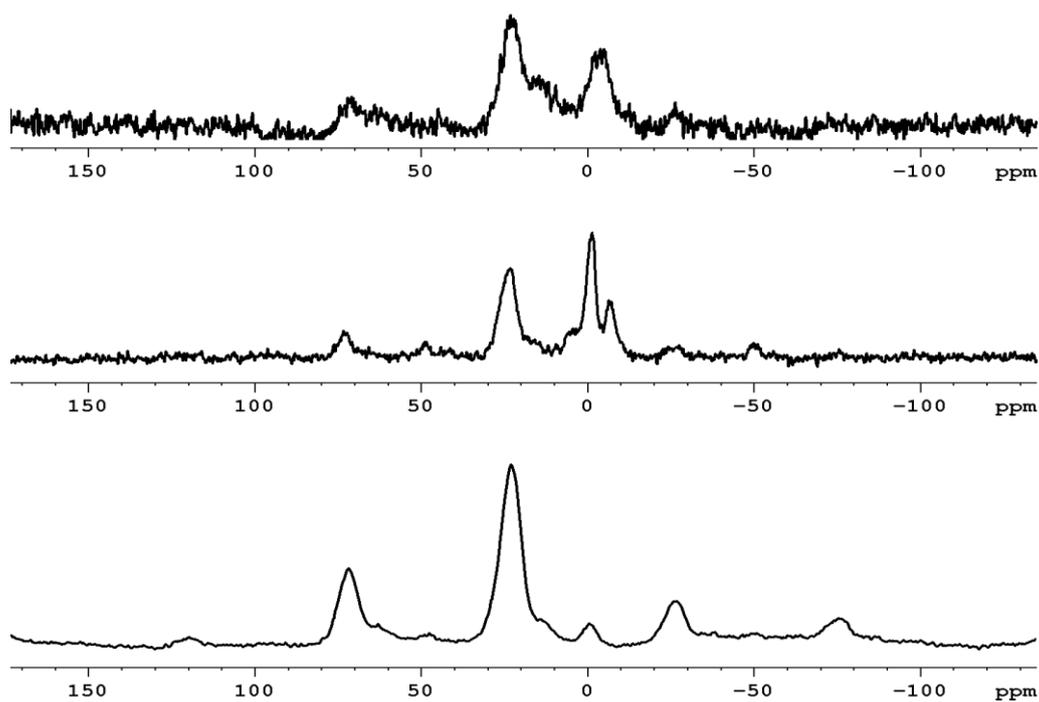
**Abb. 4.2.6:** UV/Vis-Spektren von  $\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{BF}_4$  (rot) und  $\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{BF}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$  (blau).

Die Kupferbeladungen wurden durch mit induktivem Plasma gekoppelte optische Emissionsspektroskopie (ICP-OES) bestimmt (Tabelle 4.2.1). Die eingewogene Komplexmenge hätte eine maximale Beladung von  $0,2 \text{ mmol/g}$  ermöglicht.

**Tabelle 4.2.1:** Kupferbeladungen nach Immobilisierung von  $\text{Cu}(\text{dmpP})\text{BF}_4$ 

Trägermaterial	Aerosil 200	$\gamma$ -Alumina	Titanoxid
Cu-Beladung	0,07 mmol/g	0,04 mmol/g	0,001 mmol/g

Der Trend der erhaltenen Beladungen widerspricht hier der üblicherweise für Phosphonat-Ankergruppen beobachteten Reaktivität, die bei Metalloxiden deutlich höher sein sollte als bei Silica-Materialien.<sup>100,178</sup> Eine mögliche Erklärung hierfür ist das Auftreten von Nebenreaktionen der Phosphonatgruppen, die zumindest im Kristall (vgl. Abb. 4.2.4) in großer räumlicher Nähe zueinander liegen und somit durch die Einwirkung der reaktiveren Metalloxide zu Pyrophosphonaten reagieren können, während diese Nebenreaktion bei der Verwendung von Silica weniger begünstigt ist. Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  und  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2/\text{TiO}_2$  zeigen tatsächlich einen zusätzlichen Peak bei -6 ppm, der auf die Pyrophosphonat-Bildung zurückzuführen sein könnte.<sup>132</sup> Trotz der wegen der geringen Beladung für das Titanoxid schlechten Auflösung lässt sich erkennen, dass für Titanoxid und Alumina dieselben Peaks auftreten, während der Peak bei -6 ppm auf Silica nicht beobachtet wurde. (Abb. 4.2.7).

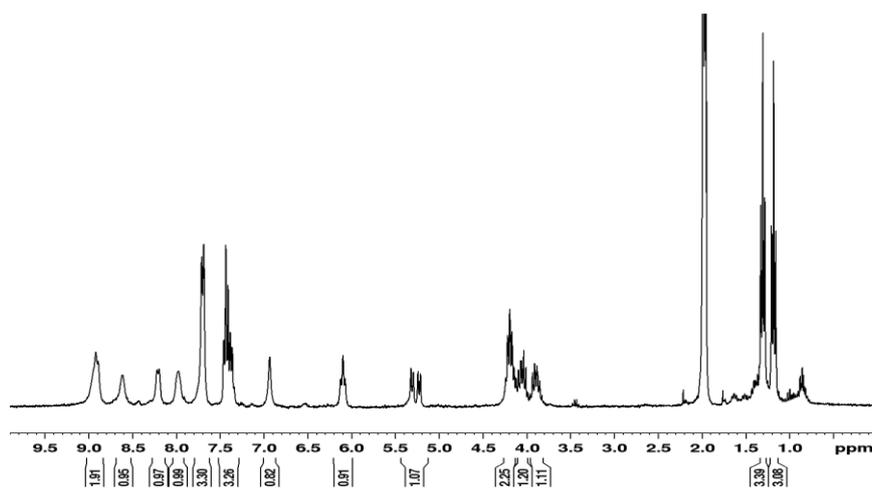
**Abb. 4.2.7:**  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektren von  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2$  auf Silica (unten)  $\gamma$ -Alumina (Mitte) und Titandioxid (oben).

Die NMR-Spektren zeigen deutlich, dass für  $\text{Cu}(\text{dmpP})$  die selektivste Immobilisierung auf Silica möglich ist. Auf diesem Trägermaterial wird zudem die höchste Cu-Beladung erreicht, wodurch  $\text{Cu}(\text{dmpP})/\text{SiO}_2$  hier das für katalytische Tests am besten geeignete Trägermaterial darstellt.

#### 4.2.2: Komplexsynthese und Immobilisierung mit APphen

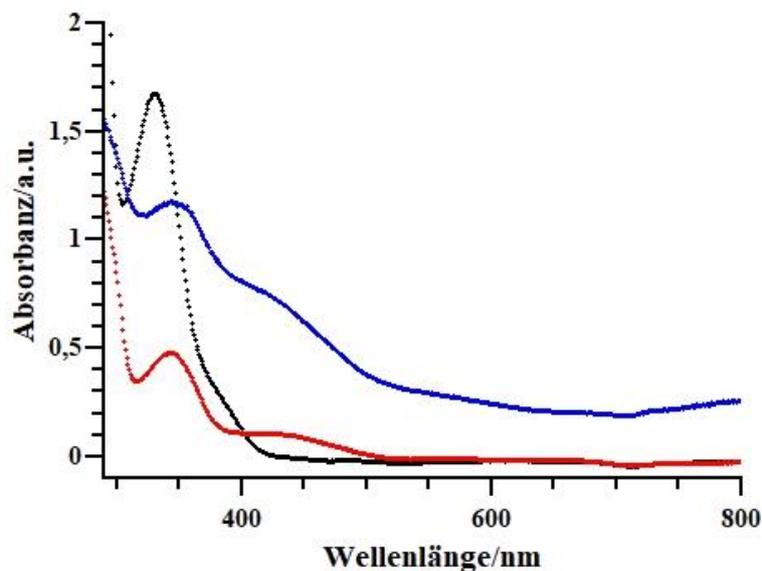
Für die Synthese der Kupferkomplexe der 5-substituierten 1,10-Phenanthrolin-Liganden wurde dieselbe Vorgehensweise wie für dmpP gewählt. Hierfür wurden  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$  und zwei Äquivalente des Liganden in trockenem und sauerstofffreiem Dichlormethan gelöst. Analog zur Synthese von  $\text{Cu}(\text{dmpP})\text{BF}_4$  färbte sich die Mischung aus Ligand und Kupfersalz nach kurzer Zeit tief braunrot. Beim Versuch, den Komplex zu fällen, bildete sich hier jedoch kein rotes Öl oder Pulver, sondern eine amorphe, braune Masse, von der nur sehr schlecht aufgelöste NMR-Spektren erhalten werden konnten.

Um auszuschließen, dass dies durch eine Oxidation des Kupfers im NMR-Röhrchen verursacht wurde, wurde die Komplexsynthese in der Glovebox in sauerstofffreiem deuteriertem Acetonitril wiederholt und die NMR-Messung in einem luftdichten Young-NMR-Röhrchen wiederholt. Auf diese Weise konnte ein Spektrum erhalten werden, bei dem die Signale der  $\alpha$ -Aminophosphonat-Gruppe gut aufgelöst waren, die Phenanthrolin-Signale jedoch nicht (Abb. 4.2.8).



**Abb. 4.2.8:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von  $\text{Cu}(\text{APphen})_2\text{PF}_6$ .

Dies spricht dafür, dass hier in Lösung Ligandenaustausch-Prozesse stattfinden, welche durch das Fehlen der sterisch anspruchsvollen Substituenten in 2,9-Substitution erleichtert werden. Im UV/Vis-Spektrum zeigt der Komplex die für homoleptische  $\text{Cu}(\text{phen})$ -Komplexe typische MLCT-Bande nahe 450 nm (Abb. 4.2.9), allerdings mit schwächerer Intensität als bei  $\text{Cu}(\text{dmpP})\text{BF}_4$ . Dieses Verhalten trat unabhängig vom Substituenten am Phenylring für alle synthetisierten Liganden dieses Typs auf.

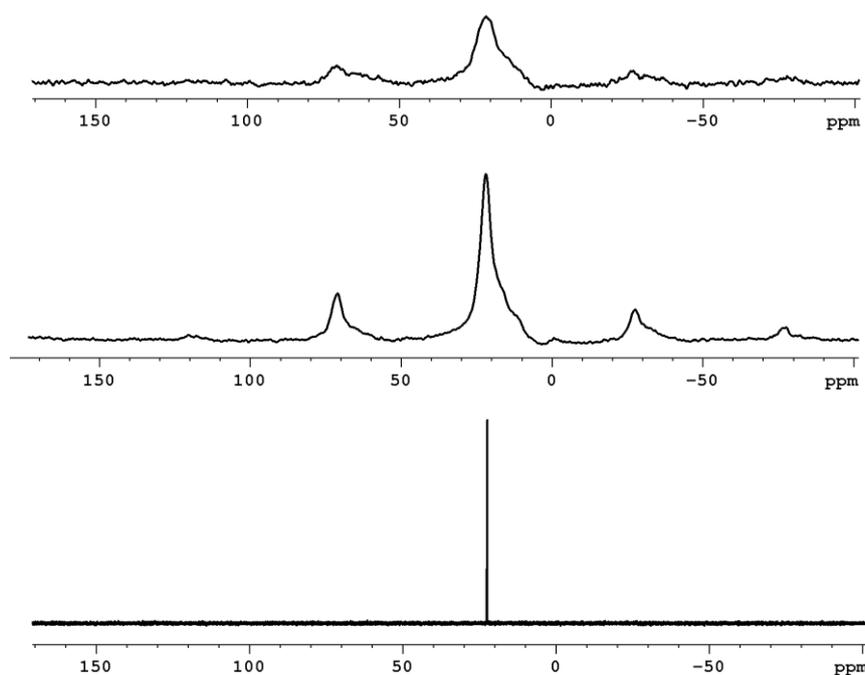


**Abb. 4.2.9:** UV/Vis-Spektrum von APphen-OMe(schwarz),  $\text{Cu}(\text{APphen-OMe})_2\text{PF}_6$  (rot) und  $\text{Cu}(\text{APphen-OMe})_2\text{BF}_4/\text{SiO}_2$  (blau).

Lösungen von  $\text{Cu}(\text{APphen})\text{BF}_4$  wurden an Luft schnell zu  $\text{Cu}(\text{II})$ -Komplexen oxidiert, was am Farbumschlag von rotbraun zu grasgrün zu erkennen ist. Anders als bei den 2,9-substituierten Komplexen müsste hier auch der isolierte Komplex unter Schutzgas gelagert werden. Für die Anwendung in der Katalyse ist es jedoch nicht zwingend erforderlich, den isolierten Komplex einzusetzen, sondern dieser kann auch *in situ* hergestellt werden, da er sich aus einer Mischung aus Liganden und Kupfersalz sehr schnell bildet. Diese Vorgehensweise hat sich bei thermischen ATRA- und ATRC-Reaktionen, die meist mit luftempfindlichen  $\text{Cu}(\text{I})$ -Komplexen durchgeführt werden, bereits bewährt.<sup>13</sup> Da der Komplex zusätzlich zu seiner Oxidationsempfindlichkeit auch nicht als Pulver, sondern nur als schwer zu handhabende amorphe Masse zu erhalten war, wurde diese Methode für die homogenen katalytischen Tests gewählt.

Die Immobilisierung des Komplexes wurde zunächst analog zu  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  mit einer Lösung des Komplexes und Aerosil 200 als Trägermaterial durchgeführt. Wegen der Luftempfindlichkeit des Komplexes wurde die Immobilisierung von  $\text{Cu}(\text{APphen-OMe})\text{BF}_4$  jedoch unter Schutzgas und mit Silica, das bei  $500^\circ\text{C}$  im Hochvakuum dehydroxyliert und in der Glovebox gelagert wurde, durchgeführt. Das erhaltene Material wurde durch Kanülenfiltration unter Stickstoff isoliert und mit trockenem und entgastem Acetonitril gewaschen, bis die Waschlösung farblos blieb. Das erhaltene Material wurde im Vakuum getrocknet, in der Glovebox gelagert und mittels  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie sowie UV/Vis-Spektroskopie analysiert. Die Kupferbeladung wurde wieder mithilfe von ICP-OES bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass lediglich eine Kupferbeladung von  $0,02 \text{ mmol/g}$  erreicht werden konnte, was einem Zehntel der Zielbeladung entspricht. UV/Vis-Messungen zeigen jedoch, dass die charakteristischen Peaks des freien Komplexes bei  $450$  und  $350 \text{ nm}$  auch beim immobilisierten Komplex vorhanden sind (Abb. 4.2.9).

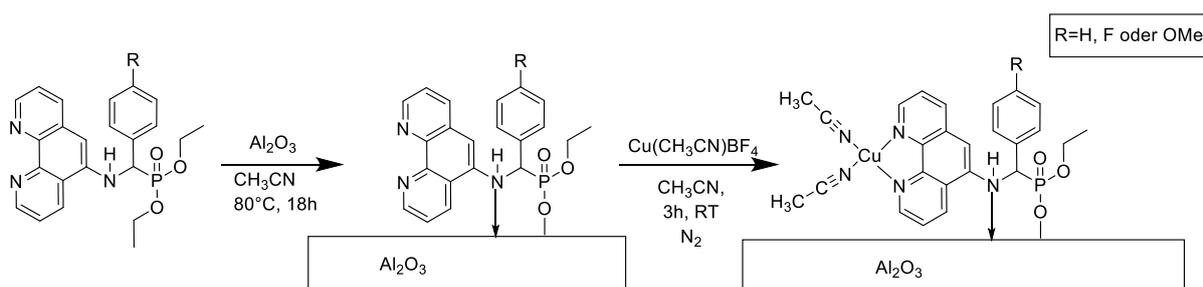
Da eine Beladung von 0,02 mmol/g für die effiziente katalytische Anwendung jedoch zu niedrig ist, wurde als nächstes getestet, wie sich der Ligand ohne komplexiertes Kupfer auf Aerosil 200 sowie  $\gamma$ -Alumina immobilisieren lässt. Hierfür wurde der unsubstituierte Ligand APphen ausgewählt und an Luft in refluxierendem Acetonitril mit dem Trägermaterial umgesetzt. Nach Filtration und Abwaschen des nicht immobilisierten Liganden wurden die erhaltenen Materialien getrocknet und Beladung mithilfe von Phosphor-ICP-OES bestimmt. Hierbei wurde eine Beladung von 0,05 mmol/g auf dem Silica-Material und 1,6 mmol/g auf Alumina erhalten. Der freie Ligand lässt sich also deutlich besser immobilisieren als der bereits vorgebildete Komplex und Alumina ist für diesen Liganden ein deutlich besseres Trägermaterial als Silica. Anders als die mit  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2$  erzielten Beladungen entspricht das dem für die Immobilisierung von Phosphonat-Gruppen erwarteten Verhalten.<sup>178</sup> Ebenfalls im Unterschied zum Komplex  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2$  wurde im  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR für den immobilisierten Liganden APphen eine selektive Immobilisierung der Phosphonat-Gruppe ohne Bildung von Nebenprodukten beobachtet (Abb. 4.2.10).



**Abb. 4.2.10:**  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von APphen (Lösung), APphen/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  und  $\text{Cu}[\text{I}](\text{APphen})/\text{Al}_2\text{O}_3$ , von unten nach oben.

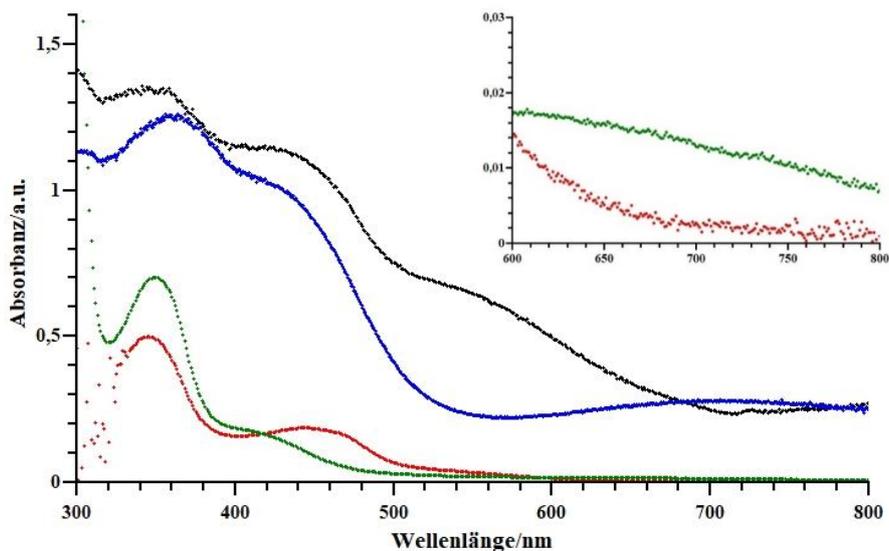
Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde der APphen-basierte Katalysator dann in einem zweistufigen Prozess synthetisiert (Abb. 4.2.11). Zunächst wurde der Ligand auf  $\gamma$ -Alumina immobilisiert, das Pulver gewaschen und getrocknet und anschließend mit dem gelösten Kupfersalz versetzt. Nach Zugabe von  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$  färbte sich das zuvor hellgelbe Pulver sofort rostrot, wodurch deutlich erkennbar war, dass die Komplexbildung auch mit dem immobilisierten Liganden bei Raumtemperatur schnell abläuft. Auch der immobilisierte Komplex erwies sich als luftempfindlich. Beim Stehen in einem Wägeschälchen an Luft fand zunächst eine

Entfärbung, gefolgt von einem Farbwechsel zu grün statt. Wenn das mit dem Liganden funktionalisierte Alumina vor der Zugabe des Kupfersalzes nicht ausreichend entgast worden war, wurde das Kupfer bereits während der Immobilisierung zu Cu(II) oxidiert und ein grasgrünes Pulver erhalten. Obwohl auf sauerstofffreies Arbeiten geachtet wurde, war die Auflösung des  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektrums von CuAPphen/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  wesentlich schlechter als für dasselbe Material ohne Kupfer (Abb. 4.2.10), ein Effekt, der auch schon beim Proton-NMR-Spektrum in Lösung beobachtet wurde. Dies bestätigt zusätzlich zum sichtbaren Farbumschlag, dass ein Kupferkomplex des Liganden auf der Oberfläche gebildet wurde.



**Abb. 4.2.11:** Herstellung des immobilisierten Cu[I](APphen)-Katalysators.

Da die katalytisch aktive Cu(I)-Spezies auch durch die Zugabe eines Reduktionsmittels wie Ascorbinsäure erzeugt werden kann, wurde auch gezielt ein immobilisierter Cu(II)-Komplex synthetisiert. Hierfür wurde Cu(II)Sulfat als Kupferquelle gewählt, um wie bei der Cu(I)-Form ein schwach koordinierendes Anion im System zu haben. Die Koordination des Cu(II)-Zentrums lief ähnlich effizient ab wie für Cu(I), allerdings waren die erhaltenen Kupferbeladungen für alle Komplexe niedriger als die Phosphorbeladung, was darauf hindeutet, dass nicht alle immobilisierten Liganden für die Koordination zugänglich sind. Für APphen wurden zusätzlich noch UV/Vis-Spektren der beiden immobilisierten Kupferkomplexe aufgenommen. Hierbei waren die MLCT-Banden der Kupferkomplexe und die Absorptionsmaxima des Liganden bei 350 nm sowohl in gelöster als auch in immobilisierter Form gut erkennbar. Die Cu(II)-typische Absorption im Bereich zwischen 600 und 800 nm ähnelt in Lösung dem für  $\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{Cl}_2$  beschriebenen Absorptionsverhalten<sup>19</sup> (Abb. 4.2.12).



**Abb. 4.2.12:** UV/Vis-Spektren von  $\text{Cu}(\text{APphen})_2\text{BF}_4$  (rot),  $\text{Cu}[\text{I}](\text{APphen})/\text{Al}_2\text{O}_3$  (schwarz),  $\text{Cu}(\text{APphen})_2\text{SO}_4$  (grün),  $\text{Cu}[\text{II}](\text{APphen})/\text{Al}_2\text{O}_3$  (blau) mit Vergrößerung des Bereichs zwischen 600 und 800 nm für die gelösten Komplexe.

Die Immobilisierung wurde für die Liganden APphen, APphen-OMe und APphen-F durchgeführt, um neben dem unsubstituierten Liganden noch jeweils einen Liganden mit elektronenschiebendem und elektronenziehendem Substituenten zu immobilisieren, damit verglichen werden kann, ob die Substituenten die Immobilisierung sowie die Katalyse beeinflussen. (Tabelle 4.2.2).

**Tabelle 4.2.2:** Vergleich der Beladungen der immobilisierten Materialien

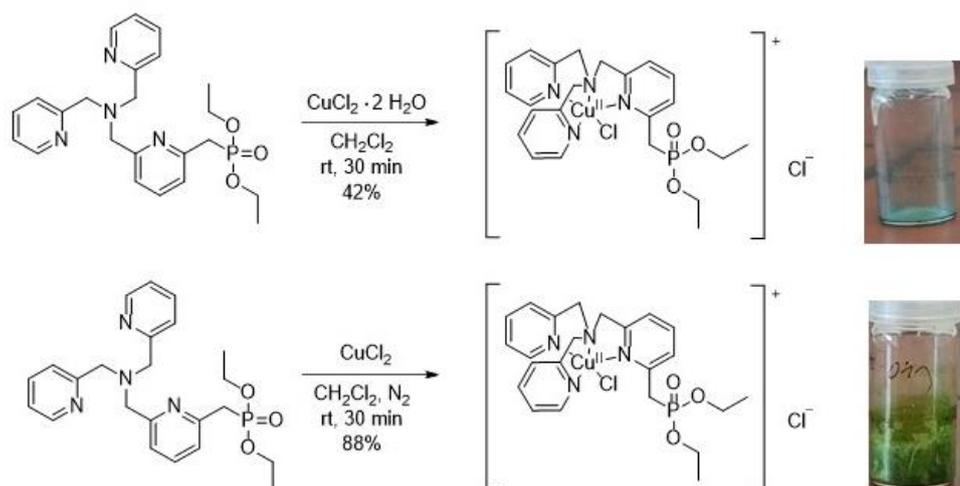
Material	P-Beladung	Cu-Beladung
$\text{Cu}(\text{I})(\text{APphen-OMe})_2/\text{SiO}_2$	n.b.	0,02 mmol/g
APphen/ $\text{SiO}_2$	0,05 mmol/g	-
APphen/ $\text{Al}_2\text{O}_3$	0,16 mmol/g	-
$\text{Cu}(\text{I})\text{APphen}/\text{Al}_2\text{O}_3$	0,10 mmol/g	0,07 mmol/g
$\text{Cu}(\text{I})\text{APphen-F}/\text{Al}_2\text{O}_3$	0,13 mmol/g	0,07 mmol/g
$\text{Cu}(\text{I})\text{APphen-OMe}/\text{Al}_2\text{O}_3$	0,12 mmol/g	0,08 mmol/g
$\text{Cu}(\text{II})\text{APphen}/\text{Al}_2\text{O}_3$	0,16 mmol/g	0,10 mmol/g

Wie die Daten in Tabelle 4.2.2 zeigen, wirkt sich die Substitution am Phenylring nicht auf das Immobilisierungsverhalten aus. Bei den Cu(I)-Komplexen ist die Beladung für den F-substituierten Liganden etwas höher und für den unsubstituierten am niedrigsten, der jedoch beim Cu(II)-Komplex eine höhere Beladung zeigt, was darauf hindeutet, dass diese Unterschiede im Rahmen der beim Experiment auftretenden Schwankungen liegen. Mit der zweistufigen Immobilisierungsmethode konnten also für alle drei getesteten APphen-Liganden heterogene Katalysatoren mit geeigneten Kupferbeladungen von ungefähr 0,1 mmol/g hergestellt werden.

#### 4.2.3: Kompleksynthese und Immobilisierung mit TPMA-MeP

Für Cu(I)-Komplexe von Tris(pyridylmethyl)amin (TPMA) ist bereits bekannt, dass diese sehr luftempfindlich sind und daher nur unter striktem Luftausschluss gehandhabt werden können.<sup>179</sup> Da dies für die einfache katalytische Anwendung der Komplexe ungünstig ist und da für diesen Komplextyp bereits beschrieben wurde, dass sehr hohe katalytische Aktivität durch in situ Aktivierung des Cu(II)-Komplexes mit Ascorbinsäure erzeugt werden kann<sup>47</sup>, wurde hier von vorneherein auf Syntheserversuche zum Cu(I)-Komplex verzichtet und direkt der Cu(II)-Komplex synthetisiert und immobilisiert. Die Synthese wurde analog zu der von Eckenhoff und Pintauer für den Komplex des unsubstituierten TPMA-Liganden mit Chlorid als Gegenion durchgeführt.<sup>32</sup>

Hierbei wurden jeweils ein Äquivalent des Liganden und des jeweiligen Kupferchlorid-Salzes in Dichlormethan gelöst und dreißig Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Komplex wurde anschließend mit Pentan ausgefällt, wobei er zunächst als Öl erhalten wurde. Dieses konnte durch erneutes Lösen in Dichlormethan und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck als Pulver erhalten werden. Dieses war bei Verwendung des wasserhaltigen Kupferchlorids blau, bei Verwendung des wasserfreien Kupferchlorids grün. Die Massenspektrometrie zeigt jedoch bei beiden Varianten das wasserfreie Komplexkation mit einem als zusätzlichem Liganden gebundenen Chloridanion (Abb. 4.2.13). Diese Struktur entspricht dem unsubstituierten Cu(TPMA)-Komplex. Der Chloridligand, der leicht gebunden und abgespalten werden kann, trägt hier mit zur strukturellen Flexibilität des Liganden bei, was die katalytische Aktivität erhöht.<sup>179</sup>



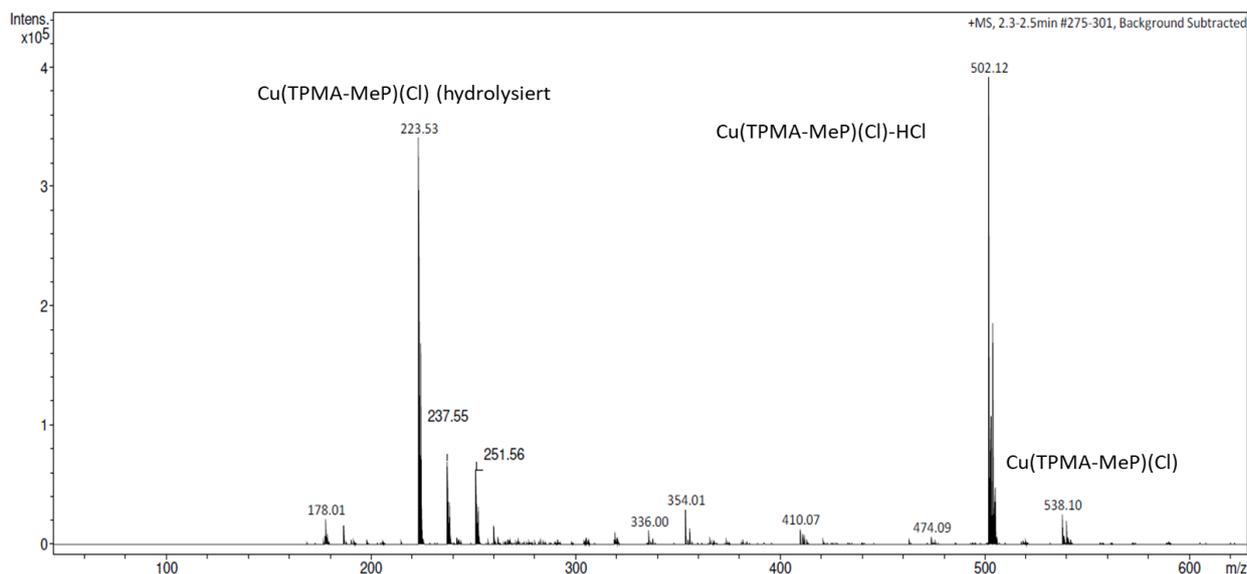
**Abb. 4.2.13:** Synthese und Fotos (Thomas Nagel) von Cu(TPMA-MeP)(Cl)Cl.

Der erhaltene Komplex wurde durch Massenspektrometrie und Elementaranalyse untersucht, wobei letztere zeigte, dass noch jeweils ein Molekül Wasser und Dichlormethan mit kristallisiert wurden, obwohl das Produkt der wasserfreien Syntheseroute verwendet worden war. Die Aufarbeitung erfolgte jedoch an Luft, wobei offenbar wieder Wasser aufgenommen worden

war. Da die Katalysen mit diesem Komplex jedoch in einem Lösemittelgemisch mit nicht wasserfreiem Ethanol durchgeführt werden sollten, würde spätestens bei der Katalyse sowieso Wasser aufgenommen werden, sodass hierbei auf jeden Fall der wasserhaltige Komplex vorliegen würde. NMR-spektroskopische Untersuchungen in Lösung waren wegen des paramagnetischen Cu(II)-Zentrums nicht möglich. Der Komplex ist in polaren organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Acetonitril oder Ethanol, aber auch in Wasser gut löslich. Beim Extrahieren mit Dichlormethan und Wasser ging der Komplex größtenteils in die wässrige Phase über.

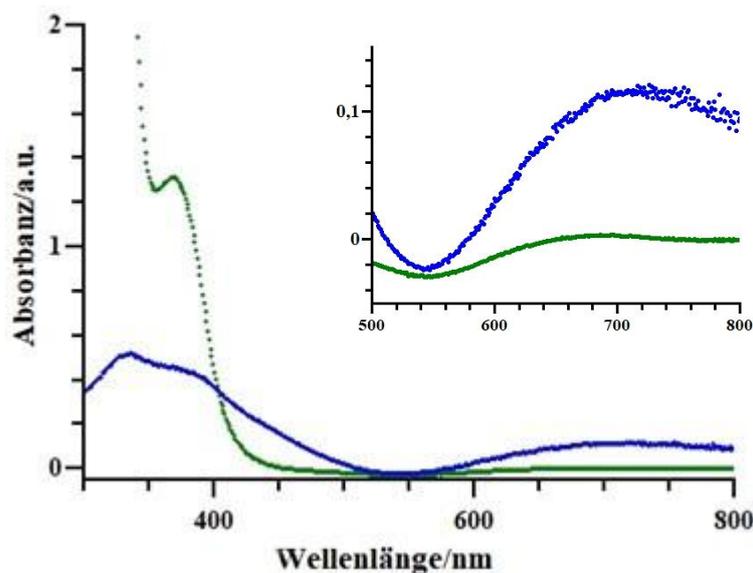
Bei der massenspektrometrischen Analyse des Komplexes wurde auch ein intensives Signal für die hydrolysierte Form der Phosphonat-Gruppe detektiert (Abb. 4.2.14).

Als Kontrollexperiment wurde getestet, wie leicht die gezielte Hydrolyse der Phosphonatester-Gruppen am Liganden abläuft. Hierfür wurde dieser 18 Stunden lang in 6-molarer wässriger Salzsäure refluxiert, wobei nur eine teilweise Hydrolyse der Estergruppen beobachtet wurde. Dies lässt darauf schließen, dass die Hydrolyse unter den Bedingungen der Komplexsynthese vermutlich nicht ablaufen konnte, sondern eher als Fragmentierungsreaktion im Massenspektrometer aufgetreten ist. Hinzu kommt, dass die Ergebnisse der Elementaranalyse mit der postulierten Struktur und zusätzlichem Wasser und Dichlormethan übereinstimmt, was beim Vorhandensein einer Mischung aus hydrolysiertem und nicht hydrolysiertem Phosphonat so nicht gegeben wäre. Die gute Wasserlöslichkeit des Komplexes lässt sich auch durch die polaren Gruppen am Liganden und die zweifach positive Ladung des Komplexes erklären.



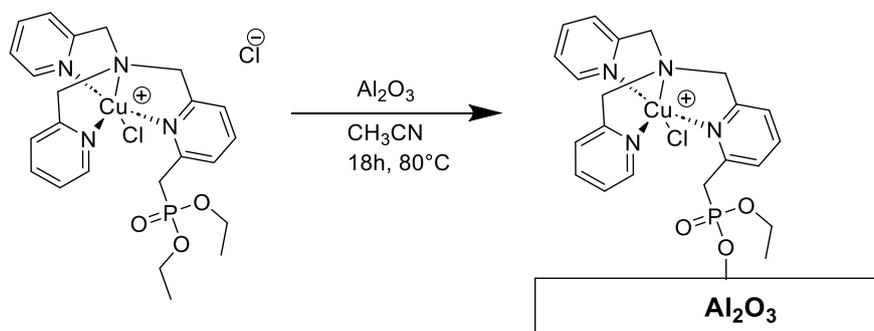
**Abb. 4.2.14:** Massenspektrum von Cu(TPMA-MeP)(Cl)Cl.

Der Komplex wurde zusätzlich noch mit UV/Spektroskopie untersucht. Er beginnt ab ungefähr 450 nm leicht zu absorbieren und zeigt eine sehr starke Absorption zwischen 300 und 400 nm. Die Cu(II)-typische Absorption zwischen 600 und 800 nm wird nur sehr schwach beobachtet (Abb. 4.2.15).



**Abb. 4.2.15:** UV/Vis-Spektren von Cu(TPMA-MeP)(Cl)Cl (grün) und Cu(TPMA-MeP)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (blau) mit Vergrößerung des Bereichs zwischen 500 und 800 nm.

Die Immobilisierung von Cu(TPMA-MeP)Cl<sub>2</sub> wurde wie bei Cu(dmpP)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> mit dem bereits vorher synthetisierten Komplex durchgeführt. Hierfür wurde dieser in Acetonitril gelöst und mit  $\gamma$ -Alumina bei 80°C 18 Stunden lang langsam gerührt (Abb. 4.2.16). Der fertige Katalysator wurde durch Filtration an Luft isoliert und mit Acetonitril gewaschen, bis die ablaufende Lösung farblos blieb und im Vakuum getrocknet wurde.



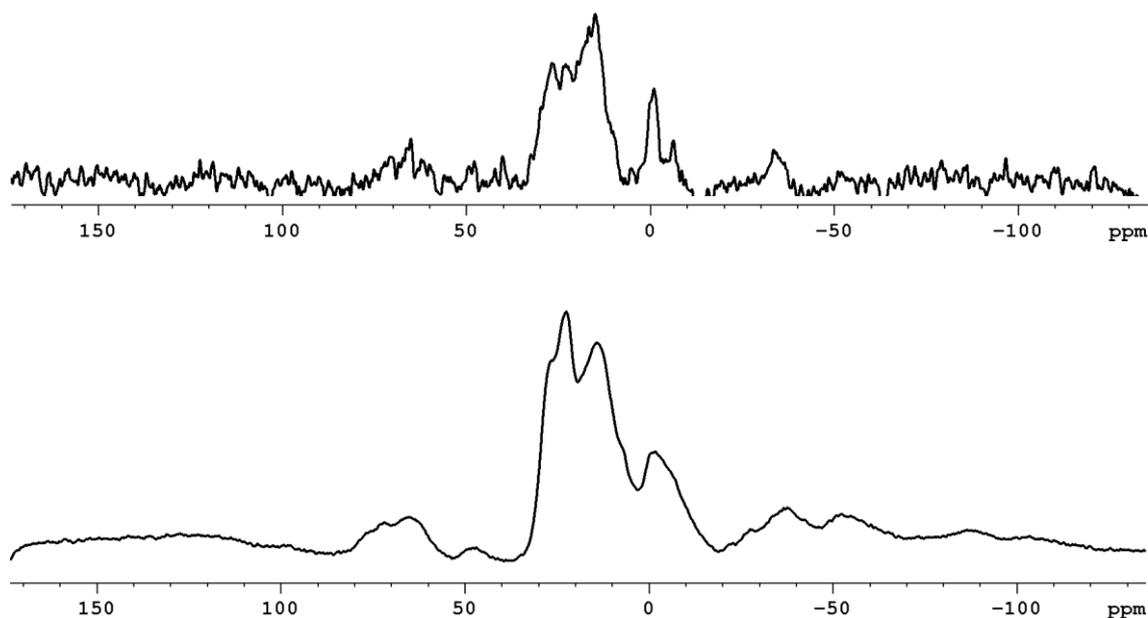
**Abb. 4.2.16:** Immobilisierung von Cu(TPMA-MeP)(Cl).

Der Kupfergehalt wurde mithilfe von ICP/OES bestimmt und ein UV/Vis-Spektrum des erhaltenen Materials aufgenommen (Abb. 4.2.15). Qualitativ entspricht der Verlauf der Absorption der des freien Komplexes, allerdings ist die Absorption im kurzwelligen Bereich für den immobilisierten Komplex wesentlich schwächer.

Die <sup>31</sup>P-MAS-NMR-Spektroskopie ergab wie bei einem Cu(II)-Komplex zu erwarten ein Spektrum mit schlechter Auflösung. Daher wurde zusätzlich noch der freie Ligand immobilisiert, um das Immobilisierungsverhalten des Liganden durch NMR analysieren zu können

(Abb. 4.2.17). Hier genügte eine deutlich kürzere Reaktionszeit von zwei Stunden für die Entfärbung der Lösung und die fast quantitative Immobilisierung des Liganden mit einer Phosphorbeladung von 0,19 mmol/g bei einer Zielbeladung von 0,20 mmol/g. Der auf Aluminiumoxid immobilisierte Ligand wurde als blassgelbes Pulver erhalten, während der immobilisierte Komplex eine blassgrüne Farbe aufwies. Auch hier wurden gute Beladungen von 0,12 mmol/g Kupfer und 0,16 mmol/g Kupfer erhalten.

Obwohl hier anders als bei der Immobilisierung von Cu(APphen) der zuvor synthetisierte Komplex immobilisiert wurde, liegt das Verhältnis zwischen Kupfer und Phosphor nicht wie erwartet bei 1:1, sondern bei 3:4. Dies weist darauf hin, dass ein Teil des gebundenen Kupfers bei der Immobilisierung aus dem Komplex herausgelöst wird. Hierzu passt, dass im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum des immobilisierten Liganden auch wieder ein zusätzlicher Peak im negativen ppm-Bereich auftritt, der auf die Bildung von Nebenprodukten wie Pyrophosphonaten bei der Reaktion zwischen dem Aluminiumoxid und den Phosphonatgruppen hindeutet (Abb. 4.2.17).

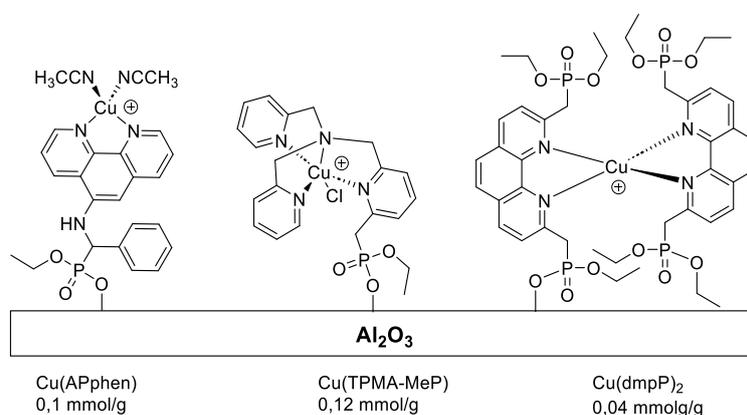


**Abb. 4.2.17:**  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektrum von TPMA-MeP (unten) und Cu(II)(TPMA-MeP) (oben) auf Alumina.

Trotz der bei der Immobilisierung auftretenden Nebenreaktionen ist Cu(TPMA-MeP)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> der Katalysator, für den die höchsten Beladungen an Kupfer und Ligand erreicht wurden, was für eine hohe Reaktivität zwischen der Phosphonatgruppe dieses Liganden und dem Alumina-Trägermaterial spricht. Möglicherweise könnte hier durch mildere Reaktionsbedingungen auch noch eine selektivere Immobilisierung erreicht werden, was jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr getestet.

#### 4.2.3: Zusammenfassung zu Kapitel 4.2

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zu zwei der drei synthetisierten Liganden (dmpP und TPMA-MeP) mit Phosphonat-Ankergruppen isolierbare Kupferkomplexe synthetisiert werden konnten (Abb. 4.2.18).



**Abb. 4.2.18:** Übersicht der immobilisierten Kupferkatalysatoren.

Der Komplex  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  verhält sich weitgehend analog zu bereits bei zuvor beschriebenen Cu(I)-Komplexen mit 2,9-substituierten 1,10-Phenanthrolin-Liganden.<sup>177</sup> Er wurde vollständig charakterisiert und erfolgreich mit einer Beladung von 0,07 mmol/g auf Aerosil 200 immobilisiert. Bei der Immobilisierung auf den Metalloxiden  $\gamma$ -Alumina und Titandioxid traten jedoch Nebenreaktionen der Phosphonatgruppen auf, sodass die Beladungen niedriger waren, insbesondere auf Titanoxid konnte nur eine sehr niedrige Beladung erreicht werden.

Die homoleptischen Kupferkomplexe der APphen-Liganden bilden sich in Lösung, die Isolierung als Feststoff ist jedoch schwierig und auch in Lösung kommt es zu einer starken Peak-Verbreiterung in den NMR-Spektren. Die Immobilisierung des vorsynthetisierten Komplexes gelang hier nur schlecht, deshalb wurde ein zweistufiges Verfahren für die Immobilisierung angewendet. Zunächst wurde nur der Ligand immobilisiert und der aktive Komplex in einem zweiten Schritt direkt auf der Oberfläche erzeugt. Ein zusätzlicher Vorteil dieser Methode besteht darin, dass nur ein Äquivalent des Liganden benötigt wird, was die Methode ökonomischer macht. Auf diese Weise wurden Kupferbeladungen um 0,1 mmol/g erreicht. Die Immobilisierung der APphen-Liganden verlief sehr selektiv, unerwünschte Nebenreaktionen der Phosphonatgruppen wurden hier nicht beobachtet.

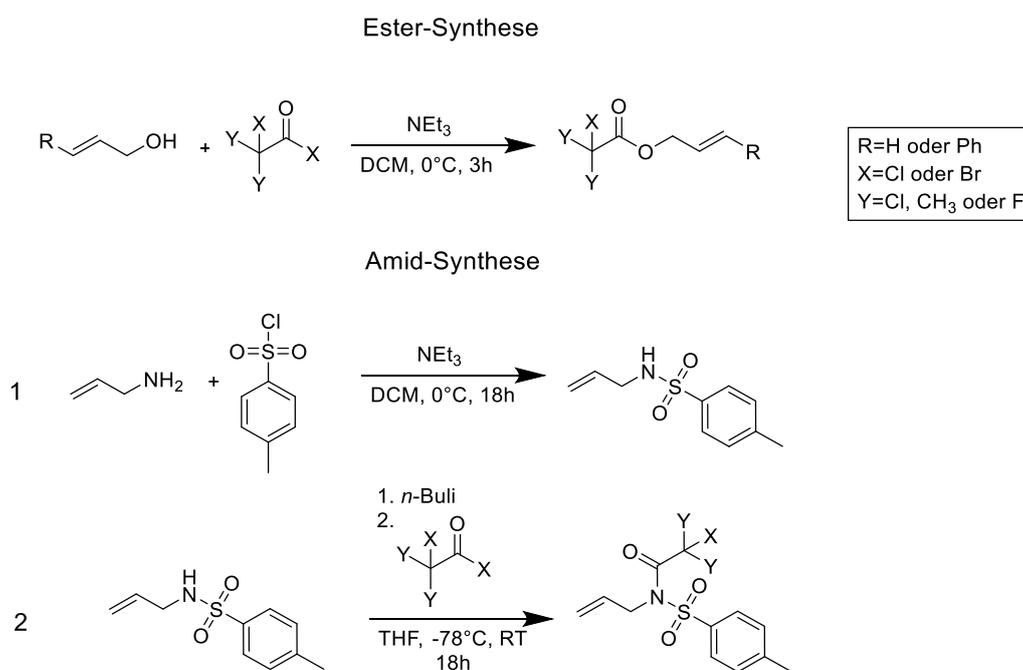
Der Ligand TPMA-MeP wurde direkt zum Cu(II)-Dichlorid-Komplex umgesetzt, was in guten Ausbeuten gelang. Dieser wurde auf Alumina immobilisiert, wobei eine Kupferbeladung von 0,12 mmol/g und eine Phosphorbeladung von 0.16 mmol/g erreicht wurden. Das  $^{31}\text{P}$ -MAS-NMR-Spektrum des immobilisierten Liganden zeigt, dass es hier wie bei  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  zu Nebenreaktionen der Phosphonatgruppe bei der Immobilisierung kommt. Dennoch ist die mit diesem Komplex erreichbare Kupferbeladung höher als bei den beiden anderen Komplexen.

## 4.3: Katalyse

### 4.3.1. Thermische ATRC-Reaktionen

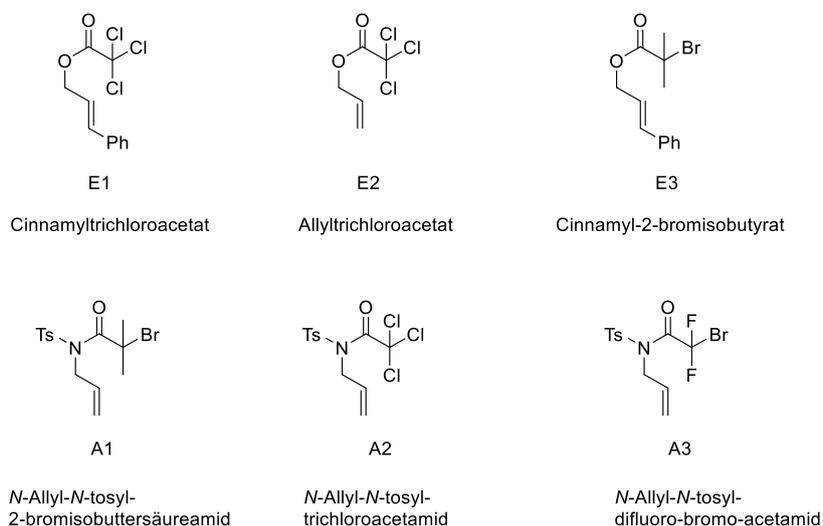
Häufig eingesetzte Substrate für ATRC-Reaktionen sind halogenierte Ester und Amide mit Doppelbindungen im Alkohol- oder Aminbaustein des Substrats. Diese Substrate sind bisher nicht kommerziell erhältlich und mussten deshalb selbst synthetisiert werden. Die entsprechenden Synthesevorschriften sind jedoch bereits literaturbekannt und erprobt, sodass sie ohne eigene Modifikationen der Syntheserouten hergestellt werden konnten.<sup>12,13,22,30,36,177</sup>

Die Ester wurden durch Acylierung der ungesättigten Alkohole mit den Säurechloriden in Dichlormethan in Anwesenheit von Triethylamin synthetisiert. Für die Darstellung der tosylgeschützten Amide wurde zunächst Allylamin mit Tosylchlorid umgesetzt und das erhaltene sekundäre Amin mit *n*-Buthyllithium deprotoniert und dann mit dem Säurechlorid umgesetzt (Abb. 4.3.1).



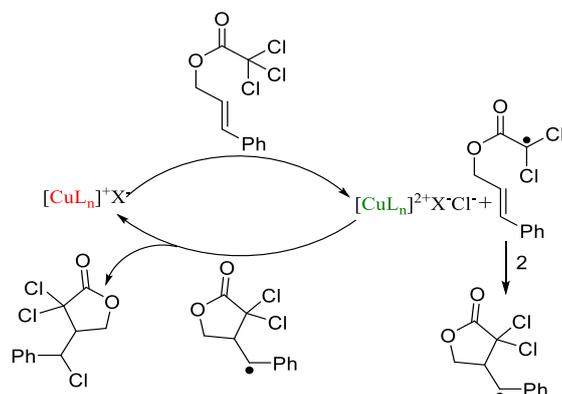
Die Substrate wurden durch Säulenchromatographie oder Filtration über Kieselgel gereinigt und in guten bis sehr guten Ausbeuten zwischen 60 und 90 % erhalten. Reinheit und Identität wurden durch Vergleich mit den bereits publizierten <sup>1</sup>H-NMR-Daten überprüft.<sup>12,22,30,36</sup> Die Selektivität der Substratsynthesen war im Normalfall gut, allerdings wurden bei der Amid-Synthese deutlich niedrigere Ausbeuten erhalten, wenn der Ansatz vergrößert wurde, während dies bei der Estersynthese problemlos möglich war. Die Tosylschutzgruppe für die Amide wurde gewählt, da diese die Rotationsbarriere zum für die Cyclisierung benötigten Rotamer absenkt und die Cyclisierung besonders selektiv macht, was die Analyse der Katalyse-Ergebnisse zum

Vergleich der unterschiedlichen Katalysatoren erleichtert. Wenn Folgereaktionen durchgeführt werden sollen, lässt sich diese Schutzgruppe leicht entfernen, was im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht genutzt wurde.<sup>31</sup> Aus beiden Substratklassen wurden jeweils drei Testsubstrate mit unterschiedlicher Reaktivität synthetisiert, die unter ATRC-Bedingungen mit geeigneten Katalysatoren alle 5-*exo-trig*-Cyclisierungen eingehen können (Abb. 4.3.2).



**Abb. 4.3.2:** Verwendete Cyclisierungssubstrate mit verwendeten Abkürzungen.

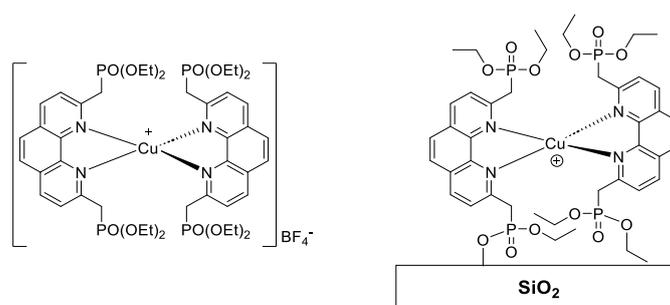
Als Substrat für die ersten katalytischen Tests wurde das Cinnamyltrichloroacetat (E1) ausgewählt. Dieses Substrat eignet sich hierfür besonders gut, da es eine mittlere Reaktivität aufweist. Die Estersubstrate sind allgemein weniger reaktiv, da eine höhere Aktivierungsenergie benötigt wird, um die für die Cyclisierung erforderliche Konformation zu erhalten. Daher wurden sie bisher vor allem bei den Hochtemperatur-ATRC-Reaktionen der Frühphase eingesetzt, während später hauptsächlich die Amidsubstrate zum Einsatz kamen.<sup>11,12,30</sup> Das Cinnamyltrichloroacetat weist jedoch gleichzeitig zwei Strukturmerkmale auf, die seine Reaktivität erhöhen: Das Startradikal wird durch die zwei zusätzlichen Chlorsubstituenten stabilisiert und das bei der Cyclisierung intermediär gebildete Radikal befindet sich in benzylicher Position (Abb. 4.3.3).



**Abb. 4.3.3:** Schematische Darstellung der Cyclisierung von Cinnamyltrichloroacetat.

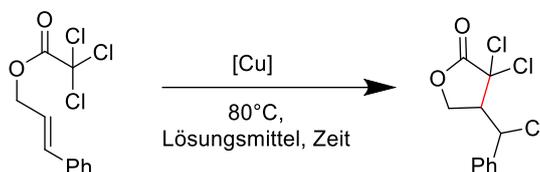
Neben diesen reaktionsbezogenen Eigenschaften von E1 ist zusätzlich vorteilhaft, dass der für die Synthese verwendete Zimtalkohol ein ungiftiger Naturstoff mit angenehmem Geruch ist, der sich leicht handhaben und lagern lässt.

Die ersten katalytischen Tests mit Cinnamyltrichloroacetat wurden mit dem Komplex  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2$  in freier und immobilisierter Form durchgeführt (Abb. 4.3.4).



**Abb. 4.3.4:** Struktur von  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$ .

Die katalytischen Reaktionen wurden in Acetonitril oder 1,2-Dichlormethan (0,1 molar) unter Rückfluss durchgeführt und mithilfe von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie mit einem internen Standard (Mesitylen) verfolgt (Abb. 4.3.5).



**Abb. 4.3.5:** Katalytische Testreaktion mit Cinnamyltrichloroacetat.

Hierbei erschienen die ersten katalytischen Tests mit dem durch die Oxidationsmethode synthetisierten Liganden dmpP vielversprechend. Der homogene Komplex zeigte bei einer Katalysatorbeladung von 10 mol% und einer Reaktionszeit von 18 Stunden eine gute Ausbeute von 79 % und auch der auf Silica immobilisierte Komplex war aktiv. Im ersten Katalysedurchgang wurde eine Ausbeute von 55 % erzielt, die beim zweiten Durchgang auf 30 % und beim dritten Durchgang auf 22 % sank. Der weniger aktive Ester E2 konnte bei  $80^\circ\text{C}$  nicht umgesetzt werden, bei Durchführung der Reaktion in Toluol unter Rückfluss konnte jedoch auch dieses Substrat erfolgreich cyclisiert werden. Auch für E1 konnte unter diesen Bedingungen voller Umsatz und eine Ausbeute von 80 % erzielt werden (Tabelle 4.3.1).

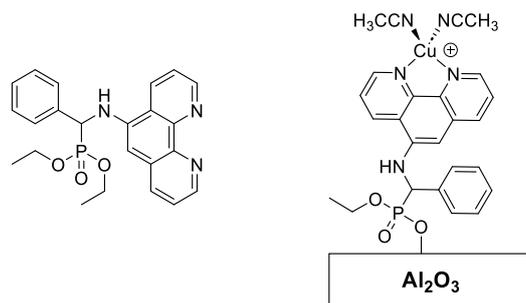
**Tabelle 4.3.1:** Katalyseergebnisse für die Estercyclisierung mit Cu(dmpP)BF<sub>4</sub>

Katalysator	Lösungsmittel	Temperatur	Substrat	Umsatz	Ausbeute**
Cu(dmpP) <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	1,2-Dichlorethan	80°C	E1	90 %	79 %
Cu(dmpP) <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>	Acetonitril	80°C	E1	56 %	55 %
1. Durchgang					
Cu(dmpP) <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>	Acetonitril	80°C	E1	50 %	30 %
2. Durchgang					
Cu(dmpP) <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>	Acetonitril	80°C	E1	40 %	22 %
3. Durchgang					
Cu(dmpP) <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>	Toluol	110°C	E1	100 %	70 %
Cu(dmpP) <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub>	Toluol	110°C	E2	100 %	80 %
Cu(dmpP) <sub>2</sub> BF <sub>4</sub> *	Toluol	110°C	E1	10 %	NN
Cu(dmpP) <sub>2</sub> BF <sub>4</sub> *	Acetonitril	80°C	E1	10 %	NN
Cu(dmpP) <sub>2</sub> /SiO <sub>2</sub> *	Toluol	110°C	E1	20 %	5 %
Cu(dmp) <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	Acetonitril	80°C	E1	5 %	NN

\*Ligand über die Bromid-Route synthetisiert; \*\*NMR-Ausbeute vs. Mesitylen

Die erhaltenen Katalyse-Ergebnisse wirkten zunächst vielversprechend, doch als anstelle des rötlichen, über die Oxidations-Route synthetisierten Liganden der über die Bromid-Route synthetisierte Ligand eingesetzt wurde, der als hellgelber Feststoff vorlag, wurde keine katalytische Aktivität des Komplexes mehr beobachtet (Tabelle 4.3.1). Dieses Ergebnis entspricht dem Verhalten des unsubstituierten Komplexes Cu(dmp)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>, der unter thermischen Bedingungen ebenfalls keine Aktivität für ATRC- und ATRA-Reaktionen zeigt. Da sich die beiden Komplexe in ihren sonstigen Eigenschaften ebenfalls stark ähneln, entspricht dieses Ergebnis den Erwartungen. Deshalb wurde angenommen, dass die ursprünglich beobachtete katalytische Aktivität nicht durch den Komplex selbst, sondern durch in Spuren vorhandene Verunreinigungen aus dem Herstellungsprozess zustande kam. Die Ergebnisse dieser Testversuche zeigten also deutlich, dass Cu(dmpP)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> nicht als Katalysator für ATRC-Reaktionen unter thermischen Bedingungen geeignet ist.

### Katalyse mit Cu(APphen)



**Abb. 4.3.6:** Struktur des Liganden APphen und des immobilisierten Cu-Komplexes.

Die Aktivität des Kupferkomplexes des Liganden APphen (Abb. 4.3.6) wurde zunächst unter denselben Bedingungen in Acetonitril getestet. Hierbei wurde unter homogenen Bedingungen mit 2 Äquivalenten Ligand und 5 mol% Kupfer eine Ausbeute von 46 % nach 24 Stunden beobachtet. Die Reaktion lief sehr langsam ab, sodass nach einer Stunde nur 5 % Produkt beobachtet wurden. Auch hier wurden die Katalyse-Ergebnisse zunächst durch eine Verunreinigung verfälscht: Bei den ersten Tests mit den Liganden APphen-F und APphen-OMe wurde eine wesentlich höhere Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet, sodass bereits nach einer Stunde Reaktionszeit 45 bzw. 70 % Ausbeute erreicht wurden. Auch die Substrate A1 und A2 konnten mit guten Ausbeuten von 80 % cyclisiert werden. Ein Test ohne Zugabe von Kupfer führte nicht zur Bildung des Zielprodukts, doch nachdem die beiden Liganden neu mit LiHMDS als Base und Diethylether als Fällungsmittel synthetisiert wurden, konnte die beschleunigte Reaktivität nicht mehr beobachtet werden. Der Vergleich der <sup>31</sup>P-NMR-Spektren der Liganden aus den verschiedenen Ansätzen zeigte, dass beim ersten Ansatz phosphorhaltige Verunreinigungen enthalten waren, die vermutlich als beschleunigendes Additiv wirksam waren.

Ohne diese Verunreinigung wurden in Acetonitril mit allen drei Liganden nur mäßige katalytische Aktivität mit Ausbeuten um die 50 % nach 24 Stunden Reaktionszeit beobachtet. Der immobilisierte Katalysator Cu(APphen-OMe)<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> zeigte keine katalytische Aktivität und auch die auf Alumina immobilisierten Katalysatoren mit höherer Kupferbeladung waren unter diesen Bedingungen nicht katalytisch aktiv. Auch die Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage, die Verwendung von Propionitril zur Durchführung der Reaktion bei höheren Temperaturen und die Zugabe von Ascorbinsäure zur Reaktionsmischung in Acetonitril führten nicht zur Bildung des Cyclisierungsprodukts.

Ghelfi *et al.* entwickelten 2013 ein Protokoll für die Cyclisierung von polychlorierten Amiden, bei dem Ascorbinsäure als Reduktionsmittel eingesetzt wurde. Als Lösungsmittel wurde hierfür eine 3:1-Mischung aus Ethylacetat und Ethanol verwendet, außerdem Natriumhydrogencarbonat als Base zum Abfangen von freigesetzter Säure.<sup>41</sup>

Die Cyclisierung von Cinnamyltrichloroacetat mit Cu(APphen)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> wurde in diesem Lösungsmittelgemisch in Anwesenheit von je zwei Äquivalenten Ascorbinsäure und Base

getestet. Die Reaktion wurde zunächst wieder über Nacht durchgeführt und tatsächlich wurde das Zielprodukt in einer Ausbeute von 41 % bei fast vollständigem Umsatz erhalten. Weitere Tests zeigten, dass diese mäßige Ausbeute durch das Verkürzen der Reaktionszeit wesentlich verbessert werden konnte. Die Reaktionszeit von einer Stunde, die bereits bei den Katalysen mit den verunreinigten Liganden beobachtet worden war, konnte durch die bewusste Zugabe eines Additivs in einer passenden Lösungsmittelmischung wieder erreicht werden, und zwar mit sehr guten Ausbeuten von bis zu 95 % des Cyclisierungsprodukts (Tabelle 4.3.2).

**Tabelle 4.3.2:** Cyclisierung von E1 mit Cu(APphen)

Lösungsmittel	Zeit	Temperatur	Ausbeute (NMR vs. Mesitylen)
Acetonitril	18 h	80°C	-
Acetonitril	72 h	80°C	-
1,2-Dichlorethan	18 h	80°C	-
1,2-Dichlorethan	72 h	80°C	-
Propionitril	18 h	100°C	-
Propionitril	72 h	100°C	-
Ethylacetat/Ethanol	18 h	80°C	16 %
Ethylacetat/Ethanol/Ascorbinsäure	18 h	80°C	42 %
Ethylacetat/Ethanol/Ascorbinsäure	1 h	80°C	95 %

Nachdem die passenden Reaktionsbedingungen bestimmt worden waren, konnten als nächstes die katalytischen Aktivitäten der verschiedenen Liganden getestet werden. Hierbei wurden bei der Cyclisierung von Cinnamyltrichloroacetat in Lösung mit dem Liganden APphen-F die besten Ergebnisse erzielt, während der Kupferkomplex des unsubstituierten APphen-Liganden in immobilisierter Form die höchste Selektivität zeigte. Bei diesem Katalysator übertraf die Selektivität des immobilisierten Komplexes deutlich die in Lösung beobachtete Selektivität. Der Umsatz war bei allen getesteten Katalysatoren sehr hoch, allerdings blieben immer noch detektierbare Reste des Substrats zurück. Alle getesteten Katalysatoren erzeugten das Zielprodukt in mittleren bis guten Ausbeuten, nur beim Phenol-substituierten APphen-Sali lag die Ausbeute unter 50 %. Ohne Katalysator wurde keine Produktbildung in detektierbaren Mengen festgestellt. Die mit dem unsubstituierten Phenanthrolin-Liganden erhaltenen Ausbeuten lagen bei den hier getesteten Reaktionsbedingungen im Rahmen der mit dem homogenen APphen-Komplexen erzielten Ausbeuten, die Ausbeute mit dem immobilisierten Komplex Cu(APphen)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> lag jedoch deutlich darüber. Offensichtlich wird bei diesem Katalysator die katalytische Aktivität durch die Immobilisierung nicht reduziert, sondern die Selektivität sogar erhöht (Tabelle 4.3.3).

**Tabelle 4.3.3:** Cyclisierung von E1 mit verschiedenen Cu-APphen-Katalysatoren

Katalysator	Umsatz	Ausbeute (NMR vs. Mesitylen)
Cu(APphen)	97 %	65 %
Cu(APphen-F)	92 %	80 %
Cu(APphen-OMe)	92 %	70 %
Cu(APphen-Me)	91 %	55 %
Cu(APphen-Sali)	96 %	45 %
Cu(APphen)/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	97 %	95 %
Cu(APphen-F)/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	90 %	50 %
Cu(APphen-OMe)/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	>99 %	50 %
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	60 %	-
Cu(phen) <sub>2</sub>	>99 %	70

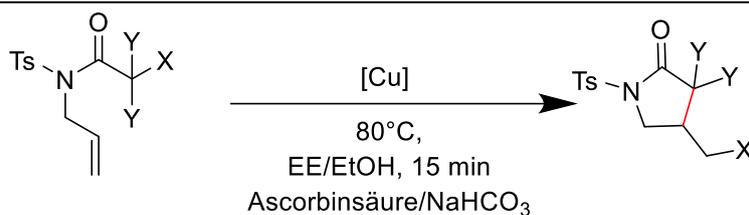
Mit diesen Ergebnissen konnten nun weitere Substrate getestet werden. Die Cyclisierung von E2 lief bei 80°C nicht ab, auch der Umsatz betrug lediglich 10 bis 20 %. Bei E3 wurde die Bildung von 20 bis 50 % des Zielprodukts beobachtet, wobei die Ausbeute durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht erhöht werden konnte. Dies spricht dafür, dass für die Cyclisierung von weniger aktivierten Estern als Cinnamyltrichloroacetat harschere Reaktionsbedingungen benötigt werden, was mit ihrer fehlenden Verwendung in literaturbekannten ATRC-Reaktionen bei tiefen Temperaturen in Einklang steht. Ein Wechsel auf Toluol, das höhere Reaktionstemperaturen ermöglicht hätte, war für dieses System jedoch nicht durchführbar, da die zur Regeneration des Katalysators benötigte Ascorbinsäure hierin nicht ausreichend löslich ist.

Bei den durch die Tosyl-Gruppe aktivierten Amiden A1 und A2 wurde dagegen eine hohe Aktivität des Katalysators beobachtet. Eine Reaktionszeit von lediglich 15 Minuten reichte aus, um die Substrate fast vollständig umzusetzen. Das Cyclisierungsprodukt von A1 wurde dabei in hoher Selektivität mit Ausbeuten zwischen 80 und 90 % gebildet, beim stärker aktivierten Substrat A2 war die Selektivität deutlich geringer. Hier lagen die Ausbeuten zwischen 49 und 54 %. Beim Komplex von APphen-H wurde auch für A1 eine deutlich höhere Selektivität des immobilisierten Katalysators beobachtet, während bei den Katalysatoren mit substituierten Liganden die Selektivität in Lösung höher war. Möglicherweise ist dies auf störende Interaktionen zwischen der zusätzlichen funktionellen Gruppe am Phenylring und der Oberfläche zurückzuführen, die beim unsubstituierten Liganden nicht auftreten. Aufgrund dieses Verhaltens wurde für weitere Untersuchungen ausschließlich der unsubstituierte Ligand genutzt. Beim Substrat A2 war die Selektivität bei Verwendung von APphen-H in Lösung etwas besser, was auf verstärkte Deaktivierung des Katalysators durch das besonders reaktive Substrat zurückzuführen sein könnte.

Mit Substrat A1 wurde zusätzlich ein Isolierungsversuch durchgeführt, um zu überprüfen, ob die isolierte Ausbeute der NMR-Ausbeute entspricht. Hierfür wurde eine Ansatzgröße von

0,25 mmol gewählt und das erhaltene Produkt nach der Filtration mit Wasser gewaschen, um Reste der Additive zu entfernen. Abfiltrieren des Katalysators gefolgt von einer wässrigen Standardaufarbeitung reichten aus, um das Produkt in hoher Reinheit zu erhalten, was den synthetischen Wert dieser katalytischen Reaktion zeigt. Hierbei wurde das Produkt in einer Ausbeute von 80 % in guter Reinheit erhalten. Bei Verwendung des fluorierten Substrats A3 konnte unter den Reaktionsbedingungen kein Zielprodukt erhalten werden (Tabelle 4.3.4).

**Tabelle 4.3.4:** Amid-Cyclisierungen mit den APphen-Katalysatoren



Katalysator	Substrat	Umsatz	Ausbeute/NMR vs.. Mesitylen
APphen	A1	96 %	53 %
APphen-F	A1	>99 %	93 %
APphen-OMe	A1	>99 %	94%
APphen/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	A1	92 %	91 %
APphen-F/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	A1	91 %	71 %
APphen-OMe/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	A1	>99 %	70 %
APphen/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	A1	100 %	80 %*
APphen	A2	85 %	63 %
APphen-F	A2	>99 %	48 %
APphen-OMe	A2	>99 %	54 %
APphen/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	A2	91 %	53 %
APphen-F/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	A2	92 %	54 %
APphen-OMe/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	A2	93 %	53 %
APphen/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	A3	77 %	-

\*isolierte Ausbeute

Da die Cyclisierung von A1 in guter Ausbeute und Selektivität ablief und lediglich eine kurze Reaktionszeit benötigte, wurde dieses Substrat ausgewählt, um zu testen, ob der Katalysator Cu(APphen)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> recycelt werden kann und ob während der Reaktion katalytisch aktive Spezies in Lösung gehen.

Für den Recyclingtest wurde zunächst die Cyclisierungsreaktion unter Standardbedingungen durchgeführt, wobei eine Ausbeute von 79 % bei 98 % Umsatz erzielt wurde. Für die beiden weiteren Durchgänge wurde die Reaktionszeit auf 30 Minuten erhöht, um Katalysatorverluste bei der Filtration auszugleichen. Hierbei wurden Ausbeuten von 80 % und 90 % bei 94 und 98 % Umsatz erhalten. Dies zeigt, dass der Katalysator seine Aktivität über drei katalytische

Reaktionen hinweg behält. ICP-OES-Analyse des Rückstands zeigte, dass nach einem Reaktionsdurchgang ungefähr 7 % Kupfer in Lösung gegangen waren.

Um zu überprüfen, ob diese Kupferspezies für die katalytische Aktivität verantwortlich sind, wurde die katalytische Reaktion durchgeführt und die Reaktionslösung anschließend noch heiß unter Schutzgas in einen zweiten Kolben filtriert, wo neues Substrat zugegeben wurde. Dieses wurde jedoch nicht zum Zielprodukt umgesetzt.

Ein Blindtest mit E1, Aluminiumoxid und den Additiven Ascorbinsäure und Natriumhydrogencarbonat führte ebenfalls nicht zum Cyclisierungsprodukt, ergab allerdings einen recht hohen Blindumsatz von 60 %. Dies deutet darauf hin, dass Nebenreaktionen mit der Oberfläche oder den Additiven stattfinden, die zu unlöslichen Spezies führen, was mit der Beobachtung übereinstimmt, dass die Ausbeute deutlich sinkt, wenn zu lange Reaktionszeiten gewählt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass APphen/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  eine hohe katalytische Aktivität für die Cyclisierung von tosylierten Amiden und dem aktivierten Cinnamyltrichloroacetat aufweist. Weniger aktivierte Ester konnten jedoch nicht oder nur in geringen Ausbeuten cyclisiert werden und auch das fluorierte Amid A3 war nicht mit dem immobilisierten Katalysator kompatibel. Der Katalysator zeichnet sich insbesondere durch die mit 15 Minuten sehr schnelle Cyclisierung von A1 aus, eine ähnliche Reaktivität ist auch für vergleichbare Substrate zu erwarten. Dies wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch aus zeitlichen Gründen nicht getestet. Durch die Zugabe von Ascorbinsäure wird der Cu-Komplex *in situ* reduziert, sodass auch der einfacher zu lagernde Cu(II)-Komplex als Katalysator eingesetzt werden kann.

### Katalyse mit Cu(TPMA-MeP)

TPMA-Liganden sind für ihre besonders hohe katalytische Aktivität bei allen Formen der Atom-Transfer-Radikalreaktionen bekannt.<sup>11,32,180</sup> Aus diesem Grund wurde neben den Phenanthrolin-Liganden noch ein TPMA-basierter Ligand mit einer Phosphonomethyl-Ankergruppe (TPMA-MeP, vgl. Kapitel 4.1.2) synthetisiert. Der Cu(II)-Komplex dieses Liganden lässt sich mit guten Beladungen auf Alumina immobilisieren (vgl. Kapitel 4.2.3), (Abb. 4.3.7).

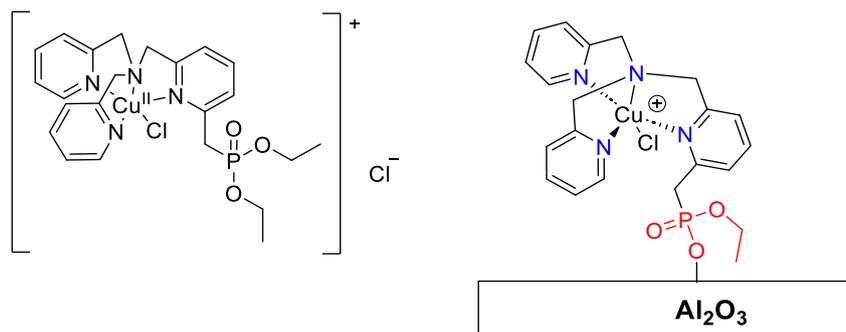


Abb. 4.3.7: Struktur von Cu(TPMA-MeP(Cl)Cl).

Um die katalytische Aktivität des Liganden zu testen, wurde wie zuvor bei den Phenanthrolin-Liganden Cinnamyltrichloroacetat als Testsubstrat gewählt. Die Reaktionsbedingungen wurden so beibehalten wie für Cu(APphen) etabliert, da Cu(TPMA-MeP(Cl)Cl) direkt als Cu(II)-Komplex eingesetzt wurde, sodass die Herstellung und Lagerung des stark luftempfindlichen Cu(I)-Komplexes dieses Liganden nicht erforderlich war.

Der Komplex erwies sich als aktiv für die Cyclisierung von Cinnamyltrichloroacetat, allerdings waren hier insbesondere bei Verwendung des immobilisierten Komplexes längere Reaktionszeiten erforderlich, um vollständigen Umsatz zu erzielen. In Lösung gelang zwar die fast quantitative Umsetzung des Esters zum Lacton in ein bis drei Stunden Reaktionszeit, doch bei Verwendung des immobilisierten Katalysators konnte nach zwei Stunden lediglich eine Ausbeute von 55 % bei 75 % Umsatz erzielt werden. Nach Reaktion über Nacht wurden dann 80 % Produkt bei quantitativem Umsatz erhalten. Diese Ergebnisse sprechen nicht für eine höhere Aktivität des Katalysators, allerdings konnten für den immobilisierten Katalysator bei Verwendung von nur 1 mol% Kupfer ähnliche Ergebnisse erzielt werden wie bei 5 %, während sich die Reaktionszeit bei der Verwendung von Cu(APphen) mit geringerer Katalysatorbeladung deutlich verlängerte (von 15 Minuten auf 60 Minuten für die Cyclisierung von A1). Daher lässt sich die geringere Aktivität möglicherweise darauf zurückführen, dass wegen der besseren Stabilisierung des Cu(II)-Oxidationszustands nur geringere Konzentrationen des reduzierten Komplexes in der Reaktionsmischung vorliegen. Die Cyclisierung der weniger aktivierten Ester gelang jedoch auch mit diesem Komplex nicht.

Für die Cyclisierung der Amide wurde bei Verwendung dieses Katalysators ebenfalls mehr Zeit benötigt und zwar 30 -60 Minuten statt den 15 Minuten, die bei Verwendung von Cu(APphen)

ausreichend waren. Auch die Selektivität für die Cyclisierung von A1 war für diesen Katalysator geringer, sodass das Zielprodukt nur in 70 % Ausbeute erhalten werden konnte (Tabelle 4.3.5).

**Tabelle 4.3.5:** Cyclisierungen mit Cu(TPMA-MeP)(Cl)(Cl)

Bedingungen	Substrat	Zeit/h	Umsatz	Ausbeute (NMRs vs. Mesitylen)
Homogen	E1	2	>99 %	95 %
Homogen	E2	20	20 %	NN
Homogen	A1	0,5	89 %	80 %
Homogen	A2	0,5	93 %	66 %
Immobilisiert	E1	2	75 %	55 %
Immobilisiert	E1	20	>99 %	80 %
Immobilisiert	A1	0,5	>99 %	68 %
Immobilisiert	A2	0,5	94	55 %

Bei den Cyclisierungs-Reaktionen konnte also für den TPMA-basierten Komplex keine höhere Aktivität als für den 5-substituierten Phenanthrolin-Komplex beobachtet werden, im Gegenteil zeigt dieser für die meisten Testreaktionen eine höhere Aktivität. Beim TPMA-Komplex wirkt sich außerdem die Immobilisierung deutlich negativ auf die katalytische Aktivität aus, während dies bei Cu(APphen) nicht der Fall war, sondern dort sogar teilweise eine höhere Selektivität des immobilisierten Katalysators beobachtet wurde. Außerdem trat insbesondere bei der Cyclisierung der Amide mit bloßem Auge erkennbares Leaching des Kupfers auf, wodurch die Lösung nach der Filtration leicht grünlich verfärbt war. Die ICP-Analyse nach der Cyclisierung von A2 ergab ein Leaching von 10 % des Gesamtkupfergehalts auf dem eingesetzten Katalysator.

Der Wiederholungstest wurde hier mit A2 durchgeführt. Dabei wurde ein deutlicher Abfall der katalytischen Aktivität beim zweiten und dritten Durchgang beobachtet. Diese fiel von 62 % beim ersten Durchgang auf 21 % im zweiten Durchgang und lediglich 9 % im dritten Durchgang.

Die in Lösung übergegangenen Kupferspezies zeigten nach Filtration innerhalb der Reaktionszeit von 30 Minuten für die Cyclisierung von A2 nur eine sehr geringe Aktivität, zudem wurden Nebenreaktionen wie die Hydrolyse des Amids beobachtet, die mit dem ursprünglichen Katalysator nicht auftraten. Bei der Cyclisierung von E1 wurde jedoch nach Filtration nach einer Stunde Reaktionszeit und einer weiteren Reaktionszeit über 18 Stunden die Bildung von 20 % Produkt beobachtet. Dies zeigt, dass die in Lösung gegangenen Kupferspezies eine gewisse katalytische Aktivität aufweisen, die jedoch wesentlich schwächer ist als für den Ausgangskatalysator.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Komplex Cu(TPMA-MeP)(Cl)Cl ebenfalls ein aktiver Katalysator für ATRC-Reaktionen ist. Allerdings zeigt er nicht die außergewöhnlich hohe Aktivität,

für die das unsubstituierte TPMA-System bekannt ist und verliert durch die Immobilisierung weiter an Aktivität. Erklären lässt sich dies möglicherweise durch irreversible Oxidationsprozesse sowie die eingeschränkte Flexibilität des TPMA-Liganden auf der Oberfläche. Die besonders hohe Aktivität von Cu(TPMA)-Komplexen hängt damit zusammen, dass der Ligand dazu in der Lage ist, die Koordination eines Ligandenarms reversibel zu lösen, was eine Koordinationsstelle für das Substrat öffnet. Dem TPMA ähnliche Liganden mit rigidem Rückgrat, bei denen dies nicht möglich ist, zeigen in Anwesenheit von koordinierenden Anionen überhaupt keine katalytische Aktivität mehr.<sup>45</sup> Durch die Bindung an die Oberfläche in der Nähe eines der koordinierenden Pyridin-Stickstoffatome ist dieser Ligandenaustausch vermutlich ebenfalls eingeschränkt, was zu einer wesentlich niedrigeren Aktivität führt, die bei längeren Standzeiten unter Reaktionsbedingungen weiter verringert wird. Daher wäre es für zukünftige Immobilisierungsexperimente mit dem TPMA-Ligandensystem zu empfehlen, einen langen Linker zwischen der Ankergruppe und dem Liganden einzubauen, sodass dessen Flexibilität weniger eingeschränkt wird. Die bei TPMA-MeP vorhandene Methylengruppe reicht hierfür offenbar nicht aus.

### Katalysetests mit alternativen Reduktionsmitteln

Um die Durchführung der Katalyse in reinen aprotischen Lösungsmitteln zu ermöglichen wurde zusätzlich getestet, ob sich die Ascorbinsäure durch andere in unpolareneren Lösungsmitteln als Ethanol löslichen Reduktionsmittel ersetzen lässt. Bei Verwendung von Triethylamin, Triethanolamin und Ethylenglycol als Additiv konnte nur eine sehr schlechte Selektivität beobachtet werden. Das Produkt wurde bei hohen Umsätzen des Ausgangsmaterials nur in Ausbeuten zwischen 3 und 15 % gebildet, während der Umsatz sehr hoch war. Bessere Ergebnisse konnten bei der Zugabe von Diethylphosphit und Hydrochinon erzielt werden. Mit diesen Additiven wurden Ausbeuten von 65 (Diethylphosphit) und 60 (Hydrochinon) % erreicht (Tabelle 4.3.6).

**Tabelle 4.3.6:** ATRC-Reaktionen mit Cu(APphen)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und alternativen Reduktionsmitteln

Additiv	Substrat	Umsatz	Ausbeute (NMR vs. Mesitylen)
Triethylamin	E1	90 %	15 % (95)
Triethanolamin	E1	94 %	9 % (95)
Ethylenglycol	E1	3 %	74 % (95)
Diethylphosphit	E1	100 %	65% (95)
Hydrochinon	A1	100 %	60 % (91)

In Acetonitril bei 80°C, Ausbeuten mit Ascorbinsäure in Klammern

Die Ausbeuten um 60 %, die mit Diethylphosphit und Hydrochinon als Additiven erzielt werden konnten, sind akzeptabel, liegen aber deutlich unter den sehr guten Ausbeuten, die für diese

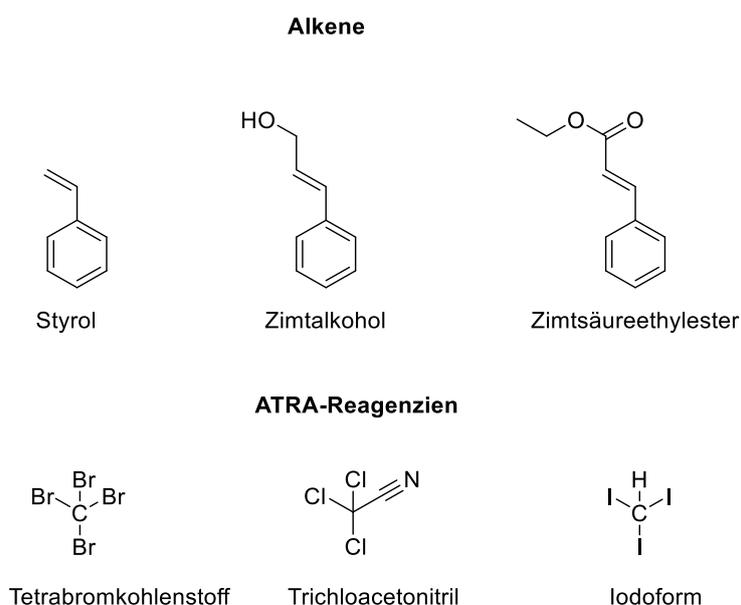
beiden Substrate bei der Verwendung des Systems Ethylacetat/Ethanol/Ascorbinsäure erzielt werden konnten. Dazu kommt, dass beide Additive unter Nachhaltigkeitsaspekten problematisch sind. Diethylphosphit ist ein wertvoller Synthesebaustein, dessen energieintensive Synthese nicht lediglich für die Verwendung als Additiv durchgeführt werden sollte, wenn es für die Reaktion bessere Alternativen gibt und Hydrochinon ist ein toxisches Molekül, das wegen seiner hohen Reaktivität auch leicht Nebenreaktionen eingeht (siehe unten). Als ungiftiges und biobasiertes Additiv ist die Ascorbinsäure hier beiden Alternativen deutlich überlegen.

Die Ergebnisse bestätigten jedoch, dass reduzierende Phosphorverbindungen tatsächlich dazu in der Lage sind, die Katalyse zu unterstützen, was die Hypothese bestätigt, dass die anfänglich beobachtete, erhöhte Aktivität der ersten Ansätze von APphen-OMe und APphen-F auf die Wirkung von in Spuren enthaltenen Phosphorverbindungen zurückzuführen war.

### 4.3.2: Thermische ATRA-Reaktionen

Anders als die Cyclisierungen können ATRA-Reaktionen mit kommerziell erhältlichen Substraten durchgeführt werden. Für diese Arbeit wurde als Alkenkomponente das Styrol ausgewählt, da dieses ein stabilisiertes benzylisches Radikal bildet und somit eine hohe Reaktivität zeigt. Unter praktischen Gesichtspunkten ist zudem günstig, dass es über einen ausreichend hohen Siedepunkt verfügt, um nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer im Rückstand zu verbleiben, sodass der Umsatz leicht bestimmt werden kann. Weitere Experimente wurden mit den sauerstoffhaltigen Derivaten Zimtalkohol und Zimtsäureethylester durchgeführt, welche sich unter den getesteten Bedingungen jedoch durchweg als wenig reaktiv erwiesen (Abb. 4.3.8).

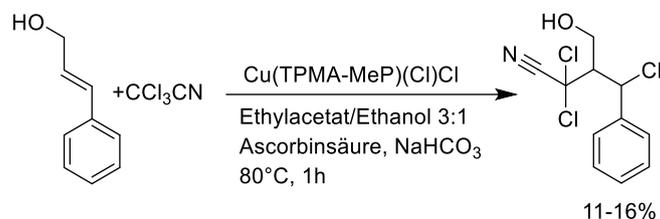
Bei der Wahl der Additionsreagenzien war zu bedenken, dass diese mit den protischen Reaktionslösungsmitteln Ethanol kompatibel sein mussten. Dies führte dazu, dass Elementhalogenide wie Tosylchlorid nicht verwendet werden konnten, da diese mit dem Ethanol abreagieren würden. Daher beschränkten sich mögliche Substrate auf solche mit C-X-Bindungen. Aus dieser Gruppe wurde Tetrabromkohlenstoff ausgewählt, da es sich hierbei um ein gängiges Testsubstrat handelt, das bereits in den ersten beschriebenen ATRA-Reaktionen gute Additionseigenschaften gezeigt hatte.<sup>23</sup> Als zweites Substrat wurde Trichloracetonitril gewählt, das als Nitril der Trichloressigsäure elektronisch den Säurekomponenten der Cyclisierungsreaktionen nahekommt, ohne dabei die Katalyse durch reaktive Säuregruppen zu stören und als drittes, herausfordernderes Substrat Iodoform, welches sich als geeignet für die photochemische Addition erwiesen hat, thermisch aber schwierig zu addieren ist (Abb. 4.3.8).<sup>18</sup>



**Abb. 4.3.8:** ATRA-Substrate.

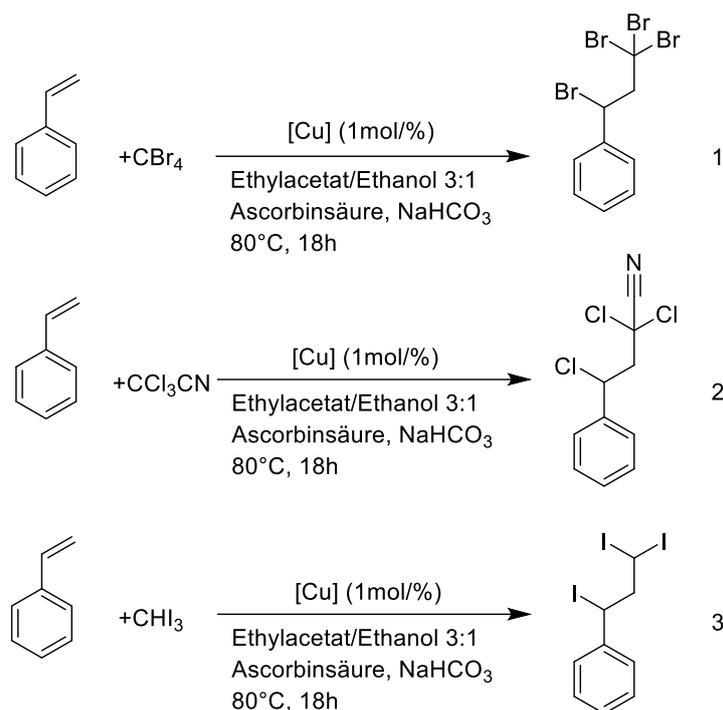
Mit  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  wurde neben den Cyclisierungsexperimenten mit Cinnamyltrichloroacetat auch die Addition von Trichloracetonitril an Zimtalkohol getestet (Abb. 4.3.9). Bei dieser

Reaktion wurden zunächst Ausbeuten von bis zu 50 % erzielt, allerdings konnte auch hier bei Verwendung des über die Bromid-Methode synthetisierten Liganden kein Produkt mehr erzeugt werden, sodass diese Ergebnisse ebenfalls auf die Verunreinigungen im Liganden zurückzuführen sind. Auch bei Verwendung von Katalysatoren mit TPMA-MeP und APphen konnte für diese Alken-Substrate nur eine geringe Produktbildung nachgewiesen werden. Für Zimtsäureethylester lagen die Ausbeuten immer im einstelligen Prozentbereich oder unter der Nachweisgrenze per NMR, für die Addition von Trichloracetonitril an Zimtalkohol wurde mit TPMA-MeP in Lösung nach einer Stunde bei 80°C unter den für die Cyclisierung etablierten Reaktionsbedingungen (siehe oben) eine Ausbeute von 16 % erzielt, in immobilisierter Form lag diese bei 11 %. Eine Verlängerung der Reaktionszeiten führte allerdings nicht zu höheren Ausbeuten. Für dieses Substrat ist also eine gewisse Aktivität vorhanden, die jedoch noch nicht im synthetisch nützlichen Bereich liegt. Da eine geringe Aktivität vorliegt, könnte es jedoch möglich sein, diese Reaktion mit einem aktiveren TPMA-Liganden erfolgreich durchzuführen.



**Abb. 4.3.9:** Addition von Trichloracetonitril an Zimtalkohol.

Für weitere Additionsreaktionen mit den Komplexen von TPMA-MeP und APphen wurde Styrol als Alkensubstat verwendet (Abb. 4.3.10). Dieses besitzt keine zusätzlichen funktionellen Gruppen, die sich hemmend auf die Katalyse auswirken können und seine Additionsreaktionen sind bereits bekannt und erprobt. Für erste Testreaktionen wurde das stabilisierte Styrol verwendet, bei den späteren Versuchen wurde dieses über eine Säule aus basischem Alumina filtriert, um den Stabilisator 4-Tertbutylcatechol zu entfernen. Störende Auswirkungen des Stabilisators auf die Reaktion wurden jedoch nicht beobachtet.



**Abb. 4.3.10:** Testreaktionen mit Styrol.

Die Produkte 1 und 2 wurden unter Verwendung beider Katalysatoren in mittleren bis guten Ausbeuten gebildet. Produkt 3 wurde in Lösung nur in Spuren gebildet, bei den immobilisierten Katalysatoren wurden jedoch Ausbeuten von 30-40 % erreicht.

Bei der Addition von Tetrabromkohlenstoff an Styrol wurden mit Cu(APphen) und den beiden immobilisierten Katalysatoren jeweils Ausbeuten zwischen 60 und 70 % bei vollständigem Umsatz erhalten. Diese Ausbeuten liegen deutlich unter den Werten von 80 bis über 90 %, die mit etablierten homogenen Katalysatoren erzielt werden können.<sup>19,181</sup> Der Katalysator Cu(TPMA-MeP(Cl)Cl) zeigt in Lösung die für dieses Substrat erwartete hohe Aktivität, welche bei Verwendung der immobilisierten Form des Katalysators jedoch deutlich reduziert ist (Tabelle 4.3.7).

**Tabelle 4.3.7:** Addition von CBr4 an Styrol

Katalysator	Umsatz	Ausbeute (NMR vs. Mesitylen)
Cu(APphen)	100 %	61 %
Cu(APphen)/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100 %	66 %
Cu(TPMA-MeP(Cl))	100 %	95 %
Cu(TPMA-MeP(Cl) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	100 %	69 %

Die Addition von Trichloracetonitril an Styrol erfolgt in Ausbeuten von 51 bis 75 %, was im selben Bereich liegt wie die mit Kupfersalzen bei hohen Temperaturen erzielten Ausbeuten.<sup>14</sup> Hierbei erweist sich Cu(APphen) in immobilisierter Form als deutlich selektiver, während sich bei Cu(TPMA-MeP)(Cl) der Trend fortsetzt, dass die Aktivität des immobilisierten

Katalysators im Vergleich zur Katalyse in Lösung verringert ist. Da hier eine gute Aktivität des immobilisierten Cu(APphen)-Katalysators beobachtet wurde, wurde diese Reaktion für einen Isolierungstest genutzt, bei dem das Zielprodukt in 75 % Ausbeute erhalten werden konnte, was gut mit der spektroskopisch bestimmten Ausbeute übereinstimmt (Tabelle 4.3.8).

**Tabelle 4.3.8:** Addition von Trichloracetonitril an Styrol

Katalysator	Umsatz	Ausbeute (NMR vs. Mesitylen)
Cu(APphen)	100 %	51 %
Cu(APphen) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	95 %	72 %
Cu(APphen) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100 %	75 %*
Cu(TPMA-MeP(Cl))	76 %	75%
Cu(TPMA-MeP(Cl) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	93 %	51 %

\*Isolierte Ausbeute

Während bei den Additionsreaktionen von Tetrabromkohlenstoff und Trichloracetonitril bei Verwendung des TPMA-Komplexes immer höhere Ausbeuten in Lösung beobachtet wurden, sind bei der Addition von Iodoform beide Katalysatoren in immobilisierter Form wesentlich selektiver als in Lösung. Mit beiden Katalysatoren wurde das Produkt in Lösung nur in Spuren gebildet, während mit dem immobilisierten Komplex zumindest moderate Ausbeuten von 33 % für den TPMA-Komplex und 43 % für den Phenanthrolin-Komplex erzielt werden konnten. Offenbar finden hier unter homogenen Bedingungen in hohem Maße Nebenreaktionen statt, die bei Verwendung des immobilisierten Katalysators unterdrückt werden (Tabelle 4.3.9).

**Tabelle 4.3.9:** Addition von Iodoform an Styrol

Katalysator	Umsatz	Ausbeute (NMR vs. Mesitylen)
Cu(APphen)	65 %	3 %
Cu(APphen) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	87 %	43 %
Cu(TPMA-MeP(Cl))	95 %	1 %
Cu(TPMA-MeP(Cl) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	63 %	33 %

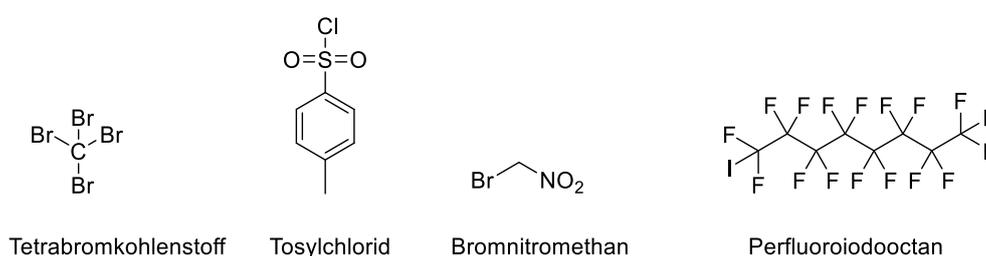
Cu(APphen) zeigt für alle Testsubstrate in immobilisierter Form eine höhere Selektivität, während dies bei Cu(TPMA-MeP)(Cl) umgekehrt ist. Eine Ausnahme stellt hierbei die Addition von Iodoform dar, welche mit beiden Katalysatoren unter homogenen Bedingungen kaum abläuft, während mit den immobilisierten Katalysatoren immerhin Ausbeuten von bis zu 43 % erreicht werden konnten.

Insbesondere für das unter thermischen Bedingungen schwierig herzustellende Produkt 3 erweist sich die Immobilisierung des Katalysators als vorteilhaft, während bei der Addition von CBr<sub>4</sub> die homogene Katalyse deutlich überlegen ist, die Addition von CCl<sub>3</sub>CN ist mit beiden Methoden kompatibel.

Da die Zugabe von Hydrochinon als Reduktionsmittel die Cyclisierung von A1 in einer Ausbeute von immerhin 60 % ermöglichte, wurde zusätzlich versucht, ob es möglich ist, in Anwesenheit von Hydrochinon die Addition von Tosylchlorid an Styrol mit APphen/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  als Katalysator durchzuführen. Hierbei zeigte sich jedoch, dass Hydrochinon als Additiv für die Verwendung in Additionsreaktionen zu reaktiv ist. Das Rohprodukt wurde als schwarzer, teerartiger Rückstand erhalten, in dem lediglich 3 % des Zielprodukts nachgewiesen werden konnten.

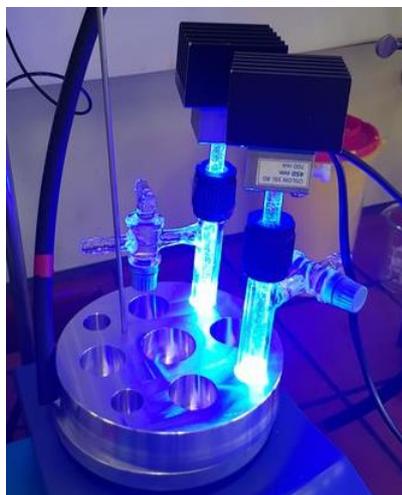
### 4.3.3: Photochemische ATRA-Reaktionen

Da die Kupferkomplexe mancher 2,9-substituierten 1,10-Phenanthroliganden eine hohe Aktivität für photochemische ATRA-Reaktionen zeigen (vgl. Kapitel 2.1) wurde die Aktivität von  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  auch unter diesen Reaktionsbedingungen untersucht. Die photochemischen Experimente wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Professor Oliver Reiser in dessen Labor in Regensburg durchgeführt. Als Katalysator wurde der Komplex  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  in Lösung sowie immobilisiert auf Aerosil 200 verwendet und die Ergebnisse mit den in der Arbeitsgruppe Reiser erhaltenen Ergebnissen für die etablierten Katalysatoren  $\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{Cl}_2$  und  $\text{Cu}(\text{dap})\text{Cl}$  verglichen.<sup>19,20</sup>



**Abb. 4.3.11:** Additionsreagenzien für die photochemischen Katalysatortests.

Als Alkenkomponente wurde hierfür wie bei den für diese Arbeit durchgeführten thermischen Additionsreaktionen (siehe Kapitel 4.3.2) Styrol verwendet. Als Additionsreagenzien kamen neben Tetrabromkohlenstoff Tosylchlorid sowie Bromnitromethan und Perfluoriodooctan zum Einsatz (Abb. 4.3.11). Die Reaktionen wurden in 0,25 molarer Acetonitril-Lösung durchgeführt. Als Lichtquellen wurden blaue LEDs mit einer Wellenlänge von 455 nm verwendet, deren Licht mithilfe eines Glasstabs in den Kolben geleitet wurde. (Abb. 4.3.12). Licht dieser Wellenlänge liegt im Bereich des MLCT-Absorptionsmaximums der 2,9-substituierten Kupfer-Phenanthrolinkomplexe, sodass es leicht absorbiert und für die photochemische Reaktion genutzt werden kann.



**Abb. 4.3.12:** Reaktionsaufbau für die Photoreaktionen.

Der methylsubstituierte Komplex  $\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{Cl}_2$  ist für die getesteten Reaktionen sehr aktiv, wobei auch die  $\text{Cu}(\text{II})$ -Form eingesetzt werden kann, da sich beide Formen unter den Reaktionsbedingungen ineinander umwandeln.<sup>19</sup> Da sich die Komplexe dieser beiden Phenanthrolin-Liganden in ihren spektroskopischen Eigenschaften und in ihrer Stabilität stark ähneln (vgl. Kapitel 4.2) wurde vermutet, dass  $\text{Cu}(\text{dmpP})\text{BF}_4$  ein ähnliches photochemisches Verhalten zeigen könnte. Die photochemischen Tests zeigten jedoch, dass dies nicht der Fall war, sondern dass bei Verwendung von  $\text{Cu}(\text{dmpP})\text{BF}_4$  meistens nur Spuren des Zielprodukts erzeugt wurden. Lediglich die Addition von Tetrabromkohlenstoff unter homogenen Bedingungen gelang mit einer Ausbeute von 71 %. Dieses Ergebnis konnte bei Verwendung des immobilisierten Katalysators jedoch nicht erreicht werden. Hierbei wurde ein komplexes Produktgemisch gebildet, in dem das Zielprodukt nur zu 5 % erhalten war.

Bei der Addition von Tosylchlorid konnte mit dem auf Silica immobilisierten Komplex eine etwas höhere Ausbeute von 26 % im zweistelligen Bereich erreicht werden. Diese Reaktion läuft jedoch mit den etablierten Katalysatoren in fast quantitativer Ausbeute ab, sodass der Wert von 26 % für den immobilisierten Katalysator ebenfalls sehr niedrig ist.<sup>19</sup> Unter homogenen Bedingungen wurde auch für dieses Substrat nur eine Ausbeute von 5 % erzielt. Bei der Addition von Bromnitromethan wurde bei Verwendung des homogenen Katalysators kein Produkt nachgewiesen, bei Verwendung des immobilisierten Katalysators eine Ausbeute von 5 %. Bei der Perfluoriodoalkylierung wurden mit beiden Katalysatoren Ausbeuten im niedrigen einstelligen Prozentbereich erhalten (Tabelle 4.3.10).

**Tabelle 4.3.10:** Ergebnisse der photochemischen ATRA-Reaktionen

Katalysator	Substrat	Ausbeute (NMR vs. 1,1,2,2-Tetrachlorethan)
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$	$\text{CBr}_4$	71 %
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4/\text{SiO}_2$	$\text{CBr}_4$	5 %
$\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{Cl}_2$	$\text{CBr}_4$	91 %
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$	Tosylchlorid	8 %
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4/\text{SiO}_2$	Tosylchlorid	26 %
$\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{Cl}_2$	Tosylchlorid	92 %
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$	Bromnitromethan	NN
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4/\text{SiO}_2$	Bromnitromethan	5 %
$\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{Cl}$	Bromnitromethan	80 %
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$	$\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I}$	16 %
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4/\text{SiO}_2$	$\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I}$	13 %
$\text{Cu}(\text{dmp})_2\text{Cl}_2$	$\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I}$	86 %

Daten aus<sup>19</sup>

Daten aus<sup>20</sup>

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass der Kupferkomplex des phosphonat-substituierten 2,9-Dimethylphenanthrolin-Liganden auch unter photochemischen Bedingungen nur eine sehr geringe Aktivität zeigt, die nicht für eine synthetische Anwendung ausreicht. Offenbar wirkt sich die Anwesenheit der Phosphonatgruppen in ortho-Position zu den koordinierenden Stickstoffatomen deutlich negativ auf die Katalyse aus.

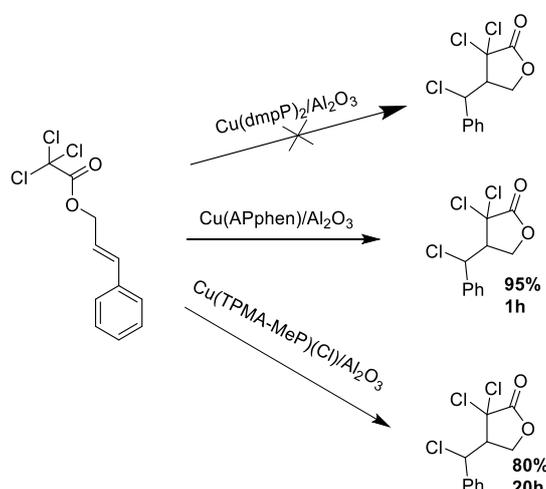
In Stuttgart wurden zusätzlich noch die auf Alumina und Titanoxid immobilisierten Cu(dmpP)-Katalysatoren getestet, doch auf Alumina wurde keine katalytische Aktivität beobachtet und auf Titanoxid kam es zu Nebenreaktionen des Styrols ohne Bildung des Zielprodukts.

#### 4.3.4: Zusammenfassung zu Kapitel 4.3

Die Kupferkomplexe der drei synthetisierten Liganden wurden unter homogenen Bedingungen sowie in immobilisierter Form auf ihre katalytische Aktivität in ATRA- und ATRC-Reaktionen getestet.

Der Komplex  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  zeigte unter thermischen Bedingungen keine katalytische Aktivität und erwies sich auch unter photochemischen Bedingungen als sehr wenig aktiv. Die Komplexe der Liganden APphen und TPMA-MeP sind dagegen in Anwesenheit von Ascorbinsäure sowohl in Lösung (Ethylacetat/Ethanol 3:1) als auch auf  $\gamma$ -Alumina immobilisiert aktive Katalysatoren für die getesteten Cyclisierungs- und Additionsreaktionen unter thermischen Bedingungen. TPMA-MeP ist in den getesteten Reaktionen mit Ausnahme der Addition von Iodform an Styrol als freier Komplex in Lösung katalytisch aktiver und selektiver als in immobilisierter Form. Außer bei der Addition von Tetrabromkohlenstoff an Styrol zeigt der TPMA-basierte Ligand jedoch auch in Lösung keine wesentlich höhere Aktivität als der Phenanthrolin-basierte Ligand, was darauf hindeutet, dass die Phosphomethylgruppe in ortho-Position zum koordinierenden Stickstoff die katalytische Aktivität des zugehörigen Kupferkomplexes verringert. Die Cyclisierungsreaktionen mit dem immobilisierten Komplex laufen bei Verwendung des TPMA-Liganden sogar deutlich langsamer ab als mit dem immobilisierten Phenanthrolin-Komplex. Bei der Verwendung in aufeinanderfolgenden Reaktionen nimmt die Aktivität schnell ab. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die für die Aktivität wichtige reversible Koordination und Dissoziation der Pyridin-Gruppen<sup>45</sup> auf der Oberfläche nur noch eingeschränkt möglich ist.

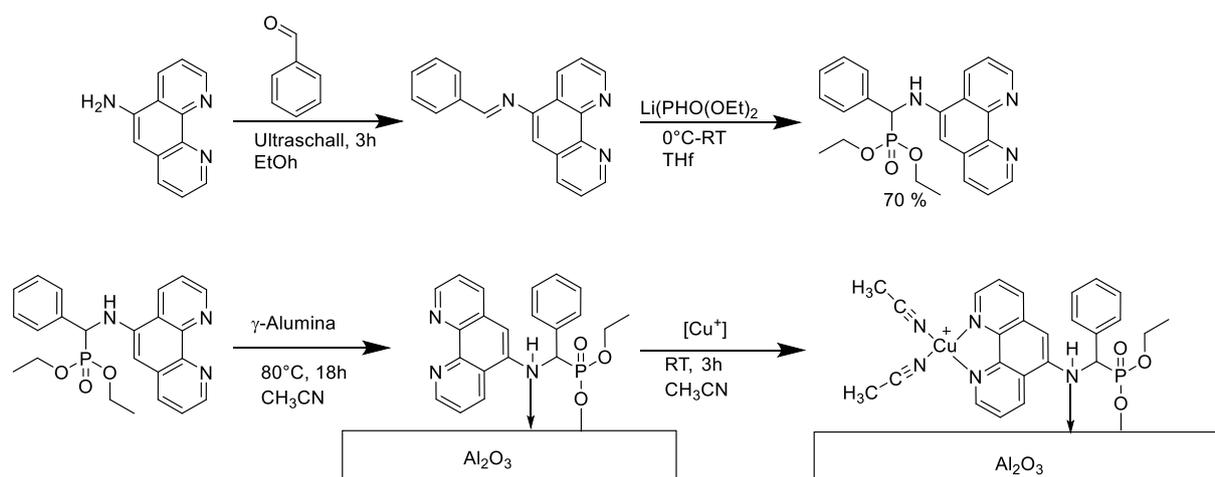
Der immobilisierte  $\text{Cu}(\text{APphen})$ -Komplex ist ein sehr aktiver Katalysator für die Cyclisierung von Cinnamyltrichloroacetat (Abb. 4.3.13) und tosylgeschützten Allylamiden, die in 60 bzw. 15 Minuten mit Ausbeuten von bis zu 90 % durchgeführt werden kann. Die katalytische Aktivität des Komplexes blieb über drei aufeinanderfolgende katalytische Reaktionen erhalten, das Kupferleaching nach dem ersten Durchgang betrug 7%.



**Abb. 4.3.13:** ATRC von Cinnamyltrichloroacetat mit den drei immobilisierten Katalysatoren.

## 5: Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, einen heterogenen, molekularen Kupferkatalysator für Atomtransfer-Radikaladditions- und Cyclisierungsreaktionen zu entwickeln, der in mehreren, aufeinanderfolgenden katalytischen Reaktionen eine Aktivität aufweist, die ähnlich oder besser ist als die der etablierten homogenen Katalysatoren. Weitere gewünschte Eigenschaften waren die unkomplizierte Synthese des Liganden sowie die Kompatibilität mit „grünen“ Lösungsmitteln. All diese Punkte treffen auf den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Katalysator Cu(APphen)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zu. Der Ligand ließ sich in einer unkomplizierten, zweistufigen Synthese aus kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien herstellen, für die weder Übergangmetallkatalysatoren noch chromatographische Aufreinigungsschritte erforderlich waren. Cu(APphen) konnte selektiv mit dem Trägermaterial umgesetzt werden und reagierte schnell unter Komplexbildung mit Kupfersalzen (Abb. 5.1), wobei Kupferbeladungen von ca. 0,1 mmol/g erreicht wurden. Der immobilisierte Katalysator zeigte in Anwesenheit von Ascorbinsäure zur Regeneration des Katalysators eine deutlich höhere Selektivität als der gelöste Phenanthrolin-Komplex. Er ermöglichte eine sehr schnelle und selektive Cyclisierung der Testsubstrate Cinnamyltrichloroacetat (60 Minuten) und *N*-Allyl-*N*-Tosyl-2-bromisobuttersäureamid (15 Minuten), wobei die katalytische Aktivität auch bei drei aufeinanderfolgenden katalytischen Reaktionen erhalten blieb. Auch die Addition von verschiedenen aktivierten Kohlenstoff-Halogenverbindungen (Tetrabromkohlenstoff, Trichloracetonitril und Iodoform) an Styrol wurde durch Cu(APphen)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> katalysiert, wobei die Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten wurden.



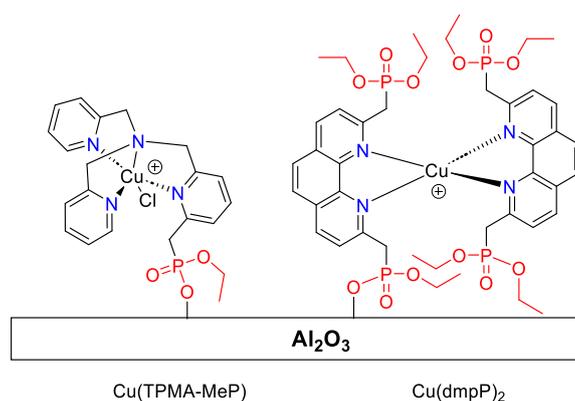
**Abb. 5.1:** Synthese des Katalysators Cu(APphen)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Zusätzlich wurden für diese Arbeit noch zwei weitere Liganden mit Phosphonat-Ankergruppen synthetisiert: Ein als synthetische Zwischenstufe bereits literaturbekannter<sup>171</sup> 1,10-Phenanthrolinligand mit Phosphonomethyl-Gruppen in para-Position zum koordinierenden Stickstoff (dmpP) sowie ein TPMA-basierter Ligand, der ebenfalls eine Phosphonomethyl-Gruppe in

*ortho*-Position zu einem der Pyridin-Stickstoffatome trägt (TPMA-MeP). Der Ligand dmpP wurde zunächst der Literatur folgend über die Oxidation von 2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthrolin zum Aldehyd, Reduktion des Aldehyds mit Natriumborhydrid, Chlorierung mit Thionylchlorid und folgender Arbusov-Reaktion synthetisiert. Da für diese Syntheseroute mehrere Stufen erforderlich waren, wurden zwei weitere Methoden getestet. Eine führte über die direkte, radikalische Bromierung des Methylderivats, gefolgt von der Arbusov-Reaktion, bei der das Produkt in deutlich höherer Ausbeute (70 % vs. 20 %) und Reinheit erhalten wurde als bei Verwendung des Chlorids. Bei der zweiten Methode wurde das 2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthrolin zunächst mit LDA deprotoniert und dann mit Diethylchlorphosphat umgesetzt. Da Umsatz und Selektivität der doppelten Substitution nicht an die Ergebnisse für die literaturbekannte Umsetzung von 2-Methylpyridinen heranreichten<sup>131</sup>, wurde die zweite Methode für die Ligandenynthese bei dieser Arbeit verwendet.

TPMA-MeP wurde durch Alkylierung von Bis(picolyl)amin mit 2,5-Bis(chloromethyl)pyridin gefolgt von der Arbusov-Reaktion mit Triethylphosphit hergestellt. Hierbei konnte eine moderate Ausbeute von 30 % erzielt werden.

Die Kupferkomplexe beider Liganden konnten ebenfalls erfolgreich immobilisiert werden (Abb. 5.2), wobei  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  auf Silica mit der höchsten Beladung von 0,07 bis 0,1 mmol/g immobilisiert werden konnte, während die Beladungen auf Alumina und Titanoxid deutlich darunter lagen. Der Komplex  $\text{Cu}(\text{TPMA-MeP})(\text{Cl})\text{Cl}$  ließ sich mit einer Kupferbeladung von 0,12 mmol/g auf Alumina immobilisieren, die Selektivität der Immobilisierung war hier jedoch geringer als bei  $\text{Cu}(\text{APphen})$ , es wurden wie auch bei  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  auf Alumina und Titanoxid Kondensationsprodukte der Phosphonatgruppen NMR-spektroskopisch detektiert.



**Abb. 5.2:**  $\text{Cu}(\text{TPMA-MeP})(\text{Cl})\text{Cl}$  und  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  auf Alumina.

Beide Komplexe wurden ebenfalls auf ihre katalytische Aktivität hin getestet.  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2$  erwies sich jedoch in der thermischen Katalyse als inaktiv und zeigte auch in der photochemischen Katalyse nur eine sehr geringe Aktivität.  $\text{Cu}(\text{TPMA-MeP})$  erwies sich im Gegensatz dazu als aktiver Katalysator für die getesteten Cyclisierungen und Additionen. Allerdings waren die Reaktionen langsamer als mit  $\text{Cu}(\text{APphen})/\text{Al}_2\text{O}_3$  und wiesen meist eine niedrigere Selektivität

auf. Der TPMA-basierte Katalysator war in Lösung deutlich aktiver als in immobilisierter Form und die Aktivität nahm bei Wiederholungsreaktionen weiter stark ab.

$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  eignet sich folglich nicht als Katalysator für immobilisierte ATRA-Reaktionen und  $\text{Cu}(\text{TPMA-MeP})$  ist dem Katalysator  $\text{Cu}(\text{APphen})$  sowie den zuvor von Clark *et al.* und Nagashima *et al.* publizierten immobilisierten Cyclisierungskatalysatoren<sup>37,38</sup> unterlegen. Trotzdem konnte hiermit ein neuer, immobilisierbarer TPMA-Ligand erhalten werden, der möglicherweise für andere katalytische oder materialwissenschaftliche Anwendungen geeignet ist. Der Komplex  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2$ , der sowohl in Lösung als auch in immobilisierter Form eine starke Absorption bei 450 nm zeigt, könnte als immobilisierbarer Kupferkomplex für andere photochemische Anwendungen, beispielsweise als Photosensibilisator für Farbstoffsolarzellen oder Elektroden für die künstliche Photosynthese Anwendung finden. Weitergehende Messungen zu den photophysikalischen Eigenschaften des Komplexes in Lösung sowie auf den unterschiedlichen Trägermaterialien werden zurzeit in Kooperation mit der Universität Tübingen durchgeführt.

$\text{Cu}(\text{APphen})/\text{Al}_2\text{O}_3$  erfüllt dagegen im Labormaßstab die Anforderungen an einen effizienten und stabilen heterogenisierten Katalysator. Der nächste Schritt für die Anwendung dieses Katalysators ist die Nutzung in Flussreaktoren, wofür in Kooperation mit der Tallarek-Gruppe an der Universität Marburg bereits erste Testreaktionen durchgeführt wurden. Hierbei erwies sich der Katalysator über eine Standzeit von zehn Stunden hinweg als stabil und zeigte konstanten Umsatz sowie konstante Selektivität.

Die im Verlauf dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich der Einbau der Phosphonat-Ankergruppe in *ortho*-Position zum koordinierenden Stickstoff negativ auf die katalytische Aktivität auswirkt und zudem die Selektivität der Immobilisierung verringert. Um die Ursachen für die unterschiedliche Aktivität der immobilisierten Kupferkomplexe vollständig zu verstehen, sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, die im Rahmen dieser Arbeit noch nicht durchgeführt werden konnten, da der Schwerpunkt hier auf der Synthese der Liganden und den ersten Untersuchungen zu Immobilisierung und Katalyse lag.

Die Unterschiede im Ablauf der katalytischen Reaktionen für die verschiedenen Katalysatoren und Substrate lassen sich durch kinetische Studien näher analysieren. Weitere Informationen könnten durch die Untersuchung der immobilisierten Spezies und ihrer Interaktion mit der Oberfläche durch zusätzliche spektroskopische Methoden wie  $^{27}\text{Al}$ -NMR-Spektroskopie, IR-Messungen im niedrigen Wellenzahlbereich sowie röntgenabsorptionsspektroskopische Messungen gewonnen werden.

Neben diesen mechanistischen Studien wäre als Nächstes zu untersuchen, ob auch komplexe Substrate mit dem Katalysator  $\text{Cu}(\text{APphen})/\text{Al}_2\text{O}_3$  umgesetzt werden können, sodass dieser erfolgreich Anwendung in der Synthese von Naturstoffen und pharmazeutischen Wirkstoffen finden kann. Besonders interessant wäre hierbei, ob sich die Immobilisierung auch bei anderen empfindlichen Substraten wie dem hier getesteten Iodoform positiv auf die Selektivität auswirkt.

## 6: Experimentaleil

### 6.1: Allgemeine Informationen

Alle Experimente mit luftempfindlichen Verbindungen und alle Katalysen wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt. Hierfür wurden Standard-Glovebox- und Schlenktechniken verwendet. Acetonitril und Dichlormethan wurden gereinigt, indem sie mittels einer *MBraun* SPS durch Säulen aus aktiviertem Alumina geleitet und mit Argon gespült wurden. Wasserfreies Tetrahydrofuran wurde von *Sigma-Aldrich* oder *Acros Organics* gekauft und direkt verwendet. Ethylactat und Ethanol wurden entgast, indem 20 Minuten lang Stickstoff durch die Lösungsmittel geleitet wurde. Styrol wurde über eine Säule aus basischem Alumina filtriert, um den Stabilisator zu entfernen, und bei 6°C gelagert. Diethylphosphit wurde ebenfalls gekauft und über aktiviertem Molsieb gelagert. Weitere Lösungsmittel und Reagenzien wurden bei kommerziellen Anbietern gekauft und direkt verwendet. Aerosil 200 und  $\gamma$ -Alumina wurden kompaktiert, indem eine Wassersuspension bei 120°C getrocknet, gemörsert und auf eine Partikelgröße von 100-300  $\mu\text{m}$  gesiebt wurde, Titandioxid (P25, *Degussa*) wurde verwendet wie erhalten.

Für die Herstellung der Imine sowie die Syntheseversuche zur Kabachnik-Fields-Reaktion wurde eine Ultraschallreinigungsbad (*DK Sonic*, 360 W, 4 kHz) verwendet. Photochemische Reaktionen wurden mit blauen LEDs (455 nm, 3 W) durchgeführt, deren Licht mithilfe eines mit der Lichtquelle verbundenen Glasstabs in die Reaktionslösung geleitet wurde.

NMR-Messungen in Lösung wurden an einem 300 MHz *Bruker* AvanceIII sowie an einem 400 MHz *Bruker* AvanceIII-Spektrometer durchgeführt. Festkörper-NMR-Spektren wurden an einem 400 MHz *Bruker* AvanceIII-Spektrometer in 4 mm-Rotoren bei einer Magic Angle Spinning (MAS)-Frequenz von 8 kHz von Frau Elif Kaya und Herrn Dr. Michael Dyballa (Institut für Technische Chemie) durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  wurden in ppm angegeben und auf Tetramethylsilan (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C), Orthophosphorsäure (85 % in H<sub>2</sub>O, <sup>31</sup>P) und CFCl<sub>3</sub> (<sup>19</sup>F) kalibriert. Die Kopplungskonstanten *J* wurden als Frequenzen in Hertz (Hz) angegeben und die Signalmultiplizitäten folgendermaßen abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett), dd (Dublett von Dubletts).

ICP-OES-Messungen für Cu und P wurden von Frau Heike Fingerle (Institut für Technische Chemie) mit einem *Perkin-Elmer* Avio 200 Optical Emission-Spektrometer durchgeführt, das mithilfe von Standard- Kupfer- und Phosphorlösungen kalibriert wurde. UV/Vis-Spektren in Lösung wurden mit einem *Agilent* Cary 60 UV/Vis-Spektrometer in Acetonitril in einer 10 mm-Küvette gemessen. Für Festkörpermessungen an den immobilisierten Materialien wurde zusätzlich ein *Barrelino*<sup>TM</sup>-Festkörpermessungsmodul verwendet. Einkristallröntgenstrukturanalysen wurden durch Herrn Dr. Wolfgang Frey (Institut für Organische Chemie) an einem *Bruker* Kappa APEXII Duo-Diffraktometer mit Mo K $\alpha$ -Strahlung bei 145 K durchgeführt und mithilfe der Software *SHELXL-2014-7* verfeinert.

Massenspektrometrie-Messungen (Exactive Plus Orbitrap MS, *Thermo Fisher Scientific*) sowie Elementaranalysen (Euro EA *HEKAtech*) wurden von Herrn Joachim Trinkner und Frau Claudia Lauxmann am Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart durchgeführt.

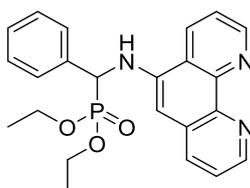
## 6.2: Synthese der Liganden und Vorstufen

### 6.2.1: Phenanthrolinliganden mit $\alpha$ -Aminophosphonat-Gruppen in 5-Position

#### Allgemeine Durchführung

5-Amino-1,10-phenanthrolin (195 mg, 1 mmol, 1 äq.) wurden mit 1 äq. des Benzaldehyd-Derivats und *para*-Toluolsulfonsäure (5 mg, 0,03 mmol, 0,33 äq.) in Ethanol suspendiert und 3 h im Ultraschallbad behandelt. Die Iminsynthese wurde für Benzaldehyd und elektronenarme Derivate bei Raumtemperatur und für elektronreiche Benzaldehyde bei 50°C durchgeführt. Anschließend wurde der Alkohol unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Produkt direkt in der Pudovik-Reaktion eingesetzt. Hierfür wurden unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C Diethylphosphit (0,25 ml, 2 mmol, 2 äq.) und 1 mL einer einmolaren Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in THF vorgelegt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Hierzu wurde anschließend das feste Imin gegeben, wobei sich eine dunkle Lösung bildete und das Eisbad entfernt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit wässriger Ammoniumchloridlösung gequenchet, wobei ein Farbumschlag zu gelb-orange auftrat. Nach 10 min wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde als orangefarbenes Öl erhalten. Dieses wurde mit einem Überschuss Diethylether versetzt und über Nacht gerührt oder für zwei Stunden im Ultraschallbad behandelt, wobei die Zielprodukte als gelbes Pulver einfielen. Dieses wurde durch Filtration abgetrennt und mit Diethylether gewaschen.

#### Diethyl (((1,10-phenanthrolin-5-yl)amino)(phenyl)methyl)phosphonat (APphen)



Blassgelbes Pulver, 273 mg, 65 %, 0,65 mmol.

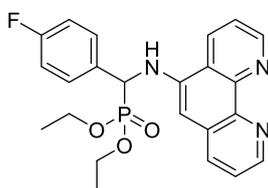
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,21 ((dd,  $J=3,99$  Hz; 1,33 Hz 1H); 8,87 (dd,  $J=3,99$  Hz; 1,55 Hz, 1H); 8,50 (dd,  $J=8,40$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 7,82 (dd,  $J=8,20$  Hz; 1,60 Hz, 1H); 7,74-7,68 (m, 1H); 7,58-7,52 (m, 2H); 7,44-7,28 (m, 4H); 6,52 (s, 1H); 5,63 (dd,  $J=9,94$  Hz; 6,89 Hz, 1H); 5,00 (dd,  $J=23,30$  Hz; 6,89 Hz, 1H); 4,25-4,06 (m, 2H); 4,04-3,91 (m, 1H); 3,77-3,63 (m, 1H); 1,30 (t,  $J=7,10$  Hz); 3H); 1,17 (t,  $J=7,10$  Hz).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22,2 ppm (s, 1P).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,6 MHz,  $\delta$ ): 150,1; 146,9; 141,8; 139,2; 139,0; 134,9; 134,1; 129,7; 128,9; 128,7; 128,4; 123,3; 122,5; 122,3; 103,1; 63,5; 57,0; 55,5; 16,4.

ESI-MS: Berechnet:  $m/z=422.1628$ , Gefunden:  $m/z=422.1621$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Diethyl (((1,10-phenanthrolin-5-yl)amino)(4-fluorophenyl)methyl)phosphonat (APphen-F)

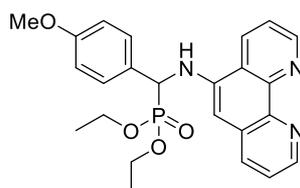


Blassgelbes Pulver, 245 mg, 55 %, 0,55 mmol.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,20 ((dd,  $J=4,23$  Hz; 1,44 Hz, 1H); 8,87 (dd,  $J=4,30$  Hz; 1,60 Hz; 1H); 8,47 (dd,  $J=8,48$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 7,81 (dd,  $J=8,14$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 7,71-7,66 (m, 1H); 7,56-7,48 (m, 2H); 7,43-7,38 (m, 1H); 7,10-7,00 (m, 2H); 6,47 (s, 1H); 5,57 (dd,  $J=10,14$  Hz; 6,52 Hz, 1H); 4,98 (dd,  $J=23,27$  Hz; 6,52 Hz, 1H); 4,25-3,95 (m, 3H); 3,87-3,70 (m, 1H); 1,31 (t,  $J=7,10$  Hz); 1,19 (t,  $J=7,10$  Hz).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21,9 ppm (d,  $J=5,8$  Hz, 1P),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,6 MHz,  $\delta$ ): 164,0; 161,5; 150,3; 147,3; 146,9; 142,2; 139,0; 138,9; 134,1; 130,8; 129,7; 129,3; 128,8; 123,4; 122,6; 122,4; 116,1; 115,9; 103,3; 63,7; 56,5; 55,0; 16,5.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) -113,5 ppm (d,  $J=5,5$  Hz, 1F).

ESI-MS: Berechnet:  $m/z = 440,1534$ , Gefunden:  $m/z = 440,1538$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Diethyl (((1,10-phenanthrolin-5-yl)amino)(4-methoxyphenyl)methyl)phosphonat (AP-phen-OMe)



Gelbes Pulver, 230 mg, 50 %, 0,5 mmol.

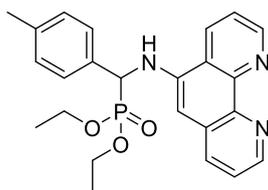
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,15 ((dd,  $J=4,52$  Hz; 1,50 Hz 1H); 8,83 (dd,  $J=4,15$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 8,45 (dd,  $J=8,50$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 7,79 (dd,  $J=8,10$  Hz; 1,60 Hz, 1H); 7,67-7,60 (dd,  $J=8,58$  Hz; 4,47 Hz 1H); 7,48-7,39 (m, 3H); 6,85 (d,  $J=8,53$  Hz, 2H); 6,50 (s, 1H); 5,56 (dd,  $J=9,60$  Hz; 6,84 Hz, 1H); 5,02-4,89 (dd,  $J=23,05$  Hz; 6,84 Hz, 1H); 4,23-4,02 (m, 2H); 4,02-3,87 (m, 1H); 3,77-3,62 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 1,26 (t,  $J = 7,10$  Hz, 3H); 1,12 (t,  $J=7,10$  Hz, 3H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22,4 ppm (s, 1P).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 169,7; 150,0; 146,9; 146,7; 142,0; 139,2; 138,9; 134,0; 129,7; 128,8; 128,7; 126,6; 123,2; 122,4; 114,3; 103,1; 63,5; 56,5; 55,3; 54,5; 16,4.

ESI-MS: Berechnet:  $m/z = 452,1734$ , Gefunden:  $m/z = 452,1727$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Diethyl (((1,10-phenanthrolin-5-yl)amino)(4-methylphenyl)methyl)phosphonat  
(APphen-Me)**



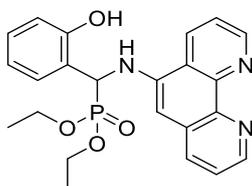
Dunkelgelbes Pulver, 209 mg, 48 %, 0,48 mmol.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9,20 ((dd,  $J=4,27$  Hz; 1,55 Hz, 1H); 8,88 (dd,  $J=4,50$ ; 1,50 Hz, 1H); 8,48 (dd,  $J=8,40$  Hz; 1,45 Hz, 1H); 7,84 (dd,  $J=8,10$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 7,72-7,66 (m, 1H); 7,46-7,38 (m, 3H); 7,16 (d,  $J=7,87$  Hz, 2H); 6,54 (s, 1H); 5,57 (dd,  $J=9,68$  Hz; 6,90 Hz, 1H); 5,03-4,91 (dd,  $J=23,09$  Hz; 6,90 Hz, 1H); 4,25- 4,07 (m, 2H); 4,06- 3,93 (m, 1H); 3,80 - 3,65 (m, 1H); 2,31 (d,  $J=1,80$  Hz, 3H); 1,31 (t,  $J=7,10$  Hz); 1,16 (t,  $J=7,10$  Hz),  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22,2 (s, 1P).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 150,1; 146,8; 146,6; 141,9; 139,2; 139,1; 138,1; 134,1; 131,8; 131,7; 129,8; 129,6; 128,7; 127,5; 123,2; 122,5; 122,4; 103,0; 63,5; 55,7; 55,2; 21,2; 16,4.

ESI-MS: Berechnet:  $m/z = 436,1785$ , Gefunden:  $m/z = 436,1779$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Diethyl (((1,10-phenanthrolin-5-yl)amino)(2-hydroxyphenyl)methyl)phosphonat (AP-phen-Sali)**



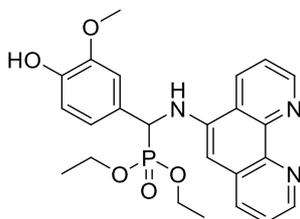
Tiefgelbes Pulver, 210 mg, 48 %, 0,48 mmol

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ): 9,24 (bs); 9,13 (dd,  $J=4,14$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 8,85 (dd,  $J=4,14$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 8,38 (dd,  $J=8,35$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 7,87 (dd,  $J=8,35$  Hz; 1,50 Hz, 1H); 7,64-7,56 (m, 2H); 7,43-7,30 (m, 2H); 7,20 – 7,11 (m, 1H); 7,10-7,00 (m, 1H); 6,90-6,83 (m, 1H); 6,78 (s, 1H); 5,77-5,66 (m, 1H); 5,40 (dd,  $J=22,12$  Hz;  $J=7,70$  Hz, 1H); 4,30-4,04 (m; 3H); 4,03-3,88 (m; 1H); 1,27 (t,  $J=7,10$  Hz, 3H); 1,20 (t;  $J=7,10$  Hz, 3H),  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22,2 (s, 1P).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100,6 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 155,7; 150,0; 147,0; 146,7; 142,1; 139,1; 139,0; 134,1; 129,8; 128,9; 123,3; 122,4; 121,5; 120,9; 118,9; 103,1; 64,0; 54,1; 52,6; 16,4.

ESI-MS: Berechnet:  $m/z = 438,1577$  Gefunden:  $m/z = 438,1571$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Diethyl (((1,10-phenanthrolin-5-yl)amino)(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl)phosphonat (APphen-Vani)**



Gelbe Plättchen, 234 mg, 50 %, 0,4 mmol

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ): 9,16 (d,  $J=3,97$  Hz, 1H); 8,85 (d,  $J=3,72$  Hz, 1H); 8,49 (d,  $J=8,18$  Hz, 1H); 7,83 (d,  $J=7,82$  Hz, 1H); 7,61-7,70 (m, 1H); 7,36-7,45 (m, 1H); 6,99-7,07 (m, 2H); 6,85-6,94 (m, 1H); 6,56 (s, 1H); 5,59 (bs, 1H); 4,91 (dd,  $J= 5,25$  Hz; 3,28 Hz, 1H); 4,06-4,22 (m, 2H); 3,89-4,03 m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,64-3,85 (m, 1H); 1,28 (t,  $J=7,18$  Hz, 3H); 1,18 (t,  $J=7,18$  Hz, 3H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121,5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22,34 (s, 1P).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100,6 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 150,2; 147,3; 146,9; 146,6; 146,0; 142,0; 134,1; 132,1; 130,0; 129,3; 129,0; 126,2; 123,3; 122,5; 121,0; 115,2; 110,0; 103,1; 63,6; 55,9; 18,5; 16,5; 13,4.

ESI-MS: Berechnet:  $m/z = 468,1683$  Gefunden: 468,1682  $m/z = (\text{M}+\text{H}^+)$ .

## Weitere Syntheseveruche zu APphen

### Pudovik-Reaktion mit *n*-Butyllithium

Die Pudovik-Reaktion wurde analog zu einer Literatursynthese durchgeführt.<sup>126</sup> Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden bei 0°C Diethylphosphit (0,25 ml, 2 mmol, 2 äq.) und 0,75 ml einer 1,6 molaren Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan in trockenem THF vorgelegt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wurde nach 30 Minuten bei Raumtemperatur zur Suspension des Imins in THF gegeben, wobei sich eine dunkle Lösung bildete. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit wässriger Ammoniumchloridlösung gequenchet. Die Aufarbeitung sowie die vorherige Synthese des Imins erfolgten wie oben beschrieben und die spektroskopischen Daten der isolierten Produkte stimmen überein.

### Syntheseveruche mithilfe der Kabachnik-Fields-Reaktion

Kabachnik-Fields-Reaktion im geheizten und gerührten Kolben: 5-Amino-1,10-Phenanthrolin (195 mg, 1 mmol, 1 äq.), Benzaldehyd (106 mg, 1 mmol, 1 äq.) und Diethylphosphit (138 mg, 1 mmol, 1 äq.) wurden in einem Rundkolben auf 80°C erhitzt und zwanzig Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Hierbei bildete sich ein homogenes, dunkelrotes Öl. Dieses Rohprodukt enthielt als Hauptprodukt das Imin sowie nicht abreagierte Diethylphosphit und 10 % des Zielprodukts. Auch durch längere Reaktionszeiten sowie die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100°C konnte kein höherer Umsatz erzielt werden.

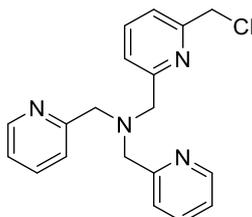
Kabachnik-Fields-Reaktion im Ultraschallbad: 5-Amino-1,10-Phenanthrolin (195 mg, 1 mmol, 1 äq.), Benzaldehyd (106 mg, 1 mmol, 1 äq.) und Diethylphosphit (138 mg, 1 mmol, 1 äq.) wurden ohne weitere Zusätze sowie in Anwesenheit von Borsäure, Trifluorethanol, *p*-Toluolsulfonsäure, DBU (5-10 mol%) oder Ethyllactat beziehungsweise Triethylammoniumacetat (Überschuss) in einem Glas mit Kappe vorgelegt und drei Stunden lang im Ultraschallbad behandelt. Weder ohne Zusätze noch mit einem der aufgeführten Additive wurden mehr als Spuren des Produkts erhalten. Insbesondere saure Additive führten jedoch zu einer fast quantitativen Umsetzung zum Imin, was genutzt wurde, um die Vorstufen für die Pudovik-Reaktion zu synthetisieren.

Kabachnik-Fields-Reaktion in Anwesenheit von Salzsäure: 5-Amino-1,10-Phenanthrolin (195 mg, 1 mmol, 1 äq.) und Benzaldehyd (106 mg, 1 mmol, 1 äq.) wurden in 0,2 mL konzentrierter Salzsäure vorgelegt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Diethylphosphit (138 mg, 1 mmol, 1 äq.) wurde zugetropft und die Mischung 6 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde. Anschließend wurde die organische Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet

und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Waschen mit Diethylether wurde ein Gemisch aus Zielprodukt und Imin erhalten.

#### 6.2.2: Immobilisierbare Trispyridyl(methylamin)-Liganden

##### 1-(6-(chloromethyl)pyridin-2-yl)-N,N-bis(pyridin-2-ylmethyl)methanamine (TPMA-MeCl)

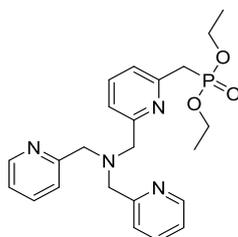


Bis(chloromethyl)pyridin (550 mg, 3,1 mmol, 1,1 äq.) und Natriumhydrogencarbonat (240 mg) wurden in 25 ml Acetonitril vorgelegt. Die Mischung wurde auf 50°C erhitzt und Bis(picolyamin) (580 mg, 2,9 mmol, 1 äq.) wurde in 5 ml Acetonitril gelöst und zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei dieser Temperatur belassen und weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Komponenten wurden abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt als braungelbes Öl erhalten. Dieses wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol (95:5, V:V) aufgereinigt. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt als blassgelbes Öl erhalten, das nach dem Abkühlen erstarrte.

Hellgelbe Plättchen, 590 mg, 60 %. Das Produkt wurde durch Vergleich des <sup>1</sup>H-NMRs mit den Literaturdaten identifiziert.<sup>76</sup>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,47 (d, *J*=4,91 Hz); 7,45-7,65 (m, 6H); 7,26 (d, *J*=7,68 Hz, 1H); 7,06-7,12 (m, 2H); 4,52 (s, 2H); 3,86; 3,87 (6H, s).

##### Diethyl ((6-((bis(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)pyridin-2-yl)methyl)phosphonat (TPMA-MeP)

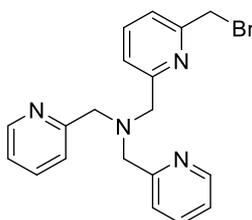


TPMA-MeCl (339 mg, 1 mmol, 1 äq.) wurde in einem Schlenkkolben vorgelegt, der Kolben wurde evakuiert und mit Stickstoff gefüllt. Hierzu wurde Triethylphosphit (10 ml, Überschuss) gegeben und die Mischung im Stickstoffstrom auf 125°C erhitzt. Der Kolben wurde mit einem

Blubberer mit Silikonöl verschlossen und diese mit zwei Waschflaschen verbunden, wobei die letzte wässrige NaOH-Lösung erhielt, um das entstehende Chlorethan aufzufangen. Die Reaktionsmischung wurde 18 h lang bei 125°C gerührt und anschließend auf 50°C abgekühlt. Der Kolben wurde mit einer mit Flüssigstickstoff gekühlten Kühlfalle verbunden und das restliche Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt blieb als braunes Öl zurück, welches mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt wurde. Hierfür wurde ein Dichlormethan/Methanol-Laufmittelgradient zwischen 93:3 (V:V) und 9:1 (V:V) verwendet. Das Produkt wurde als viskoses oranges Öl erhalten., 137 mg, 0,31 mmol, 31 %. Geeignete Kristalle für die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse wurden nach mehrtägigem Stehenlassen unter Pentan bei 6°C erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,53 (m, 2H); 7,62 (m, 6H); 7,47 (m, 1H); 7,14 (m, 2H); 4,05 (m, 4H); 3,89 (s, 4H); 3,86 (s, 4H); 3,39 (d,  $J=21,85$  Hz, 2H); 1,22 (t,  $J=7,06$  Hz, 6H).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25,17 (s, 1P).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 159,4; 159,2; 149,2; 137,0; 136,6; 122,9; 122,5; 122,01; 120,9; 62,1; 60,1; 60,0; 37,2; 35,8; 16,3. ESI-MS: Berechnet:  $m/z=441,2050$ , Gefunden:  $m/z=441,2058$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### 1-(6-(bromomethyl)pyridin-2-yl)-N,N-bis(pyridin-2-ylmethyl)methanamine (TPMA-MeBr)



Die Synthese wurde analog zur Synthese des chlorierten Liganden durchgeführt. Die Reaktion war jedoch wesentlich unselektiver und das erhaltene Produkt zu instabil für die chromatographische Aufreinigung.

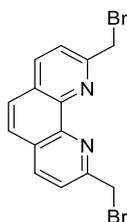
### Synthesversuche zu TPMA-MeP mit Lithium-Halogen austausch

*Methode 1:* TPMA-MeCl (339 mg, 1 mmol, 1 äq..) wurde in trockenem THF gelöst. Hierzu wurden bei -78°C 0,75 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan gegeben und die Mischung zwei Stunden lang bei dieser Temperatur unter  $\text{N}_2$  gerührt. Hierzu wurde Diethylchlorphosphat (173 mg, 1 mmol, 1 äq.) gegeben und die Lösung über Nacht gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequench und mit Dichlormethan (3x 10 ml) extrahiert. Das Rohprodukt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war kein Zielprodukt nachweisbar, das Edukt war größtenteils unverändert erhalten.

*Methode 2:* Bis(picolyamin) (580 mg, 2,9 mmol, 1 äq.) wurde analog zum Chlorid mit Bis(chloromethyl)pyridin umgesetzt, allerdings wurde als Lösungsmittel trockenes THF verwendet und unter Sauerstoffausschluss gearbeitet. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung auf  $-78^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt, um das reaktive Bromid ohne Isolierungsschritt direkt mit *n*-BuLi umzusetzen. 0,75 ml der *n*-Butyllithiumlösung wurden zugegeben und analog zu oben zwei Stunden lang gerührt und anschließend mit Diethylchlorphosphat umgesetzt. Nach Aufarbeitung wie oben wurde das Rohprodukt mittel  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrometrie untersucht. Hierbei wurde das Ausgangsmaterial zwar umgesetzt, allerdings wieder kein Zielprodukt erhalten. Das Ausgangsmaterial wurde teilweise zu einem wasserlöslichen Produkt umgesetzt, das bei der wässrigen Aufarbeitung in die wässrige Phase überging. Das  $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum deutet daraufhin, dass es sich hierbei um ein Hydrolyseprodukt von TPMA-MeP handeln könnte, was durch Massenspektrometrie jedoch nicht bestätigt werden konnte.

### 6.2.3: 1,10-Phenanthrolinliganden mit Substituenten in 2,9-Position

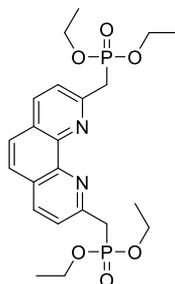
#### 2,9-Bis(bromomethyl)-1,10-phenanthrolin



2,9-Dimethyl-1,10-phenanthrolin (dmp) (2,00 g, 9,6 mmol, 1 äq.) and *N*-Bromsuccinimid (6,84 g, 38,4 mmol, 4 äq.) wurden in Acetonitril gelöst und 5 mg Dibenzoylperoxid wurden zugegeben. Die Mischung wurde 18 h lang unter Rückfluss gerührt, abgekühlt und filtriert. Das Acetonitril wurde entfernt und der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Das überbromierte Zwischenprodukt wurde mit Diethylphosphit (2,48 ml, 19,2 mmol, 2 äq.) und Hünigs Base (3,27 ml, 19,2 mmol, 2 äq.) versetzt und in trockenem THF 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (95/5, *V:V*) als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels als blassgelber Feststoff erhalten, 2,88 mmol, 1,05 g, 30 %. Identität und Reinheit wurden durch Vergleich mit den publizierten  $^1\text{H-NMR}$ -Daten überprüft.<sup>75</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,40 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H); 7,85 (d,  $J = 8,32$  Hz, 2H); 7,75 (s,  $J=8,35$  Hz, 2H); 4,95 (s, 4H).

## Tetraethyl ((1,10-phenanthrolin-2,9-diyl)bis(methylen))bis(phosphonat) (dmpP)



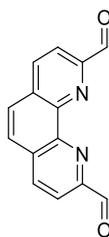
Die Michaelis-Arbusov-Reaktion wurde analog zu TPMA-MeP durchgeführt. 2,9-Bis(bromomethyl)-1,10-phenanthrolin (366 mg, 1 mmol, 1 äq.) wurde in einem Überschuss Triethylphosphit vorgelegt und 18 h lang unter Stickstoff gerührt. Wegen der Unterschiede im Löslichkeitsverhalten konnte dmpP jedoch durch Zugabe von Pentan direkt aus der abgekühlten Reaktionslösung ausgefällt werden, sodass die Destillation des Triethylphosphits entfallen konnte. Das Produkt wurde in hellgelben Flocken erhalten, 336 mg, 0,7 mmol, 70 %. Identität und Reinheit des Produkts wurden durch Vergleich des  $^1\text{H-NMR}$ s mit den Literaturdaten bestimmt.<sup>167</sup> Zusätzlich wurde ein  $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum aufgenommen, um das Vorhandensein von phosphorhaltigen Verunreinigungen auszuschließen.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, MeOD,  $\delta$ ): 8,40 (d,  $J=8,34$  Hz, 2H); 7,92 (s, 2H); 7,83 (dd,  $J=8,34$  Hz; 1,5 Hz, 2H); 4,14 (m, 8H); 3,92 (d,  $J=22,33$  Hz); 1,26 (t,  $J=7,16$  Hz, 12H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz, MeOD,  $\delta$ ): 25,93 (s, 2P).

### Alternative Syntheserouten für dmpP<sup>74,171</sup>

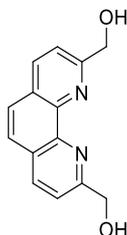
#### 1,10-phenanthrolin-2,9-dicarbaldehyd



In einem Zweihalskolben wurden Selendioxid (6 g, 54,1 mmol) und 1,4-Dioxan (50 ml) vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Neocuproin (3 g, 14,4 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (100 ml) gelöst und zur heißen Selendioxidsuspension zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde lang unter Rückfluss gerührt und das entstandene Selen anschließend im heißen Zustand über eine Fritte mit Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel gereinigt. Das Produkt wurde als gelborangener Feststoff erhalten. (3,05 g, 12,8 mmol, 89 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ,  $\delta$ ): 10,36 (s, 2H); 8,81 (d,  $J=8,40$  Hz, 2H); 8,32 (d,  $J=8,26$  Hz, 2H); 8,30 (s, 2H).

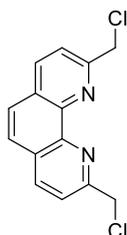
### (1,10-phenanthrolin-2,9-diyl)dimethanol



1,10-Phenanthrolin-2,9-dicarbaldehyd (0,472 g, 2 mmol, 1 äq.) und Natriumborhydrid (0,152 g, 4 mmol, 2 äq.) wurden in einem Rundkolben in 40 ml Ethanol vorgelegt und für 30 Minuten refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 40 ml einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung zugegeben. Anschließend wurde mit Ethylacetat (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als beigefarbener Feststoff erhalten, 0,280 g, 1,17 mmol, 58 %.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ,  $\delta$ ): 8,47 (d,  $J=8,04$  Hz, 2H); 7,91 (s, 2H); 7,87 (d,  $J=8,21$  Hz, 2H); 5,64 (s, 2H); 4,87 (d,  $J=7,07$  Hz).

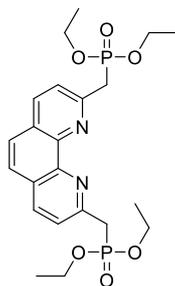
### 2,9-bis(chloromethyl)-1,10-phenanthrolin



Thionylchlorid (2,4 ml) wurde in einem Rundkolben vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Hierzu wurde (1,10-phenanthrolin-2,9-diyl)dimethanol (0,240 g, 1 mmol) langsam zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur zwei Stunden lang gerührt. Das Produkt wurde durch Zugabe von *n*-Hexan oder *n*-Pentan (8 ml) gefällt und abfiltriert. Der hierbei erhaltene Feststoff wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten, (0,231 g, 0,835 mmol, 84 %).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,37 (d,  $J=8,36$  Hz, 2H); 7,99 (d,  $J=8,36$  Hz, 2H); 7,87 (s, 2H); 5,17 (s, 4H).

## Tetraethyl ((1,10-phenanthrolin-2,9-diyl)bis(methylen))bis(phosphonat) (dmpP)

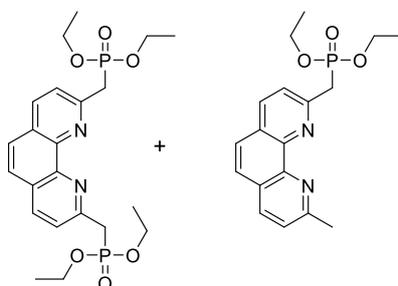


2,9-Bis(chloromethyl)-1,10-phenanthrolin (222 mg, 0,8 mmol, 1 äq.) wurde in einem Überschuss Triethylphosphit vorgelegt und 48 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach dem Abkühlen wurde zur Fällung des Produkts Pentan zugegeben, wodurch sich dieses als rotes Öl abschied. Durch Behandlung mit Diethylether im Ultraschallbad konnte dmpP als roter, wachsartiger Feststoff gewonnen werden, 96 mg, 0,2 mmol, 25 %. Identität und Reinheit des Produkts wurden durch Vergleich des  $^1\text{H-NMR}$ s mit den Literaturdaten bestimmt.<sup>167</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, MeOD,  $\delta$ ): 8,40 (d,  $J=8,34$  Hz, 2H); 7,92 (s, 2H); 7,83 (dd,  $J=8,34$  Hz; 1,5 Hz, 2H); 4,14 (m, 8H); 3,92 (d,  $J=22,33$  Hz); 1,26 (t,  $J=7,16$  Hz, 12H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz, MeOD,  $\delta$ ): 25,93 (s, 2P).

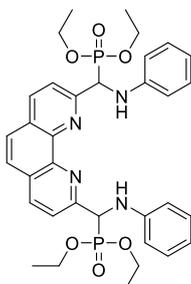
### Versuch einer One Pot-Synthese von dmpP



Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift für Pyridinderivate durchgeführt.<sup>131</sup> 3,0 ml einer 1,6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan wurden in trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und Diisopropylamin (0,56 ml, 4 mmol, 4 äq.) wurde zugetropft. Diese Mischung wurde dreißig Minuten lang bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend wurde 2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthrolin (210 mg, 1 mmol, 1 äq.) in trockenem THF gelöst und zugegeben. Diese Mischung wurde weitere 30 Minuten lang gerührt und Diethylchlorphosphat (0,32 ml, 2,2 mmol 2,2 äq.) wurde zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 18 Stunden lang gerührt, wobei sie sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Hierzu wurde eine gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und zehn Minuten lang gerührt.

Anschließend wurde mit Dichlormethan (3x 10 ml) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das rote, ölige Rohprodukt wurde mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie analysiert. Hierbei zeigte sich, dass eine Mischung aus dem Ausgangsmaterial sowie dem einfach und doppelt phosphorylierten Produkt erhalten worden war. Durch Säulenchromatographie an Kieselgelt mit Dichlormethan/Methanol (95:5, V:V) konnte das nicht abreagierte Edukt von den phosphorylierten Produkten getrennt werden. Hierbei wurde das Zielprodukt in einer Ausbeute von 30 % als dunkelrotes, viskoses Öl erhalten.

### Synthese von Tetraethyl ((1,10-phenanthrolin-2,9-diy)bis((phenylamino)methylen))bis(phosphonat)



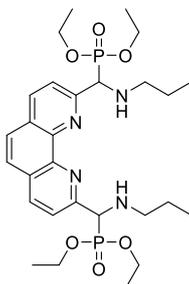
1,10-Phenanthrolin-2,9-dicarbaldehyd (236 mg, 1 mmol, 1 äq.), Anilin (186 mg, 2 mmol, 2 äq.) und Diethylphosphit (276 mg, 2 mmol, 2 äq.) wurden in einem Glas mit Kappe gemischt und drei Stunden lang im Ultraschallbad behandelt. Hierbei bildete sich ein homogenes, rotes Öl. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Dichlormethan/Methanol (97:3 V:V) aufgereinigt, war jedoch in isolierter Form nicht stabil und wurde daher nur als Mischung mit Diethylphosphit und Anilin erhalten.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,13 (d,  $J=8,39$  Hz, 2H); 7,76-7,83 (m, 2 H); 7,68 (s, 2H); 6,6-7,1 (m, 10H); 6,04 (bs, 2H); 5,36 (dd,  $J=21,8$  Hz; 10,0 Hz, 2H); 3,90-4,21 (m, 8H); 1,11 (t,  $J=7,20$  Hz, 6H); 1,05 (t,  $J=7,20$  Hz, 6H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21,02 (s, 1P); 21,00 (s, 1P).

ESI-MS: Berechnet:  $m/z = 663,2496$  Gefunden:  $m/z = 663,2493$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Synthese von tetraethyl ((1,10-phenanthroline-2,9-diyl)bis((propylamino)methylene))bis(phosphonat)**



Die Synthese wurde analog zum Anilin-Derivat oben durchgeführt. Allerdings wurde hierbei nur bei einem Testversuch Produkt vermischt mit Resten des Diethylphosphits und des Amins erhalten. Weitere Syntheseversuche blieben erfolglos.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,11 (d,  $J=8,39$  Hz, 2H); 7,71-7,80 (m, 2 H); 7,66 (s, 2H); 6,6-7,1 (m, 10H); 4,51 (d,  $J=21,50$  Hz, 2H); 3,87-4,23 (m, 19H, Überlappung mit Diethylphosphit); 2,44-2,55 (m, 4 H); 1,34-1,52 (m, 4H); 1,21-1,84 (m, 6H); 1,04-1,22 (m, 6H); 0,74-0,84 (m, 7H).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22,19 (bs, 1P); 22,13 (s, 1P).

## 6.3: Immobilisierung und Kompleksynthese

### 6.3.1: Kompleksynthese

#### Synthese von $\text{Cu}(\text{TPMA-MeP})\text{Cl}_2$

TPMA-MeP (85 mg, 0,19 mmol, 1 äq.) und Kupfer(II)chlorid (33 mg, 0,19 mmol, 1 äq.) wurden in trockenem Dichlormethan gelöst und in einem Schlenkkolben 2h gerührt. Hierbei färbte sich die Lösung tiefgrün. Der Komplex wurde durch Zugabe von Pentan gefällt. Er wurde zunächst als grünes Öl erhalten, welches nach Behandlung mit Pentan im Ultraschallbad, erneutem Lösen in Dichlormethan und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erstarrte. Das Produkt wurde als dunkelgrünes Pulver erhalten, 98 mg, 0,17 mmol, 88 %.

Die Elementaranalyse zeigte, dass jeweils ein Molekül Wasser und Dichlormethan mit dem Komplex kristallisiert waren, korrigierte Ausbeute: 0,14 mmol, 74 %.

ESI-MS: Berechnet: 538,0956 Gefunden: 538,0956. EA ( $(\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{Cl}_4\text{CuN}_4\text{O}_4\text{P})$ ) berechnet: 42,52 % C; 4,91 % H; 8,27 % N gefunden: 42,88 % C; 4,78 % H; 8,42 % N.

#### Synthese von $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$

DmpP (96 mg, 0,2 mmol, 2 äq.) und Tetrakisacetonitrilkupfer(I)tetrafluoroborat (31 mg, 0,1 mmol, 1 äq.) wurden unter Stickstoff in trockenem und entgastem Dichlormethan gelöst. Hierbei nahm die Lösung zügig eine tiefrote Farbe an. Die Mischung wurde 2 h lang unter Stickstoffatmosphäre gerührt und anschließend durch Zugabe von Pentan gefällt. Hierbei fiel der Komplex zunächst als rotes Öl aus, welches im Kühlschrank erstarrte. Tiefrotes Pulver, 89 mg, 0,08 mmol, 80 %. Geeignete Kristalle für die Einkristallröntgenstrukturanalyse wurden durch die langsame Diffusion von Pentan in eine Dichlormethanlösung des Komplexes hergestellt.

Aufgrund der hohen Stabilität des Komplexes konnte diese Synthese auch ohne Ausschluss von Luft wiederholt werden.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ ): 8,33 (d,  $J=8,35$  Hz, 4H); 7,84 (s, 4H); 7,75 (dd,  $J=8,35$  Hz; 1,33 Hz, 4H); 4,05 (m, 16 H); 3,84 (d,  $J=20,79$  Hz, 4H); 0,75 (t;  $J=7,12$  Hz, 24H),  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (121,5 MHz;  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ ): 27,8 (s, 4P),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\delta$ ): 155,6; 144,5; 135,5; 128,1; 121,8; 127,3; 63,3; 40,4; 16,9.

ESI-MS: Berechnet:  $m/z=1023,2449$ , gefunden:  $m/z=1023,2450$  ( $\text{M}^+$ ).

EA ( $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}_4\text{CuBF}_4$ ) berechnet: 47,56 % C; 5,44 % H; 5,04 % N, gefunden: 47,01 % C; 5,13 % H; 5,23 % N.

### 6.3.2: Immobilisierung der Kupferkomplexe auf $\gamma$ -Alumina

In einem typischen Ansatz wurden 0,2 mmol des phosphonylierten Liganden oder Komplexes in Acetonitril gelöst. Hierzu wurde ein Gramm des Trägermaterials gegeben. Die Mischung wurde unter langsamem Rühren (100 U/min) auf 80°C geheizt und 18 lang bei dieser Temperatur gehalten. Das erhaltene Pulver wurde abfiltriert, mehrmals mit Acetonitril sowie Ethanol gewaschen und getrocknet. Der Phosphor- und Kupfergehalt des erhaltenen Materials wurde durch ICP-OES-Analyse bestimmt. Außerdem wurden UV/Vis und  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -MAS-NMR-Spektren der erhaltenen Materialien aufgenommen.

APphen wurde als freier Ligand immobilisiert und im Anschluss mit  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$  oder  $\text{CuSO}_4$  umgesetzt, um den immobilisierten Kupferkomplex zu erhalten. Bei Synthese der Cu(I)-Form wurden Immobilisierung und Isolierung des Katalysators unter einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt und das erhaltene Material in der Glovebox gelagert.  $\text{Cu}(\text{TPMA-MeP})(\text{Cl})\text{Cl}$  und  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  wurden beide als Komplex immobilisiert, TPMA-MeP zusätzlich als Ligand, um NMR-Messungen ohne Anwesenheit von Cu(II) durchführen zu können.

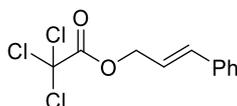
## 6.4: Substratsynthese

### 6.4.1: Synthese der halogenierten allylischen Ester

Die als Testsubstrate verwendeten halogenierten Ester wurden durch Acylierung der Allylalkohole mit den jeweiligen Säurechloriden hergestellt. Hierzu wurde der Alkohol in Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C mit 2 äq. Triethylamin und 1,25 äq. des Säurechlorids versetzt. Diese Mischung wurde zwei Stunden lang bei 0°C gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag des Ammoniumsalzes bildete.

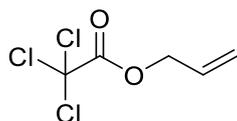
Nach Ende der Reaktionszeit wurde 0,1 molare wässrige Salzsäurelösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die Rohprodukte wurden als gelbe Öle erhalten und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Pentan/Ethylacetat 9:1, V:V) aufgereinigt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden die Ester als farblose bis leicht gelbliche Öle erhalten. Identität und Reinheit der Produkte wurde durch Vergleich mit den literaturbekannten <sup>1</sup>H-NMR-Daten bestimmt.<sup>12</sup>

#### Cinnamyl 2,2,2-trichloroacetat (E1)



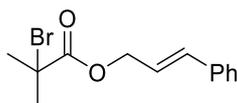
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,27-7,84 (m, 5H); 6,75-6,84 (m, 1H); 6,26-6,40 (m, 1H); 5,00 (dd, *J*=6,5 Hz; 1,01 Hz, 2H).

#### Allyl 2,2,2-trichloroacetat (E2)



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 5,89-6,06 (m, 1H); 5,34-5,51 (m, 2H); 4,81-4,88 (m, 2H).

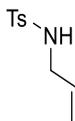
#### Cinnamyl 2-bromo-2-methylpropanoat (E3)



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,24-7,43 (m, 5H); 6,68-6,76 (m, 1H); 6,24-6,36 (m, 1H); 4,84 (dd, *J*=6,5 Hz; 1,01 Hz, 2H); 1,97 (s, 6H).

## 6.4.2: Synthese der tosylgeschützten, halogenierten Allylamine

### *N*-Allyl-tosylamin



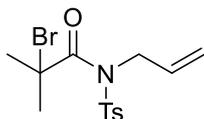
Allylamin und Tosylamin wurden unter zur Veresterung analogen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Dichlormethan, Triethylamin, 0°C) umgesetzt, allerdings wurde die Reaktionsmischung über Nacht gerührt, wobei sie sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden farblose Kristalle des geschützten Allylamins erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,75 (d, *J*=8,3 Hz, 2H); 7,31 (d, *J*=8,3 Hz, 2H); 5,65-5,80 (m, 1H); 5,07-5,21 (m, 2H); 4,45 (bs, 1H); 3,59 (d, *J*=5,7 Hz).

### Synthese der Amide

*N*-allyl-tosylamin (600 mg, 2,8 mmol, 1 äq) wurde in einem Schlenkcolben unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und in trockenem THF gelöst. Hierzu wurde bei -78°C eine 1,6-molare Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (1,75 ml, 2,8 mmol, 1 äq) gegeben und die Mischung 30 min lang gerührt. Anschließend wurde das jeweilige Säurechlorid (1,1 äq) zugetropft und das Kältebad nach beendeter Zugabe entfernt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Beendigung der Reaktionszeit wurde wässrige Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben. Nach weiteren 10 min Rühren wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit Diethylether extrahiert und anschließend mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, um unreaktierte Reste der Carbonsäure zu entfernen. Das Rohprodukt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurden die Rohprodukte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel Pentan/Ethylacetat 9:1, V:V) aufgereinigt. Identität und Reinheit der Produkte wurde durch Vergleich mit den literaturbekannten <sup>1</sup>H-NMR-Daten bestimmt.<sup>13,31,36</sup>

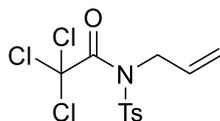
### *N*-allyl-2-bromo-2-methyl-*N*-tosylpropanamid (A1)



Farblose Blättchen

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,87 (d, *J*=8,3 Hz, 2H); 7,29 (d, *J*=8,3 Hz, 2H); 5,90-6,10 (m, 1H); 5,30-5,46 (m, 2H); 4,92-4,99 (m, 2H).

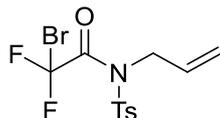
***N*-allyl-2,2,2-trichloro-*N*-tosylacetamid (A2)**



Viskoses, gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,89 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 7,30 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 5,85-6,00 (m, 1H); 5,30-5,46 (m, 2H); 4,84-4,93 (m, 2H).

***N*-allyl-2-bromo-2,2-difluoro-*N*-tosylacetamide (A3)**



Viskoses, gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,89 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 7,31 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 5,79-5,95 (m, 1H); 5,28-5,42 (m, 2H); 4,61-4,69 (m, 2H).

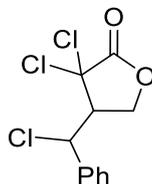
## 6.4: Katalyse

### 6.4.1: ATRC-Reaktionen

#### Allgemeine Durchführung der ATRC-Reaktionen

In einem Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre wurden der Katalysator (5 mol% Cu), Ascorbinsäure (10 mol%), NaHCO<sub>3</sub> (20 mol%) und das Substrat in einer entgasten Mischung aus drei Teilen Ethylacetat und einem Teil Ethanol vorgelegt. Für die Cyclisierungen der Ester wurde der interne Standard Mesitylen direkt in die Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C geheizt und nach der für Substrat und Katalysator passenden Reaktionszeit (siehe unten) wurde eine Probe von 0,1 ml der Reaktionslösung entnommen und per NMR untersucht. Bei der Cyclisierung der Amide war eine direkte Quantifizierung aus der Reaktionsmischung nicht möglich, da es zu Überlappungen zwischen Produktpeaks und Lösungsmittelpeaks kam. Hier wurde die Reaktionsmischung filtriert, das Lösungsmittel entfernt, Mesitylen zugegeben und der Rückstand in CDCl<sub>3</sub> gelöst. Anhand des Verhältnisses der Integrale von Produkt, Edukt und Mesitylen wurden Umsatz und Ausbeute durch Vergleich mit den bekannten Literaturdaten bestimmt.<sup>12,13,31,36</sup>

#### 3,3-dichloro-4-(chloro(phenyl)methyl)dihydrofuran-2(3H)-on

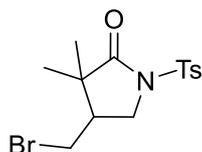


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,37-7,54 (m, 5H); 5,26 (d,  $J=9,8$  Hz, 1H); 4,77 (dd,  $J=9,5$  Hz; 7,2Hz, 1H); 4,3 (t,  $J=9,8$  Hz, 1H); 3,57-3,69 (m, 1H).

**Tabelle 6.1:** Katalyse mit Substrat E1

Katalysator	Reaktionszeit	Umsatz/%	Ausbeute/%
K1	1h	97	65
K1/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1h	97	95
K2	3h	100	90
K2/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	18h	100	84

### 4-(bromomethyl)-3,3-dimethyl-1-tosylpyrrolidin-2-on



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,91 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 7,33 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 4,14 (dd,  $J=10,3$  Hz; 7,4 Hz, 1H); 3,39-3,50 (m, 2H); 3,20 (t,  $J=10,5$ , 2H); 2,43 (s, 3H); 2,39-2,51 (m, 1H); 1,16 (s, 3H); 0,89 (s, 3H).

**Tabelle 6.2:** Katalyse mit Substrat A1

Katalysator	Reaktionszeit	Umsatz/%	Ausbeute/%
Cu(APphen)	15 min	96	53
Cu(APphen)/ $\text{Al}_2\text{O}_3$	15 min	92	91
Cu(TPMA-MeP)Cl	30 min	89	80
Cu(TPMA-MeP)Cl / $\text{Al}_2\text{O}_3$	30 min	100	68

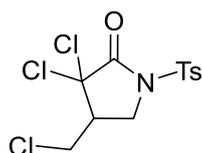
#### Synthese zur Isolierung

200 mg einer Mischung aus Cu(APphen) und Cu(APphen-F) auf Alumina mit 5 mg Ascorbinsäure und 5 mg Natriumhydrogencarbonat wurden in einem Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. Hierzu wurde A1 (90 mg, 0,25 mmol, 1 äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch 20 min lang bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, filtriert und mit Wasser gewaschen.

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt als beiger Feststoff erhalten, 72 mg, 0,2 mmol, 80 %.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,91 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 7,33 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 4,14 (dd,  $J=10,3$  Hz; 7,4 Hz, 1H); 3,39-3,50 (m, 2H); 3,20 (t,  $J=10,5$ , 2H); 2,43 (s, 3H); 2,39-2,51 (m, 1H); 1,16 (s, 3H); 0,89 (s, 3H).

### 3,3-dichloro-4-(chloromethyl)-1-tosylpyrrolidin-2-on



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,93 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 7,38 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 4,25 (dd,  $J=10,1$  Hz; 6,8 Hz, 1H); 3,94 (dd,  $J=11,1$  Hz; 4,3 Hz, 1H); 3,66 (dd,  $J=11,1$  Hz; 10,1 Hz, 1H); 3,56 (dd,  $J=10,1$  Hz; 8,7 Hz, 1H); 2,93-3,05 (m, 1H); 2,46 (s, 3H).

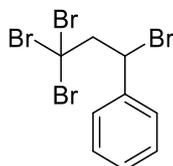
**Tabelle 6.3:** Katalyse mit Substrat A2

Katalysator	Reaktionszeit	Umsatz/%	Ausbeute/%
Cu(APphen)	15 min	85	63
Cu(APphen)/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15 min	91	49
Cu(TPMA-MeP)Cl	30 min	93	66
Cu(TPMA-MeP)Cl /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	30 min	94	55

## 6.4.2: Thermische ATRA-Reaktionen

**Allgemeine Durchführung der ATRA-Reaktionen**

In einem Schlenkrohr unter Stickstoffatmosphäre wurden der Katalysator (1 mol% Cu), Ascorbinsäure (10 mol%), NaHCO<sub>3</sub> (20 mol%), Styrol (1 äq.) sowie das Additionsreagenz (1 äq.) in einer entgasten Mischung aus drei Teilen Ethylacetat und einem Teil Ethanol vorgelegt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C geheizt und nach 18 h abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Zum Rückstand wurde Mesitylen als interner Standard gegeben und der Rückstand in CDCl<sub>3</sub> gelöst. Anhand des Verhältnisses der Integrale von Produkt, Edukt und Mesitylen wurden Umsatz und Ausbeute durch Vergleich mit den bekannten Literaturdaten bestimmt.<sup>14,18,19</sup>

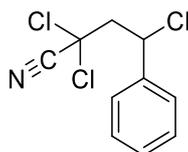
**(1,3,3,3-tetrabromopropyl)benzol**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,54- 7,46 (m, 2H); 7,42-7,28 (m, 3H); 5,34 (dd, *J*=7,5 Hz; 4,3 Hz, 1H); 4,19- 4,01 (m, 2H).

**Tabelle 6.4:** Addition von Tetrabromkohlenstoff

Katalysator	Umsatz/%	Ausbeute/%
Cu(APphen)	100	61
Cu(APphen)Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100	66
Cu(TPMA-MeP)Cl	100	95
Cu(TPMA-MeP)Cl /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100	69

### (2,2,4-trichloro-4-phenylbutan)nitril



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,37-7,48 (m, 5H); 5,21 (t,  $J=6,7$  Hz, 1H); 3,15-3,43 (m, 2H).

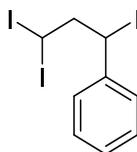
**Tabelle 6.5:** Addition von Trichloracetonitril

Katalysator	Umsatz/%	Ausbeute/%
Cu(APphen)	100	51
Cu(APphen)/ $\text{Al}_2\text{O}_3$	95	72
Cu(TPMA-MeP)Cl	76	75
Cu(TPMA-MeP)Cl / $\text{Al}_2\text{O}_3$	93	51

#### Synthese zur Isolierung

Styrol (44 mg, 0,4 mmol) und Trichloracetonitril (0,05 ml) wurden mit einer Mischung aus Cu(APphen)/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  (40 mg) und jeweils 8 mg Ascorbinsäure und Natriumhydrogencarbonat in einem Schlenkrohr vorgelegt. Die Mischung wurde unter  $\text{N}_2$  auf  $80^\circ\text{C}$  geheizt und 18 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, die Reaktionsmischung mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Filtration über Silica gereinigt und das Produkt als gelbliches Öl erhalten, 74,6 mg, 0,3 mmol, 75 %, NMR-Daten siehe oben.

### (1,3,3-triiodopropyl)benzol



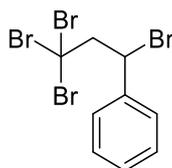
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,44- 7,38 (m, 2H); 7,37-7,28 (m, 3H); 5,13 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H); 4,82 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H); 3,29 (dt,  $J=15,2$  Hz; 7,6 Hz, 1H); 3,06 (dt,  $J=15,1$  Hz; 7,2 Hz, 1H).

**Tabelle 6.6:** Addition von Iodoform

Katalysator	Umsatz/%	Ausbeute/%
Cu(APphen)	65	3
Cu(APphen)/ $\text{Al}_2\text{O}_3$	87	43
Cu(TPMA-MeP)Cl	95	1
Cu(TPMA-MeP)Cl / $\text{Al}_2\text{O}_3$	63	33

**Allgemeine Durchführung der photochemischen ATRA-Reaktionen***Methode 1 (An der Universität Regensburg)*

In einem 10 ml-Schlenkrohr mit Schraubverschluss wurden der Katalysator (1 mol%) und das ATRA-Reagenz (0,2 mmol, 1 äq., 0,4 mmol, 2 äq. für Tosylchlorid) vorgelegt. Die Edukte wurden in 0,5 ml (CBr<sub>4</sub>-ATRA und Perfluoriodoalkylierung) bzw. 1,0 ml (Bromonitromethylierung und Chlorosulfonylierung) trockenem Acetonitril gelöst und Styrol (0,145 ml, 0,2 mmol, 1 äq.) wurde mit einer Mikroliterspritze zugegeben. Die Lösung wurde durch drei Freeze-Pump-Thaw-Zyklen entgast und die Lichtquelle wurde unter Stickstoffatmosphäre angebracht. Hierfür wurde der Schraubdeckel durch einen Aufsatz mit Teflondichtung und Glasstab ersetzt. Der Glasstab wurde so angebracht, dass er in die Reaktionslösung eintauchte. Hierauf wurde die LED befestigt, sodass das Licht (455 nm) in die Reaktionslösung geleitet wurde. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden lang unter einer Stickstoffatmosphäre bestrahlt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt, im Falle der Verwendung eines immobilisierten Katalysators filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Hierzu wurde als interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan gegeben und die Ausbeute durch Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Signale mit den bekannten Literaturspektren bestimmt.<sup>19,20</sup>

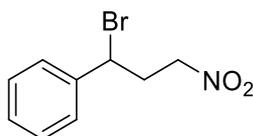
**(1,3,3,3-tetrabromopropyl)benzol**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,54- 7,46 (m, 2H); 7,42-7,28 (m, 3H); 5,34 (dd, *J*=7,5; 4,3 Hz, 1H), 4,19- 4,01 (m, 2H).

Ausbeute mit Cu(dmpP)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>: 71 %.

Ausbeute mit Cu(dmpP)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>: 5 %.

### (1-bromo-3-nitropropyl)benzol

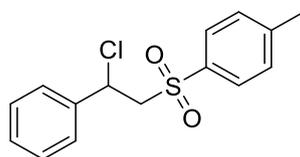


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,48-7,30 (m, 5H); 5,05 (dd,  $J=9,1$  Hz; 5,9 Hz, 1H); 4,72-4,38 (m, 2H); 3,10-2,64 (m, 2H).

Ausbeute mit  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$ : kein Produkt nachgewiesen

Ausbeute mit  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4/\text{SiO}_2$ : 5 %.

### 1-((2-chloro-2-phenylethyl)sulfonyl)-4-methylbenzol

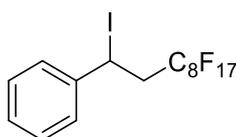


$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,58 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 7,52 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H); 7,39 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H); 7,22 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H); 5,32 (dd,  $J=7,7$  Hz; 6,4 Hz, 1H); 3,91 (dd,  $J=14,7$  Hz; 6,4 Hz, 1H); 3,83 (dd,  $J=14,7$  Hz; 7,7 Hz, 1H); 2,38 (s, 3H).

Ausbeute mit  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$ : 8 %

Ausbeute mit  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4/\text{SiO}_2$ : 26 %.

### (3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluoro-1-iododecyl)benzol



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,46- 7,41 (m, 2H); 7,35- 7,27 (m, 3H); 5,45 (dd,  $J=9,7$  Hz; 5,2 Hz, 1H), 3,39-.08 (m, 2H).

Ausbeute mit  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$ : 16 %

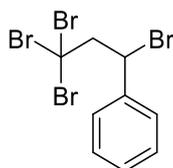
Ausbeute mit  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4/\text{SiO}_2$ : 13 %.

#### *Methode 2 (An der Universität Stuttgart)*

Der Katalysator  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$  oder  $\text{TiO}_2$  (1 mol% Cu) sowie das feste ATRA-Reagenz (0,1 mmol, 1 äq.) wurde in einem 10 ml-Schlenkrohr mit Schraubdeckel vorgelegt und das Gefäß wurde jeweils dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet. Hierzu wurden trockenes, sauerstofffreies Acetonitril (1 ml) sowie das Styrol (5,2 mg, 0,1 mmol, 1 äq.) gegeben. Die Lichtquelle wurde wie in Methode 1 beschrieben angebracht und die Mischung 18 Stunden lang

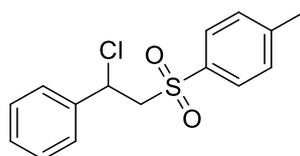
bestrahlt. Anschließend wurde mit Ethylacetat verdünnt, der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Zugabe des internen Standards Mesitylen wurde die Ausbeute durch Vergleich mit den literaturbekannten NMR-Daten der Produkte bestimmt.<sup>19</sup>

### (1,3,3,3-tetrabromopropyl)benzol



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,54- 7,46 (m, 2H); 7,42-7,28 (m, 3H); 5,34 (dd,  $J=7,5$  Hz; 4,3 Hz, 1H), 4,19- 4,01 (m, 2H).

Kein Produkt detektiert.



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,58 (d,  $J=8,3$  Hz, 2H); 7,52 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H); 7,39 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H); 7,22 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H); 5,32 (dd,  $J=7,7$  Hz; 6,4 Hz, 1H); 3,91 (dd,  $J=14,7$  Hz; 6,4 Hz, 1H); 3,83 (dd,  $J=14,7$  Hz; 7,7 Hz, 1H); 2,38 (s, 3H).

Ausbeute mit Cu(TPMA-MeP)Cl<sub>2</sub>@Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: Kein Produkt detektiert.

## Literatur

- (1) Geissdoerfer, M.; Savaget, P.; Bocken, N. M.; Hultink, E. J. The Circular Economy – A new sustainability paradigm? *J. Cleaner Prod.* **2017**, *143*, 757–768.
- (2) Balaram, V. Rare earth elements: A review of applications, occurrence, exploration, analysis, recycling, and environmental impact. *Geosci. Front.* **2019**, *10*, 1285–1303.
- (3) Zupanc, A.; Install, J.; Jereb, M.; Repo, T. Sustainable and Selective Modern Methods of Noble Metal Recycling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214453.
- (4) Trost, B. M. The atom economy--a search for synthetic efficiency. *Science (New York, N.Y.)* **1991**, *254*, 1471–1477.
- (5) Copéret, C.; Comas-Vives, A.; Conley, M. P.; Estes, D. P.; Fedorov, A.; Mougél, V.; Nagaie, H.; Núñez-Zarur, F.; Zhizhko, P. A. Surface Organometallic and Coordination Chemistry toward Single-Site Heterogeneous Catalysts: Strategies, Methods, Structures, and Activities. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 323–421.
- (6) Hübner, S.; Vries, J. G. de; Farina, V. Why Does Industry Not Use Immobilized Transition Metal Complexes as Catalysts? *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3–25.
- (7) Copéret, C.; Chabanas, M.; Petroff Saint-Arroman, R.; Basset, J.-M. Homogeneous and heterogeneous catalysis: bridging the gap through surface organometallic chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 156–181.
- (8) Zaera, F. Molecular approaches to heterogeneous catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *448*, 214179.
- (9) Pintauer, T. Catalyst Regeneration in Transition-Metal-Mediated Atom-Transfer Radical Addition (ATRA) and Cyclization (ATRC) Reactions. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 2449–2460.
- (10) Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R.; Pérez, P. J. Atom Transfer Radical Reactions as a Tool for Olefin Functionalization - On the Way to Practical Applications. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 3155–3164.
- (11) Clark, A. J. Copper Catalyzed Atom Transfer Radical Cyclization Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2231–2243.
- (12) Nagashima, H.; Wakamatsu, H.; Itoh, K.; Tomo, Y.; Tsuji, J. New regio- and stereoselective preparation of trichlorinated  $\gamma$ -butyrolactones by copper catalyzed cyclization of allyl trichloroacetates. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2395–2398.
- (13) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Ishii, M.; Seki, K.; Washiyama, M.; Itoh, K. Transition metal-catalyzed radical cyclizations: a low-temperature process for the cyclization of N-protected N-allyltrichloroacetamides to trichlorinated  $\gamma$ -lactams and application to the stereoselective preparation of  $\beta$ , $\gamma$ -disubstituted  $\gamma$ -lactams. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 464–470.
- (14) Murai, S.; Tsutsumi, S. Copper Salts Catalyzed Addition of Trichloro- and Dichloroacetonitriles to Olefins. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3000–3003.

- (15) Lixia Liu; Chengming Wang. Copper-catalyzed Redox-neutral Regioselective Chlorosulfonylation of Vinylarenes. *React. Chem. Eng.* **2021**, *6*, 1376-1380.
- (16) Villemin, D.; Sauvaget, F.; Hájek, M. Addition of diethyl trichloromethylphosphonate to olefins catalysed by copper complexes. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3537–3538.
- (17) Ghelfi, F.; Stevens, C. V.; Laureyn, I.; van Meenen, E.; Rogge, T. M.; Buyck, L. de; Nikitin, K. V.; Grandi, R.; Libertini, E.; Pagnoni, U. M.; *et al.* Synthesis of 5-methoxylated 3-pyrrolin-2-ones via the rearrangement of chlorinated pyrrolidin-2-ones. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1147–1157.
- (18) Engl, S.; Reiser, O. Copper Makes the Difference: Visible Light-Mediated Atom Transfer Radical Addition Reactions of Iodoform with Olefins. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 9899–9906.
- (19) Engl, S.; Reiser, O. Making Copper Photocatalysis Even More Robust and Economic: Photoredox Catalysis with [Cu II (dmp) 2 Cl]Cl. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1523–1533.
- (20) Reichle, A.; Koch, M.; Sterzel, H.; Großkopf, L.-J.; Floss, J.; Rehbein, J.; Reiser, O. Kupfer(I) Photokatalysierte Bromnitroalkylierung von Olefinen: Hinweise für effizienten Inner-Sphären Mechanismus. *Angew. Chem.* **2023**, *135*, e202219086.
- (21) Reiser, O. Shining Light on Copper: Unique Opportunities for Visible-Light-Catalyzed Atom Transfer Radical Addition Reactions and Related Processes. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1990–1996.
- (22) Nagashima, H.; Isono, Y.; Iwamatsu, S. Copper-catalyzed cyclization of N-allylhalodifluoroacetamides: an efficient synthesis of alpha,alpha-difluorinated gamma-lactams. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 315–319.
- (23) KHARASCH, M. S.; Jensen, E. V.; URRY, W. H. ADDITION OF CARBON TETRABROMIDE AND BROMOFORM TO OLEFINS. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 154–155.
- (24) Orochov, A.; Asscher, M.; Vofsi, D. Redox-transfer. Part VI. Determination of Hammett's  $\rho$ -constant for the oxidation of cuprous chloride by aromatic sulphonyl chlorides. *J. Chem. Soc. B* **1969**, 255–259.
- (25) KHARASCH, M. S.; JENSEN, E. V.; URRY, W. H. ADDITION OF CARBON TETRACHLORIDE AND CHLOROFORM TO OLEFINS. *Science* **1945**, *102*, 128.
- (26) KHARASCH, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. Reactions of Atoms and Free Radicals in Solution. XII. The Addition of Bromo Esters to Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055–1059.
- (27) Asscher, M.; Vofsi, D. 350. Chlorine activation by redox transfer. Part II. The addition of carbon tetrachloride to olefins. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1887-1896.
- (28) Minisci, F. Free-radical additions to olefins in the presence of redox systems. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165–171.
- (29) Nagashima, H.; Ara, K.; Wakamatsu, H.; Itoh, K. Stereoselective preparation of bicyclic lactams by copper- or ruthenium-catalysed cyclization of N-allyltrichloroacetamides: a novel entry to pyrrolidine alkaloid skeletons. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 518-519.

- (30) Pirrung, F. O.; Hiemstra, H.; Nico Speckamp, W.; Kaptein, B.; Schoemaker, H. E. Synthesis of medium-sized lactones by the copper(I)chloride/2,2'-bipyridine-catalyzed cyclization of di- and trichloroacetates. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12415–12442.
- (31) Clark, A. J.; Cornia, A.; Felluga, F.; Gennaro, A.; Ghelfi, F.; Isse, A. A.; Menziani, M. C.; Muniz-Miranda, F.; Roncaglia, F.; Spinelli, D. Arylsulfonyl Groups: The Best Cyclization Auxiliaries for the Preparation of ATRC  $\gamma$ -Lactams can be Acidolytically Removed. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6734–6745.
- (32) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. Atom transfer radical addition in the presence of catalytic amounts of copper(I/II) complexes with tris(2-pyridylmethyl)amine. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5844–5846.
- (33) Ribelli, T. G.; Lorandi, F.; Fantin, M.; Matyjaszewski, K. Atom Transfer Radical Polymerization: Billion Times More Active Catalysts and New Initiation Systems. *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, *40*, 1800616.
- (34) Tang, H.; Arulsamy, N.; Radosz, M.; Shen, Y.; Tsarevsky, N. V.; Braunecker, W. A.; Tang, W.; Matyjaszewski, K. Highly active copper-based catalyst for atom transfer radical polymerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16277–16285.
- (35) Campo, F. de; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M.; Verlhac, J.-B. Copper(I) Complexes Mediated Cyclization Reaction of Unsaturated Ester under Fluoro Biphasic Procedure. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4969–4971.
- (36) Clark, A. J.; Filik, R. P.; Haddleton, D. M.; Radigue, A.; Sanders, C. J.; Thomas, G. H.; Smith, M. E. Solid-Supported Catalysts for Atom-Transfer Radical Cyclization of 2-Haloacetamides. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8954–8957.
- (37) Clark, A. J.; Geden, J. V.; Thom, S. Solid-supported copper catalysts for atom-transfer radical cyclizations: assessment of support type and ligand structure on catalyst performance in the synthesis of nitrogen heterocycles. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1471–1479.
- (38) Motoyama, Y.; Kamo, K.; Yuasa, A.; Nagashima, H. Catalytic atom-transfer radical cyclization by copper/bipyridine species encapsulated in polysiloxane gel. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2256–2258.
- (39) Kickelbick, G.; Paik, H.; Matyjaszewski, K. Immobilization of the Copper Catalyst in Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2941–2947.
- (40) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. Copper Catalyzed Atom Transfer Radical Addition (ATRA) and Cyclization (ATRC) Reactions in the Presence of Reducing Agents. *Catalysis Reviews* **2010**, *52*, 1–59.
- (41) Bellesia, F.; Clark, A. J.; Felluga, F.; Gennaro, A.; Isse, A. A.; Roncaglia, F.; Ghelfi, F. Efficient and Green Route to  $\gamma$ -Lactams by Copper-Catalysed Reversed Atom Transfer Radical Cyclisation of  $\alpha$ -Polychloro- N -allylamides, using a Low Load of Metal (0.5 mol%). *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1649–1660.
- (42) Paoli, P. de; Isse, A. A.; Bortolamei, N.; Gennaro, A. New insights into the mechanism of activation of atom transfer radical polymerization by Cu(I) complexes. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3580–3582.

- (43) Tang, W.; Kwak, Y.; Braunecker, W.; Tsarevsky, N. V.; Coote, M. L.; Matyjaszewski, K. Understanding atom transfer radical polymerization: effect of ligand and initiator structures on the equilibrium constants. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10702–10713.
- (44) Clark, A. J.; Battle, G. M.; Heming, A. M.; Haddleton, D. M.; Bridge, A. Ligand electronic effects on rates of copper mediated atom transfer radical cyclisation and polymerisation. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2003–2005.
- (45) Eckenhoff, W. T.; Biernesser, A. B.; Pintauer, T. Kinetic and mechanistic aspects of atom transfer radical addition (ATRA) catalyzed by copper complexes with tris(2-pyridylmethyl)amine. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 11917–11929.
- (46) Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. Structural aspects of copper catalyzed atom transfer radical polymerization. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1155–1184.
- (47) Taylor, M. J. W.; Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. Copper-catalyzed atom transfer radical addition (ATRA) and cyclization (ATRC) reactions in the presence of environmentally benign ascorbic acid as a reducing agent. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11475–11482.
- (48) Timokhin, B. V. Structural features and reactivity of tetrahalomethanes. *Russ. Chem. Rev.* **1990**, *59*, 193–203.
- (49) KHARASCH, M. S.; Mayo, F. R. The Peroxide Effect in the Addition of Reagents to Unsaturated Compounds. I. The Addition of Hydrogen Bromide to Allyl Bromide. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468–2496.
- (50) Beckwith, A. L. Regio-selectivity and stereo-selectivity in radical reactions. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100.
- (51) Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. Force-field model for intramolecular radical additions. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 959–974.
- (52) Mitani, M.; Nakayama, M.; Koyama, K. The cuprous chloride catalyzed addition of halogen compounds to olefins under photo-irradiation. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4457–4460.
- (53) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J. Intermolecular atom transfer radical addition to olefins mediated by oxidative quenching of photoredox catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160–4163.
- (54) Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. Visible light-mediated atom transfer radical addition via oxidative and reductive quenching of photocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875–8884.
- (55) McDonough, W. F.; Sun, S. The composition of the Earth. *Chem. Geol.* **1995**, *120*, 223–253.
- (56) Kern, J.-M.; Sauvage, J.-P. Photoassisted C–C coupling via electron transfer to benzylic halides by a bis(di-imine) copper(I) complex. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 546–548.
- (57) Pirtsch, M.; Paria, S.; Matsuno, T.; Isobe, H.; Reiser, O. Cu(dap)<sub>2</sub>Cl as an efficient visible-light-driven photoredox catalyst in carbon-carbon bond-forming reactions. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2012**, *18*, 7336–7340.

- (58) Bagal, D. B.; Kachkovskiy, G.; Knorn, M.; Rawner, T.; Bhanage, B. M.; Reiser, O. Tri-fluoromethylchlorosulfonylation of alkenes: evidence for an inner-sphere mechanism by a copper phenanthroline photoredox catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6999–7002.
- (59) Yamada, M.; Nakamura, Y.; Kuroda, S.; Shima, I. Synthesis of 2,9-Dichloro-1,10-phenanthroline from N, N'-Annelated Phenanthroline-diones. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2710–2712.
- (60) Minozzi, C.; Caron, A.; Grenier-Petel, J.-C.; Santandrea, J.; Collins, S. K. Heteroleptic Copper(I)-Based Complexes for Photocatalysis: Combinatorial Assembly, Discovery, and Optimization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5477–5481.
- (61) Henriquez, M. A.; Engl, S.; Jaque, P.; Gonzalez, I. A.; Natali, M.; Reiser, O.; Cabrera, A. R. Phosphine Evaluation on a New Series of Heteroleptic Copper(I) Photocatalysts with dpa Ligand [Cu(dpa)(P,P)]BF<sub>4</sub>. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *2021*, 4020–4029.
- (62) Magenau, A. J. D.; Kwak, Y.; Schröder, K.; Matyjaszewski, K. Highly Active Bipyridine-Based Ligands for Atom Transfer Radical Polymerization. *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 508–512.
- (63) Bencini, A.; Lippolis, V. 1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2096–2180.
- (64) Gelewitz, E. W.; Riedeman, W. L.; Klotz, I. M. Some quantitative aspects of the reaction of diazonium compounds with serum albumin. *Arch. Biochem. Biophys.* **1954**, *53*, 411–424.
- (65) Shen, Y.; Sullivan, B. P. A Versatile Preparative Route to 5-Substituted-1,10-Phenanthroline Ligands via 1,10-Phenanthroline 5,6-Epoxyde. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6235–6236.
- (66) Stumper, A.; Lämmle, M.; Mengele, A. K.; Sorsche, D.; Rau, S. One Scaffold, Many Possibilities – Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloadditions, Strain-Promoted Azide–Alkyne Cycloadditions, and Maleimide–Thiol Coupling of Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018*, 586–596.
- (67) Doettinger, F.; Yang, Y.; Schmid, M.-A.; Frey, W.; Karnahl, M.; Tschierlei, S. Cross-Coupled Phenyl- and Alkynyl-Based Phenanthrolines and Their Effect on the Photophysical and Electrochemical Properties of Heteroleptic Cu(I) Photosensitizers. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 5391–5401.
- (68) Alreja, P.; Kaur, N. Probing anion and cation with novel salicylidene Schiff base receptor appended with 1, 10-phenanthroline: Mimicking INHIBIT molecular logic gate. *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *480*, 127–131.
- (69) Karaođlan, G. K. Synthesis of new Schiff base and its Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Co(II) complexes; photophysical, fluorescence quenching and thermal studies. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1256*, 132534.
- (70) Wu, Z.; Cui, S.; Zhao, Z.; He, B.; Li, X.-L. Photophysical properties of homobimetallic Cu(i)–Cu(i) and heterobimetallic Cu(i)–Ag(i) complexes of 2-(6-bromo-2-pyridyl)-1 H -imidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 8881–8891.
- (71) Zheng, R. H.; Guo, H. C.; Jiang, H. J.; Xu, K. H.; Liu, B. B.; Sun, W. L.; Shen, Z. Q. A new and convenient synthesis of phendiones oxidated by KBrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> at room temperature. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 1270–1272.

- (72) Kabehie, S.; Xue, M.; Stieg, A. Z.; Liong, M.; Wang, K. L.; Zink, J. I. Heteroleptic copper switches. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15987–15996.
- (73) Lee, S. J.; Lee, S. S.; Lah, M. S.; Hong, J.-M.; Jung, J. H. Organic-inorganic hybrid nano-material as a new fluorescent chemosensor and adsorbent for copper ion. *Chem. Commun.* **2006**, 4539–4541.
- (74) Higashi, T.; Inami, K.; Mochizuki, M. Synthesis and DNA-binding properties of 1,10-phenanthroline analogues as intercalating-crosslinkers. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1889–1892.
- (75) Hernández, D. J.; Vázquez-Lima, H.; Guadarrama, P.; Martínez-Otero, D.; Castillo, I. Solution and solid-state conformations of 1,5-pyridine and 1,5-phenanthroline-bridged p-tert-butylcalix[8]arene derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4930–4933.
- (76) Pope, S. J. A.; Laye, R. H. Design, synthesis and photophysical studies of an emissive, europium based, sensor for zinc. *Dalton Trans.* **2006**, 3108–3113.
- (77) Wang, J.; Li, C.; Zhou, Q.; Wang, W.; Hou, Y.; Zhang, B.; Wang, X. Photocatalytic hydrogen evolution by Cu(II) complexes. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 5439–5443.
- (78) Anastas, P.; Eghbali, N. Green chemistry: principles and practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
- (79) Poovan, F.; Chandrashekar, V. G.; Natte, K.; Jagadeesh, R. V. Synergy between homogeneous and heterogeneous catalysis. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 6623–6649.
- (80) Montsch, T.; Heuchel, M.; Traa, Y.; Klemm, E.; Stubenrauch, C. Selective hydrogenation of 3-Hexyn-1-ol with Pd nanoparticles synthesized via microemulsions. *Appl. Catal., A* **2017**, *539*, 19–28.
- (81) Zaera, F. Designing Sites in Heterogeneous Catalysis: Are We Reaching Selectivities Competitive With Those of Homogeneous Catalysts? *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 8594–8757.
- (82) Wegener, S. L.; Marks, T. J.; Stair, P. C. Design strategies for the molecular level synthesis of supported catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 206–214.
- (83) Estes, D. P.; Gordon, C. P.; Fedorov, A.; Liao, W.-C.; Ehrhorn, H.; Bittner, C.; Zier, M. L.; Bockfeld, D.; Chan, K. W.; Eisenstein, O.; *et al.* Molecular and Silica-Supported Molybdenum Alkyne Metathesis Catalysts: Influence of Electronics and Dynamics on Activity Revealed by Kinetics, Solid-State NMR, and Chemical Shift Analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17597–17607.
- (84) Dewaele, A.; Verpoort, F.; Sels, B. Opportunities of Immobilized Homogeneous Metathesis Complexes as Prominent Heterogeneous Catalysts. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3010–3030.
- (85) Ziegler, F.; Kraus, H.; Benedikter, M. J.; Wang, D.; Bruckner, J. R.; Nowakowski, M.; Weißer, K.; Solodenko, H.; Schmitz, G.; Bauer, M.; *et al.* Confinement Effects for Efficient Macrocyclization Reactions with Supported Cationic Molybdenum Imido Alkylidene N-Heterocyclic Carbene Complexes. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 11570–11578.
- (86) Romanenko, I.; Gajan, D.; Sayah, R.; Crozet, D.; Jeanneau, E.; Lucas, C.; Leroux, L.; Veyre, L.; Lesage, A.; Emsley, L.; *et al.* Iridium(I)/N-Heterocyclic Carbene Hybrid Materials:

Surface Stabilization of Low-Valent Iridium Species for High Catalytic Hydrogenation Performance. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13129–13133.

(87) Mitrofanov, A.; Brandès, S.; Herbst, F.; Rigolet, S.; Bessmertnykh-Lemeune, A.; Beletskaya, I. Immobilization of copper complexes with (1,10-phenanthroline)phosphonates on titania supports for sustainable catalysis. *J. Mater. Chem. A* **2017**, *5*, 12216–12235.

(88) Kirchhof, M.; Gugeler, K.; Beurer, A.-K.; Fischer, F. R.; Batman, D.; Bauch, S. M.; Kolin, S.; Nicholas, E.; Schoch, R.; Vogler, C.; *et al.* Tethering chiral Rh diene complexes inside mesoporous solids: experimental and theoretical study of substituent, pore and linker effects on asymmetric catalysis. *Catal. Sci. Technol.* **2023**, *13*, 3709–3724.

(89) Samantaray, M. K.; Alauzun, J.; Gajan, D.; Kavitate, S.; Mehdi, A.; Veyre, L.; Lelli, M.; Lesage, A.; Emsley, L.; Copéret, C.; *et al.* Evidence for metal-surface interactions and their role in stabilizing well-defined immobilized Ru-NHC alkene metathesis catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3193–3199.

(90) Rascón, F.; Wischert, R.; Copéret, C. Molecular nature of support effects in single-site heterogeneous catalysts: silica vs. alumina. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1449.

(91) Joubert, J.; Delbecq, F.; Sautet, P.; Le Roux, E.; Taoufik, M.; Thieuleux, C.; Blanc, F.; Copéret, C.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J.-M. Molecular understanding of alumina supported single-site catalysts by a combination of experiment and theory. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9157–9169.

(92) Maier, S.; Cronin, S. P.; Vu Dinh, M.-A.; Li, Z.; Dyballa, M.; Nowakowski, M.; Bauer, M.; Estes, D. P. Immobilized Platinum Hydride Species as Catalysts for Olefin Isomerizations and Enyne Cycloisomerizations. *Organometallics* **2021**, *40*, 1751–1757.

(93) Willkomm, J.; Orchard, K. L.; Reynal, A.; Pastor, E.; Durrant, J. R.; Reisner, E. Dye-sensitised semiconductors modified with molecular catalysts for light-driven H<sub>2</sub> production. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 9–23.

(94) Volostnykh, M. V.; Borisov, S. M.; Konovalov, M. A.; Sinelshchikova, A. A.; Gorbunova, Y. G.; Tsivadze, A. Y.; Meyer, M.; Stern, C.; Bessmertnykh-Lemeune, A. Platinum(ii) and palladium(ii) complexes with electron-deficient meso-diethoxyphosphorylporphyrins: synthesis, structure and tuning of photophysical properties by varying peripheral substituents. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 8882–8898.

(95) Nguyen, H.-H.; Li, Z.; Enenkel, T.; Hildebrand, J.; Bauer, M.; Dyballa, M.; Estes, D. P. Probing the Interactions of Immobilized Ruthenium Dihydride Complexes with Metal Oxide Surfaces by MAS NMR: Effects on CO<sub>2</sub> Hydrogenation. *J. Phys. Chem. C* **2021**, *125*, 14627–14635.

(96) Materna, K. L.; Crabtree, R. H.; Brudvig, G. W. Anchoring groups for photocatalytic water oxidation on metal oxide surfaces. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 6099–6110.

(97) Moser, J.; Punchihewa, S.; Infelta, P. P.; Graetzel, M. Surface complexation of colloidal semiconductors strongly enhances interfacial electron-transfer rates. *Langmuir* **1991**, *7*, 3012–3018.

- (98) Sonström, A.; Boldrini, B.; Werner, D.; Maichle-Mössmer, C.; Rebner, K.; Casu, M. B.; Anwander, R. Titanium(IV) Surface Complexes Bearing Chelating Catecholato Ligands for Enhanced Band-Gap Reduction. *Inorg. Chem.* **2023**, *62*, 715–729.
- (99) Ehli, C.; Rahman, G. M. A.; Jux, N.; Balbinot, D.; Guldi, D. M.; Paolucci, F.; Marcaccio, M.; Paolucci, D.; Melle-Franco, M.; Zerbetto, F.; *et al.* Interactions in single wall carbon nanotubes/pyrene/porphyrin nanohybrids. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11222–11231.
- (100) Guerrero, G.; Alauzun, J. G.; Granier, M.; Laurencin, D.; Mutin, P. H. Phosphonate coupling molecules for the control of surface/interface properties and the synthesis of nanomaterials. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 12569–12585.
- (101) Chapman, T.; McGavin, J.; Noble, S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs* **2003**, *63*, 1597–1608.
- (102) Chudzik-Rzad, B.; Andrzejczuk, S.; Rzad, M.; Tomasiewicz, K.; Malm, A. Overview on fosfomycin and its current and future clinical significance. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* **2015**, *28*, 33–36.
- (103) Westheimer, F. H. Why nature chose phosphates. *Science* **1987**, *235*, 1173–1178.
- (104) Levchik, S. V.; Weil, E. D. Flame retardancy of thermoplastic polyesters? a review of the recent literature. *Polym. Int.* **2005**, *54*, 11–35.
- (105) Demmer, C. S.; Krogsgaard-Larsen, N.; Bunch, L. Review on modern advances of chemical methods for the introduction of a phosphonic acid group. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7981–8006.
- (106) Engel, R. Phosphonates as analogues of natural phosphates. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349–367.
- (107) Duke, S. O.; Powles, S. B. Glyphosate: a once-in-a-century herbicide. *Pest Manag. Sci.* **2008**, *64*, 319–325.
- (108) Zhou, J.; Li, J.; An, R.; Yuan, H.; Yu, F. Study on a new synthesis approach of glyphosate. *J. Agr. Food Chem.* **2012**, *60*, 6279–6285.
- (109) Hotchkiss, P. J. The world's chemical-weapons stockpiles are gone - but a new challenge looms. *Nature* **2023**, *623*, 459.
- (110) Silva, V. B.; Santos, Y.; Hellinger, R.; Mansour, S.; Delaune, A.; LEGROS, J.; Zinoviev, S.; Nogueira, E.; Orth, E. S. ORGANOPHOSPHORUS CHEMICAL SECURITY FROM A PEACEFUL PERSPECTIVE: SUSTAINABLE PRACTICES IN SYNTHESIS, DECONTAMINATION AND DETECTION. *Green Chem.* **2022**, *24*, 585-613.
- (111) Costanzi, S.; Machado, J.-H.; Mitchell, M. Nerve Agents: What They Are, How They Work, How to Counter Them. *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 873–885.
- (112) Segall, Y.; Quistad, G. B.; Sparks, S. E.; Casida, J. E. Major intermediates in organophosphate synthesis (PCl<sub>3</sub>, POCl<sub>3</sub>, PSCl<sub>3</sub>, and their diethyl esters) are anticholinesterase agents directly or on activation. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 350–356.
- (113) Michaelis, A.; Kaehne, R. Ueber das Verhalten der Jodalkyle gegen die sogen. Phosphorsäureester oder O -Phosphine. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055.

- (114) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. Michaelis-Arbuzov rearrangement. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415–430.
- (115) Toupy, T.; Monbaliu, J.-C. M. Intensified Continuous Flow Michaelis–Arbuzov Rearrangement toward Alkyl Phosphonates. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 467–478.
- (116) Rajeshwaran, G. G.; Nandakumar, M.; Sureshbabu, R.; Mohanakrishnan, A. K. Lewis acid-mediated Michaelis-Arbuzov reaction at room temperature: a facile preparation of arylmethyl/heteroarylmethyl phosphonates. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1270–1273.
- (117) Oßwald, S.; Zippel, C.; Hassan, Z.; Nieger, M.; Bräse, S. C–P bond formation of cyclophanyl-, and aryl halides via a UV-induced photo Arbuzov reaction: a versatile portal to phosphonate-grafted scaffolds. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 3309–3312.
- (118) Kaushik, M. P.; Vaidyanathaswamy, R. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF OXIMINO PYRIDOYL PHOSPHONATES. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1995**, *102*, 45–50.
- (119) Fields, E. K. The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids 1a. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1528–1531.
- (120) Keglevich, G.; Bálint, E. The Kabachnik-Fields reaction: mechanism and synthetic use. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2012**, *17*, 12821–12835.
- (121) Keglevich, G.; Fehérvári, A.; Csontos, I. A study on the Kabachnik-Fields reaction of benzaldehyde, propylamine, and diethyl phosphite by in situ Fourier transform IR spectroscopy. *Heteroat. Chem* **2011**, *22*, 599–604.
- (122) Keglevich, G.; Rádai, Z.  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates as intermediates in the Kabachnik–Fields reaction: New proof of their reversible formation. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151961.
- (123) Gao, G.; Chen, M.-N.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H. Catalyst free one-pot synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates in aqueous ethyl lactate. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2019**, *194*, 528–532.
- (124) Bazine, I.; Cheraiet, Z.; Bensegueni, R.; Bensouici, C.; Boukhari, A. Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel quinoline-aminophosphonate derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2139–2149.
- (125) Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. Addition Reactions of Esters of Phosphorus(III) Acids with Unsaturated Systems. *Synthesis* **1979**, *1979*, 81–96.
- (126) ASYMMETRIC SYNTHESIS OF DIETHYL (R)-(-)-(1-AMINO-3-METHYLBUTYL)PHOSPHONATE. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 19.
- (127) Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. Stereoselective synthesis of vinylphosphonate. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3595–3598.
- (128) Jablonkai, E.; Keglevich, G. Advances and New Variations of the Hirao Reaction. *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 281–316.
- (129) Chackalamannil, S.; Wang, Y.; Greenlee, W. J.; Hu, Z.; Xia, Y.; Ahn, H.-S.; Boykow, G.; Hsieh, Y.; Palamanda, J.; Agans-Fantuzzi, J.; *et al.* Discovery of a novel, orally active himbacine-based thrombin receptor antagonist (SCH 530348) with potent antiplatelet activity. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3061–3064.

- (130) Page, P.; Mazières, M.-R.; Bellan, J.; Sanchez, M.; Chaudret, B. A SIMPLE AND CONVENIENT SYNTHESIS OF 2-PHOSPHONOMETHYL PYRIDINES. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1992**, *70*, 205–210.
- (131) Carran, J.; Waschbüsch, R.; Savignac, P. CARBANIONIC DISPLACEMENT REACTIONS AT PHOSPHORUS: DIETHYL (2-PYRIDYL)METHYLPHOSPHONATE SYNTHESIS. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1997**, *123*, 209–218.
- (132) Cade-Menun, B. J. Improved peak identification in <sup>31</sup>P-NMR spectra of environmental samples with a standardized method and peak library. *Geoderma* **2015**, *257-258*, 102–114.
- (133) Dale, S. W.; Hobbs, M. E. Nuclear magnetic spin-lattice relaxation times of phosphorus-31 in some organic and inorganic compounds. *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 3537–3546.
- (134) Moedritzer, K.; Maier, L.; Groenweghe, L. C. D. Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Phosphorus Compounds. *J. Chem. Eng. Data* **1962**, *7*, 307–310.
- (135) Stec, W. J.; Goddard, N.; van Wazer, J. R. Effect of phosphorus-hydrogen deuterium substitution on the phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy of several dialkyl phosphonates. *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 3547–3549.
- (136) Li, C.; Wang, Q.; Zhang, J.-Q.; Ye, J.; Xie, J.; Xu, Q.; Han, L.-B. Water determines the products: an unexpected Brønsted acid-catalyzed PO–R cleavage of P(III) esters selectively producing P(O)–H and P(O)–R compounds. *Green Chem* **2019**, *21*, 2916–2922.
- (137) Vorontsov, I. I.; Graber, T.; Kovalevsky, A. Y.; Novozhilova, I. V.; Gembicky, M.; Chen, Y.-S.; Coppens, P. Capturing and analyzing the excited-state structure of a Cu(I) phenanthroline complex by time-resolved diffraction and theoretical calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6566–6573.
- (138) Rhodes, C. J. Reactive Radicals on Reactive Surfaces: Heterogeneous Processes in Catalysis and Environmental Pollution Control. *Prog. React. Kinet. Mech.* **2005**, *30*, 145–213.
- (139) Pizzoccaro-Zilamy, M. A.; Piña, S. M.; Rebiere, B.; Daniel, C.; Farrusseng, D.; Drobek, M.; Silly, G.; Julbe, A.; Guerrero, G. Controlled grafting of dialkylphosphonate-based ionic liquids on  $\gamma$ -alumina: design of hybrid materials with high potential for CO<sub>2</sub> separation applications. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 19882–19894.
- (140) Wagner, G. W.; Procell, L. R.; O'Connor, R. J.; Munavalli, S.; Carnes, C. L.; Kapoor, P. N.; Klabunde, K. J. Reactions of VX, GB, GD, and HD with nanosize Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Formation of aluminophosphonates. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1636–1644.
- (141) Abiko, Y.; Hayasaki, T.; Hirayama, S.; Almarasy, A. A.; Kawabata, Y.; Fujimori, A. Formation, Structure, and Function of Hydrogenated and Fluorinated Long-Chain Phosphonate-Modified Single-Walled Carbon Nanotubes with Bidentate Bonds. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 6594–6607.
- (142) Veerakumar, P.; Velusamy, N.; Pounraj, T.; Lin, K.-C.; Seenivasan, R. Copper supported silica-based nanocatalysts for CuAAC and cross-coupling reactions. *React. Chem. Eng.* **2022**, *7*, 1891–1920

- (143) Eberhart, M. S.; Phelan, B. T.; Niklas, J.; Sprague-Klein, E. A.; Kaphan, D. M.; Gosztola, D. J.; Chen, L. X.; Tiede, D. M.; Poluektov, O. G.; Mulfort, K. L. Surface immobilized copper(I) diimine photosensitizers as molecular probes for elucidating the effects of confinement at interfaces for solar energy conversion. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12130–12133.
- (144) Housecroft, C. E.; Constable, E. C. The emergence of copper(I)-based dye sensitized solar cells. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8386–8398.
- (145) Hong, S. C.; Lutz, J.-F.; Inoue, Y.; Strissel, C.; Nuyken, O.; Matyjaszewski, K. Use of an Immobilized/Soluble Hybrid ATRP Catalyst System for the Preparation of Block Copolymers, Random Copolymers, and Polymers with High Degree of Chain End Functionality. *Macromolecules* **2003**, *36*, 1075–1082.
- (146) Furdala, K. L.; Drake, I. J.; Bell, A. T.; Tilley, T. D. Atomic level control over surface species via a molecular precursor approach: isolated Cu(I) sites and Cu nanoparticles supported on mesoporous silica. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10864–10866.
- (147) Carbonneau, C.; Frantz, R.; Durand, J.-O.; Granier, M.; Lanneau, G. F.; Corriu, R. J. P. Studies of the hydrolysis of ethyl and tert-butyl phosphonates covalently bonded to silica xerogels. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 540–545.
- (148) Arnold, P. J.; Davies, S. C.; Dilworth, J. R.; Durrant, M. C.; Griffiths, D. V.; Hughes, D. L.; Richards, R. L.; Sharpe, P. C. Copper complexes of the functionalised tripodal ligand tris(2-pyridyl)methylamine and its derivatives †. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 736–746.
- (149) Morozkov, G. V.; Abel, A. S.; Filatov, M. A.; Nefedov, S. E.; Roznyatovsky, V. A.; Cheprakov, A. V.; Mitrofanov, A. Y.; Ziankou, I. S.; Averin, A. D.; Beletskaya, I. P.; *et al.* Ruthenium(II) complexes with phosphonate-substituted phenanthroline ligands: synthesis, characterization and use in organic photocatalysis. *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 13612–13630.
- (150) Amthor, S.; Keil, P.; Nauroozi, D.; Perleth, D.; Rau, S. A phosphonate substituent in a 1,10-phenanthroline ligand boosts light-driven catalytic water oxidation performance sensitized by Ruthenium chromophores. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 4790–4798
- (151) Frantz, R.; Durand, J.-O.; Lanneau, G. F. Substituent effects of phosphonate groups electronic repartition of  $\pi$ -conjugated ferrocene analogues of stilbene. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1867–1871.
- (152) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.
- (153) Andersen, A. Final report on the safety assessment of benzaldehyde. *Int. J. Toxicol.* **2006**, *25 Suppl 1*, 11–27.
- (154) Thirumurugan, P.; Nandakumar, A.; Priya, N. S.; Muralidaran, D.; Perumal, P. T. KHSO<sub>4</sub>-mediated synthesis of  $\alpha$ -amino phosphonates under a neat condition and their <sup>31</sup>P NMR chemical shift assignments. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5708–5712.
- (155) Macarie, L.; Simulescu, V.; Ilia, G. Ultrasonic irradiation used in synthesis of amino-phosphonates. *Monatsh Chem* **2019**, *150*, 163–171.

- (156) Dar, B.; Singh, A.; Sahu, A.; Patidar, P.; Chakraborty, A.; Sharma, M.; Singh, B. Catalyst and solvent-free, ultrasound promoted rapid protocol for the one-pot synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates at room temperature. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5497–5502.
- (157) Guerfi, M.; Berredjem, M.; Bouzina, A.; Ben Hadda, T.; Marminon, C.; Otmane Rachedi, K. Novel  $\alpha$ -sulfamidophosphonate analogues of fotemustine: efficient synthesis using ultrasound under solvent-free conditions. *Monatsh Chem* **2020**, *151*, 1859–1865.
- (158) Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M. Trifluoroethanol as a metal-free, homogeneous and recyclable medium for the efficient one-pot synthesis of  $\alpha$ -amino nitriles and  $\alpha$ -amino phosphonates. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 77–80.
- (159) Azizi, K.; Karimi, M.; Heydari, A. A catalyst-free synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates in glycerol. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7236–7239.
- (160) Hosseini-Sarvari, M. TiO<sub>2</sub> as a new and reusable catalyst for one-pot three-component syntheses of  $\alpha$ -aminophosphonates in solvent-free conditions. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5459–5466.
- (161) Varalakshmi, M.; Srinivasulu, D.; Rajasekhar, D.; Raju, C. N.; Sreevani, S. CeCl<sub>3</sub> · 7H<sub>2</sub>O Catalyzed, Microwave-Assisted High-Yield Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates and their Biological Studies. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 106–112.
- (162) Karimi-Jaberi, Z.; Amiri, M. One-pot synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates catalyzed by boric acid at room temperature. *Heteroat. Chem* **2010**, *21*, 96–98.
- (163) Robert, F.; Naik, A. D.; Hidara, F.; Tinant, B.; Robiette, R.; Wouters, J.; Garcia, Y. Engineering Solid-State Molecular Switches: N-Salicylidene N-Heterocycle Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 621–637.
- (164) Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; *et al.* Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1517–1525.
- (165) Kaur, A.; Ribelli, T. G.; Schröder, K.; Matyjaszewski, K.; Pintauer, T. Properties and ATRP activity of copper complexes with substituted tris(2-pyridylmethyl)amine-based ligands. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 1474–1486.
- (166) Rosser, T. E.; Gross, M. A.; Lai, Y.-H.; Reisner, E. Precious-metal free photoelectrochemical water splitting with immobilised molecular Ni and Fe redox catalysts. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4024–4035.
- (167) Yu, T.; Au, V. K.-M.; Tsang, D. P.-K.; Chan, M.-Y.; Yam, V. W.-W. Synthesis, characterization, electrochemistry, and photophysical studies of triarylamine-containing zinc(II) diimine bis-thiolate complexes. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 18983–18992.
- (168) Lindley, B. M.; Swidan, A.; Lobkovsky, E. B.; Wolczanski, P. T.; Adelhardt, M.; Sutter, J.; Meyer, K. Fe(IV) alkylidenes via protonation of Fe(II) vinyl chelates and a comparative Mössbauer spectroscopic study. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4730–4736.
- (169) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. The mechanism of the lithium - halogen Interchange reaction : a review of the literature. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1–46.

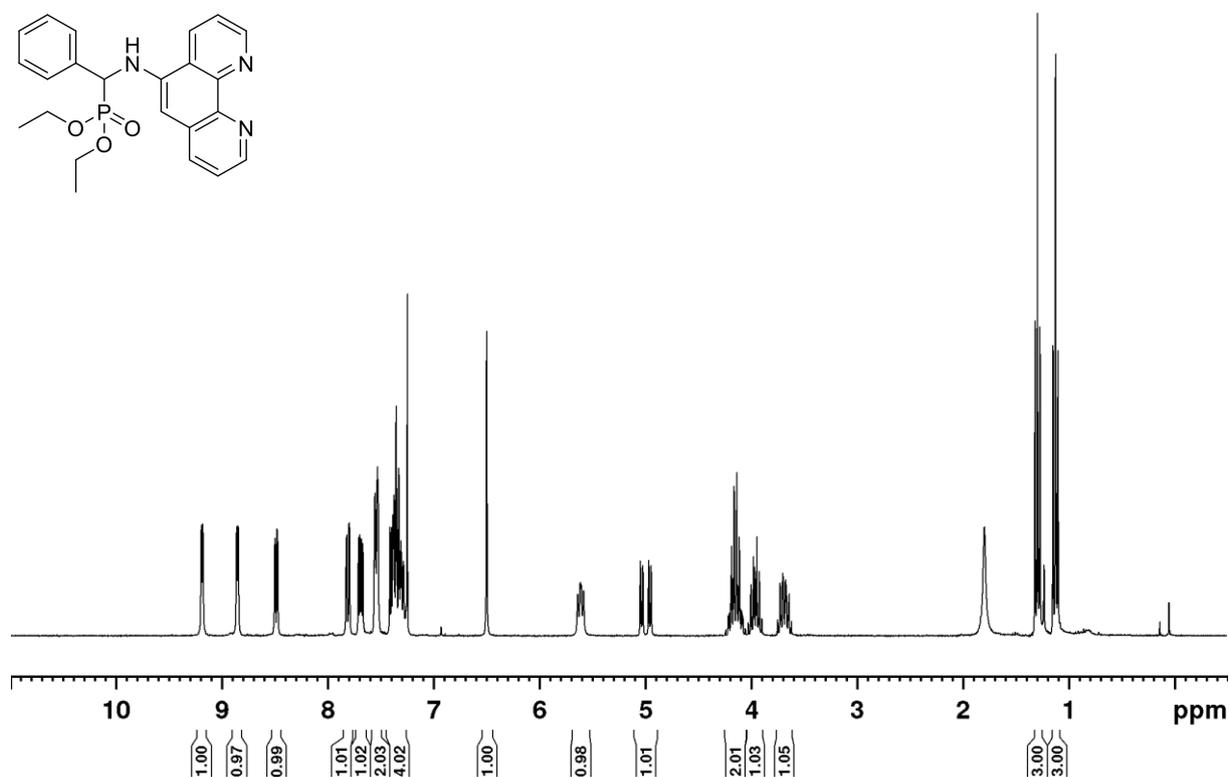
- (170) Deng, L.; Diao, J.; Chen, P.; Pujari, V.; Yao, Y.; Cheng, G.; Crick, D. C.; Prasad, B. V. V.; Song, Y. Inhibition of 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate reductoisomerase by lipophilic phosphonates: SAR, QSAR, and crystallographic studies. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4721–4734.
- (171) Newkome, G. R.; Kiefer, G. E.; Matsumura, N.; Puckett, W. E. Chemistry of heterocyclic compounds series. 110. Synthesis of vinyl derivatives of phenanthroline and bipyridine. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3807–3810.
- (172) Newkome, G. R.; Kiefer, G. E.; Puckett, W. E.; Vreeland, T. Chemistry of heterocyclic compounds. Part 83. .alpha.-Methyl functionalization of electron-poor heterocycles: 2,9-bis(chloromethyl)-1,10-phenanthroline. Synthesis of a [3.3]cyclophane containing the 1,10-phenanthrolino moiety. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5112–5114.
- (173) Ng, S.-W.; Chan, S.-C.; Yeung, C.-F.; Yiu, S.-M.; Wong, C.-Y. A New Tetradentate Mixed Aza-Thioether Macrocyclic and Its Complexation Behavior towards Fe(II), Ni(II) and Cu(II) Ions. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2020**, *25*.
- (174) Reyes-Mata, C. A.; Castillo, I. Calix[8]arene-based Ni(II) complexes for electrocatalytic CO<sub>2</sub> reduction. *Inorg. Chim. Acta* **2020**, *507*, 119607.
- (175) Rentschler, M.; Schmid, M.-A.; Frey, W.; Tschierlei, S.; Karnahl, M. Multidentate Phenanthroline Ligands Containing Additional Donor Moieties and Their Resulting Cu(I) and Ru(II) Photosensitizers: A Comparative Study. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 14762–14771.
- (176) Koskela, H.; Grigoriu, N.; Vanninen, P. Screening and identification of organophosphorus compounds related to the chemical weapons convention with 1D and 2D NMR spectroscopy. *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 3715–3722.
- (177) Levin, P.; Ruiz, M. C.; Romo, A. I. B.; Nascimento, O. R.; Di Virgilio, A. L.; Oliver, A. G.; Ayala, A. P.; DIOGENES, I. C. N.; Leon, I.; Lemus, L. A. Water-mediated reduction of [Cu(dmp)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)]<sup>2+</sup>: Implications of the structure of a classical complex on its activity as an anticancer drug. *Inorg. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3238–3252.
- (178) Boissezon, R.; Muller, J.; Beaugeard, V.; Monge, S.; Robin, J.-J. Organophosphonates as anchoring agents onto metal oxide-based materials: synthesis and applications. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 35690.
- (179) Eckenhoff, W. T.; Pintauer, T. Structural comparison of copper(I) and copper(II) complexes with tris(2-pyridylmethyl)amine ligand. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 10617–10626.
- (180) Carmo dos Santos, N. A.; Lorandi, F.; Badetti, E.; Wurst, K.; Isse, A. A.; Gennaro, A.; Licini, G.; Zonta, C. Tuning the reactivity and efficiency of copper catalysts for atom transfer radical polymerization by synthetic modification of tris(2-methylpyridyl)amine. *Polymer* **2017**, *128*, 169–176.
- (181) Eckenhoff, W. T.; Garrity, S. T.; Pintauer, T. Highly Efficient Copper-Mediated Atom-Transfer Radical Addition (ATRA) in the Presence of Reducing Agent. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 563–571.

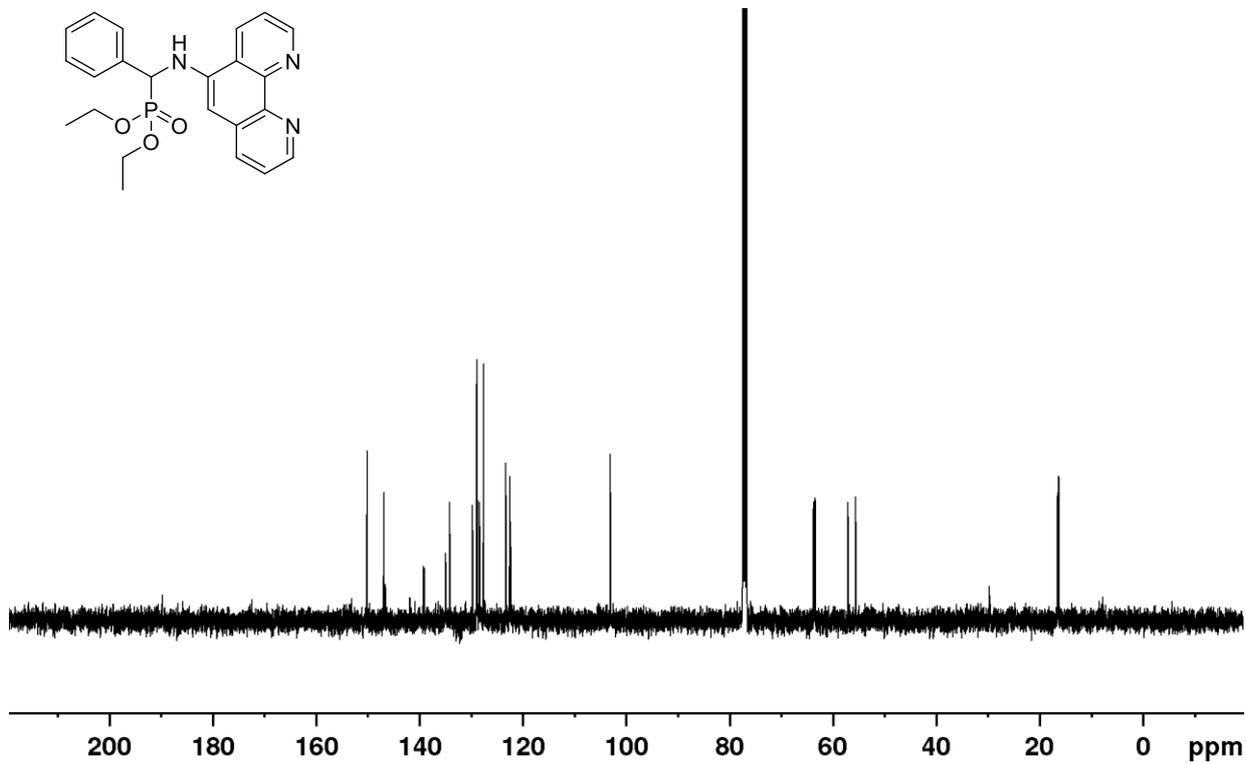
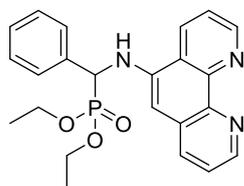
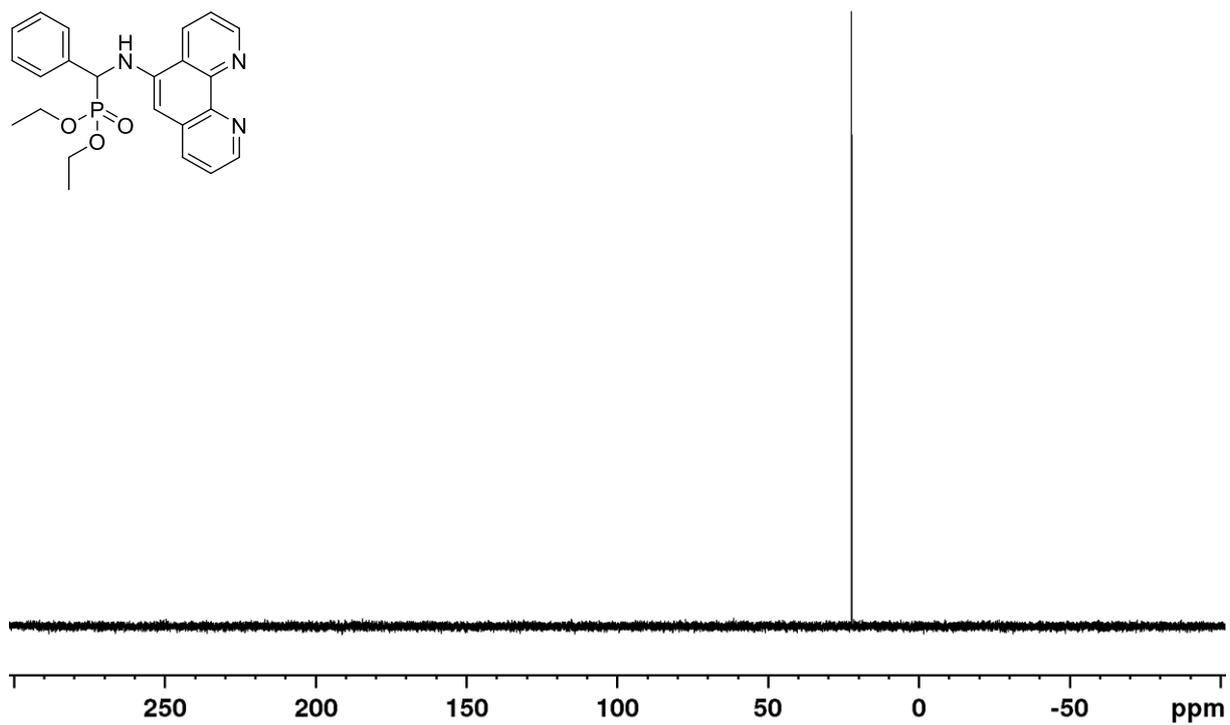
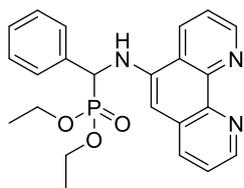
# Spektrenanhang

NMR-Spektren der Liganden, isolierten und immobilisierten Komplexe sowie Beispielspektren zur Auswertung der katalytischen Reaktionen. Alle Spektren bis auf die des Komplexes  $\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$  wurden in deuteriertem Chloroform gemessen, diese in deuteriertem Acetonitril. Die Flüssig-NMR-Spektren sind in der Reihenfolge  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  (nur APphen-F),  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  aufgeführt, die Festkörperspektren wurden nur für  $^{31}\text{P}$  aufgenommen.

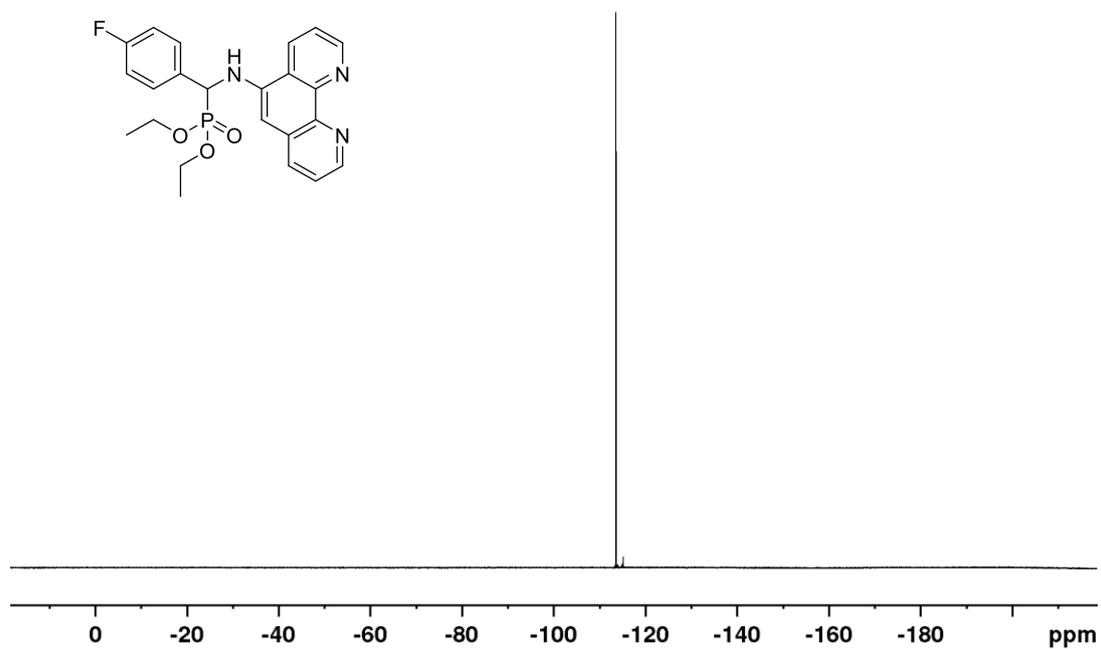
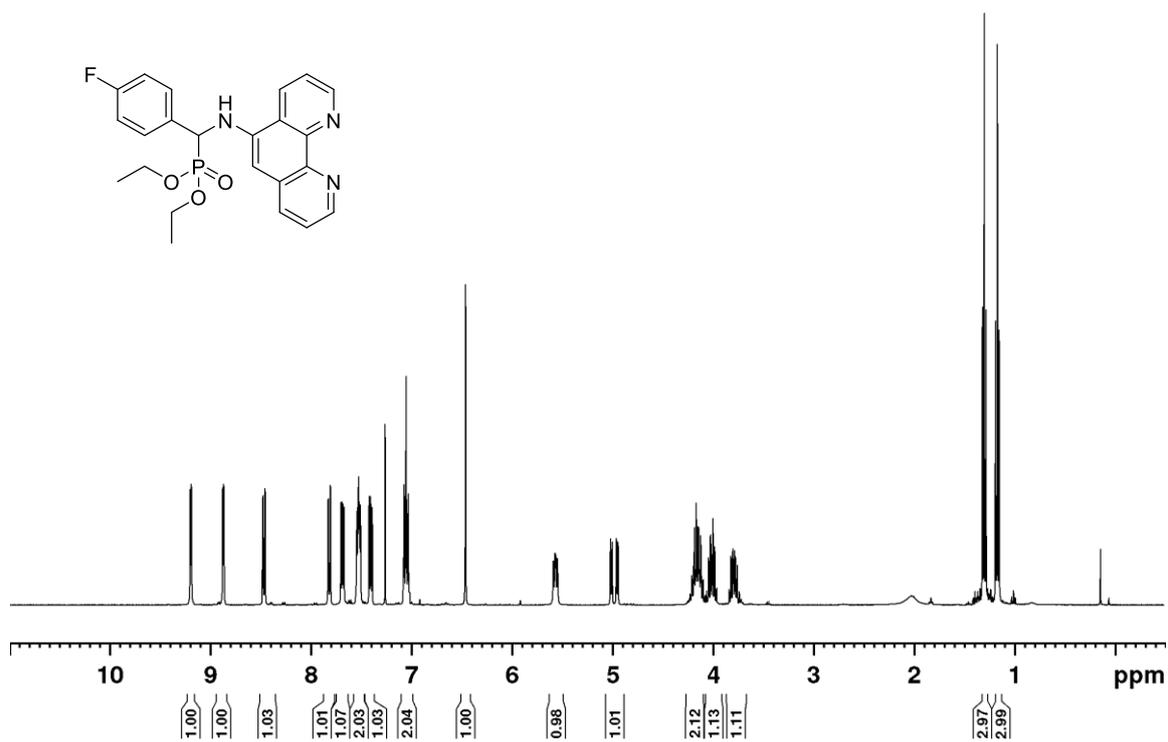
## NMR-Spektren der neuen Liganden

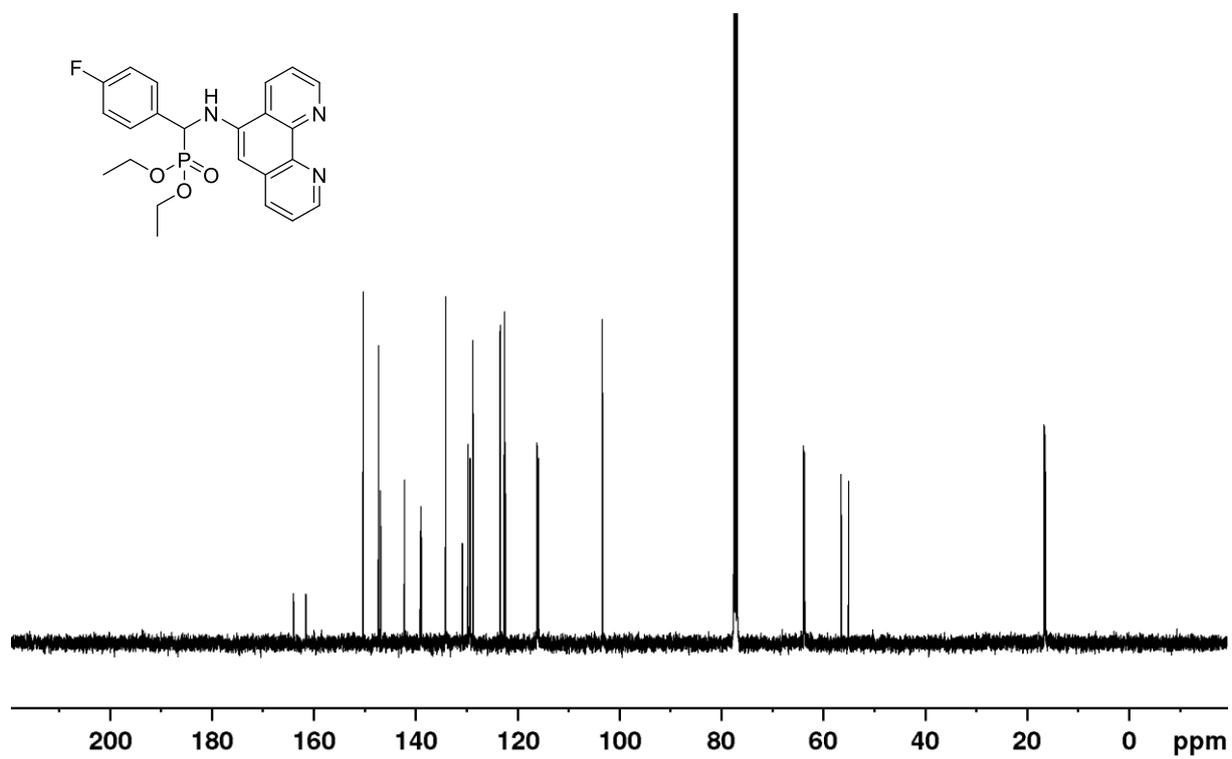
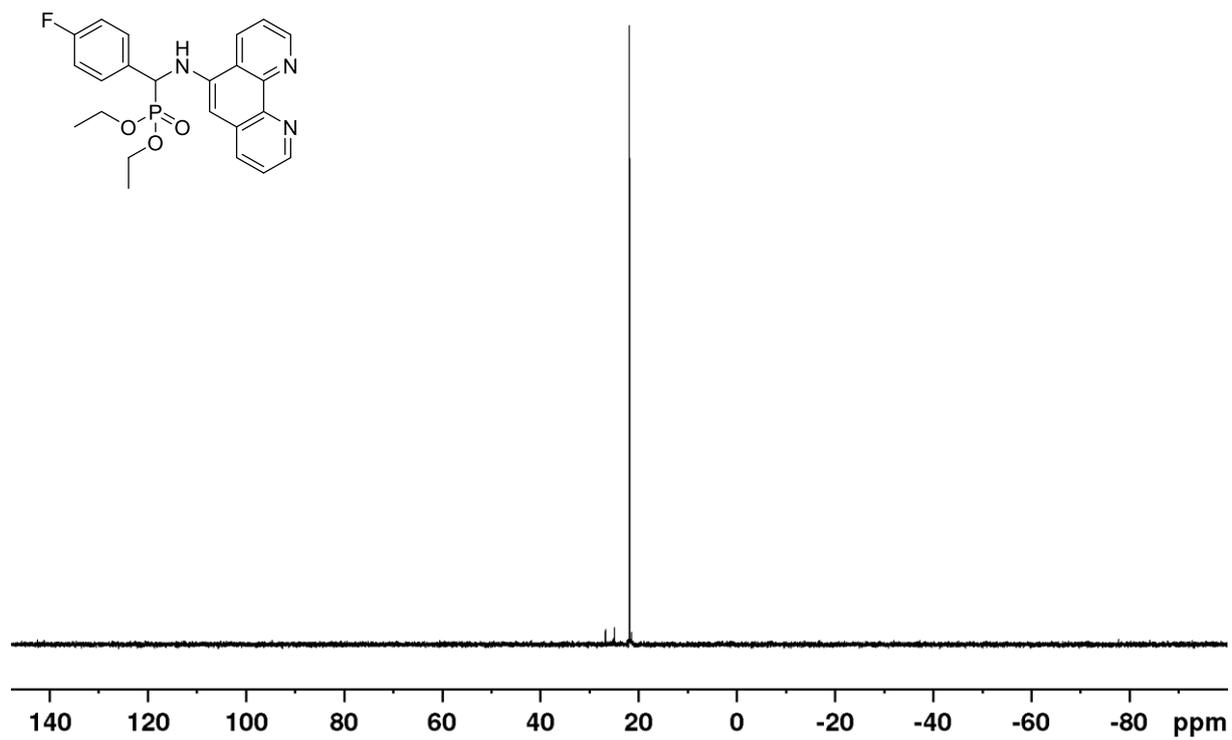
### APphen



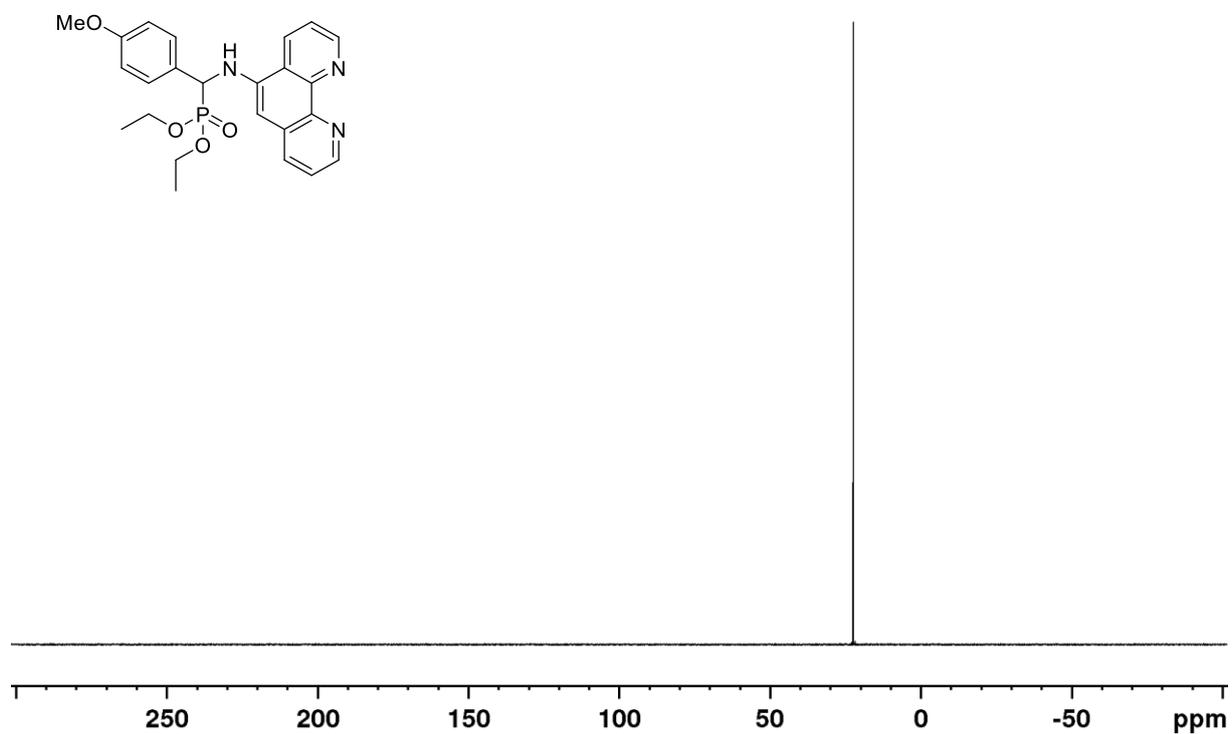
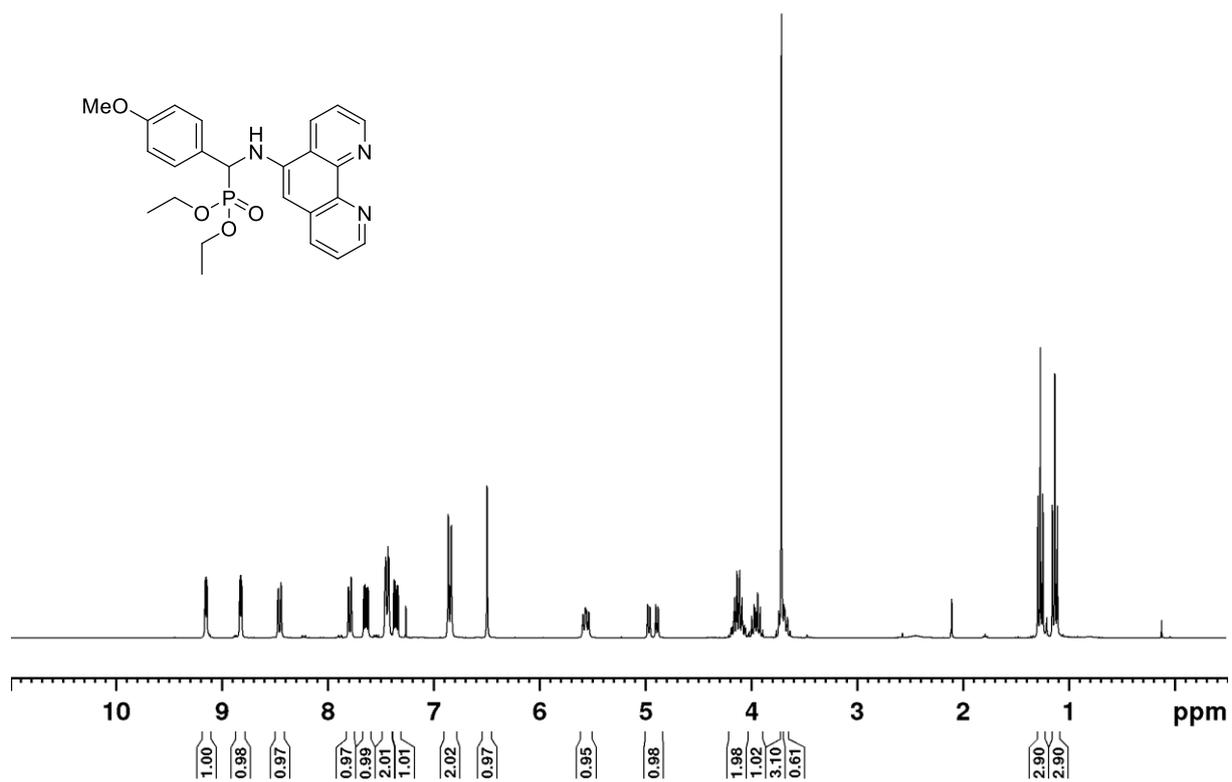


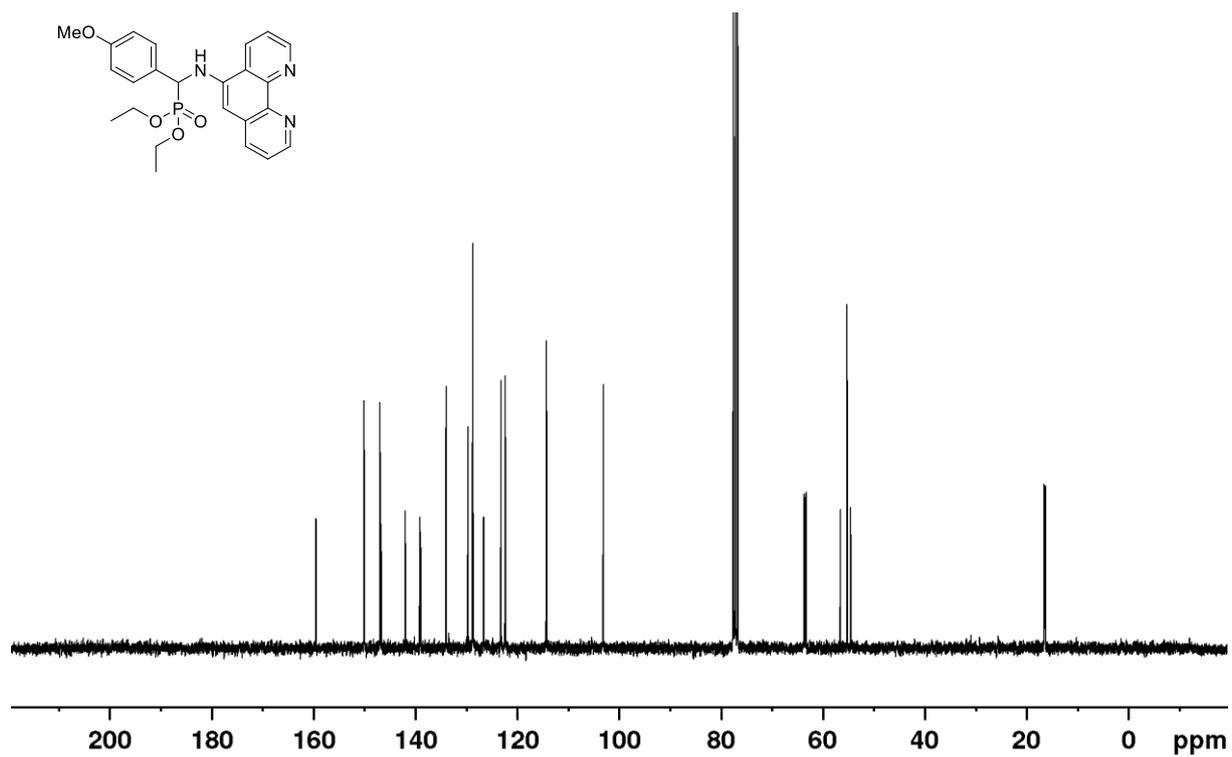
# APphen-F



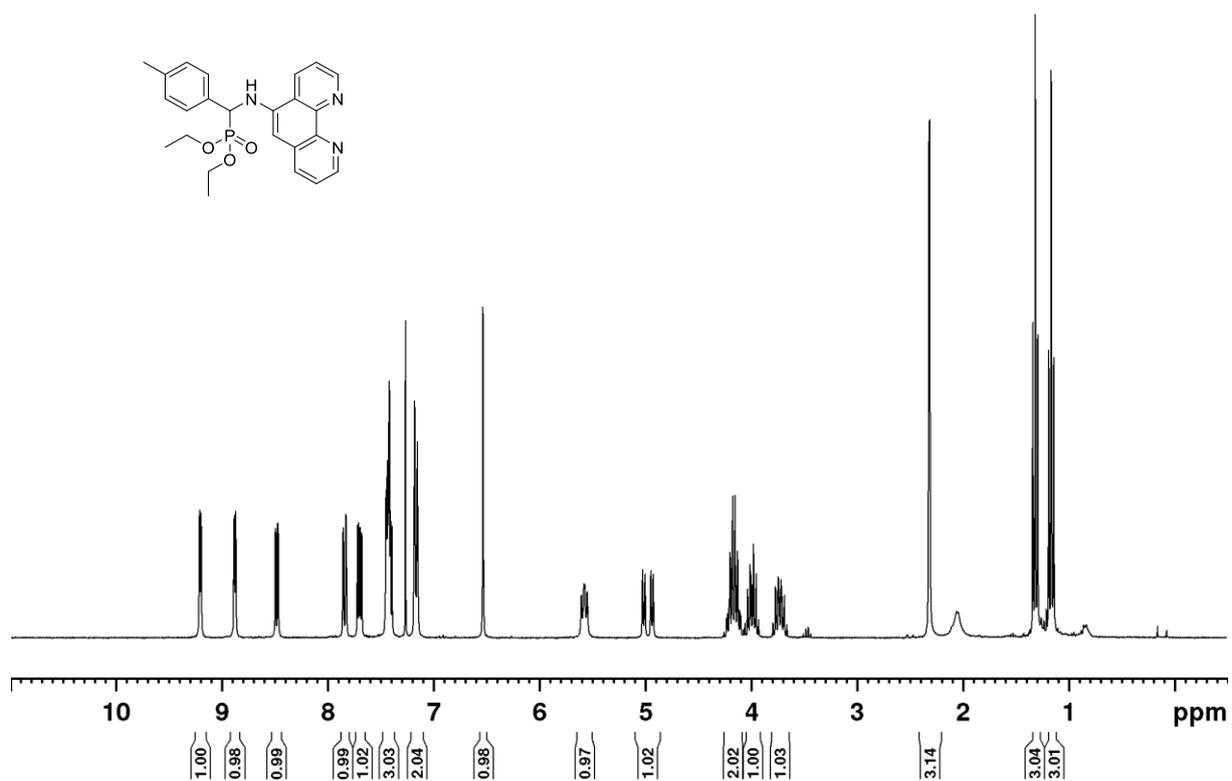


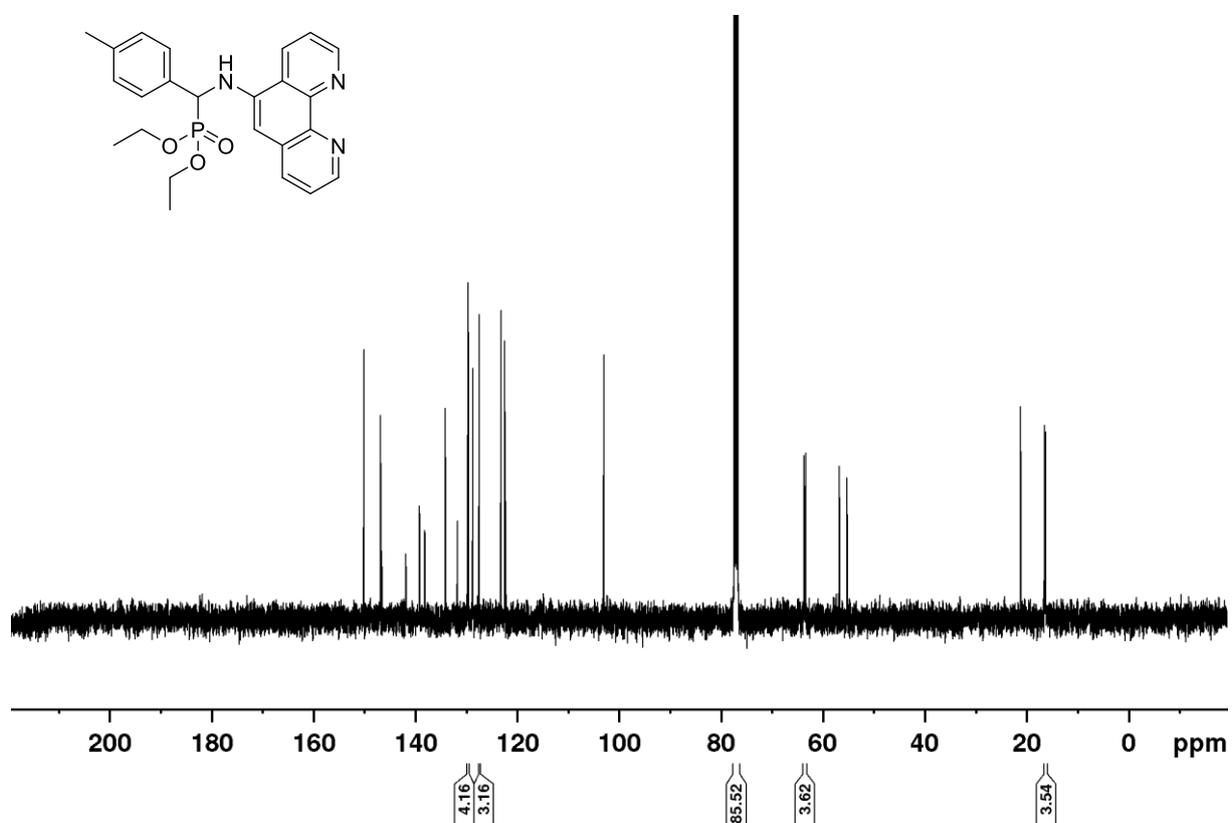
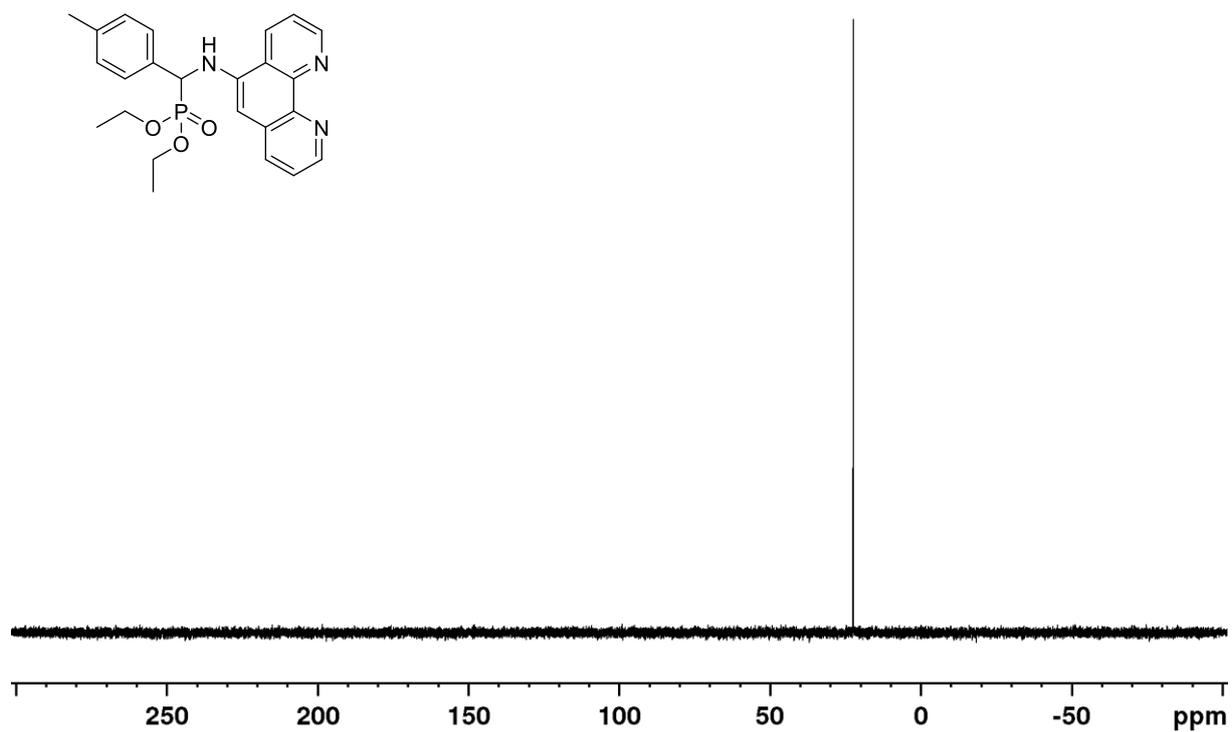
# APphen-OMe



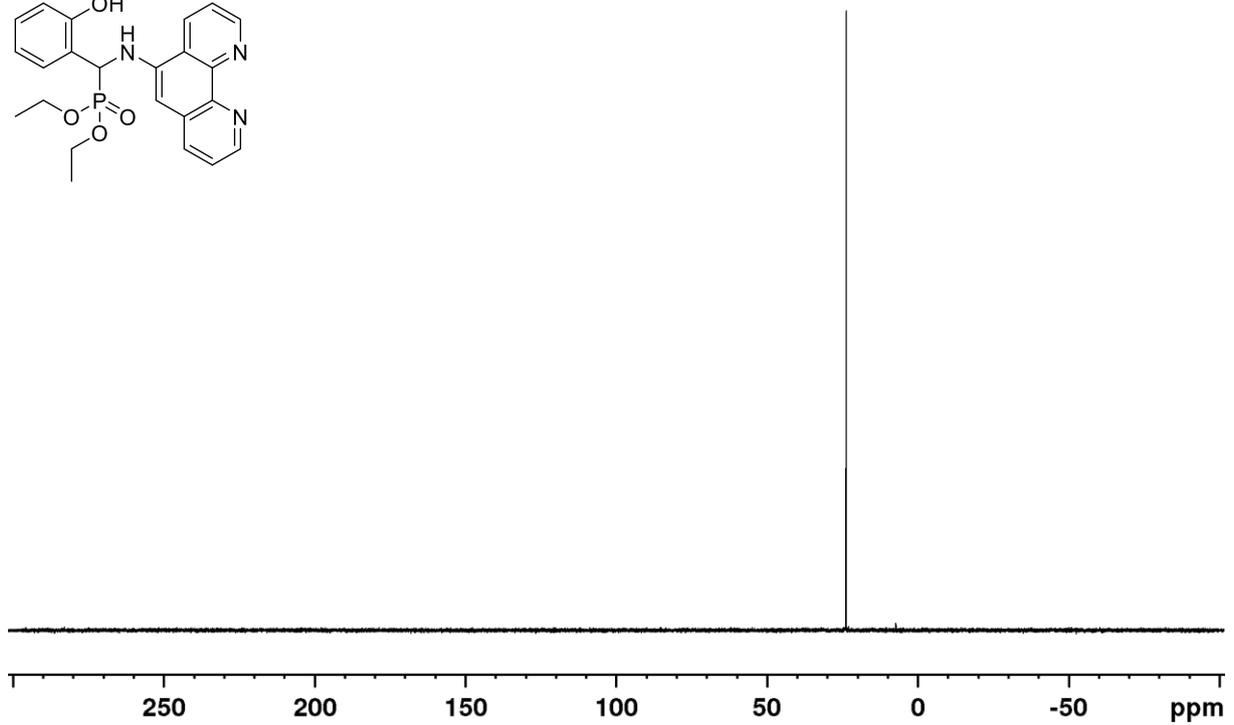
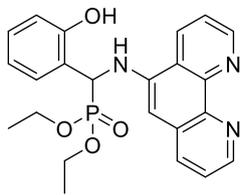
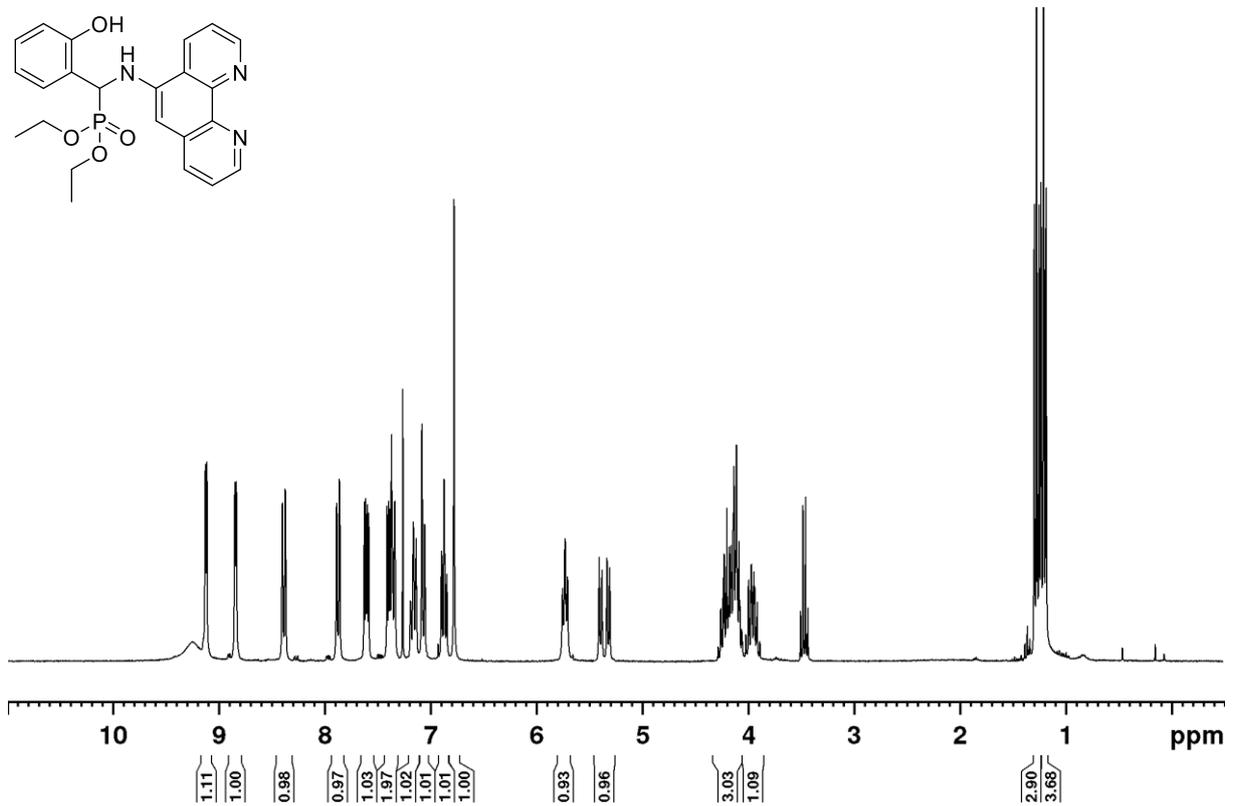
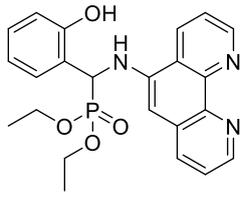


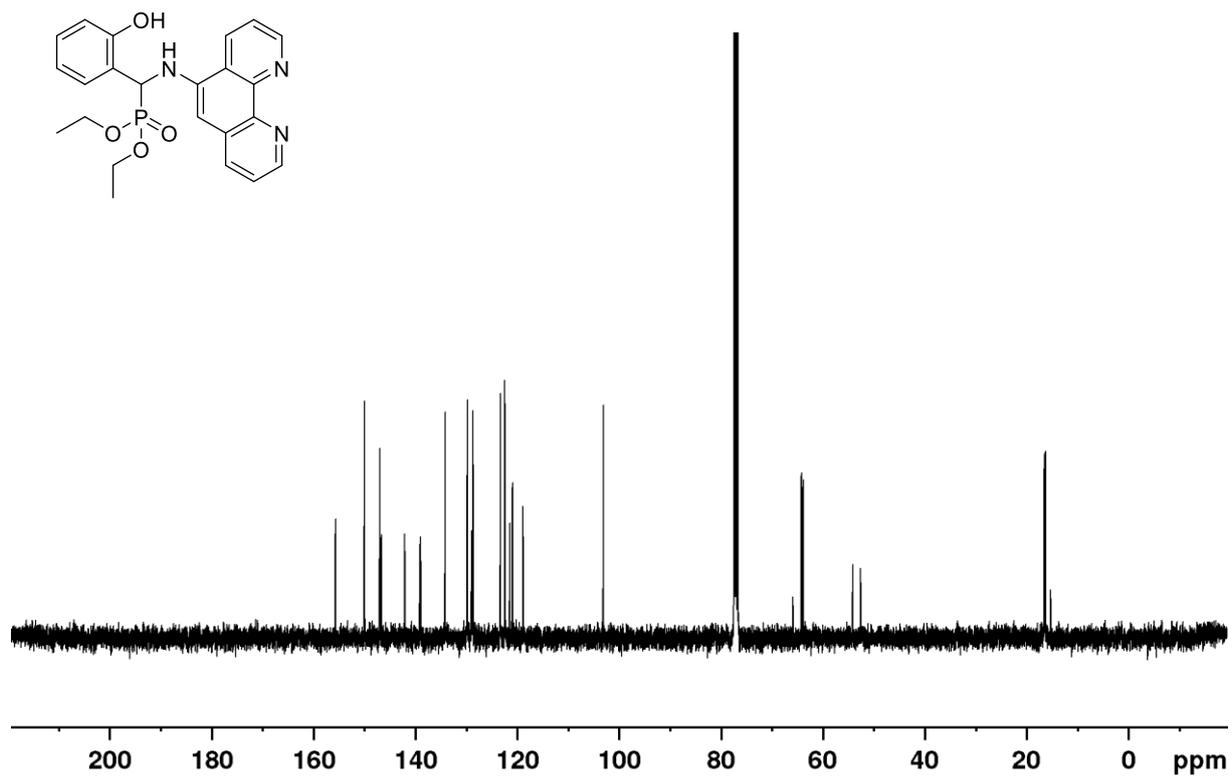
APphen-Me



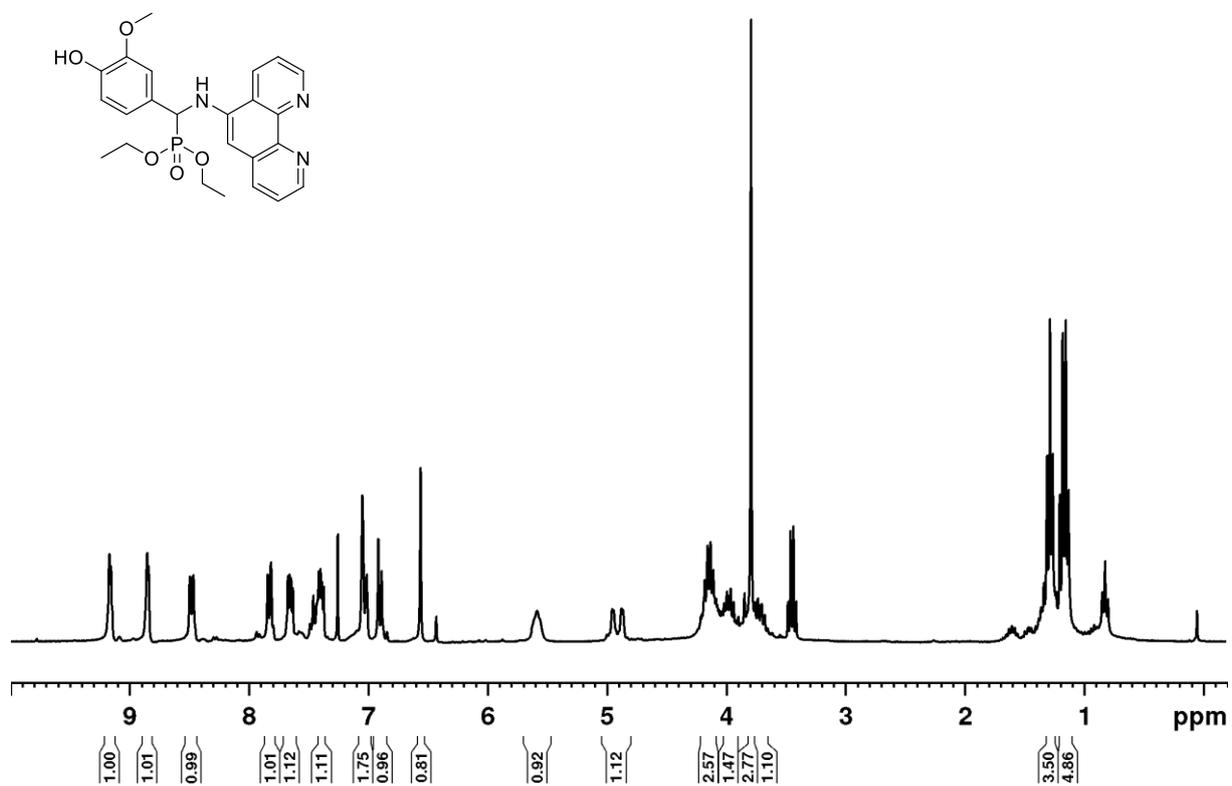


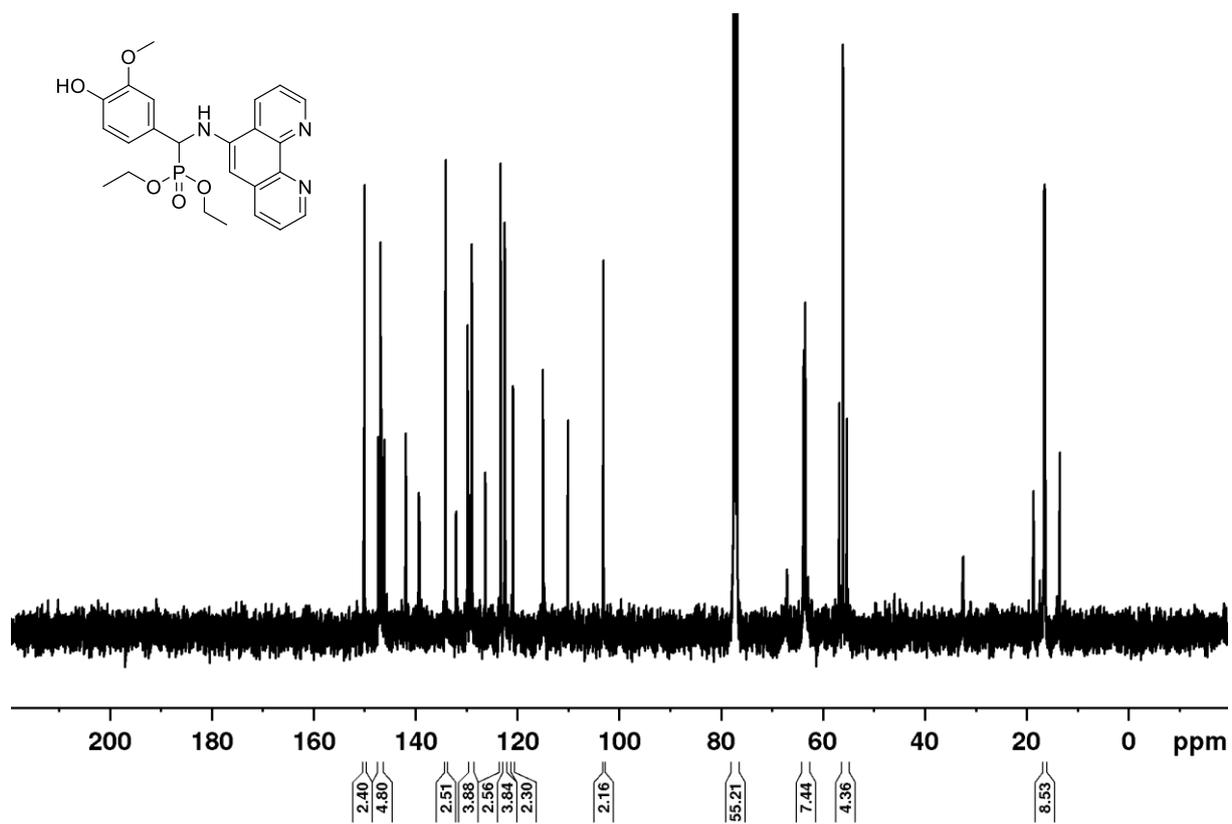
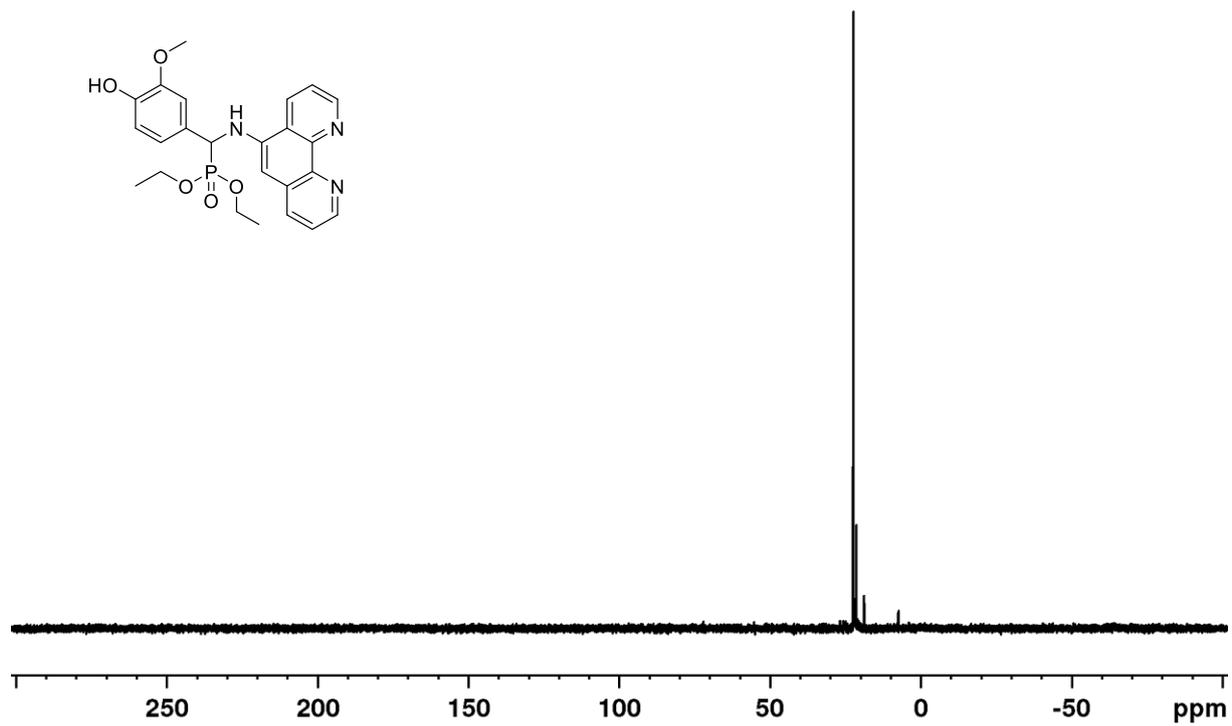
# APphen-Sali



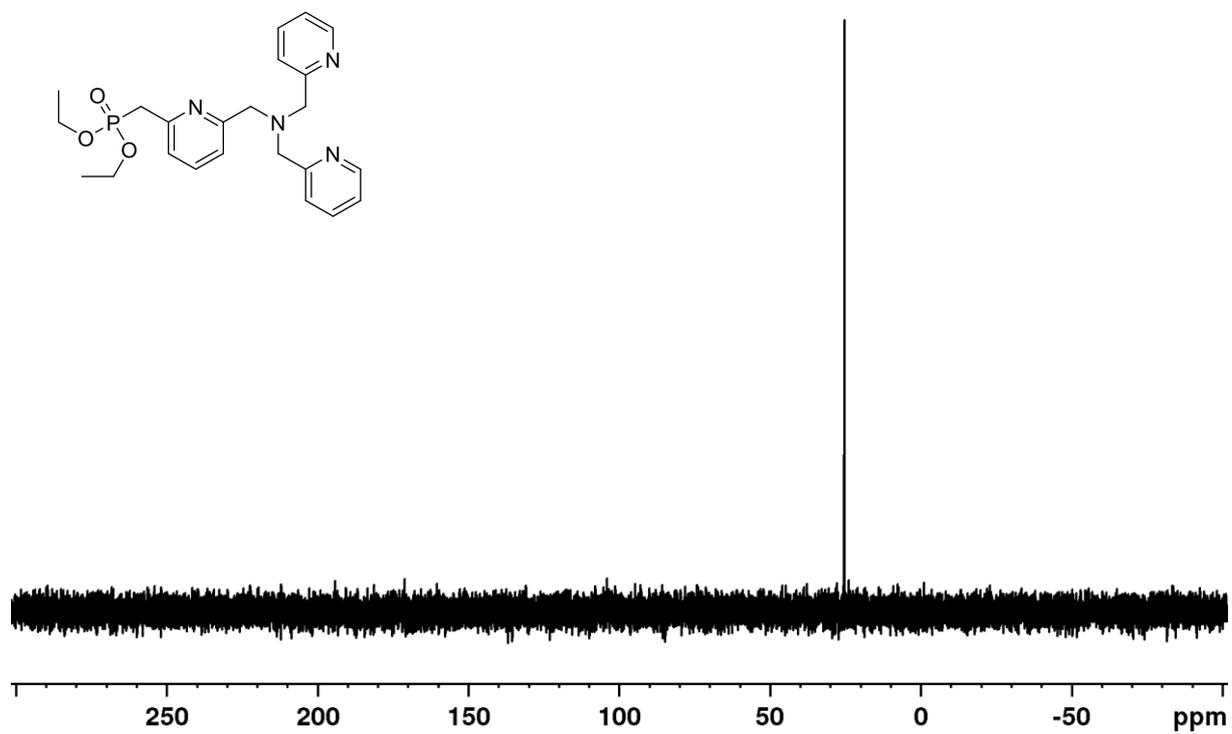
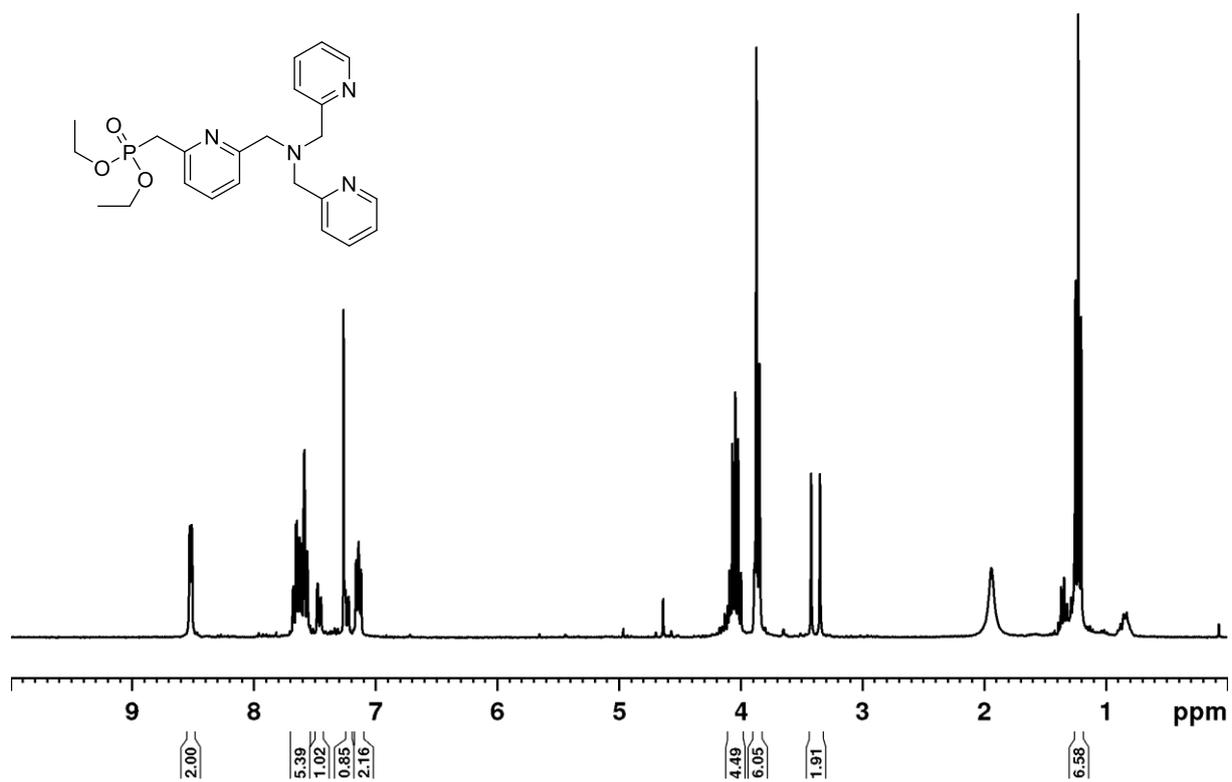


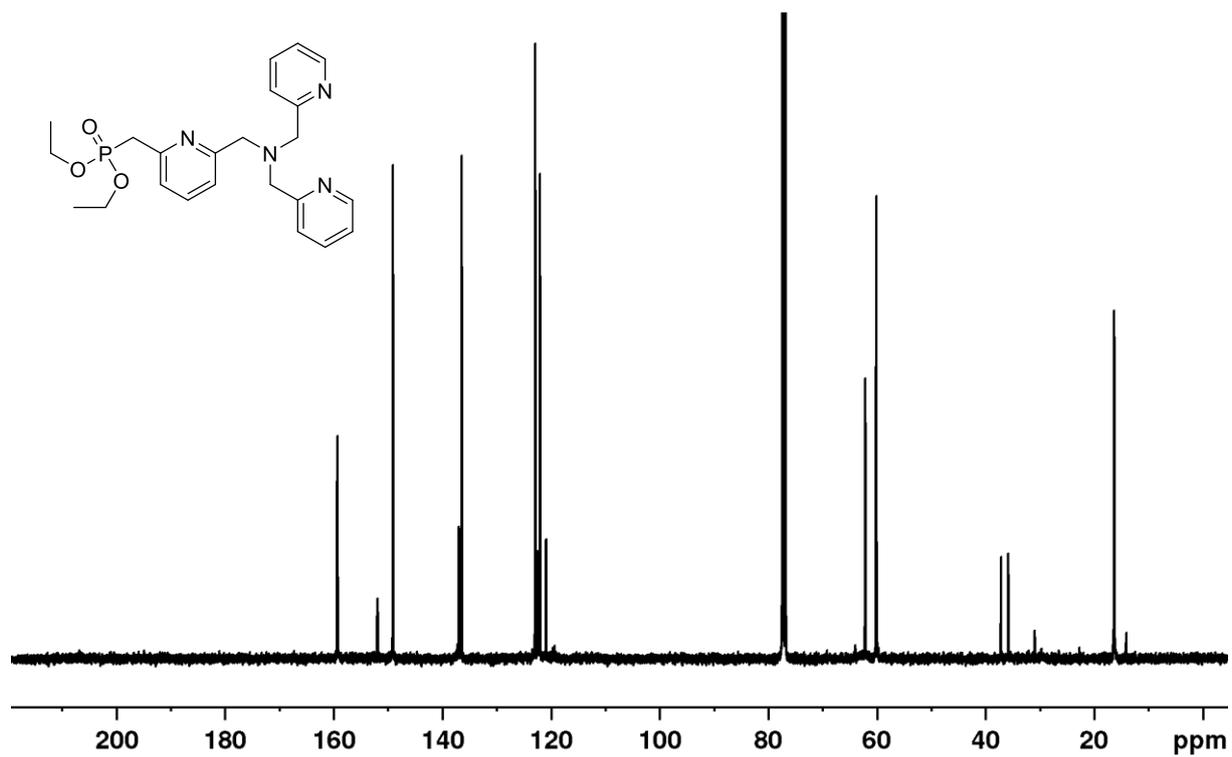
APphen-Vani



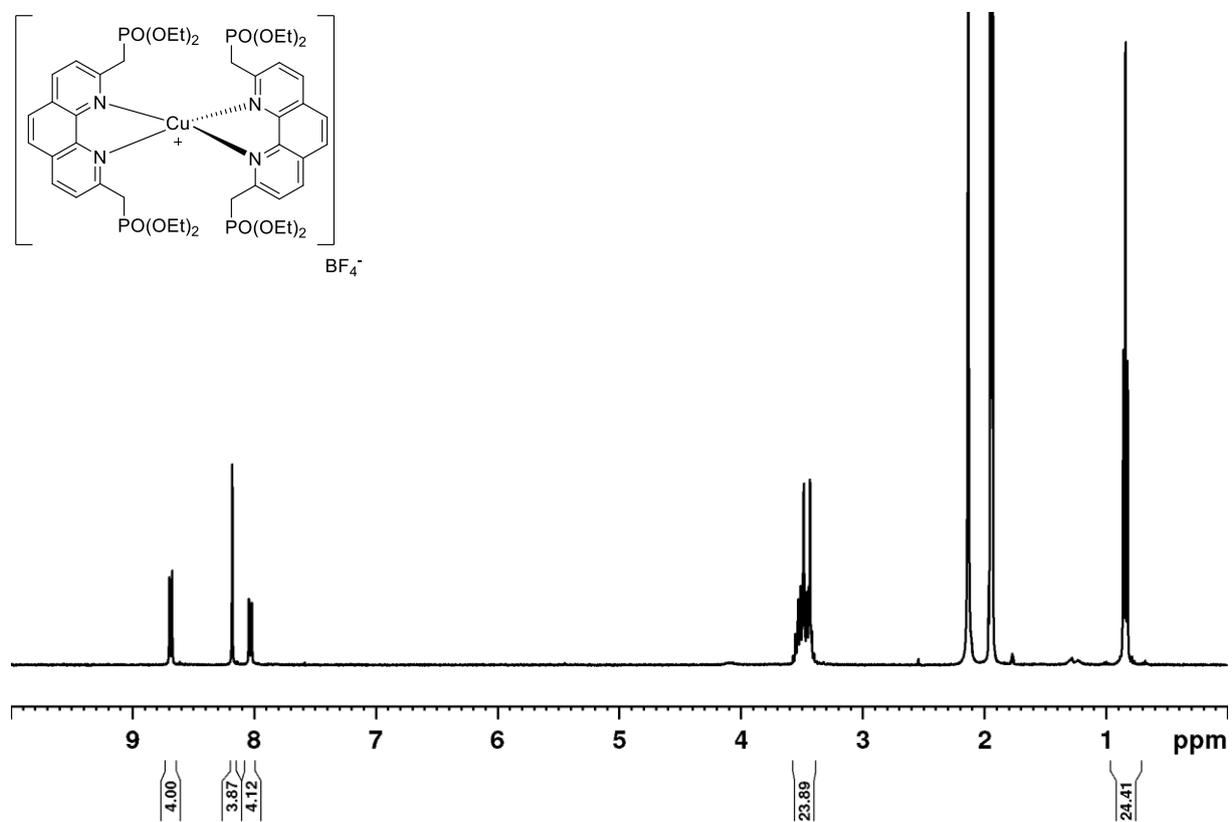


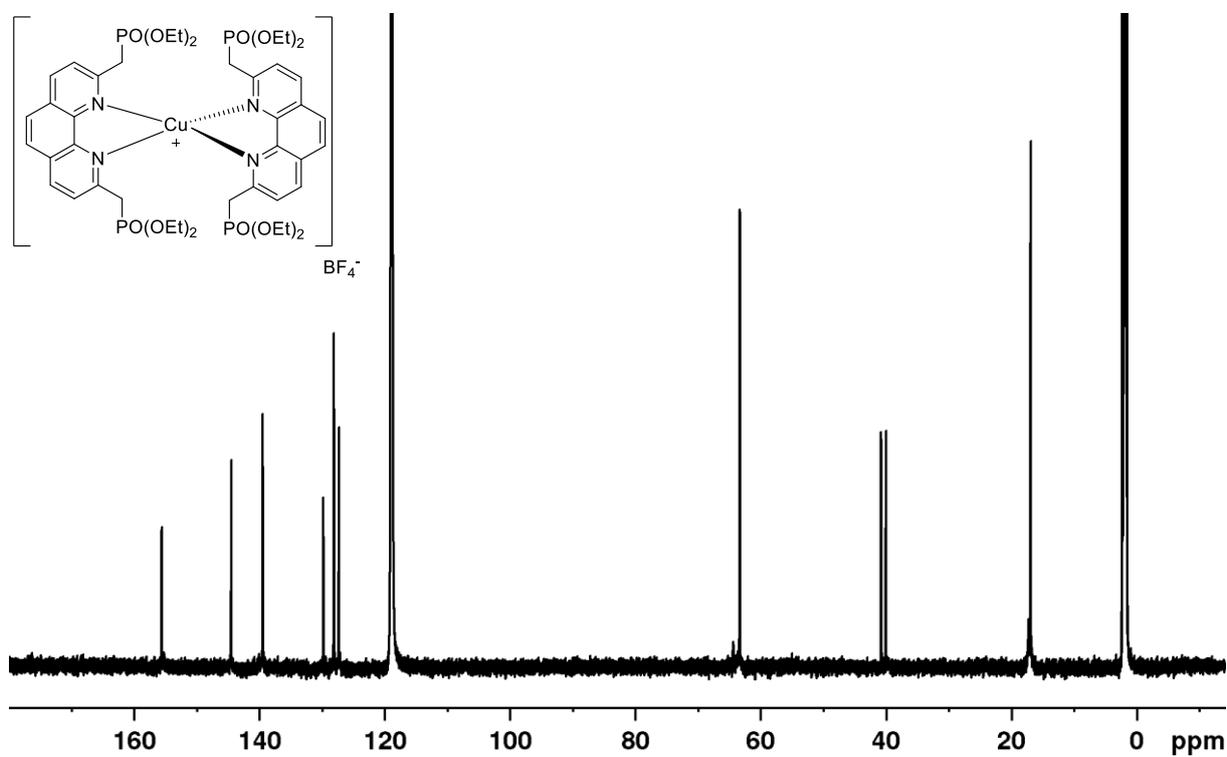
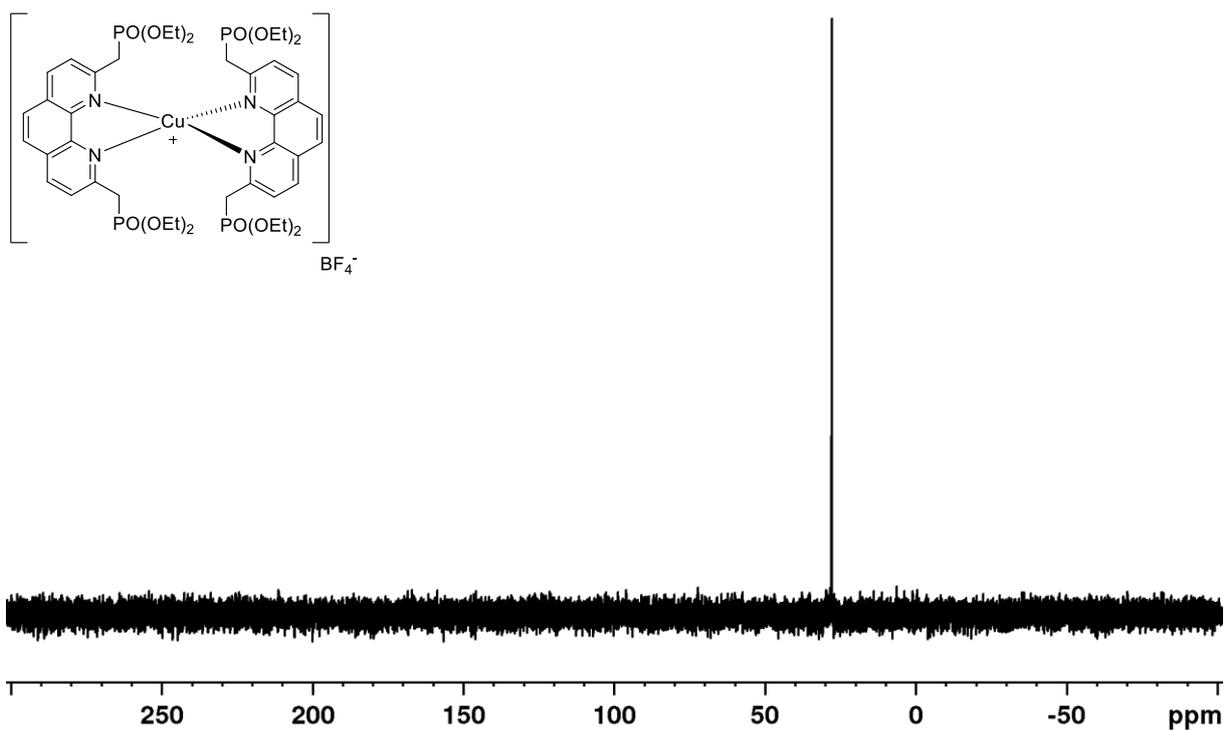
TPMA-MeP





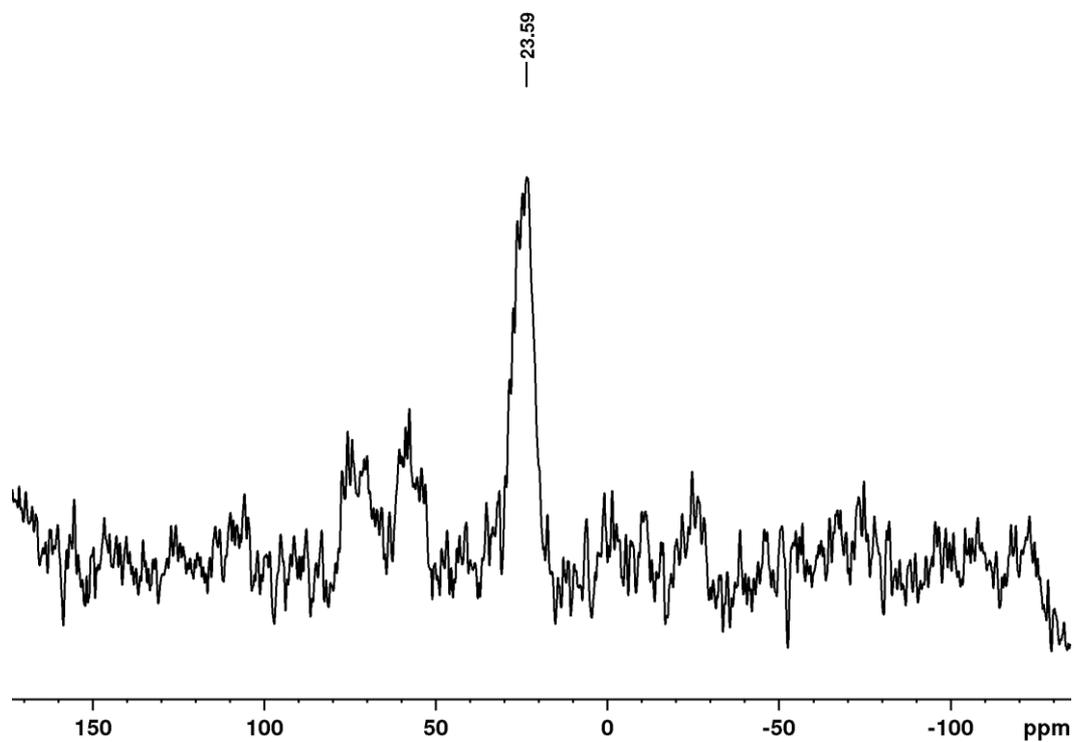
$\text{Cu}(\text{dmpP})_2\text{BF}_4$



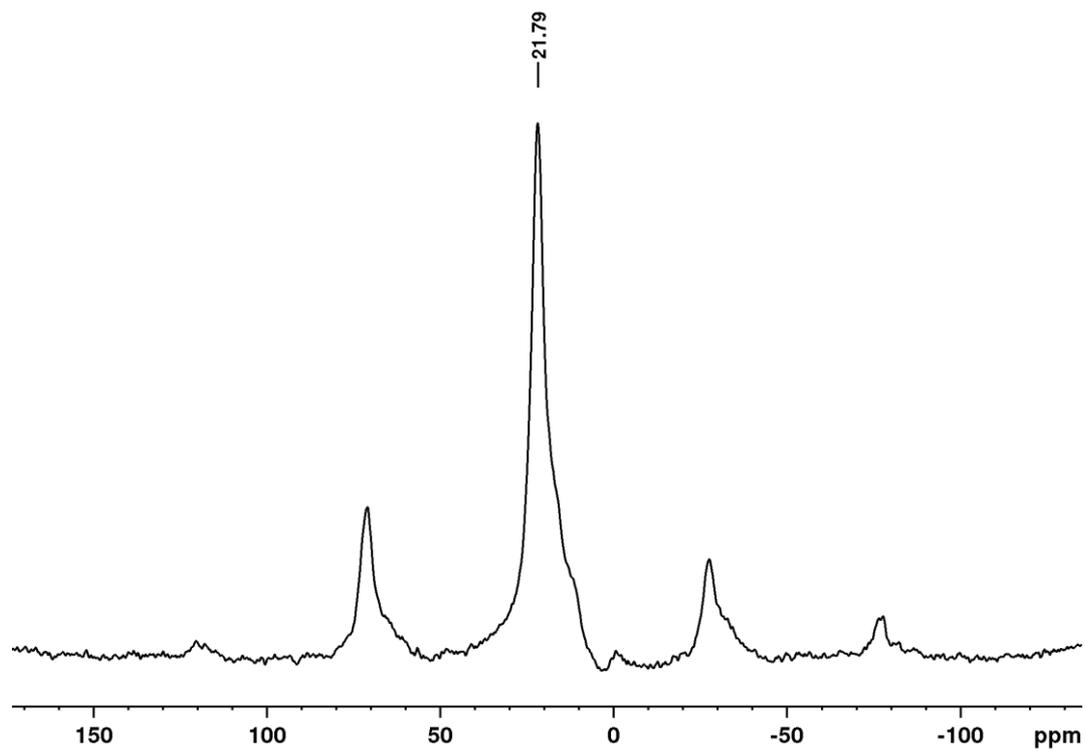


# $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -MAS-NMR-Spektren der immobilisierten Komplexe und Liganden

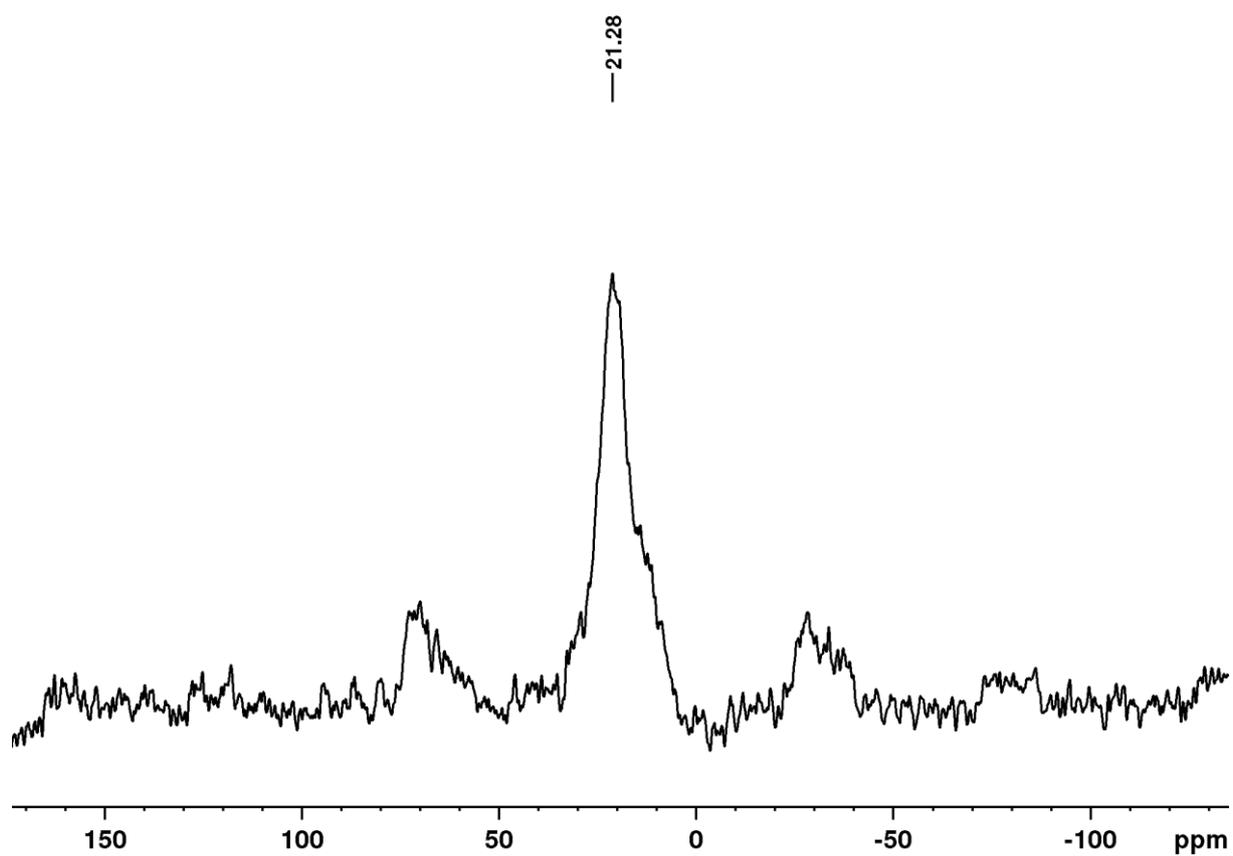
$\text{Cu}(\text{APphen-OMe})_2/\text{SiO}_2$



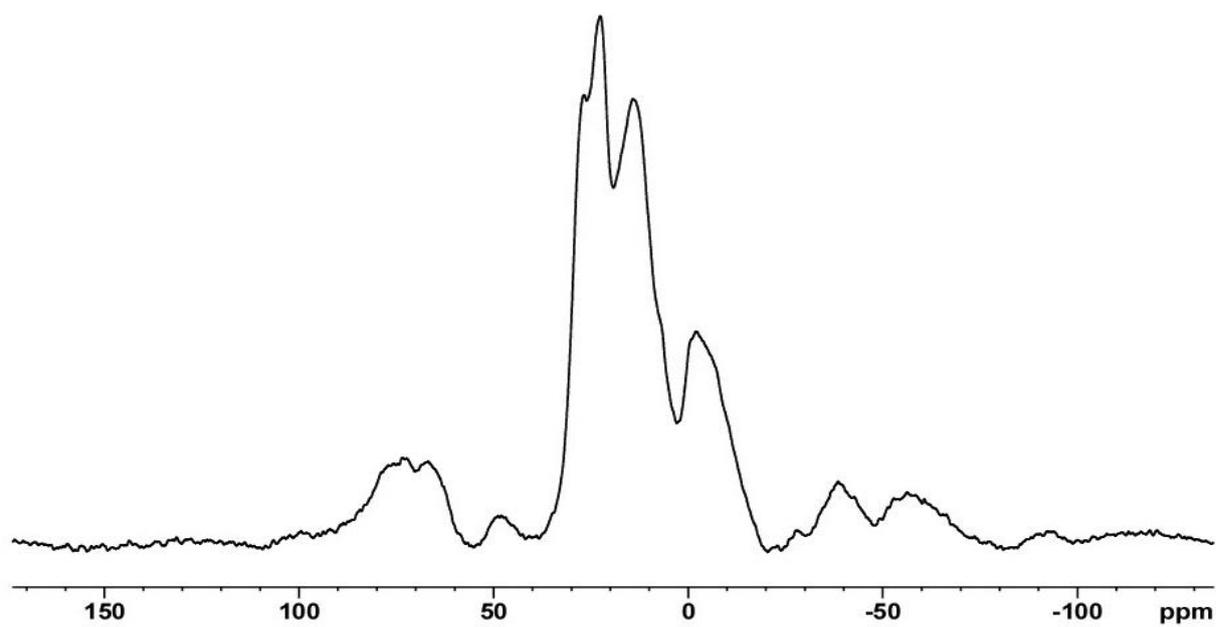
$\text{APphen}/\text{Al}_2\text{O}_3$



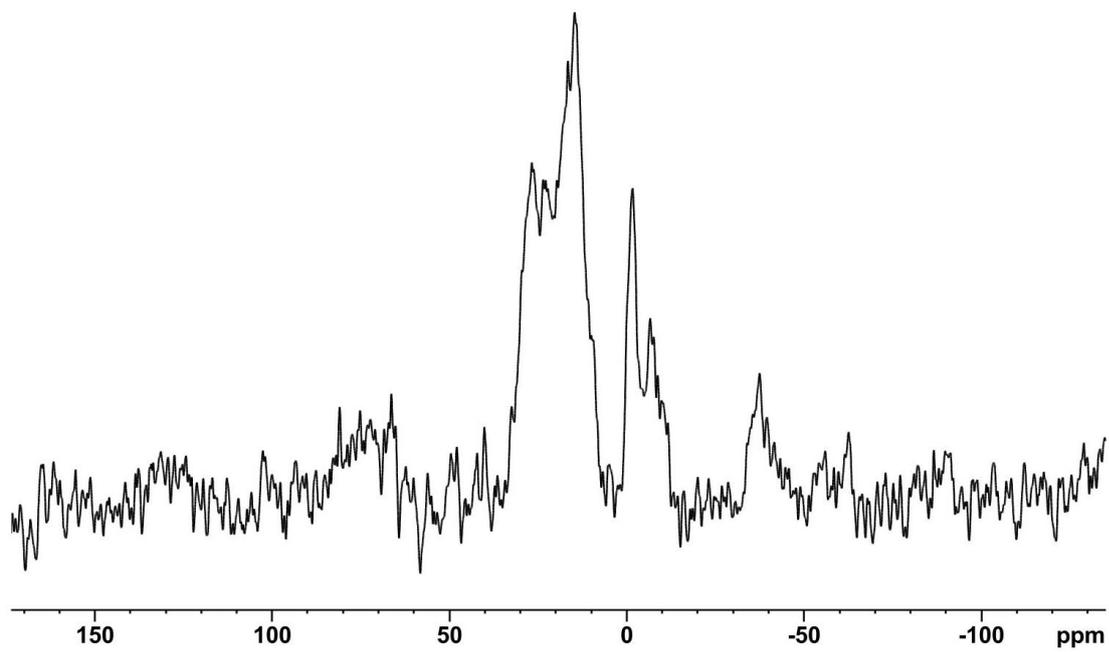
Cu(APphen)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>



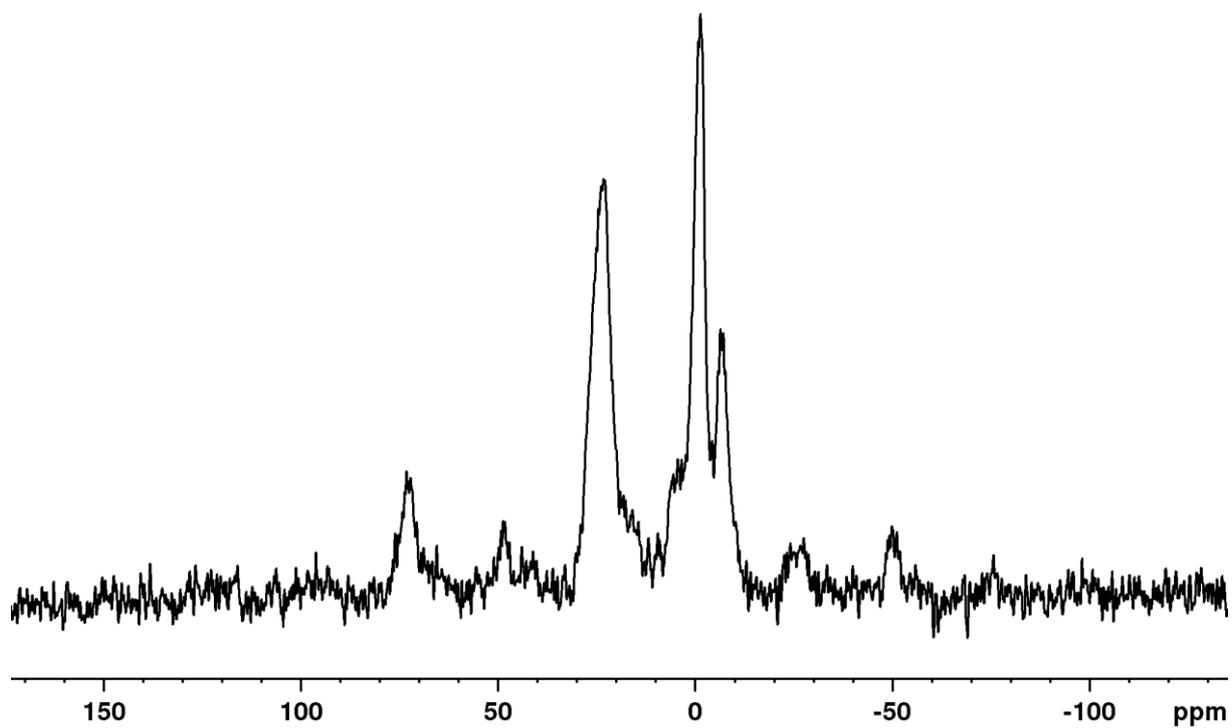
TPMA-MeP/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>



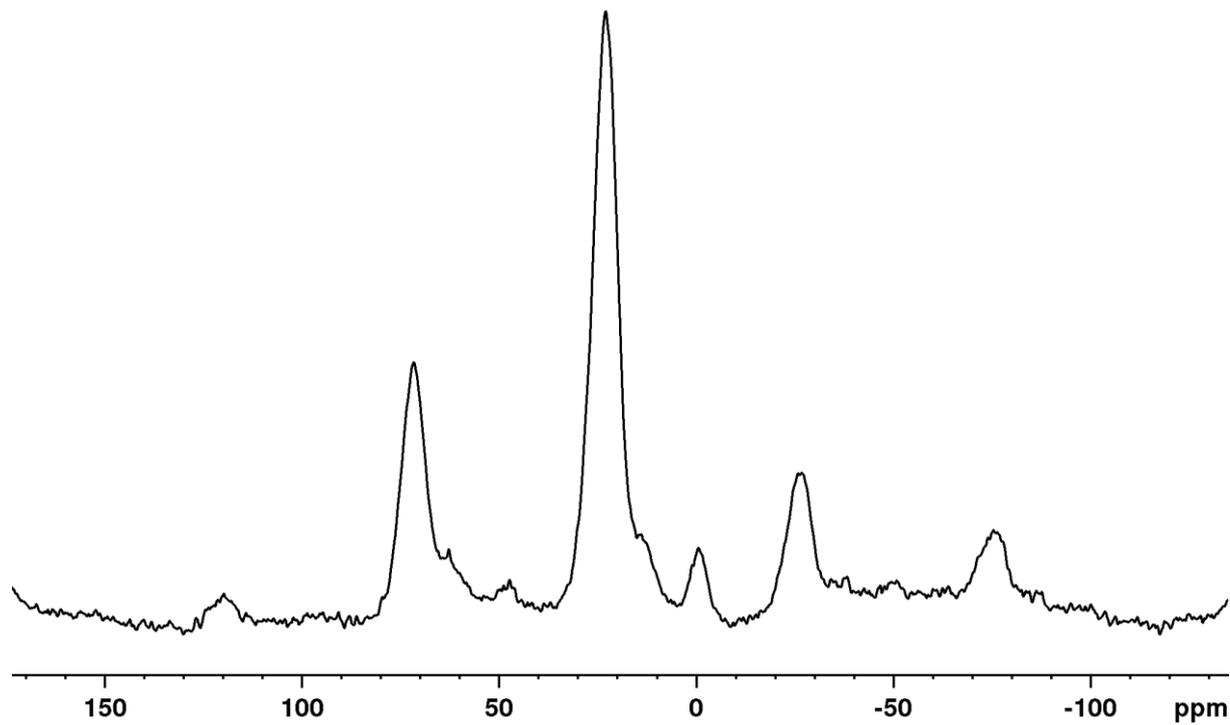
Cu(TPMA-MeP)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>



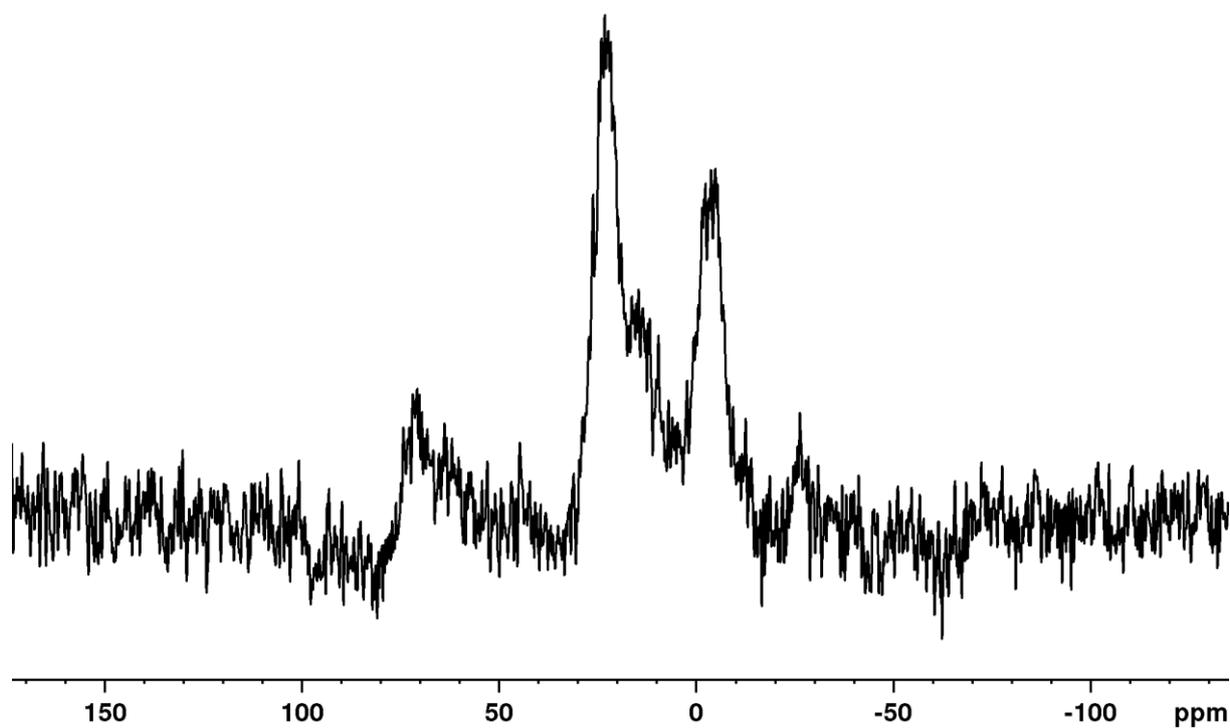
Cu(dmpP)<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>



$\text{Cu}(\text{dmpP})_2/\text{SiO}_2$

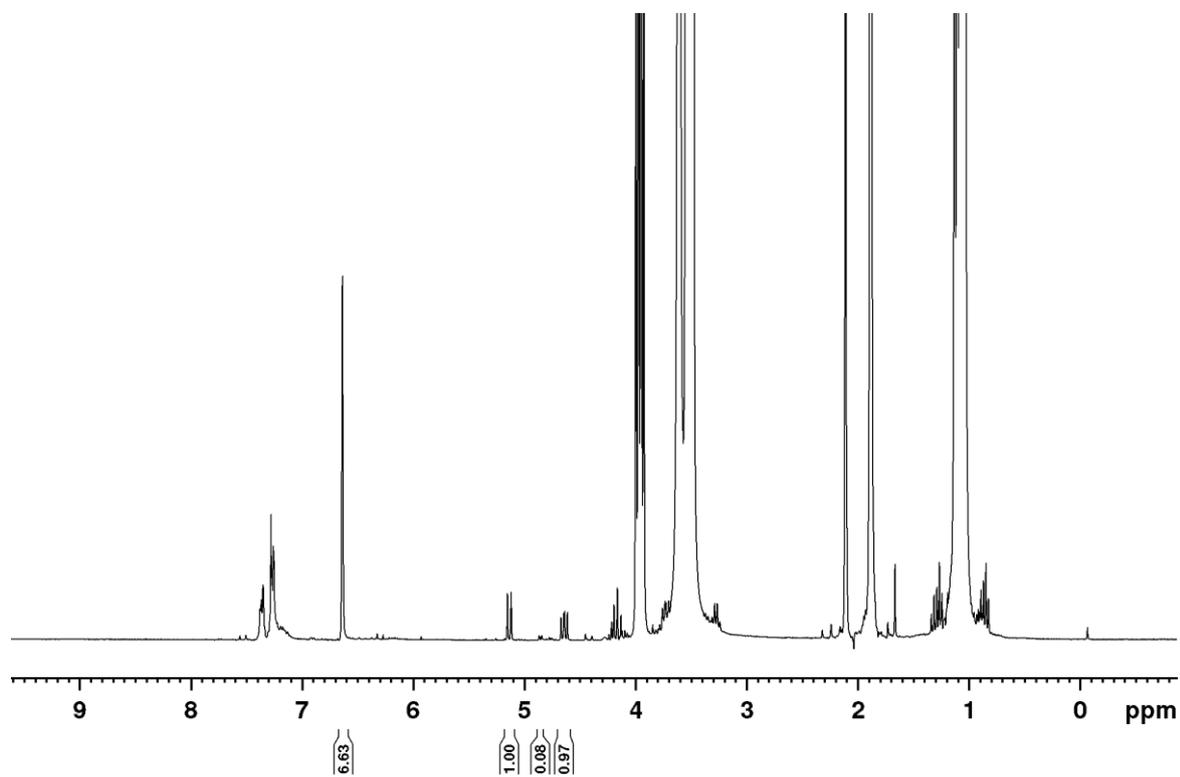


$\text{Cu}(\text{dmpP})_2/\text{TiO}_2$

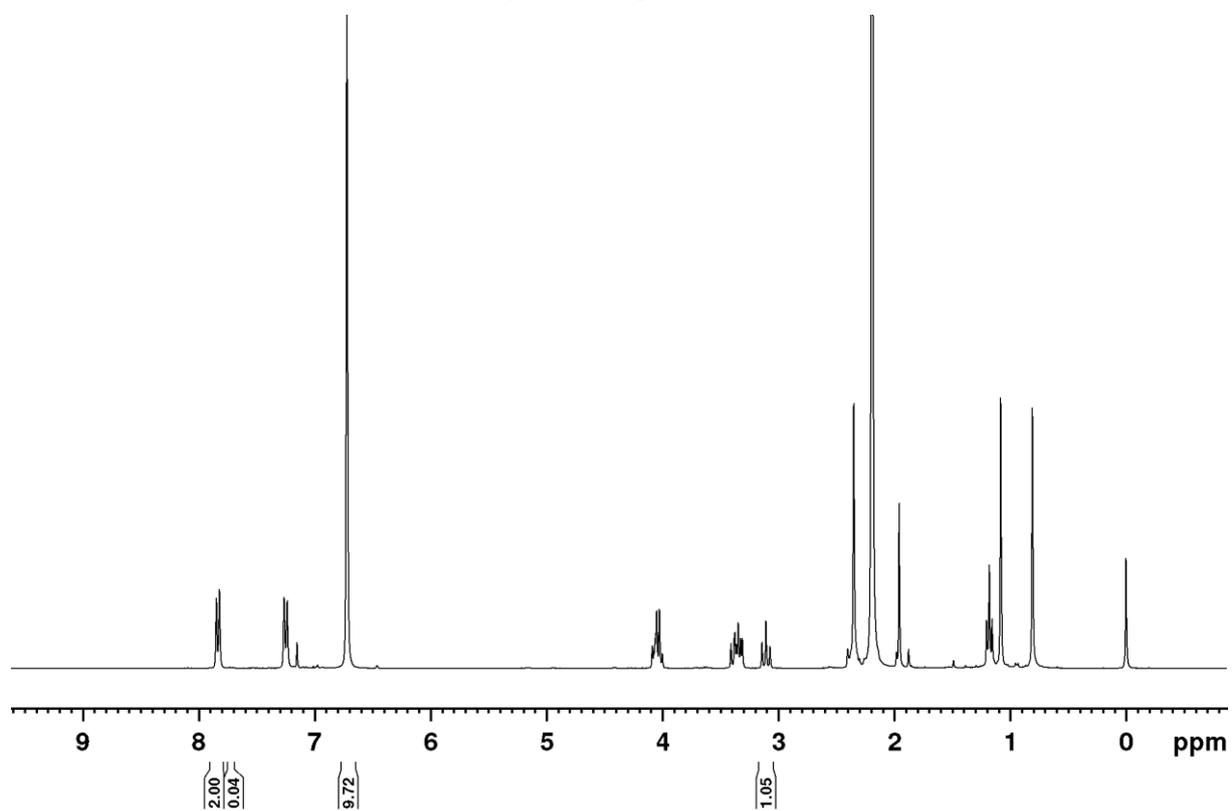


# Beispiel-Spektren zur NMR-spektroskopischen Auswertung der Katalyseergebnisse

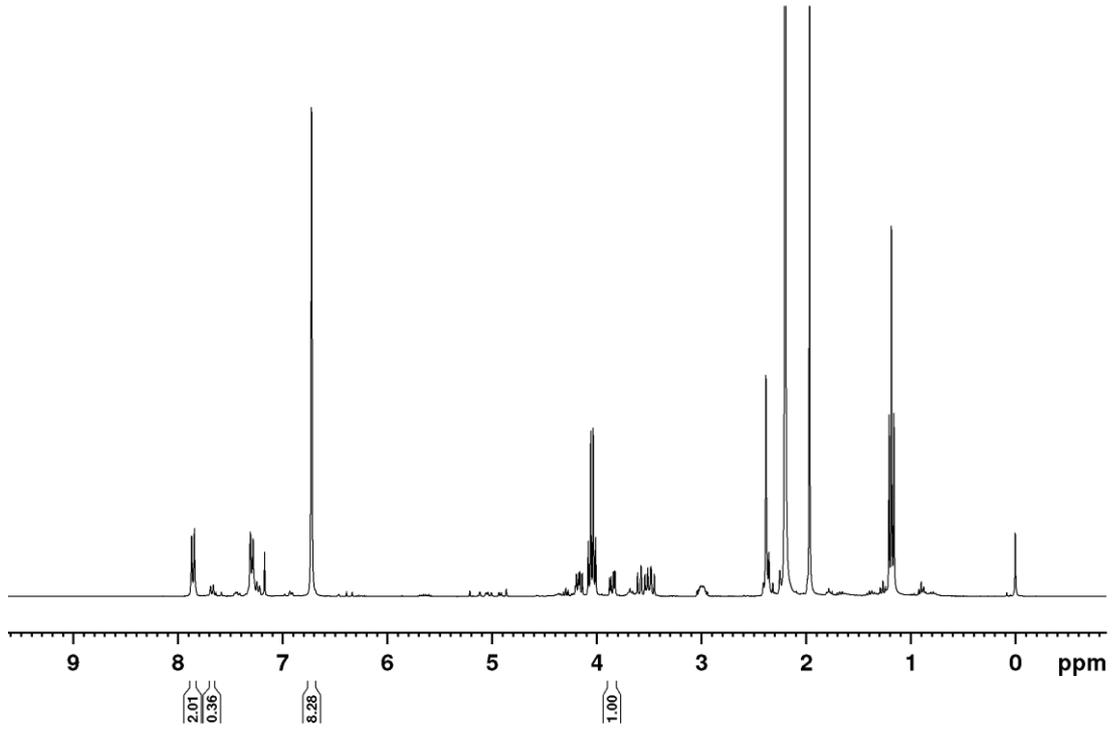
## Cyclisierung von E1



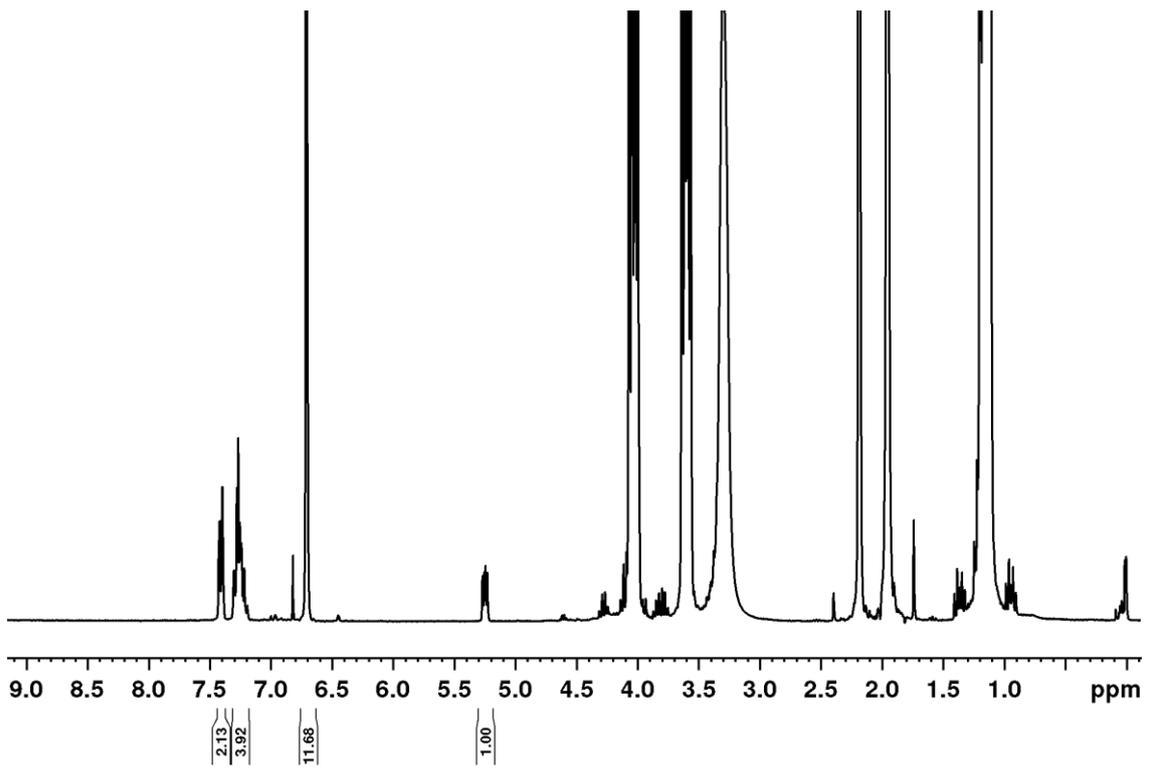
## Cyclisierung von A1



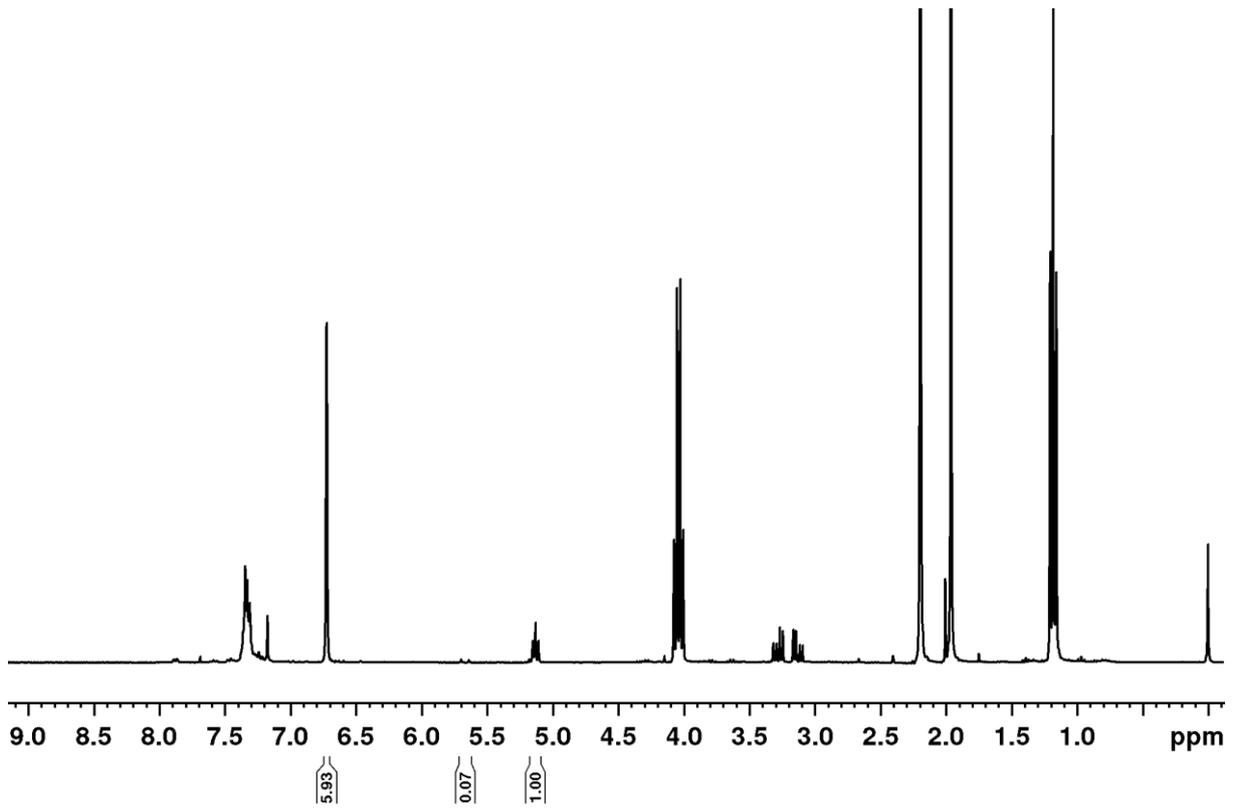
# Cyclisierung von A2



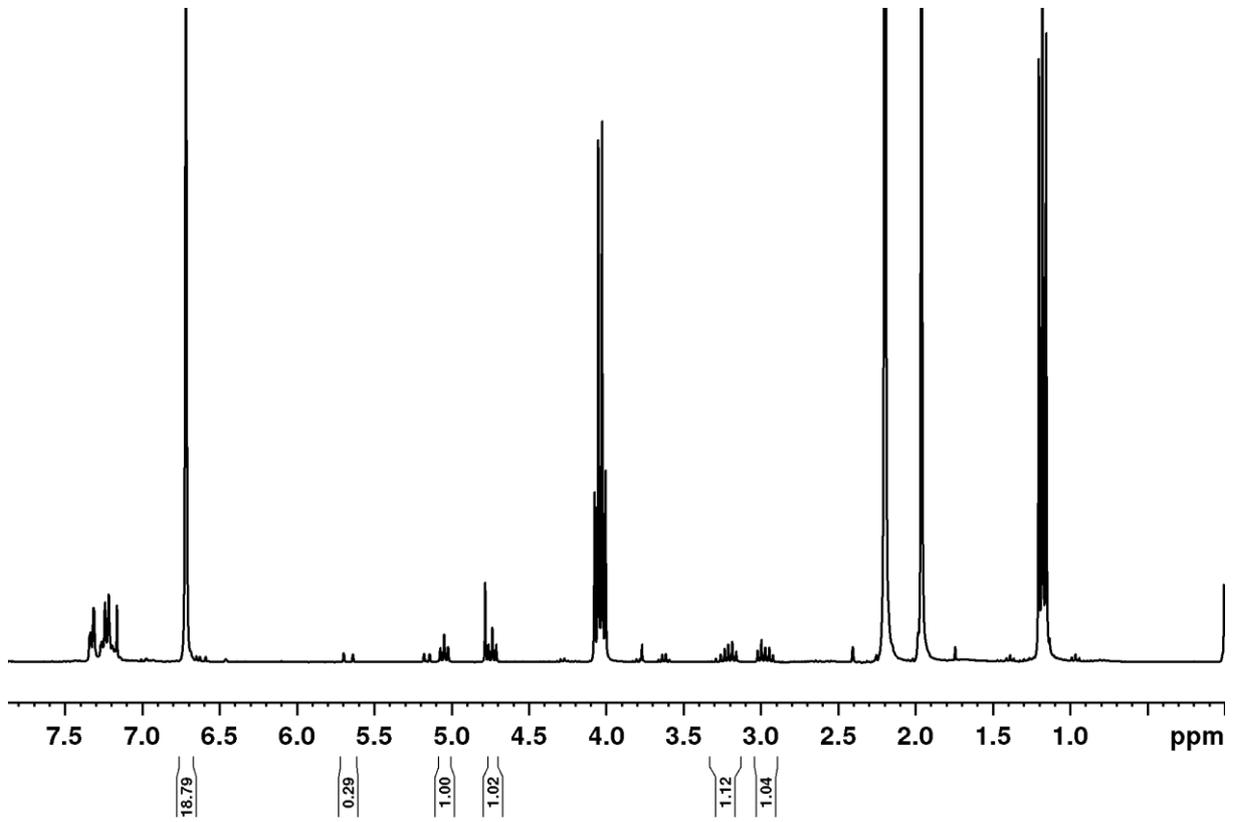
# Addition von CBr<sub>4</sub>.



Addition von  $\text{CCl}_3\text{CN}$ .

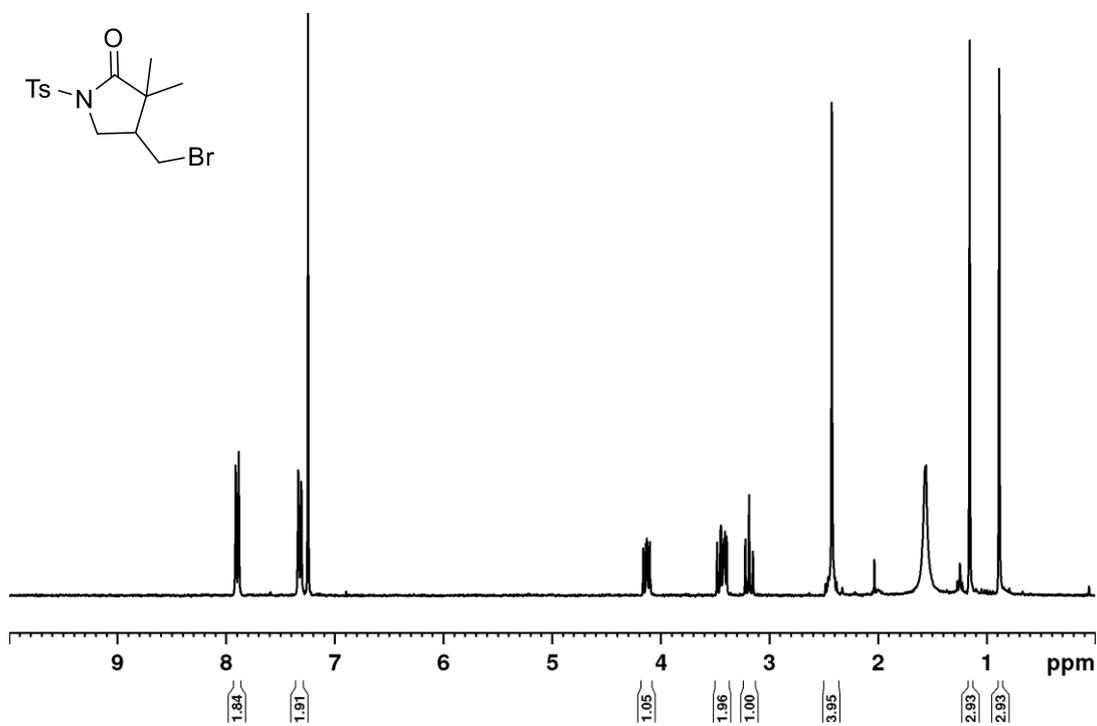


Addition von  $\text{CHI}_3$ .

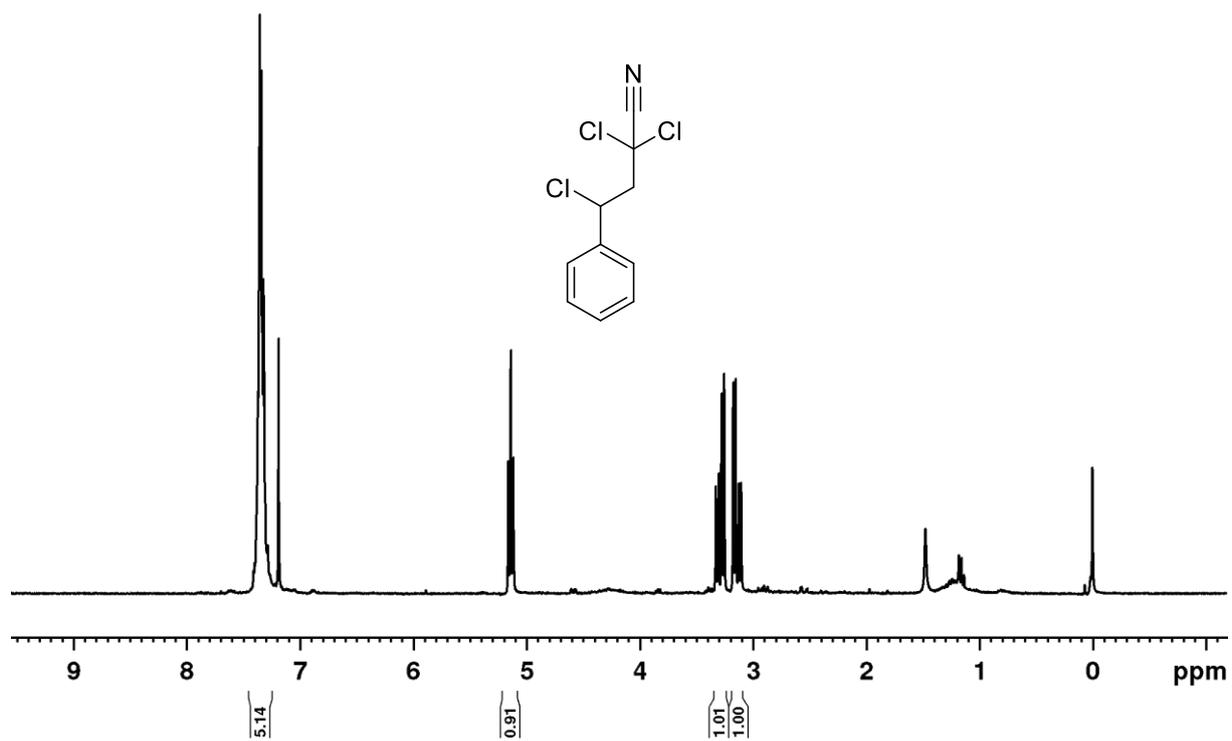


# <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der isolierten Katalyseprodukte

4-(bromomethyl)-3,3-dimethyl-1-tosylpyrrolidin-2-on



(2,2,4-trichloro-4-phenylbutan)nitril



## Akademischer Werdegang

- 01/2020 - 02/2024 **Promotionsstudium und Wissenschaftliche Mitarbeit, Universität Stuttgart**  
*„Synthese von Stickstoffliganden mit Phosphonatgruppen zur Immobilisierung von Kupferkomplexen auf  $\gamma$ -Alumina für kupferkatalysierte Atomtransfer-Radikaladditionsreaktionen (ATRA)“*  
Arbeitsgruppe von Jun. Prof. Dr. Deven Estes, Institut für Technische Chemie
- 10/2016 - 09/2019 **Masterstudiengang Chemie (mit Abschluss M.Sc.), Universität Stuttgart**  
Masterarbeit: *„Design von Kupfer(I)komplexen mit einer zusätzlichen Elektronenspeichereinheit im Rückgrat des Diimin-Liganden“*  
Arbeitsgruppe von Dr Michael Karnahl/Prof. Dr. Bernd Plietker, Institut für Organische Chemie
- 10/2013 - 09/2016 **Bachelorstudiengang Chemie (mit Abschluss B.Sc.), Universität Stuttgart**  
Bachelorarbeit: *„Thiosilicate der Seltenerdmetalle mit Kanalstruktur“*  
Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Thomas Schleid, Institut für Anorganische Chemie
- 10/2010 - 09/2013 **Bachelorstudiengang Geschichte der Naturwissenschaft und Technik (mit Abschluss B.A.), Universität Stuttgart**  
Bachelorarbeit: *„Die Kontroverse um das Insektizid DDT in Deutschland“*  
Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Klaus Hentschel, Historisches Institut, Abteilung für Geschichte der Naturwissenschaft und Technik