

Studien zur katalytischen Aktivität
von Palladium-Komplexen
in Suzuki- und Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktionen

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur

Erlangung des akademischen Grades eines
Doktor-Ingenieurs
(Dr.-Ing.)

genehmigte

Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Markus Reinhard an der Heiden
aus Landau in der Pfalz

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Plenio
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Reggelin Prof. Dr. R. Kempe (Universität Bayreuth)
Tag der Einreichung:	07.11.2006
Tag der mündlichen Prüfung:	18.12.2006

Darmstadt 2006

Für Sigrun und Noëmi

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Anorganische Chemie des Fachbereiches Chemie der Technischen Universität Darmstadt unter Leitung von Prof. Dr. Herbert PLENIO in der Zeit von September 2002 bis November 2006 erstellt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht:

M. R. an der Heiden, H. Plenio, "*Homogeneous Catalysts supported on soluble Polymers: Biphasic Suzuki-Miyaura-Coupling of Aryl Chlorides using phase-tagged Palladium-Phosphine Catalysts*", *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1789.

M. R. an der Heiden, G. D. Frey, H. Plenio, "*Copper(I)-catalyzed Synthesis of Ferrocenyl Aryl Ethers*", *Organometallics* **2004**, 23, 3548–3551.

M. R. an der Heiden, H. Plenio, E. Burello, H. C. J. Hoefsloot, G. Rothenberg, S. Immel, "*Mechanistic Insights in Sonogashira Cross-Coupling via High-Throughput Kinetics and Descriptor Modelling*", zur Veröffentlichung eingereicht.

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Frau Sigrun, der diese Arbeit unter anderem gewidmet ist. Ohne ihre Geduld, Unterstützung – vor allem bei der Korrektur so manchen sprachlichen Fauxpas – und ihr Verständnis hätte ich die vorliegende Arbeit und auch vieles andere nur schwer zu Ende bringen können.

Herrn Prof. Dr. Herbert Plenio danke ich für das freundschaftliche Arbeitsklima, die anregenden Diskussionen sowie die kompetente Betreuung, die mir während der Forschungsarbeit und beim Schreiben dieser Dissertation zuteil wurde.

Herrn Dr. Stefan Immel möchte ich für die DFT-Berechnungen der Eigenschaften der Halogenaromaten danken, die wichtige Hinweise lieferte.

Mein Dank gilt auch allen derzeitigen und ehemaligen Arbeitskollegen Dr. Clemens Aberle, Dipl.-Ing. Christoph Fleckenstein, Dr. Axel Köllhofer, Mathias Lein, Dipl.-Ing. Steffen Leuthäuser, Dipl.-Ing. Dirk Schoeps, Dipl.-Ing. Dominik Stumm, Dr. Marcus Süßner, Dipl.-Ing. Tim Vorfalt, Dr. Klaus Wannowius und Dipl.-Ing. Holger Weyhardt für die große Hilfsbereitschaft und ihren Beitrag zu einem angenehmen Arbeitsklima. Danke auch für die Unterstützung nach so manchem Fehlschlag im Labor. Bei Frau Elke Hilms bedanke ich mich für die Synthese von einigen Vor- und Zwischenstufen.

Ein spezieller Dank gilt der guten Seele des Arbeitskreises, die mit einem Lächeln durch unsere heiligen Hallen geht und immer ein offenes Ohr für unsere Probleme hat: Ellen Pfeiffer.

Auch möchte ich jenen Dank sagen, die mir außerhalb meines alltäglichen ‚Wahnsinns‘ an der Uni, geholfen haben: meinen Eltern und meiner Schwester Esther. Vielen Dank für die vielen lustigen Stunden, besonders aber für die Unterstützung und aufmunternden Worte in dieser schwierigen Zeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	16
1.1	<i>Palladium-vermittelte Kreuzkupplungsreaktionen</i>	16
1.1.1	Der klassische Katalysezyklus für Palladium-vermittelte Kupplungsreaktionen	18
1.1.2	Der anionische Katalysezyklus	20
1.1.3	Die Elementarschritte des Pd-Katalysezyklus	22
1.2	<i>Aufgabenstellung</i>	29
2	Theoretische Grundlagen	31
2.1	<i>Eigenschaften der Phospin-Liganden</i>	32
2.2	<i>Kinetische Betrachtungen des Palladium-katalysierten Zyklus</i>	35
2.2.1	Freie Enthalpie und chemisches Gleichgewicht	35
2.2.2	Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt (Polanyi-Prinzip und Hammond-Postulat)	36
2.2.3	Reaktivität und Selektivität	39
2.2.4	Die Temperaturabhängigkeit von Reaktionen	40
2.3	<i>Der Einfluss der Substituenten auf die Reaktion</i>	44
2.3.1	Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen	44
2.3.2	Die Hammett-Beziehung	45
2.3.3	Turn-Over-Number (TON) und Turn-Over-Frequency (TOF)	50
3	Homogene Katalysatoren für die zweiphasige Reaktionsführung von Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit Chloraromaten	51
3.1	<i>Einleitung</i>	52
3.2	<i>Synthese polymer gebundener Phospin-Liganden</i>	55
3.3	<i>Optimierung der Zweiphasen-Suzuki-Reaktionen</i>	58
3.3.1	Lösungsmittelscreens	58
3.3.2	Bestimmung des Palladium/Phosphin-Verhältnisses	60
3.3.3	Basenscreen	61
3.3.4	Der Einfluss von Wasser auf die Katalysatoraktivität	63
3.3.5	Palladiumquelle	65
3.3.6	Katalysatoraktivität, PEG-Kette und Lösungsmittelleffekte	65

3.4	<i>Suzuki-Kupplung – Recycling-Experimente</i>	68
3.4.1	Präparation des Katalysators	68
3.4.2	Die Recycling-Experimente der Bromaromaten	68
3.4.3	Die Recycling-Experimente der Chloraromaten	70
3.4.4	Chloraromaten-Substituenteneinfluss auf die zweiphasige Suzuki-Reaktion	76
3.5	<i>Bestimmung des Katalysatorleachings</i>	79
3.6	<i>Zusammenfassung</i>	80
4	Kinetische Einblicke in Suzuki- und Sonogashira-Kreuzkupplungs-Reaktionen mittels Multisubstrat-Hochdurchsatz-Techniken (MS)	81
4.1	<i>Zielsetzung</i>	82
4.2	<i>Aufgabe</i>	83
4.3	<i>Kinetisches Modell für kompetitive Umsetzungen der Sonogashira-Reaktion</i>	85
4.3.1	Der Katalysezyklus der Sonogashira-Reaktion	85
4.4	<i>Der Screen und seine Reaktivitätskenngrößen</i>	95
4.5	<i>Entwicklung der Multisubstrat-Methode anhand der Suzuki-Miyaura-Reaktion</i>	100
4.5.1	Arbeitstechniken und verwendete Geräte	100
4.5.2	Multisubstrat-Screens der Suzuki-Kreuzkupplung	102
4.6	<i>Die Validierung der Methode</i>	109
4.6.1	Validierung anhand der Sonogashira-Reaktion	109
4.6.2	Substrat-Konzentrationsabhängigkeiten	114
4.7	<i>Überblick – Die Ergebnisse der Sonogashira-Screens</i>	118
4.7.1	Vergleich der unterschiedlichen Pd/PR ₃ -Katalysatoren	119
4.7.2	Einfluss des Pd/Cu/PR ₃ -Verhältnisses auf die Sonogashira-Reaktion	139
4.7.3	Einflüsse der Substitution am Halogenaromaten R-Ar-X	149
4.7.4	Sterische Einflüsse des Bromaromaten auf die Sonogashira-Reaktion	155
4.8	<i>Einfluss des Halogens im Halogenaromaten auf die Reaktivität</i>	163
4.8.1	Die Reaktivität der Bromaromaten	164
4.8.2	Die Reaktivität der Iodaromaten	166
4.8.3	Die Reaktivität der Chloraromaten	168
4.9	<i>Temperaturabhängigkeit der Sonogashira-Reaktion</i>	171

4.9.1	Auftragung des Eyring-Plots	171
4.10	<i>Einfluss der Substituenten am Phenylacetylen R'-ArC\equivCH auf die Reaktivität</i>	179
4.11	<i>Substituenteneinfluss der Phenylacetylene bei Kupplung mit Brom- und Iodaromaten</i>	184
4.12	<i>Parallelscreen von Ar-Br und Ar'-C\equivCH</i>	188
4.12.1	Kinetik der vollständigen ArX / Ar'X - ArCCH / Ar'CCH-Konkurrenz	189
4.12.2	Der Kreuz-5x5-Screen	194
4.12.3	Der Kreuz-5x8-Screen	204
4.12.4	Produktbildungsverhältnisse der zwei Wege zu den 4,4'-substituierten Tolanen	210
4.13	<i>Der Einfluss der Kupfer-Konzentration im Katalysatorkomplex</i>	213
4.14	<i>Die Abhängigkeit der Reaktivität von der Bromaromaten-Substitution: Hammett-Auftragung</i>	220
4.14.1	Hammett-Betrachtungen für den MS-30x1-Screen (Pd/Cu/PR ₃ 4:3:8)	221
4.14.2	Ar-Br-Substitutionsabhängigkeit bei verschiedenen Phosphinen	232
4.14.3	Hammett-Betrachtungen für den MS-25x1-Screen (Pd/Cu/PR ₃ 4:3:4)	235
4.14.4	Ar-Br-Substitutionsabhängigkeit bei verschiedenen Phosphinen mit einem Pd/Cu/PR ₃ Verhältnis von 4:3:4	240
4.14.5	Die Temperaturabhängigkeit der Halogenaromaten-Substituenteneinflüsse	242
4.15	<i>Die Abhängigkeit der Reaktivität von der Phenylacetylen-Substitution: Hammett-Auftragung</i>	246
4.15.1	Hammett-Betrachtung des Ar-C \equiv CH-Substituenteneinflusses bei Kupplung mit Brom- und Iodaromaten	251
4.16	<i>Hammett-Betrachtung für die Parallelscreens von Ar-Br und Ar'C\equivCH</i>	255
4.16.1	Direktvergleich vier unterschiedlicher Phosphine: Kreuz-5x5	255
4.17	<i>Brom/Iod-Direktvergleich bei Variation der Phenylacetylene</i>	260
4.17.1	Variation von vier Brom- und vier Iodaromaten: Kreuz (4+4)x8	261
4.17.2	Variation von drei Brom- und Iodaromaten	265
4.18	<i>Betrachtungen zum Einfluss der Halogenaromaten-Bindungsstärke: DFT-Rechnungen</i>	271
4.19	<i>Zusammenfassung</i>	276
4.20	<i>Ausblick</i>	283

4.21	<i>Fehlerberechnung</i>	284
5	Experimental Section	286
5.1	<i>General experimental procedures/materials and instrumentation</i>	287
5.2	<i>Biphasic Suzuki-Crosscoupling</i>	289
5.2.1	General procedure for the synthesis of 2'-Hydroxy-2-dialkylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborates	289
5.2.2	General procedure for the synthesis of 2'-MeOPEG ₂₀₀₀ O-2-dialkylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborates	291
5.2.3	General procedure for the extractive/biphasic Suzuki coupling of aryl chlorides and phenyl boronic acid (recycling experiments)	293
5.2.4	General procedure for the biphasic Suzuki coupling of aryl bromides and phenyl boronic acid (recycling experiments)	294
5.2.5	General procedure for the determination of tof in multi cycle experiments	294
5.3	<i>The Multisubstrate-High-Throughput-Screens</i>	295
5.3.1	General procedure for the synthesis of trialkyl-phosphonium tetrafluoroborates	295
5.3.2	Quantification and Calibration of the GC-method	298
5.3.3	Catalysts mixtures	299
5.3.4	Stock Solutions	301
5.4	<i>Procedures for the Sonogashira-Coupling of aryl bromides and acetylenes</i>	304
5.4.1	General procedure - for the preparation of the GC-standards	304
5.4.2	Standard screening procedures	304
5.5	<i>Screening Experiments</i>	306
5.5.1	Screening of ortho-, meta- or para-substituted aryl bromides at three different temperatures (50°C, 65°C and 80°C)	306
5.5.2	Aryl iodide screening at different temperatures	307
5.5.3	Aryl bromide screening at different temperatures	308
5.5.4	Aryl chloride screening at different temperatures	308
5.5.5	Aryl Bromide Screening at different Pd/Cu/PR ₃ -ratio	309
5.5.6	Screening of the bulky ortho-alkylated Aryl Bromides	310
5.5.7	Sequential variation of phosphines	311
5.5.8	Screening of five iodo arenes with eight different acetylenes:	313

5.5.9	Screening of five bromo arenes with eight different acetylenes:	314
5.5.10	Screening of five aryl bromides with five phenyl acetylenes using four different phosphines (Cross-5x5)	315
5.5.11	Screening of five aryl bromides with eight phenyl acetylenes (Cross-5x8)	315
5.5.12	Screening of four aryl bromides and iodides with eight phenyl acetylenes (Cross-(4+4)x8)	316
5.5.13	Screening of three aryl bromides and iodides with eight phenyl acetylenes (Cross-Br/I)	317
6	Literaturverzeichnis	319

Abkürzungsverzeichnis

(1-Ad)	1-Adamantyl	<i>J</i>	Kupplungskonstante (NMR)
°C	Grad Celsius	kat.	katalytisch
ACN	Acetonitril	L-	Ligand
Ar	Aromat	m	Multiplett (NMR)
Ar-C=CH	Phenylacetylen	Me	Methyl
ArCCH	Phenylacetylen in Formelbeziehung	MeOH	Methanol
ArX	Halogenaromat in Formelbeziehung	Mes	2,4,6-Trimethylphenyl
Ar-X	Halogenaromat	MHz	Megahertz
br.	Verbreitertes Signal (NMR)	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Butyl
C _{tert}	tertiärer Kohlenstoff (NMR)		
Cy	Cyclohexyl	NM	Nitromethan
d	Dublett (NMR)	NMP	N-Methylpyrrolidon
δ	Chemische Verschiebung (NMR)	NMR	Magnetische Kernresonanz
DMA	Dimethylacetamid	PC	Propylencarbonat
DMF	Dimethylformamid	Ph	Phenyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	q _i	Quintett (NMR)
Et	Ethyl	q _u	Quartett (NMR)
Et ₂ O	Diethylether	R	organische Rest
EtOH	Ethanol	s	Singulett (NMR)
FKW	Fluorkohlenwasserstoff	<i>sec</i>	2-Buytl
GC	Gaschromatograph	s _{ep}	Septett (NMR)
GC/MS	Gaschromatograph gekuppelt mit Massenspektrometer	s _x	Sextett (NMR)
		t	Triplett (NMR)
h	Stunde	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Butyl
Hal	Halogen	Tf	Trifluormethylsulfonat
HV	Hochvakuum	THF	Tetrahydrofuran
Hz	Hertz	TMS	Tetramethylsilan
<i>i</i> Pr	Isopropyl	Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl

触媒 "tsoo mei"

Das chinesische Ideogramm für Katalysator ("tsoo mei") bedeutet scheinbar widersprüchlich "Heiratsvermittler". Der Widerspruch besteht nur scheinbar, da bei einer katalytischen Reaktion zunächst Bindungen gebrochen bzw. "aufgelöst" und dann neue Bindungen unter Bildung neuer Moleküle geknüpft werden; die Moleküle werden miteinander "verheiratet". Ein Katalysator wirkt dabei wie ein "Heiratsvermittler", der sich wieder diskret zurückzieht, nachdem er die beiden Partner für die "Ehe" zusammengeführt hat.^a

^a <http://www.connecat.de/katalyse>

1 Einleitung

1.1 Palladium-vermittelte Kreuzkupplungsreaktionen

Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen sind heute aus der Synthesechemie nicht mehr wegzudenken.^[1,2a,3,4,5,6,7] Sie haben sich in den letzten Jahren als ein unersetzliches Werkzeug bei der Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen etabliert.

Bei Kreuzkupplungsreaktionen wird in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators **[Kat]** eine breite Palette organischer elektrophiler Substrate **R-X** (mit X=I, Br, Cl, OTf, OTos, OMes) mit Metallorganen **R'-M** gekuppelt, die Organe in allen Hybridisierungszuständen des C-Atoms (Alkyl-, Allyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen) haben können (**Abbildung 1**).

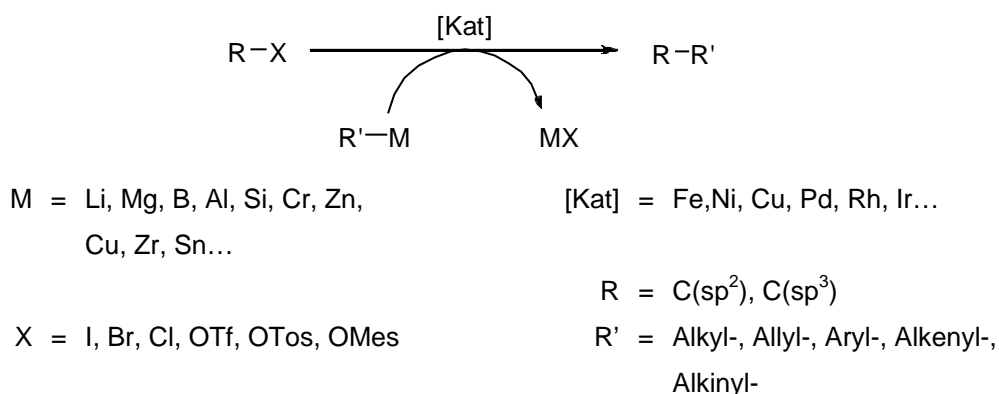


Abbildung 1: Allgemeine Darstellung der Kupplungsreaktionen.

Die Herstellung der benötigten Metallorganen **R'-M** mit Metall-Kohlenstoff- σ -Bindung kann nach verschiedenen Methoden erfolgen.^[2b] Die gängigsten sind Transmetallierung, Substitutionsreaktionen, oxidative Insertion, Hydrometallierung von Alkinen und Alkenen sowie Cyclometallierungen.

Erweitert werden die übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen durch Kohlenstoff-Nukleophil-Bindungsknüpfungen, die gerade im Bereich der Palladium-Katalyse immer mehr zunehmen. In dieser Variante werden R₂N-H^[8] RO-H^[6b], RS-

$H^{[9]}$ oder auch C-H acide Pronukleophile^[6c] direkt in Palladium- oder Nickel-katalysierten Kupplungsreaktionen eingesetzt. In **Abbildung 2** ist eine Zusammenstellung wichtiger Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen mit verschiedenen Nukleophilen dargestellt.

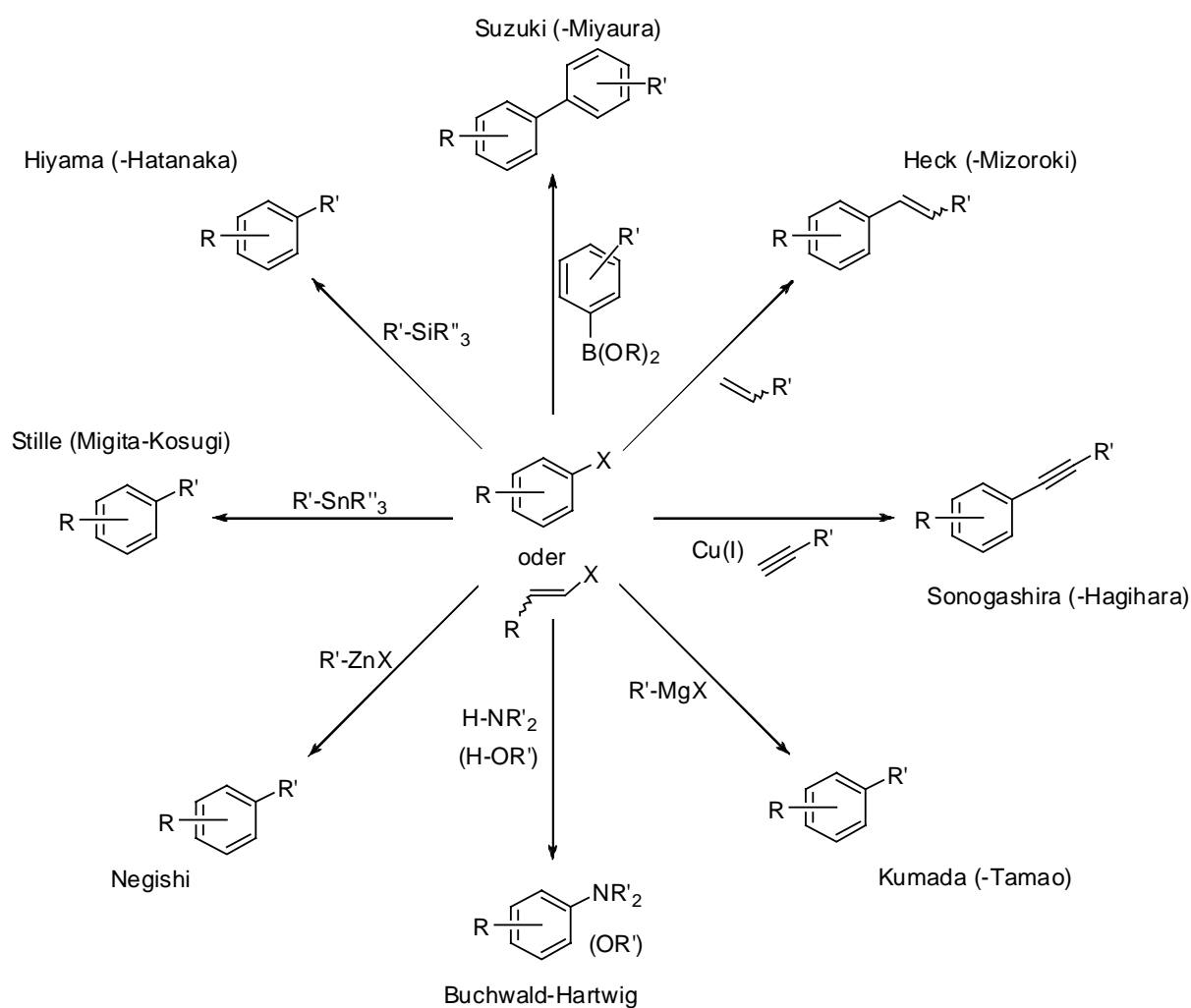


Abbildung 2: Überblick über verschiedene Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen.

In dieser Arbeit werden im Speziellen die Suzuki-Miyaura- (**Kapitel 3** und **Kapitel 4**) sowie die Sonogashira-Hagihara-Reaktion (**Kapitel 4**) genauer untersucht.

1.1.1 Der klassische Katalysezyklus für Palladium-vermittelte Kupplungsreaktionen

Obwohl sich die oben genannten Kreuzkupplungsreaktionen jeweils in den verwendeten Substraten stark unterscheiden, wurde für alle ein allgemein akzeptierter, gemeinsamer, dreistufiger Mechanismus formuliert, der folgende Elementarschritte beinhaltet:

1. die oxidative Addition,
2. die Transmetallierung (bzw. Nukleofinierung) und
3. die reduktive Eliminierung.

Für den Fall quadratisch-planar-kordinierter Komplexe kann es notwendig werden, zusätzlich eine *trans-cis*-Isomerisierung zu berücksichtigen. In **Abbildung 3** ist der klassische Mechanismus unter Berücksichtigung der *trans-cis*-Isomerisierung dargestellt.

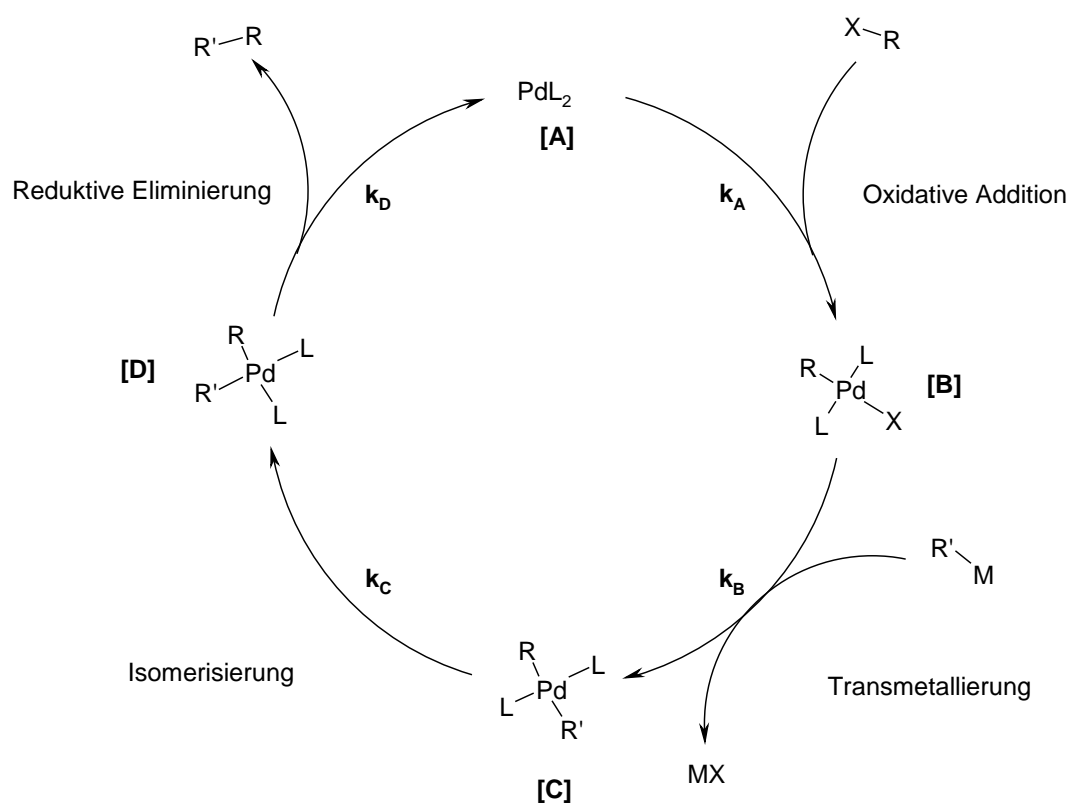


Abbildung 3: Mechanismus von Palladium-vermittelten Kreuzkupplungsreaktionen.^[10]

Im Zuge der **oxidativen Addition** inseriert $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ **A** in die Kohlenstoff-Halogenbindung von R-X und geht in den quadratisch-planaren Komplex **B** über. Im nächsten Schritt, der **Transmetallierung**, bildet sich – nach Abspaltung von MX – der Komplex **C**. Der *trans*-Komplex **C** durchläuft eine *trans-cis-Isomerisierung*. Anschliessend erfolgt aus dem *cis*-Komplex **D** die produktbildende **reduktive Eliminierung**, bei der sich das katalytisch aktive Palladium(0) **A** zurückbildet und erneut ein Katalysezyklus beginnen kann.

Die oxidative Addition wird durch elektronenreiche Liganden im Palladium-Komplex begünstigt, so dass leicht in die relativ elektronenarme R-X- Bindung inseriert werden kann.^[2a] Von der Substratseite her werden elektronenarme Systeme mit niedriger R-X-Bindungsenergie bevorzugt.

Bei der Transmetallierung ist es wiederum wichtig, dass das Metallzentrum des zu kuppelnden Substrates M-R´ eine größere Affinität zum Halogenid aufweist als Palladium(II).

Die reduktive Eliminierung wird durch sterisch anspruchsvolle Liganden begünstigt, jedoch durch – die oxidative Addition begünstigende elektronenreiche – Phosphine gehemmt.

Dies sind die wichtigsten Faktoren, die den Katalysezyklus beeinflussen. Entscheidend sind aber auch das Solvens, also die verwendeten Basen, sowie die zugegebenen Additive und eventuelle Cokatalysatoren. All diese Faktoren wirken sich auf die Katalyse aus. Entsprechend vielfältig sind auch die Erklärungsansätze verschiedener Forschungsgruppen zu mechanistischen Details.

1.1.2 Der anionische Katalysezyklus

C. Amatore und A. Jutand schlagen einen alternativen Mechanismus vor, bei dem der isolierbare *trans*-Komplex eine katalytisch inaktive Zwischenstufe darstellt. Der anionische Katalysezyklus sieht anionische, dreifach und fünffach koordinierte Palladium(0)-Spezies – statt der ungeladenen, zweifach koordinierten Komplexe – vor (**Abbildung 4**).

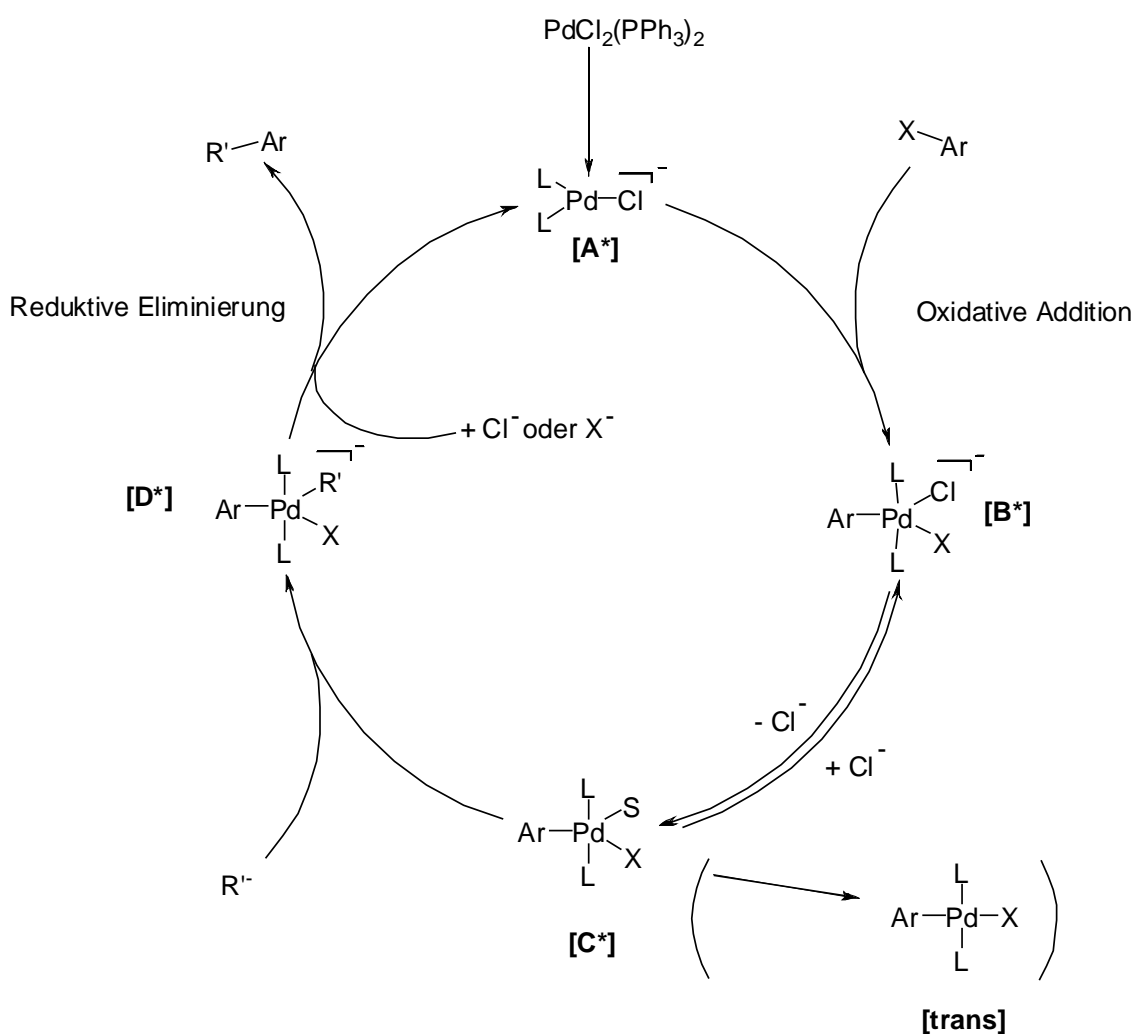


Abbildung 4: Der von Jutand et al. vorgeschlagene anionische Zyklus.^[11]

Nach der Aktivierung des Palladium(II)-Komplexes entsteht der trigonale anionische Komplex **A***. Die oxidative Addition eines Halogenaromaten erfolgt unter Ausbildung eines *cis*-Komplexes **B***, der nach einem Ligandenaustausch eines Anions mit einem Solvensmolekül in die ungeladene, fünffach koordinierte Palladium-Spezies **C*** übergeht. Bei der Transmetallierung verdrängt das eingehende Nucleophil das

Solvens. Der pentavalente anionische Komplex **D*** bildet in der reduktiven Eliminierung das Produkt und geht in den Ausgangskomplex **A*** über.

Die Autoren beschreiben, dass die katalytische Aktivität generell von der Art der in der Katalyse vorhandenen Anionen abhängt. Speziell die Konzentration an Chloridionen sehen sie bei Palladium-Kupplungsreaktionen als wichtigen Faktor an. Durchgeführte kinetische Studien deuten darauf hin, dass sich nach der Addition von Iodbenzol an die trivalenten Komplexe **A*** innerhalb sehr kurzer Zeit eine neue Spezies bildet. Acetat- oder Chloridionen können jedoch nicht in der Lösung nachgewiesen werden. Wird keine Kupplungskomponente zugegeben, ist eine reduktive Eliminierung zu **D*** nicht möglich. Die Reaktion schlägt einen alternativen Weg ein. Dieser ist deutlich langsamer als der konkurrierende Transmetallierungsschritt. Das wiederum bedeutet, dass sich die katalytisch fast inaktive **trans**-Spezies (klassischer Zyklus: **B**) bei normaler Reaktionsführung nicht beobachten lässt. Auf Basis dieser Erkenntnisse schlagen die Autoren diese trivalenten und pentavalenten anionischen $L_2Pd(0)$ -Chloro-Komplexe vor^[11]. Diese sollen – so ihre Vermutung – in der Katalyse noch leistungsfähiger sein.

Ungewöhnlich ist diese Art Spezies nicht. Ähnliche trivalente Pt-Komplexe beschreibt schon *J. Vicente*.^[12,13] Während die Anwesenheit dieser Intermediate sowie der pentavalenten anionischen Palladium(II)-Spezies (z. B. **D***) durch verschiedene mechanistische Kriterien postuliert wurden, liegt bisher keine Strukturaufklärung vor, die diese Zwischenstufen nachweisen kann.

Jedoch sind im Zusammenhang mit diesem Katalysezyklus spezielle Randbedingungen zu beachten. *A. Jutand* untersucht hauptsächlich Pd-Komplexe mit Triphenylphosphin. Es ist bisher nicht bekannt, ob sich dieser Mechanismus auch auf die voluminöseren und zusätzlich elektronenreicheren *Trialkyl*phosphine übertragen lässt. Auch ist nicht plausibel, warum gerade Chloridionen und nicht Iodid diese Strukturen mit Palladium ausbilden. Die HSAB-Theorie lässt dies nicht vermuten. Daher besteht auch bei diesem Katalysezyklus noch Klärungsbedarf.

C. Amatore und *A. Jutand* legen gut durchdachte experimentelle und theoretische Arbeiten vor, doch gibt es einen weiteren Kritikpunkt: Die Rolle der voluminösen kationischen Gegenionen (R_4N^+ ; R=Et, Bu) beachten sie nicht genügend, obwohl sie die Einflüsse auf die Kinetik der Kupplungsreaktionen durch den Zusatz quaternärer Amoniumsalze und deren Konzentrationen beschreiben.^[14]

1.1.3 Die Elementarschritte des Pd-Katalysezyklus

Da sich der klassische Mechanismus für Palladium-katalysierte Kupplungen mit manchen wichtigen experimentellen Ergebnissen nicht in Übereinstimmung bringen ließ, wurde dessen Gültigkeit in den vergangenen Jahren hinterfragt. Zu nennen sind hier der ausgeprägte Einfluss der Gegenionen des Palladium-Precursors (Cl^- bzw. AcO^-) und der zugesetzten Metallsalze auf die katalytische Aktivität.^[11] Auf der Grundlage dieser Beobachtungen postulierten *Amatore* und *Jutand* die anionischen dreifach bzw. fünffach koordinierten Palladium(0)-Komplexe (**Kapitel 1.1.2**).

Weiterhin berichten sie, dass isolierte *trans*-Komplexe **[B]** nur sehr zögerlich mit metallorganischen Reagenzien reagieren. Dies steht jedoch im krassen Widerspruch zu den deutlich höheren Reaktivitäten, die Kreuzkupplungsreaktionen mit den gleichen Reagenzien zeigen.^[15,16]

Dass der *trans*-Komplex keinen aktiven Teil des Katalysezyklus darstellt, wurde schon länger vermutet, da Isomerisierungen von *cis* nach *trans* sehr langsam ablaufen. Dazu berichten *Espinet et al.*^[16b], dass die oxidative Addition von Iodaromaten zwar zunächst zu *cis*-Komplexen führt, diese jedoch langsam zu den stabileren intermediären *trans*-Komplexen isomerisieren.^[16c]

Eine dominante Rolle der fünffach koordinierten Palladiumintermediate erscheint auch deshalb fraglich, weil nur wenige pentavalente Palladium-Komplexe – mit *mehrzähligen* Liganden – bekannt sind.^[17]

Darüber hinaus ist es schwierig nachzuvollziehen, warum die Bildung des *cis*-Intermediats **B*** – unter Aufbrechen einer C-I-Bindung und Ausbildung zweier neuer Bindungen – innerhalb von Sekunden ablaufen soll, während das Abdissoziieren von Iodid unter Ausbildung des thermodynamisch stabilen **trans**-Komplexes so viel langsamer ist.

1.1.3.1 Die oxidative Addition

Die oxidative Addition von Arylhalogeniden an Palladium(0)- d^{10} -Komplexen unter Ausbildung von Palladium(II)aryl-halogen-Spezies ist eine für diese Art von Umsetzungen fundamentale Teilreaktion. Es stellt sich hier die Frage, welcher Komplex für die Insertion verantwortlich ist – $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ oder $\text{Pd}(0)\text{L}_1$? Zudem bleibt zu klären, welcher Mechanismus bei der eigentlichen Insertion tragend ist. Dazu wurden

viele, vor allem experimentelle Studien an Modellsystemen^[18], kinetische Untersuchungen^[15,11a,b,c] und quantenchemische Berechnungen durchgeführt.^[19,20,21]

In einer Arbeit führen *A. Jutand* und *J. M. Brown* aus, dass der Mechanismus der oxidativen Addition von Iodbenzol an Palladium-Phosphin-Komplexen entscheidend von der Raumerfüllung des Phosphins abhängt.^[22] Dazu synthetisierten die Autoren Pd(0)(PR₃)₂-Komplexe der Phosphine *t*Bu₃P **P 18**, *t*Bu₂PCy **P 19**, *t*BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23** und erforschten die jeweiligen Kinetiken der oxidativen Addition mit Iodbenzol. Sie fanden heraus, dass sich die Phosphine in zwei Gruppen einteilen lassen:

Bei Komplexen mit voluminösen Phosphinen (*t*Bu₃P **P 18**; *t*Bu₂PCy **P 19**) verläuft die oxidative Addition von Halogenaromaten über einen dissoziativen Mechanismus, der stark von der Phosphinkonzentration abhängig ist. In einem vorgelagerten Schritt muss demnach Pd-(PR₃)₁ gebildet werden.

Dagegen folgt die oxidative Addition der sterisch weniger anspruchsvollen Phosphine *t*BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23** einem von der Phosphinkonzentration unabhängigen assoziativen Mechanismus.^b

Einen weiteren wichtigen Beitrag zur kinetischen Aufklärung der verschiedenen Mechanismen der oxidativen Addition lieferten *Hartwig et al.*, indem sie die unterschiedlichen Reaktivitäten von Halogenaromaten untersuchten.^[23] Sie konnten zeigen, dass die beschrittenen mechanistischen Wege vom Halogen abhängig sind, da durch die unterschiedlichen Aktivierungsbarrieren auch die Gleichgewichtssituation der Übergangsschritte beeinflusst wird. In **Abbildung 5** sind die von den Autoren vorgeschlagenen und diskutierten Reaktionswege dargestellt.

^b Nähere Untersuchungen zur Reaktivität von Katalysatorkomplexen mit unterschiedlichen PR₃/Pd-Verhältnissen sind in **Kapitel 4.7.2** vorgestellt.

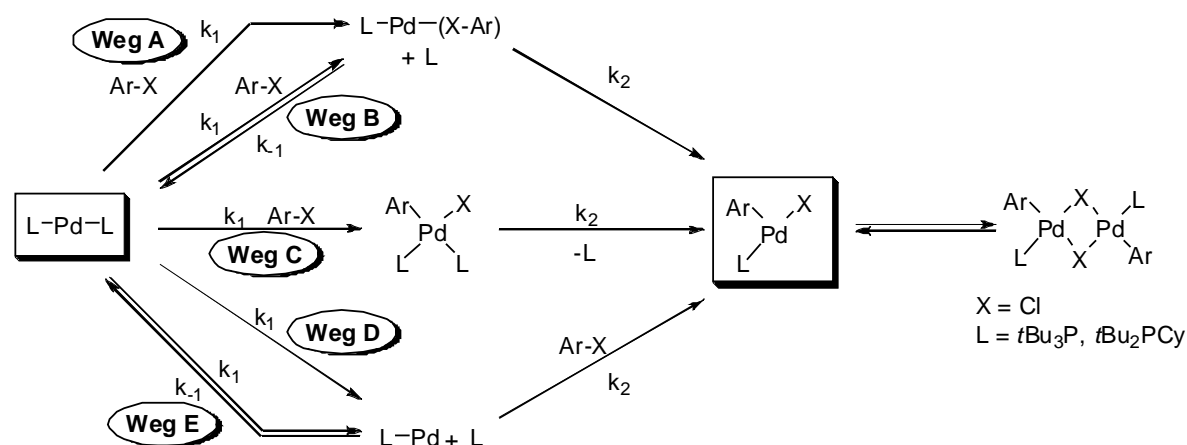


Abbildung 5: Mögliche Mechanismen der oxidativen Addition von Ar-X.

Die für die jeweiligen Wege ermittelten Geschwindigkeitsgesetze lauten wie folgt:

Weg A und C: $k_{obs} = k_1[ArX]$ Gl. 1

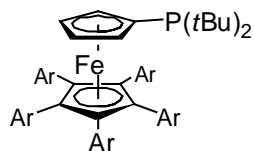
Weg B: $k_{obs} = \frac{k_1 k_2 [ArX]}{k_{-1}[L] + k_2}$ Gl. 2

Weg D: $k_{obs} = k_1$ Gl. 3

Weg E: $k_{obs} = \frac{k_1 k_2 [ArX]}{k_{-1}[L] + k_2 [ArX]}$ Gl. 4

Die aus der Arbeit gewonnenen Ergebnisse legen nahe, dass die oxidative Addition der jeweiligen Halogenbenzole folgende Wege durchläuft: Die Addition von Iodbenzol erfolgt durch assoziatives Ersetzen eines Phosphins (**Weg A**), die Addition von Brombenzol durch die geschwindigkeitsbestimmte Dissoziation eines Phosphins (**Weg D**). Die reversible Dissoziation eines Phosphins (**Weg E**) bestimmt die oxidative Addition von Chlorbenzol.

Trotz der umfassenden kinetischen Betrachtung der Reaktionswege, die *Hartwig et al.* durchführte, ist das Resultat auffällig. Alle untersuchten Additionen verliefen



Ar = 4-H₃C-C₆H₄

= 4-F₃C-C₆H₄

P 1

P 2

gleich: Es bildete sich der Pd-(PR₃)₁-Komplex. Das liegt daran, dass die Autoren ausschließlich das sterisch anspruchsvolle Phosphin Q-Phos-tol **P 1** beziehungsweise Q-Phos-CF₃ **P 2** einsetzen. Doch wichtige mechanistische Informationen zur oxidativen Addition der verschiedenen

Halogenaromaten in Abhängigkeit von den Phosphinen lassen sich nur gewinnen, wenn mehrere Phosphine in die Untersuchung einbezogen werden. Dies haben die Autoren versäumt.

In jüngster Zeit wurden verstärkt Untersuchungen zur kinetischen Aufklärung einzelner Elementarschritte durchgeführt. Die Bedeutung dieser Ansätze zeigt sich in den Arbeiten von *D. G. Blackmond*.^[24] Diese beschreiben sehr ausführlich die Vorgehensweise zur kinetischen Aufklärung der Elementarschritte von Mehrstufenreaktionen. Ein umfassender Aufsatz fasst diese Ansätze zusammen.^[25]

Die oxidative Addition von Halogenaromaten an Palladium(0)-Komplexen wird zunehmend durch DFT-Studien beschrieben, die sich auf experimentelle Daten stützen. Auf der Grundlage von Vorarbeiten versuchen *H. M. Senn* und *T. Ziegler* den Mechanismus der oxidative Addition aus einem logischen Kontext aufzubauen.^[21]

Die ersten DFT-Studien zur oxidativen Addition von C-X an ein Metall-d¹⁰-Zentrum erfolgten mit Chlormethan an Palladium(0).^[19a] In diesem Zusammenhang werden drei mögliche Reaktionswege diskutiert:

- Eine konzertierte *cis*-oxidative Addition von Palladium an die C-Cl-Bindung (**F**),
- ein konkurrierender nukleophiler Rückseitenangriff (S_N2, **G**) des Palladiums an den Kohlenstoff und
- ein Radikalmechanismus über eine Ein-Elektronen-Übertragung (SET, **H**).

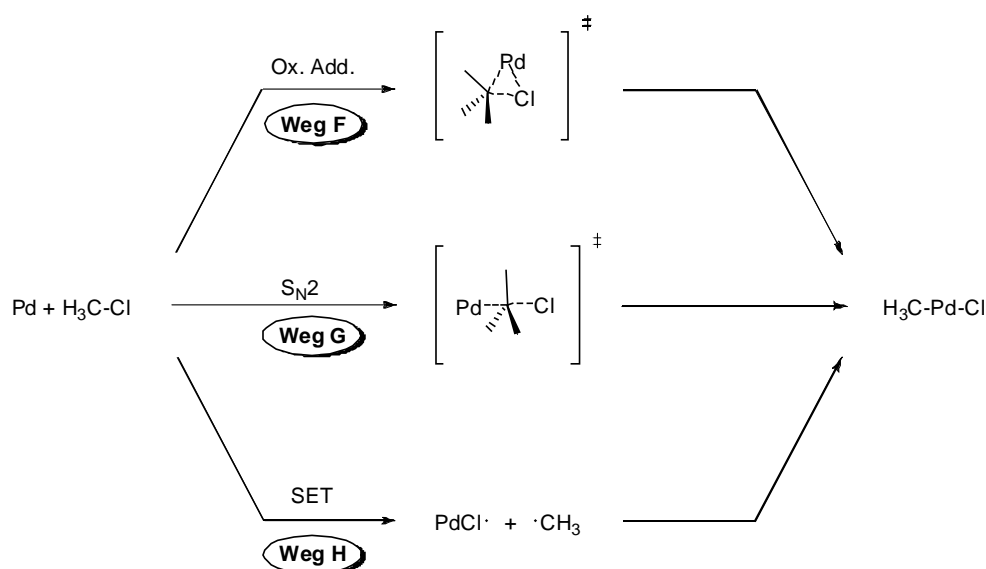


Abbildung 6: Mögliche Mechanismen der oxidativen Addition von H₃C-Cl.

Der konzertierte Prozess – **Weg F** – wird favorisiert. Auch später durchgeführte DFT-Berechnungen unter Einbeziehung der Solvatisierung bestätigen diese Erkenntnisse.^[19a]

Die Autoren – *Diefenbach und Bickelhaupt* – heben zudem eine große Signifikanz relativistischer Effekte bei C-X-Additionsreaktionen hervor – was zugegebenermaßen überrascht, da Pd nicht zu den ‚schweren‘ Elementen zählt. *Sundermann et al.* postulieren als Ausgangspunkt der oxidativen Addition von Iodbenzol an Palladium(0) ebenfalls einen η^2 -Pd(0)-Ar-I-Komplex (**Abbildung 7**). In dem beschriebenen Übergangszustand liegt die Ebene der reagierenden Atome orthogonal zur P-Pd-P-Koordinationssphäre.^[20]

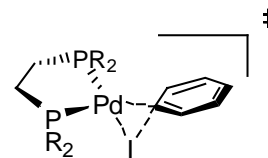


Abbildung 7: Konzertierter η^2 -Pd(0)-Ar-I-Übergangszustand.

Zur weiteren Untersuchung der Zwischenstufen nutzten *Thiel et al.* im Grundansatz die von *Amatore* und *Jutand* vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen für ihre DFT-Berechnungen.^[10]

Aus diesen geht hervor, dass die anionischen, dreifach-kordinierten Spezies nachweislich vorhanden und stabil sind, was auch Ergebnisse der Forschungsgruppe um *Norrbby* bestätigen.^[26] Sie konnten jedoch keinen Beleg für die Existenz eines fünfgliedrigen Palladium-Komplexes finden, errechneten jedoch ein stabiles Energieminimum für eine unerwartete Struktur: *ein linear über das Iodatomb koordinierender Iodaromat am Palladium* (**Abbildung 8**).

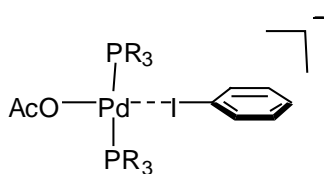


Abbildung 8: Linearer Pd(0)-I-Ar-Übergangszustand.

Gerade diese Spezies ist interessant, da bereits 1981 *Pflüger, Fauvarque* und *Troupel* – im Zusammenhang mit der Aufklärung des intermediären Zustands des oxidativen Additionsschritts an aromatischen Iodiden – eine Koordination des Iodaromaten an Palladium(0) diskutierten.^[27] Die Autoren vergleichen den Halogenaromaten Ar-X mit einem zu Ar₂S und Ar₃P isoelektrischen System, wobei die Koordinationsfähigkeit auch in dieser Reihenfolge steigt. Das bedeutet, dass der Halogenaromat im Vergleich zwar eine viel geringere Koordinationsfähigkeit besitzt, jedoch in solch hoher Konzentration in der Reaktionslösung vorliegt, dass sich immer eine gewisse Menge des Ar-X-Pd-Komplexes bildet und weiterreagiert. In diesem Zusammenhang wurden die unterschiedlichen Stärken der Koordinationsfähigkeit für die Halogenaromaten bestimmt:^[21]

Ar-Cl << Ar-Br < Ar-I

Darüber hinaus beschrieben auch *Thiel et al.* und *Norrby et al.* mögliche Reaktionswege der oxidativen Addition ausgehend vom linear koordinierten Komplex über den resultierenden *cis*-Komplex.

1.1.3.2 Die Transmetallierung

Die Transmetallierung ist – bedingt durch die je nach Kupplungsreaktion vielen verschiedenen Nukleophile – ein sehr spezifischer Elementarschritt, auf den erst in **Kapitel 4.10** näher eingegangen wird.

1.1.3.3 Die reduktive Eliminierung

Der letzte Schritt des Katalysezyklus, die reduktive Eliminierung des gekuppelten Produkts vom Metallzentrum, läuft schneller ab, wenn elektronenziehende und sterisch anspruchsvolle Liganden an das Palladiumzentrum koordiniert sind. *Hartwig et al.* beschreiben, dass die reduktive Eliminierung unter C-C-, C-N-, C-O- oder C-S-Verknüpfung über verschiedene Reaktionswege ablaufen kann.^[28] Der Weg über dreifach koordinierte intermediäre Palladium(II)-Spezies stützt sich auf Pd/PR₃-Komplexe mit voluminösen Phosphenen. *Stille, Moravskiy* und *Loare* beschrieben diese schon früh (1981): Sie legten durch kinetische Untersuchungen nahe, dass bei L₂Pd(II)RR'-Komplexen vor der reduktiven Eliminierung die Dissoziation eines Phosphen-Liganden erforderlich ist.^[29] Welcher Weg letztendlich beschritten wird, hängt von vielen Faktoren ab: den Phosphenen, der Dissoziationstendenz des Metallkomplexes und nicht zuletzt von der Art der zu verknüpfenden Substrate.

Diese Arbeiten verdeutlichen die Notwendigkeit, eine große Basis experimenteller Daten zu gewinnen, um die Effekte rund um den Katalysezyklus nicht nur isoliert als einzelne Elementarschritte untersuchen zu können.

Es ist zudem unerlässlich, Daten einer Gesamtkatalyse zu sammeln und auszuwerten, weil dies es erst ermöglicht, Effekte auf der Grundlage aller im Katalysezyklus existierenden Abhängigkeiten zu diskutieren. Beobachtungen isolierter Zwischenstufen und isolierte Experimente haben wenig mit einer real durchgeführten Katalyse zu tun. Sie liefern nur eingeschränkt Daten, die sich auf den

Gesamtmechanismus übertragen lassen. Der Anspruch, Effekte im ganzen Katalysezyklus zu untersuchen, stellt eine große Herausforderung dar, ist aber die einzige Möglichkeit, Datensätze zu erhalten, die reale Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen ermöglichen.

1.2 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit setzt sich zwei wissenschaftliche Ziele, die in sich jeweils abgeschlossene Themengebiete darstellen.

Teil I: Entwicklung homogener Katalysatoren für die zweiphasige Reaktionsführung von Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit Chloraromaten (Kapitel 3).

Ein Forschungsziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine zweiphasige Reaktionsführung der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung von Chloraromaten zu realisieren und so zu optimieren, dass ein effizientes Katalysatorrecycling möglich wird. Dazu sind Polymer-geträgerte Liganden für die Palladium-Katalyse auf Basis der von *Buchwald* vorgestellten Dialkylbiphenylphosphine zu entwickeln. Ziel ist es, eine stabile recyclingfähige Suzuki-Kreuzkupplung mit den aus diesen Phosphinen gebildeten Pd/PR₃-Katalysatorkomplexen durchzuführen.

Die heute noch vorherrschende Vorgehensweise bei der Optimierung eines Katalysesystems ist die rein empirische Variation verschiedener Reaktionsparameter. Dies ist im Grunde genommen immer noch die gleiche Methode, wie sie schon vor fast 100 Jahren bei der Entwicklung von Katalysatoren für die Ammoniak-Synthese eingesetzt wurde. Um sich von diesem ‚Trial-And-Error‘-Ansatz lösen zu können, muss das Verständnis der mechanistischen Zusammenhänge des Katalysesystems vertieft werden. Die Erforschung von Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen erfordert eine Methode, die es ermöglicht, schnell – aber gleichzeitig erschöpfend – eine Vielzahl von Parametern zu untersuchen. Die Neuentwicklung einer derartigen Methode soll in Teil II der vorliegenden Dissertation erarbeitet werden.

Teil II: Kinetische Erforschung der Suzuki- und Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktionen mittels Multisubstrat-Hochdurchsatz-Techniken (MS) (Kapitel 4).

Ziel war es, durch simultane Reaktion der Kupplungspartner von Kreuzkupplungsreaktionen in einem Reaktionsgefäß schnellstmöglich eine große Zahl valider kinetischer Daten zu gewinnen. Dieser Ansatz schließt neben der Planung und Durchführung der Methode auch die Entwicklung der gaschromatographischen Analytik ein. In diesem Zusammenhang werden darüber hinaus umfangreiche

Validierungen zur Identifizierung und Quantifizierung entwickelt. Da sich die Suzuki-Kreuzkupplung im strengen Sinne als nicht präzise reproduzierbar erwies, sollten die gewonnenen Erkenntnisse aus den *Multisubstrat-Screens* auf die verwandte Sonogashira-Kreuzkupplung übertragen werden. Die Möglichkeiten dieser Methode sollen im Folgenden anhand von Screen-Experimenten demonstriert werden, die den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Kupplungsreaktion analysieren. Zu diesem Zweck mussten viele kinetische Daten generiert werden. Sie bilden die notwendige breite Basis, um die Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen aufklären zu können.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Eigenschaften der Phosphin-Liganden

In welcher Weise beeinflusst ein Phosphin – als Ligand an einem katalytisch aktiven Metallzentrum – eben dieses Zentrum? In diesem Zusammenhang nennen Katalysatorforscher stets zwei Eigenschaften: elektronische und sterische.

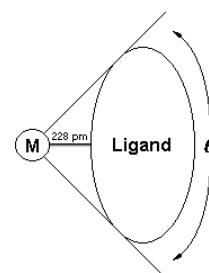
Phosphine sollten einerseits elektronenreich sein, um das Metall im Komplex in niederen Koordinationszahlen stabilisieren zu können. Andererseits sollten die Phosphine voluminöse bzw. sterisch anspruchsvolle Reste tragen.^[2a] Dies könnte die Bildung niederkoordinierter Metallkomplexe ermöglichen. Diese rein empirischen Erkenntnisse stellten *J. F. Hartwig* und *K.H. Shaughnessy* auf eine solide Basis. Um die Parameter für den idealen Palladium/Phosphin-Katalysatorkomplex bei Heck-Reaktionen zu bestimmen, führten sie eine große Zahl von Experimenten mit verschiedenen Phosphinen durch.^[30]

Um nun die verschiedenen Phosphine klassifizieren zu können, musste eine Systematisierung vorgenommen werden. Diese bringt die katalytische Aktivität der Metallkomplektskatalysatoren mit den elektronischen und den strukturellen Eigenschaften der PR_3 -Liganden in Zusammenhang.

In den späten sechziger bzw. Anfang der siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden zwei Klassifizierungsmethoden erarbeitet:

Strohmeier gelang es, das Donorvermögen der Phosphin-Liganden in einfacher Weise mit der A_1 -Valenzschwingung der im Molekül vorhandenen CO-Liganden (ν_{CO}) in $Ni(CO)_3PR_3$ -Verbindungen zu korrelieren. Somit ließen sich die elektrischen Eigenschaften auf einfache Weise IR-spektroskopisch bestimmen.^[31] *Crabtree* konnte zeigen, dass die ν_{CO} -Unterscheidung linear mit der von *Strohmeier* aufgestellten Skala korreliert, wenn Iridium-Carbonyl-Komplexe verwendet werden. Heute werden daher hauptsächlich die Tolman-Electronic-Parameter (TEP) benutzt, um das toxische $Ni(CO)_4$ zu vermeiden.

Die zweite sehr wichtige Eigenschaft der PR_3 -Liganden – die Raumerfüllung – konnte *Tolman* anhand von Modellen parametrisieren.^[31] Dazu wird der M-P-Abstand auf 228 pm festgelegt



und der vom Metall ausgehende Kegelwinkel Θ über die maximale Ausdehnung des Phosphin-Liganden bestimmt.^c Der *Tolman-Kegelwinkel* θ bildet das Maß für die sterische Beanspruchung.

Für einige Phosphine wurden die elektronischen Effekte auf die $A_1(\text{CO})$ -Valenzschwingung und die M- PR_3 -Kegelwinkel bestimmt und tabelliert. Für nicht aufgeführte Phosphine gibt C. A. Tolman ein Inkrementsystem zur Berechnung der beiden Klassifizierungen der Phosphine vor.

Für die Berechnung der zu erwartenden $A_1(\text{CO})$ -Valenzschwingung in $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PR}_3$ -Verbindungen gilt:

$$\nu_{\text{CO}} = 2056,1 + \sum_{i=1}^3 \chi_i \quad [\text{cm}^{-1}] \quad \text{Gl. 5}$$

Als Basis dient $\nu_{\text{CO}}(\text{tBu}_3\text{P}) = 2056,1 \text{ cm}^{-1}$. Für jeden ausgetauschten Rest R wird ein Inkrement χ_i hinzugerechnet. Die χ_i -Werte sind tabelliert, so dass sich die meisten einfachen Phosphine PR_3 berechnen lassen.

Für die Berechnung der Kegelwinkel der unsymmetrischen Phosphine $\text{PR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ wird das arithmetische Mittel der symmetrischen Phosphine θ_i verwendet.

$$\Theta = \frac{2}{3} \sum_{i=1}^3 \frac{\Theta_i}{2} = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 \Theta_i \quad [^\circ] \quad \text{Gl. 6}$$

Mit **Gl. 5** und **Gl. 6** lassen sich die sterischen und elektronischen Parameter der in dieser Arbeit verwendeten Phosphine berechnen. Die Werte sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

^c Hierbei wurden die van-der-Waals-Readien der Atome benutzt.

$\begin{array}{c} R_2 \\ \\ R_1 - P - R_1 \end{array}$		Kegelwinkel θ	A ₁ -Schwingung
		[°]	ν_{CO} [cm ⁻¹]
(1-Ad) ₂ P <i>t</i> Bu	P 14	190 [‡]	2054,3
(1-Ad) ₂ P <i>i</i> Pr	P 15	183 [‡]	2055,3
<i>t</i> Bu ₃ P	P 18	182	2056,1
<i>t</i> Bu ₂ PCy	P 19	178 [‡]	2056,2
(1-Ad)PCy ₂	P 25	178 [‡]	2056,2
<i>t</i> Bu ₂ P <i>i</i> Pr	P 20	175 [‡]	2057,1
(1-Ad) ₂ PBn	P 3	175 [‡]	2057,8
<i>t</i> BuPCy ₂	P 22	174 [‡]	2056,3
(1-Ad) ₂ PEt	P 16	173 [‡]	2056,1
PCy ₃	P 23	170	2056,4
<i>t</i> BuP <i>i</i> Pr ₂	P 26	167 [‡]	2058,1
<i>i</i> PrPCy ₂	P 24	167 [‡]	2057,3
<i>t</i> Bu ₂ PBn	P 17	167 [‡]	2059,6
<i>i</i> Pr ₂ PCy	P 27	163 [‡]	2058,2
<i>sec</i> Bu ₃ P	P 29	163 [‡]	2059,7
<i>i</i> Pr ₃ P	P 28	160	2059,1
Cy ₂ PBn	P 21	159 [‡]	2059,8
<i>n</i> Bu ₃ P	P 30	132	2060,3

Tabelle 1: Zusammenstellung der Tolman-Kegelwinkel θ für die in dieser Arbeit verwendeten Phosphine. Die ν_{CO} -Werte wurden mittels **Gl. 5**, die mit [‡] gekennzeichneten θ -Werte mittels **Gl. 6** berechnet.

2.2 Kinetische Betrachtungen des Palladium-katalysierten Zyklus

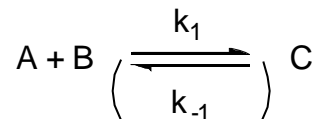
Die kinetische Untersuchung mehrstufiger Reaktionen ist ein zentraler Gegenstand der Grundlagenforschung, wie auch unverzichtbarer Bestandteil anwendungsbezogener Arbeiten in der Synthese. Ziel solcher Studien ist es, durch die Variation einzelner Faktoren Rückschlüsse auf Einflüsse, die auf die Elementarschritte eines Reaktionssystems wirken, ziehen zu können.^[25] Es gibt zwei Wege, Einflüsse, die auf eine mehrstufige Katalysereaktion wirken, zu identifizieren und zu quantifizieren.

Zum besteht die Möglichkeit, Elementarschritte empirisch zu betrachten. Potentielle Einfluss nehmende Parameter werden hierzu über einen möglichst großen Bereich variiert. Für die oxidative Addition wären dies die unterschiedlichen Substituenten der Halogenaromaten – oder auch der Einfluss der Temperatur zum einen auf die Gesamtreaktion, zum anderen auf den Elementarschritt (Änderung der Substituentenabhängigkeit). Diese Einflussmöglichkeiten sind im Folgenden beschrieben.

Eine zweite Möglichkeit bietet die Aufstellung der Geschwindigkeitsgesetze. Von Vorteil ist, dass sich die Konzentrationseinflüsse aller beteiligten Komponenten berechnen lassen und sie sich so genau vorhersagen lassen. Um die Geschwindigkeitsgesetze aufstellen zu können, ist jedoch eine genaue Kenntnis aller auftretenden Katalysatorspezies sowie aller sich auf die Katalyse auswirkenden Faktoren notwendig. Die Lösung der Geschwindigkeitsgesetze mittels Integration setzt neben der präzisen Formulierung der Gesetze und der gründlich geplanten und durchgeführten Reaktionen auch die Möglichkeit voraus, mathematisch alles genau zu berechnen. Die Aufstellung der Geschwindigkeitsgesetze der Sonogashira-Reaktion erfolgt in **Kapitel 4.3**.

2.2.1 Freie Enthalpie und chemisches Gleichgewicht

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die grundlegenden kinetischen und thermodynamischen Gesetzmäßigkeiten für einfache Reaktionen und Gleichgewichte der unten stehenden Form. Diese werden im Kontext für Stufenreaktionen – wie im Fall des Pd-Katalysezyklus – erweitert und diskutiert.



Ob eine Reaktion abläuft oder nicht, bestimmt ihre freie Enthalpie ΔG_R . Die freie Enthalpie ΔG_R einer Reaktion setzt sich nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung aus einem Enthalpie- und einem Entropiebeitrag zusammen:

$$\Delta G_R = \Delta H_R - T \cdot \Delta S_R \quad \text{Gl. 7}$$

Bei einem chemischen Gleichgewicht steht die freie Enthalpie ΔG_R einer Reaktion in direktem Zusammenhang mit der Gleichgewichtskonstante K der betreffenden Reaktion:

$$\Delta G_R = -R \cdot T \cdot \ln K \quad \text{Gl. 8}$$

Bei Raumtemperatur nimmt pro $10 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ mehr freier Enthalpie die Gleichgewichtskonstante um fast zwei Größenordnungen zu. Umgekehrt gilt, dass sich eine Enthalpiedifferenz von über $12 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ bestimmen lässt, wenn sich beispielsweise zwei konkurrierende Substrate in einer kompetitiv geführten Katalyse um ein Reaktivitätsverhältnis von 100 unterscheiden.

2.2.2 Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt (Polanyi-Prinzip und Hammond-Postulat)

Jede Elementarreaktion einer mehrstufigen Reaktion kann der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein. Sie führt über einen Übergangszustand mit einer bestimmten Aktivierungsenergie. Der langsamste oder ‚geschwindigkeitsbestimmende‘ Schritt stellt die Elementarreaktion mit der größten Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger dar. Diese bildet den ‚Flaschenhals‘ der Reaktion. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt unterscheidet sich für Hin- und Rückreaktion.

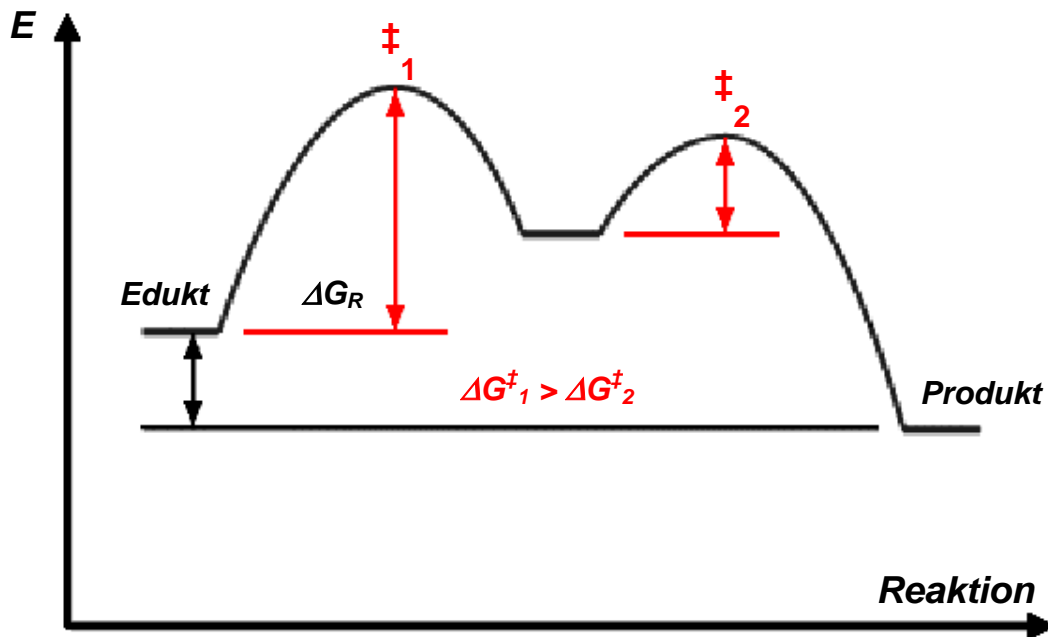


Abbildung 9: Reaktionsprofil einer zweistufigen Reaktion. \ddagger_1 ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Für Elementarschritte und einstufige Reaktionen, die nach vergleichbaren Mechanismen ablaufen, gilt das Polanyi-Prinzip. Es besagt, dass sich die Differenzen der Aktivierungsenergien $\Delta(\Delta G^\ddagger)$ vergleichbarer Reaktionen proportional zu den Differenzen ihrer freien Reaktionsenthalpien $\Delta(\Delta G_R)$ verhalten (Gl. 9).

$$\Delta(\Delta G^\ddagger) = \frac{\Delta G_A^\ddagger}{\Delta G_B^\ddagger} = \frac{\Delta G_{R,A}}{\Delta G_{R,B}} = \Delta(\Delta G_R) \quad \text{Gl. 9}$$

Das Polanyi-Prinzip lässt sich auf den Fall einer kompetitiv geführten Katalyse mit mehreren konkurrierenden Substraten übertragen. Das Verhältnis der aus den Reaktionen – mittels Gl. 8 – ermittelten Geschwindigkeitsraten könnte direkt in die Verhältnisse der Aktivierungsenergien übersetzt werden:

$$\frac{-R \cdot T \cdot \ln K_A}{-R \cdot T \cdot \ln K_B} = \ln(K_A - K_B) = \frac{\Delta G_A^\ddagger}{\Delta G_B^\ddagger} = \Delta(\Delta G^\ddagger) \quad \text{Gl. 10}$$

Das Hammond-Postulat charakterisiert die Geometrie von Übergangszuständen. Es besagt, dass sich energetisch näher stehende Zustände auch geometrisch ähnlicher sind.

Dieses Postulat könnte Hinweise auf die unterschiedlichen Geometrien der Palladium-Spezies der Elementarschritte geben, die im Laufe der katalytischen Reaktion auftreten. Werden Hammond-Postulat und Polanyi-Prinzip zusammengefasst, wird die Bedeutung für die Kinetik deutlich: Bei *exergonischen* Reaktionen liegt der Übergangszustand energetisch näher bei den Edukten und ist diesen auch in seiner Geometrie ähnlicher. In diesem Zusammenhang sprechen Katalysatorforscher von einem frühen ‚eduktähnlichen‘ Übergangszustand. Umgekehrt ist der Übergangszustand bei *endergonischen* Reaktionen energetisch und geometrisch den Produkten ähnlicher (später ‚produktähnlicher‘ Übergangszustand).

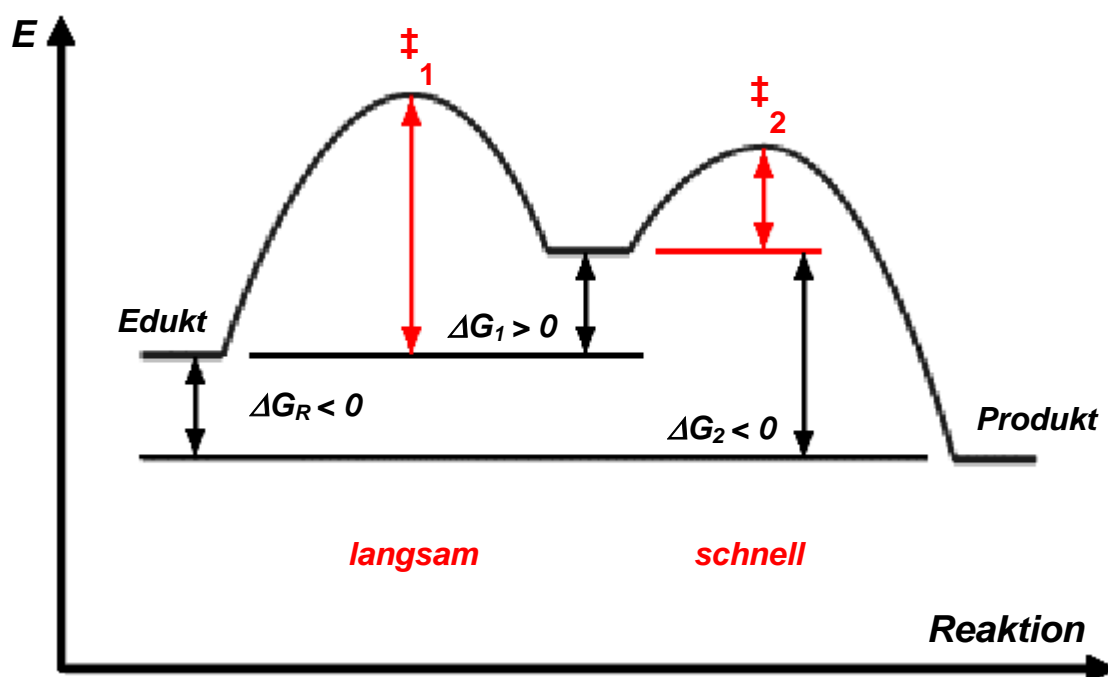


Abbildung 10: Anwendung des Polanyi-Prinzips und des Hammond-Postulats: Reaktionsprofil einer Stufenreaktion mit reaktiver Zwischenstufe.

Eine typische, mehrstufige Katalysereaktion verläuft insgesamt exergonisch, aber über eine *reaktive Zwischenstufe*, die energetisch höher liegt als die Edukte. Die Untersuchung einer solchen Reaktion erlaubt folgende Aussagen (**Abbildung 10**):

- Der erste Schritt der Reaktion – die endergonische Bildung der Zwischenstufe – ist üblicherweise der *geschwindigkeitsbestimmende* Schritt (Polanyi).
- Der zugehörige Übergangszustand ist der Zwischenstufe ähnlicher als dem Edukt (Hammond). Die Zwischenstufe stellt also ein gutes Modell für den Übergangszustand des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts dar.

Daraus ergibt sich, dass die Aktivierungsenergie des langsamsten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritts bei einer Stabilisierung der Zwischenstufe ebenfalls abgesenkt und die Reaktion somit beschleunigt wird.

2.2.3 Reaktivität und Selektivität

Eine Reaktion verläuft selektiv, wenn aus einem Edukt zweier möglicher Produkte eines bevorzugt oder ausschließlich entsteht. Damit ist zunächst noch keine Aussage verbunden, wie diese Bevorzugung zustande kommt. Es lassen sich zwei mögliche Szenarien der Selektivitätskontrolle unterscheiden:

- die thermodynamische Kontrolle der Selektivität und
- die kinetische Kontrolle der Selektivität.

Bei der thermodynamischen Kontrolle ist die mittlere thermische Energie der Moleküle groß genug, dass *im Zeitrahmen des Experiments* alle Reaktionsschritte reversibel sind und miteinander im thermodynamischen Gleichgewicht stehen.

Für eine kompetitive Katalyseführung bedeutet dies, dass sich *nur* das thermodynamisch stabilste Produkt bildet.

Die Selektivität einer Reaktion unter thermodynamischer Kontrolle ergibt sich dementsprechend *ausschließlich* aus der unterschiedlichen freien Enthalpie der Produkte. Sie ist damit von den Aktivierungsenergien der einzelnen Reaktionsschritte vollkommen unabhängig. Die Selektivität lässt sich folglich über die Temperatur steuern und gegebenenfalls sogar umkehren.

Bei der kinetischen Kontrolle ist die mittlere thermische Energie der Moleküle so klein, dass eventuelle Rückreaktionen im *Zeitrahmen des Experiments* irreversibel

sind. Für eine kompetitive Katalyseführung bedeutet dies, dass *bevorzugt* das Produkt gebildet wird, das am schnellsten reagiert.

$$-R \cdot T \cdot \ln K_A - (-R \cdot T \cdot \ln K_B) = \ln \left(\frac{K_A}{K_B} \right) = \Delta(\Delta G_R) \quad \text{Gl. 11}$$

Niedrige Temperaturen erhöhen das Ausmaß der Selektivität, da die Reaktionswege mit höheren Aktivierungsenergien stärker benachteiligt werden.

2.2.4 Die Temperaturabhängigkeit von Reaktionen^[32,33,34]

Es ist bekannt, dass die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion mit steigender Temperatur zunimmt. Die quantitative Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Temperatur wird durch die *Arrhenius-Gleichung* beschrieben. Diese basiert auf der Stoßtheorie, wonach sich die Edukte durch einen Zusammenstoß in die Produkte umwandeln. Diese Stöße müssen sowohl in der korrekten Orientierung als auch mit der nötigen kinetischen Energie erfolgen. Dies bedeutet, dass nicht jeder Stoß zu einer chemischen Reaktion führt. Es ist vielmehr das Überwinden der *Aktivierungsbarriere* E_A notwendig. Die Anzahl der Moleküle, bei denen die ausreichende Energie $E > E_A$ vorhanden ist, lässt sich durch die *Boltzmannverteilung* für die kinetische Energie ermitteln. Aus ihr folgt, dass nur ein Bruchteil f der Moleküle mit der nötigen Energie existiert.

Dieser Bruchteil f ist im Wesentlichen proportional zu $e^{-E_A/RT}$. Daraus ergibt sich die Geschwindigkeitskonstante $k = P \cdot Z \cdot f$,

$$k = P \cdot Z \cdot e^{-E_A/RT} \quad \text{Gl. 12}$$

wobei Z die Stoßfrequenz ist und P^d einen sterischen Faktor darstellt.

^d Der sterische Faktor ist dimensionslos und resultiert aus der Stoßtheorie: $\sigma^* = P \cdot \sigma$ (σ : Stoßquerschnitt zweier Moleküle; σ^* : reaktiver Stoßquerschnitt).

Die Stoßfrequenz **Z** besitzt nur eine geringe Temperaturabhängigkeit. Daher kann die Stoßfrequenz als konstant angenommen werden und es resultiert die Arrhenius-Gleichung.

$$k = A \cdot e^{-E_A/RT} \quad \text{Gl. 13}$$

E_A Aktivierungsenergie [kJ·mol⁻¹]

A Präexponentieller Faktor/Frequenzfaktor [L·mol⁻¹·s⁻¹] = P·Z

Werden die Größen **E_A** und **A** zusammengefasst, lässt sich die Arrhenius-Gleichung auch in der Form

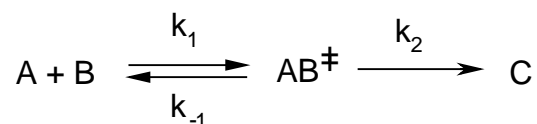
$$k = e^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad \text{bzw.} \quad -RT \ln k = \Delta G^\ddagger \quad \text{Gl. 14}$$

schreiben.

ΔG[‡] Freie Aktivierungsenthalpie [kJ·mol⁻¹]

Streng genommen lässt sich die Arrhenius-Gleichung nur auf Gasreaktionen anwenden. Die *Eyring-Gleichung*, die ebenfalls den quantitativen Zusammenhang zwischen Temperatur und Reaktionsgeschwindigkeit belegt, ist auf Gasreaktionen, Reaktionen in Lösungen sowie Umsetzungen, in denen zwei Phasen vorliegen, abgestimmt. Die Arrhenius-Gleichung basiert auf der empirischen Beobachtung, dass eine Erhöhung der Temperatur auch eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkt. Die Eyring-Gleichung ergibt sich aus theoretischen Überlegungen.

Nach der *Theorie des Übergangszustandes* verläuft eine chemische Reaktion in folgenden Zwischenstufen:



Nähern sich die beiden Reaktanten **A** und **B** einander an, so bildet sich ein *aktivierter Komplex AB[‡]*. Dieser stellt einen instabilen *Übergangszustand* dar, in der Bindungen gelöst und gebildet werden, wobei entweder die entsprechenden Produkte **C** entstehen oder eine Rückbildung der Reaktanten **A** und **B** erfolgt. Für die Konzentrationsänderung des Komplexes gilt:

$$\frac{d[AB^\ddagger]}{dt} = k_1[A][B] - k_{-1}[AB^\ddagger] - k_2[AB^\ddagger] \quad \text{Gl. 15}^e$$

Für die Beschreibung des aktivierten Komplexes werden einige Umformungen und Näherungen durchgeführt. Des Weiteren erfolgen Erweiterungen aus der statistischen Thermodynamik, so dass folgende Forderungen gelten:

- Der aktivierte Komplex AB^\ddagger steht mit A und B in einem quasi stationären Gleichgewicht. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist zur Konzentration von AB^\ddagger proportional.

Aus diesen Vorgaben resultiert eine Form der Eyring-Gleichung, bei der die Geschwindigkeitskonstante k der Gesamtreaktion

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot K^\ddagger \quad \text{Gl. 16}$$

ist.^{fg}

Aus der Thermodynamik von Gleichgewichtsreaktionen zwischen Ausgangsstoffen und dem aktivierten Komplex ergibt sich eine weitere Darstellung der Gleichgewichtskonstante K^\ddagger :

$$\Delta G^\ddagger = -R \cdot T \cdot \ln K^\ddagger \quad \text{Gl. 17}$$

Außerdem gilt für ΔG^\ddagger

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger \quad \text{Gl. 18}$$

ΔS^\ddagger Aktivierungsentropie [$\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$]

ΔH^\ddagger Aktivierungsenthalpie [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$].

Die Kombination der Gleichungen **Gl. 17)** und **Gl. 18)** führt zu

^e $k_2 =$ universelle Geschwindigkeitskonstante für den Übergangszustand ($\sim 6 \cdot 10^{-12} \text{ sec}^{-1}$ bei RT).

^f $K^\ddagger =$ thermodynamische Gleichgewichtskonstante

^g $k_B =$ Boltzmannkonstante ($1.381 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$), $h =$ Planksche Konstante ($6.626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$)

$$\ln K^\ddagger = -\frac{\Delta H^\ddagger}{R \cdot T} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad \text{Gl. 19}$$

Wird der Ausdruck für K^\ddagger in **Gl. 16**) eingesetzt, ergibt sich die gebräuchlichere Form der Eyring-Gleichung:

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{\Delta H^\ddagger}{R \cdot T} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \quad \text{Gl. 20}$$

Nach dem Umformen entsteht die Gleichung

$$\ln \frac{k}{T} = -\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}, \quad \text{Gl. 21}$$

aus der sich mittels temperaturabhängiger Geschwindigkeitsmessung die Aktivierungsparameter einer Reaktion bestimmen lassen.

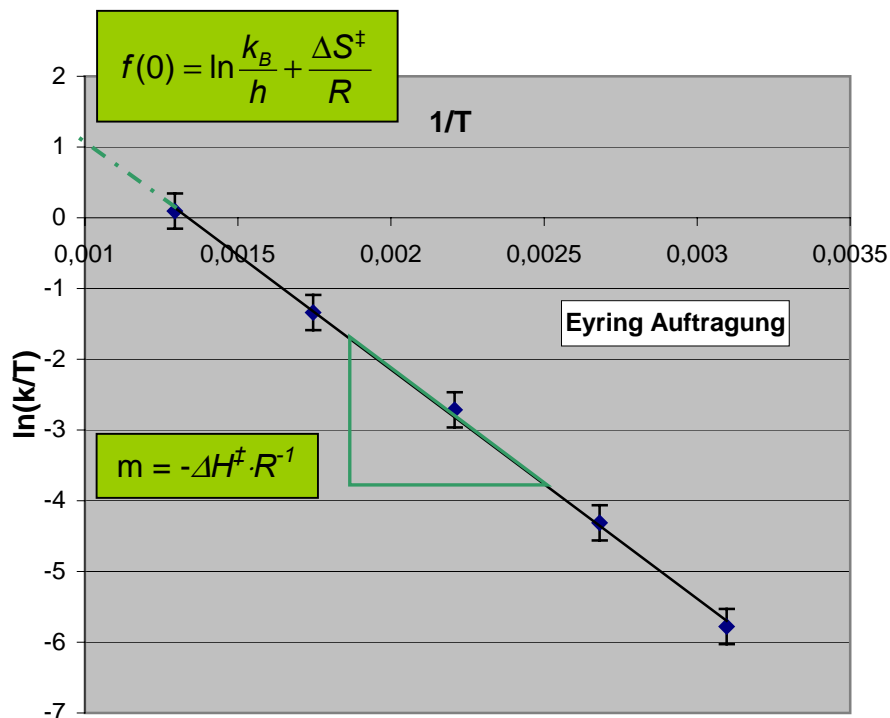


Abbildung 11: Eyring-Auftragung zur Bestimmung der Aktivierungsparameter.

Die Bestimmung der Aktivierungsparameter erfolgt nach der Auftragung $\ln(k/T)$ gegen $1/T$ über die Linearisierung $y = m \cdot x + b$ (**Abbildung 11**).

Die aus der Gerade bestimmten Eigenschaften lassen sich wie folgt weiterberechnen:

$$m = - \Delta H^\ddagger / R \quad \rightarrow \Delta H^\ddagger \text{ aus der Steigung } m: \Delta H^\ddagger = - m \cdot R$$

$$b = f(0) \quad \rightarrow \text{und mit Hilfe des Achsenschnitts}$$

$$f(0) = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$$

wird ΔS^\ddagger ermittelt und somit die Berechnung von ΔG^\ddagger entsprechend Gl. 18 für die jeweiligen Reaktionstemperaturen ermöglicht.

Abschließend soll der Zusammenhang zwischen den experimentell bestimmten Parametern aus der Arrhenius- (E_A) und der Eyring-Auftragung (ΔH^\ddagger) gezeigt werden:

$$E_A = \Delta H^\ddagger + R \cdot T \quad \text{Gl. 22}$$

2.3 Der Einfluss der Substituenten auf die Reaktion

2.3.1 Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen ^[35]

Seit Beginn des letzten Jahrhunderts finden sich Beispiele für empirische Korrelationen in der Literatur der organischen Chemie. Jedoch begann die systematische Entwicklung solcher Beziehungen erst in den zwanziger und dreißiger Jahren dieses Jahrhunderts. Dabei haben empirische Korrelationen der Reaktivitäten organischer Verbindungen oft die Gestalt linearer Beziehungen zwischen den Logarithmen der entsprechenden Geschwindigkeits- oder Gleichgewichtskonstanten. Solche Korrelationen wurden als *Geschwindigkeits-Gleichgewichts-Beziehungen*, *Geschwindigkeits-Geschwindigkeits-Beziehungen* und *Gleichgewichts-Gleichgewichts-Beziehungen* beschrieben.

Solche Beziehungen werden als *Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen* oder *LFE-Beziehungen* bezeichnet (engl. *linear free energy relationships = LFER*). Anhand der beiden Gleichungen Gl. 23 und Gl. 24 ist leicht zu erkennen, dass dieser Name berechtigt ist. Für die Gleichgewichtskonstante K gilt Gl. 23, für die Geschwindigkeitskonstante k Gl. 24. Eine Beziehung zwischen den Logarithmen von

Gleichgewichts- und/oder Geschwindigkeitskonstanten ist also in Wirklichkeit eine Beziehung zwischen *Freien Enthalpien*.^h

$$\lg K = -\frac{\Delta G^0}{2,303 \cdot R \cdot T} \quad \text{Gl. 23}$$

$$\lg k = -\frac{\Delta G^\ddagger}{2,303 \cdot R \cdot T} + \lg \frac{k_B \cdot T}{h} \quad \text{Gl. 24}$$

2.3.2 Die Hammett-Beziehung ^[35,36,37a,38]

Aus dem Resultat der *LFE-Beziehungen* können Konstanten für die jeweilige Substitution beschrieben werden. Nach den Arbeiten von *Hammett* und *Burkhardt*, die diese Beziehungen für die Ionisierung von *p*- und *m*-substituierten Benzoesäuren aufstellten, wurden diese Konstanten als *Hammett-Konstanten* σ_{para} und σ_{meta} bekannt.^[35,39] Durch die Bestimmung der Konstanten ist es möglich, eine lineare Beziehung zwischen der Reaktivität eines aromatischen Systems und dessen Substituenten zu erstellen.^[36,39,40]

$$\log \left(\frac{k_R}{k_H} \right) = \rho \cdot \sigma \quad \text{Gl. 25}$$

Daneben existieren noch viele weitere Beispielsysteme (z. B. substituierte Phenole, Aniline) und Methoden der Bestimmung (Aktivitätstests, NMR).

Einige Erweiterungen der Parametersätze erfolgten durch *Brown et al.*^[37] und *Taft et al.* Taft schlug eine Auftrennung von polaren Substituenteneffekten in einen induktiven σ_I und einen Resonanzanteil σ_R vor. Das sollte für jede Art von σ -Wert durch folgende Beziehungen für *meta*- und *para*-substituierte Verbindungen möglich sein:

$$\sigma_{meta} = \sigma_I + \alpha \cdot \sigma_R \quad \text{Gl. 26}^i$$

$$\sigma_{para} = \sigma_I + \sigma_R \quad \text{Gl. 27}$$

^h Diese Beziehungen gelten *nur* bei konstanter Reaktionstemperatur.

ⁱ Für auf Benzoesäure-Reaktionen basierenden σ_{meta} -Werte schlug Taft den Wert $\alpha = 1/3$ vor.

Dabei sollte der induktive Effekt σ_I gleichermaßen von der *meta*- und *para*-Position aus wirken. Die σ_I -Skala wurde anhand alicyclischer und aliphatischer Reaktivitätsdaten erstellt. Der Resonanzeffekt σ_R beeinflusst σ_m indirekt, wobei α der „Relais-Koeffizient“ ist. Die den gewöhnlichen σ -Werten entsprechenden Resonanzkonstanten werden oft einfach als σ_R -Werte bezeichnet bzw. $\sigma_R(\text{BA})^j$, wenn sie eindeutig von den allgemeinen σ_R -Werten unterschieden werden sollen. Analog zu σ^o gibt es σ^o_R , zu σ^o entsprechend σ^+_R und zu σ^- entsprechend σ^-_R . Eine wichtige Konsequenz der Trennung von σ -Konstanten in σ_I - und σ_R -Beiträge ist die Möglichkeit, Reaktionsserien mit einer dualen Substituenten-Parameter-Beziehung zu behandeln.^k

$$\log\left(\frac{k_R}{k_H}\right) = \rho_I \cdot \sigma_I + \rho_R \cdot \sigma_R \quad \text{Gl. 28}$$

Eine weitere Korrektur der Werte erfolgte durch *Swain et al.*, wobei die Feld- und Resonanz-Parameter f und r (Taft: σ_I und σ_R) vollständig getrennt werden sollten.^[35] Obwohl in vielen NMR-spektroskopischen und biochemischen Betrachtungen angewendet, kritisierten prominente Physiko-Organiker den *Swain-Lupton-Ansatz*. Ihre Begründung: Der Anspruch, Feld- und Resonanzeffekte sauber zu trennen, sei illusorisch.^[41]

Der *Taft-Parameter* E_S ist eine weitere Erweiterung der Hammett-Beziehung **Gl. 29** und stellt den Versuch dar, eine Kombination elektronischer und sterischer Parameter in der Beziehung zu erreichen:

$$\log\left(\frac{k_R}{k_H}\right) = \rho \cdot \sigma + \delta E_S \quad \text{Gl. 29}$$

Die zusätzlich zur σ -Skala eingeführte E_S -Skala wurde für sterische Substituenteneffekte bei aliphatischen Systemen aufgestellt, wobei die Methylgruppe als Standardsubstituent den Wert null erhielt.

^j Die Abkürzung ‚BA‘ kommt vom Bezugssystem ‚Benzoic Acid‘.

^k Bei den entsprechenden *ortho*-Derivaten versagt die Methode der Linearen-Freien-Enthalpie-Beziehungen (LFE) durch den zusätzlichen Einfluss der Sterik.

Da dies ziemlich unübersichtlich erscheint, werden an dieser Stelle die verschiedenen in der Literatur gebräuchlichen *sigma*-Werte zusammengefasst (**Tabelle 2**). Eine Unterscheidung verschiedener σ -Werte spielt vor allem bei *para*-Substituenten eine Rolle, bei denen auch nur in wenigen Fällen getrennte Werte für σ^+ und σ^- notwendig sind.

Die meisten *meta*-Substituenten lassen sich allein durch ihre ursprünglichen Hammett'schen σ -Werte sehr gut charakterisieren. Nur in wenigen Fällen ist es notwendig, zwischen σ^+ und σ^- zu unterscheiden.

Symbol	Herkunft
σ	ursprüngliche Hammett-Konstante
σ^o, σ^n	„normale“ Konstanten
σ^+	erhöhte Konstante für +K-Substituenten
σ^-	erhöhte Konstante für -K-Substituenten
σ_I	induktive Konstante
σ_R	Resonanz-Konstante (allgemein)
$\sigma_R(BA), \sigma_R, \sigma^+_R, \sigma^-_R$	Resonanz-Konstanten (speziell)

Tabelle 2: Zusammenstellung der verschiedenen in der Literatur gebräuchlichen polaren Substitutionskonstanten (Hammett-Parameter).

Die in dieser Arbeit verwendete Gleichung folgt der *Taft'schen dualen Substituenten-Parameter-Gleichung*, allerdings mit Modifikationen durch Swain und Lupton, die umfassende Erweiterungen der Datensätze vornahmen. Im Grunde werden die Auftragungen nach der Form

$$\log \left(\frac{k_R}{k_H} \right) = \rho \cdot \sigma_{para,meta} \quad \text{Gl. 30}$$

durchgeführt, wobei nach

$$\sigma_{para,meta} = \alpha \cdot F + R \quad \text{Gl. 31}^1$$

¹ Für σ_{para} -Werte gilt $\alpha \sim 1$, für σ_{meta} -Werte gilt $\alpha = 1/3$.

die differenzierten Parameter eingebracht werden. Die σ_{para} - und σ_{meta} -Werte sind in **Tabelle 3** aufgeführt und können direkt für Korrelationen verwendet werden.

Sowohl die Hammett-Konstante σ als auch der elektronische Feldparameter F sind ein Maß für die elektronenziehende bzw. elektronenliefernde Wirkung von Substituenten relativ zum Wasserstoffsubstituenten -H, dem definitionsgemäß der Wert 0 zugeordnet wurde.

Hohe positive Werte der Substituentenkonstanten treten bei elektronenziehenden Substituenten wie $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ und $-\text{CF}_3$ auf, während negative Werte den elektronenspendenden Substituenten zugeordnet werden ($-\text{NMe}_2$, $-\text{Me}$ und $-\text{OMe}$).

Der Betrag der Hammett-Konstante σ ist ein Maß für die Stärke des polaren Effekts (relativ zu -H) des Substituenten R in einer bestimmten Position (meta oder para zum Reaktionszentrum). Dies zeigt einen induktiven bzw. mesomeren Substituenteneinfluss auf die beobachtete Reaktion. Die Richtung des induktiven oder mesomeren Effekts ist durch das Vorzeichen von σ gegeben:

$\sigma > 0$ -I/-M-Effekt → Positivierung des Reaktionszentrums

$\sigma < 0$ +I/+M-Effekt → Negativierung des Reaktionszentrums

σ ist unabhängig von der Art der Reaktion.

Die Reaktionskonstante ρ dient als Maß für die Empfindlichkeit einer Reaktion gegenüber Substituenteneinflüssen. Das Vorzeichen von ρ zeigt an, ob eine Reaktionsbeschleunigung durch eine Positivierung oder Negativierung des Reaktionszentrums erfolgt.

$\rho > 0$ → Elektronenakzeptoren beschleunigen nukleophile Reaktionen.

$\rho < 0$ → Elektronendonatoren beschleunigen elektrophile Reaktionen.

Die Reaktionskonstante ρ hängt im Gegensatz zu σ von der Art der Reaktion und den Reaktionsbedingungen – wie beispielsweise dem Lösungsmittel und der Temperatur – ab.

Umfassende Zusammenfassungen der σ -, F - und R -Werte der Substituenten erfolgten durch *S. Ehrenson*, *R. T. C. Brownlee* und *W. Taft*^[37] bzw. *C. Hansch*, *A. Leo* und *W. Taft*^[38].

Die Parameter für die in dieser Arbeit untersuchten Substituenten sind diesen Veröffentlichungen entnommen und in **Tabelle 3** zusammengestellt.

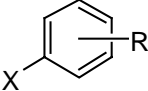
	σ_{para}^0	σ_{para}^-	σ_{para}^+	σ_{meta}^0	F	R	R^-	R^+
-H	0	0	0	0	0	0	0	0
-CF ₃	0,54	0,65	0,61	0,43	0,38	0,16	0,27	0,23
-Me	-0,17	-0,17	-0,31	-0,07	0,01	-0,18	-0,18	-0,32
-CN	0,66	1	0,66	0,56	0,51	0,15	0,49	0,15
-CO ₂ R	0,45	0,75	0,48	0,37	0,34	0,11	0,41	0,14
-COMe	0,5	0,84		0,38	0,33	0,17	0,51	
-F	0,06	-0,03	-0,07	0,34	0,45	-0,39	-0,48	-0,52
-NMe ₂	-0,83	-0,12	-1,7	-0,16	0,15	-0,98	-0,27	-1,85
-NO ₂	0,78	1,27	0,79	0,71	0,65	0,13	0,62	0,14
-OMe	-0,27	-0,26	-0,78	0,12	0,29	-0,56	-0,55	-1,07
-SOMe	0,49	0,73		0,52	0,52	-0,03	0,21	

Tabelle 3: Hammett-Parameter für die in dieser Arbeit verwendeten *meta*- und *para*-substituierten Aromaten. Neben den Parametern für die induktiven Effekte σ_{para}^0 , σ_{para}^- , σ_{para}^+ und σ_{meta}^0 sind der Feldparameter F sowie die drei Parameter des jeweiligen Resonanzmodells aufgeführt (R , R^- , R^+).

Die einzelnen σ -Parameter setzen sich aus jeweils zwei Parametern – Induktion F und Resonanz R – zusammen und stehen für ein Modell der Stabilisierung des Übergangszustands am Reaktionszentrum:

- $\sigma_{para}^0 = F + R$ Allgemeines Modell ohne Ladungsstabilisierung
- $\sigma_{para}^- = F + R^-$ Stabilisierung eines negativen Übergangszustands (z.B. $S_{N,Ar}$)
- $\sigma_{para}^+ = F + R^+$ Stabilisierung eines positiven Übergangszustands (z.B. $S_{E,Ar}$).

2.3.3 Turn-Over-Number (TON) und Turn-Over-Frequency (TOF)

Um vergleichbare Aussagen über die Leistungsfähigkeit eines katalytischen Systems treffen zu können, wurden in der Katalysatorforschung unabhängige Kenngrößen eingeführt. Diese enthalten die Stoffmenge des zu kuppelnden Substrats (Halogenaromat) $n_{\text{Halogenaromat}}$, die Katalysatormenge (Palladium-Spezies) n_{Pd} und die erreichte Ausbeute.

- **TON (Turn-Over-Number)**

Die temperatur- und reaktionszeitabhängige Vergleichsgröße $TON_{t,T}$ (Turn-Over-Number) bezeichnet die über die Reaktionszeit pro Katalysatorteilchen ausgeführten Reaktionen.

$$TON_{t,T} = \frac{\text{Ausbeute} \cdot n_{\text{Halogenaromat}}}{n_{\text{Pd}}} \quad [\text{Turns}] \quad \text{Gl. 32}$$

- **TOF (Turn-Over-Frequency)**

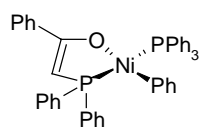
Die temperaturabhängige Größe TOF_T stellt eine anschaulichere Größe als die $TON_{t,T}$ dar, da in ihr auch die Reaktionszeit t berücksichtigt wird. Sie gibt die Zahl der pro Katalysatorteilchen ausgeführten Reaktionen pro Zeiteinheit an.

$$TOF_T = \frac{TON_t}{t} \quad [\text{Turns} \cdot \text{h}^{-1}] \quad \text{Gl. 33}$$

3 Homogene Katalysatoren für die zweiphasige Reaktionsführung von Suzuki-Miyaura-Kupplungen mit Chloraromaten

3.1 Einleitung

Die flüssig/flüssig-Zweiphasenkatalyse^[42,43,44] ist eine Erfolgsgeschichte, wie es die großtechnischen Verfahren der Ruhrchemie/Rhône-Poulenc-Hydroformylierung^[45], Shell-Higher-Olefins-Prozess (SHOP)^[43] und die Kuraray-Telomerisierung^[46,47] belegen.



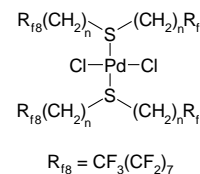
Der größte Vorteil dieser Prozesse liegt in der einfachen Rückgewinnung des Katalysators aus der Reaktionsmischung^[48] durch eine Phasenseparation von zwei nicht miteinander mischbaren Lösungen. Dabei löst die eine das Produkt der katalytischen Transformation, die andere den phasenmarkierten Katalysator. Durch diesen Schritt ist es möglich, die Kontamination des organischen Produkts durch den Metallkatalysator zu minimieren oder sogar vollständig zu unterdrücken.^[49]

Trotzdem dauerte es noch einige Jahre bis die Hochschulforschung sich für zweiphasige Reaktionsführungen in der homogenen Katalyse interessierte.^[50] Inzwischen untersuchen diverse Forschungsgruppen viele unterschiedliche Konzepte: die organisch/organische Zweiphasenkatalyse^[51,52] – häufig mit polymergebundenen Katalysatoren^[53,54,55,56] –, fluor/organische Systeme^[57,58], ionische Flüssigkeiten^[59,60], überkritische Lösungen^[61] und wässrig/organische Lösungsmittelsysteme.^[43] Die SAPC (supported aqueous phase catalysis)^[43], die micellare Katalyse^[62] und die Interphasenkatalyse^[63] sind verwandte Ansätze.

Palladium-katalysierte C-C-Bindungsknüpfende Reaktionen sind wichtige synthetische Methoden.^[64] Unter diesen stellt die Suzuki-Miyaura-Kupplung von Organoboronsäuren mit Halogenaromaten^[65,66,7] den effizientesten Weg dar, unsymmetrisch substituierte Biphenyle zu synthetisieren.^[67,68] Trotz dieser Vorteile macht der hohe Pd-Preis^[69] Prozesse, die auf diesem Metall basieren, weniger attraktiv – es sei denn, es sind extrem aktive oder gut recycelbare Katalysatoren vorhanden.^[70] Das Zweiphasenkonzept erscheint als gute Alternative für Substrate, die eine geringe Reaktivität besitzen, da heterogen geträgerte Pd-Katalysatoren^[71] noch weit von der Aktivität ihrer homogenen Vertreter in Kupplungsreaktionen entfernt sind.^[72]

Anwendungen des flüssig/flüssig-Zweiphasenkonzepts bei Palladium-katalysierten C-C-Kupplungsreaktionen beschrieben *Bannwarth et al.*^[73], *Quici et al.*^[74] und die

Arbeitsgruppe um *Gladysz*.^[75] Sie brachten den Fortschritt in der fluorigen Zweiphasenchemie. Das von Gladysz verwendete System besteht aus zwei fluorierten Dialkylsulfidliganden, die mit Natriumtetrachloropalladat(II) den Katalysatorkomplex bilden. Mit 0,02mol % dieses Systems ließen sich bei Suzuki-Kupplungen mit Bromaromaten bei Raumtemperatur Ausbeuten von über 90%^[76] erreichen.



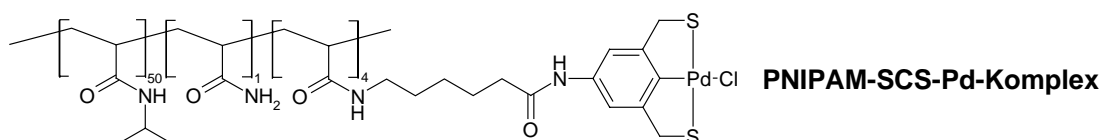
Dieses Konzept erscheint auf den ersten Blick sehr vorteilhaft, weist jedoch bei näherer Betrachtung eine Reihe entscheidender Nachteile auf:

- Perfluorierte Reagenzien sind schwer zu synthetisieren und daher teuer. Für den Einsatz als Lösungsmittel werden jedoch größere Mengen benötigt.
- Das Leaching perfluorierter Katalysatoren in die organische Produktphase ist teilweise beträchtlich.
- Die Verwendung der FKW lässt sich in der heutigen Zeit, in der die Umweltpolitik sich für eine Verringerung der Treibhausgase einsetzt, kaum rechtfertigen.

Eine technische Anwendung dieses Konzepts erscheint daher eher unwahrscheinlich. Ein anderes Zweiphasenkonzept fand in den ersten zwanzig Jahren nach seiner Entdeckung durch *Beyer* und *Schurig* nur wenig Interesse^[77], obwohl es neuerdings im Zusammenhang mit der kombinatorischen Chemie eine kleine Renaissance erfährt^[55]: Polymer-fixierte Reagenzien. Dabei werden im Gegensatz zur so genannten Festphasenchemie lösliche Polymere^[78,55] eingesetzt. Ein lösliches Polymer wird an einen katalytisch aktiven Komplex kovalent gebunden. Seine chemischen Eigenschaften bleiben jedoch weitgehend unverändert. Die physikalischen Eigenschaften hingegen – primär die Löslichkeit – werden ausschließlich vom Polymer bestimmt, wenn die Molekülmasse im Vergleich zu der des katalytisch aktiven Komplexes hinreichend groß ist (>80-90 Gew.% Polymer). Mit diesem Konzept ist es möglich – unabhängig von der Natur des Katalysators –, eine Zweiphasenkatalyse durchzuführen. So sollte zum Beispiel ein mit einem polaren Polymer geträgerter Katalysator ausschließlich in polaren Lösungsmitteln löslich sein. Sind Edukte/Produkte in einem Zweiphasensystem bevorzugt in der unpolaren Phase aufzufinden, lassen sich die Stoffe nach erfolgter Umsetzung der Substrate

zum Produkt effizient abtrennen. Es sind daher eine ganze Reihe Zweiphasensysteme denkbar, in denen unpolare Edukte zu Produkten umgesetzt werden.

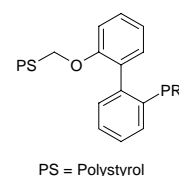
Pionierarbeit auf diesem Gebiet leistete die Arbeitsgruppe um *Bergbreiter*^[79], die zeigen konnte, dass Poly(*N*-isopropylacrylamid) oder Polyethylenglycol geträgerte SCS-PdCl-Komplexe als recycelbare Heck-Mizoroki- und Suzuki-Miyaura-Katalysatoren einsetzbar sind.^[80,81,82,83]



Dennoch ist die Aktivität dieser Katalysatoren bezogen auf andere Substrate außer Iodaromaten sehr niedrig. Ihnen stehen etliche effizientere heterogene Katalysatoren gegenüber.^[72]

Weitere Berichte, die sich mit der zweiphasigen Suzukikupplung von Brom- und Iodaromaten beschäftigen, nutzen lösliche und recyclingfähige Pd-Katalysatoren unter zweiphasigen Bedingungen.^[84,85] Allerdings muss die Brauchbarkeit solcher katalytischen Systeme neu bewertet werden, da *Leadbeater* und *Marco* von Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen berichten, bei denen substituierte Bromaromaten mittels Mikrowellenreaktion vollständig – ohne Zugabe eines Metallkatalysators – transformiert wurden.^{[86],m}

Beispiele recycelbarer Katalysatoren für die Suzuki-Kupplung der anspruchsvolleren Chloraromaten sind rar.^[87] *Buchwald* und *Parish* berichten, dass sie einen hochaktiven Pd-Biphenyl-Phosphin-Katalysator an eine feste Phase – quervernetztes Polystyrol – binden konnten. Dieser zeigt bei der Kupplung von substituierten Chloraromaten anfangs exzellente Ausbeuten bei hohen Reaktivitäten. Allerdings besitzt dieser Katalysator nur eine geringe Standzeit und die anfänglich hohe Aktivität sinkt über drei Zyklen beträchtlich.^[88] *Najera* und *Botella* präsentieren einen hoch aktiven oxim-carbapalladacyclischen Katalysator, der quantitative Ausbeuten mit verschiedenen Chloraromaten mit hohen *Turn-over-Frequencies* in siedendem Wasser erzielt. Doch auch dieser Katalysator zeigt eine starke Deaktivierung nach zwei bis drei Zyklen.^[89] *Corma*, *García et al.* berichten von einer Kieselgel/Silica-immobilisierten Version



^m Die Autoren können diese Aussagen inzwischen allerdings nicht mehr aufrecht erhalten.

dieses Katalysators – vorläufige Ergebnisse zeigen eine gute Aktivität und Recyclingfähigkeit.^[90]

Infolgedessen wurde in unserem Arbeitskreis ein Programm mit dem Ziel ins Leben gerufen, Monomethyl-Polyethylenglycol-markierte (MeOPEG) Palladium-Phosphin-Komplexe für die C-C-Bindungs knüpfende Suzuki-Kupplung zu entwickeln.

Wir entschieden uns für MeOPEG als günstigen und unter katalytischen Bedingungen stabilen Träger von sterisch anspruchsvollen und elektronenreichen Phosphinen. Die vorliegende Arbeit berichtet über die Ergebnisse der Palladium-katalysierten Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion von Chloraromaten und Phenylboronsäure unter zweiphasigen Bedingungen, einschließlich einer sorgfältigen Optimierung der Katalysatoraktivität, effizientem Recycling und mehrfachem Einsatz des Katalysators.

3.2 Synthese polymer gebundener Phosphin-Liganden

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Arten polymergebundener Phosphine für die Zweiphasenreaktionen verwendet. Zum einen das sterisch anspruchsvolle und elektronenreiche Phosphin (1-Ad)₂PBn **P 3**, welches über den Linker 1,4-C₆H₄(CH₂Br)₂ (**V 1**) an MeOPEG gebunden wird (**Abbildung 12**).^[91]

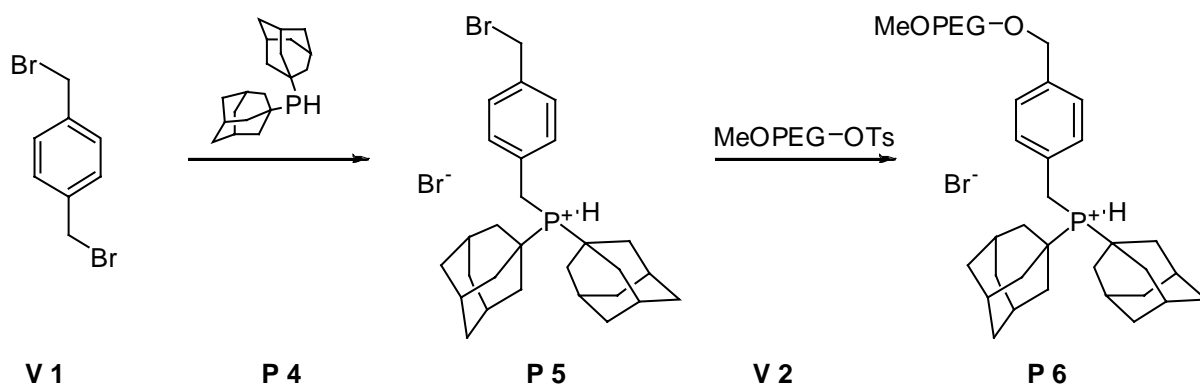
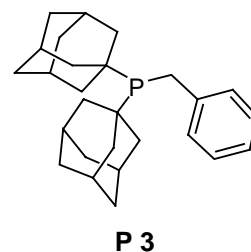


Abbildung 12: Syntheschema zur Darstellung von MeOPEG-CH₂C₆H₄CH₂-PH(1-Ad)₂Br (**P 6**).

Zum anderen wurden im Zuge dieser Arbeit zusätzlich vier neue MeOPEG-geträgerte Phosphine des *Buchwald*-Biphenyl-Typs synthetisiert. Zur Synthese der 2,2'-substituierten Biphenylphosphine (**P 8** und **P 10**) wurde eine Vorschrift von *Heinicke et al.*^[92] – ausgehend von Dibenzofuran, dem jeweiligen Dialkylchlorphosphin (**P 7** und **P 9**) und MeOPEG-OTs (**V 2**) – adaptiert und für unseren Zweck optimiert, um das Produkt in reinster Form zu erhalten (**Abbildung 13**).

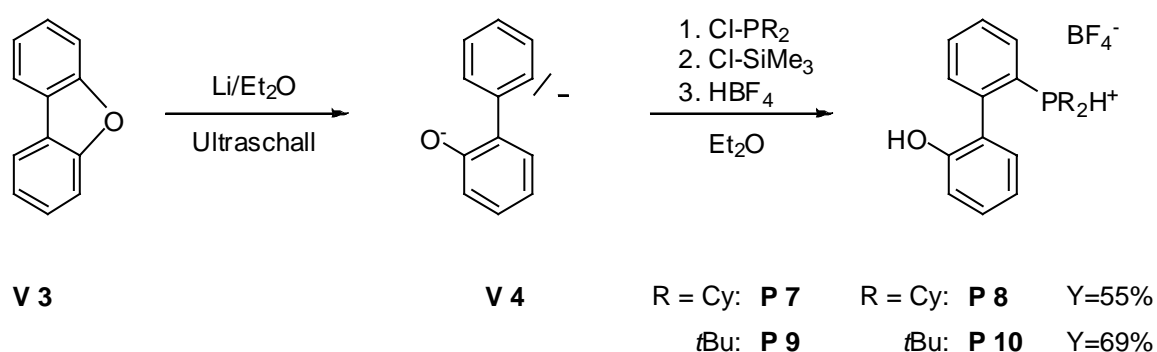


Abbildung 13: Syntheschema der 2-dialkylphosphonium-2'-hydroxy-biphenyl-tetrafluoroborate.

Mittels reduktiver Ringöffnung von Dibenzofuran mit Lithium lässt sich das 2,2'-Dianion **V 4** gewinnen. Die Anwendung von Ultraschall beschleunigt die Reaktion und verkürzt die Reaktionszeit von 72 auf 12 Stunden. Zunächst wird das jeweilige Dialkylchlorphosphin zu dieser Suspension gegeben. Es reagiert mit dem Carbanion. Anschließend kommt Chlortrimethylsilan hinzu, das mit dem Sauerstoffnukleophil reagiert. Um sehr reine Produkte zu erhalten, ist die Protonierung des Biphenylphosphins mit HBF₄·Et₂O unter Bildung des Phosphoniumsalzes entscheidend. Dieses ist nicht in Diethylether löslich, fällt aus und lässt sich durch Filtration in moderaten Ausbeuten in reiner Form gewinnen (55 bis 69%).

An dieser Stelle ist anzumerken, dass bereits *Buchwald* entsprechende nicht protonierte Phosphine mittels 2-Methoxy-phenyl-MgBr und 1-Brom,2-chlorobenzol in zwei Schritten synthetisierte.^[88] Mit der beschriebenen Ein-Topf-Synthese können 5 - 10 g der Phosphoniumsalze sauber in einer Charge hergestellt werden.

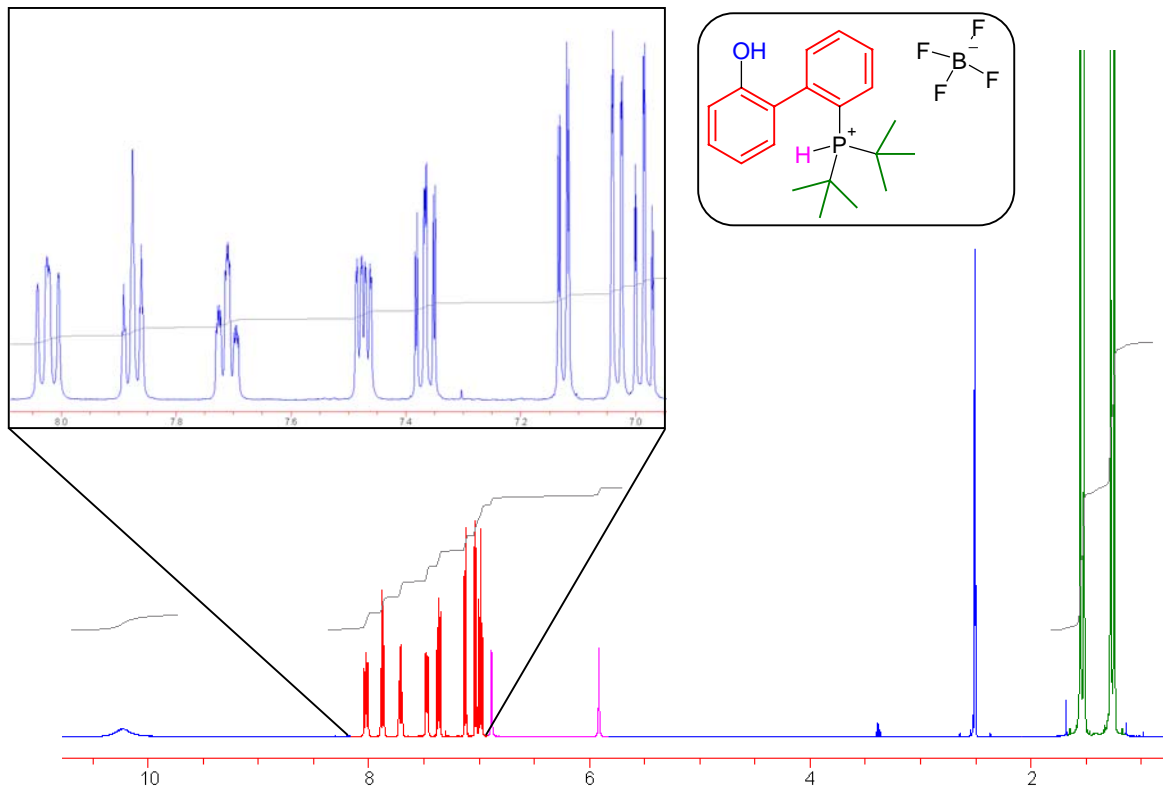


Abbildung 14: Demonstration der Reinheit am Beispiel des $^1\text{H-NMR}$ von 2-di-*tert*-butylphosphonium-2'-OH tetrafluoroborat (**P 10**).

Das MeOPEG-Polymer (2000 Dalton) wird mittels Williams-Ether-Synthese an die Phenolfunktion mit MeOPEG-OTs geknüpft, um die polymer gebundenen Phosphine zu erhalten.

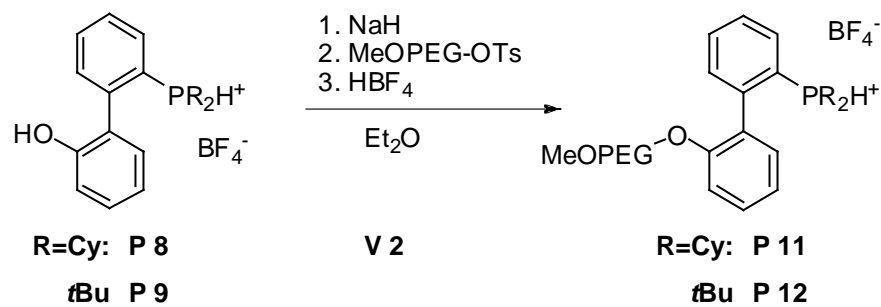


Abbildung 15: Syntheschema der 2-dialkylphosphonium-2'-MeOPEG-O-biphenyl tetrafluoroborate.

Diese lassen sich nach der Protonierung mit HBF_4 bequem als Phosphoniumsalze **P 11** und **P 12** isolieren.^[93] Die Beladung des Polymers mit dem jeweiligen Phosphin wird mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt und liegt im Bereich von 90 bis 95%.

3.3 Optimierung der Zweiphasen-Suzuki-Reaktionen

Die Fixierung des Katalysators an ein Polymer kann sich unterschiedlich auf die Suzuki-Katalyse auswirken. Es gilt daher, die optimalen Bedingungen für die zweiphasige Suzuki-Reaktion herauszufinden.

3.3.1 Lösungsmittelscreens

Da die hier vorgestellten Katalysatoren an ein polares Trägerpolymer gebunden sind, sollte auch das Lösungsmittel für die Katalysereaktion polar sein. Das Lösungsmittel für die Produktphase muss dagegen unpolar sein. Einfache Alkane (Cyklohexan, n-Heptan etc.) haben sich als brauchbare unpolare Phase bewährt. Die Wahl des geeigneten polaren Lösungsmittels erwies sich jedoch als kritisch, da es einen entscheidenden Einfluss auf die Aktivität des Katalysators haben kann. Infolgedessen mussten beide Lösungsmittel zwei Bedingungen erfüllen:

- Sie müssen bei Zimmertemperatur zwei separate Phasen bilden, und die gegenseitige Löslichkeit sollte so gering wie möglich sein. Dies gilt im besonderen für die Löslichkeit der polaren Phase in der Alkanphase.
- Keines der beiden Lösungsmittel sollte die katalytische Aktivität beeinträchtigen. Dies setzt vor allem eine sorgfältige Wahl des polaren Lösungsmittels voraus, da diese üblicherweise Lewis-basische Zentren wie Sauerstoff oder Stickstoff besitzen, die mit dem Metallzentrum koordinieren können.

Daher hängt das Gelingen der Zweiphasen-Katalyse stark von der Wahl des polaren Lösungsmittels ab. Auf der Basis dieser Vorgaben wurden verschiedene Lösungsmittel unter Katalysebedingungen getestet (**Abbildung 16**).

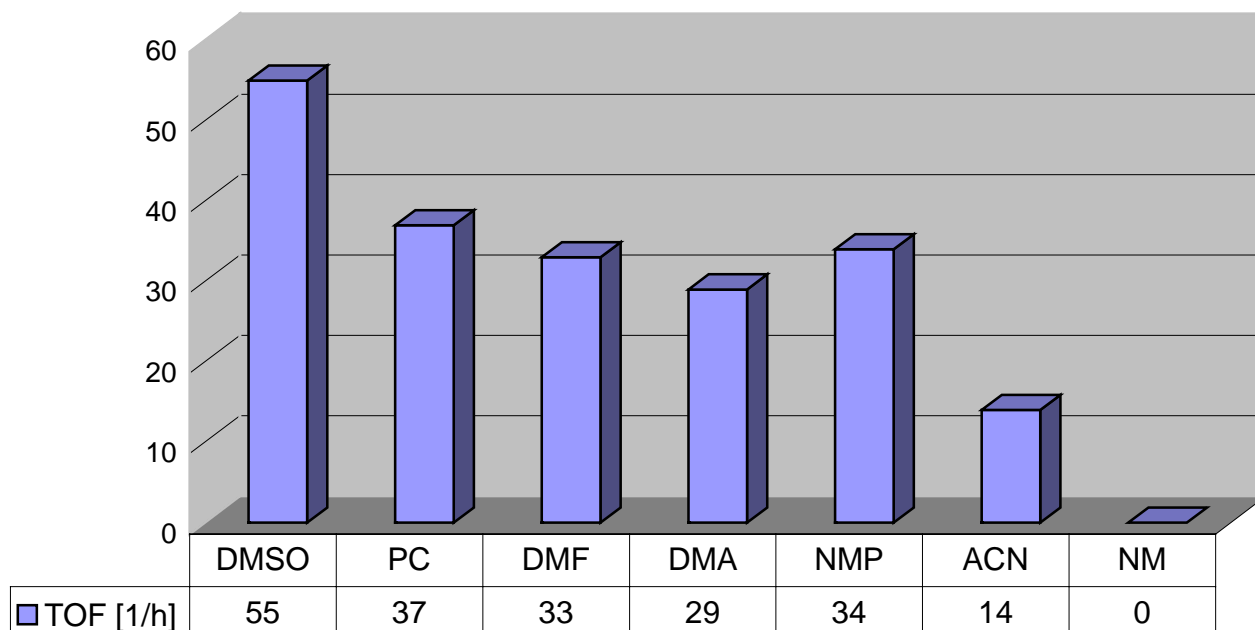


Abbildung 16: Lösungsmittelabhängige Suzuki-Kupplung von p-Chloracetophenon und PhB(OH)₂. Es gelten folgende Konzentrationen: p-Chloracetophenon (1 mmol), Na₂PdCl₄ (0,5 mol %), Phosphin **P 6** (1,75 mol %), PhB(OH)₂ (1,5 mmol), K₃PO₄ (0,14 mmol) und KF (3 mmol). Die Temperatur beträgt 75°C. Die Proben werden nach 90 Minuten genommen [h⁻¹].

Abbildung 16 zeigt, dass Dimethylsulfoxid (DMSO) bei weitem das beste Lösungsmittel – bezogen auf die Katalysatoraktivität – darstellt. Ähnliche Resultate, bei denen sich DMSO als ideales Lösungsmittel erwiesen hat, wurden von unserer Arbeitsgruppe bereits für zweiphasige Sonogashira-Reaktionen erzielt.^[91] Andere polar aprotische Lösungsmittel, wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) sowie Acetonitril (ACN) sind weniger leistungsfähig.

Die Verwendung von Nitromethan führte zwar schon nach wenigen Minuten zum vollständigen Umsatz des Substrats zu einem Produkt, doch in der gaschromatographischen Analytik zeigte sich, dass es sich wohl nicht um das gewünschte Suzuki-Produkt handelte. Höchstwahrscheinlich – auf Grund der hohen CH-Acidity des Lösungsmittels und der Neigung, als Nukleophil selbst an C-C-Kupplungen teilzunehmen^[94] – reagierte es vollständig zu den Nebenprodukten ab. Deshalb werden die folgenden Experimente in DMSO durchgeführt.

3.3.2 Bestimmung des Palladium/Phosphin-Verhältnisses

Um die Katalysatorperformance in DMSO weiter zu verbessern, wurde auch der Einfluss des PR_3/Pd -Verhältnisses auf die Katalysatorreaktivität untersucht (**Abbildung 17**). Die Kupplung von p-Chloracetophenon wurde bei unterschiedlichen PR_3/Pd -Verhältnissen betrachtet. Zu zwei unterschiedlichen Zeiten (90 min und 17 h) wurden Proben genommen und der Umsatz gaschromatographisch bestimmt. In beiden Fällen bildete sich der aktivste Katalysator bei einem Phosphin/Palladium-Verhältnis nahe 3,5/1. Diese Beobachtung überrascht, da die PR_3/Pd -Verhältnisse bei verwandten Suzuki-Katalysatoren in der Literatur typischerweise im Bereich von 2/1 bis 1/1 liegen.^[7m,n]

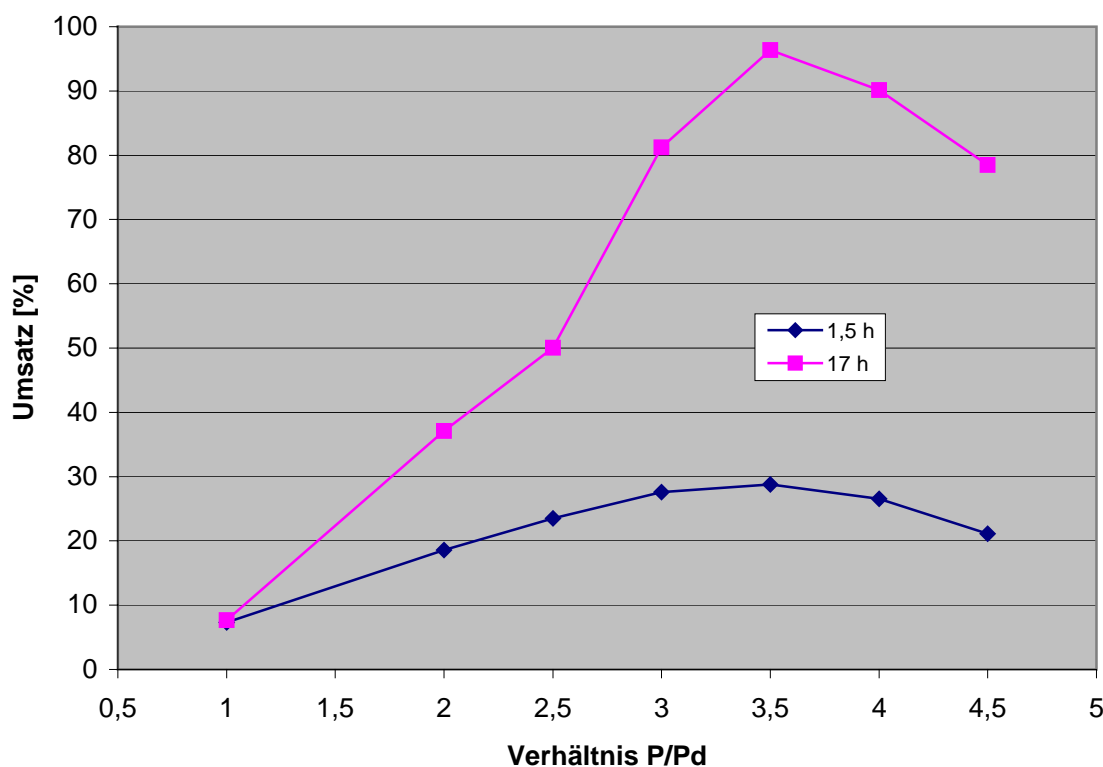


Abbildung 17: Bestimmung des idealen Verhältnisses von PR_3/Pd für Suzuki-Reaktionen in DMSO. Es gelten folgende Konzentrationen: p-Chloracetophenon (1 mmol, 1 äquiv.), Na_2PdCl_4 (0,1 mol %), Phosphin P 6 (variiert von 0,1 mol % bis 0,45 mol %), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (1,5 mmol), K_3PO_4 (0,14 mmol) und KF (3 mmol). Die Temperatur beträgt 75°C.

Im Allgemeinen wird angenommen, dass eine nieder koordinierte Palladium-Spezies, möglicherweise vom Typ $\text{Pd}(\text{PR}_3)_1$, die katalytisch aktivste Spezies ist.^[18b]

Gleichwohl scheint dies für eine Reihe von Katalysatoren – abhängig von der Natur des verwendeten Phospin-Liganden – weniger eindeutig zu sein. *Bedford et al.* fanden zuvor in einer sehr detaillierten Studie über *ortho*-Metallierungskatalysatoren mit einem zusätzlichen Phospin-Liganden heraus, dass die Aktivität des Pd-Katalysators für Suzuki-Kupplungen maximal bei einem Verhältnis PR_3/Pd von 1/1 bis 2/1 für einige Phosphine (PCy₃ **P 23**, *t*Bu₃P **P 14**) liegt. Mit anderen Phosphinen (Cy₂P(*o*-biphenyl) **P 13**) wurde der aktivste Katalysator dagegen bei viel höheren PR_3/Pd -Verhältnissen (ca. 3/1 bis 4/1) erreicht.^[95] Dies deckt sich mit den Beobachtungen von *Beller et al.* bei Heck-Reaktionen.^[96]

3.3.3 Basenscreen

Es wurde eine detaillierte Versuchsreihe verschiedener Basen für den polymer getragenen Katalysator durchgeführt, da zu erwarten war, dass die Polyetherkette, an der der Katalysator gebunden ist, Einfluss auf die Eigenschaften von bestimmten Metallionen tragenden Basen haben könnte. Dies wurde bereits bei den angesprochenen Zweiphasen-Katalysen der Sonogashira-Reaktion beobachtet.^[56b]

In **Tabelle 4** und **Abbildung 18** sind die Ergebnisse verdeutlicht.

	NEt ₃	ⁱ Pr ₂ NH	Cs ₂ CO ₃	K ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	KF	K ₃ PO ₄	NaOH	KOH	KO ^t Bu	KOAc
TOF [h ⁻¹]	1	2	27	25	23	55	48	25	31	9	8

Tabelle 4: Reaktivitätsvergleich bei Einsatz unterschiedlicher Basen. Es gelten folgende Konzentrationen: *p*-Chloracetophenon (0,5 mmol), Na₂PdCl₄ (0,5 mol %), Phosphin **P 6** (1,75 mol %) und PhB(OH)₂ (0,75 mmol). Die Temperatur beträgt 80°C. Die TOF-Proben werden nach 60 Minuten genommen [h⁻¹].

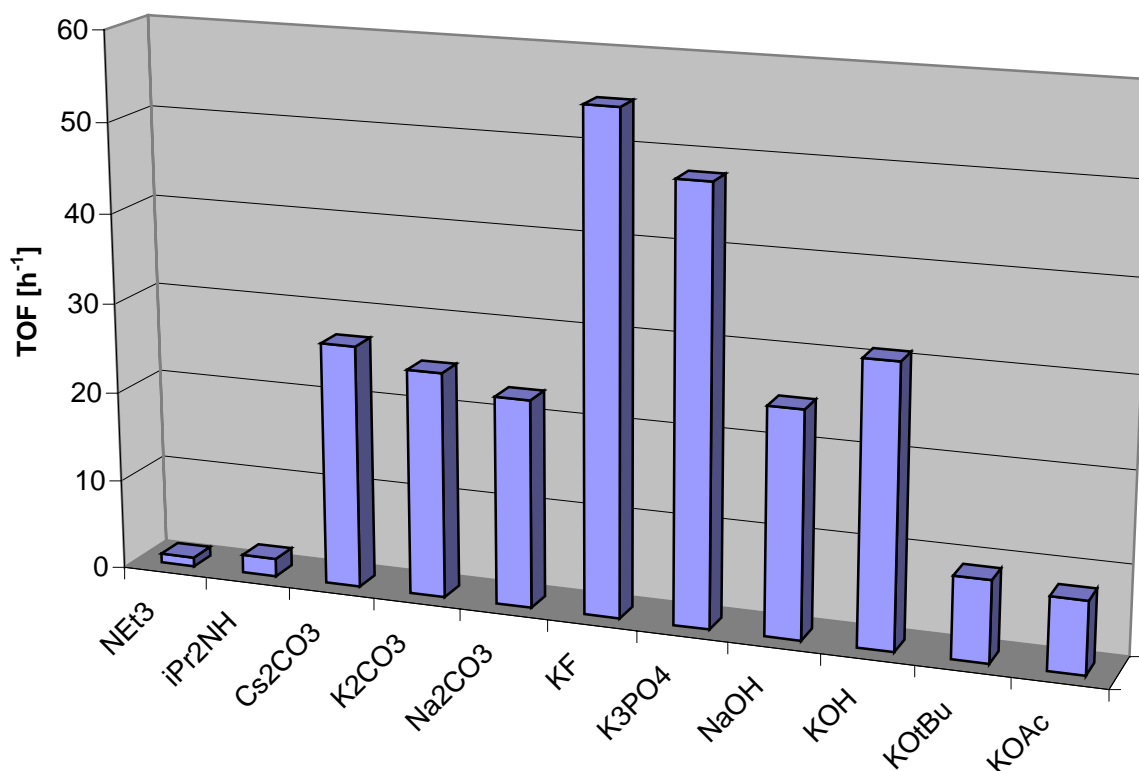


Abbildung 18: Reaktivitätsvergleich bei Einsatz unterschiedlicher Basen [h⁻¹].

Amine wie Et₃N und *i*Pr₂NH lieferten schlechte Resultate. Etwas bessere Ergebnisse ließen sich mit Acetaten (KOAc) und Alkoholaten (KO*t*Bu) erzielen. Die Carbonate Na₂CO₃, K₂CO₃ und CsCO₃ sowie Hydroxide NaOH und KOH weisen eine mittlere Reaktivität auf. Die etablierten Basen KF und K₃PO₄ zeigen jedoch die höchsten Katalyseraten. Da das KF allein vermutlich nicht ausreichend basisch ist, um das Phosphoniumsalz vollständig deprotonieren zu können, entschieden wir uns, es in Kombination mit K₃PO₄ einzusetzen. Dabei stellte sich heraus, dass das Verhältnis KF/K₃PO₄ ebenfalls nur einen geringen Einfluss auf die katalytische Aktivität ausübt (**Abbildung 19**).

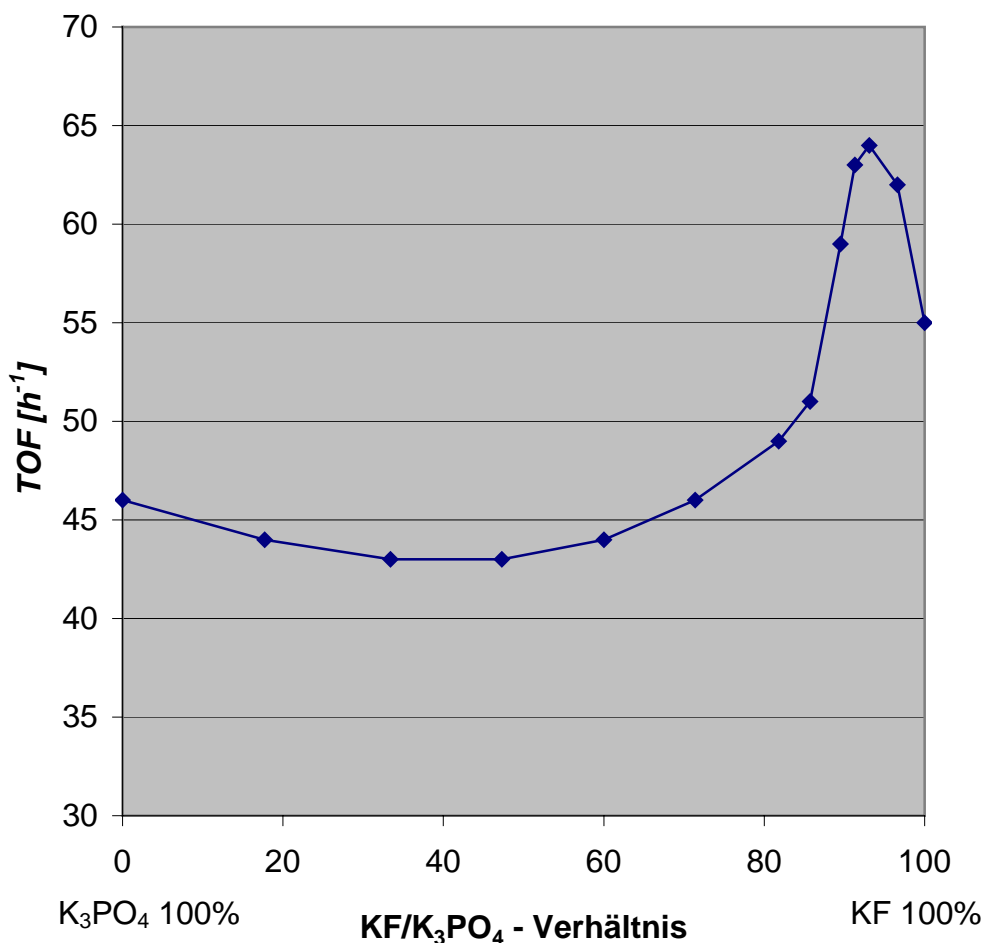


Abbildung 19: Aktivitätsverlauf bei verschiedenen Verhältnissen von KF/K₃PO₄. Es liegen folgende Konzentrationen vor: p-Chloracetophenon (0,5 mmol), Na₂PdCl₄ (0,5 mol %), Phosphin **P 6** (1,75 mol %) und PhB(OH)₂ (0,75 mmol). Die Temperatur beträgt 80°C. Die TOF-Proben werden nach 60 Minuten entnommen [h⁻¹].

Es ist zu vermuten, dass der Einsatz von Kaliumfluorid zu einer hohen Reaktivität führt. Die Basizität reicht jedoch für eine vollständige Deprotonierung der Phosphine nicht aus. Daher wird die maximale Aktivität erst durch den Zusatz des deutlich basischeren Kaliumphosphats erreicht. Trotz allem bleibt zu bemerken, dass die Effekte nicht sehr groß sind und daher die Wahl zwischen KF und K₃PO₄ zu keinem großen Unterschied führt.

3.3.4 Der Einfluss von Wasser auf die Katalysatoraktivität

Es ist allgemein bekannt, dass Wasser die Aktivität von Suzuki-Katalysatoren beeinflusst.^[95] Dieser Aspekt ist – unabhängig von der Vorgehensweise – schwer zu quantifizieren, weil es nicht möglich ist, die Trocknung der Phenylboronsäuren bis zu

einer sehr genau definierten Wassermenge einzustellen. Die damit einhergehenden Probleme sind hinreichend bekannt und beschrieben.^[97]

In den durchgeführten Experimenten zeigt sich dann auch, dass eine geringe Zugabe von Wasser zu einer signifikanten Erhöhung der Katalysatoraktivität führt.

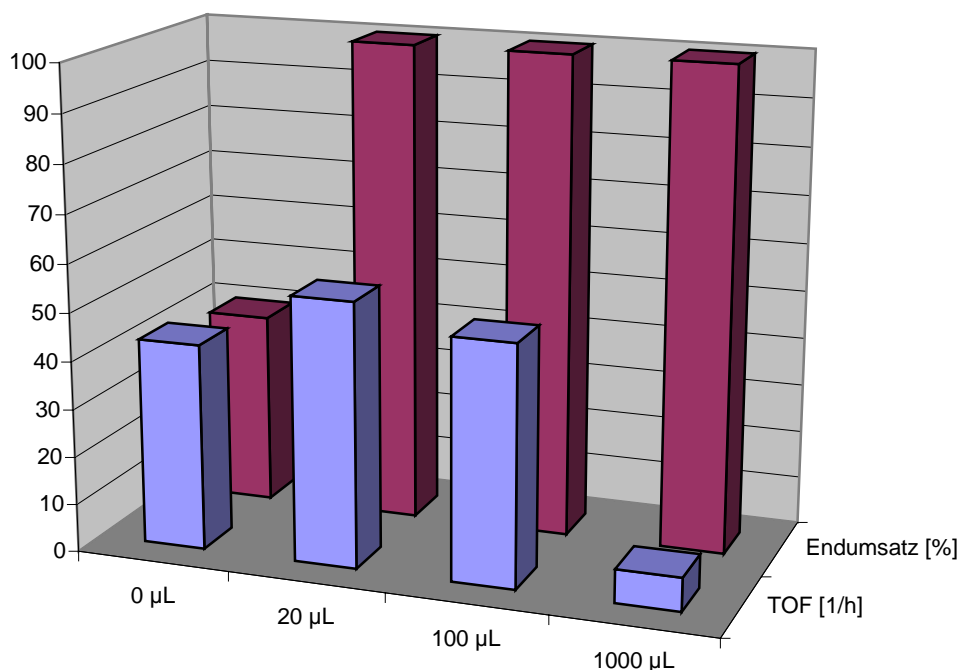


Abbildung 20: Einfluss von Wasser auf die Katalyse. Die blauen Balken sind TOF-Werte, während die roten Balken den Endumsatz angeben. Es liegen folgende Konzentrationen vor: p-Chloracetophenon (1 mmol), Na_2PdCl_4 (0,5 mol %), Phosphin **P 6** (1,75 mol %), PhB(OH)_2 (1,5 mmol), K_3PO_4 (0,14 mmol) und KF (3 mmol). Die Temperatur beträgt 75°C. TOF-Proben werden nach 60 Minuten entnommen und der Endumsatz nach 18 Stunden bestimmt [h^{-1}].

Diese Zugabe sollte im Bereich von einem Äquivalent Wasser – bezogen auf das Substrat – liegen. Wird zuviel zugesetzt, führt dies zu einer starken Abnahme der Reaktivität. Ebenfalls fällt auf, dass ein vollständiger Endumsatz nur unter Zugabe von Wasser zu erreichen ist. Das lässt sich damit begründen, dass das Wasser durch die Aktivierung der Boronsäure verbraucht wird. Das würde auch den geringen Umsatz von 40 Prozent erklären, der ohne Wasserzugabe erreicht wird.

Um diese Beobachtungen erklären zu können, wurden ^1H - und ^{11}B -NMR-spektroskopische Untersuchungen der Boronsäure durchgeführt. Zwar waren die ^1H -NMR-Daten nicht aussagekräftig, jedoch fanden sich im ^{11}B -NMR zwei nahe beieinander liegende Resonanzen im Verhältnis von ungefähr 30 zu 70. Dies könnte auf das Vorhandensein von Boroxin hinweisen, das durch Kondensation von drei Molekülen Boronsäure entsteht. Es besitzt eine weit geringere Aktivität als die freie

Boronsäure, was auch den geringen Endumsatz ohne Wasserzugabe erklärt. Das Boronsäure/Boroxin-Gleichgewicht lässt sich durch Wasser in Richtung der Boronsäure verschieben: ein deutlicher Hinweis auf den vollständigen Umsatz, der immer bei Wasserzugabe beobachtet wurde.

3.3.5 Palladiumquelle

Nach der Optimierung vieler Kupplungsparameter mit Natriumtetrachloropalladat(II) als Palladiumquelle wurde die Eignung verschiedener Palladiumquellen untersucht (**Tabelle 5**). Allerdings stellte sich heraus, dass diese keinen starken Einfluss auf die Katalyse ausüben.

Pd Quelle	Na ₂ PdCl ₄	Pd(dba) ₂	Pd(OAc) ₂	PdCl ₂ (PhCN) ₂	PdCl ₂
TOF [h ⁻¹]	66	61	60	64	58

Tabelle 5: Reaktivitätsvergleich der verschiedenen Palladiumquellen. Es liegen folgende Konzentrationen vor: p-Chloracetophenon (1 mmol), Pd-Quelle (0,5 mol %), Phosphin **P 6** (1,75 mol %), PhB(OH)₂ (1,5 mmol), K₃PO₄ (0.27 mmol) und KF (3 mmol). Die Temperatur beträgt 80°C. Es wird das Lösungsmittel DMSO verwendet [h⁻¹].

Daher kommen hier praktische Aspekte zum Tragen. Palladium(II)chlorid beispielsweise hat einen großen Nachteil: Es braucht sehr lange, bis es sich in DMSO löst. Alle anderen Palladiumquellen sind dagegen gut in DMSO löslich. Die Wahl zwischen den verbleibenden Palladiumverbindungen entschied sich letztendlich durch einen wirtschaftlichen Aspekt: Na₂PdCl₄ ist günstiger (pro mol) als die meisten anderen Palladiumquellen. Hinzu kommt eine gute Lagerbeständigkeit.

3.3.6 Katalysatoraktivität, PEG-Kette und Lösungsmittelleffekte

Um den Einfluss der Polyethylenglykol-Kette auf die Aktivität der Suzuki-Katalysatoren in zwei verschiedenen Lösungsmitteln abschätzen zu können, wurde die Aktivität der polymer geträgerten Palladium-Phosphin-Komplexe mit Cy₂P(biph)OR **P 11**, tBu₂P(biph)OROR **P 12**, (1-Ad)₂PBnCH₂OR **P 6** sowie dem

niedermolekularen $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ **P 3** unter identischen Bedingungen in DMSO und THF getestet.

Aus **Tabelle 6** ist zu entnehmen, dass die TOF-Werte für den Polymer-geträgerten Katalysator $(1\text{-Ad})_2\text{PBnCH}_2\text{OR}$ **P 6** denen des niedermolekularen $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ **P 3** entsprechen. Infolgedessen ist anzunehmen, dass sich das hoch polare Lösungsmittel DMSO nicht auf die Reaktivität des Palladium-Katalysators in der Zweiphasen-Katalyse auswirkt.

Ligand		TOF [h^{-1}]	
		DMSO	THF
Cy₂P(biph)OR	P 11	122	126
<i>t</i>Bu₂P(biph)OR	P 12	110	113
$(1\text{-Ad})_2\text{PBnCH}_2\text{OR}$	P 6	61	50
$(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ (ungeträgert)	P 3	70	137

Tabelle 6: Vergleich der TOF-Werte des niedermolekularen und Polymer-geträgerten Katalysators in DMSO und THF. Es liegen folgende Konzentrationen vor: p-Chloracetophenon (0,5 mmol), Pd-Quelle (0,5 mol %), Ligand (1,75 mol %), PhB(OH)_2 (0,75 mmol), K_3PO_4 (0,14 mmol), KF (1,5 mmol) und H_2O (1,5 mmol). Die Temperatur beträgt 65°C. Die TOF-Werte beziehen sich nicht auf den vollständigen Umsatz [h^{-1}].

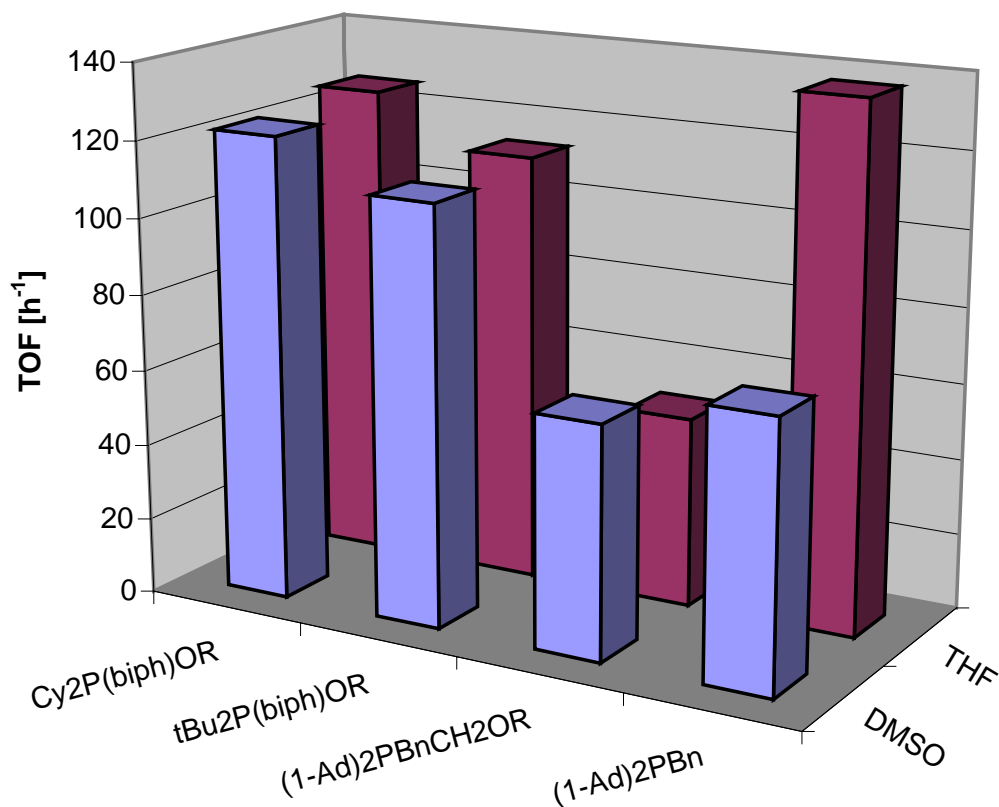


Abbildung 21: Vergleich der TOF-Werte des niedermolekularen und Polymer-getragerten Katalysators in DMSO und THF $[\text{h}^{-1}]$.

Werden andererseits die vier Phospin-Liganden in der Katalyse im Lösungsmittel THF verglichen, zeigt sich eine Verdopplung der Aktivität für den niedermolekularen Liganden, während sie für die polymeren Katalysatorliganden annähernd gleich bleibt.

3.4 Suzuki-Kupplung – Recycling-Experimente

3.4.1 Präparation des Katalysators

Ein Präkatalysator lässt sich herstellen, indem Natriumtetrachloropalladat(II) (0,5 mol %), das jeweilige Phosponiumsalz (1,75 mol %) und Kaliumphosphat (2 mol %) in DMSO bei 60°C gerührt werden. Die kanariengelbe Maßlösung wird zur Mischung der Reaktanten und Kaliumfluorid in DMSO/n-Heptan gegeben, worauf die Reaktion sofort beginnt.

3.4.2 Die Recycling-Experimente der Bromaromaten

In die Untersuchung der recyclingfähigen Suzuki-Kupplung von Bromaromaten wurde verhältnismäßig wenig Arbeit investiert, da diese Substrate keine besondere Herausforderung mehr darstellen. *Leadbeater* hat diese Thematik bereits erschöpfend in seiner Arbeit zu Mikrowellen-Suzukireaktionen der Bromaromaten in Abwesenheit von Palladium behandelt.^[86]

Der Palladium-Katalysator mit dem Phosphin (1-Ad)₂PBnCH₂OR **P 6** zeigt eine exzellente Reaktivität und Recyclingfähigkeit der drei ausgesuchten Bromaromaten mit PhB(OH)₂. Die wichtigsten Ergebnisse sind in **Tabelle 7** und **Tabelle 8** zusammengefasst.

Es wurden p-Bromtoluol, p-Bromanisol und p-Bromacetophenon mit Phenylboronsäure (0,1 mol %) gekuppelt. Nach jedem Zyklus wird die Katalysatorlösung wieder verwendet und für insgesamt sechs aufeinander folgende Reaktionen benutzt. Die erreichte Ausbeute beträgt – nach vollständiger Extraktion und chromatographischer Aufreinigung das Produkts – 87, 94 und 90%.

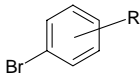
	Zeit [h]	Zyklus 1 [%]	Zyklus 2 [%]	Zyklus 3 [%]	Zyklus 4 [%]	Zyklus 5 [%]	Zyklus 6 [%]	Ausbeute [%] ⁿ
p-Me	5	91	90	90	89	88	87	535
p-OMe	5	98	96	96	96	95	88	569
p-COMe	5	99	98	98	97	97	84	573

Tabelle 7: Suzuki-Kupplung von Bromaromaten mit PhB(OH)_2 über sechs Zyklen. Es liegen folgende Konzentrationen vor: Bromaromaten (1 mmol), Na_2PdCl_4 (0,1 mol %), Phosphin **P 6** (0,2 mol %), PhB(OH)_2 (1,5 mmol), K_3PO_4 (0,27 mmol) und KF (3 mmol). Die Temperatur beträgt 75°C. Als Lösungsmittel wird DMSO verwendet. Die Umsätze der individuellen Zyklen sind gaschromatographisch bestimmt.

Die TOF-Daten belegen, dass die Aktivitäten der Katalysatoren sehr gut sind (**Tabelle 8**).

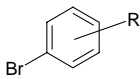
	Zeit [h]	Zyklus 1 [h ⁻¹]	Zyklus 2 [h ⁻¹]	Zyklus 3 [h ⁻¹]	Zyklus 4 [h ⁻¹]	Zyklus 5 [h ⁻¹]	Zyklus 6 [h ⁻¹]	Restaktivität [h ⁻¹] ^o
p-Me	0,5	516	508	490	486	472	458	89
p-OMe	0,5	920	914	870	860	856	850	92
p-COMe	0,5	1298	1248	1230	1208	1202	1192	92

Tabelle 8: Suzuki-Kupplung von Bromaromaten mit PhB(OH)_2 über sechs Zyklen – TOF-Daten. Die Bedingungen entsprechen denen in **Tabelle 7**. Die TOF-Werte wurden gaschromatographisch bei nicht vollständigem Umsatz bestimmt [h⁻¹].

Des Weiteren nimmt die Aktivität über sechs Zyklen nur geringfügig ab (**Abbildung 22**).

ⁿ Ausbeuten entsprechend der Menge des isolierten Produkts nach Extraktion und chromatographischer Aufreinigung.

^o Die Restreaktivität ist die relative Reaktivität nach sechs Zyklen im Vergleich zum ersten Zyklus (100%).

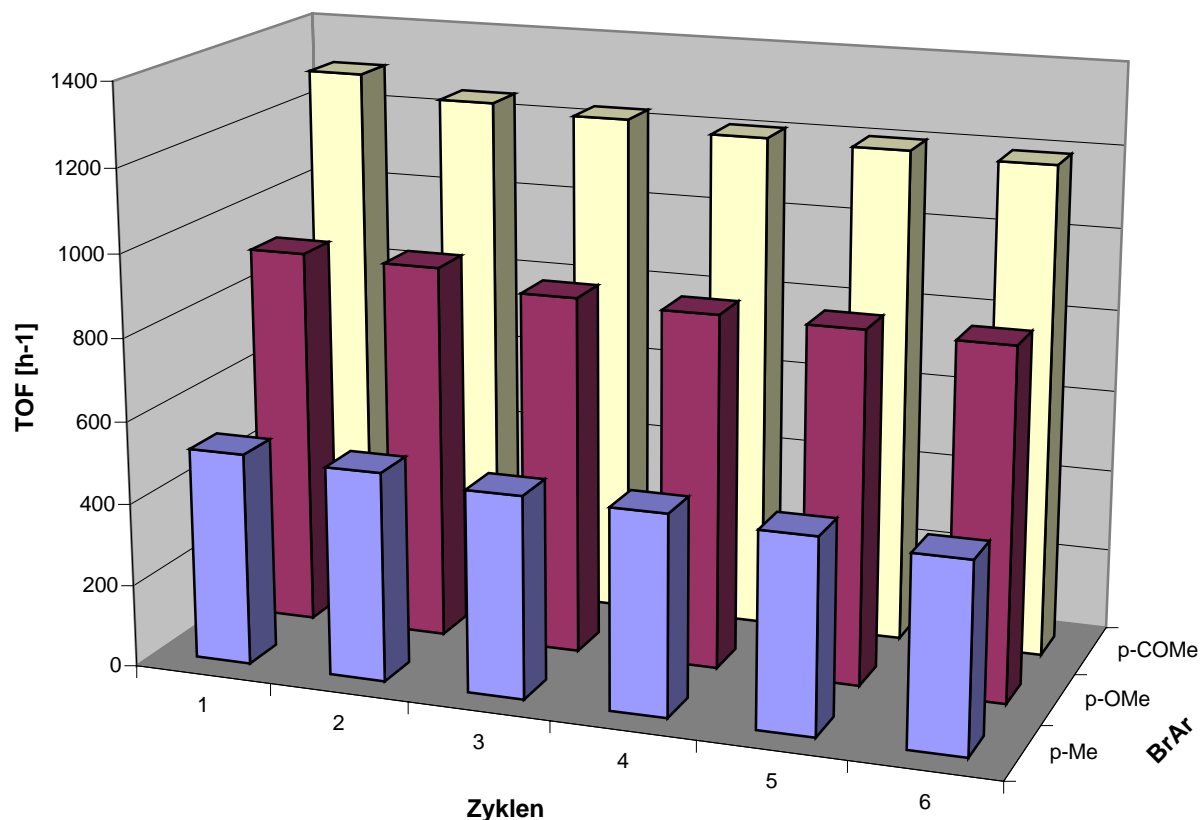


Abbildung 22: Suzuki-Kupplung von Bromaromaten mit PhB(OH)_2 über sechs Zyklen – Darstellung der TOF-Werte über die Zyklen [h^{-1}].

3.4.3 Die Recycling-Experimente der Chloraromaten

Auf Grund der Stabilität der Kohlenstoff-Chlor-Bindung sind Chloraromaten eine Herausforderung für alle Kupplungsreaktionen.^[98] Die präsentierten Beispiele demonstrieren, dass die in dieser Arbeit entwickelten polymergebundenen Katalysatoren in der Zweiphasenkatalyse über mehrere Zyklen effizient gewonnen und wieder eingesetzt werden können. Die Ausbeuten der Kupplung verschiedener Chloraromaten liegen im Bereich von 83 bis 98% – meistens über 90% (**Tabelle 9**, **Tabelle 10** und **Tabelle 11**).

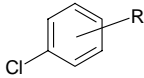
	Zeit [h]	Zyklus 1 [%] ^p	Zyklus 2 [%] ^p	Zyklus 3 [%] ^p	Zyklus 4 [%] ^p	Zyklus 5 [%] ^p	Extraktion nach letztem Zyklus [%] ^q	Ausbeute [%] ^r
p-OMe	18	69	83	119	93	92	34	490
p-Me	18	61	84	110	100	100	32	490
Ph	18	59	82	109	103	98	18	470
p-COMe	18	14	87	100	101	100	23	425
p-CN	18	35	40	67	103	120	97	460
p-CF₃	18	75	37	156	101	99	21	490
p-NO₂	18	45	67	100	108	93	28	450
p-COPh	18	68	71	100	86	87	80	490
p-CO₂Et	18	22	104	99	62	69	121	475
m-OMe	18	53	90	114	-	-	16	273
m-CN	18	56	41	105	-	-	54	255
m-COMe	18	2.5	65	100	-	-	81	249
m-CO₂Et	18	53	84	119	-	-	22	279
m-CF₃	18	49	86	117	-	-	23	276

Tabelle 9: Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit PhB(OH)₂ über drei beziehungsweise fünf Zyklen. Es liegen folgende Konzentrationen vor: Chloraromaten (0,5 mmol), Na₂PdCl₄ (0,5 mol %), Phosphin **P 6** (1,75 mol %), PhB(OH)₂ (0,75 mmol), K₃PO₄ (0,14 mmol), H₂O (0,75 mmol) und KF (1,5 mmol). Die Temperatur beträgt 80°C. Es wird das Lösungsmittel DMSO eingesetzt.

Im Gegensatz zur chemischen Ausbeute geben die TOF-Daten der einzelnen Suzuki-Kupplungsreaktionen (**Tabelle 10**) ein genaueres Bild der hohen Recyclingeffizienz. Üblicherweise nimmt nach dem ersten Zyklus die Reaktivität leicht ab, während danach die katalytische Aktivität annähernd konstant bleibt. Es wurde beobachtet, dass die Katalysatoren während der ‚Ruhephase‘ – also ohne Substrat – am empfindlichsten sind. Deshalb ist es sinnvoll, die Zeit zwischen den einzelnen Zyklen zu verkürzen, um die Katalysatorstandzeit zu erhöhen.

^p Die angegebenen Ausbeuten für die einzelnen Zyklen beziehen sich auf die Menge des extrahierten Produkts aus der Heptanphase. Der Umsatz war immer annähernd vollständig.

^q Die Ausbeuten entsprechen der Menge des isolierten Produkts nach vollständiger Extraktion der DMSO-Phase nach dem letzten Zyklus.

^r Die Ausbeuten entsprechen der Menge des gesamt isolierten Produkts nach Extraktion und chromatographischer Aufreinigung.

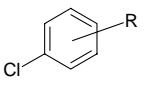
	Zeit [h]	Zyklus 1 [h ⁻¹]	Zyklus 2 [h ⁻¹]	Zyklus 3 [h ⁻¹]	Zyklus 4 [h ⁻¹]	Zyklus 5 [h ⁻¹]	Restaktivität [%] ^s
p-OMe	1	40	37	37	36	36	90
p-Me	1	31	29	29	29	28	90
H	1	46	42	43	42	40	87
p-COMe	1	61	58	57	57	57	93
p-CN	1	77	73	72	70	68	88
p-CF₃	1	60	57	56	58	57	95
p-NO₂	1	94	95	92	87	83	88
p-COPh	1	35	34	34	32	32	91
p-CO₂Et	1	42	39	40	39	38	90
m-OMe	1	25	22	22	-	-	88
m-CN	1	48	43	42	-	-	88
m-COMe	1	51	48	47	-	-	92
m-CO₂Et	1,5	65	61	61	-	-	94
m-CF₃	1,5	54	50	49	-	-	91
m-NO₂	1,5	100	96	93	-	-	93
m-ME	1,5	12	11	11	-	-	92
o-CN	1	109	102	102	-	-	94
o-CF₃	1	111	103	103	-	-	93
o-OMe	1	27	25	24	-	-	89

Tabelle 10: Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit PhB(OH)₂ über drei Zyklen – TOF-Daten. Es liegen folgende Konzentrationen vor: Chloraromaten (0,5 mmol), Na₂PdCl₄ (0,5 mol %), Phosphin **P 6** (1,75 mol %), PhB(OH)₂ (0,75 mmol), K₃PO₄ (0,14 mmol), H₂O (0,75 mmol) und KF (1,5 mmol). Die Temperatur beträgt 80°C. Es wird das Lösungsmittel DMSO eingesetzt. Die TOF-Werte werden gaschromatographisch bei nicht vollständigem Umsatz bestimmt [h⁻¹].

^s Restreaktivität nach allen Zyklen im Vergleich zum ersten Zyklus (100%).

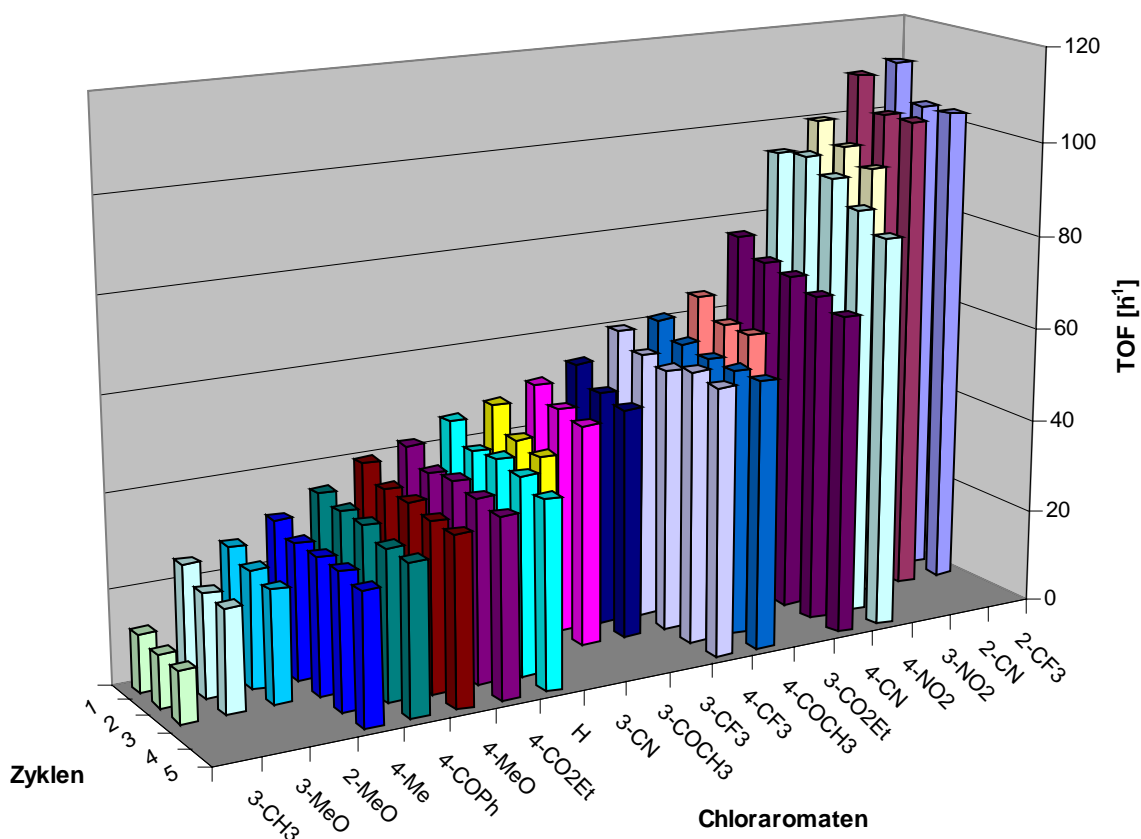


Abbildung 23: Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit PhB(OH)_2 über fünf beziehungsweise drei Zyklen. Darstellung der TOF-Werte über die Zyklen [h^{-1}].

Nachdem beide Phosphine des Buchwald-Typs $\text{Cy}_2\text{P}(\text{biph})\text{OR}$ **P 11** und $t\text{Bu}_2\text{P}(\text{biph})\text{OR}$ **P 12** ähnlich gute Aktivitäten für die Suzukikupplung aufwiesen (**Tabelle 6**), sollte auch der Pd-Katalysator mit dem Polymer-geträgerten Phosphin $t\text{Bu}_2\text{P}(\text{biph})\text{OR}$ **P 12** für die Kupplung von Chloraromaten getestet werden (**Tabelle 11**).

Es fällt auf, dass dieser Katalysator eine zwischen 1,3 bis 2,8 mal höhere Aktivität besitzt als der mit dem Liganden $(1\text{-Ad})_2\text{PBnCH}_2\text{OR}$ **P 6** gebildete Palladium-Komplex. Eine außergewöhnlich hohe Aktivität zeigt sich bei der Umsetzung von para- CF_3 . Die Steigerung der Aktivität ist bei den elektronenarmen Substraten deutlich stärker ausgeprägt als bei den elektronenarmen Chloraromaten. Andererseits wurde ebenfalls beobachtet, dass der von Na_2PdCl_4 und $t\text{Bu}_2\text{P}(\text{biph})\text{OR}$ **P 12** abgeleitete Katalysator empfindlicher ist als der vom Liganden

(1-Ad)₂PBnCH₂OR **P 6** abgeleitete.^[99] Folglich muss mit viel mehr Sorgfalt gearbeitet werden, um Recyclingexperimente erfolgreich durchführen zu können.

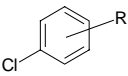
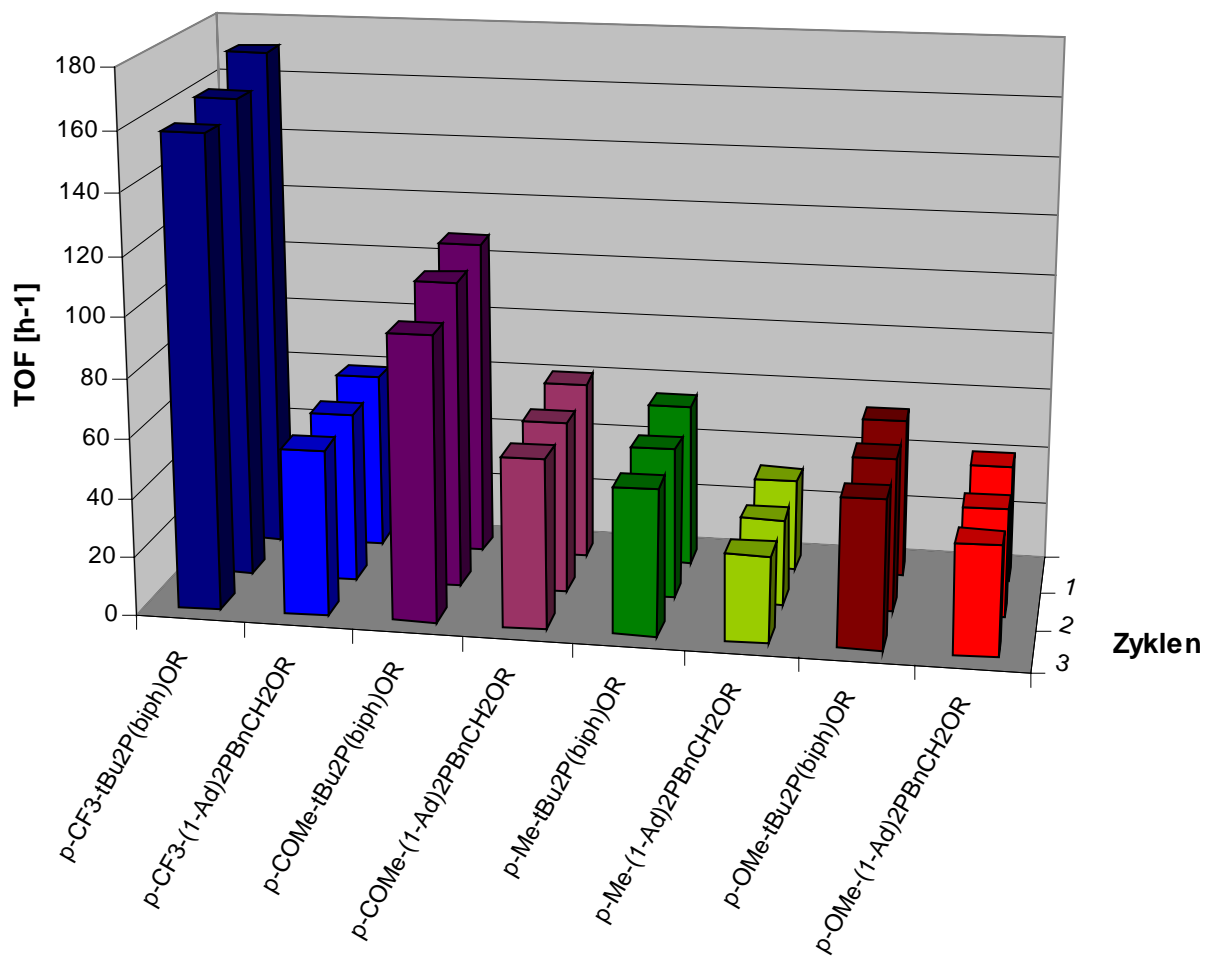
	Zeit [h]	Zyklus1 [h ⁻¹]	Zyklus 2 [h ⁻¹]	Zyklus 3 [h ⁻¹]	Restaktivität [%] ^t
p-OMe	1	54	52	50	93
p-Me	1	55	51	49	89
p-COMe	1	108	104	96	89
p-CF₃	1	171	162	158	92

Tabelle 11: Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit PhB(OH)₂. Der Katalysator Palladium/**P 12** wird über drei Zyklen eingesetzt. Die TOF-Daten sind angegeben. Es liegen folgende Konzentrationen vor: Chloraromaten (0,5 mmol), Na₂PdCl₄ (0,5 mol %), Phosphin **P 12** (1,75 mol %), PhB(OH)₂ (0,75 mmol), K₃PO₄ (0,14 mmol), H₂O (0,75 mmol) und KF (1,5 mmol). Die Temperatur beträgt 80°C. Als Lösungsmittel dient DMSO. Die TOF-Werte werden gaschromatographisch bei nicht vollständigem Umsatz bestimmt [h⁻¹].

^t Restreaktivität nach allen Zyklen im Vergleich zum ersten Zyklus (100%).



Chloraromaten mit dem jeweiligen verwendeten Liganden

Abbildung 24: Vergleich der Katalysatoraktivitäten mit den Phosphinen **P 6** und **P 12**. Es wird eine Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit PhB(OH)₂ über drei Zyklen durchgeführt. Die TOF-Werte sind über die Zyklen dargestellt [h⁻¹].

3.4.4 Chloraromaten-Substituenteneinfluss auf die zweiphasige Suzuki-Reaktion

Die Größe des Einflusses der Substituenten an den Chloraromaten auf die Reaktivität lässt sich mit einer Hammett-Auftragung untersuchen (vgl. **Kapitel 2.3.2**). Diese Auftragungen werden anhand der Ergebnisse der *para*-substituierten Chloraromaten aus **Kapitel 3.4.3** durchgeführt und vorgestellt. Für die Korrelationen wurden die ermittelten TOF-Werte des ersten Zyklus verwendet. In den folgenden Abbildungen sind die Auftragungen für jeweils drei σ -Parameter (σ^0 , σ^- , σ^+) dargestellt.

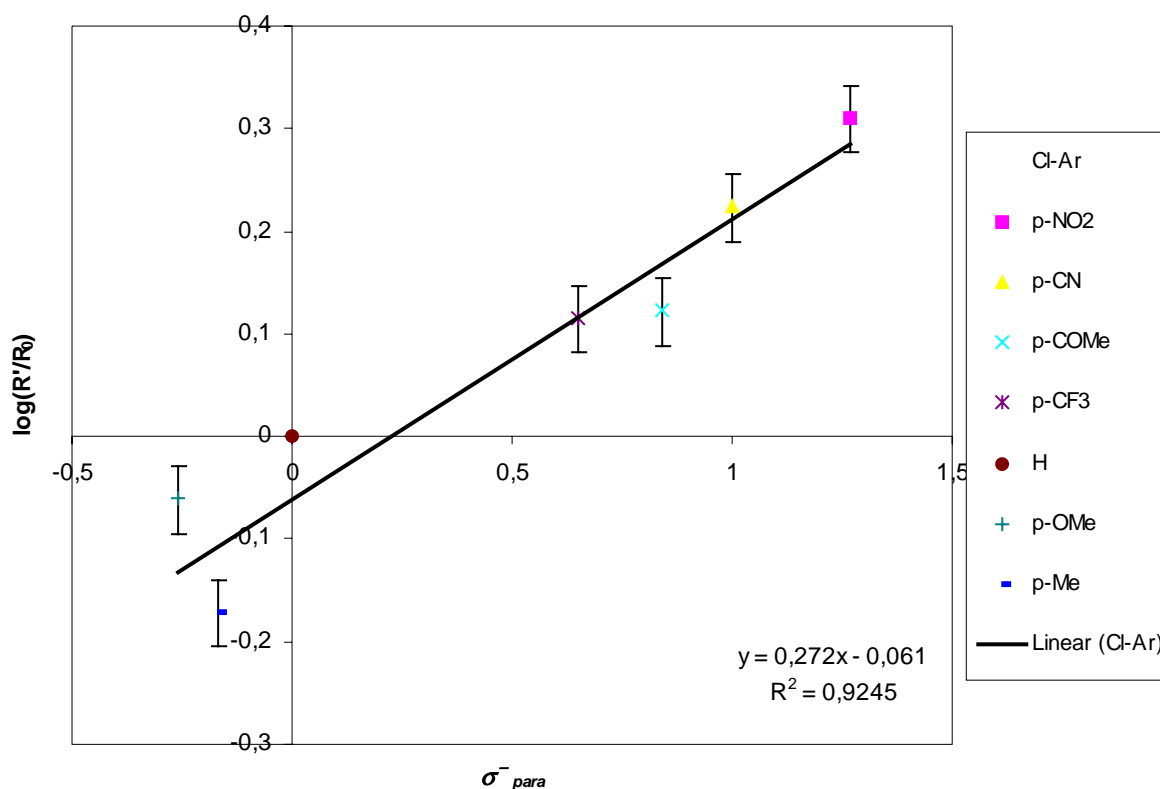


Abbildung 25: Hammett-Auftragung für die Ergebnisse des ersten Zyklus der Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit $\text{PhB}(\text{OH})_2$ über sechs Zyklen (**Tabelle 10**). Die Korrelation erfolgt mit den σ^- -Parametern. Es wird das Phosphin **P 6** eingesetzt.

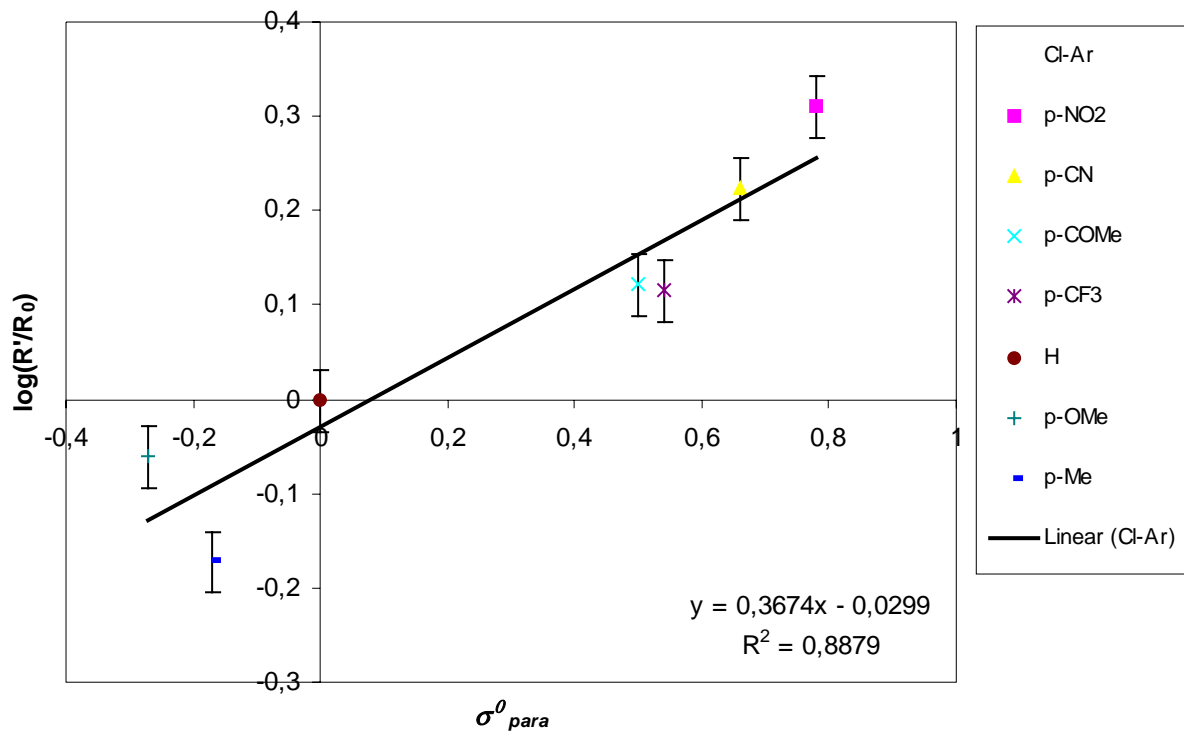


Abbildung 26: Hammett-Auftragung der Ergebnisse des ersten Zyklus der Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit PhB(OH)₂ über sechs Zyklen (Tabelle 10). Die Korrelation erfolgt mit den σ^0 -Parametern. Es wird das Phosphin **P 6** eingesetzt.

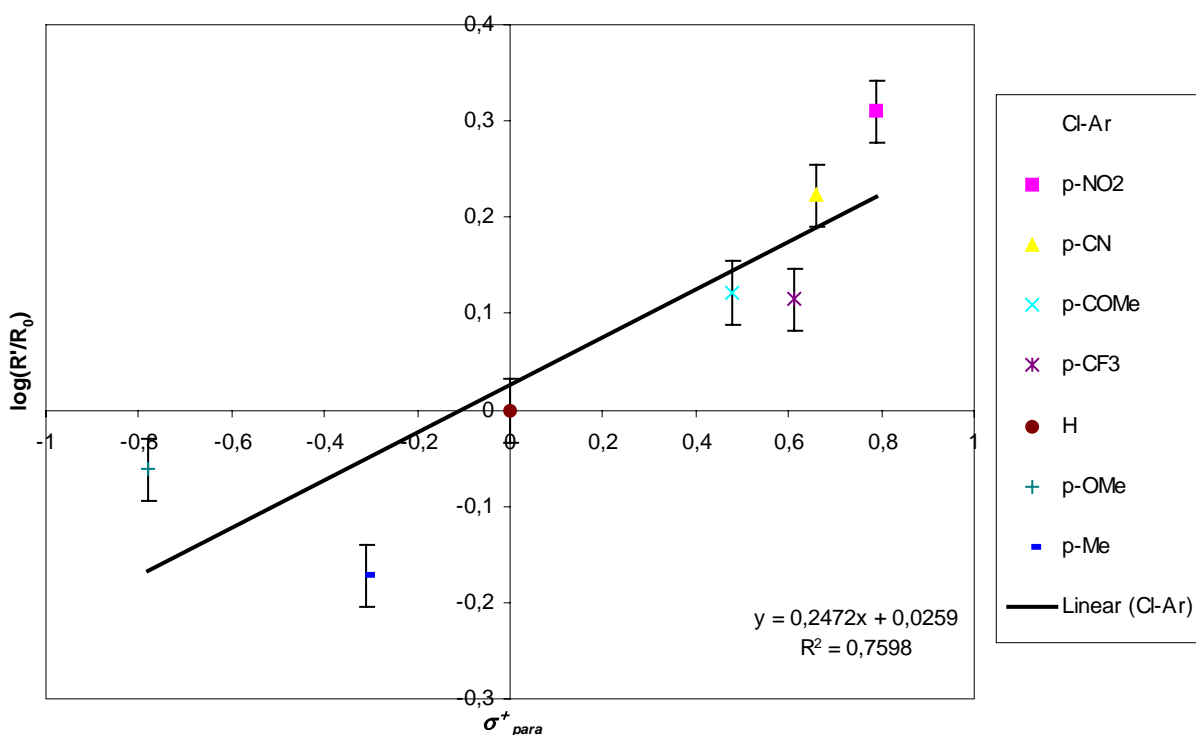


Abbildung 27: Hammett-Auftragung der Ergebnisse des ersten Zyklus der Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit PhB(OH)₂ über sechs Zyklen (Tabelle 10). Die Korrelation erfolgt mit den σ^+ -Parametern. Es wird das Phosphin **P 6** eingesetzt.

Aus dem Vergleich der Korrelationen geht eindeutig hervor, dass im Laufe der oxidativen Addition ein negativer Übergangszustand entstehen muss, auf den sich die Effekte der Chloraromatensubstitution auswirken. Dies wird durch einen Vergleich der Korrelationskoeffizienten der einzelnen Auftragungen deutlich. Überraschend ist jedoch der geringe ρ -Wert von 0,272. Dieser niedrige Betrag von ρ deutet an, dass die Suzuki-Reaktion mit Chloraromaten nur wenig von der Substitution abhängt. Dies steht im klaren Widerspruch zu den Ergebnissen mehrerer Forschungsgruppen. *Milstein et al.* ermittelte Reaktionskonstanten für die oxidative Addition an Chloraromaten von 2,4^u, während die Autoren für Suzuki-Reaktionen mit Bromaromaten ($\rho=0,994$) immer höhere Beträge für ρ erreichen. Dabei sollte die Substituentenabhängigkeit in der Reihe $\rho_{\text{Ar-I}} < \rho_{\text{Ar-Br}} < \rho_{\text{Ar-Cl}}$ zunehmen. Auch die Arbeitsgruppe um *J. Dupont* weist bei den verwandten Heck-Reaktionen für Brom- ($\rho=2,5$) sowie Iodaromaten ($\rho=1,8$) deutlich höhere Beträge aus.

In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass in der vorliegenden Arbeit – im Gegensatz zu den genannten Autoren – ein immer noch wesentlich größerer Datensatz an *unterschiedlichen* Halogenaromaten verwendet wurde.^v

Die geringe Reaktionsabhängigkeit von den Substituenten an den Chloraromaten lässt sich darauf zurückführen, dass bei der in dieser Arbeit vorgestellten zweiphasigen Führung der Suzuki-Reaktion nicht die oxidative Addition, sondern andere Schritte die Geschwindigkeit bestimmen. Das zeigt sich daran, dass auch der Einfluss auf die Gesamtreaktivität sinkt und somit die Substituentenabhängigkeit vom Halogenaromaten abnimmt. Dieser Effekt lässt sich unter Umständen auf die Reaktionsführung in DMSO zurückführen. Dieses sehr polare, zur Koordination befähigte Lösungsmittel kann den Katalysator kompetitiv hemmen.

Trotz der Erkenntnis, dass sich mit den σ^- -Parametern die beste Korrelation erzielen lässt, darf nicht übersehen werden, dass die Werte immer noch deutlich streuen. Die in **Kapitel 3.4.3** angeführten Werte sind stark fehlerbehaftet. Dies liegt daran, dass die einzelnen Messreihen, mit denen die Mittelung der Werte der Datentabellen erfolgten, zum Teil stark voneinander abweichen. Dies hängt damit zusammen, dass

^u *Milstein* ermittelte den Wert 5,2 mittels natürlichem Logarithmus. Der Wert 2,4 ergibt sich durch die Benutzung des dekadischen Logarithmus.

^v Leider lieferten die Reaktionen mit dem Substituenten NMe_2 keine auswertbaren Ergebnisse. Daher konnte dieser nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Nach *Taft et al.* sind jedoch nur Korrelationen aussagekräftig, die den vollständigen Datensatz berücksichtigen.

sich sowohl die Bedingungen als auch die Konzentrationen der solitär durchgeführten Reaktionen immer leicht unterscheiden. Für eine Hammett-Auftragung sollten aber alle Parameter, die sich auf die Reaktion auswirken, für alle betrachteten Substrate gleich sein. Dies lässt sich nur erreichen, wenn alle Substrate *simultan* in einem Reaktionsgefäß gekuppelt werden. Auf die Screen-Methode geht **Kapitel 4** näher ein.

3.5 *Bestimmung des Katalysatorleachings*

Das praktisch vollständige Zurückhalten des Katalysators in der Katalysatorphase DMSO ist eine wichtige Voraussetzung, um die hohe katalytische Aktivität aufrecht zu erhalten und eine Kontamination des Produkts durch Palladiumspuren zu vermeiden. In ersten Tests wurde das Rohprodukt – nach Entfernen des Lösungsmittels der Produktphase – mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie auf Spuren von polymerem Phosphin untersucht. Infolge der eingeschränkten Empfindlichkeit dieser spektroskopischen Technik lässt sich die minimale Retention des Katalysators in der DMSO-Phase zu über 99,5% bestimmen. Um den Gehalt noch genauer ermitteln zu können, wurde eine spektrophotometrische Methode angewendet, bei der das colorimetrische Reagenz 4,4'-Bis(dimethylamino)thiobenzophenon eingesetzt wird. Dieses bildet mit Palladium einen sehr stabilen Komplex, der einen extrem großen Extinktionskoeffizienten von ($212000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) besitzt und dementsprechend eine hohe Empfindlichkeit aufweist.^[100,101] Es zeigte sich wiederum, dass die Palladiumkonzentration im Rohprodukt unterhalb der Nachweisgrenze der entsprechenden analytischen Technik liegt. Demnach muss die Palladiumretention bei über 99,95% liegen.

3.6 Zusammenfassung

Es ist gelungen, hoch aktive, phasenmarkierte Katalysatoren für die Suzuki-Kreuzkupplung von Chloraromaten in organisch/organischen zweiphasigen Lösungsmittelgemischen zu entwickeln. Diese polymeren Katalysatoren sind Palladium-Komplexe sterisch anspruchsvoller elektronenreicher Phosphine (MeOPEG-OCH₂C₆H₄CH₂-P(1-Ad)₂ oder 2-dialkylphosphino-2'-MeOPEG-O-biphenyl) mit löslichkeitsvermittelnden Polyethylenglycol-Phasen-Markern. DMSO bildet die Katalysatorphase, da sich der komplexe Palladium-Katalysator – modifiziert mit polaren Phasenmarkierungen – ausschließlich im polaren Lösungsmittel löst, während *n*-Heptan die Produktphase stellt. Im Anschluss an die katalytische Reaktion lassen sich die Kupplungsprodukte effizient über einfache Phasenseparation der beiden bei Zimmertemperatur nicht mischbaren Lösungsmittel vom Katalysator trennen. Alternativ können die Reaktionen auch nur in DMSO – mit anschließender Extraktion der Produkte mit *n*-Heptan – durchgeführt werden. Es ist wichtig zu erwähnen, dass das Katalysatorleaching in die Produktlösung anscheinend vernachlässigbar ist (<0,05%). Folglich sind die Kupplungsprodukte nahezu frei von Palladiumverunreinigungen. Die ausgezeichnete Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren in bis zu sechs Zyklen wird durch die exzellenten Ausbeuten in den Kupplungsreaktionen unterstrichen, die üblicherweise 90% übersteigen. Ferner bleibt die Aktivität (TOF) der untersuchten Katalysatoren nach dem zweiten Katalysezyklus nahezu konstant. Die Reaktionen zeigen nur eine geringe Abhängigkeit von den Substituenten an den Chloraromaten ($\rho=0,272$). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass das polare Solvens DMSO die Kupplungsreaktion kompetitiv hemmt. Abhängig vom in der Katalyse eingesetzten Substrat sind die vom Buchwald-Typ abgeleiteten Katalysatoren aktiver, jedoch erweisen sich die von (1-Ad)₂PBn abgeleiteten Katalysatoren als stabiler. Sie überdauern viele Zyklen. Anknüpfend an die Arbeit von *Dr. A. Köllhofer* aus unserer Arbeitsgruppe zu recycelbaren Katalysatoren für die Sonogashira-Kupplung^[91] konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass hoch aktive Katalysatoren für wiederholte Suzuki-Reaktionen mit Chloraromaten existieren. Weiterhin sollte es möglich sein, dieses Prinzip der zweiphasigen Katalyse bei vielen anderen Arten von Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen einzusetzen.

4 Kinetische Einblicke in Suzuki- und Sonogashira-Kreuzkupplungs-Reaktionen mittels Multisubstrat-Hochdurchsatz-Techniken (MS)

4.1 Zielsetzung

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen sind vielseitig einsetzbare C-C-Bindungsbildungsreaktionen, die bei der Herstellung von pharmazeutischen Verbindungen, Flüssigkristallen, Polymeren und Spezialmaterialien mit bestimmten optischen und elektronischen Eigenschaften eingesetzt werden.^[49d,102,103,104,105,106] Trotz der zahlreichen industriellen Anwendungen ist unser Verständnis der Mechanismen der Kreuzkupplungsreaktionen jedoch sehr beschränkt.^[107] Das liegt daran, dass diese Reaktionen einen komplexen Katalysezyklus mit mehreren Reaktionsschritten besitzen.

Im vorangegangenen Abschnitt wurde die Suzuki-Mehrphasen-Katalyse vorgestellt, bei der sich durch eine geschickte Wahl der Katalysedingungen und Komponenten (z.B. die Liganden des Katalysatorkomplexes) sehr gute Ergebnisse bei Reaktivität und Umsatz erzielen ließen. Jedoch bestimmte in dieser Arbeit noch immer die Empirie die Entwicklung geeigneter Katalysatorkomplexe und Reaktionsbedingungen. Dies lag daran, dass noch immer verhältnismäßig wenig über die direkten Einflüsse auf den Katalysezyklus bekannt ist. Daher wurden hauptsächlich die in der Literatur formulierten Abhängigkeiten und Regeln über Faktoren – wie zum Beispiel die Ligandengröße und die Elektronenarmut des Halogenaromaten – verwendet und von dieser Basis aus weitergeforscht.

Bisher wurden kaum umfassende experimentelle Aufklärungsversuche *in einem großen Gesamtzusammenhang* unternommen. Meistens feierten die genannten Autoren nur die eigenen Erfolge auf einem kleinen Feld unter eingeschränkten Bedingungen. Der Beweis dafür ist in fast allen Publikationen der letzten neun Jahre zu finden: Die Autoren machen nur Aussagen zu Endumsätzen (TON), ohne den Kinetiken besondere Beachtung zu schenken (TOF). Die wenigen Versuche, Elementarschritte aufzuklären, stützten sich auf kinetische Daten, die aus Endumsätzen berechnet wurden.

Daher liegt ein wichtiges Augenmerk dieser Arbeit auf der Klärung der unterschiedlichen Einflüsse auf die Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen *in einem großen Gesamtzusammenhang*. Ziel ist es, verschiedene Einflüsse auf die Palladium-Kreuzkupplungen zuerst anhand eines ‚*Black-Box-Ansatzes*‘ zu ermitteln, um daraus in einem weiteren Schritt mechanistische Schlussfolgerungen ziehen zu

können. Dieser Ansatz soll auf eine breite Basis gestellt werden, so dass nicht einzelne Experimente, sondern umfassende Screens durchgeführt werden, die immer die gesamte Reaktion betrachten.

Diese Screens umfassen neben der bereits vorgestellten Suzuki-Reaktion auch die verwandte Sonogashira-Kreuzkupplung von Aryl- und Vinylhalogeniden mit terminalen Acetylenen.^[108,109]

4.2 Aufgabe

Ein Ansatz zur Aufklärung der Reaktionsmechanismen ist das Studium der Kinetiken aller geschwindigkeitsbeeinflussenden Elementarschritte im Detail.^[23,110,24] Alternativ lassen sich auch die Einflüsse der unterschiedlichen strukturellen und elektronischen Variablen auf die Katalysereaktion erforschen und daraus die Schlüsselfaktoren identifizieren. Um dies zu ermöglichen, werden jedoch viele Daten benötigt. Im Fall der Palladium-katalysierten Reaktionen bedeutet dies, dass eine große Zahl von substituierten Substraten unter vielen verschiedenen Bedingungen untersucht werden muss. Entsprechend müssen auch viele Palladium-Phosphin-Komplex-Kombinationen getestet werden.

Ein sequenzieller Ansatz ist jedoch sehr zeitaufwändig und erfordert intensive Laborarbeit. Der hohe Zeitaufwand ergibt sich, weil für jeden zu prüfenden Faktor eine weitere Reihe Experimente durchgeführt und ausgewertet werden muss.

$$N_{\text{Experimente}} = [N_{\text{Substratkombinationen}}] \times [N_{\text{Faktoren}}] = \begin{vmatrix} F_{1,1} & F_{2,1} & F_{3,1} & \dots & F_{n,1} \\ F_{1,2} & & & & \\ F_{1,3} & & & & \\ \vdots & & & & \vdots \\ F_{1,n} & & & \dots & F_{n,n} \end{vmatrix}$$

Diese Screenführung ist für die Bestimmung absoluter Beziehungen und Ergebnisse unabdingbar. Mittlerweile erleichtern automatisierte Verfahren die Laborarbeit, was schneller zu Ergebnissen führt. Dennoch tritt bei der sequenziellen Reaktionsführung ein Problem auf: Trotz der Automatisierung lässt sich nie vollständig garantieren,

dass sich die individuellen Bedingungen der einzelnen Reaktionen nicht unterscheiden.

Doch dieses Problem ist auf elegante und einfache Weise zu lösen, indem eine möglichst große Zahl an Reaktionen *parallel* durchgeführt wird.

Beim Ansatz der *Parallelreaktionen* reagieren eine oder sogar mehrere Komponenten $A_{1...n}$ mit einer Komponentenreihe $B_{1...n}$ simultan in einem Reaktionstopf. Durch diese Reaktionsführung können zumindest die komponentenbezogenen Faktoren deutlich reduziert werden. Alle möglichen Variationen der Substrate werden also gleichzeitig zur Reaktion gebracht, wenn es die Analytik zulässt.

Kagan et al. leisteten Pionierarbeit für diese Technik – auch *Eintopf-Multi-Substrat-Screen* genannt^[111,112], bei der mehrere Reaktionen mit verschiedenen Substraten *simultan* mit einem Katalysator durchgeführt werden. Dies erhöht die Zahl der untersuchten Substrate und ermöglicht es, Daten zu Umsatz und ee-Daten noch schneller zu gewinnen. Bisher wurde dieser Ansatz jedoch nur eingesetzt, um Informationen zum *Endumsatz* zu erhalten, obwohl der Multisubstrat-Screen eine Schlüsseltechnik darstellt, mit der sich relative Geschwindigkeiten bestimmen lassen. Das Konzept des Multisubstrat-Screens, also *Kagans* Idee viele homogen katalysierte Reaktionen in einem Topf durchzuführen, mit den von uns eingeführten Erweiterungen besitzt einige Vorteile: Zuerst ist es schnell. Das betrifft sowohl die untersuchten Reaktionen als auch die Analytik. Die Zeit für die quantitative Analyse der Produkte lässt sich drastisch reduzieren, weil alle Komponenten gleichzeitig aufgetrennt und quantifiziert werden. Darüber hinaus sind die Reaktionsbedingungen wirklich identisch, weil die Reaktionen parallel in einem Reaktionsgefäß ablaufen. Diese Methode hat sich bewährt, weil die Ergebnisse weniger von der Durchführung der Experimente abhängen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Methode besonders im Bereich der GC-Analytik modifiziert und erweitert, um große Mengen kinetischer Daten der homogenen Katalyse erfassen zu können. Dieses Hochdurchsatzverfahren zur Bestimmung von Reaktionsgeschwindigkeiten in homogenen Katalysen wird anhand der Suzuki- (**Kapitel 4.5.2**) und Sonogashira-Reaktion (**Kapitel 4.7**) demonstriert.

4.3 Kinetisches Modell für kompetitive Umsetzungen der Sonogashira-Reaktion

Es stellt sich die Frage, welche Erkenntnisse sich aus der Parallelführung der Kupplungsreaktionen gewinnen lassen. Auf der Grundlage des Katalysezyklus der Sonogashira-Reaktion sollen daher zunächst die Geschwindigkeitsgesetze der Produktbildung aufgestellt werden. Darauf aufbauend werden Konkurrenzmöglichkeiten unter kinetischen Gesichtspunkten diskutiert. Aus den Geschwindigkeitsgesetzen lassen sich wiederum Informationen gewinnen, die zur Betrachtung der Parallelreaktionen notwendig sind.

4.3.1 Der Katalysezyklus der Sonogashira-Reaktion

Auf der Grundlage der von *J. Dupont et al.* aufgestellten Bedingungen^[14] werden im Folgenden die Geschwindigkeitsgesetze für den Katalysezyklus der Sonogashira-Reaktion aufgestellt (**Abbildung 28**). Dieser Zyklus bildet die Basis für die Betrachtung der Multisubstrat-Screens der Sonogashira-Reaktion. Im Laufe dieser Arbeit wird er durch die erhaltenen Erkenntnisse an einigen Stellen modifiziert und erweitert. Die abschließende Diskussion der Ergebnisse erfolgt an dem erweiterten Sonogashira-Katalysezyklus.

Der erste Schritt des vorgeschlagenen Sonogashira-Zyklus ist die oxidative Addition der Pd(0)-Spezies **A** in die Ar-X-Bindung unter Ausbildung von **B**. Die zugehörige Geschwindigkeitskonstante ist k_1 . Als nächstes erfolgt die Koordination des Kupferaktivierten Acetylens an das Insertionsprodukt. Es bildet sich **C** mit der Geschwindigkeitskonstante k_2 .^w Die Folgeschritte bis zur Produktbildung, das heißt weitergehende Änderungen der Koordinationssphäre, Umlagerungen sowie die reduktive Eliminierung unter Ausbildung des Ausgangskomplexes **A** und Produktdissoziationen lassen sich kinetisch nicht unterscheiden. Sie werden durch die Geschwindigkeitskonstante k_3 beschrieben.

^w Hier ist die Aktivierung des Acetylens an terminaler Position durch das Kupfer dargestellt. Dies basiert jedoch nur auf Vermutungen. Weiterführende Experimente zur Rolle des Kupfers in der Sonogashira-Reaktion werden im Laufe dieser Arbeit beschrieben.

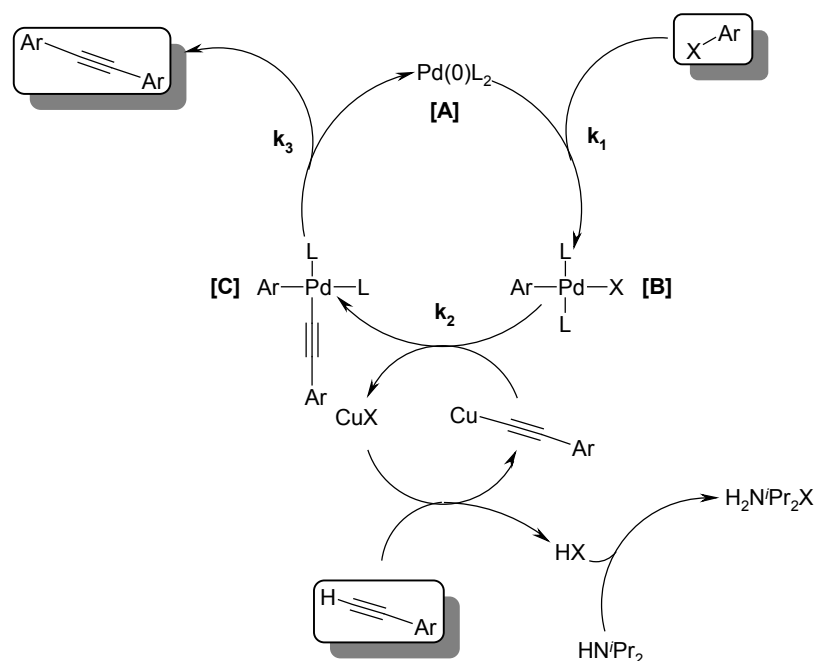


Abbildung 28: Postulierter Sonogashira-Katalysezyklus.

Eine Voraussetzung für kinetische Untersuchungen ist, dass sich zu Beginn der Reaktionsbetrachtung die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies **A** vollständig aus ihren Komponenten gebildet haben muss. Dies lässt sich durch ein Vorrühren der Katalysatorkomponenten in Diisopropylamin und der Halogenaromaten und der Zugabe von Phenylacetylen erreichen. Die Bildung des aktiven Katalysators kann anhand des Homokupplungsprodukts des Acetylen (Hay-Produkt) nachgewiesen werden. Dieses bildet sich sofort und die Konzentration bleibt danach konstant.

Im Gegensatz zu dem von *J. Dupont et al.* vorgestellten Katalysezyklus für die Heck-Kupplung haben Vorarbeiten gezeigt, dass die Transmetallierung (bzw. die Koordination des Acetylen) bei der Sonogashira-Reaktion nicht reversibel – oder gegenüber der Geschwindigkeit der Folgereaktion vernachlässigbar ist. Auch *A. Jutand* berichtet über ein Assoziationsgleichgewicht der Acetylenkoordination an Palladium^[107], das die Geschwindigkeit der oxidativen Addition herabsetzt. Unsere Beobachtungen sprechen dennoch gegen eine Reversibilität an dieser Stelle: Bei der kompetitiven Reaktion von Acetylenen wird ein Produktspektrum mit reproduzierbar diskreten Bildungsgeschwindigkeiten erreicht. Dies beweist, dass für unser Modell

die Reversibilität der Acetylen-Koordination an den oxidativ addierten Katalysator vernachlässigt werden kann (**Kapitel 4.3.1**). Bei vollständiger Reversibilität sollte sich nur das thermodynamisch stabilste Produkt bilden (vgl. **Kapitel 2.2.3**).

Für die kinetische Lösung der Geschwindigkeitsgesetze gilt ein vollständig stationärer Zustand der drei Katalysespezies **A**, **B** und **C**.

Die Stationaritätsbedingungen für die einzelnen Katalysatorspezies lauten:

$$\frac{d[A]}{dt} = 0 = k_3[C] - k_1[ArX][A] \quad \rightarrow [A] = \frac{k_3}{k_1[ArX]}[C] \quad \text{Gl. 34}$$

$$\frac{d[B]}{dt} = 0 = k_1[ArX][A] - k_2[ArCCH][B] \quad \rightarrow [B] = \frac{k_1[ArX]}{k_2[ArCCH]}[A] \quad \text{Gl. 35}$$

$$\frac{d[C]}{dt} = 0 = k_2[ArCCH][B] - k_3[C] \quad \rightarrow [C] = \frac{k_2[ArCCH]}{k_3}[B] \quad \text{Gl. 36}$$

Des Weiteren ist die Summe aller Katalysespezies gleich der Palladiumkonzentration.

$$[Pd] = [A] + [B] + [C] \quad \text{Gl. 37}$$

Beim Einsetzen der Gleichungen Gl. 34, Gl. 35 und Gl. 36 in Gl. 37, ergibt sich folgender Ausdruck für die Palladiumkonzentration:

$$[Pd] = \frac{k_3}{k_1[ArX]}[C] + \frac{k_1[ArX]}{k_2[ArCCH]}[A] + \frac{k_2[ArCCH]}{k_3}[B] \quad \text{Gl. 38}$$

Die Bildungsgeschwindigkeit des Tolans **Tol** hängt von der Spezies **C** ab.

$$\frac{d[Tol]}{dt} = k_3[C] \quad \text{Gl. 39}$$

Daher wird substituiert:

$$[Pd] = [C] \left(\frac{k_3}{k_1[ArX]} + \frac{k_3}{k_2[ArCCH]} + 1 \right) \quad \text{Gl. 40}$$

Für die Produktbildungsgeschwindigkeit des Tolans **Tol** ergibt sich folgender Ausdruck:

$$\frac{d[Tol]}{dt} = \frac{[Pd]}{\frac{1}{k_1[ArX]} + \frac{1}{k_2[ArCCH]} + \frac{1}{k_3}} \quad \text{Gl. 41}$$

Die Palladiumkonzentration ist proportional zur Bildungsgeschwindigkeit des Tolans. Die einzelnen Faktoren der Elementarschritte gehen zudem reziprok in den Nenner ein. Durch den großen Überschuss an **[ArX]** und **[ArCCH]** sollte ihr Einfluss gegenüber k_3 – bzw. einem der Folgeschritte – zu vernachlässigen sein.

Für die Randbedingung der Reaktion pseudoerster Ordnung der Katalyse gilt somit, dass die Substrateinflüsse annähernd konstant sind und nur die Katalysatorkonzentration in die Produktbildungsgeschwindigkeit eingeht.

Des Weiteren gilt es, iterativ die Geschwindigkeitsbeiträge der drei Terme im Nenner zu bestimmen. Dies soll durch eine Variation der einzelnen Konzentrationen **[ArX]**, **[ArCCH]** und **[Pd]** im Folgenden erreicht werden.

4.3.1.1 Die ArX / Ar'X-Konkurrenz

Die Erweiterung des kinetischen Modells auf zwei konkurrierende, unterschiedlich substituierte Halogenaromaten **ArX** und **Ar'X** führt zu einem weiteren möglichen Reaktionsweg mit zwei leicht unterschiedlichen Katalysatorspezies **B'** und **C'**. **Abbildung 29** zeigt den Mechanismus der kompetitiven Sonogashira-Reaktion mit zwei Halogenaromaten.

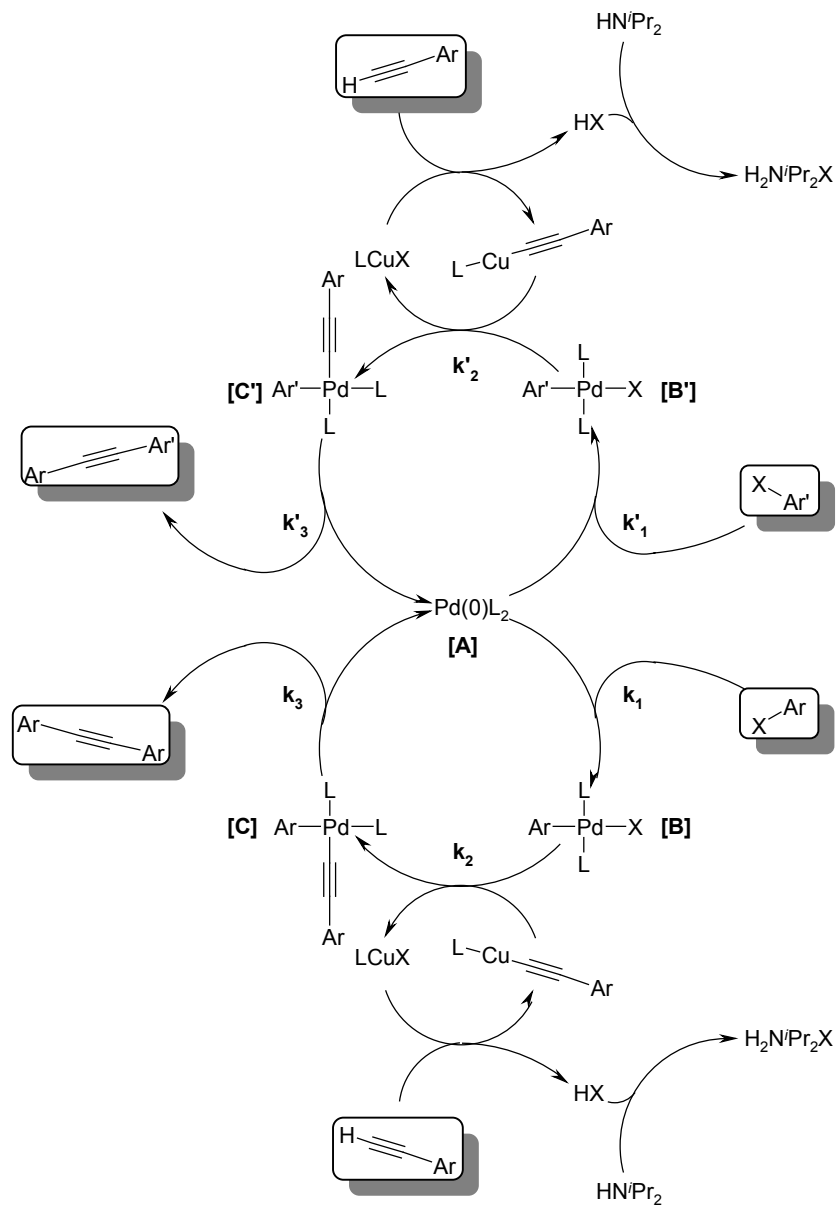


Abbildung 29: Postulierter Mechanismus einer kompetitiven Sonogashira-Reaktion mit zwei unterschiedlichen Halogenaromaten.

Abbildung 29 zeigt die Parallelführung der Reaktion. Sie ermöglicht es, durch die direkte Konkurrenz das Verhältnis der Reaktivitäten zu bestimmen. In diesem Zusammenhang ist eine grundlegende Forderung zu stellen:

Die Mechanismen der beiden oxidativen Additionen dürfen sich weder in Struktur noch in der Komponentenanzahl unterscheiden.

Trifft dies nicht zu, sind die Mechanismen nicht mehr vergleichbar und die Lösung der Geschwindigkeitsgesetze wird hoch komplex.

Wieder wird angenommen, dass ein vollständig stationärer Zustand vorliegt – diesmal für alle fünf Katalysespezies **A**, **B**, **B'**, **C** und **C'**.

Die Stationaritätsbedingungen für die Katalysatorspezies lauten:

$$\frac{d[A]}{dt} = 0 = k_3[C] + k_3'[C'] - (k_1[ArX] + k_1'[Ar'X])[A] \quad \text{Gl. 42}$$

$$\frac{d[B]}{dt} = 0 = k_1[ArX][A] - k_2[ArCCH][B] \quad \text{Gl. 43}$$

$$\frac{d[B']}{dt} = 0 = k_1'[Ar'X][A] - k_2'[ArCCH][B'] \quad \text{Gl. 44}$$

$$\frac{d[C]}{dt} = 0 = k_2[ArCCH][B] - k_3[C] \quad \text{Gl. 45}$$

$$\frac{d[C']}{dt} = 0 = k_2'[ArCCH][B'] - k_3'[C'] \quad \text{Gl. 46}$$

Die Summenbildung muss über alle Katalysespezies erfolgen:

$$[Pd] = [A] + [B] + [B'] + [C] + [C'] \quad \text{Gl. 47}$$

Werden die Gleichungen Gl. 42 bis Gl. 46 umgestellt und in Gl. 47 eingesetzt, ergibt sich der Ausdruck für die Palladiumkonzentration.

$$[Pd] = \frac{k_3[C] + k_3'[C']}{k_1[ArX] + k_1'[Ar'X]} + \frac{k_1[ArX]}{k_2[ArCCH]}[A] + \frac{k_1'[Ar'X]}{k_2'[ArCCH]}[A] + \frac{k_2[ArCCH]}{k_3}[B] + \frac{k_2'[ArCCH]}{k_3'}[B']$$

Gl. 48

Für den Lösungsansatz der kompetitiven Reaktion ist es nicht sinnvoll, die Produktbildungsgeschwindigkeiten ins Verhältnis zu setzen. Der Lösungsweg über die Verbrauchsgeschwindigkeit des Halogenaromaten **ArX** und **Ar'X** ist einfacher. Diese hängen von der Spezies **A** ab.

$$\frac{d[ArX]}{dt} = -k_1[A][ArX] \quad \text{und} \quad \frac{d[Ar'X]}{dt} = -k_1'[A][Ar'X] \quad \text{Gl. 49}$$

Daher wird substituiert

$$[Pd] = [A] \left(1 + \frac{k_1[ArX]}{k_2[ArCCH]} + \frac{k_1'[Ar'X]}{k_2'[ArCCH]} + \frac{k_1}{k_3}[ArX] + \frac{k_1'}{k_3}[Ar'X] \right) \quad \text{Gl. 50}$$

und die Nenner aufgelöst.

$$k_1 k_2 k_2' k_3 k_3' [ArX][ArCCH][Pd] = [A] \left(k_2 k_2' k_3 k_3' [ArCCH] + k_1 k_2' k_3' [ArX] (k_3 + k_2 [ArCCH]) + k_1' k_2 k_3 [Ar'X] (k_3' + k_2' [ArCCH]) \right) \quad \text{Gl. 51}$$

Zur weiteren Vereinfachung wird die Substitution

$$a = k_2 k_2' k_3 k_3' [ArCCH] + k_1 k_2' k_3' [ArX] (k_3 + k_2 [ArCCH]) + k_1' k_2 k_3 [Ar'X] (k_3' + k_2' [ArCCH]) \quad \text{Gl. 52}$$

definiert.^[7h]

Vollständig aufgelöst, lauten die Geschwindigkeitsgesetze für die kompetitive Sonogashira-Reaktion mit zwei unterschiedlich substituierten Halogenaromaten **ArX** und **Ar'X**

$$-\frac{d[ArX]}{dt} = \frac{k_1 k_2 k_2' k_3 k_3' [ArX][ArCCH]}{a} \cdot [Pd] \quad \text{Gl. 53}$$

$$-\frac{d[Ar'X]}{dt} = \frac{k_1' k_2 k_2' k_3 k_3' [Ar'X][ArCCH]}{a} \cdot [Pd] \quad \text{Gl. 54}$$

mit dem Nenner

$$a = k_2 k_2' k_3 k_3' [ArCCH] + k_1 k_2' k_3' [ArX] (k_3 + k_2 [ArCCH]) + k_1' k_2 k_3 [Ar'X] (k_3' + k_2' [ArCCH]) \quad \text{Gl. 55}$$

Wird das Verhältnis aus den Verbrauchsgeschwindigkeiten (Gl. 53; Gl. 54) gebildet, lösen sich diese recht komplexen Ausdrücke auf. Die relative Reaktivität der konkurrierenden Substrate beträgt demnach:

$$\frac{d[ArX]/dt}{d[Ar'X]/dt} = \frac{k_1[ArX]}{k_1'[Ar'X]} \Rightarrow \frac{d[Tol]/dt}{d[Tol']/dt} \quad \text{Gl. 56}$$

Gleichung Gl. 56 belegt, dass sich das direkte Verhältnis der Reaktivitäten unterschiedlich substituierter Halogenaromaten in kompetitiven Experimenten aus

dem Quotienten der Bildungsgeschwindigkeiten berechnen lässt. Somit ist es möglich, das Verhältnis der Geschwindigkeiten der oxidativen Addition k_1 und k'_1 für jede Konstellation von Halogenaromaten auf einfachstem Wege zu bestimmen.

4.3.1.2 Die $\text{ArCCHX} / \text{Ar}'\text{CCHX}$ -Konkurrenz

Nach der Lösung der Vergleichskinetik der Parallelführung für zwei Halogenaromaten wird der Ansatz auf die zwei konkurrierenden, unterschiedlich substituierten Phenylacetylene ArCCH und $\text{Ar}'\text{CCH}$ übertragen. Die Erweiterung des einfachen Kinetikmodells führt zu einem weiteren möglichen Reaktionsweg mit der Katalysatorspezies C' .

Abbildung 30 zeigt den Mechanismus der kompetitiven Sonogashira-Reaktion mit zwei Phenylacetylenen.

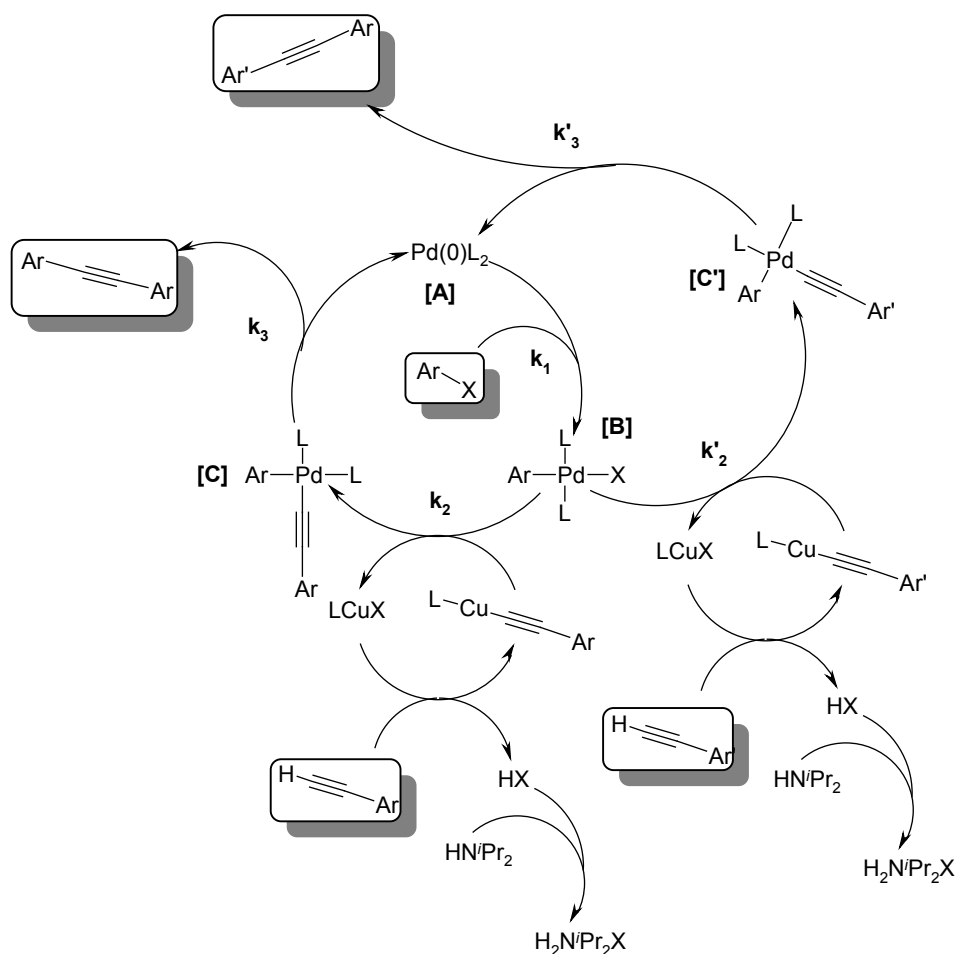


Abbildung 30: Postulierter Mechanismus einer kompetitiven Sonogashira-Reaktion mit zwei unterschiedlichen Phenylacetylenen.

Stationaritätsbedingungen für die Katalysespezies **A**, **B**, **C** und **C'**:

$$\frac{d[A]}{dt} = 0 = k_3[C] + k_3'[C'] - k_1[ArX][A] \quad \text{Gl. 57}$$

$$\frac{d[B]}{dt} = 0 = k_1[ArX][A] - k_2[ArCCH][B] - k_2'[Ar'CCH][B] \quad \text{Gl. 58}$$

$$\frac{d[C]}{dt} = 0 = k_2[ArCCH][B] - k_3[C] \quad \text{Gl. 59}$$

$$\frac{d[C']}{dt} = 0 = k_2'[Ar'CCH][B] - k_3'[C'] \quad \text{Gl. 60}$$

Nach dem Bilden der Summe und dem Einsetzen von Gl. 57 bis Gl. 60 ergibt sich die Palladiumkonzentration:

$$[Pd] = \frac{k_3[C] + k_3'[C']}{k_1[ArX]} + \frac{k_1[ArX]}{k_2[ArCCH] + k_2'[Ar'CCH]}[A] + \frac{k_2[ArCCH]}{k_3}[B] + \frac{k_2'[Ar'CCH]}{k_3'}[B'] \quad \text{Gl. 61}$$

Wie in **Kapitel 4.3.1.1** beschrieben, bildet sich das Verhältnis der Verbrauchsgeschwindigkeiten des Phenylacetylen **ArCCH** und **Ar'CCH**. Diese hängen von der Spezies **B** ab.

$$\frac{d[ArCCH]}{dt} = -k_2[B][ArCCH] \quad \text{und} \quad \frac{d[Ar'CCH]}{dt} = -k_2'[B][Ar'CCH] \quad \text{Gl. 62}$$

Gl. 61 wird mit den Verbrauchsgeschwindigkeiten substituiert

$$[Pd] = [B] \left(\frac{k_2[ArCCH] + k_2'[Ar'CCH]}{k_1[ArX]} + 1 + \frac{k_2}{k_3}[ArCCH] + \frac{k_2'}{k_3'}[Ar'CCH] \right) \quad \text{Gl. 63}$$

und die Nenner werden aufgelöst.

$$k_1 k_3 k_3' [ArX][Pd] = [B] \left(k_1 k_3 k_3' [ArX] + k_2 k_3' [ArCCH] (k_3 + k_1 [ArX]) + k_2' k_3 [Ar'CCH] (k_3' + k_1 [ArX]) \right)$$

Gl. 64

Zur weiteren Vereinfachung wird folgende Substitution definiert:

$$b = k_1 k_3 k_3' [ArX] + k_2 k_3' [ArCCH] (k_3 + k_1 [ArX]) + k_2' k_3 [Ar'CCH] (k_3' + k_1 [ArX]) \quad \text{Gl. 65}$$

Vollständig aufgelöst, ergeben sich die Geschwindigkeitsgesetze für die kompetitive Sonogashira-Reaktion mit zwei unterschiedlich substituierten Phenylacetylenen **ArCCH** und **Ar'CCH**

$$-\frac{d[ArCCH]}{dt} = \frac{k_1 k_2 k_3 k_3' [ArX] [ArCCH]}{b} \cdot [Pd] \quad \text{Gl. 66}$$

$$-\frac{d[Ar'CCH]}{dt} = \frac{k_1 k_2' k_3 k_3' [ArX] [Ar'CCH]}{b} \cdot [Pd] \quad \text{Gl. 67}$$

mit dem Nenner

$$b = k_1 k_3 k_3' [ArX] + k_2 k_3' [ArCCH] (k_3 + k_1 [ArX]) + k_2' k_3 [Ar'CCH] (k_3' + k_1 [ArX]) \quad \text{Gl. 68}$$

Für die relative Reaktivität der konkurrierenden Substrate lässt sich ebenfalls ein einfaches Verhältnis erreichen. Dieses setzt sich aus den beiden Konstanten der Transmetallierung k_2 und k_2' zusammen:

$$\frac{d[ArCCH]/dt}{d[Ar'CCH]/dt} = \frac{k_2 [ArCCH]}{k_2' [Ar'CCH]} \Rightarrow \frac{d[Tol]/dt}{d[Tol']/dt} \quad \text{Gl. 69}$$

Genau wie bei der ArX/Ar'X-Konkurrenz ist das Verhältnis der Produktbildungsgeschwindigkeiten nur vom Schritt abhängig, in dem die beiden Substrate in Konkurrenz zueinander treten.

4.4 Der Screen und seine Reaktivitätskenngößen

Diese Arbeit befasst sich mit zwei Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen: der *Suzuki*- und der *Sonogashira-Reaktion*. Die durchgeführten kinetischen Experimente sind fast ausnahmslos Parallelreaktionen einer oder auch beider Kupplungskomponenten. Sie werden im Folgenden als (*Multisubstrat*-)Screen bezeichnet. Die Kurzbezeichnung **MS-[n]x1** bedeutet, dass ein Screen mit der Anzahl an [n] Halogenaromaten parallel mit nur einem Kupplungspartner reagiert. **Invers** bezeichnet bei der Sonogashira-Reaktion die Parallelreaktion von mehreren substituierten Phenylacetylenen mit einem Halogenaromaten. Beim **Kreuz-[n]x[m]**-Screen werden gleichzeitig parallel [n] Halogenaromaten mit [m] Phenylacetylenen in einer Sonogashira-Reaktion umgesetzt.^x

Um die Ergebnisse eines Screens interpretieren und vergleichen zu können, ist es notwendig, bestimmte Kenngößen zu definieren. Sie tragen dazu bei, einen komplexen Sachverhalt eingängig darzustellen. In der vorliegenden Arbeit beschreiben folgende Parameter die Reaktivität der Palladium-Phosphin-Komplexe:

- Die **Produktbildungsgeschwindigkeit** r_{R-Ar-X} bezeichnet die von einem Katalysatorkomplex pro Zeiteinheit (h) gebildete Menge *eines* Produktes. Zur übersichtlicheren Darstellung in Abbildungen und Tabellen wurden die Werte durch 10^3 dividiert. Die Einheit ist h^{-1} .
- Die **relative Reaktivität** $r_{i,R-Ar-X}$ ist die *normierte* Form der **Produktbildungsgeschwindigkeit**, das heißt der Quotient aus den Bildungsgeschwindigkeiten der Produkte und der Bildungsgeschwindigkeit des unsubstituierten Produkts. Die **relative Reaktivität** ist *dimensionslos*.
- Die **Summenreaktivität** SR_i ist die mittlere, zu tBu_3P **P 18** normierte **Produktbildungsgeschwindigkeit**. Die Einheit ist h^{-1} .

$$SR_i = \frac{1}{n_{Substrate}} \cdot \sum_{i=1}^n \frac{r_{R_i,ArX}(PR_3)}{r_{R_i,ArX}(tBu_3P)} \quad \text{Gl. 70}$$

^x **MS-25x1** ist beispielsweise die Reaktion von 25 verschieden substituierten Bromaromaten mit Phenylacetylen in der Sonogashira-Reaktion. **Kreuz-5x8** bedeutet, dass fünf Bromaromaten mit acht Phenylacetylenen zu 40 möglichen Produkten umgesetzt werden.

Die **Summenreaktivität** ist eine substratunspezifische Größe, mit der sich die Aktivitäten der Katalysatorkomplexe vergleichen lassen. Da durch eine einfache Mittelwertbildung die reaktiveren Substrate einen sehr viel größeren Einfluss auf diese Kennzahl hätten als die weniger reaktiven, wurde die Normierung auf die **Produktbildungsgeschwindigkeiten** des *t*Bu₃P **P 18** eingeführt.

Aus dem Vergleich der **Produktbildungsgeschwindigkeiten** lassen sich katalysatorspezifische Substratbevorzugungen herleiten. Es gibt jedoch eine wichtige Einschränkung:

*Die **Produktbildungsgeschwindigkeit** ist eine Größe, die vom Umfang, das heißt der Anzahl der Substrate des Screens abhängt.*

Dies bedeutet, dass sich die ermittelten Werte aus verschiedenen Screens nicht miteinander vergleichen lassen. Aus diesem Grund wurde die **relative Reaktivität** eingeführt, die sich auf den *unsubstituierten Standard* bezieht. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, alle Ergebnisse der Screenreaktionen miteinander zu vergleichen.

Aus der Reaktivität lässt sich eine weitere Kenngröße ableiten:

- Die **Differenzierung** ist das Verhältnis der **Bildungsgeschwindigkeiten** des reaktivsten mit dem am wenigsten reaktiven Produkt. Die Differenzierung ist *dimensionslos*.

Die **Differenzierung** ist eine einfache Kenngröße, die angibt wie stark die Selektivität eines Katalysatorkomplexes ist. Sie kann jedoch - streng genommen - nur innerhalb einer Screenreihe verglichen werden.

Die vorgestellten Größen werden anhand eines Beispiels berechnet. Die Reaktivitätsbestimmung nach der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten ist für drei Substrate in **Abbildung 31** gezeigt. Der verwendete Datensatz entstammt einem **MS-25x1**-Screen mit einem Pd-Phosphin-Komplex, der mit *t*Bu₃P **P 18** in situ gebildet wurde (vgl. **Kapitel 4.7.1, Abbildung 44**).

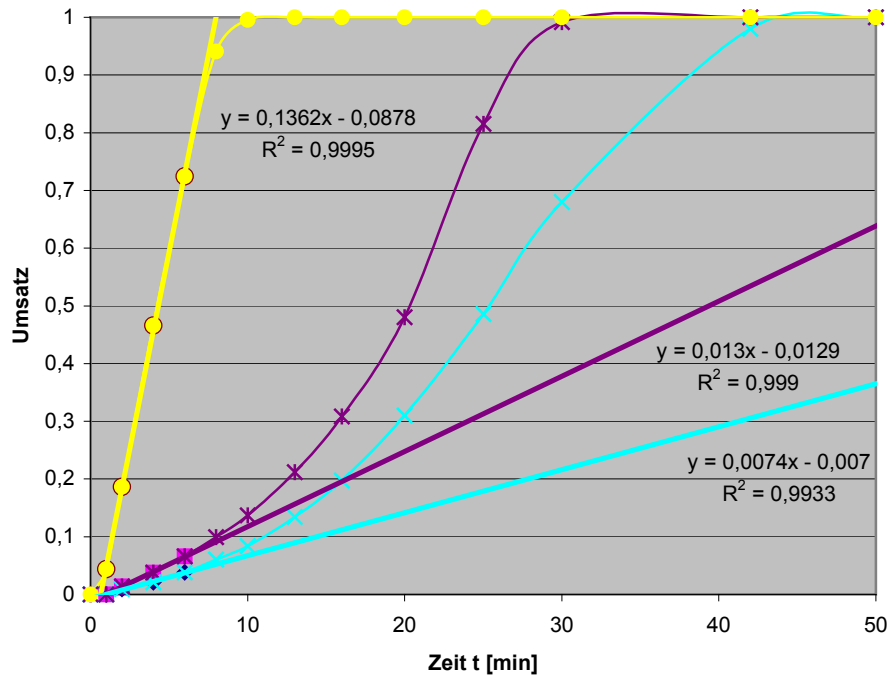


Abbildung 31: Bestimmung der Produktbildungsgeschwindigkeiten nach der Methode der Anfangsreaktionsgeschwindigkeit. Linearisierungen: gelb: *p*-NO₂, violett: -H, türkis: *p*-OMe. Verwendeter Datensatz: MS-25x1 mit *t*Bu₃P **P 18** (Verhältnis $Ar-X_{ges}/Katalysator = 4000$) in HNI/Pr₂ bei 80°C.

Anhand der Umsatz-Zeit-Kurven sind neben dem linearen Verlauf der Katalyse zwei auffällige Bereiche zu erkennen. Sie bilden die Grenze der Linearisierung: Der Bereich der Substratverarmung liegt für jedes Substrat etwa bei einem Umsatz > 0,5. Ab diesem Wert sinkt die Reaktivität.

Ebenfalls eine Änderung der Reaktivitäten tritt ein, wenn die reaktivsten Substrate aufgebraucht sind. An dieser Stelle ist eine Beschleunigung des Umsatzes der ‚langsamen Substrate‘ gegenüber der Anfangsreaktivität zu erkennen, nachdem die Reaktionslösung an reaktiveren Konkurrenten verarmt. Dadurch erfahren die verbleibenden Substrate eine höhere Katalysatorkonzentration und zeigen eine sukzessiv erhöhte Reaktivität, was sich in der Bildungsrate niederschlägt.

Beide Beobachtungen führen die Notwendigkeit vor Augen, den Bereich der Linearität genau zu bestimmen und von den beschriebenen Bereichen abzugrenzen. Der Anfangsbereich, der für die Reaktivitätsbestimmung herangezogen wird, muss aus diesen Gründen folgende Kriterien erfüllen:

- Alle Substrate müssen noch vorhanden sein. Daraus folgt, dass die Umsatz-Zeit-Verläufe für alle Substrate vollständig linear sind.
- Die Linearität muss mindestens über drei Punkte – bei einem Korrelationskoeffizienten von $R^2 > 0,98$ – bestimmt werden.

Die ermittelten Geradengleichungen besitzen einen negativen Achsenabschnitt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der Katalysator nach dem Start der Reaktion eine *Induktionsphase* durchläuft. Erst danach wird die volle Katalysatorleistung erreicht, was sich in der Linearität der Umsatz-Zeit-Kurve zeigt. **Kapitel 4.7.2** geht noch genauer auf Einflüsse auf die *Induktionszeit* ein.

Aus den Steigungen lassen sich mittels der Katalysator- sowie der Substratkonzentrationen die **Bildungsgeschwindigkeiten** berechnen:

$$R_{\text{Produkt}} = \text{Steigung} \cdot 60 \cdot \frac{c_{\text{ArX, ges.}}}{1000 \cdot c_{\text{Katalysator}}} \quad \text{Gl. 71}$$

Nach **Gl. 71** können die Reaktivitäten und die Steigungen aus **Abbildung 31** berechnet werden:

	tBu ₃ P P 18			(1-Ad) ₂ PEt P 16		
	p-OMe	-H	p-NO ₂	p-OMe	-H	p-NO ₂
Steigung [min⁻¹]	0,0074	0,013	0,1362	0,0035	0,0065	0,0867
Bildungsgeschwindigkeit [h⁻¹]	1,78	3,12	32,7	0,83	1,57	20,8
relative Reaktivität	0,57	1	10,5	0,53	1	13,25
Differenzierung		18			25	
Summenreaktivität [h⁻¹]		1			0,54	

Tabelle 12: Exemplarische Berechnung der Reaktivitätsdaten für drei Substrate (p-NO₂, -H, p-OMe). Verwendeter Datensatz: MS-25x1-Screen mit tBu₃P **P 18** und (1-Ad)₂PEt **P 16** (jeweils $ArX_{\text{ges}}/Katalysator = 4000$) in HNiPr₂ bei 80°C (vgl. **Kapitel 4.7.1, Abbildung 44**). Der Datensatz von (1-Ad)₂PEt wurde für den Vergleich der Berechnung der Summenreaktivität mit aufgenommen.

Zusammenfassend sind folgende Einschränkungen für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus **Tabelle 12** zu beachten:

- Die **Bildungsgeschwindigkeit**, die **Differenzierung** und die **Summenreaktivität** dürfen nur *innerhalb einer Screenreihe* verglichen werden.
- Um eine allgemeine Vergleichbarkeit mit allen *externen Ergebnissen* zu erreichen, wird die dimensionslose **relative Reaktivität** herangezogen.
- Innerhalb einer Screenreihe lassen sich zudem nur Screens mit gleicher Anzahl an Kopplungspartnern vergleichen.

4.5 Entwicklung der Multisubstrat-Methode anhand der Suzuki-Miyaura-Reaktion

4.5.1 Arbeitstechniken und verwendete Geräte

Die Reaktionsführung des Multisubstrat-Screens wurde bewusst einfach gehalten, um eine Screenmethode für den Laboralltag zu entwickeln. Es wurde Wert darauf gelegt, mit den üblichen, in einem Labor vorhandenen Gerätschaften und Utensilien zu arbeiten.

Die Suzuki-Katalysereaktionen erfolgten in einem in der hauseigenen Werkstatt hergestellten Aluminiumblock für 16 Parallelreaktionen in 7 mL Schlenkrohren. Dieser konnte mittels eines laborüblichen Magnetrührers der Firma IKA Labortechnik beheizt und die Reaktionsansätze durchmischt werden (siehe Bild). Die Temperaturregelung erfolgte über einen elektronischen Messfühler im Al-Block mit einem absoluten Fehler von $\pm 0,2$ K im Regelbereich von 20 bis 100°C.

Den Reaktionsansätzen konnte über separate Gasleitungen Argon zugesetzt werden. Diese Schutzgastechnik stellte sicher, dass durch die Probennahme kein Sauerstoff eindringen konnte.



Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Technik des *Multisubstrat-Screens* so weit entwickelt, dass sich für alle 16 Reaktionsansätze zeitaufgelöste Umsatzfunktionen der durchgeführten Kreuzkupplungsreaktionen aufnehmen ließen. Mit der ebenfalls

optimierten gaschromatographischen Methode wurden folgende Mengen an kinetischen Daten der Kreuzkupplungen gewonnen:

- 16 Schlenkrohre pro Reaktionsblock
- bis zu 30 Reaktionen pro Reaktionsansatz
- 480 Kreuzkupplungsreaktionen pro Reaktionsblock
- ca. 60 Minuten, um die Reaktionen manuell anzusetzen
- für die Bestimmung der Umsatz-Zeit-Funktionen sollten zumindest fünf Datenpunkte vorhanden sein
 - ➔ $5 \times 16 \text{ Proben} \times 60 \text{ min/Probe} = 80 \text{ h GC-Zeit}$

Somit können bis zu 1000 Kreuzkupplungsreaktionen pro Woche durchgeführt und aufgearbeitet werden.

Wird mit eingerechnet, dass mindestens fünf Datensätze für eine hinreichend genaue Auswertung benötigt werden, bedeutet dies,

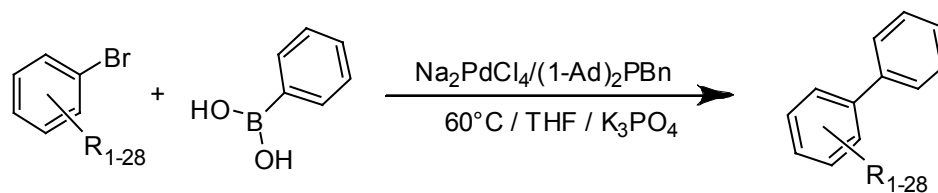
dass sich pro Woche *im normalen Laboralltag* 200 *valide bestimmte* kinetische Daten zu Kupplungsreaktionen gewinnen lassen.^y

Diese große Zahl an Daten muss jedoch auch verglichen und ausgewertet werden.

Im Laufe dieser Arbeit wurden über 1000 Datensätze zur Suzuki- und 1500 zur Sonogashira-Kreuzkupplung ermittelt und ausgewertet.

^y Da viele Betrachtungen nicht den vollen Datensatz an *ortho-/meta-/para*-substituierten Substraten erfordern, sondern nur der Einfluss der *para*-Substitution ermittelt werden soll, ließ sich durch die Reduktion der Messzeit für 12 Substrate auf zehn Minuten der Wochendurchsatz an validen Datensätzen auf über 400 steigern.

4.5.2 Multisubstrat-Screens der Suzuki-Kreuzkupplung



Die Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen zur Untersuchung der Reaktivität der unterschiedlich substituierten Chloraromaten wurde als einfaches Array mit 28 *ortho*-/*meta*-/*para*-substituierten Chloraromaten und Phenylboronsäure als Kupplungspartner durchgeführt.

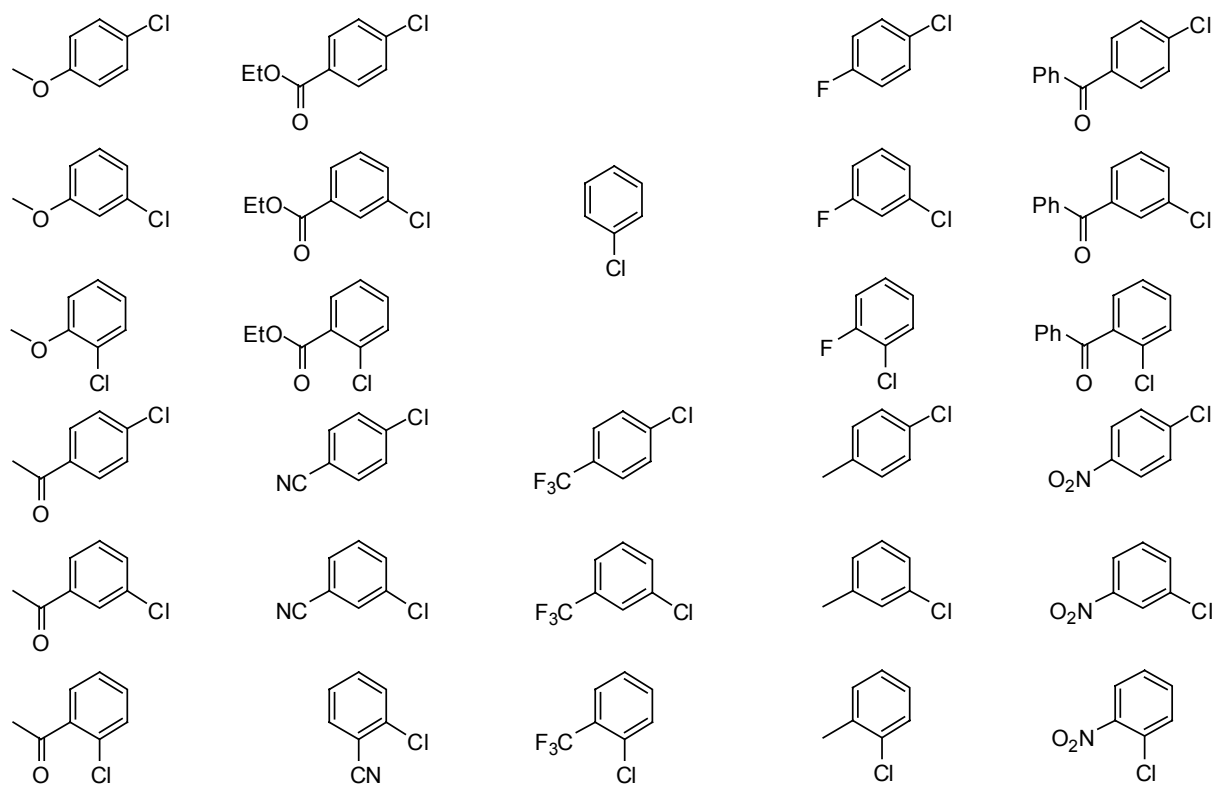


Abbildung 32: Die 28 für den MS-28-Screen eingesetzten *ortho*-/*meta*-/*para*-Chloraromaten.

Die ermittelten Umsatz-Zeit-Funktionen sind in **Abbildung 33** dargestellt.

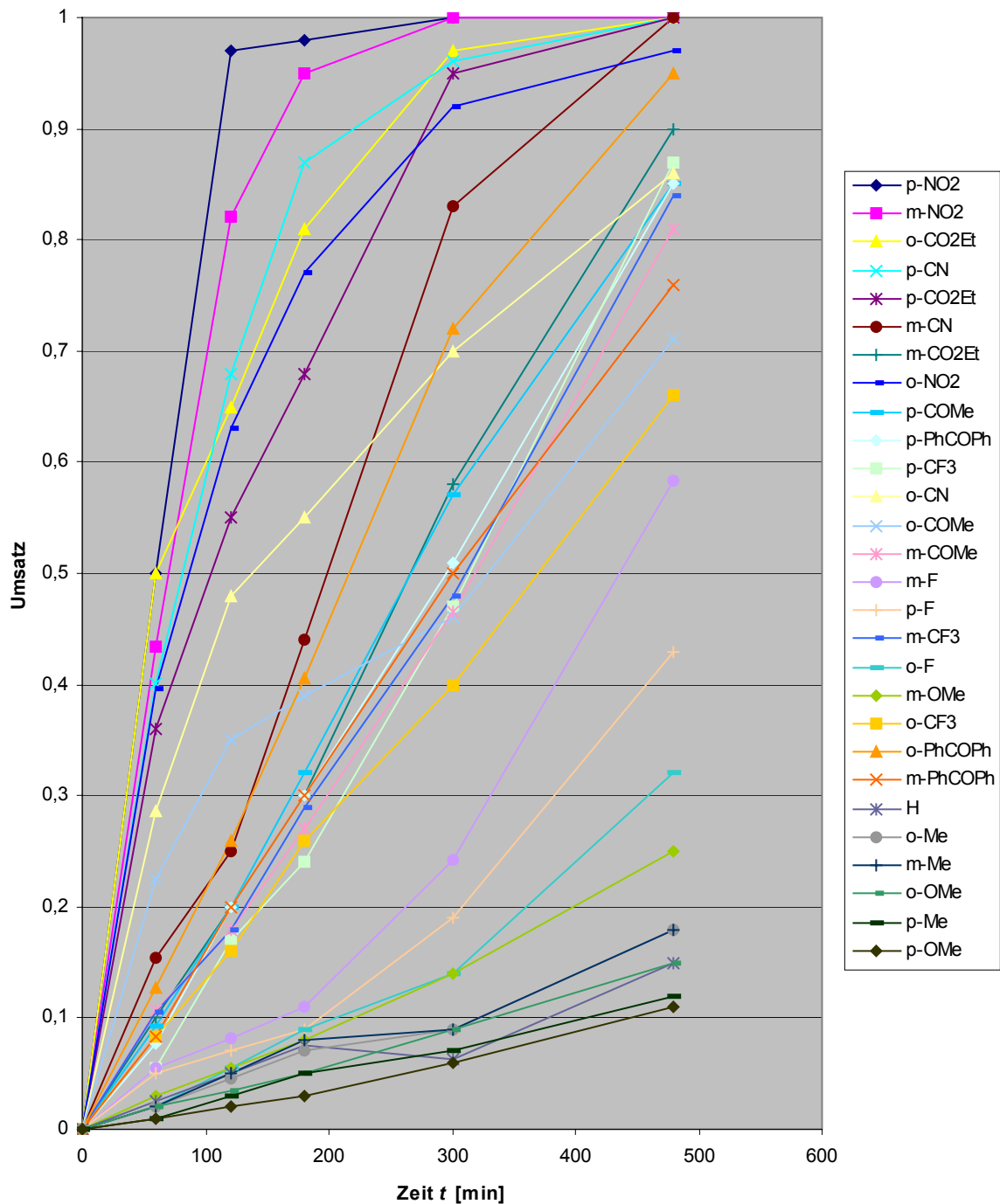


Abbildung 33: Umsatz-Zeit-Funktionen für den MS-28x1-Screen der Suzuki-Kupplung mit dem Pd/PR₃-Katalysatorkomplex mit (1-Ad)₂PBn **P 3**.

Die Differenzierung der einzelnen Umsatzfunktionen ist gut ausgebildet. Dies lässt sich auch an den bestimmten Produktbildungsgeschwindigkeiten beobachten. Sie sind in **Tabelle 13** dargestellt und in **Abbildung 34** grafisch aufgearbeitet.

<i>Produktbildungsgeschwindigkeit [h⁻¹]</i>			
	<i>para</i>	<i>meta</i>	<i>ortho</i>
NO₂	1,94 ± 0,146	1,64 ± 0,123	1,26 ± 0,095
CN	1,36 ± 0,102	0,50 ± 0,038	0,96 ± 0,072
CO₂Et	0,64 ± 0,048	0,40 ± 0,030	0,62 ± 0,047
COMe	0,40 ± 0,030	0,36 ± 0,027	0,70 ± 0,053
PhCOPh	0,40 ± 0,030	0,43 ± 0,033	0,56 ± 0,042
CF₃	0,34 ± 0,026	0,37 ± 0,028	0,35 ± 0,027
H	0,10 ± 0,008		
F	0,08 ± 0,006	0,11 ± 0,008	0,14 ± 0,011
Me	0,08 ± 0,006	0,12 ± 0,009	0,10 ± 0,008
OMe	0,04 ± 0,003	0,10 ± 0,008	0,06 ± 0,005

Tabelle 13: Die aus den Umsatz-Zeit-Funktionen berechneten Produktbildungsgeschwindigkeiten aus dem MS-28x1-Screen der Suzuki-Kupplung von Chloraromaten mit Phenylboronsäure [h⁻¹].

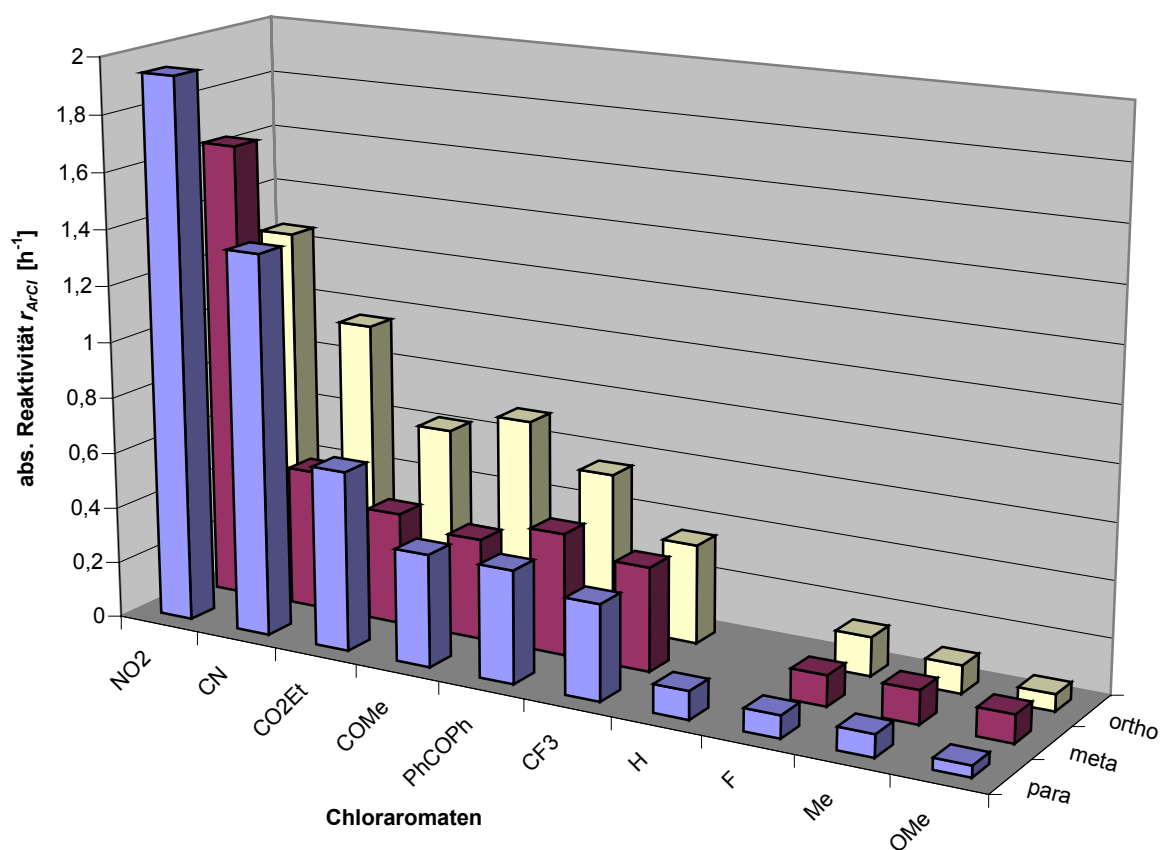


Abbildung 34: Grafische Darstellung der Produktbildungsgeschwindigkeiten aus Tabelle 13. Als Basis dient der MS-28x1-Screen der Suzuki-Kupplung [h⁻¹].

Die gewonnenen Ergebnisse belegen, dass die relative Bildungsgeschwindigkeit der Produkte der substituierten Chloraromaten mit der Elektronenarmut am Reaktionszentrum steigt. Außerdem ist in **Abbildung 34** gut zu erkennen, dass das Substitutionsmuster des Halogenaromaten deutliche Auswirkungen auf die Reaktionsgeschwindigkeit besitzt.

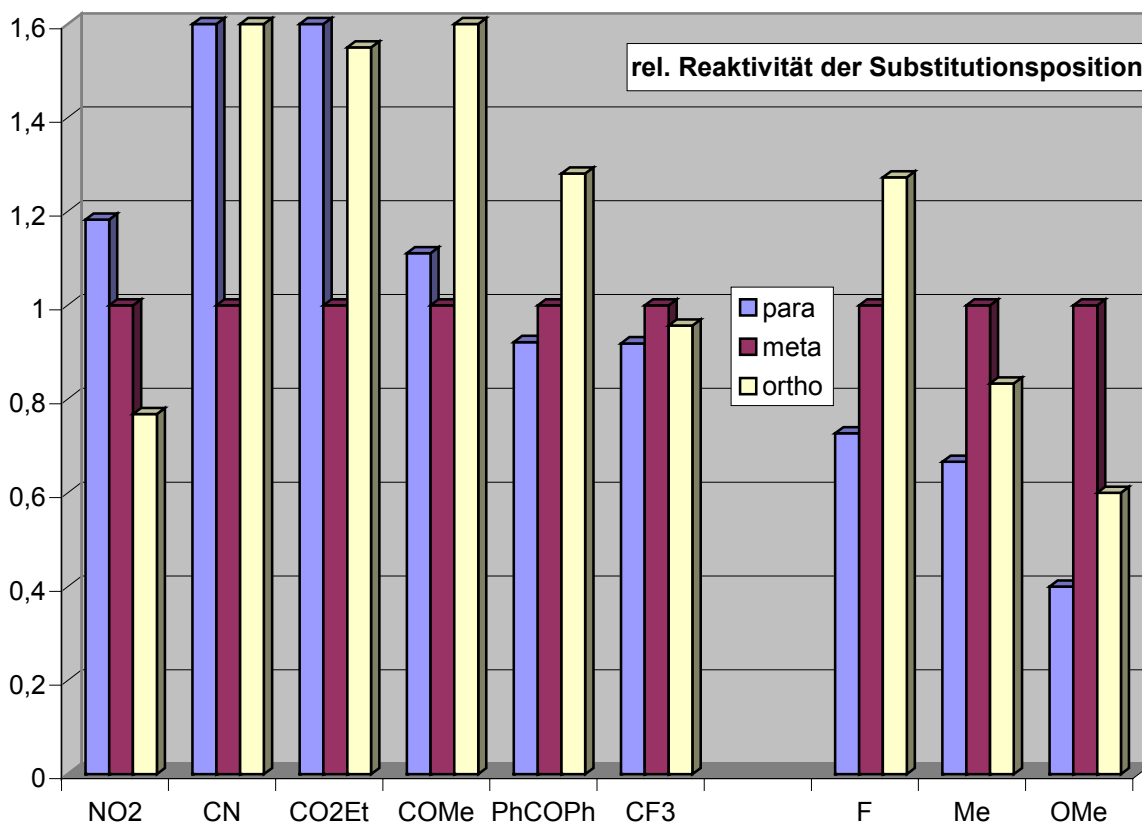


Abbildung 35: Relative Reaktivitäten der Substituenten in Abhängigkeit von deren Position ($r_{i,m-Cl-AR} \equiv 1$). Zur besseren Differenzierbarkeit sind alle Reaktivitäten gegen die der *meta*-Position normiert. Die Ergebnisse sind dem **MS-28x1**-Screen von (1-Ad)₂PBn **P 3** entnommen.

Deutlich erkennbar sind die Reaktivitätsunterschiede für jene Substituenten, die einen M-Effekt besitzen. Da diese in *para*- und *ortho*-Position in Resonanz mit dem Reaktionszentrum treten können, beeinflussen die Substituenten dieses am stärksten.

Bei den Substituenten mit I-Effekt sollte die Reaktivität mit zunehmender Nähe zum Reaktionszentrum steigen. Jedoch zeigen sich bei beiden Substraten (Cl-C₆H₄-CF₃ und Cl-C₆H₄-CH₃) nur geringe Abweichungen.

Genauere Untersuchungen sind nicht möglich und auch nicht zulässig, da sich hier ein großes Problem der Suzuki-Reaktion zeigt. Die Ergebnisse stammen aus einer Reaktionssequenz. In weiteren Sequenzen ließ sich das durchaus konsistente Ergebnis nicht reproduzieren. Um eine validierte Aussage über Effekte in der Katalyse treffen zu können, müssen die Reaktionen jedoch mehrmals reproduzierbar sein. Es stellte sich heraus, dass die einzelnen Screen-Ergebnisse der Suzuki-Reaktionen zum Teil deutlich voneinander abwichen.

Dies wird im Folgenden am Beispiel der Reaktion verschiedener sterisch anspruchsvoller Bromaromaten verdeutlicht, bei denen der Effekt der unterschiedlichen Größe der Substituenten auf die Reaktivität bestimmt werden sollte.

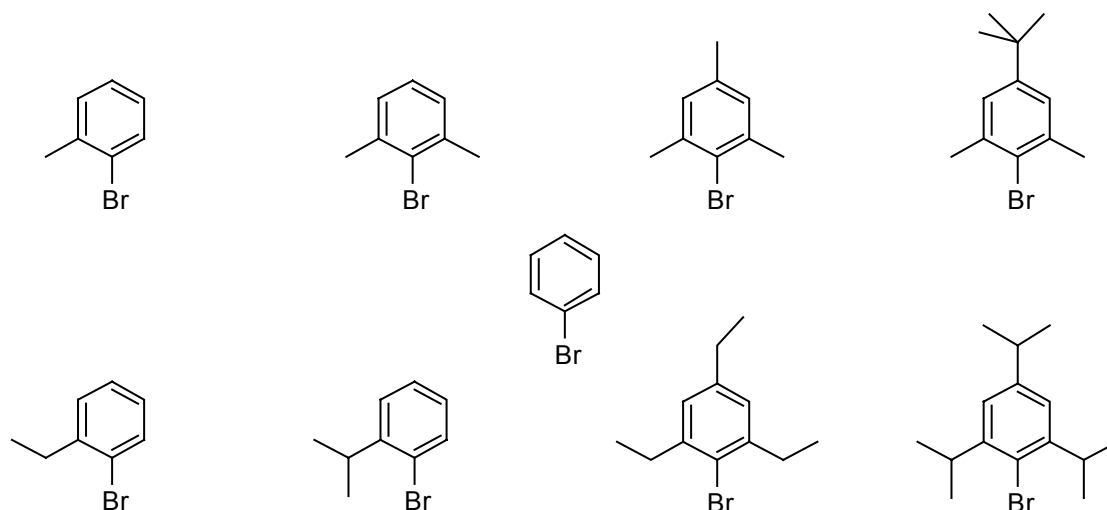


Abbildung 36: Die für die sterischen Betrachtungen eingesetzten Bromaromaten.

Die Suzuki-Reaktionen wurden mit dem Pd/PR₃-Katalysatorsystem (1-Ad)₂PBn **P 3** durchgeführt.

Abbildung 37 und **Abbildung 38** zeigen Darstellungen der Umsatz-Zeit-Funktionen zweier Reaktionssequenzen.

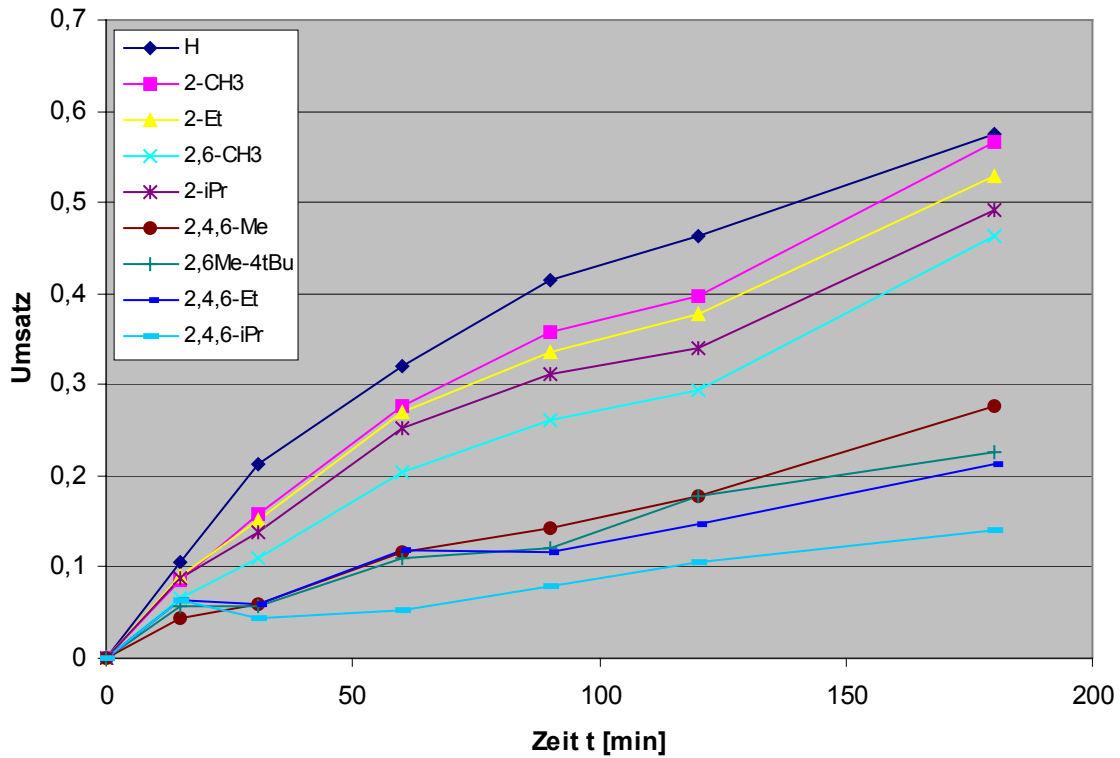


Abbildung 37: Umsatz-Zeit-Funktionen für den MS-28x1-Screen der Suzuki-Kupplung mit dem Pd/PR₃-Katalysatorkomplex mit (1-Ad)₂PBn **P 3**.

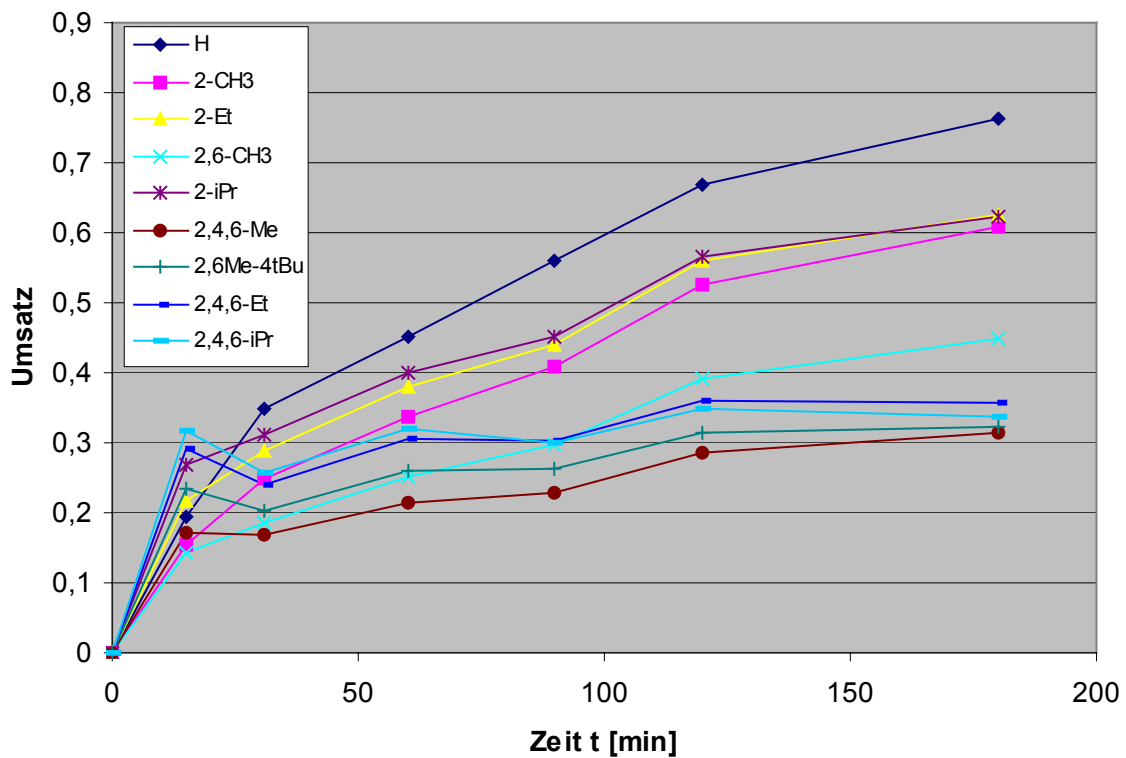


Abbildung 38: Umsatz-Zeit-Funktionen für den MS-28x1-Screen der Suzuki-Kupplung mit dem Pd/PR₃-Katalysatorkomplex mit (1-Ad)₂PBn **P 3**.

Die Abfolge der Reaktivitäten ist teilweise vertauscht und die Abweichungen liegen zwischen 40 und 150%.

Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass sich die Suzuki-Reaktion nicht einfach reproduzieren lässt. In Experimenten konnte nachgewiesen werden, dass die Katalyse sehr stark von der Qualität der eingesetzten Boronsäuren sowie der Körnung der festen Base abhängt. Aus diesem Grund ist festzustellen, dass

die Ergebnisse der Suzuki-Kreuzkupplung im strengen Sinne nicht reproduzierbar sind.

Daher musste auf eine andere, stabilere Palladium-Kreuzkupplungsreaktion umgestiegen werden.

Vorversuche ergaben, dass die Reproduzierbarkeit von Sonogashira-Kreuzkupplungen sehr gut ist. Es ließen sich lediglich Abweichungen von maximal 15% des Absolutwerts beziehungsweise unter acht Prozent der relativen Produktbildungsgeschwindigkeiten feststellen.

Daher soll im weiteren Verlauf dieser Arbeit die an der Suzuki-Reaktion entwickelte Technik des Multisubstrat-Screens an der Sonogashira-Reaktion verfeinert und die volle Leistungsfähigkeit der Screentechnik demonstriert werden.

4.6 Die Validierung der Methode

Eine direkte Methode, um das Verhältnis der Reaktivitäten der einzelnen Substratkomponenten zueinander zu bestimmen, ist die Parallelreaktion. Um nachweisen zu können, dass die daraus gewonnenen Erkenntnisse mit den Einzeldaten vergleichbar sind, sind folgende Punkte einzuhalten:

- Bei der Durchführung von Parallelreaktionen in einem Reaktionsgefäß muss die Unabhängigkeit der Einzelreaktionen von der Anwesenheit konkurrierender Substrate gegeben sein.
- Darüber hinaus darf eine Komponente nicht direkt auf einem anderen Weg in die Katalyse eingreifen und diese derart verändern, dass dies zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen führt.

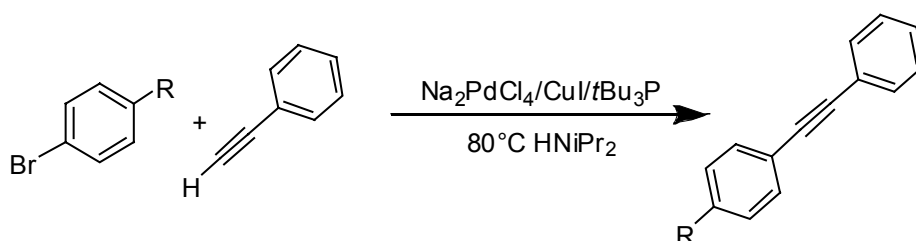
Aus diesem Grund mussten im Vorfeld der Screens zu den Palladium-Katalysen Validierungsreaktionen durchgeführt werden. Sie sollten die Unabhängigkeit der Einzelreaktionen bestätigen.

4.6.1 Validierung anhand der Sonogashira-Reaktion

Damit die Validierung der Methode hinreichend im Sinne der Vergleichbarkeit ist, müssen zunächst für alle Reaktionen folgende Konventionen eingeführt werden:

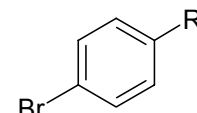
1. Die Kupplungsreaktionen sind unter identischen Bedingungen durchzuführen.
2. Es darf nur ein Katalysator mit gleicher Komponentenzahl eingesetzt werden.
3. Die Gesamtkonzentrationen aller Komponenten müssen gleich sein.

Basierend auf diesen Vorgaben wurden Sonogashira-Kupplungen nach folgendem Schema und unter folgenden Bedingungen durchgeführt:



Die Gesamtkonzentration der Bromaromaten ist $c = 0.1 \text{ M}$, die Katalysatorkonzentration $c_{\text{Katalysator}} = 10^{-4} \text{ M}$. Das Katalysator–Komponenten–Verhältnis von Pd/Cu/PR₃ beträgt 4:3:4.

Zunächst wurden Katalysereaktionen durchgeführt, bei denen nur ein Substrat – ‚solo‘ – mit Phenylacetylen reagierte. Dafür wurden zunächst drei Substrate gewählt: Brombenzol, 4-Bromanisol und 4'-Bromacetophenon. Für jeweils fünf Reaktionen pro Substrat wurden die Reaktionsprofile aufgenommen und daraus die mittlere Reaktivität bestimmt.



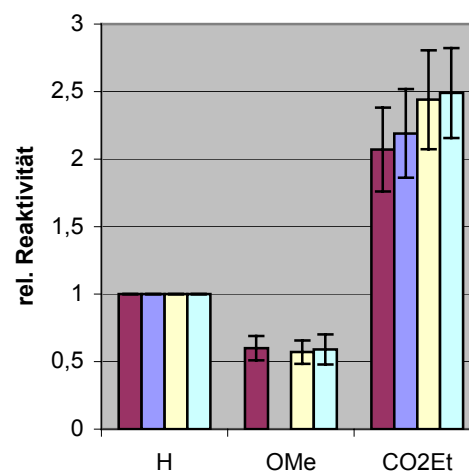
R = OMe, H, CO₂Et

Bei den folgenden Reaktionen wurden zwei, drei beziehungsweise fünf Bromaromaten eingesetzt. **Tabelle 14** sind die jeweils verwendeten Substrate zu entnehmen. Die Bezifferung der Screenreaktion ‚solo‘ bezieht sich auf die Einzelreaktionen.

Screen	OMe	Me	H	CF ₃	CO ₂ Et
solo	X		X		X
MS-2			X		X
MS-3	X		X		X
MS-5	X	X	X	X	X

Tabelle 14: Die in den einzelnen Validierungsscreens eingesetzten Bromaromaten.

Es zeigt sich, dass die Verhältnisse der Reaktivitäten in einem gewissen Rahmen gleich bleiben. Für diesen Basissatz ist somit die Vergleichbarkeit von Einzel- und Parallelreaktion gegeben. Dieser Screenvergleich dient als Basis und lässt sich mit den aus den folgenden Kapiteln beschriebenen Ergebnissen erweitern (**Abbildung 39**).



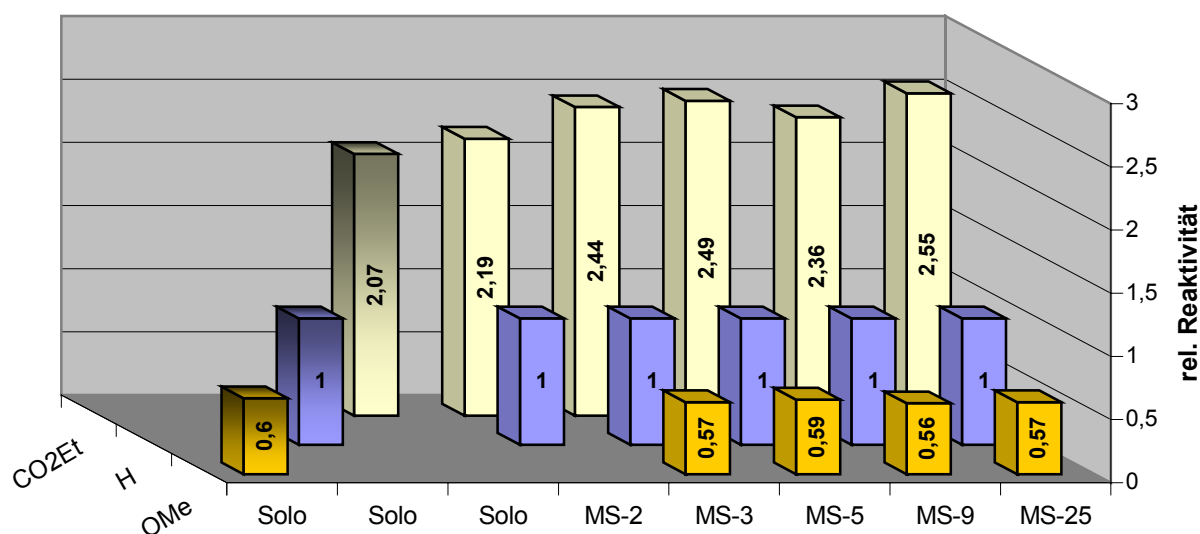


Abbildung 39: Darstellung der Verhältnisse der Reaktivitäten für unterschiedliche Screens, die in dieser Arbeit durchgeführt wurden. Die Reaktivitäten wurden auf die von Brombenzol selbst normiert. Alle Screens erfüllen die oben genannten Forderungen für die Validierungsreaktionen. Balken für die Einzelsubstrate ‚Solo‘ sind schattiert.

Die relativen Bildungsgeschwindigkeiten der drei Substrate, die aus den jeweiligen Screens ermittelt wurden, sind im Rahmen der Fehlergenauigkeit gleich. Dieses Ergebnis bestätigt das Vorgehen, eine Parallelisierung der Kupplungsreaktionen zum Vergleich ihrer Reaktivitäten durchzuführen.

Die Zahlenwerte aller Screens, in denen *para*-Bromaromaten mit Phenylacetylen in Diisopropylamin bei 80°C mit dem Katalysatorsystem Na₂PdCl₄/CuI/*t*Bu₃P **P 18** gekuppelt werden, sind **Tabelle 15** zu entnehmen. In **Abbildung 40** werden sie grafisch dargestellt.

Screen	NO ₂	CN	COMe	CO ₂ Et	CF ₃	F	H	Me	OMe
3x Solo				2,07			1		0,60
MS-2				2,19			1		
MS-3				2,44			1		0,57
MS-5				2,49	2,10		1	0,60	0,59
MS-9	8,95	6,35	3,72	2,36	2,13	0,84	1	0,60	0,56
MS-25	9,14	6,29	3,90	2,55	2,04	0,83	1	0,61	0,57

Tabelle 15: Verhältnisse der Reaktivitäten für unterschiedliche Screens, die in dieser Arbeit durchgeführt wurden. Die Reaktivitäten wurden auf die von Brombenzol selbst normiert. Dargestellt sind nur Daten, die Vergleichswerte aus anderen Screens besitzen. Folgende Datensätze sind nicht aufgeführt: *o*-CN, *m*-SOMe, *o*-COMe, *o*-CO₂Et, *p*-SOMe, *m*-COMe, *m*-CF₃, *m*-CO₂Et, *m*-F, *o*-Me, *m*-Me, *o*-OMe, *m*-OMe, *m*-NMe₂, *p*-*t*Bu und *p*-NMe₂. Balken für die Einzelsubstrate ‚Solo‘ sind farblich unterlegt.

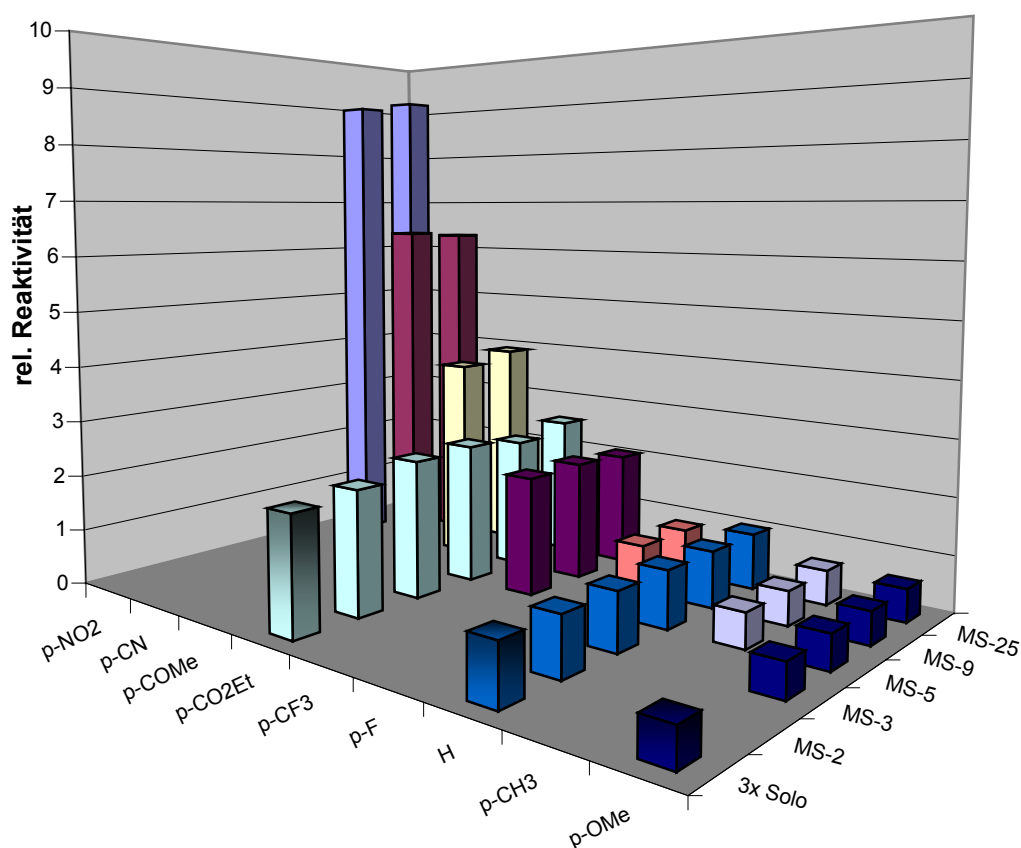


Abbildung 40: Darstellung der Werte aus **Tabelle 15**. Die Balken für die Einzelsubstrate ‚Solo‘ sind schattiert.

Dennoch muss eine kleine Einschränkung gemacht werden: Bei einem Vergleich der relativen Reaktivität von *p*-Nitro-Brombenzol zeigt sich bei einem von drei Vergleichswerten eine deutliche Abweichung von fast 30% des Mittelwerts. Dies liegt an der verhältnismäßig hohen Reaktivität relativ zu den restlichen Substraten. So können bereits kleinste Unterschiede bei der Reaktivitätsbestimmung des Brombenzols zu immensen Schwankungen bei der Bestimmung der Relativreaktivität $R(NO_2)/R(H)$ führen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass der Parallelscreen hier versagt – er stößt nur an eine Grenze.

Eine wichtige Bedingung für die Durchführung der Screenreihen ist, dass identische Umgebungsparameter eingehalten werden. Für alle Reaktionen sind daher sowohl Lösungsmittel als auch Katalysatormischungen einer Charge einzusetzen.^z

Der Vergleich mit Einzel- oder ‚Solo‘-Screens zeigt, dass sich Fehler noch stärker auswirken, da die Bildungsgeschwindigkeiten in separierten Reaktionen ermittelt werden und daher nur ein externer Vergleich möglich ist. Bei der Parallelführung ist dieser Fehler ausgeschlossen. Darin liegt die Stärke dieser Screenführung.

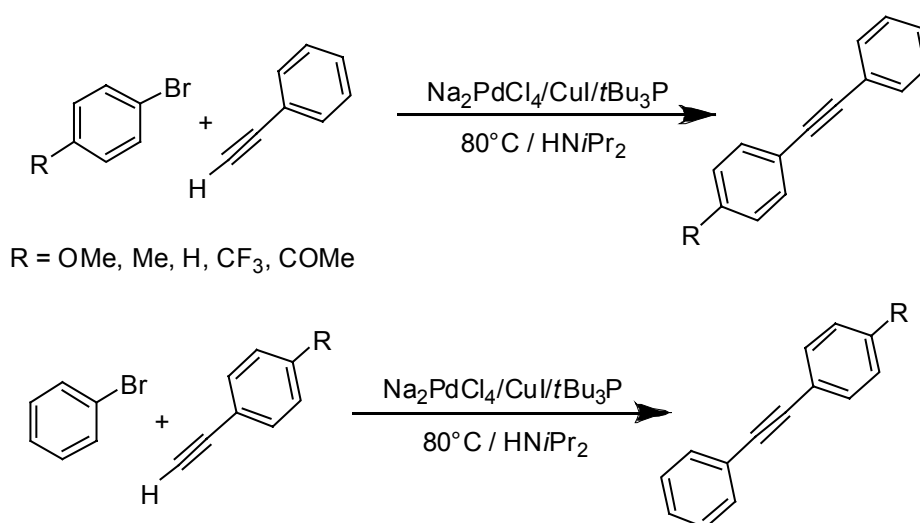
^z Bei Vorarbeiten ergaben sich deutliche Ausreißer vom ansonsten um einen Mittelwert schwankenden Bereich. Veränderungen am Gesamtsystem der Katalyse können also zu extremen Schwankungen in der Relativen Reaktivität führen. Darauf ist bei der Durchführung eines Screens besonders zu achten.

4.6.2 Substrat-Konzentrationsabhängigkeiten

Da A. Jutand *et al.*^[107] beschreiben, dass die Konzentration der Acetylene einen deutlich reaktionshemmenden Einfluss auf die Sonogashira-Reaktion besitzt, soll der Konzentrationseinfluss der Nukleophil-Komponente untersucht werden. Daneben wird auch die Konzentrationsabhängigkeit der Halogenaromaten betrachtet.

In Screen-Experimenten mit reduzierter Komponentenzahl wurde daher der Einfluss der einzelnen Komponenten sowie ihrer Konzentration auf die Kupplungsreaktion untersucht.

Die Reaktionen liefen wie folgt ab: Fünf substituierte Bromaromaten wurden mit Phenylacetylen gekuppelt. Dieses Experiment wurde für zwei Gesamtkonzentrationen der Bromaromaten durchgeführt – nämlich 0,1 und 0,2 M.



Für die Reaktion von fünf substituierten Phenylacetylenen mit Brombenzol galten gleiche Reaktions- und Konzentrationsbedingungen. Für zwei Konzentrationen – sowohl Bromaromaten als auch Phenylacetylene – wurden die Reaktivitäten bestimmt. In den folgenden Abbildungen sind die absoluten Produktbildungsraten (**Abbildung 41**) sowie deren Reaktivitätsverhältnis (**Abbildung 42**) dargestellt.

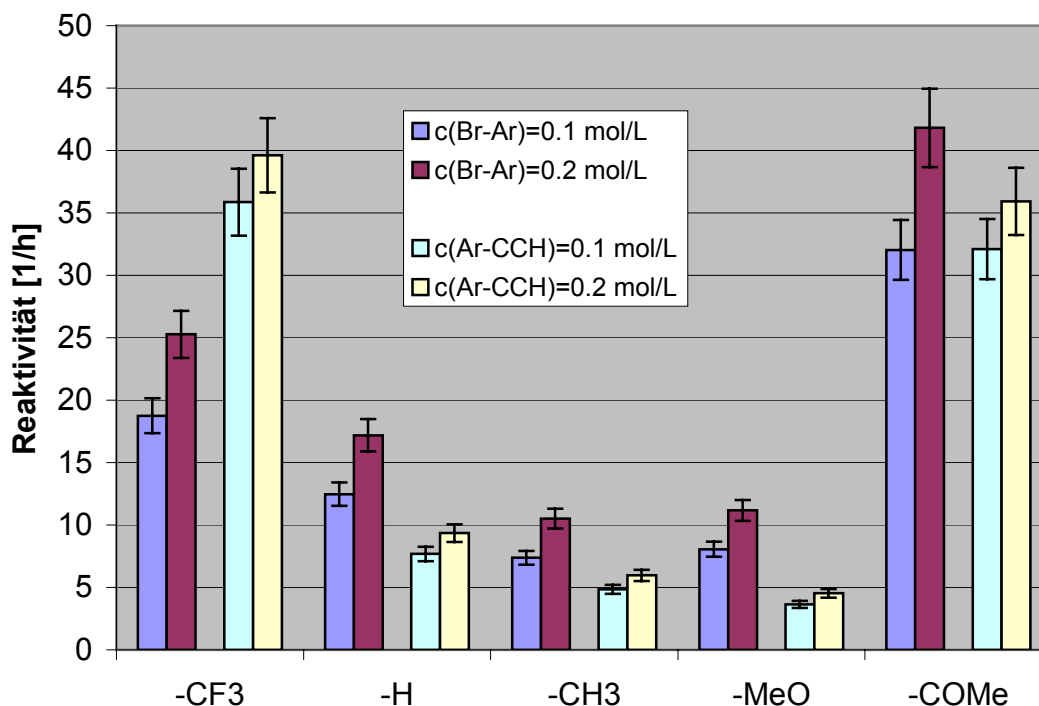


Abbildung 41: Reaktivitätsvergleich: Fünf Bromaromaten reagieren mit Phenylacetylen beziehungsweise ein Bromaromat mit fünf substituierten Phenylacetylenen. Der Vergleich erfolgt für zwei Konzentrationen bei 80°C. Es kommt das Phosphin *t*Bu₃P **P 18** zur Anwendung [h⁻¹].

Es zeigt sich, dass bei einer Erhöhung der Konzentration der einzelnen Komponenten auch die Reaktivität steigt. Dies gilt in gleichem Maße für die Bromaromaten als auch für die Phenylacetylene. Das Ergebnis überrascht aus zwei Gründen: Zunächst sollte sich für die Komponenten wegen des großen Überschusses gegenüber dem Katalysator eine Sättigungskinetik einstellen. Daher war keine Änderung der Reaktivität bei einer Variation der Substratkonzentration zu erwarten. Des Weiteren beschrieb die Arbeitsgruppe um A. Jutand^[107] einen negativen Einfluss der Konzentration der Phenylacetylen-Komponente auf die Geschwindigkeit der oxidativen Addition. Trotzdem wurde eine – wenn auch nur leichte – Reaktivitätssteigerung durch eine Erhöhung der Substratkonzentrationen erreicht.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind auf die jeweiligen Versuchsbedingungen zurückzuführen: Die Arbeitsgruppe um A. Jutand untersucht das Maß des Einflusses der Acetylenkonzentration auf den Einzelschritt der oxidativen Addition. Ihre Untersuchungen werden mit Palladium/Acetylen in Verhältnissen von 2 bis 100 durchgeführt, ohne jedoch Folgereaktionen zu berücksichtigen. In diesem Bereich

erzielten die Autoren für die verschiedenen substituierten Acetylene unterschiedliche Sättigungsverläufe. Zeigt sich bei der Verwendung von Phenylacetylen – bei einem Acetylen/Pd-Verhältnis von 100 – noch keine Sättigung, tritt diese beim Einsatz von Ethylpropiolat bereits bei einem Verhältnis von etwa acht auf.

Im Gegensatz dazu wird in dieser Arbeit das Umsatzverhalten unter Katalysebedingungen betrachtet. Das Acetylen-Palladium-Verhältnis liegt hier bei 1000 bis 2000. Nach Jutand et al. sollte aber unter diesen Bedingungen das Palladium vollständig durch das Acetylen inhibiert sein – trotzdem ist eine deutliche katalytische Aktivität vorhanden. Zudem zeigt sich eine positive Konzentrationsabhängigkeit vom Phenylacetylen, was auf eine Folgereaktion zurückgeführt werden kann, bei der das Acetylen in den Pd-Komplex eingeführt wird, um nach erfolgter reduktiver Eliminierung das Produkt zu bilden. Trotz allem gehört die Sonogashira-Reaktion im Vergleich zu anderen Pd-katalysierten Kreuzkupplungen zu den Katalysen mit geringer Reaktivität.

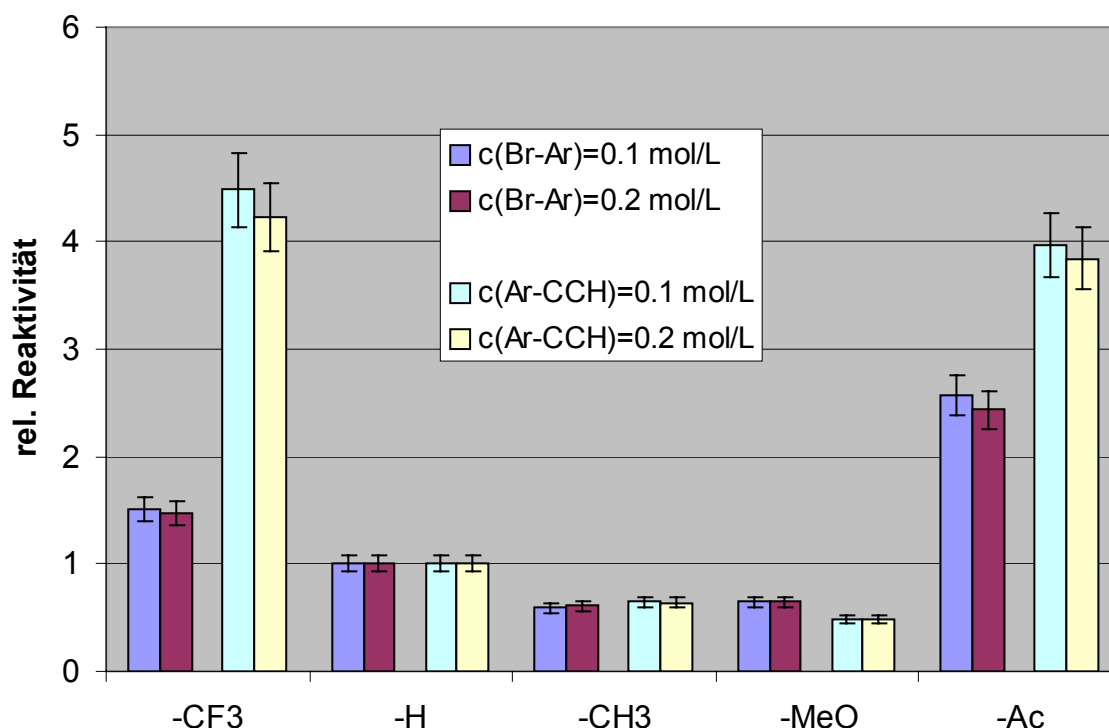


Abbildung 42: Relative Reaktivitäten folgender Ansätze: Fünf Bromaromaten reagieren mit Phenylacetylen beziehungsweise ein Bromaromat mit fünf substituierten Phenylacetylenen. Der Vergleich erfolgt für zwei Konzentrationen bei 80°C. Es wird das Phosphin *t*Bu₃P **P 18** eingesetzt.

Es ist zu beachten, dass die Konzentration scheinbar keinen Einfluss auf die Produktdifferenzierung ausübt (**Abbildung 42**). Das Verhältnis der Produktbildungsraten, sowohl bei den Bromaromaten als auch bei den Phenylacetylenen, bleibt konstant.

4.7 Überblick – Die Ergebnisse der Sonogashira-Screens

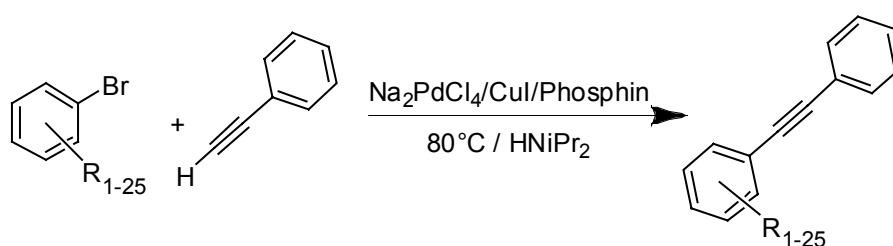
Im Folgenden sind die Ergebnisse der Multisubstrat-Screens der Sonogashira-Kreuzkupplung beschrieben, die im Rahmen dieser Arbeit erzielt wurden.

- Zunächst werden die Reaktivitäten der verschiedenen Palladium-Phosphin-Katalysatoren vorgestellt und diskutiert (**Kapitel 4.7.1**). Da bei verschiedenen PR_3/Pd -Verhältnissen Reaktivitätsunterschiede beobachtet wurden (vgl. **Kapitel 4.7.2**), lag das Hauptaugenmerk auf dem **MS-25x1** und dem **MS-30x1**. Beim **MS-25x1** liegt das Katalysatorkomponentenverhältnis von $\text{Pd}/\text{Cu}/\text{PR}_3$ bei 4:3:4 ($\text{PR}_3/\text{Pd}=1:1$), während es beim **MS-30x1** $\text{Pd}/\text{Cu}/\text{PR}_3$ 4:3:8 ($\text{PR}_3/\text{Pd}=2:1$) beträgt. Das PR_3/Pd -Verhältnis von 1:1 wird in dieser Arbeit eingesetzt, wenn sterische und elektronische Eigenschaften der Phosphine untersucht werden sollen, ohne in Sättigungsbereiche des Palladiums gegenüber dem Phosphin zu kommen (**Kapitel 4.7.1.1**). Der **MS-30x1** (**Kapitel 4.7.1.2**) dient dazu, die Vergleichbarkeit der Reaktivitätsdaten aller folgenden Screens herzustellen. Die Mehrzahl der Screens erfolgte mit einem Katalysator-Komponenten-Verhältnis $\text{Pd}/\text{Cu}/\text{PR}_3$ von 4:3:8, da so die stabilsten Katalysen erreicht wurden (vgl. **Kapitel 4.7.2**).
- In einem zweiten Schritt werden die elektronischen (**Kapitel 4.7.3**) und sterischen (**Kapitel 4.7.4**) Einflüsse der Halogenaromaten auf die Sonogashira-Katalyse beschrieben.
- In **Kapitel 4.8** wird der Einfluss des Halogens des Halogenaromaten auf die Reaktivität diskutiert. Die Temperaturabhängigkeit kommt in **Kapitel 4.9** zur Sprache. Daraus lassen sich die Aktivierungsparameter der Halogenaromaten bestimmen.
- Die Einflüsse der unterschiedlichen Phenylacetylene auf die Reaktion wird in **Kapitel 4.10** untersucht und in **Kapitel 4.11** die Einflüsse der Ar-X Bindungsstärke. In **Kapitel 4.12** werden Kreuz-Screens mit gleichzeitiger Variation von Bromaromaten und Phenylacetylenen vorgestellt.

- Abschließend erfolgt in **Kapitel 4.14** anhand von Hammett-Auftragungen eine umfangreiche Diskussion, welchen Einfluss Substituenten am Halogenaromaten und am Phenylacetylen ausüben.

4.7.1 Vergleich der unterschiedlichen Pd/PR₃-Katalysatoren

4.7.1.1 Reaktivitätsvergleich der Pd-Komplexe mit Pd/Cu/PR₃ im Verhältnis 4:3:4



Die Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktionen zur Untersuchung der Reaktivität unterschiedlicher Pd-Komplexe wurden als einfaches Array mit 25 *ortho*-/*meta*-/*para*-substituierten Bromaromaten und Phenylacetylen als Kupplungspartner durchgeführt.

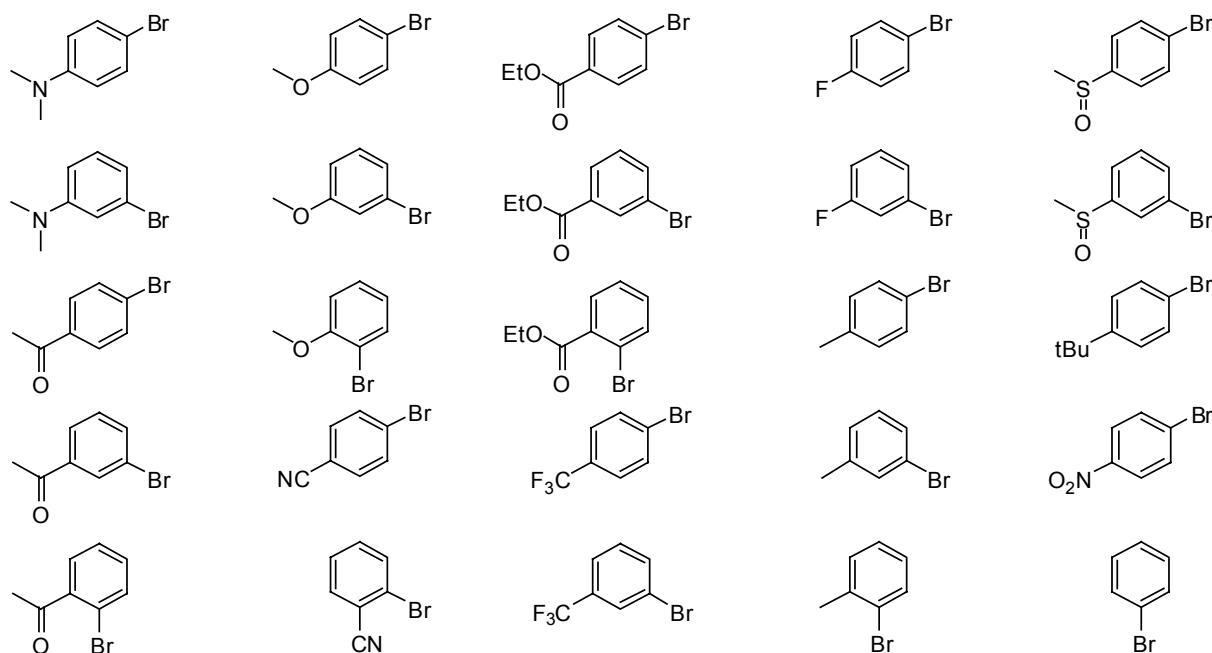


Abbildung 43: Die 25 für den MS-25x1-Screen eingesetzten *ortho*-/*meta*-/*para*-Bromaromaten.

Für die Auswahl der Phosphine war entscheidend, dass sich durch die unterschiedlichen Substituenten sterische und elektronische Eigenschaften systematisch variieren lassen (**Tabelle 16**).

	R =				
	Benzyl	<i>t</i> Bu	Cy	<i>i</i> Pr / Alkyl _{sek.}	(1-Ad) / Alkyl _{prim.}
(1-Ad) ₂ P-R					
	(1-Ad) ₂ PBn P 3	(1-Ad) ₂ P <i>t</i> Bu P 14		(1-Ad) ₂ P <i>i</i> Pr P 15	(1-Ad) ₂ PEt P 16
<i>t</i> Bu ₂ P-R					
	<i>t</i> Bu ₂ PBn P 17	<i>t</i> Bu ₃ P P 18	<i>t</i> Bu ₂ PCy P 19	<i>t</i> Bu ₂ P <i>i</i> Pr P 20	
Cy ₂ P-R					
	Cy ₂ PBn P 21	<i>t</i> BuPCy ₂ P 22	PCy ₃ P 23	<i>i</i> PrPCy ₂ P 24	(1-Ad)PCy ₂ P 25
<i>i</i> Pr ₂ P-R					
		<i>t</i> BuP <i>i</i> Pr ₂ P 26	<i>i</i> Pr ₂ PCy P 27	<i>i</i> Pr ₃ P P 28	
Bu ₃ P					
				<i>sec</i> Bu ₃ P P 29	<i>n</i> Bu ₃ P P 30

Tabelle 16: Die im 25x1-Screen eingesetzten Phosphine **P 3** bis **P 30**.

In **Tabelle 16** sind die in den Kupplungsreaktionen eingesetzten Phosphine dargestellt. In den Komponentenmischungen für die Katalysen werden diese in Form von Phosphoniumsalzen eingesetzt (vgl. **Kapitel 5**). Das protonierte Phosphin ist die in dieser Arbeit verwendete Lagerform, da es so vor Oxidation geschützt und besser zu handhaben ist. In den Experimenten werden die Phosphine durch das Vorrühren der Katalysatorkomponenten in Diisopropylamin freigesetzt, so dass sich der jeweilige Katalysatorkomplex in situ bilden kann.

In den Screens der jeweiligen Palladium-Phosphin-Komplexe werden Umsatz-Zeit-Funktionen erstellt. Nach der Ermittlung der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten lassen sich die Bildungsgeschwindigkeiten der einzelnen Produkte errechnen (vgl. **Kapitel 4.4**). Ein Beispiel einer Umsatz-Zeit-Funktion für das Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** ist **Abbildung 44** zu entnehmen:

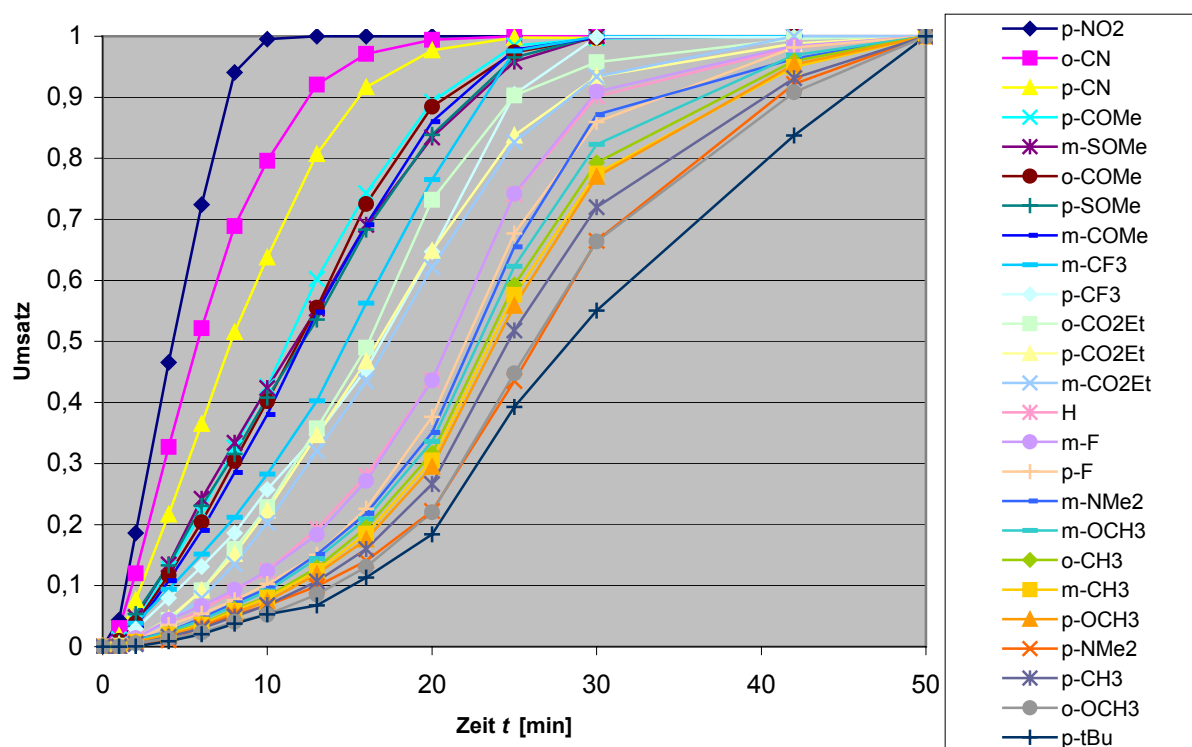


Abbildung 44: Umsatz-Zeit-Auftragung des 25x1-Screens, bei dem das Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** eingesetzt wird. Des Weiteren werden 25 unterschiedlich substituierte Bromaromaten und Phenylacetylen als Kupplungskomponente hinzugefügt.

In **Abbildung 44** ist die Differenzierung zwischen den einzelnen Substraten sehr gut zu erkennen. Der Anfangsbereich, der für die Geschwindigkeitsbestimmung herangezogen wird, zeigt eine über weite Bereiche (1 min bis 10 min) gute Linearität

($R^2 > 0,98$ für fünf Datenpunkte). Auf der Grundlage solcher Umsatz-Zeit-Diagramme wurden die Ergebnisse der Reaktivitätsscreens der einzelnen Phosphine mit 25 substituierten Bromaromaten errechnet. Diese sind in **Abbildung 45** und **Abbildung 46** dargestellt. Die Datenreihen sind nach der Reaktivität sortiert, um eine bessere Übersichtlichkeit zu erreichen.

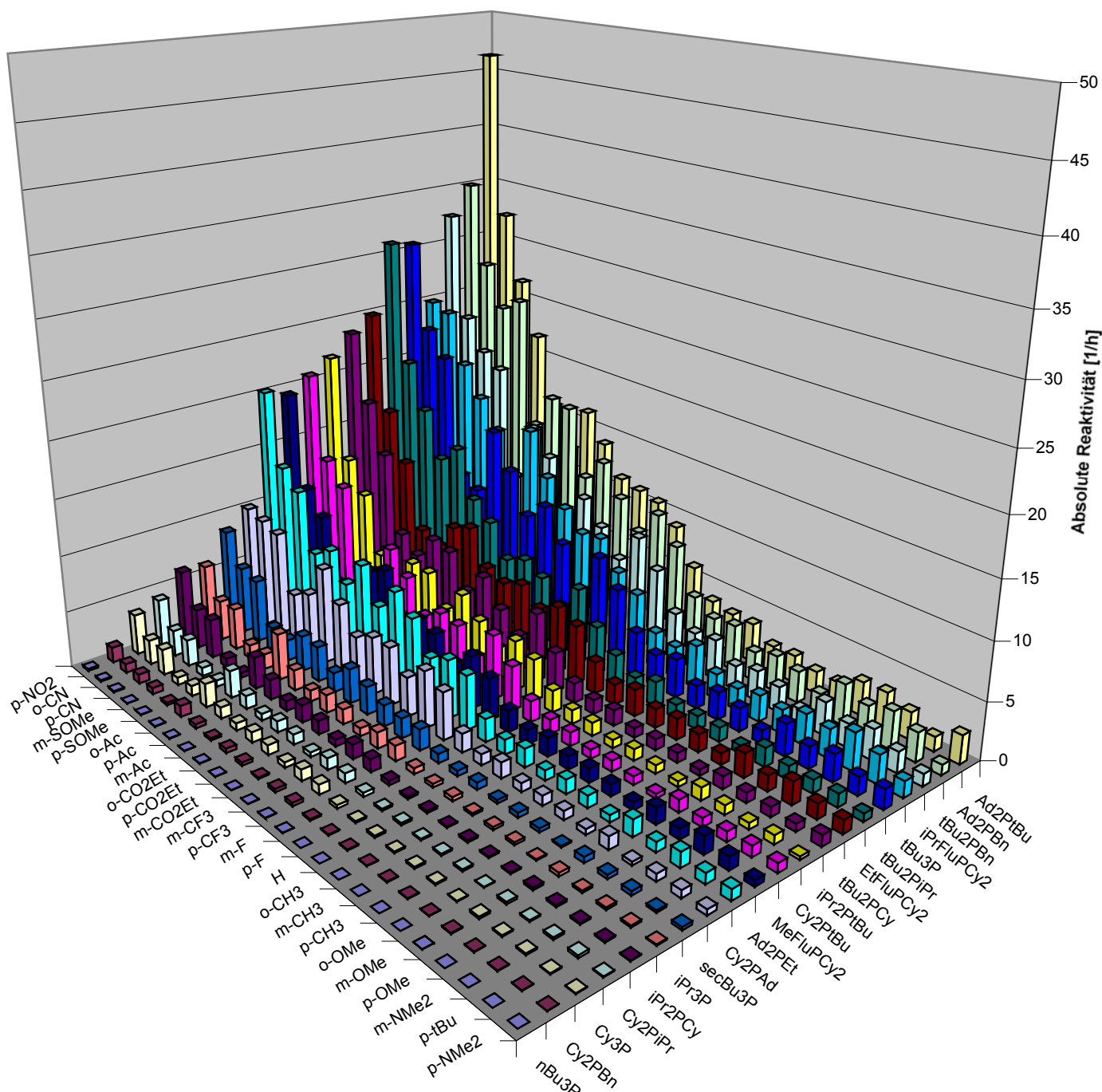


Abbildung 45: Absolutgeschwindigkeiten aus den 25x1-Screen der 19 Phosphine PR₃ [h⁻¹].

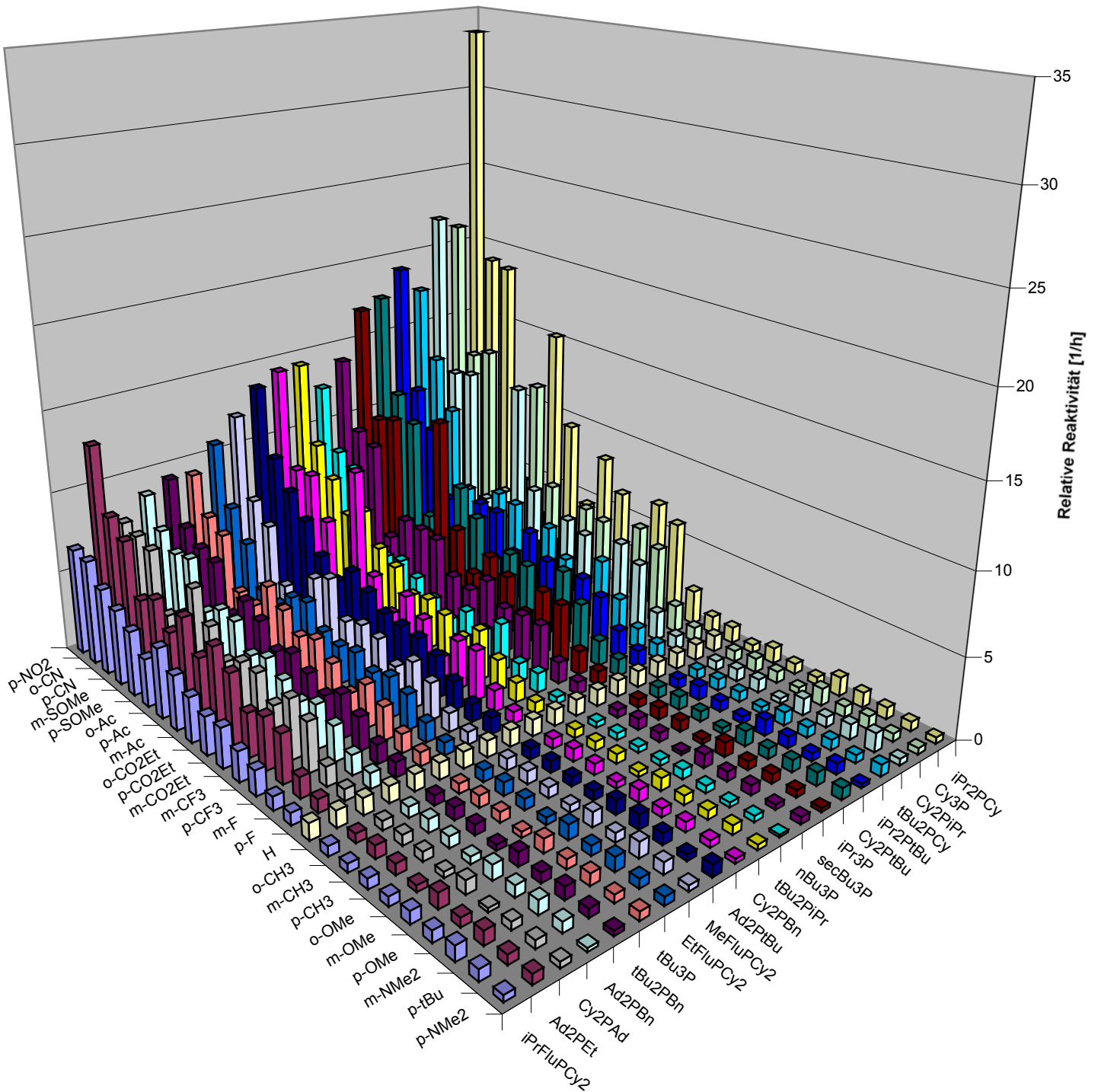


Abbildung 46: Relativgeschwindigkeiten aus den 25x1-Screens der 19 Phosphine PR₃.

Bei der Auswertung der Screenergebnisse ergaben sich jedoch Zweifel an der Konsistenz der Daten von *p*-*t*BuC₆H₄Br, denn sie ließen sich nur unzureichend reproduzieren. Da diese Arbeit jedoch vergleichbare Ergebnisse liefern will und daher reproduzierbare und hinreichend genaue Daten benötigt, wurde auf die Auswertung von *p*-*t*BuC₆H₄Br verzichtet.

Im Folgenden werden qualitativ die Summenreaktivitäten der Katalysatorkomplexe in Abhängigkeit von den sterischen und elektronischen Eigenschaften der Phosphine betrachtet (**Tabelle 17, Abbildung 47**).

	(1-Ad) ₂ PtBu	tBu ₃ P	tBu ₂ PPr	(1-Ad) ₂ PEt	tBu ₂ PCy	tBuPPr ₂	tBuPCy ₂	(1-Ad)PCy ₂	secBu ₃ P	iPr ₃ P	iPr ₂ PCy	iPrPCy ₂	PCy ₃	nBu ₃ P	(1-Ad) ₂ PBn	tBu ₂ PBn	Cy ₂ PBn
SR_i [h⁻¹]	1,26	1,00	0,72	0,56	0,52	0,44	0,48	0,44	0,18	0,13	0,10	0,08	0,08	0,003	1,33	1,07	0,03
Fehler	0,18	0,14	0,1	0,08	0,07	0,06	0,07	0,06	0,03	0,018	0,014	0,012	0,011	5·10 ⁻⁴	0,19	0,15	4·10 ⁻³
θ [°]	190	182	175	173	178	167	174	178	163	160	163	167	170	132	175	167	159

Tabelle 17: Errechnete Summenreaktivitäten [h⁻¹] der einzelnen Phosphine im Vergleich zum Tolman-Winkel θ.

Bei der Analyse der in der Tabelle dargestellten Werte ist ein einfacher Zusammenhang zu erkennen: Mit zunehmender Größe des Phosphins, beschleunigt sich die Reaktion. Diese einfache Erkenntnis ist konsistent und deckt sich mit den Beobachtungen verschiedener Arbeitsgruppen.

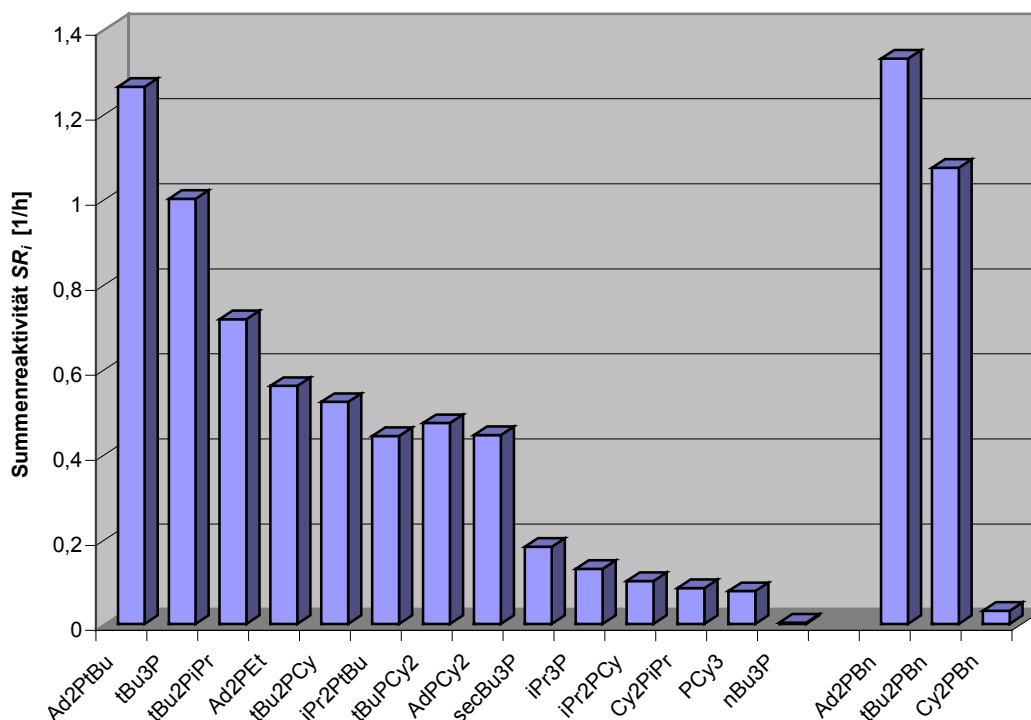


Abbildung 47: Vergleich der Summenreaktivität nach der relativen Größe der Phosphine. Der MS-25x1-Screen bildet die Grundlage der Ergebnisse [h⁻¹].

Es wurde immer vermutet, dass die Reaktivität des Pd/PR₃-Katalysatorkomplexes mit der Größe der Phosphine zusammenhängt. *Hartwig et al.* konnten diese These mit ihren breit angelegten Experimenten stützen.^[30]

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse aus den Multisubstrat-Screens der vielen unterschiedlich substituierten Phosphine belegen jetzt endgültig diese Vermutung.

Einzig der Vergleich der Summenreaktivität mit den von Tolman entwickelten Winkeln θ für die mit sekundären Resten (R=*i*Pr; Cy) substituierten Phosphine weicht leicht von dieser Regel ab. Dies lässt sich einerseits mit der einfach gestalteten Bestimmungsmethode des Kegelwinkels, andererseits mit der nicht vorhandenen Rotationssymmetrie der Substituenten erklären. Der letztgenannte Punkt führt dazu, dass der Tolman-Winkel für verschiedene Konformationen der drei P-C-Achsen unterschiedlich ausfällt. Dennoch liegen die Reaktivitäten – ebenso wie die Winkel – in einem engen Bereich.

Werden die Reaktivitäts-Größen-Beziehungen für einzelne Phosphingruppen untersucht, ist der beschriebene allgemeine Trend deutlich zu erkennen. Die Reaktivitäts-Größen-Beziehungen werden im Folgenden genauer beschrieben.

Eine starke Reaktivitätsabstufung ist bei den Pd/PR₃-Komplexen der Gruppe der Dialkylbenzylphosphine (1-Ad)₂PBn **P 3**, *t*Bu₂PBn **P 17** und Cy₂PBn **P 21** zu beobachten. Während die Komplexe mit **P 3** und **P 17** eine ähnliche Reaktivität aufweisen, liegt die des Phosphins **P 21** deutlich darunter. Hier ist der Gang von 1-Adamantyl über *t*Butyl zu Cyclohexyl zu erkennen, was offensichtlich auf sterische Einflüsse zurückzuführen ist.

Ein überraschendes Ergebnis liefert der Vergleich der Katalysator-Reaktivitäten der Benzyl-substituierten Phosphine (1-Ad)₂PBn **P 3**, *t*Bu₂PBn **P 17** mit den Phosphinen (1-Ad)₂P*t*Bu **P 14**, (1-Ad)₂PEt **P 16**, *t*BuP*i*Pr₂ **P 26** und *t*Bu₃P **P 18**. Obwohl die mit (1-Ad)₂PBn **P 3** und *t*Bu₂PBn **P 17** gebildeten Komplexe im Vergleich niedrigere Tolman-Winkel aufweisen, besitzen sie deutlich höhere Reaktivitäten. Dies lässt sich auf die elektronischen Eigenschaften der Phosphine zurückführen. Der Vergleich der Strommeyerschen Werte ν_{CO} für die Donorwirkung der Phosphine ist eindeutig – die

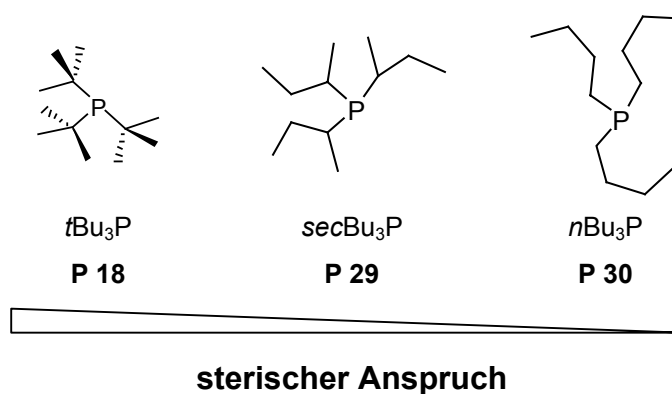
Benzyl-substituierten Phosphine sind durch die größere Donorwirkung reaktiver (**Tabelle 18**).

Pd/PR ₃	θ [°]	ν_{CO} [cm ⁻¹]	SR _i
(1-Ad) ₂ PfBu P 14	190	2054,3	1,26
(1-Ad) ₂ PBn P 3	175	2057,8	1,33
(1-Ad) ₂ PEt P 16	173	2056,1	0,56
<i>t</i> Bu ₃ P P 18	182	2056,1	1,0
<i>t</i> Bu ₂ PBn P 17	167	2059,6	1,07
<i>t</i> BuP <i>i</i> Pr ₂ P 26	167	2058,1	0,44

Tabelle 18: Vergleich der Summenreaktivitäten der Benzyl-substituierten Phosphine mit den jeweils Alkyl-substituierten beziehungsweise gleichen Tolman-Winkeln θ .

Die Größe des Einflusses entspricht etwa dem Vorhandensein eines tertiären Substituenten. Dies gilt jedoch nicht für den mit Cy₂PBn **P 21** gebildeten Komplex. Bei diesem scheint die Sterik der bestimmende Einfluss zu sein. Wird auch der elektronische Einfluss von **P 26** und **P 18** mit den jeweiligen Summenreaktivitäten verglichen, zeigt sich, dass die Reaktivität jeweils von der Kombination aus sterischen und elektronischen Eigenschaften abhängen muss. Diese Erkenntnis belegt die Einschätzung, dass sterisch anspruchsvolle *und* elektronenreiche Phosphine die Katalysereaktion beschleunigen.

Betrachten wir auch die folgende einfache Reihe der Tributylphosphine, deren Alkylsubstituenten unterschiedlich verzweigt sind und somit eine steigende sterische Belastung am Phosphor erzeugen.



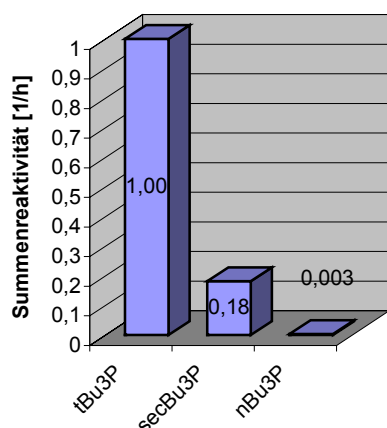


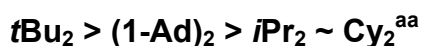
Abbildung 48: Summenreaktivitäten der drei isomeren Tributylphosphine.

Der zunehmende Trend der Reaktivität in der Reihenfolge

primär < sekundär < tertiär

ist deutlich zu erkennen. Die Abstufung der Reaktivität ist vom tertiären zum sekundären Tributylphosphin stark. Im Vergleich dazu besitzt das primär substituierte *n*Bu₃P **P 30** fast keine Aktivität.

Beim Vergleich der Reaktivitäten der beiden Phosphine (1-Ad)₂P*t*Bu **P 14** und *t*Bu₃P **P 18**, stellt sich die Frage, wieso die Di-1-Adamantyl-substituierten Phosphine in der Katalyse eine wesentlich höhere Reaktivität gegenüber den Di-*t*Butyl-substituierten zeigen? Sollte es sich um einen sterischen Einfluss am Phosphin handeln, müsste die Reihenfolge der Reaktivitäten gemäß der Korrelation der Phosphingröße mit der Reaktivität wie folgt aussehen:



In dieser Reihe spiegelt sich der Abfall der direkten sterischen Abschirmung durch die Substituenten des Phosphors wider. Dass die Reaktivitätsreihe bei *t*Bu und 1-Ad vertauscht ist, lässt sich wie folgt erklären:

^{aa} Die Reihenfolge spiegelt auch den sterischen Anspruch direkt am Phosphor wider. 1-Adamantyl ist zwar raumerfüllender, *t*Butyl jedoch sterisch anspruchsvoller für die Direktsubstitution.

Neben der primären Abschirmung des Phosphors spielt vermutlich auch die sekundäre sterische Abschirmung eine Rolle, die – im Gegensatz zu *t*Bu – bei 1-Ad vorhanden ist. Hinzu kommt die Annahme, dass sich sowohl sterische als auch elektronische Einflüsse unterschiedlich auf die einzelnen Schritte des Katalysezyklus auswirken. Gerade die beiden Katalyseschritte der oxidativen Addition und der reduktiven Eliminierung zeigen einen entgegengesetzten

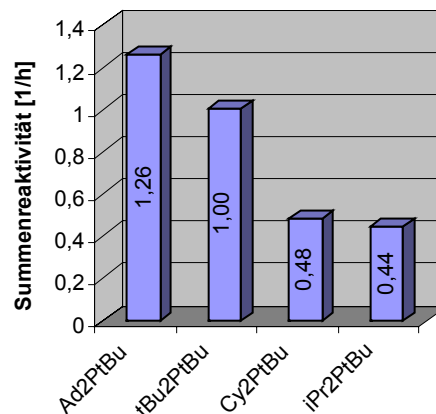
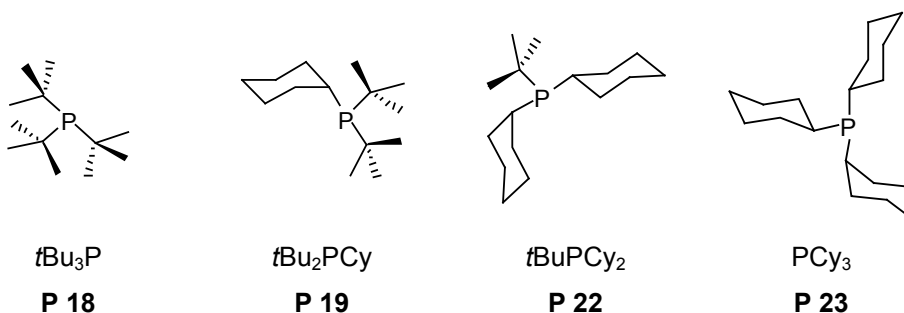


Abbildung 49: Summenreaktivitäten der vier Phosphine R_2PtBu .

Bedarf sowohl der sterischen als auch der elektronischen Eigenschaften der Phosphine. Daher könnten sich beide Substituenten am Phosphor durch ihre unterschiedliche Größe und Art der Abschirmung auch unterschiedlich auf den jeweiligen Elementarschritt auswirken.

Betrachten wir der Einfachheit halber eine Sequenz von vier Phosphinen, die repräsentativ für den sterischen Einfluss des Phosphins innerhalb der Struktur-Reaktivitäts-Beziehung stehen:



In dieser Reihe wird – ausgehend vom dreifach tertiär substituierten Phosphin **P 18** – immer ein sekundärer Substituent ausgetauscht bis der vollständig Cyclohexyl-substituierte Ligand **P 23** entsteht. Bei der Betrachtung der Reihe zeigt sich ebenfalls die erwartete Abnahme der Reaktivität (**Abbildung 50**).

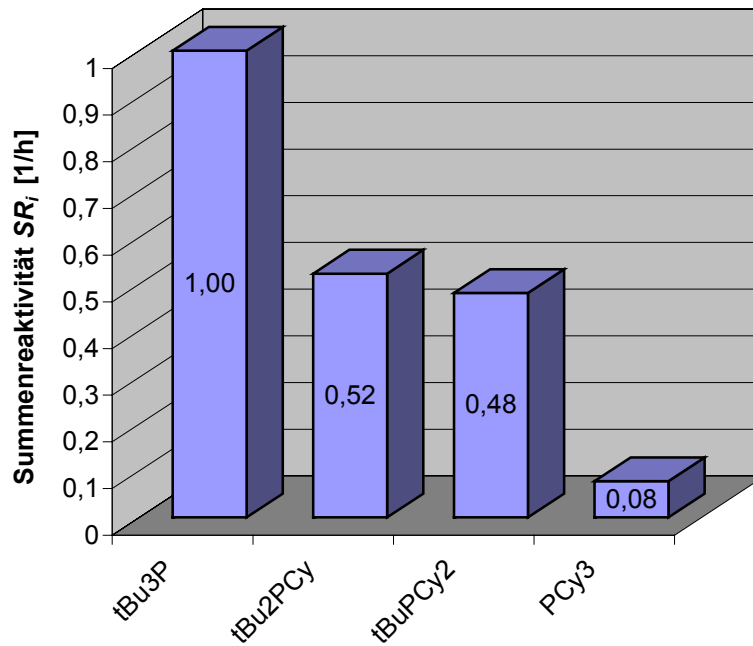


Abbildung 50: Vergleich der Summenreaktivität nach Substitution der Phosphine.

Die Abnahme der Reaktivität der Pd/ PR_3 -Komplekzkatalysatoren von $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** über die beiden gemischt substituierten (**P 19** und **P 22**) zu PCy_3 **P 23** ist eindeutig. Auffällig sind die beiden Reaktivitätsstufen von $t\text{Bu}_3\text{P}$ zu $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ bzw. $t\text{BuPCy}_2$ zu PCy_3 . Durch die Substitution eines tertiären Alkylrestes wird jeweils eine deutliche Änderung der Aktivität des entsprechenden Pd/ PR_3 -Katalysator-Komplexes erreicht. Bei den beiden gemischt substituierten Phosphinen ist dagegen nur eine geringe Differenz festzustellen.

Eine vergleichende Betrachtung der Reaktivitäten aller Phosphine im Pd-Katalysatorkomplex (**Abbildung 51**) bestätigt, dass das *Vorhandensein zumindest eines tertiären Restes im Phosphin zu einer erhöhten Aktivität führt.*

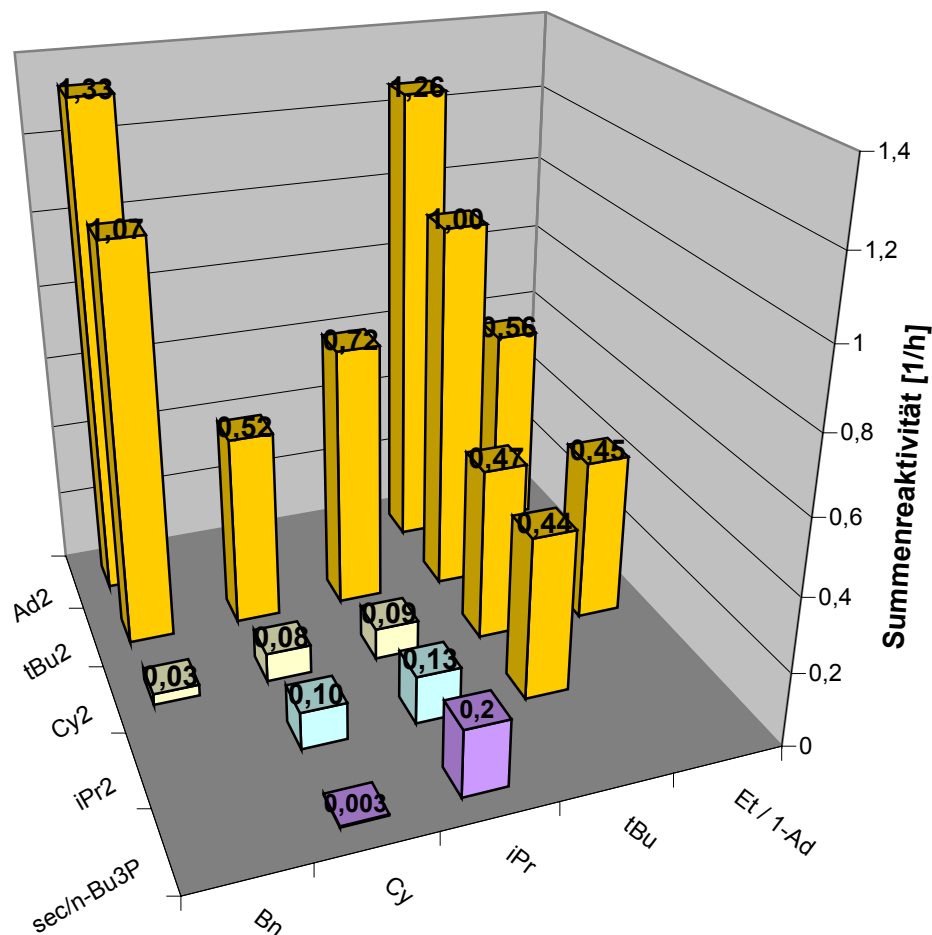
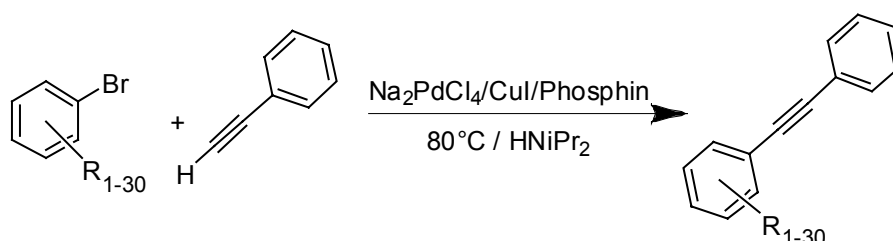


Abbildung 51: Vergleich der Summenreaktivität nach Substitution der Phosphine. Tragen diese mindestens einen tertiären Rest, sind sie gelb markiert.

Es wurden jedoch fast ausschließlich Phosphine eingesetzt, die sekundäre und tertiäre Alkylsubstituenten tragen. (1-Ad)₂PET **P 16** und *n*Bu₃P **P 30** sind die einzigen Phosphine mit primären Alkylsubstituenten, die im Screen aufgenommen wurden. Zwar besitzen auch sie vergleichbare Reaktivitäten, doch müssten weiterführende Betrachtungen mit Phosphinen der Art $R_{tert}P(R_{prim.})_2$ durchgeführt werden, um diese Erkenntnis als allgemeingültige Regel zu bestätigen.

4.7.1.2 Reaktivitätsvergleich der Pd-Komplexe mit Pd/Cu/PR₃ im Verhältnis 4:3:8

Da der Reaktivitätsvergleich von Katalysatorkomplexen mit unterschiedlichen PR₃/Pd-Verhältnissen schwierig ist, wurde eine weitere Reihe von Experimenten mit einem Pd/Cu/PR₃-Verhältnis von 4:3:8 durchgeführt. Nur so ist es möglich, die phosphinabhängige Reaktivität mit allen folgenden Experimenten zu vergleichen, bei der unter Standardbedingungen *t*Bu₃P **P 18** mit einem Pd/Cu/PR₃-Verhältnis von 4:3:8 eingesetzt wurde (**Kapitel 4.8 ff.**).



Um die Reaktivität der unterschiedlichen Pd-Komplexe mit dem Katalysator-komponentenverhältnis Pd/Cu/PR₃ von 4:3:8 zu vergleichen, wurden die Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktionen als einfaches Array mit 30 *ortho*-/*meta*-/*para*-substituierten Bromaromaten und Phenylacetylen als Kupplungspartner angelegt.

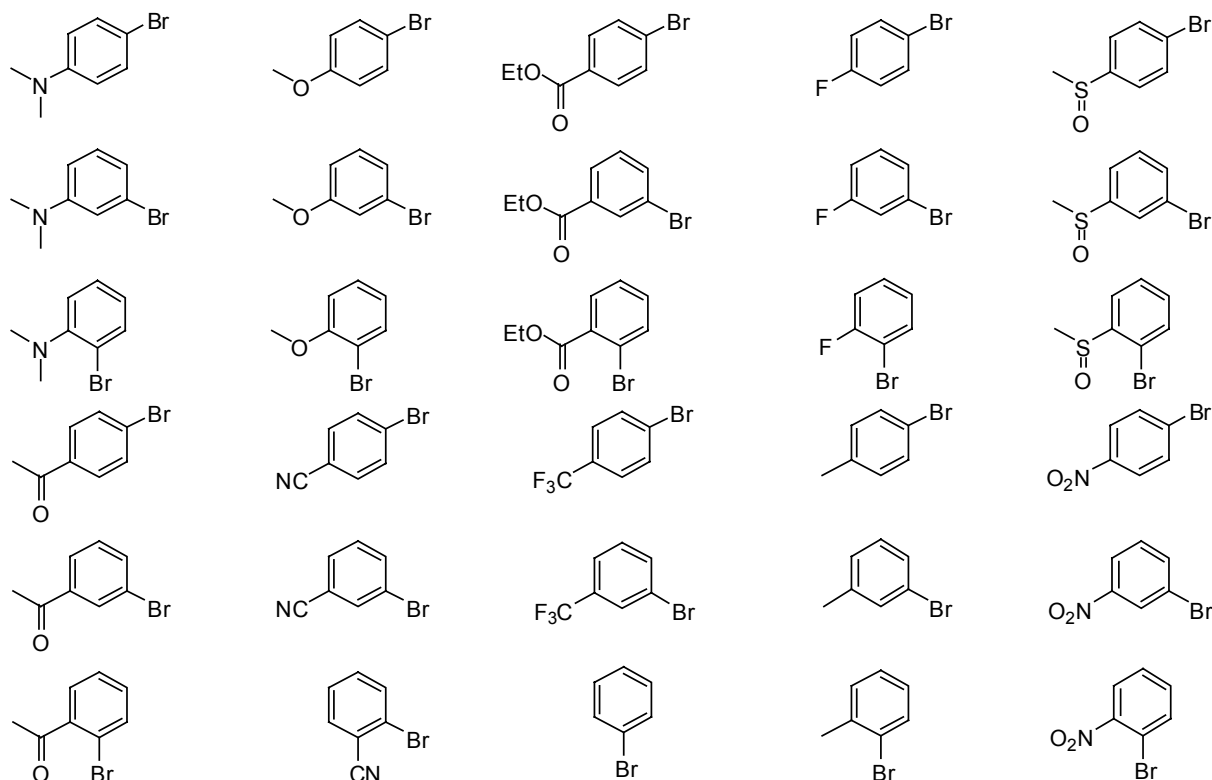
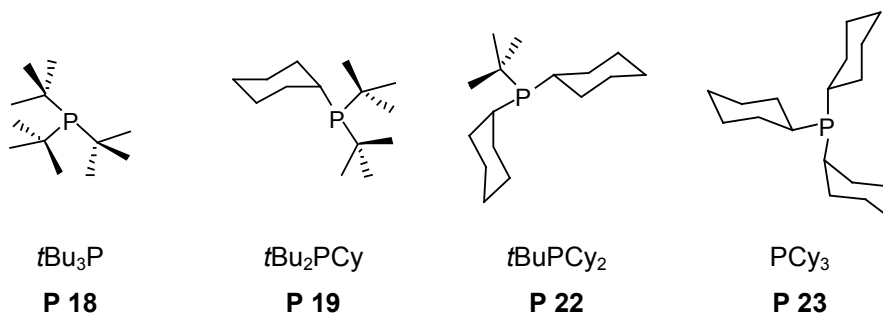


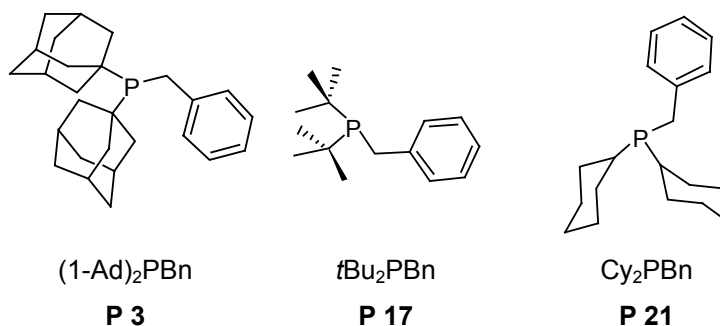
Abbildung 52: Die 30 eingesetzten *ortho*-/*meta*-/*para*-Bromaromaten für den MS-30x1-Screen.

In diesem Screen wurde eine Reihe von zehn Phosphinen verglichen, die drei Eigenschaftsreihen besitzen:

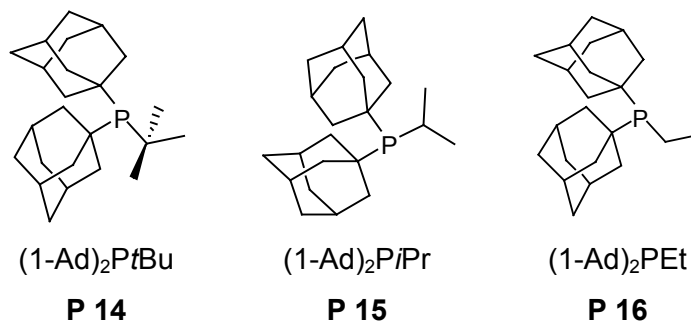
1. Die Reihe der Sterik



2. Die Reihe der Benzyl-substituierten Phosphine



3. Die Reihe der Di-1-Adamantyl-substituierten Phosphine



Die Reaktivitäten wurden – wie in **Kapitel 4.4** beschrieben – auf Grundlage der Umsatz-Zeit-Diagramme bestimmt. Die ermittelten Produktbildungsgeschwindigkeiten $r_{R\text{-Ar-Br}}$ sind **Tabelle 19** zu entnehmen und in **Abbildung 45** dargestellt. Die daraus resultierenden relativen Geschwindigkeiten $r_{i,R\text{-Ar-Br}}$ sind in **Tabelle 20** und **Abbildung 46** aufgeführt.

	tBu₂PCy	tBu₃P	(1-Ad)₂PBn	tBu₂PBn	(1-Ad)₂PtBu	(1-Ad)₂PEt	(1-Ad)₂PPr	tBuPCy₂	Cy₂PBn	PCy₃
o-NO₂	27,1	21,3	24,8	20,4	16,4	15,3	10,1	10,2	1,98	1,70
p-NO₂	25,6	20,1	24,8	20,8	17,6	14,2	9,39	8,675	1,925	1,76
o-CN	24,1	19,5	14,8	20,0	15,8	12,6	9,24	8,225	1,38	1,45
m-NO₂	22,6	20,2	16,7	18,9	16,0	9,975	7,94	7,31	1,10	1,16
p-CN	19,2	17,2	12,7	17,4	14,5	9,865	6,17	6,88	1,21	1,26
m-CN	19,0	16,6	12,9	17,1	13,3	8,125	6,31	6,06	0,88	0,895
o-CO₂Et	14,8	9,8	10,4	9,06	7,83	4,68	3,85	4,41	1,12	0,735
o-COMe	11,6	9,5	10,4	9,64	7,22	5,08	3,34	5,32	0,98	0,905
p-COMe	15,1	8,9	10,2	8,57	8,55	4,82	4,56	4,76	0,92	0,82
o-SOMe	13,2	9,6	9,5	8,26	8,76	5,04	3,45	5,06	0,97	0,515
m-SOMe	12,5	10,8	11,3	8,58	8,95	4,37	4,17	3,98	0,435	0,414
p-CO₂Et	12,0	7,94	10,4	8,22	7,41	4,48	2,62	4,12	0,395	0,59
p-SOMe	12,1	8,78	9,3	7,09	7,86	4,99	3,12	4,00	0,59	0,39
m-COMe	11,9	8,02	10,9	8,61	9,08	2,95	3,62	3,39	0,54	0,41
m-CF₃	12,5	7,26	6,18	5,89	6,35	3,79	2,35	3,75	0,43	0,495
m-CO₂Et	10,6	6,67	7,34	5,71	7,48	3,36	2,12	3,04	0,245	0,35
p-CF₃	8,10	5,62	4,80	4,72	5,63	3,66	2,08	3,72	0,435	0,305
m-F	5,49	3,79	3,07	2,89	3,31	1,73	0,88	1,72	0,225	0,21
H	5,01	3,28	2,79	2,59	3,48	1,18	0,74	1,22	0,11	0,11
p-F	4,25	2,91	2,35	2,22	2,98	1,19	0,705	1,14	0,13	0,125
m-OMe	3,75	2,90	2,36	2,21	2,65	1,04	0,55	1,08	0,12	0,115
m-Me	3,80	2,49	2,04	1,95	2,26	0,93	0,47	0,935	0,085	0,06
m-NMe₂	3,88	2,44	2,24	2,10	2,59	0,89	0,495	0,895	0,095	0,075
o-NMe₂	2,21	1,49	1,93	1,91	2,25	0,705	0,48	0,945	0,09	0,105
o-OMe	2,00	1,14	1,10	0,67	2,10	0,915	0,62	0,66	0,07	0,075
p-NMe₂	2,44	2,19	1,09	1,73	1,48	0,27	0,335	0,47	0,048	0,04
p-Me	3,04	2,07	1,71	1,68	2,01	0,725	0,415	0,77	0,075	0,09
o-Me	2,95	2,04	1,73	1,62	2,27	0,71	0,4	0,735	0,06	0,065
p-OMe	3,93	2,05	1,73	1,52	2,34	0,655	0,37	0,655	0,055	0,065
o-F	2,97	1,65	1,66	1,36	2,60	0,585	0,52	0,685	0,04	0,065

Tabelle 19: Produktbildungsgeschwindigkeiten aus den 30x1-Screens mit zehn Phosphinen. Das PR₃/Pd-Verhältnis beträgt 2:1 [h⁻¹].

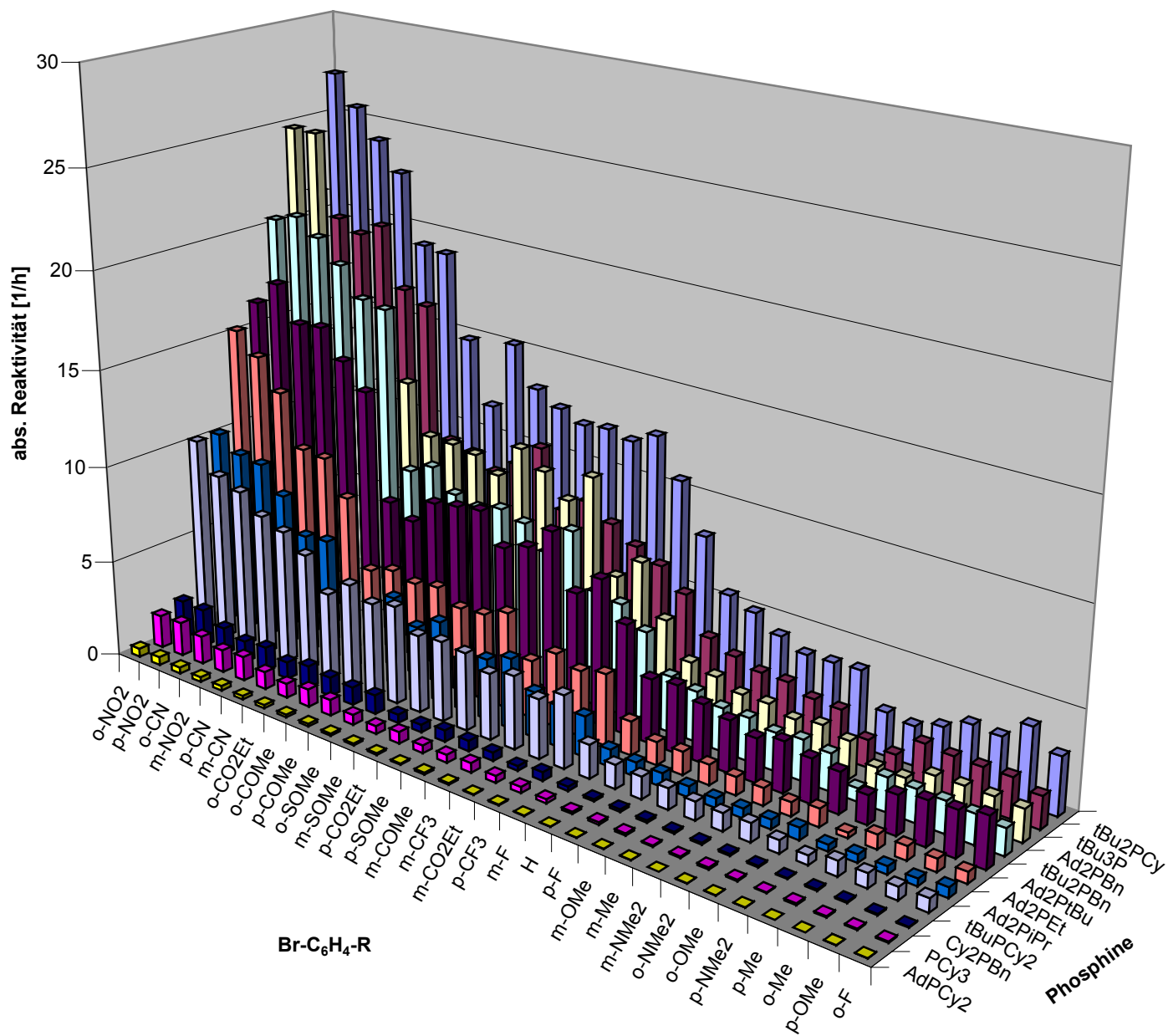


Abbildung 53: Absolutgeschwindigkeiten aus den 30x1-Screens mit zehn Phosphinen [h⁻¹].

	tBu₂PCy	tBu₃P	(1-Ad)₂PBn	tBu₂PBn	(1-Ad)₂PtBu	(1-Ad)₂PEt	(1-Ad)₂PPr	tBuPCy₂	Cy₂PBn	PCy₃
o-NO₂	5,41	6,49	8,89	7,89	4,71	13,0	13,7	8,35	18,0	15,5
p-NO₂	5,1	6,13	8,88	8,05	5,07	12,1	12,7	7,11	17,5	16,0
o-CN	4,81	5,95	5,31	7,73	4,55	10,7	12,5	6,74	12,6	13,2
m-NO₂	4,52	6,16	5,99	7,29	4,6	8,49	10,7	5,99	10,0	10,6
p-CN	3,82	5,23	4,56	6,72	4,18	8,4	8,34	5,64	11,0	11,4
m-CN	3,79	5,06	4,64	6,63	3,82	6,91	8,53	4,96	7,95	8,14
o-CO₂Et	2,95	2,99	3,74	3,5	2,25	3,98	5,2	3,61	10,18	6,68
o-COMe	2,31	2,9	3,73	3,73	2,08	4,32	4,51	4,36	8,91	8,23
p-COMe	3,02	2,7	3,66	3,31	2,46	4,1	6,16	3,9	8,36	7,45
o-SOMe	2,63	2,94	3,41	3,19	2,52	4,29	4,66	4,14	8,82	4,68
m-SOMe	2,49	3,3	4,03	3,32	2,58	3,72	5,63	3,26	3,95	3,76
p-CO₂Et	2,39	2,42	3,74	3,18	2,13	3,81	3,54	3,37	3,59	5,36
p-SOMe	2,42	2,68	3,34	2,74	2,26	4,25	4,22	3,27	5,36	3,55
m-COMe	2,37	2,45	3,9	3,33	2,61	2,51	4,89	2,78	4,91	3,73
m-CF₃	2,49	2,21	2,22	2,28	1,83	3,22	3,18	3,07	3,91	4,5
m-CO₂Et	2,11	2,03	2,63	2,21	2,15	2,86	2,86	2,49	2,23	3,18
p-CF₃	1,62	1,71	1,72	1,82	1,62	3,11	2,81	3,05	3,95	2,77
m-F	1,09	1,15	1,1	1,12	0,95	1,47	1,19	1,41	2,05	1,91
H	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
p-F	0,85	0,89	0,84	0,86	0,86	1,01	0,95	0,93	1,18	1,14
m-OMe	0,75	0,88	0,85	0,85	0,76	0,89	0,74	0,88	1,09	1,05
m-Me	0,76	0,76	0,73	0,75	0,65	0,79	0,64	0,77	0,77	0,55
m-NMe₂	0,77	0,74	0,8	0,81	0,75	0,76	0,67	0,73	0,86	0,68
o-NMe₂	0,44	0,42	0,69	0,74	0,65	0,6	0,65	0,77	0,82	0,95
o-OMe	0,4	0,35	0,39	0,26	0,6	0,78	0,84	0,54	0,64	0,68
p-NMe₂	0,49	0,67	0,39	0,67	0,42	0,23	0,45	0,39	0,44	0,36
p-Me	0,61	0,63	0,61	0,65	0,58	0,62	0,56	0,63	0,68	0,82
o-Me	0,59	0,62	0,62	0,63	0,65	0,6	0,54	0,6	0,55	0,59
p-OMe	0,78	0,63	0,62	0,59	0,67	0,56	0,5	0,54	0,5	0,59
o-F	0,59	0,5	0,59	0,53	0,75	0,5	0,7	0,56	0,36	0,59

Tabelle 20: Relative Reaktivitäten aus den 30x1-Screens mit zehn Phosphinen. Das PR₃/Pd-Verhältnis beträgt 2:1.

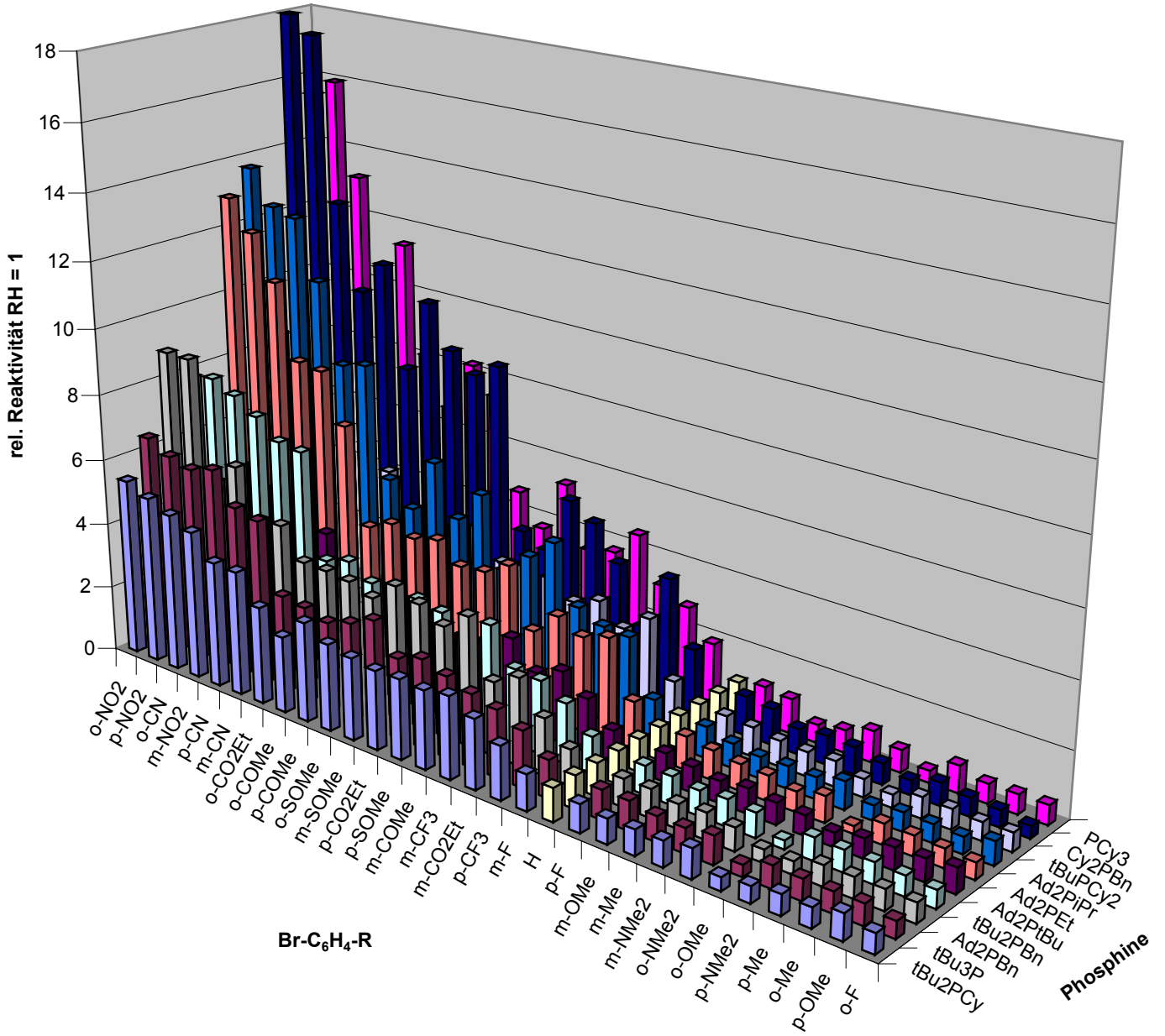


Abbildung 54: Relativgeschwindigkeiten aus den 30x1-Screens mit zehn Phosphinen.

Werden die Reaktivitätsabstufungen der Produktbildungsgeschwindigkeiten aus den beiden Abbildungen mit jenen aus dem vorangegangenen Kapitel verglichen, zeigt sich ein ähnliches Bild. Ein Vergleich der Summenreaktivitäten SR_i der Katalysatorkomplexe mit dem PR_3/Pd -Verhältnis 2:1 mit den Reaktivitäten des 1:1-Verhältnisses, (**Kapitel 4.7.1.1**) zeigt jedoch deutliche Unterschiede. In **Tabelle 21** und **Abbildung 55** sind die Reaktivitäten dargestellt.

	tBu_3P	tBu_2PCy	$tBuPCy_2$	PCy_3	$(1-Ad)_2P^tBu$	$(1-Ad)_2P^iPr$	$(1-Ad)_2P^iEt$	$(1-Ad)_2P^iBn$	tBu_2PBn	Cy_2PBn
$SR_i [h^{-1}]$	1,00	1,44	0,43	0,057	0,97	0,33	0,47	0,86	0,94	0,06
Fehler	0,14	0,20	0,06	0,008	0,14	0,05	0,07	0,12	0,13	0,008
$\theta [^\circ]$	182	178	174	170	190	183	173	175	167	159
$\nu_{CO} [cm^{-1}]$	2056,1	2056,2	2056,3	2056,4	2054,3	2055,3	2056,1	2057,8	2059,7	2059,8

Tabelle 21: Errechnete Summenreaktivitäten [h^{-1}] der einzelnen Phosphine im Vergleich mit dem Tolman-Winkel θ und der Donorfähigkeit ν_{CO} .

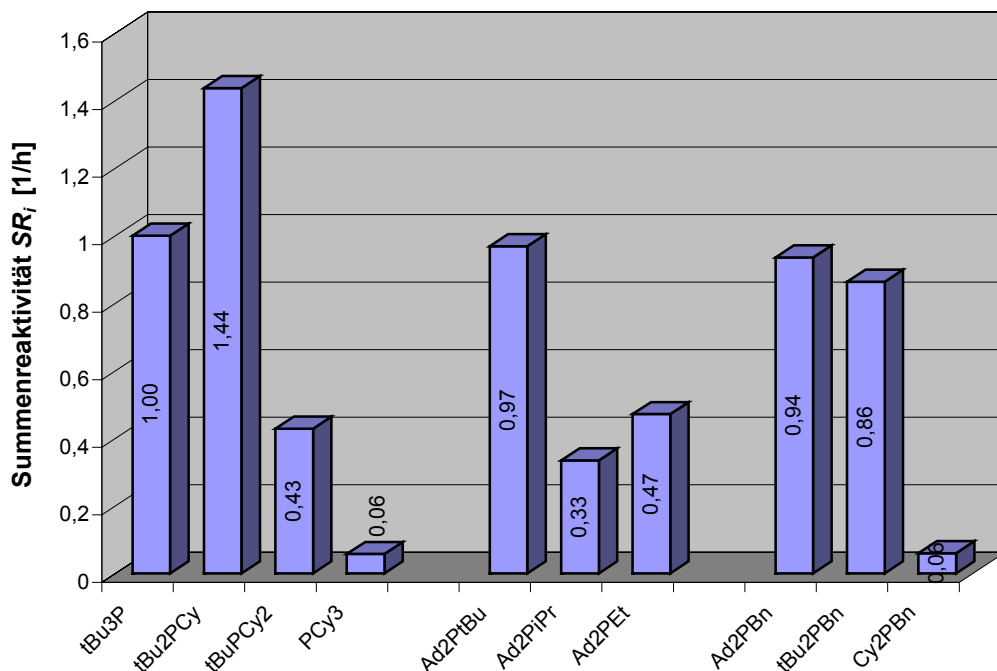


Abbildung 55: Vergleich der Summenreaktivität der im MS-30x1-Screen eingesetzten Phosphine [h^{-1}].

Wiederum zeigt sich, dass sterisch anspruchsvolle Phosphine reaktiver sind als sterisch weniger anspruchsvolle. Jedoch ist der Trend, dass mit der Größe des Phosphins auch die Reaktivität zunimmt, für die Katalysatorkomplexe mit dem PR_3/Pd -Verhältnis von 2:1 nicht mehr vollständig gegeben.

Werden die Reaktivitäten der Phosphine $(1\text{-Ad})_2\text{P}t\text{Bu}$ **P 14**, $(1\text{-Ad})_2\text{P}i\text{Pr}$ **P 15** und $(1\text{-Ad})_2\text{PEt}$ **P 16** miteinander verglichen, zeigt sich nicht der erwartete Trend, dass die Reaktivität in der Reihenfolge

primär < sekundär < tertiär

zunimmt. Stattdessen besitzt $(1\text{-Ad})_2\text{P}i\text{Pr}$ **P 14** eine deutlich geringere Reaktivität als nach dieser einfachen Regel vorhergesagt.

Auch bei der Betrachtung der Sequenz der vier Phosphine, die repräsentativ für den sterischen Einfluss des Phosphins innerhalb der Struktur-Reaktivitäts-Beziehung stehen ($t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18**, $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19**, $t\text{BuPCy}_2$ **P 22** und PCy_3 **P 23**), wird klar, dass die Reihenfolge nicht vollständig eingehalten ist. Das Phosphin $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19** besitzt eine – unerwartet – hohe Reaktivität (**Abbildung 56**).

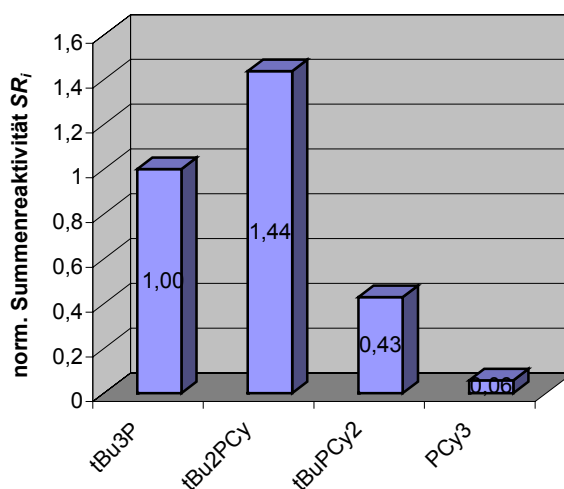


Abbildung 56: Vergleich der Summenreaktivität nach der Substitution der Phosphine [h^{-1}].

Diese Ergebnisse können auch mit den elektronischen Eigenschaften der Phosphine nicht erklärt werden.

Einzig bei der Reihe der Dialkylbenzylphosphine $(1\text{-Ad})_2\text{PBn}$ **P 3**, $t\text{Bu}_2\text{PBn}$ **P 17** und Cy_2PBn **P 21** ist die erwartete Reaktivitätsabstufung zu beobachten. Das folgende Kapitel beschäftigt sich eingehender mit den Einflüssen des PR_3/Pd -Verhältnisses.

4.7.2 Einfluss des Pd/Cu/PR₃-Verhältnisses auf die Sonogashira-Reaktion

Die beiden vorangegangenen **Kapitel 4.7.1.1** und **4.7.1.2** zeigen, dass bei der experimentellen Durchführung unterschiedlicher Sonogashira-Reaktionen das PR₃/Pd-Verhältnis eine große Rolle spielt. Die Reaktivitäten der Palladium-Phosphin-Komplexe mit unterschiedlichen PR₃/Pd-Verhältnissen unterscheiden sich zum Teil deutlich, je nachdem welches Phosphin verwendet wird.

Wie in **Kapitel 3.3.2** nachzulesen, liegt das optimale PR₃/Pd-Verhältnis für den aktivsten Katalysator der betrachteten Suzuki-Reaktionen bei einem PR₃/Pd-Verhältnis nahe 3,5:1. In der Literatur werden bei verwandten Suzuki-Katalysatoren meist PR₃/Pd-Verhältnisse im Bereich von 1:1 bis 2:1 angegeben^[7m,n], da angenommen wird, dass eine nieder koordinierte Palladium-Spezies, die katalytisch aktivste Zwischenstufe darstellt.^[18b]

Bedford et al. fanden bei ihrer Untersuchung von *ortho*-Metallierungskatalysatoren mit einem zusätzlichen Phosphin-Liganden heraus, dass die Aktivität des Pd-Katalysators für Suzuki-Kupplungen bei einem Verhältnis PR₃/Pd von 1:1 bis 2:1 für einige Phosphine (*t*Bu₃P **P 18**, PCy₃ **P 23**) maximal ist.

Werden andere Phosphine (Cy₂P(Biphen-2-yl) **P 8**) eingesetzt, lässt sich der aktivste Katalysator bei viel höheren PR₃/Pd-Verhältnissen von etwa 3:1 bis 4:1 feststellen.^[95] Dies deckt sich mit den Beobachtungen von *Beller et al.* bei Heck-Reaktionen.^[96]

Von A. Jutand et al. liegt eine sehr detaillierte Arbeit über die Geschwindigkeit der oxidativen Addition bei Halogenaromaten in Abhängigkeit vom PR₃/Pd-Verhältnis vor.^[22] Im Wesentlichen beschäftigen sich die Autoren mit den raumerfüllenden Eigenschaften der Phosphine, die den Pd-L_n-Komplex derart beeinflussen, dass die oxidative Addition auf zwei Wegen erfolgt:

1. als assoziativer Mechanismus bei Phosphinen mit geringem sterischen Anspruch und
2. als dissoziativer Mechanismus bei Phosphinen mit hohem sterischen Anspruch.

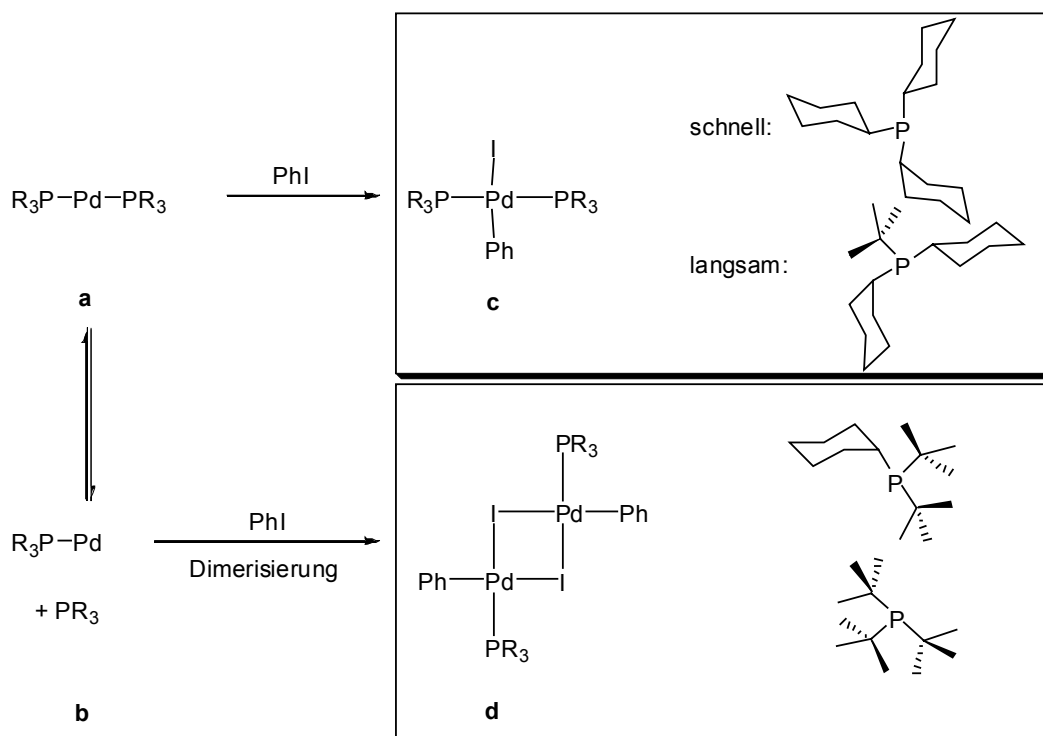
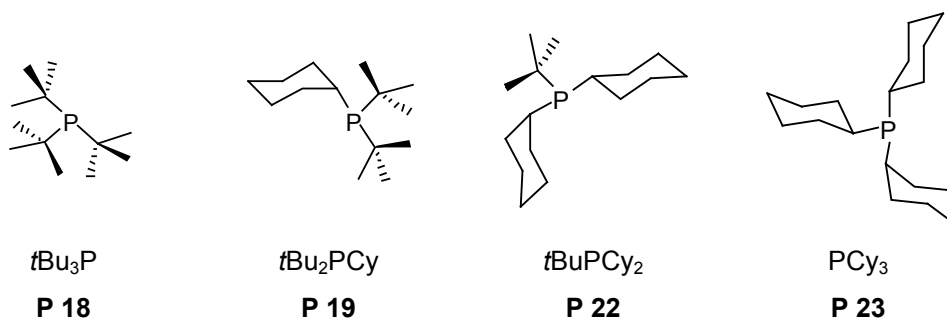


Abbildung 57: Die von A. Jutand et al. beschriebenen Wege zur oxidativen Addition von $Pd(0)L_2$ -Komplexen mit L als Beispiele unterschiedlich sterisch belasteter Phosphine (*t*Bu₃P **P 18**, *t*Bu₂PCy **P 19**, *t*BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23**).

Jutand zeigt diesen Zusammenhang anhand eines Beispiels von vier ausgesuchten Phosphinen, die den unterschiedlichen Grad des sterischen Anspruchs widerspiegeln:



Die jeweiligen Palladium(0)-Phosphin-Komplexe der Stöchiometrie PdL_2 sollten mit Iodbenzol oxidativ addieren, während die Geschwindigkeiten gemessen wurden. Es zeigte sich, dass die Geschwindigkeit der oxidativen Addition der Palladium-Phosphin-Komplexe von *t*Bu₃P bis PCy₃ *zunahm*. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Insertionsgeschwindigkeiten durch einen Überschuss an Phosphin bei zwei Vertretern stark abnahmen (*t*Bu₃P **P 18** und *t*Bu₂PCy **P 19**), während sich bei den beiden anderen (*t*BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23**) die Geschwindigkeiten nicht

signifikant änderten. Diese Beobachtungen bezogen die Autoren auf die bereits angesprochenen assoziativen bzw. dissoziativen Mechanismen. **Abbildung 57** zeigt diese Zusammenhänge.

Bei den beiden Phosphinen mit geringem sterischen Anspruch kommt es zu einer *assoziativen* oxidativen Addition, das heißt der PdL_2 -Komplex inseriert in die Ar-X-Bindung ohne vorher ein Phosphin zu verlieren. Im Gegensatz dazu kommt es bei den Phosphinen mit größerem sterischen Anspruch zu einer *dissoziativen* oxidativen Addition. Erst durch den Verlust (Dissoziation) eines Phosphin-Liganden wird am Palladium(0) eine freie Koordinationsstelle für den Halogenaromaten geschaffen. Nach oxidativer Addition entsteht ein Dimer, welcher nachgewiesen werden konnte.^[22] Der Einfluss der Phosphinkonzentration auf die Geschwindigkeit der oxidativen Addition ist anhand dieses Modells sehr einfach zu erklären. Im Fall des dissoziativen Mechanismus wird zunächst ein Phosphin aus dem Komplex freigesetzt. Dieses Gleichgewicht kann natürlich durch die Zugabe von freiem Phosphin verschoben und somit die Konzentration an PdL_1 deutlich herabgesetzt werden. Im Gegensatz dazu besteht beim assoziativen Mechanismus keine Konzentrationsabhängigkeit zum freien Phosphin. Daher wird die Geschwindigkeit der oxidativen Addition nicht durch das PR_3/Pd -Verhältnis beeinflusst.

Aufgrund dieser von Jutand nachgewiesenen Zusammenhänge sowie eigenen Ergebnissen aus Vorversuchen mussten beide Reaktionssequenzen (MS-25x1 und MS-30x1) hinreichend und vollständig durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass bei Reaktionen, bei denen die Versuchsparameter über einen großen Bereich variiert werden mussten (beispielsweise die Temperatur bei Chlor-, Brom- und Iodaromaten), nur stabile Reaktionen mit reproduzierbaren Ergebnissen erzielt wurden, wenn die PR_3/Pd -Verhältnisse 2:1 betragen.

Bei Reaktionen zur Betrachtung des Phosphineinflusses auf die katalytische Aktivität des PR_3/Pd -Komplexes ist ein Verhältnis von 1:1 zu wählen, um etwaige Sättigungsphänomene des Palladiums gegenüber dem Phosphin zu vermeiden.

Da Jutand et al. nur den Einfluss des PR_3/Pd -Verhältnisses auf die oxidative Addition betrachteten, stellt sich für die vorliegende Arbeit die Frage, wie sich das Verhältnis auf die gesamte Katalyse auswirkt. Um die Auswirkung des PR_3/Pd -Verhältnisses auf die Gesamtreaktion aufzuklären, wurden Kupplungsreaktionen mit neun *para*-substituierten Bromaromaten und Phenylacetylen unter Standardbedingungen durchgeführt.

In **Abbildung 58** sind die ermittelten normierten Summenreaktivitäten mit dem jeweiligen PR_3/Pd -Verhältnis dargestellt.

Der Einfluss des PR_3/Pd -Verhältnisses auf die Reaktivitäten der Phosphine kann nicht so einfach bestimmt werden, wie es bei Jutand der Fall ist. Da in dieser Arbeit nicht nur ein Einzelschritt, sondern die Gesamtreaktion betrachtet wird, ist anzunehmen, dass auch phosphinabhängige Folgeschritte existieren. Für die oxidative Addition sollte sich der niederkoordinierte Komplex Pd-PR_3 am besten eignen. Dagegen wirkt sich dieses 1:1-Komponentenverhältnis beispielsweise negativ auf die reduktive Eliminierung aus. Hier erweisen sich höhere PR_3/Pd -Verhältnisse als vorteilhafter. Beim Vergleich der jeweiligen Verhältnisse zeigt sich wiederum, dass mit einer wachsenden sterischen Belastung auch die Reaktivität steigt. Nur das Phosphin $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19** bildet bei PR_3/Pd -Verhältnissen über 1:1 die Ausnahme. Es zeigt unter diesen Bedingungen die höchste Reaktivität.

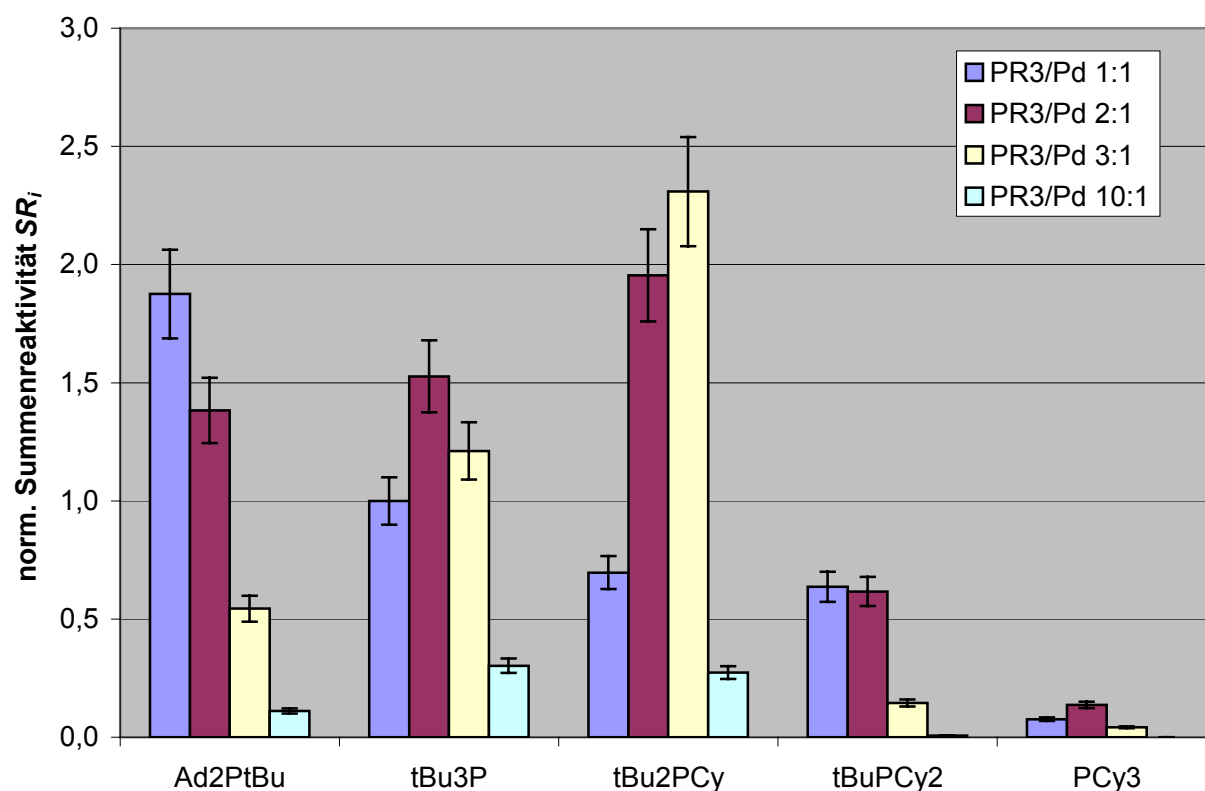


Abbildung 58: Darstellung der normierten Summenreaktivität SR_i für verschiedene PR_3/Pd -Verhältnisse der Phosphine (1-Ad)₂PtBu **P 3**, tBu₃P **P 18**, tBu₂PCy **P 19**, tBuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23**.

Die Variation der PR_3/Pd -Verhältnisse der einzelnen Katalysatoren deckt zwei gegenläufige Trends auf: die Reaktivitätsabnahme bei wachsendem PR_3/Pd -Verhältnis, die bei $(1\text{-Ad})_2\text{PtBu}$ **P 3** sehr gut ausgeprägt ist, sowie ein gegenteiliger Effekt, der bei Phosphin $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19** sehr deutlich wird. Wächst das PR_3/Pd -Verhältnis, steigt auch die Reaktivität. Diese beiden Trends überlagern sich bei dem Katalysatorkomplex des Phosphins $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18**. Die maximale Aktivität wird bei einem PR_3/Pd -Verhältnis von 2:1 erreicht, während sich die beiden PR_3/Pd -Verhältnisse 1:1 und 3:1 fast gleich auswirken.

Im Gegensatz dazu zeigen die beiden sterisch weniger belasteten Phosphine $t\text{BuPCy}_2$ **P 22** und PCy_3 **P 23** keine signifikante Änderung der Geschwindigkeiten bei PR_3/Pd -Verhältnissen von 1:1 und 2:1.

Alle Katalysatorkomplexe weisen jedoch eine starke negative Abhängigkeit von der Phosphinkonzentration bei hohen PR_3/Pd -Verhältnissen auf. Dies kann mit Beobachtungen von Stille, Moravskiy und Loare erklärt werden: Sie legten durch kinetische Untersuchungen nahe, dass bei $\text{L}_2\text{Pd(II)RR}'$ -Komplexen vor der reduktiven Eliminierung die Dissoziation eines Phosphin-Liganden erforderlich ist.^[29]

Dieses Gleichgewicht wird durch einen Phosphinüberschuss auf ungünstige Weise verschoben und könnte zu der niedrigen Reaktivität führen.

Auf Grund dieser Ergebnisse verwundert es nicht, dass in der Literatur oftmals widersprüchliche Meinungen über die Verwendung unterschiedlicher PR_3/Pd -Verhältnisse kursieren.

Die Frage, ob mit der Variation des Katalysator-Komponentenverhältnisses auch eine Veränderung des Mechanismus einhergeht, lässt sich durch die Betrachtung der jeweiligen Reaktionskonstanten ρ (vgl. **Kapitel 4.14** Die Hammett-Auftragung) abschätzen. Sollte sich ρ deutlich verändern, würde dies auf eine Mechanismusänderung hindeuten. In **Tabelle 22** sind die aus den Reaktionen der unterschiedlichen PR_3/Pd -Verhältnisse ermittelten Reaktionskonstanten mit Regressionskoeffizienten dargestellt.

	PR ₃ /Pd-Verhältnis	$\rho(\sigma^-)$	R^2	SR_i
(1-Ad) ₂ PfBu	1:1	0,408	0,92	1,88
	2:1	0,532	0,925	1,38
	3:1	0,535	0,948	0,54
	10:1	0,755	0,908	0,11
tBu ₃ P	1:1	0,72	0,915	1,00
	2:1	0,573	0,929	1,53
	3:1	0,488	0,91	1,21
	10:1	0,686	0,924	0,30
tBu ₂ PCy	1:1	0,667	0,858	0,70
	2:1	0,669	0,852	1,95
	3:1	0,595	0,843	2,31
	10:1	0,769	0,802	0,27
tBuPCy ₂	1:1	0,741	0,947	0,64
	2:1	0,652	0,95	0,62
	3:1	0,872	0,94	0,15
	10:1	1,062	0,872	0,01
PCy ₃	1:1	0,934	0,894	0,08
	2:1	0,982	0,912	0,14
	3:1	1,026	0,945	0,04
	10:1	-:-	-:-	<0,01

Tabelle 23: Die aus Hammett-Auftragungen zu den jeweiligen PR₃/Pd-Verhältnissen ermittelte Reaktionskonstante $\rho(\sigma^-)$ und die normierte Summenreaktivität SR_i für die Umsetzung der Bromaromaten mit Phenylacetylen bei Verwendung verschiedener Phosphine und PR₃/Pd-Verhältnissen von 1:1, 2:1, 3:1 und 10:1 [h⁻¹].

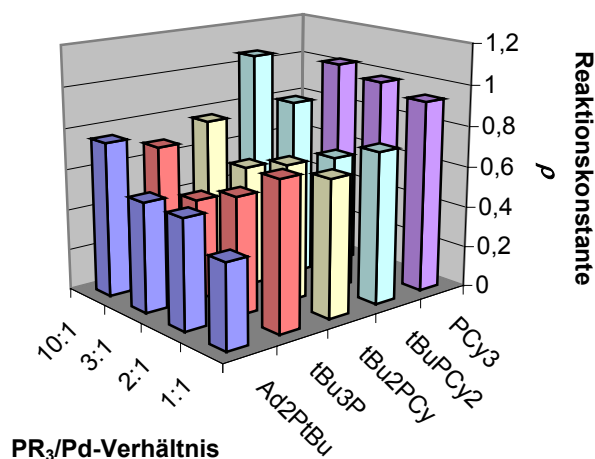


Abbildung 59: Die aus Hammett-Auftragungen zu den jeweiligen PR_3/Pd -Verhältnissen ermittelten Reaktionskonstanten ρ .

Bei den Beträgen von ρ lässt sich zunächst kein signifikanter Unterschied feststellen. Zwar ändert sich ρ beispielsweise bei $(1\text{-Ad})_2\text{PtBu}$ **P 3** um den Betrag von 0,35 und bei $t\text{BuPCy}_2$ **P 22** um 0,41, aber insgesamt liegen die Veränderungen der ρ -Werte bei allen Phosphinen im Bereich von 0,1 bis 0,2. Es lässt sich daher keine Änderung des Mechanismus postulieren. Dies bedeutet, dass sich voraussichtlich keine neuen Katalysatorspezies bilden, sondern sich nur im Zuge der Konzentrationsänderungen Gleichgewichte verschieben, was die Kinetiken der Produktbildungsverhältnisse beeinflusst.

Viele Arbeitsgruppen setzen höhere PR_3/Pd -Verhältnisse ein. Das hängt – wie bereits ausgeführt – damit zusammen, dass Katalysatorkomplexe mit einem höheren PR_3/Pd -Verhältnis als 1:1 stabiler sind und über weite Bereiche eine stabile Katalyserate zeigen. Im Gegensatz dazu arbeiten Arbeitsgruppen, die an der genauen Beobachtung der Geschwindigkeit interessiert sind, vorzugsweise mit Verhältnissen nahe 1:1.

Das liegt daran, dass in diesem Fall die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit von Bedeutung ist, die hier im Allgemeinen höher liegt. Zudem verlängert sich die Initiationsphase mit wachsendem PR_3/Pd -Verhältnis, was die Geschwindigkeitsbestimmung deutlich behindert. In **Abbildung 60** wird dieser Zusammenhang verdeutlicht.

Die Bestimmung der Initiationszeiten erfolgte aus den Umsatz-Zeit-Diagrammen. Bei allen Umsatz-Zeit-Funktionen wurde der lineare Bereich der Katalyse gegen die Abszisse extrapoliert, um die Zeit zu ermitteln, die das Katalysesystem benötigt, um aktiv zu werden.

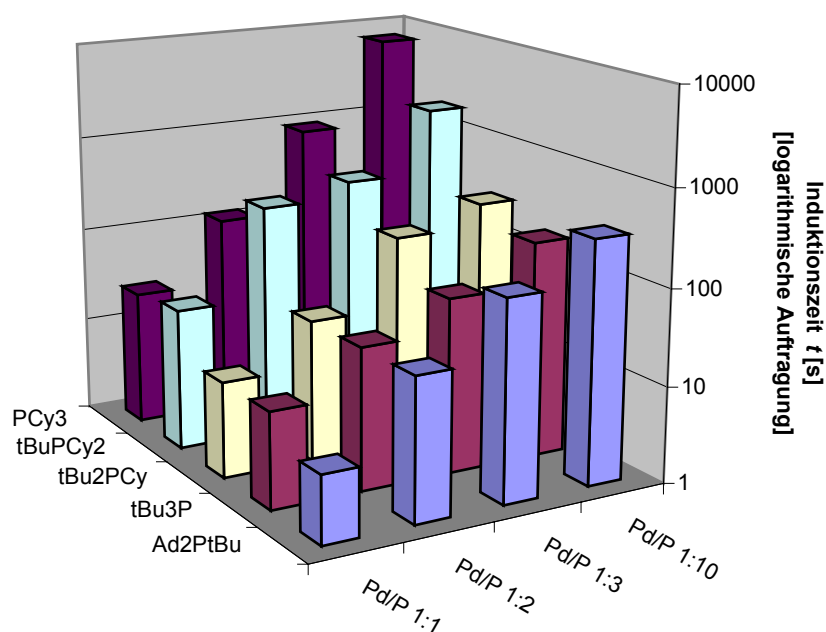


Abbildung 60: Darstellung der Initiationszeiten in Abhängigkeit vom PR_3/Pd -Verhältnis der Phosphine $(1\text{-Ad})_2\text{PtBu}$ **P 3**, $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18**, $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19**, $t\text{BuPCy}_2$ **P 22** und PCy_3 **P 23**. Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skalierung der Zeitachse gewählt.

Anhand der Abbildung ist zu sehen, dass es immer länger dauert, bis sich ein freier Katalysator bildet.. Dies führt im Extremfall – wie beim PCy_3 **P 23** als Katalysator und einem PR_3/Pd -Verhältnis von 10:1 – dazu, dass sich selbst nach 120 Minuten kaum Umsatz zeigt. Daher war dieser Datensatz nicht auswertbar.

Vermutlich gelten die von A. Jutand et al. vorgestellten Mechanismen für die oxidative Addition. Diese werden jedoch von Folgereaktionen derart überlagert, dass ein Reaktivitätsoptimum bei $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19** liegt. Des Weiteren können die Erkenntnisse von Stille, Moravskiy und Loare bestätigt werden, dass vor der reduktiven Eliminierung bei $\text{L}_2\text{Pd}(\text{II})\text{RR}'$ -Komplexen die Dissoziation eines Phosphin-Liganden erforderlich ist. Folglich ist auch dieser Schritt von der Phosphin-Konzentration abhängig.

Für genauere Aussagen reichen die durchgeführten Experimente jedoch nicht aus. Um weitere Informationen zu erhalten, müssten die Reaktionen zusätzlich bei unterschiedlichen Temperaturen sowie mit verschiedenen substituierten Phenylacetylenen durchgeführt werden. Diese Experimente könnten eventuell über

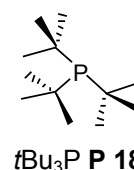
die Bestimmung der jeweiligen Aktivierungsentropien ΔS^\ddagger Erkenntnisse über die geschwindigkeitsbestimmenden Übergangszustände liefern.

Für die vorliegende Arbeit dienen diese Ergebnisse als zentrale Verknüpfung der Experimente des Phosphin-Reaktivitätsvergleichs (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:4, vgl. **Kapitel 4.7.1.1** und **4:3:8** sowie **Kapitel 4.7.1.2**) mit den restlichen Experimenten, in denen das Phosphin *t*Bu₃P **P 18** als Standardkatalysator im Verhältnis Pd/Cu/PR₃ von 4:3:8 eingesetzt wird.

4.7.3 Einflüsse der Substitution am Halogenaromaten *R-Ar-X*

Wie in **Kapitel 4.7.1** beschrieben, zeigt das Substitutionsmuster des Halogenaromaten in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen deutliche Auswirkungen auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Daher sollten bei Verwendung des Multisubstrat-Parallel-Screens substitutionsabhängige Reaktivitätsunterschiede deutlich zu separieren sein, was in **Abbildung 46** bei der Verwendung der verschiedenen Phosphine zu erkennen ist.

Daher werden die gemessenen Reaktivitäten mit dem Einfluss der Substituenten am Bromaromaten verglichen und diskutiert. Des Weiteren soll anhand eines Vergleichs der beiden Screens **MS-25x1** (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:4) und **MS-30x1** (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:8) ermittelt werden, wie stark der Einfluss des PR₃/Pd-Verhältnisses auf die Produktverteilung ist. Dazu wird das Phosphin *t*Bu₃P **P 18** betrachtet. Eine Übersicht der eingesetzten substituierten Bromaromaten, die mit Phenylacetylen als Kupplungspartner zur Reaktion gebracht wurden, ist **Tabelle 24** zu entnehmen.



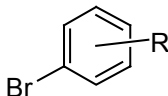
	NMe ₂	Me	OMe	H	SOMe	F	CF ₃	CO ₂ Et	COMe	CN	NO ₂
<i>para</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>meta</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)
<i>ortho</i>	(X)	X	X	X	(X)	(X)	(X) ^{bb}	X	X	X	(X)

Tabelle 24: Die in den Screens zur Untersuchung der Aromatensubstitution eingesetzten Bromaromaten. Die eingeklammerten Bromaromaten wurden zudem nur im Vollscreen **MS-30x1** eingesetzt. In den beiden anderen (**MS-25x1** und **Einzelregio**) kamen nur die mit X markierten zum Einsatz.^{bb}

Für *t*Bu₃P **P 18** mit einem Katalysator-Komponentenverhältnis Pd/Cu/PR₃ von 4:3:4 sind die ermittelten relativen Produktbildungsgeschwindigkeiten **Abbildung 61** zu entnehmen. Im Vergleich dazu sind die Ergebnisse mit einem Katalysator-Komponentenverhältnis Pd/Cu/PR₃ von 4:3:8 in **Abbildung 62** aufbereitet.

^{bb} Nur im separierten *ortho*-Screen vorhanden.

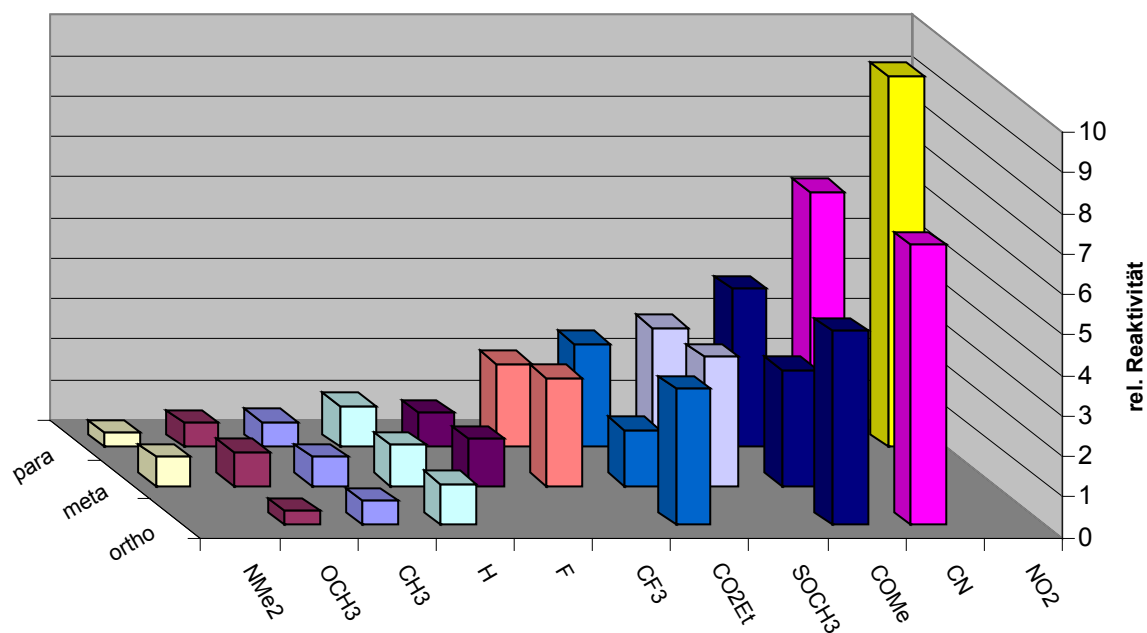


Abbildung 61: Relative Reaktivitäten ($R(H) = 1$) der Bromaromaten bei der Sonogashira-Reaktion $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** bei 80°C (**MS-25x1**, PR_3/Pd -Verhältnis: 1:1).

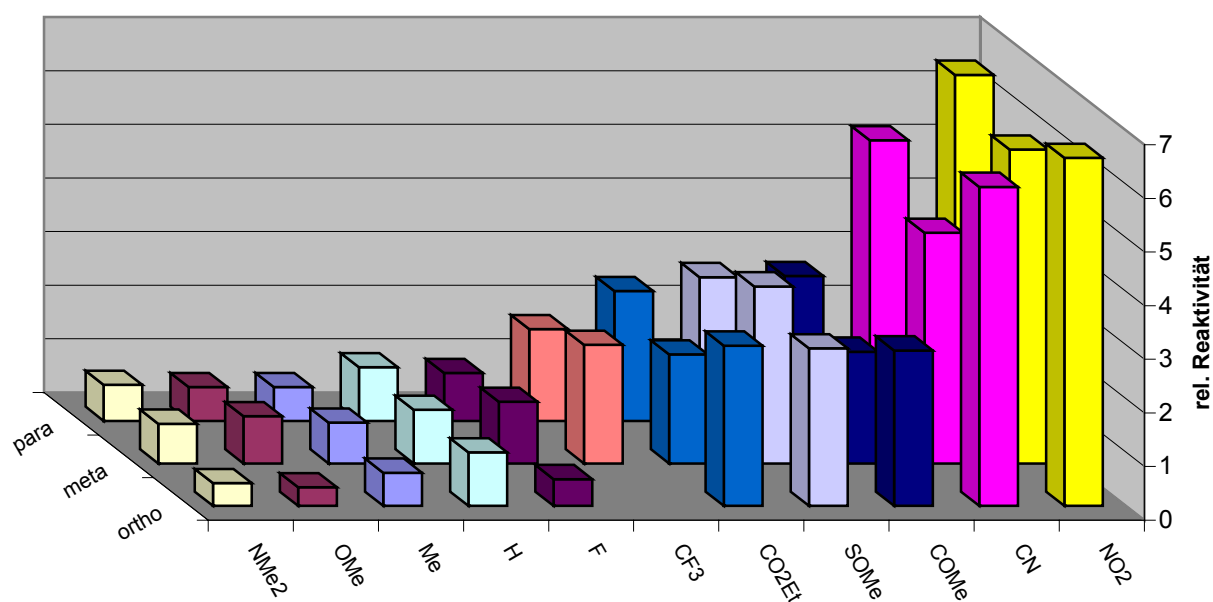


Abbildung 62: Relative Reaktivitäten ($R(H) = 1$) der Bromaromaten bei der Sonogashira-Reaktion $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** bei 80°C (**MS-30x1**, PR_3/Pd -Verhältnis: 2:1).

Die in **Abbildung 61** und **Abbildung 62** dargestellten Ergebnissen belegen, dass die relative Bildungsgeschwindigkeit der Produkte der substituierten Bromaromaten mit der Elektronenarmut am Reaktionszentrum steigt. Diese Zusammenhang deckt sich mit den Aussagen in der Literatur.

Des Weiteren ist festzustellen, dass die Abweichungen der Screenreihen **MS-25x1** und **MS-30x1**, bei denen die Sonogashira-Reaktion mit unterschiedlichen PR_3/Pd -

	$t\text{Bu}_3\text{P}$	
	MS-25	MS-30
p-NO₂	9,13	6,45
p-CN	6,29	5,23
o-CN	6,91	5,95
p-COMe	3,90	2,70
m-COMe	2,87	2,45
o-COMe	4,77	2,90
p-CO₂Et	2,54	2,42
m-CO₂Et	1,39	2,03
o-CO₂Et	3,35	2,99
p-SOMe	2,93	2,68
m-SOMe	3,16	3,30
p-CF₃	2,04	1,71
m-CF₃	2,66	2,21
p-F	0,83	0,89
m-F	1,15	1,15
p-Me	0,61	0,63
m-Me	0,71	0,76
o-Me	0,59	0,62
p-OMe	0,57	0,63
m-OMe	0,83	0,88
o-OMe	0,35	0,35
p-NMe₂	0,52	0,67
m-NMe₂	0,71	0,74

Tabelle 25: Vergleich der relativen Produktbildungsgeschwindigkeiten für das Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18**. Bei **MS-25x1** liegt das PR_3/Pd -Verhältnis bei 1:1, bei **MS-30x1** bei 2:1.

Verhältnissen angesetzt wurde, bei den meisten Werten gering ausfällt. Jedoch gibt es bei einigen signifikante Abweichungen (z.B. p-NO₂; p-CN).

Zum Vergleich der beiden Datensätze sind die Werte für das Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** in **Tabelle 25** angegeben.

Die durchschnittliche prozentuale Fehlerabweichung von der relativen Produktbildungsgeschwindigkeit liegt für das Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** bei zehn Prozent. Der Fehler für alle betrachteten Phosphine des **MS-30x1**-Screens liegt im Bereich von sechs bis zwölf Prozent. Dies bedeutet, dass das Katalysator-Komponentenverhältnis durchaus einen signifikanten Einfluss auf die Differenzierung besitzt.

Im Folgenden wird näher auf die jeweiligen Einflüsse der Substitution durch induktive und mesomere Effekte auf die Produktbildungsgeschwindigkeit eingegangen. Weiterführende Untersuchungen zum Substituenteneinfluss auf die Produktbildungsgeschwindigkeit über Hammett-Parameter werden in **Kapitel 4.14** beschrieben.

Eine Übersicht der induktiven und mesomeren Substituenteneffekte sind **Tabelle 26** zu entnehmen:

	NMe ₂	tBu	Me	OMe	H	SOMe	F	CF ₃	CO ₂ Et	COMe	CN	NO ₂
induktiv	-I	+I	+I	-I	-	-I	-I	-I	-I	-I	-I	-I
mesomer	+M	(+M)	-	+M	-	(-)	+M	-	-M	-M	-M	-M

Tabelle 26: Übersicht der Substituenteneffekte. Aufteilung in mesomere und induktive Effekte ohne Wertung der jeweiligen Stärke.

Werden die Substituenten im Einzelnen betrachtet, sind die Unterschiede der Produktbildungsgeschwindigkeit der drei *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierten Bromaromaten der Substituenten mit mesomeren Eigenschaften besonders interessant (+M: -NMe₂, -F und -OMe; -M: -COMe, -CO₂Et, -CN und -NO₂). In **Abbildung 63** wurden zur besseren Vergleichbarkeit die Reaktivitäten der drei Regioisomere auf die der *meta*-Position normiert ($r_{i,m-R-Ar-Br} \equiv 1$). Da in der *meta*-Position kaum die Möglichkeit besteht, durch mesomere Effekte auf das Reaktionszentrum einzuwirken, werden durch die Form der Auftragung die jeweiligen Einflüsse in *ortho*- und *para*-Position verdeutlicht.

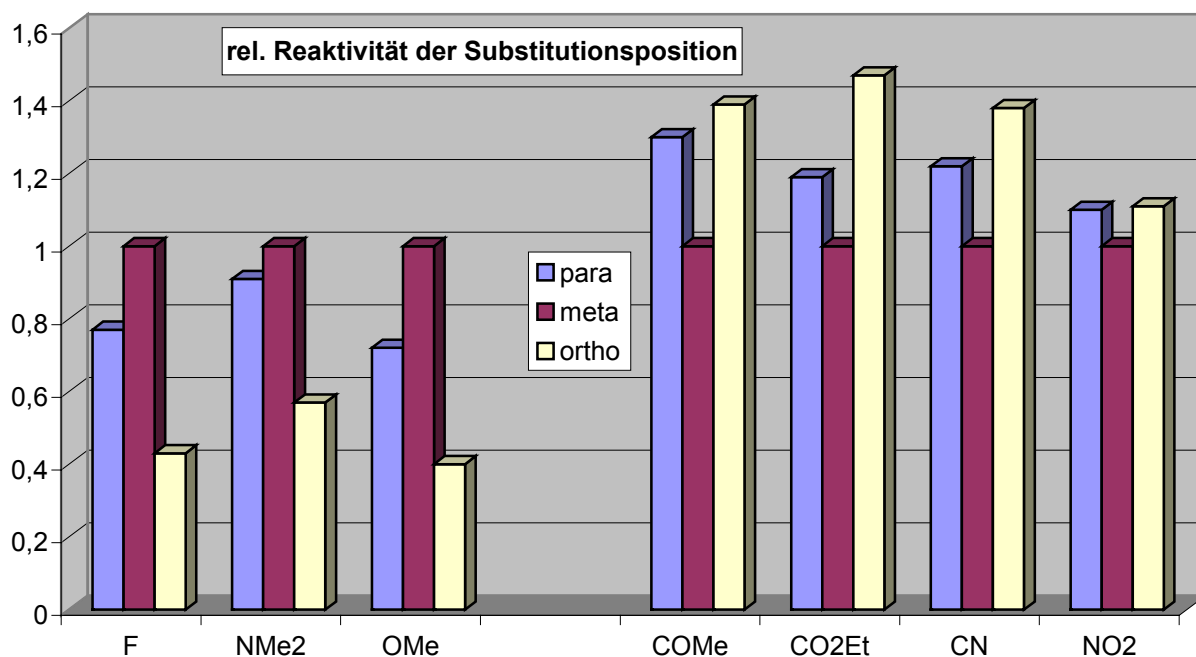


Abbildung 63: Relative Reaktivitäten der Substituenten mit mesomeren Effekt in Abhängigkeit von deren Position. Zur besseren Differenzierbarkeit sind alle Reaktivitäten gegen die der *meta*-Position normiert. Die Ergebnisse sind dem **MS-30x1**-Screen von tBu₃P **P 18** entnommen.

Besonders deutlich fallen die Reaktivitätsunterschiede bei Substituenten aus, die einen +M-Effekt besitzen. Sowohl in *para*- als auch in *ortho*-Position können die freien Elektronenpaare in Resonanz mit dem Reaktionszentrum treten und so dessen Elektronendichte erhöhen. Dies führt zu einem erschwerten nukleophilen Angriff des Palladium(0) und der Insertion in die C-X-Bindung des Halogenaromaten. In *meta*-Position existiert keine Möglichkeit, mit dem Reaktionszentrum in Resonanz zu treten. Zudem tragen diese Substituenten Heteroatome, die ihrerseits eine höhere Elektronegativität besitzen als Kohlenstoff. Durch ihren negativen induktiven Effekt wird das Reaktionszentrum positiviert. Dies erklärt die deutlich erhöhten Reaktivitäten in der *meta*-Position gegenüber der *para*- und *ortho*-Position.

Umgekehrt ist die Situation für jene Substituenten, die einen –M-Effekt besitzen. Da diese in *para*- und *ortho*-Position in Resonanz mit dem Reaktionszentrum treten können, wird dieses durch den verstärkten Elektronenzug positiviert. Zudem besitzen alle Substituenten mit einem –M-Effekt darüber hinaus noch einen –I-Effekt. Daher kann das Palladium(0) einfacher in die C-X-Bindung des Halogenaromaten insertieren und die Reaktion beschleunigen. Hier äußert sich der 'meta-Effekt' in einer Verringerung der Produktbildungsgeschwindigkeit. Nur der negative induktive Effekt trägt dazu bei, das Reaktionszentrum zu positivieren. Im Vergleich mit der *para*- und *ortho*-Position sind die Reaktivitäten jedoch geringer.

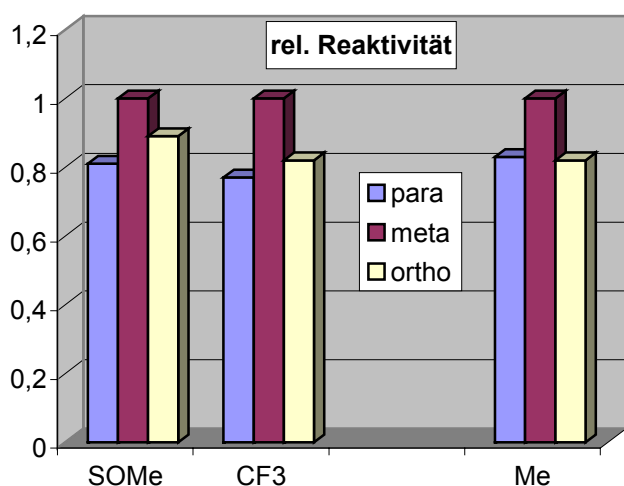


Abbildung 64: Relative Reaktivitäten der Substituenten mit induktivem Effekt in Abhängigkeit von deren Position ($r_{i,m-R-Ar-Br} \equiv 1$). Die Ergebnisse sind den Einzelscreens und **MS-30x1** von *t*Bu₃P **P 18** entnommen.

In **Abbildung 64** sind die Verhältnisse der Bildungsgeschwindigkeiten der Substituenten, die nur einen induktiven Effekt besitzen, gezeigt: –Me (+I Effekt) und –CF₃ bzw. –SOMe (–I Effekt). Bei den Substituenten mit negativem induktivem Effekt steigt die Reaktivität mit zunehmender Nähe zum Reaktionszentrum von *para*- zu *meta*- an. Die abnehmende Reaktivität beim Gang zur *ortho*-Position lässt auf einen sterischen Effekt schließen, bei dem das Reaktionszentrum durch den Substituenten abgeschirmt wird.

Ein überraschendes Ergebnis zeigt sich bei unterschiedlich substituierten Bromtoluolen. Eigentlich wäre zu erwarten, dass die Reaktivität durch den +I-Effekt bei Annäherung an das Reaktionszentrum deutlich zurückgeht, doch zeigt sich ein Effekt, der auf einen +M-Substituenten schließen lässt. Die *meta*-Position ist gegenüber der *ortho*- und *para*-Position reaktiver. Die Methylgruppe scheint einen mesomeren Einfluss auf das aromatische System auszuüben, was bei der Ermittlung der Hammett-Parameter ebenfalls beobachtet wurde. In ihrem Übersichtsartikel mit vollständigen Tabellen zu Hammett-Parametern weisen C. Hansch, A. Leo und W. Taft^[38] neben dem σ -Wert für Alkylsubstituenten einen leicht negativen Resonanzparameter R für alle Ionisationsmodelle aus. Leider finden sich in der Literatur zu Sonogashira-Reaktionen keine vergleichbaren Ergebnisse oder Beobachtungen auf Basis kinetischer Untersuchungen.

Ebenfalls überraschend sind die im Vergleich mit *para* und *meta* hohen Reaktivitäten der Substituenten -COMe, -CN und -CO₂Et in *ortho*-Position. Dies kann nur mit einer Koordination des Palladiums mit diesen Substituenten erklärt werden. Dies zeigt, dass *ortho*-substituierte Substrate mit zur Koordination befähigten Funktionalitäten kaum für Untersuchungen zur mechanistischen Aufklärung geeignet sind. Es gehen zu viele Einflüsse – elektronisch, sterisch, Koordination – durch die räumliche Nähe zum Reaktionszentrum mit ein und machen eine Betrachtung einzelner Effekte fast unmöglich.

Eingehende Untersuchungen des sterischen Einflusses auf die Reaktivität von *ortho*-substituierten Alkylbromaromaten sind möglich, da bei diesen Substituenten Koordinationseffekte ausgeschlossen werden können. In **Kapitel 4.7.4** wird darauf näher eingegangen.

4.7.4 Sterische Einflüsse des Bromaromaten auf die Sonogashira-Reaktion

In **Kapitel 4.7.3** wurde der Einfluss der Substituenten am Halogenaromaten auf die Sonogashira-Kreuzkupplung untersucht. In diesem Kapitel soll eine Korrelation der Substitution in *ortho*-Position mit der Reaktivität ermöglicht werden. In der Literatur werden meist nur qualitative Aussagen zu den sterisch anspruchsvollen Substraten gemacht. Diese werden meist beschrieben, um die Potenz des jeweiligen vorgestellten katalytischen Systems zu demonstrieren. Leider werden nur Umsatz- oder Ausbeuteaussagen gemacht, ohne näher auf die jeweiligen Produktbildungsgeschwindigkeiten einzugehen.

Lediglich die Forschungsgruppen um *Beller et al.*^[48] und *Buchwald et al.*^[113] berichten über die Möglichkeit, die Größe der Phosphine derart auf Substratkombinationen abzustimmen, dass sich optimale Katalysebedingungen erreichen lassen. Kinetische Daten tauchen jedoch auch in diesen Berichten nicht auf – es werden nur Endumsätze diskutiert.

Daher wurden in dieser Arbeit Screenexperimente durchgeführt, bei denen Bromaromaten mit unterschiedlichen Substituenten *ortho*-ständig zum Brom mit Phenylacetylen umgesetzt werden:

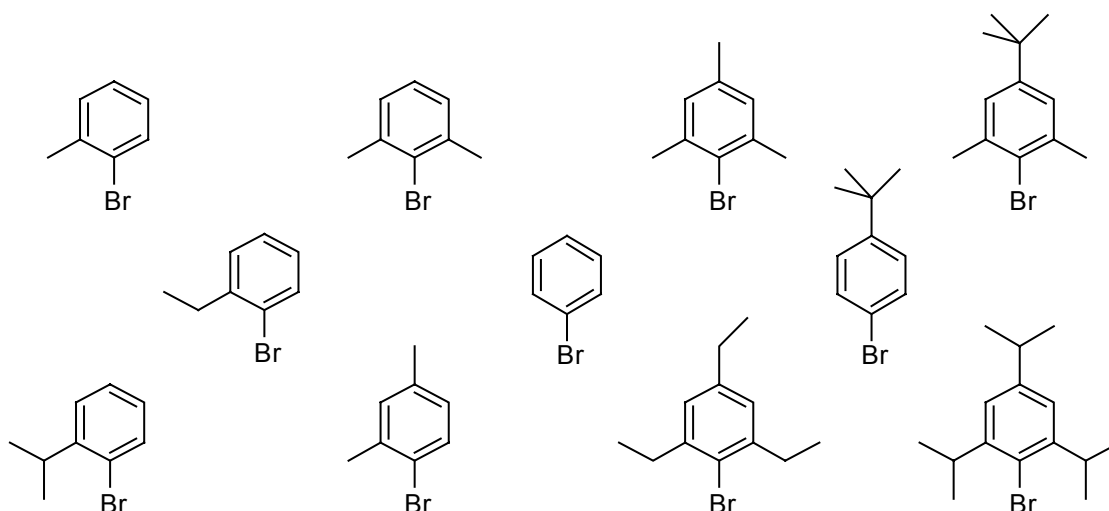


Abbildung 65: Die für die sterischen Betrachtungen eingesetzten Bromaromaten.

Diese Bromaromaten wurden mit sieben verschiedenen Katalysator-Phosphin-Komplexen in einer Sonogashira-Reaktion mit Phenylacetylen gekuppelt und die

einzelnen Produktbildungsgeschwindigkeiten bestimmt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 27** zusammengefasst und in **Abbildung 66** grafisch aufbereitet.

	H	2-Me	2-Et	2-iPr	2,6-Me	2,4-Me	2,4,6-Me	2,4,6-Et	2,4,6-iPr	4-t-Bu	2,6-Me-4-t-Bu
(1-Ad) ₂ PfBu P 14	3,56	2,06	2,00	1,89	0,756	1,35	0,36	0,183	0,018		0,262
(1-Ad) ₂ PBn P 3	3,55	2,19	2,22	2,12	1,43	1,61	0,731	0,607	0,194		0,564
tBu ₂ PBn P 17	3,29	2,12	2,20	2,22	1,21	1,55	0,98	0,541	0,095		0,522
tBu ₃ P P 18	3,27	2,13	2,21	2,27	1,30	1,57	0,394	0,307	0,056		0,278
tBu ₂ PCy P 19	2,35	1,53	1,63	1,58	0,86	0,934	0,397	0,311	0,079		0,307
tBuPCy ₂ P 22	1,39	0,95	1,01	1,05	0,56	0,495	0,318	0,279	0,202		0,215
PCy ₃ P 23	0,125	0,083	0,096	0,112	0,05	0,052	0,03	0,032	0,024		0,025

Tabelle 27: Absolute Reaktivitäten für die Umsetzung sterisch anspruchsvoller Bromaromaten mit Phenylacetylen bei 80°C. Es werden verschiedene Phosphine mit dem Pd/Cu/PR₃-Verhältnis 4:3:4 (Angaben in [h⁻¹]) verwendet.

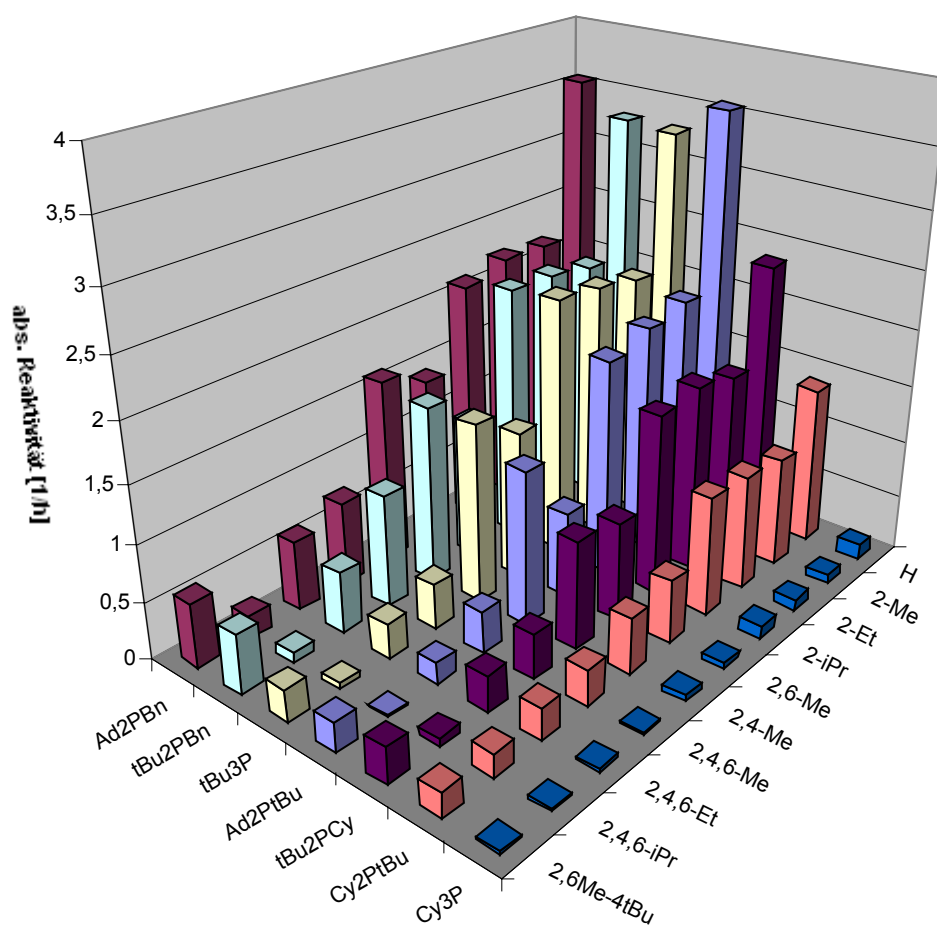


Abbildung 66: Absolute Reaktivitäten des ‚Sterik‘-Screens zur Betrachtung sterischer Einflüsse auf die Reaktivität in der Sonogashira-Reaktion. Es sind sieben Phosphine PR₃ dargestellt [h⁻¹].

Bei der Betrachtung der Reaktivitätsunterschiede ergibt sich das bereits bekannte Bild: Die Katalysatorkomplexe und die Trialkylphosphine, die dreifach tertiäre Substituenten tragen (**P 14** und **P 18**), die beiden di-alkylbenzyl-Phosphine **P 3** sowie **P 17** zeigen die höchste Reaktivität. Danach geht die Reaktivität durch die Substitution eines tertiären Alkylrestes durch einen Cyclohexyl-Rest immer weiter zurück. Der mit Cy_3P **P 23** gebildete Katalysatorkomplex weist die geringste Reaktivität auf.

Die Betrachtung der einzelnen Produktbildungsgeschwindigkeiten r_{Ar-Br} führt zu einer Abstufung, die vereinfacht so aussieht:

$$R_{H,H} > R_{R,H} > R_{R,R}$$

Um weitere Erkenntnisse über die sterischen Einflüsse innerhalb der Reihe der *ortho*-substituierten Bromaromaten zu erhalten, sind in **Tabelle 28** die relativen Reaktivitäten $r_{i,Ar-Br}$ berechnet und in **Abbildung 67** grafisch dargestellt.

	H	2-Me	2-Et	2- <i>i</i> -Pr	2,6-Me	2,4-Me	2,4,6-Me	2,4,6-Et	2,4,6- <i>i</i> -Pr	4- <i>t</i> -Bu	2,6-Me-4- <i>t</i> -Bu
(1-Ad) ₂ PfBu P 14	1	0,58	0,561	0,53	0,213	0,379	0,101	0,051	0,005	0,074	
(1-Ad) ₂ PBn P 3	1	0,617	0,626	0,598	0,404	0,454	0,206	0,171	0,055	0,159	
<i>t</i> Bu ₂ PBn P 17	1	0,644	0,667	0,675	0,369	0,47	0,298	0,164	0,029	0,159	
<i>t</i> Bu ₃ P P 18	1	0,651	0,674	0,694	0,396	0,479	0,12	0,094	0,017	0,085	
<i>t</i> Bu ₂ PCy P 19	1	0,654	0,696	0,673	0,366	0,398	0,169	0,133	0,034	0,131	
<i>t</i> BuPCy ₂ P 22	1	0,685	0,73	0,754	0,402	0,357	0,229	0,201	0,146	0,155	
PCy ₃ P 23	1	0,664	0,768	0,896	0,400	0,416	0,24	0,256	0,192	0,20	

Tabelle 28: Relativgeschwindigkeiten für die Umsetzung der sterisch anspruchsvollen Bromaromaten mit Phenylacetylen bei 80°C bei Verwendung verschiedener Phosphine.

Für die Geschwindigkeiten der Kupplungsreaktionen wäre folgender Zusammenhang zu erwarten: Ein zunehmender sterischer Anspruch führt zu einer Verlangsamung der Kupplungsreaktionen.

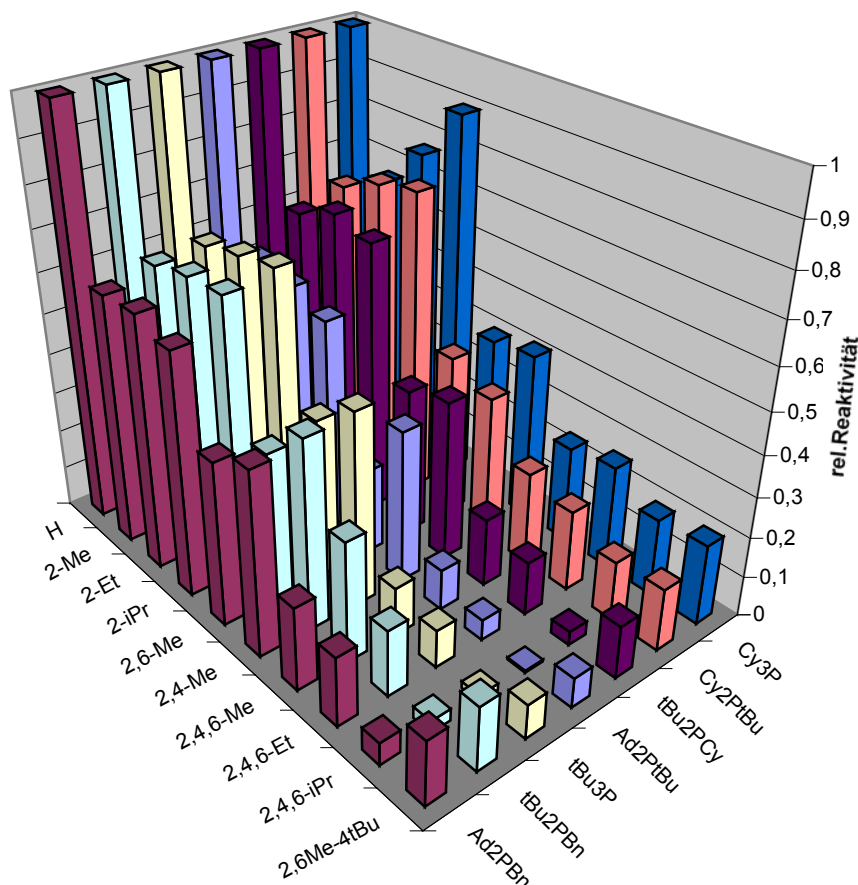


Abbildung 67: Relativgeschwindigkeiten aus den Screens zur Betrachtung sterischer Einflüsse auf die Reaktivität in der Sonogashira-Reaktion. Es sind sieben Phosphine PR_3 dargestellt.

Zu unserer Überraschung ist dies jedoch nicht immer der Fall. Dies verdeutlicht ein

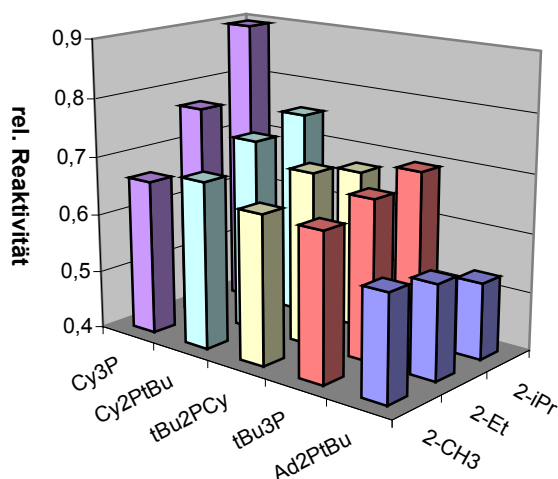


Abbildung 68: Relativgeschwindigkeiten der drei einfach *ortho*-substituierten Bromaromaten. Es sind fünf Trialkylphosphine dargestellt.

Blick auf **Abbildung 68**. Für Katalysatoren mit $(1-Ad)_2PtBu$ **P 14** nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit in erwarteter Weise ab. Für Katalysatoren mit tBu_3P **P 18** und tBu_2PCy **P 19** als Liganden läuft die Sonogashira-Reaktion jedoch mit einer gleich bleibenden Geschwindigkeit ab. Noch überraschender ist die Geschwindigkeitszunahme bei den Katalysatoren mit $tBuPCy_2$ **P 22** und PCy_3 **P 23**.

Hier ist eine signifikante Zunahme mit steigendem sterischen Anspruch der *ortho*-Substitution zu beobachten. Diese Ergebnisse widersprechen der allgemeinen Meinung in der Literatur^[48,113] und der chemischen Intuition. Bei den beiden weiteren verwendeten Phosphinen (1-Ad)₂PBn **P 3** und *t*Bu₂PBn **P 17** unterscheiden sich die Bildungsgeschwindigkeiten nicht signifikant voneinander.

Wird die zweite *ortho*-Position besetzt, sinkt mit steigender sterischer Belastung der

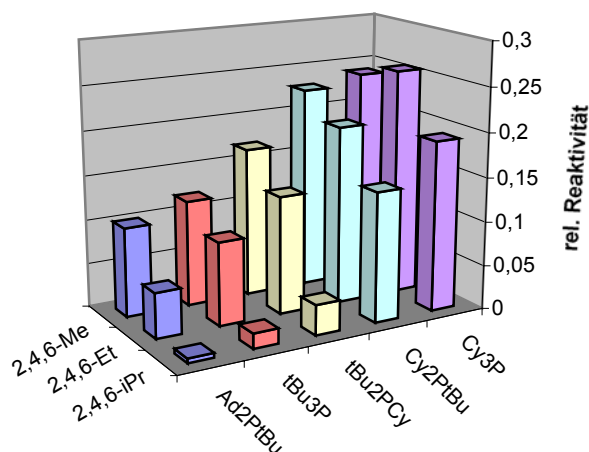


Abbildung 69: Relativgeschwindigkeiten der drei 2,6-substituierten Bromaromaten. Es sind die fünf Trialkylphosphine dargestellt.

zwischen den 2,4,6-Alkylbrombenzolen auftritt. Dieser Punkt ist besonders wichtig, denn elektronische Effekte wirken sich in der Regel stark aus (**Abbildung 70**). Durch das Einführen eines *para*-Alkylsubstituenten geht in allen Fällen die relative Reaktivität um mindestens 50% zurück. Der geringe Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit von 2,4,6-Methylbrombenzol und 4-*tert*Butyl-2,6-Methylbrombenzol von maximal 25% zeigt, dass unter elektronischen Gesichtspunkten die Alkylsubstituenten (-Me, Et, -*i*Pr, -*t*Bu) praktisch identisch sind. Dies bedeutet, dass sterische Effekte selbst für die Reaktionen von 2,4,6-Alkylbrombenzolen mit den

2,6-Substitution am Bromaromaten die Produktbildungsgeschwindigkeit signifikant (**Abbildung 69**).

Besonders drastisch nimmt sie bei (1-Ad)₂P*t*Bu **P 14** ab. Auch bei den beiden Katalysatorkomplexen mit *t*Bu₃P **P 18** und *t*Bu₂PCy **P 19** wird ein starker Rückgang beobachtet. Eine überraschend geringe Abnahme der Produktbildungsgeschwindigkeiten zeigt sich mit *t*BuPCy₂ **P 22**, während bei PCy₃ **P 23** kein signifikanter Reaktivitätsunterschied

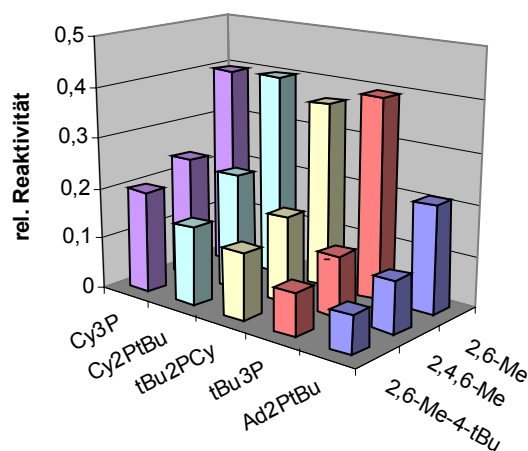


Abbildung 70: Vergleich der drei 2,6-Methylsubstituierten Bromaromaten mit unterschiedlichen Substituenten in 4-Position (-H, -Me, -*t*Bu).

Katalysatorkomplexen aus $t\text{BuPCy}_2$ **P 22** und PCy_3 **P 23** keine Rolle spielen. Unter Umständen ist sogar eine Beschleunigung der Reaktivität zu erkennen.

Ein Versuch, elektronische und sterische Eigenschaften zu trennen oder zumindest ihr Verhältnis abzuschätzen, gelingt durch die geschickte Wahl von unterschiedlichen Methyl-substituierten Bromaromaten. In **Abbildung 71** sind die Reaktivitätsverhältnisse dargestellt:

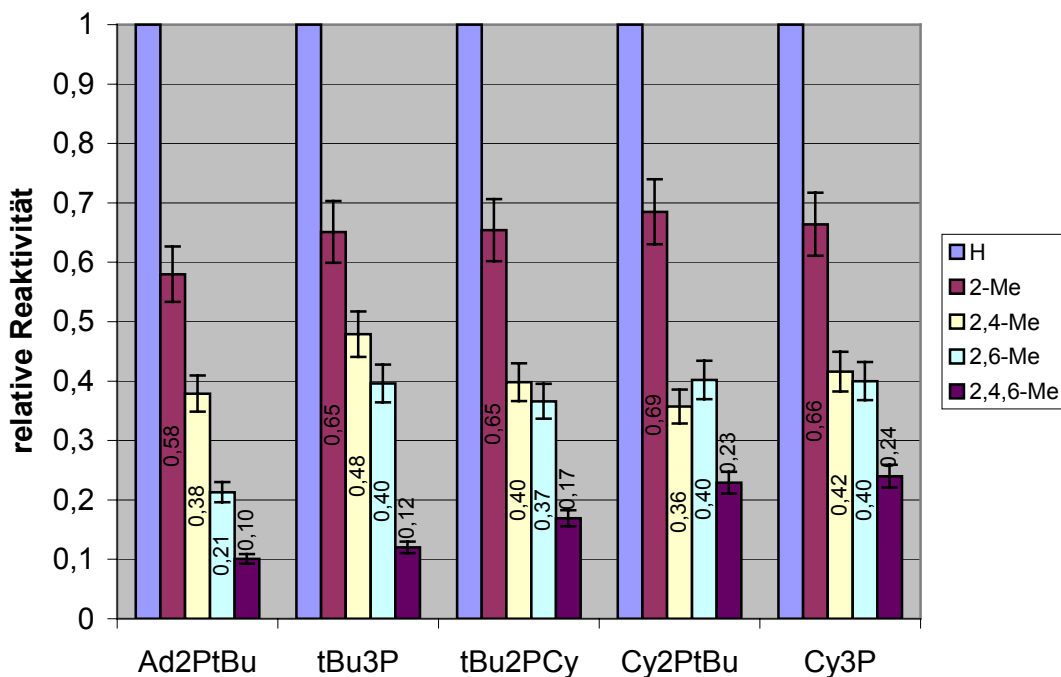
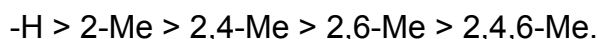


Abbildung 71: Relative Reaktivitäten ($R(H) = 1 \text{ h}^{-1}$) der Methyl-substituierten Bromaromaten.

Beim Einsatz der Phosphine $(1\text{-Ad})_2\text{PtBu}$ **P 14** und $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** zeigt sich die Reaktivitätsabstufung:



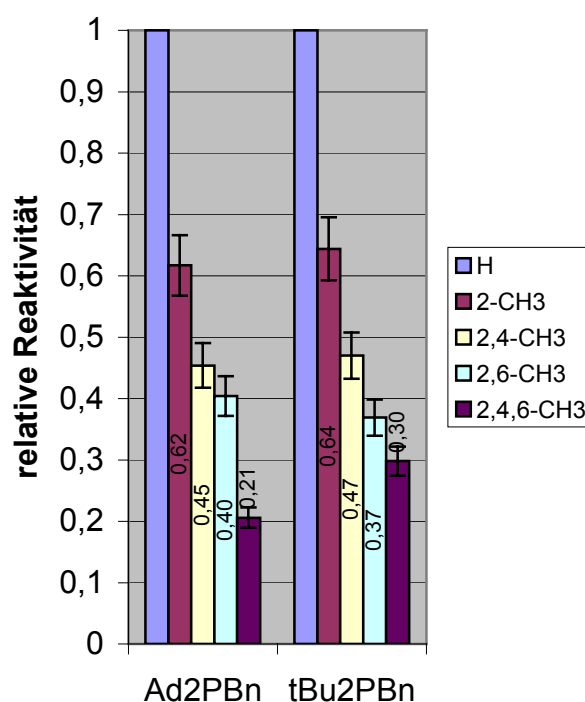
Dies verdeutlicht, dass mit fortschreitender Belegung der *ortho*-Positionen das Reaktionszentrum weniger zugänglich ist. Zudem wird das aromatische System durch die fortschreitende Substitution elektronenreicher. Dieser Aspekt lässt sich gerade bei den beiden Reaktivitätsabstufungen von 2-Me zu 2,4-Me und 2,6-Me zu 2,4,6-Me beobachten, bei der in der nicht ‚behindernden‘ *para*-Position eine Methylfunktion hinzukommt und die Reaktivität dennoch zurückgeht.

Bei den Phosphinen $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19**, $t\text{BuPCy}_2$ **P 22** und PCy_3 **P 23** nimmt die Reaktivität mit fortschreitender Substitution der Bromaromaten ab – nur ist hier die

Position nicht mehr entscheidend. Bei diesen Phosphinen ist der Einfluss der Sterik nicht mehr relevant. Die beobachteten Effekte können vollständig auf elektronische Einflüsse der Alkylsubstituenten am Bromaromaten zurückgeführt werden. Diese Aussage wird durch die bei allen drei Phosphinen gleich große Reaktionsgeschwindigkeit bei der Kupplung von 2,6-Methyl- und 2,4-Methyl-Brombenzol bestätigt.

Bei der Reaktion mit den beiden Dialkylbenzylphosphinen **P 3** und **P 17**, die – im Gegensatz zu $(1\text{-Ad})_2\text{PtBu}$ **P 14** und $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** – sterisch weniger anspruchsvoll sein sollten, wurde eine deutlich geringere sterische Abhängigkeit erwartet.

Die Reaktivitätsabstufungen von 2-Me zu den zweifach methylierten Bromaromaten – 2,4-Me und 2,6-Me – und weiter zu dem dreifach substituierten 2,4,6-Me sind deutlich zu erkennen. Jedoch lässt sich kein signifikanter Unterschied in der Reaktivität der beiden zweifach methyltragenden Bromaromaten erkennen. Daher kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie stark die Reaktivität von der Sterik der Dialkylbenzylphosphine **P 3** und **P 17** im Vergleich zu den restlichen Phosphinen abhängt.



Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Reaktivität bei sterisch anspruchsvollen Halogenen von der Kombination des sterischen Anspruchs am Halogenaromaten sowie dem am Palladium koordinierten Phosphin abhängt. Sterisch wenig anspruchsvolle Substrate werden am effizientesten mit Phosphinen mit Tolman-Winkeln von $180 - 190^\circ$ gekuppelt. Im Gegensatz dazu liefern die weniger voluminösen – aber auch weniger reaktiven – Phosphine mit sterisch sehr anspruchsvollen Substraten bessere Ergebnisse. Jedoch wirken sich die

elektronischen Eigenschaften der Substituenten des Halogenaromaten stärker auf die Reaktivität aus als die sterischen.

Es ist anzunehmen, dass die sterischen Effekte in anderen Kreuzkupplungsreaktionen deutlich mehr hervortreten werden. Das liegt an dem in der Sonogashira-Reaktion eingesetzten Substrat: dem Phenylacetylen. Dieses besitzt einen sehr geringen sterischen Anspruch, da durch die $-C\equiv C$ -Bindungsachse sterische Einflüsse vom katalytischen Zentrum fern gehalten werden. Im Gegensatz dazu sind Phenylboronsäuren durch die direkte Koordination des Aromaten an das Palladiumzentrum sterisch anspruchsvolle Substrate.^[114]

Die geringen Umsätze, die mit den stark raumerfüllenden Phosphinen erreicht wurden, erklären die guten Aktivitäten, die *Fu et al.* mit Pd/PR₃-Komplexen – wie zum Beispiel *t*Bu₂PMe – für Kupplungsreaktionen erzielten.^[115]

In der Literatur sind darüber hinaus einige weitere Phospin-Liganden für Kreuzkupplungsreaktionen mittlerer sterischer Belastung – wie (1-Ad)₂P*n*Bu **P 31** oder (1-Ad)₂PBn **P 3** – beschrieben^[116], die leistungsfähige Liganden für Suzuki-^[7b,117], Sonogashira-^[101], Heck-^[48], Buchwald-Hartwig-^[29] und Carbonylierungsreaktionen darstellen.^[118,119]

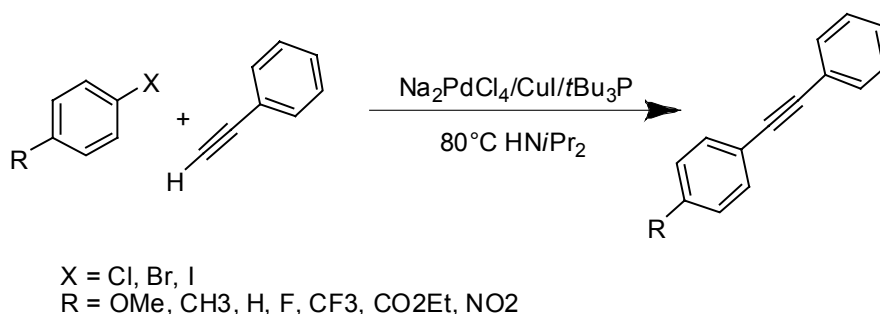
4.8 Einfluss des Halogens im Halogenaromaten auf die Reaktivität

Einer der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte im Katalysezyklus ist die oxidative Addition in die C-X-Bindung des Halogenaromaten. Für das Verständnis der Reaktion ist es nötig, neben des Einflusses der Substitution am Halogenaromaten auch den Einfluss der Stabilität der C_{Ar}-X-Bindung selbst zu untersuchen. Hier ist die Natur des Halogensubstituenten von Bedeutung. Es ist allgemein bekannt, dass die Geschwindigkeit der Addition in folgender Reihe abnimmt:



Hier ist die Stärke der C_{Ar}-Halogenbindung^{cc.[120]} der ausschlaggebende Faktor. Zur Untersuchung des Zusammenhangs der unterschiedlichen Reaktivität der Halogenaromaten (Ar-Cl, Ar-Br, Ar-I) werden die Kupplungsreaktionen bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt und die Ergebnisse verglichen. Diese verdeutlichen, wie stark sich die einzelnen Reaktivitäten der Halogenaromaten voneinander unterscheiden und liefern die wichtigen Daten der Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger und – Entropie ΔS^\ddagger .

Die durchgeführten Screens erfolgten bei Verwendung nur eines Phosphins (*t*Bu₃P **P 18**) als Ligand unter Standardbedingungen: Sieben *para*-substituierte Halogenaromaten und der Kupplungspartner Phenylacetylen werden in Diisopropylamin mit dem Katalysatorkomplex, der als Verreibung (Natriumtetrachloropalladat/Phosphin/Kupfer(I)iodid - 4:8:3 - *Ar-X_{ges}*/Katalysator = 15000) zugesetzt wird, bei verschiedenen Temperaturen zur Reaktion gebracht.



^{cc} Die Bindungsenergien betragen: Ar-Cl (402 kJ·mol⁻¹), Ar-Br (337 kJ·mol⁻¹) und Ar-I (272 kJ·mol⁻¹)

Die Umsatz-Zeit-Funktionen wurden mittels zeitabhängiger Probennahme und GC-analytischer Auswertung erstellt und aus den Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten die Reaktivitäten bestimmt.

4.8.1 Die Reaktivität der Bromaromaten

Die relativ leichte und selektive Einführung von Brom unter milden Bedingungen erklärt seinen hohen Stellenwert in der Fein- und pharmazeutischen Chemie. Hinzu kommt noch seine hohe Reaktivität in Palladium-Kupplungsreaktionen unter milden Bedingungen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Reaktionen im Temperaturbereich von 40°C bis 80°C angesetzt. Nachfolgend sind die Ergebnisse in **Tabelle 29** zusammengefasst und zur besseren Übersichtlichkeit in **Abbildung 72 a** und **b** dargestellt.

Temperatur	Bildungsgeschwindigkeiten [h^{-1}]						
	NO_2	CO_2Et	CF_3	H	F	Me	OMe
40°C	17,2	3,2	2,1	0,95	0,95	0,52	0,48
50°C	21,7	6,4	4,1	2,2	2,0	1,2	1,2
60°C	35,6	10,6	7,1	4,3	3,9	2,6	2,7
70°C	59,0	21,1	13,9	9,9	8,8	6,5	6,8
80°C	125,6	50,2	28,4	23,6	21,4	17,1	17,8

Tabelle 29: Bildungsgeschwindigkeiten der Reaktion der sieben *para*-Bromaromaten mit Phenylacetylen [h^{-1}].

Wie zu erwarten, existiert eine starke Abhängigkeit der Reaktivität von der Reaktionstemperatur. Die Differenzierung der einzelnen Reaktivitäten durch die Substitution ist ebenfalls sehr ausgeprägt. Dies ist an den Differenzierungen von bis zu einem Faktor von 35 deutlich zu sehen ($R(\text{NO}_2)/R(\text{OMe})$ bei 40°C).

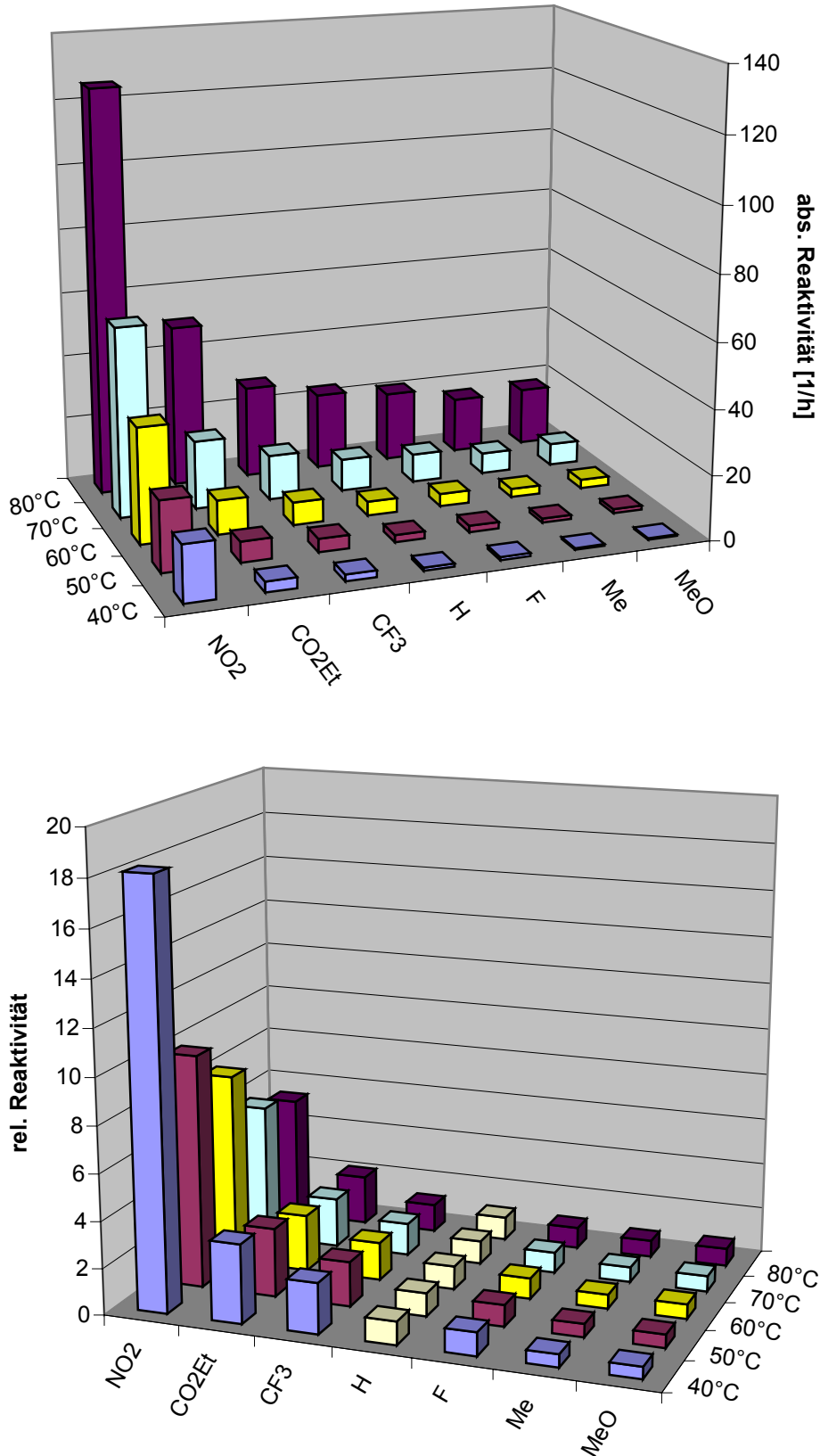


Abbildung 72: a) Grafische Darstellung der Produktbildungsgeschwindigkeiten der Bromaromaten aus **Tabelle 29** [h^{-1}]. Darstellung b) zeigt die Bildungsgeschwindigkeiten relativ zum unsubstituierten Brombenzol ($R = 1$; helle Säulen).

4.8.2 Die Reaktivität der Iodaromaten

Iodaromaten sind in der Palladium-Kupplungsreaktion sehr reaktive Substrate. Jedoch führt der hohe Preis und die zum Teil geringe Stabilität der Iodaromaten dazu, dass diese nur in der Feinchemie eingesetzt werden. Die Reaktionen wurden im Temperaturbereich von 23°C bis 50°C durchgeführt. Die Ergebnisse sind nachfolgend in **Tabelle 30** zusammengefasst und zur besseren Übersicht in **Abbildung 73 a** und **b** dargestellt.

Temperatur	Bildungsgeschwindigkeiten [h^{-1}]						
	NO ₂	CO ₂ Et	CF ₃	H	F	Me	OMe
23,4°C	4,6	2,3	1,8	1,01	0,99	0,87	0,95
30°C	6,9	3,8	2,8	1,62	1,59	1,35	1,39
35°C	9,1	5,0	4,2	2,1	2,1	1,8	1,9
40°C	14,1	6,7	5,7	3,3	3,2	2,8	2,9
45°C	17,6	9,3	7,5	4,7	4,6	4,0	4,2
50°C	24,8	11,5	9,9	6,1	6,0	5,3	5,6

Tabelle 30: Bildungsgeschwindigkeiten der Reaktion der sieben *para*-Iodaromaten mit Phenylacetylen [h^{-1}].

Auffallend ist, dass die Iodaromaten nur eine maximal zweimal höhere Summenreaktivität besitzen als die Bromaromaten (**40 / 70 Iod** und **25 / 40 Brom**). Dies lässt den Schluss zu, dass die oxidative Addition *nicht der ausschließlich* geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein kann.

Bei eingehender Betrachtung fällt die gegenüber den Bromaromaten geringere Differenzierung um lediglich den Faktor fünf ($R(\text{NO}_2)/R(\text{Me})$ bei 23,4°C) auf. Dieses Verhalten kann auf eine geringere Energiedifferenz zwischen den substituierten Iodaromaten im Vergleich zu den Bromaromaten hinweisen. Weitergehende Betrachtungen sowie Vergleiche der Aktivierungsenergien werden in **Kapitel 4.9.1** ausführlicher dargestellt und diskutiert.

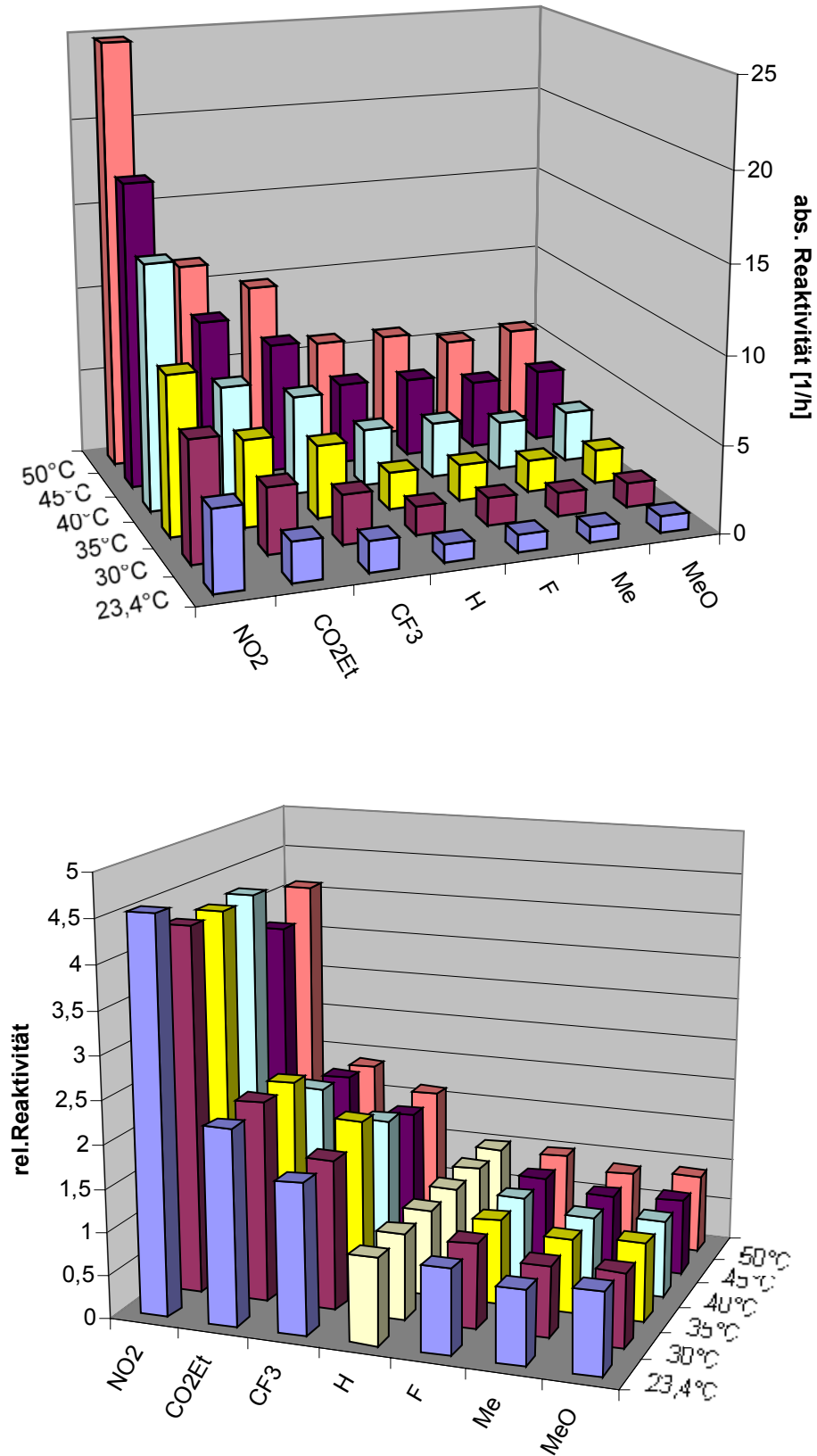


Abbildung 73: a) Grafische Darstellung der Produktbildungsgeschwindigkeiten der Iodaromaten aus Tabelle 30 [h^{-1}]. Darstellung b) zeigt die Bildungsgeschwindigkeiten relativ zum unsubstituierten Iodbenzol ($R = 1$; helle Säulen).

4.8.3 Die Reaktivität der Chloraromaten

Die Sonogashira-Reaktion von Chloraromaten unter homogenen Bedingungen ohne aktivierende Additive gelang erstmals 2003.^[117,121,122] Da die Vergleichbarkeit stark von den Bedingungen und den zugesetzten Substanzen abhängt, bildeten die Arbeiten von A. Köllhofer in diesem Arbeitskreis die Grundlage für die Aktivierung der Chloraromaten.

Dennoch zeigten sich bei den Vorarbeiten noch zwei große Herausforderungen: Um Reaktivität für Chloraromaten zu erhalten, muss eine Reaktionstemperatur von mindestens 80°C erreicht werden. Dies ist jedoch schwierig, weil der Siedepunkt des Lösungsmittels Diisopropylamin bei 84°C liegt und noch mindestens zwei Umsatz-Zeit-Funktionen oberhalb dieser Temperatur aufgenommen werden mussten. Um nicht ein anderes Lösungsmittel verwenden zu müssen, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse stark beeinträchtigt hätte, galt es eine Möglichkeit zu finden, genaue Probenvolumina ohne Druckabfall zu nehmen. Ein plötzlicher Abfall der Reaktionstemperatur würde die Ergebnisse verfälschen.

Daher wurden die Reaktionsgefäße mit lösungsmittelresistenten Silikonsepten verschlossen und die Probennahme erfolgte mit einer 100µL HPLC-Spritze der Firma Hamilton. Der Verlauf der Reaktionstemperatur wurde durch ein zusätzliches digitales Thermometer über den ganzen Zeitraum des Screens verfolgt. Mit dieser Methode war die Reproduzierbarkeit und damit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit einem Minimum an Abweichung gewährleistet.

Ein weiterer Faktor, der die Auswertbarkeit beeinflusst, ist die um 100fach höhere Katalysatorkonzentration von 10 mol % gegenüber den Reaktionen mit Brom- und Iodaromaten. In diesem Fall ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass die Auswertung der ermittelten Umsatz-Zeit-Funktionen als Reaktionen pseudonullter Ordnung fehlerbehaftet ist.

Die Reaktionen liefen unter drei Temperaturbedingungen (80°C, 95°C und 108°C) ab. Die Ergebnisse sind nachfolgend in **Tabelle 31** zusammengefasst und in **Abbildung 74** und **Abbildung 75** grafisch aufbereitet.

Temperatur	Bildungsgeschwindigkeiten ^{dd} [h ⁻¹]						
	NO ₂	CO ₂ Et	CF ₃	H	F	Me	OMe
80°C	3,6·10 ⁻²	1,5·10 ⁻²	1,7·10 ⁻²	1,7·10 ⁻³	1,2·10 ⁻³	9·10 ⁻⁴	5·10 ⁻⁴
95°C	13,8·10 ⁻²	7,0·10 ⁻²	7,8·10 ⁻²	8,7·10 ⁻³	5,7·10 ⁻³	6,4·10 ⁻³	3,7·10 ⁻³
108°C	0,59	0,39	0,44	5,0·10 ⁻²	2,9·10 ⁻²	5,3·10 ⁻²	2,6·10 ⁻²

Tabelle 31: Bildungsgeschwindigkeiten der Reaktion der sieben *para*-Chloraromaten mit Phenylacetylen [h⁻¹].

Bei den Chloraromaten ist die Reaktivität am stärksten von der Reaktionstemperatur abhängig. Auch die Differenzierung der einzelnen Reaktivitäten durch die Substitution ist am stärksten ausgeprägt. Die starke Ar-Cl-Bindungsenergie wird auch am stärksten durch Substituenten beeinflusst, die zu Differenzierungen bis zu einem Faktor von 72 führen (R(NO₂)/R(OMe) bei 80°C).

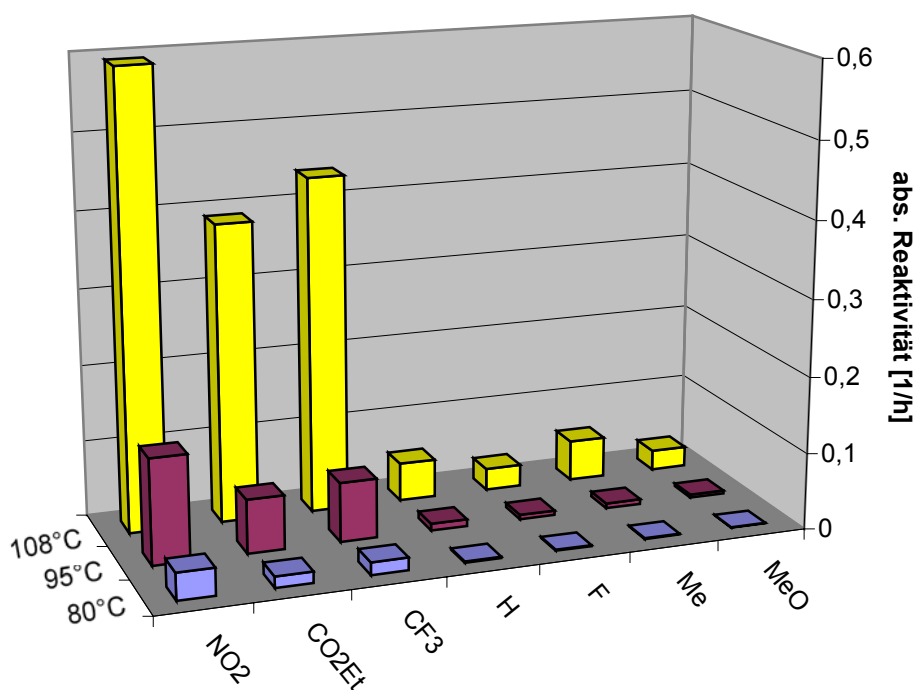


Abbildung 74: Grafische Darstellung der Produktbildungsgeschwindigkeiten der Chloraromaten aus Tabelle 31 [h⁻¹].

^{dd} Der Chloraromaten-Screen wird mit einer Katalysatorkonzentration von 10 mol % durchgeführt.

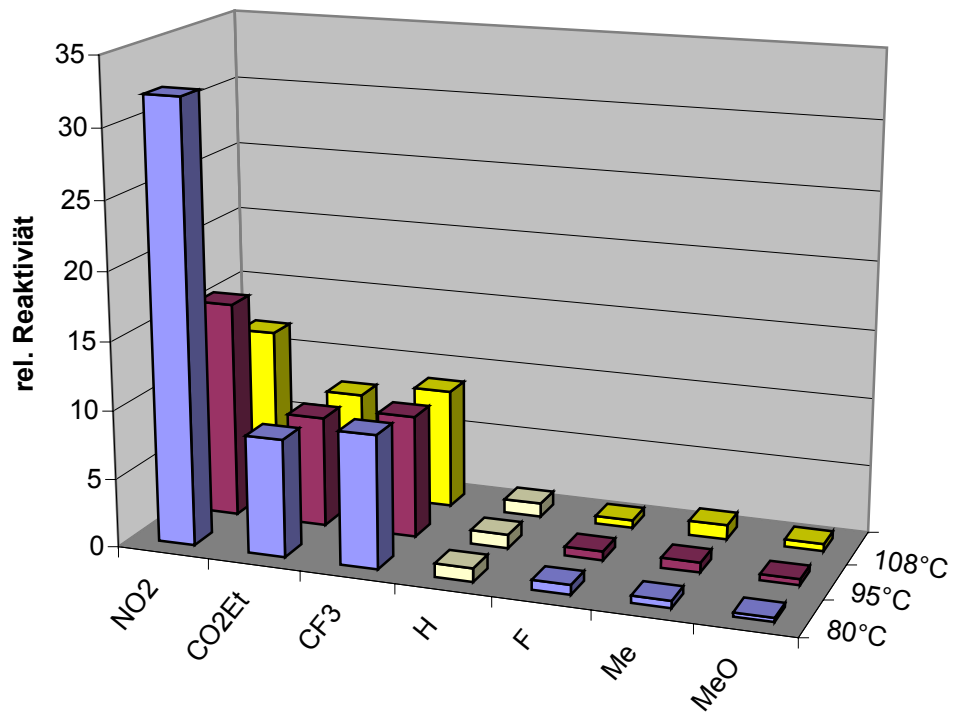


Abbildung 75: Grafische Darstellung der relativen Produktbildungsgeschwindigkeiten der Chloraromaten relativ zum unsubstituierten Chlorbenzol ($R = 1$; helle Säulen).

4.9 Temperaturabhängigkeit der Sonogashira-Reaktion

Eine wichtige Frage im Zusammenhang mit der Reaktivität eines katalytischen Systems ist die Temperaturabhängigkeit. In diesem Kapitel sollen Vergleiche zwischen den Halogenaromaten in Bezug zur Temperaturabhängigkeit durchgeführt werden. Aus den gewonnenen Daten des letzten Abschnitts werden dann die Aktivierungsparameter der Halogenaromaten bestimmt.

4.9.1 Auftragung des Eyring-Plots

Durch einen Eyring-Plot, bei dem der Logarithmus der Reaktivitäten gegen die reziproke Temperatur aufgetragen wird, lassen sich die Aktivierungsparameter der Gesamtreaktion bestimmen. **Abbildung 76** zeigt die Eyring-Auftragung. Im Folgenden werden die Aktivierungsparameter berechnet.

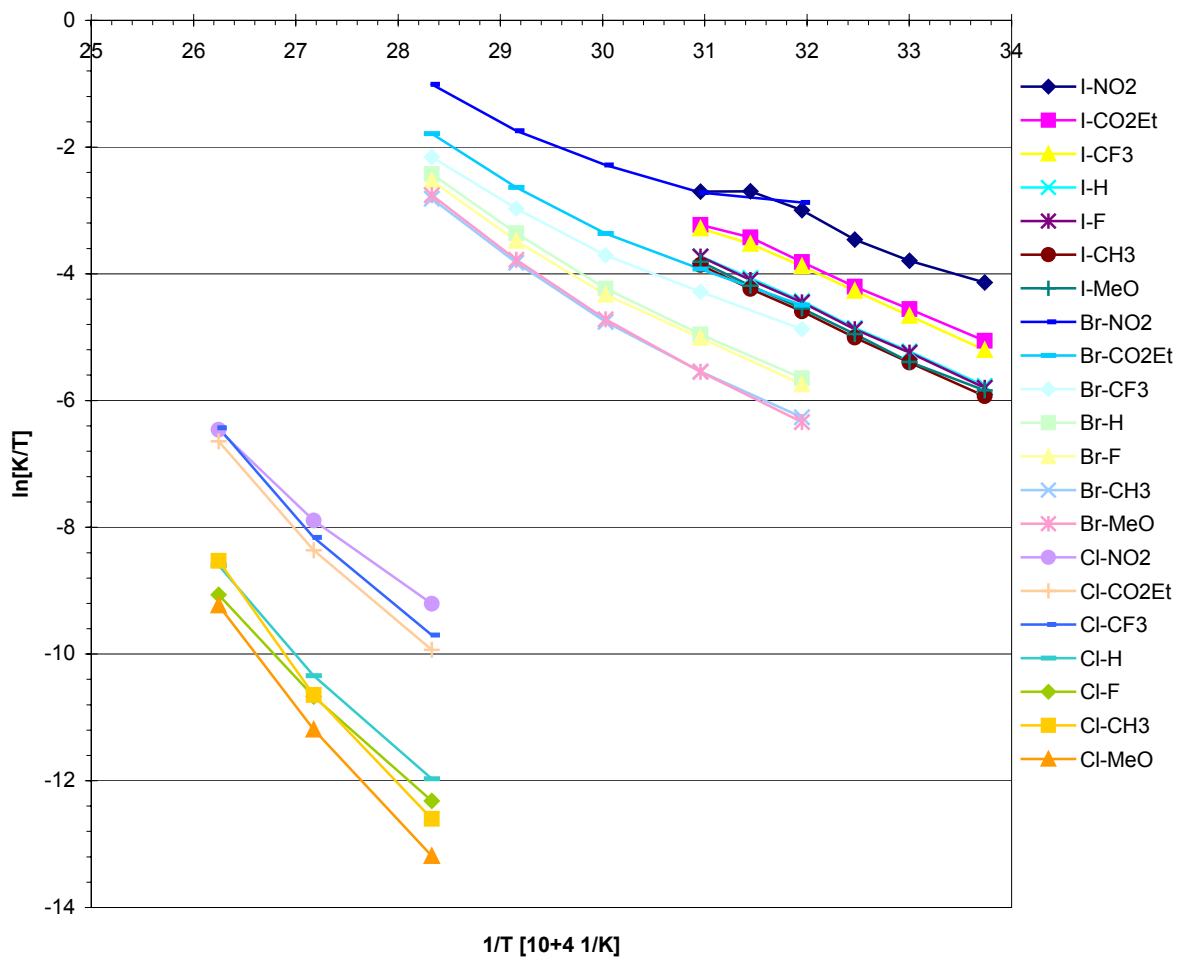


Abbildung 76: Eyring-Plot für die Reaktionen der Chlor-, Brom- und Iodaromaten mit Phenylacetylen (Ligand: *t*Bu₃P **P 18**).

Für alle Reaktionen gilt, dass Phenylacetylen in großem Überschuss vorhanden ist, damit die Katalysereaktionen pseudoerster Ordnung – bezogen auf die Halogenaromaten – sind. Es fällt auf, dass sowohl die Brom- als auch die Iodaromaten fast identische Steigungen besitzen, während die relativen Lagen jeweils stark differieren. Das bedeutet für die Bromaromaten, dass die Gesamtreaktivität deutlich stärker von der Substitution abhängt, die jedoch stark temperaturabhängig ist. Dies lässt sich an der starken Änderung der Aufspreizung innerhalb der Bromaromaten erkennen. Bei den Iodaromaten zeigt sich bei niedrigeren Temperaturen keine deutliche Änderung der Aufspreizung. Das weist auf eine sehr geringe Abhängigkeit der Reaktivität von der Substitution hin. Erst bei höheren Temperaturen zeigt sich ein Abflachen der Funktionen für die aktivierten Iodaromaten mit elektronenziehenden Substituenten. Eine deutliche Temperaturabhängigkeit der Reaktivität zeigt sich erwartungsgemäß bei den Chloraromaten. Diese besitzen die höchsten Ar-X-Bindungsenergien und zeigen daher auch den stärksten Substituenteneinfluss auf die Reaktivität der Aromaten.

Die Form der Eyring-Auftragung für die Bromaromaten verdient besondere Beachtung: Hier ist keine exakte Linearität gegeben, das heißt die Messpunkte befinden sich nicht auf einer Geraden, sondern fügen sich zu einem konkav gegen die Abszisse durchgebogenen Kurvenzug zusammen. Ein konkaver Arrhenius- oder Eyring-Plot kann seine Ursache in zwei verschiedenen geschwindigkeitsbegrenzenden Schritten haben. Es existieren mindestens zwei temperaturabhängige Schritte, die beide – je nach Aktivierungsbedingungen – geschwindigkeitsbestimmend sein können.

Diese Erkenntnis deckt sich mit den Aussagen verschiedener Forschungsgruppen. Die betrachtete Palladium-Katalyse besitzt mehrere Elementarschritte, die – abhängig von den Reaktionsbedingungen – geschwindigkeitsbestimmend werden können:^{ee, [23]}

1. die oxidative Addition,
2. die Transmetallierung und
3. die reduktive Eliminierung.

^{ee} Vorgestellt sind nur die drei hauptsächlichen Schritte der Palladium-Katalyse.

Die Veränderung der Linearität bei den reaktiven Vertretern der Iodaromaten scheint diesen Befund zu stützen. In dem Bereich, in dem auch die Bromaromaten eine Geschwindigkeitsänderung zeigen, ist die Abhängigkeit der Iodaromaten von der Temperatur geringer. Das könnte daran liegen, dass Folgereaktionen, die bei geringeren Temperaturen durch eine deutlich höhere Aktivierungsbarriere geschwindigkeitsbestimmend sind, bei höheren Temperaturen besser ablaufen und so der Einfluss der Substitution stärker zum Tragen kommt.

Das bedeutet, dass die Aktivierungsbarriere der Folgereaktionen scheinbar eine stärkere Temperaturabhängigkeit zeigt als die der oxidativen Addition. Das lässt sich durch den – bei erhöhten Temperaturen – einsetzenden Einfluss der Substitution (sinkende Differenzierung) belegen. Bei niedrigen Temperaturen sind dagegen Folgereaktionen eine Hauptursache dafür, dass die Iodaromaten eine fast identische Gesamtreaktivität aufweisen.

Die Bestimmung der Aktivierungsparameter erfolgt über die Linearisierung ($y = m \cdot x + b$) der Auftragungen in **Abbildung 76**.

Die aus der Gerade erhaltenen Eigenschaften werden wie folgt weiterberechnet:

$$m = -\Delta H^\ddagger / R \quad \rightarrow \Delta H^\ddagger \text{ aus der Steigung } m: \Delta H^\ddagger = -m \cdot R$$

$$b = y(x = 0) \quad \rightarrow \text{und mit Hilfe des Achsenschnitts}$$

$$y(x = 0) = \ln \frac{k_B}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}$$

wird ΔS^\ddagger ermittelt und somit die Berechnung von ΔG^\ddagger entsprechend **Gl. 18** für die jeweiligen Reaktionstemperaturen ermöglicht.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger \quad \text{Gl. 18}$$

Die Werte für die Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger und Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger sind **Tabelle 32** und **Tabelle 33** zu entnehmen.

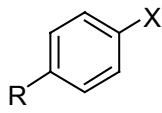
	X = Cl	X = Br	X = I
	[kJ·mol ⁻¹]	[kJ·mol ⁻¹]	[kJ·mol ⁻¹]
NO₂	94,5 ± 4,8	53,5 ± 4,4	47,7 ± 2,9
CO₂Et	113,2 ± 5,8	61,4 ± 5,1	56,4 ± 2,9
CF₃	111,1 ± 5,7	61,7 ± 3,3	58,6 ± 2,9
H	117,1 ± 6,0	73,6 ± 3,8	61,6 ± 3,1
F	118,6 ± 6,0	72,9 ± 3,8	62,0 ± 3,1
Me	140,8 ± 7,1	78,9 ± 4,0	62,1 ± 3,1
OMe	143,7 ± 7,2	81,9 ± 4,3	61,6 ± 3,1

Tabelle 32: Werte für die Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger .

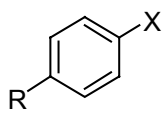
	X = Cl	X = Br	X = I
	[J·mol ⁻¹ K ⁻¹]	[J·mol ⁻¹ K ⁻¹]	[J·mol ⁻¹ K ⁻¹]
NO₂	-6,3 ± 10	-86,4 ± 12	-64,8 ± 8
CO₂Et	40,7 ± 12	-39,9 ± 13	-49,1 ± 7
CF₃	36,3 ± 12	-41,8 ± 8	-42,9 ± 8
H	34,8 ± 12	-10,4 ± 10	-37,8 ± 8
F	36,1 ± 12	-13,4 ± 9	-36,5 ± 8
Me	96,6 ± 15	1,3 ± 10	-37,4 ± 8
OMe	99,9 ± 15	10,5 ± 11	-38,5 ± 8

Tabelle 33: Werte für die Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger .

Aus

Tabelle 32 und **Abbildung 77** ist zu erkennen, dass die Iod- und Bromaromaten mit Aktivierungsenthalpien ΔH^\ddagger im Bereich von 60 bis 80 kJ·mol⁻¹ zu den mittleren bis schnellen Reaktionen gehören. Die Aktivierungsenthalpien der Chloraromaten sind fast doppelt so hoch. Dies erklärt, warum es lange nicht möglich war, diese in der Sonogashira-Reaktion umzusetzen. Trotz der Möglichkeit, diese jetzt zu aktivieren, ergeben sich immer noch vergleichsweise geringe Reaktivitäten. Hinzu kommt, dass die Aktivierungsenthalpien umso differenzierter sind, je schwieriger die oxidative Addition durch die Stärke der C-X-Bindung ist

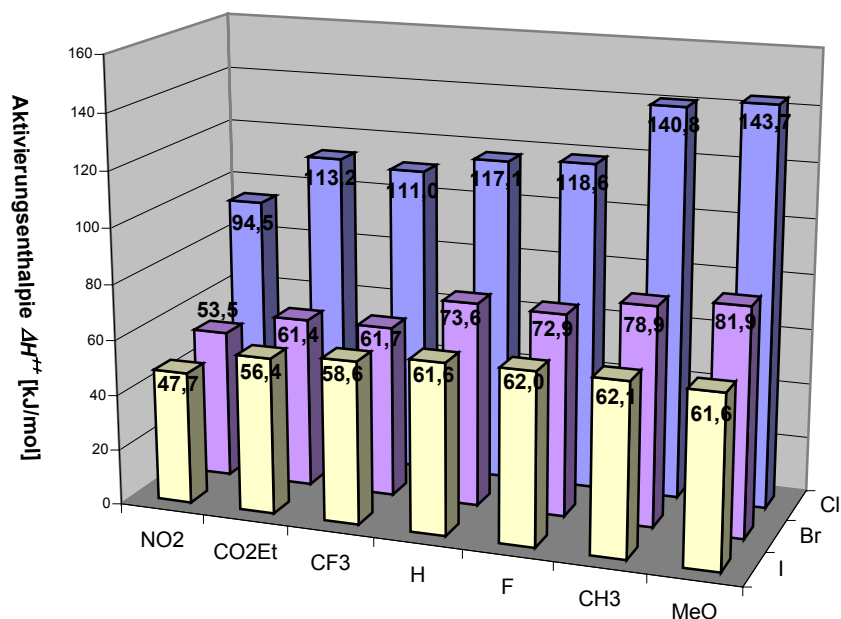


Abbildung 77: Grafischer Vergleich der Aktivierungsenthalpien ΔH^\ddagger für die Sonogashira-Reaktionen der Chlor-, Brom- und Iodaromaten mit Phenylacetylen. Es wird das Phosphin *t*Bu₃P **P 18** eingesetzt.

In diesem Zusammenhang bleibt jedoch eine Frage ungeklärt: Die große Differenz der C_{Ar}-X-Bindungsenergien von Iod- und Bromaromaten sollte sich ebenfalls in einem deutlichen Unterschied der Aktivierungsenthalpien niederschlagen. Da aber Energien nachgewiesen werden, die im fast gleichen Bereich liegen, ist zu vermuten, dass die Bindungsstärke – beziehungsweise der Einfluss auf die oxidative Addition – zumindest für Brom- und Iodaromaten *nicht* geschwindigkeitsbestimmend für die Gesamtreaktion sein kann. Dagegen ist für Chloraromaten zu erwarten, dass die oxidative Addition *der* geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein muss.

Für die Insertion von Palladium(0) an Chlorbenzol erhält *Milstein et al.* die Aktivierungsparameter $\Delta H^\ddagger = 118 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und $\Delta S^\ddagger = -9 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ($\pm 33 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). Dies entspricht der Aktivierungsenthalpie, wie sie auch in dieser Arbeit berechnet wurde. Ähnliche Werte für die Aktivierungsparameter für Iodbenzol bei der Heck-Reaktion beschreibt *Dupont et al.*^[14], der eine Aktivierungsenthalpie von $\Delta H^\ddagger = 69 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und die zugehörige Aktivierungsentropie von $\Delta S^\ddagger = -43 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ bestimmte. Er bezieht sich aber auf eine Quelle von *Pflüger, Fauvarque und Troupel*, die die Addition von Iodbenzol an Palladium(0) diskutierten.^[27] Die Werte, auf die sich die Autoren beziehen, stammen jedoch aus klassischen Berechnungen der

Aktivierungsparameter. Diese sehen für den Elementarschritt eine Aktivierungsenthalpie von $\Delta H^\ddagger = 77 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ – die zugegebenermaßen deutlich höher liegt – und eine Aktivierungsentropie von $\Delta S^\ddagger = -13 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ vor.

Eigene Ergebnisse der Autoren sind nur in der Form von k -Werten und der *Arrhenius'schen* Aktivierungsenergie (E_A) angegeben. Nach Umrechnung ergibt sich für den Elementarschritt eine noch höhere Aktivierungsenthalpie von $\Delta H^\ddagger = 82 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und eine sehr niedrige Aktivierungsentropie von $\Delta S^\ddagger = -297 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Diese erklärt sich jedoch aus dem Experiment: Es wird $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ mit einem zusätzlichen 50fachen Überschuss an PPh_3 eingesetzt. Das bedeutet, dass die vorhergehende Dissoziation zweier Liganden aus dem Komplex nötig ist, damit die oxidative Addition erfolgen kann. Dadurch erklärt sich die hohe Entropie.

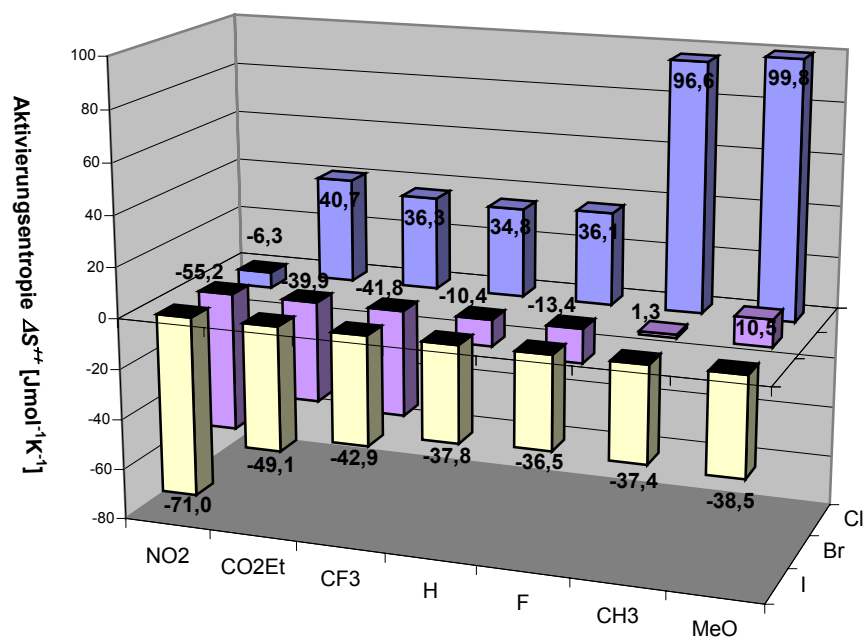


Abbildung 78: Grafischer Vergleich der Aktivierungsentropien ΔS^\ddagger für die Sonogashira-Reaktionen der Chlor-, Brom- und Iodaromaten mit Phenylacetylen. Es wird das Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** eingesetzt.

Beim weitergehenden Studium der Temperaturabhängigkeit liefern vor allem die mechanistisch bedeutsamen Werte der Aktivierungsentropie (ΔS^\ddagger) wichtige Erkenntnisse: Größe und Vorzeichen der ΔS^\ddagger -Werte geben Aufschluss über mechanistische Details und sind daher empfindliche Sonden für die Struktur des Übergangszustandes.

Als einfache Schlussfolgerungen gelten:

- a) Wenn die ΔS^\ddagger positive Werte aufweist, läuft die Reaktion schnell ab. Der Übergangszustand ist relativ zum Grundzustand weniger stark geordnet.

- b) Wenn die ΔS^\ddagger stark negative Werte ergibt, läuft die Reaktion langsam ab. Der Übergangszustand ist relativ zum Grundzustand (Zustand der Reaktanten) stärker geordnet.

Hier zeigt sich ein überraschender Befund: In der Reihe der Halogenaromaten



steigen die Aktivierungsentropien an. Das bedeutet, dass nach der Entropie des Übergangszustandes die Reaktion der Chloraromaten den am geringsten geordneten Übergangszustand besitzt und die Iodaromaten den am meisten geordneten.

Für Chloraromaten muss folglich ein dissoziativer Mechanismus innerhalb des Übergangszustands der oxidativen Addition vorliegen, da sich für die Aktivierungsentropie stark positive Werte ergeben. Somit wird eine starke Entropiezunahme durch den Gang zum Übergangszustand erreicht. Umgekehrt ist für Iodaromaten ein assoziativer Mechanismus zu erwarten, da die Entropie im Übergangszustand ein starkes Minimum besitzt.^[14]

Ein Übergangsbereich findet sich bei den Bromaromaten. Der Verlauf der Aktivierungsentropie bei den Bromaromaten legt nahe, dass mit einer Abnahme der Aktivität (bei OMe, Me, F und H) der Übergangszustand ungeordneter wird. Von den aktivierten zu den deaktivierten Bromaromaten steigt somit die Aktivierungsentropie an. Auch hier findet ein Übergang vom hoch geordneten zu einem Übergangszustand niedriger Ordnung innerhalb des Katalysezyklus statt. Bei den Chloraromaten liegt die bestimmte Aktivierungsentropie in Bereichen, in der ein assoziativer Mechanismus zu erwarten ist.

Ausreißer bei allen Halogenaromaten sind die NO₂-substituierten Vertreter. Bei ihnen nimmt die Aktivierungsentropie im Vergleich zu den anderen Halogenaromaten sprunghaft ab.

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Reaktionen der Chloraromaten nach der Entropie des Übergangszustands deutlich schneller sind als die der Brom- oder der Iodaromaten.

Was bedeutet nun konkret ein dissoziativer oder assoziativer Mechanismus? Die Frage lässt sich nur schwer beantworten, weil es mit der vorgestellten Methode nicht möglich ist, den Elementarschritt zu benennen, der für den jeweiligen Effekt verantwortlich ist. Bei der Katalyse handelt es sich um eine zyklische Mehrstufenreaktion, so dass unter Umständen – wie schon mehrfach erwähnt – mehrere Schritte geschwindigkeitsbestimmend sein können. Diese besitzen wiederum diskrete Übergangszustände, die ebenfalls für den jeweiligen Effekt verantwortlich sein können. Es lässt sich demnach kein konkreter dissoziativer beziehungsweise assoziativer Übergangszustand benennen, sondern nur feststellen, dass der Gesamtmechanismus einen Übergangszustand besitzt, der entweder hoch oder gering geordnet ist. Ob nun dissoziative oder assoziative Mechanismen eine Rolle spielen, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Trotzdem lassen sich durch die Forschung anderer Arbeitsgruppen Verbindungen zu den in dieser Arbeit ermittelten Ergebnissen ziehen. In **Kapitel 4.7.2** wurden Reaktivitätsbetrachtungen für verschieden substituierte, sterisch belastete Phosphine in Abhängigkeit vom PR_3/Pd -Verhältnis durchgeführt. Hier ging es um die Klärung der Frage, ob der katalytisch aktive Komplex Pd-L oder PdL_2 entspricht. Die Dissoziation eines Liganden aus dem PdL_2 -Komplex wäre dann mit einer Entropieerhöhung verbunden, während der assoziative Mechanismus der Insertion des Pd(0)L_2 -Komplexes in die Ar-X -Bindung ohne vorhergehende Dissoziation entsprechen würde. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von A. *Jutand* ^[22], der für unterschiedlich sterisch belastete Phosphine assoziative und dissoziative Mechanismen nachwies.

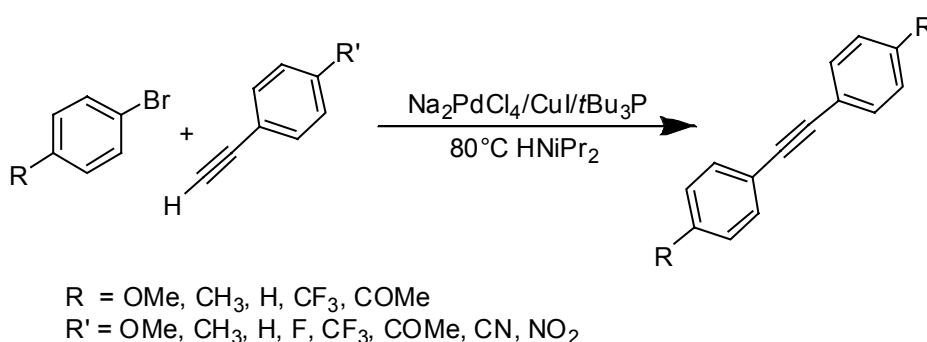
Denkbar wäre auch eine Präkoordination von Acetylen im Pd(0) -Komplex, der im Fall von wenig reaktiven Halogenaromaten zerfällt, während er beim hoch reaktiven Ar-X bis nach der oxidativen Addition bestehen bleibt.

Diese Arbeit befasst sich auch mit der weiterführenden Frage, ob bei den Komplexen, die einen assoziativen Mechanismus zeigen, durch die Präkoordination mit dem Acetylen auch das Produkt bevorzugt mit dem Acetylen gebildet wird. Diese Frage wird in **Kapitel 4.16** anhand des Vergleichs der Abhängigkeit von der

Halogenaromaten- beziehungsweise der Phenylacetylen-Substitution eingehender erörtert. Durch die gleichzeitige Variation beider Parameter lässt sich ein starker Einfluss des Acetylens bei gleichzeitigem Rückgang des Einflusses des Bromaromaten beobachten.

4.10 Einfluss der Substituenten am Phenylacetylen R' -ArC≡CH auf die Reaktivität

Zur Untersuchung des Einflusses der Substitution am Phenylacetylen wurden in den Reaktionsansätzen einzelne *para*-substituierte Halogenaromaten mit acht verschiedenen *para*-substituierten Phenylacetylenen zur Reaktion gebracht.



In **Tabelle 34** sind die Ergebnisse zusammengefasst und in **Abbildung 79** grafisch dargestellt.

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'								
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂	
Bromaromat	R-C ₆ H ₄ -Br	OMe	1,1	1,3	1,8	2,5	6,8	5,4	10,1	12,1
	Me	1,8	1,8	2,3	3,6	10,9	9,2	14,8	17,3	
	H	1,8	1,6	2,1	3,3	11,4	9,7	16,8	19,0	
	CF ₃	0,8	1,1	1,5	2,1	7,8	6,3	11,4	13,5	
	COMe	2,4	2,9	4,2	5,8	13,8	12,6	18,3	21,5	

Tabelle 34: Ergebnisse der Reaktionen der Bromaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit *t*Bu₃P **P 18** als Ligand bei 80°C durchgeführt [h⁻¹].

Da es sich um jeweils einzeln geführte Screens handelt, ist darauf zu achten, dass die Bildungsgeschwindigkeiten der Bromaromaten mit dem unsubstituierten

Phenylacetylen nicht mit den Ergebnissen aus den vorangegangenen Kapiteln zu vergleichen sind. Das liegt daran, dass jeder *Invers*-Screen unterschiedliche Komponenten besitzt und somit keine Vergleichbarkeit mehr gegeben ist (vgl. **Kapitel 4.4**).

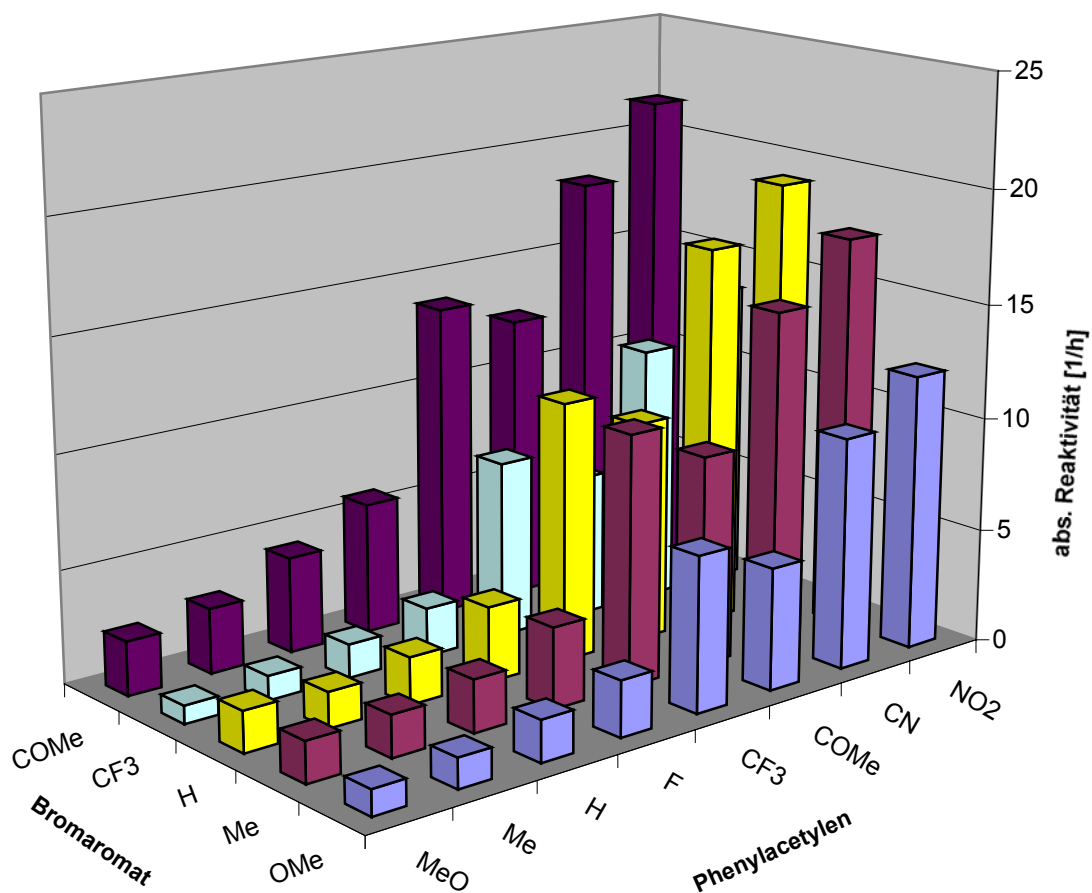


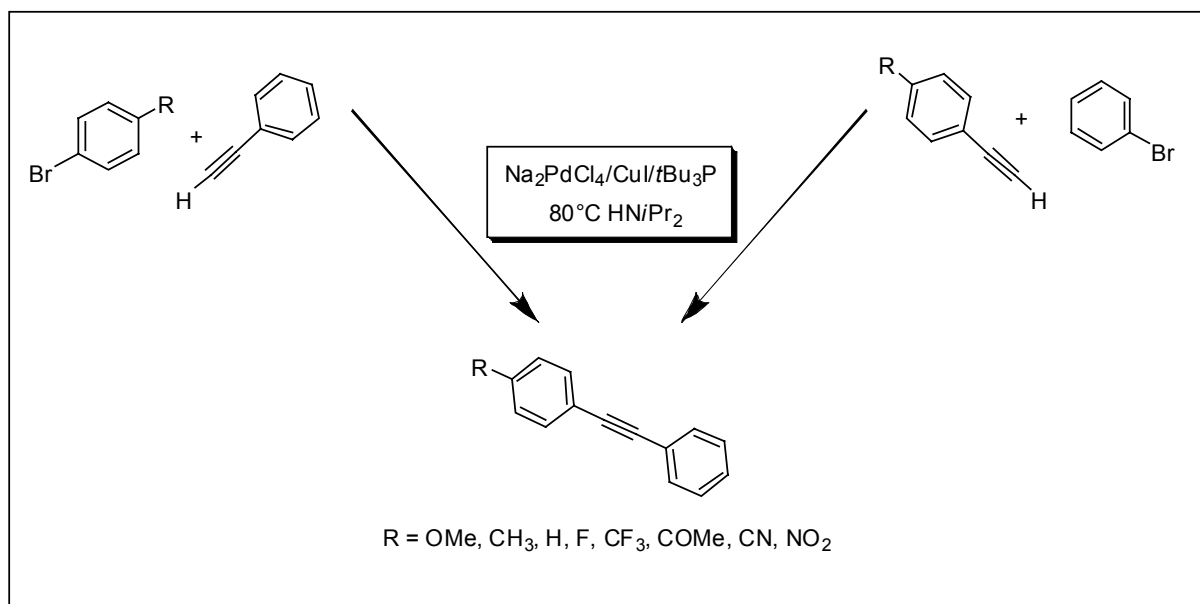
Abbildung 79: Grafische Darstellung der Ergebnisse der Reaktionen der Bromaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit *t*Bu₃P **P 18** als Ligand bei 80°C durchgeführt [h⁻¹].

Das Ergebnis überrascht: Die Abfolge der Bildungsgeschwindigkeiten der Produkte aus den substituierten Acetylenen ist ähnlich der entsprechend substituierten Bromaromaten. Bei den Acetylenen zeigt sich ebenfalls, dass elektronenziehende Substituenten die Reaktivität im Gegensatz zu den elektronendonierenden erhöhen. Es ergibt sich folgende Reihenfolge:



In der Literatur finden sich keine entsprechenden Erkenntnisse für Sonogashira-Kreuzkupplungen. Jedoch werden bei den verwandten Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen gegensätzliche Einflüsse beobachtet. *Norrby et al.* berichten für Heck-Kupplungsreaktionen mit unterschiedlichen Styrolen, dass elektronenspendende Substituenten – wie *p*-NMe₂ – zu einer leicht erhöhten Kupplungsrate im Vergleich zum unsubstituierten Styrol führen. Umgekehrt erhält die Arbeitsgruppe eine verminderte Rate, wenn sie elektronenziehende Substituenten einsetzt.^[123] Gleiche Effekte lassen sich bei der Suzuki-Reaktion an den Boronsäuren beobachten. *p*-Me- beziehungsweise *p*-OMe-substituierte Boronsäuren zeigen eine beschleunigte Kupplungsrate, während die Kupplungsaktivität abnimmt, wenn CF₃-substituierte Boronsäuren verwendet werden.^[124] Im Gegensatz dazu berichten *Monteiro et al.*, dass elektronenziehende Substituenten die Nickel-katalysierte Suzuki-Kupplung beschleunigen.^[125] Diese Erkenntnisse waren für die Forscher ein Hinweis darauf, dass die Transmetallierung oder reduktive Eliminierung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt anzusehen ist. In den Studien von Norrby und Monteiro fallen die Unterschiede zwischen elektronenreichen und -armen Styrolen und Boronsäuren jedenfalls viel kleiner aus, als sie in dieser Arbeit für Phenylacetylene ermittelt wurden.

Im Folgenden wird die Verteilung der Produktbildung der Phenylacetylene mit der Produktbildung der Bromaromaten verglichen. Da die gebildeten Produkte identisch sind, ist es auch für die Durchführung von Synthesen interessant zu wissen, auf welchem der beiden alternativen Wege sich das Produkt schneller bildet.



Ein Vergleich der Reaktivitäten von Bromaromaten und Phenylacetylenen ist in **Abbildung 80** zu sehen.

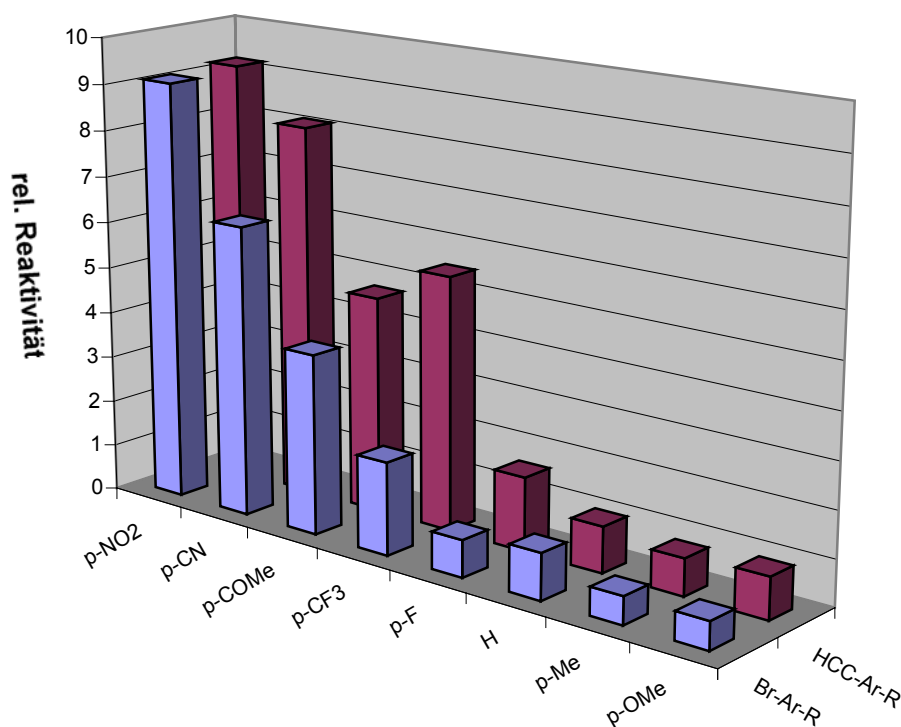


Abbildung 80: Vergleich der relativen Bildungsgeschwindigkeiten zu jeweils dem gleichen Produkt. Zum einen ist die Reaktion von Phenylacetylen mit acht unterschiedlich substituierten Bromaromaten, zum anderen die Reaktion von Brombenzol mit acht substituierten Phenylacetylenen abgebildet. Die Reaktionen werden mit *t*Bu₃P **P 18** als Ligand bei 80°C durchgeführt.

Beim Vergleich der relativen Geschwindigkeiten fällt auf, dass die Geschwindigkeitsverteilung sehr ähnlich ist. Bei beiden Experimenten reagiert das *p*-NO₂-substituierte Substrat neunmal schneller als das nicht substituierte (R=H), während die deaktivierten Substrate im Bereich von 0,7 bis 0,9 liegen. Diese nahezu identischen Geschwindigkeitsverteilungen lassen sich nur dadurch erklären, dass Halogenaromaten *und* Phenylacetylene gleichermaßen am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind.

Dass sich die Positionen der *p*-CF₃- und *p*-F-substituierten Phenylacetylene innerhalb der Reaktivitätsreihenfolge unterscheiden, ist ein Hinweis darauf, dass die

Substituenteneinflüsse eine unterschiedliche Form der Aktivierung erreichen. Eventuell spielt die Acidität der Phenylacetylene bei der Differenzierung eine Rolle.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass der Cokatalysator Kupfer die Acetylene durch Acetylidbildung aktiviert. Im Zusammenhang mit einer Kupfer-Aktivierung könnte der Mechanismus einer *zyklischen assoziativen Transmetallierung* wirken, wie sie A. L. Casado und P. Espinet für die Stille-Kupplung postulieren.^[15a]

Die Autoren beschreiben einen konzertierten viergliedrig-zyklischen Mechanismus, an dem beide Metalle (Sn und Pd) beteiligt sind.

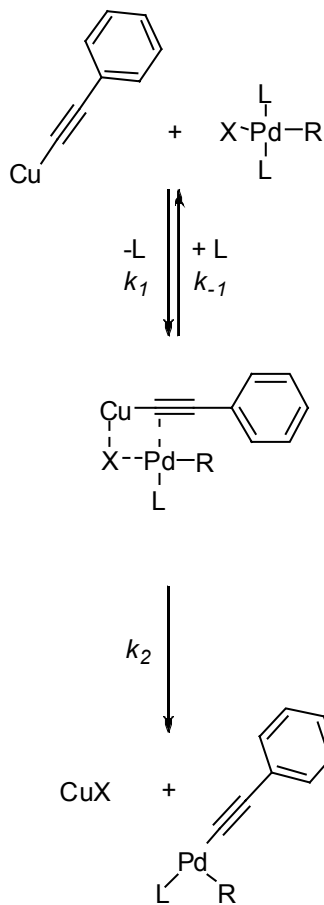


Abbildung 81: Zyklische assoziative Transmetallierung.

Am Beispiel der Sonogashira-Kreuzkupplung ließe sich ein Mechanismus formulieren, wie er in **Abbildung 82** dargestellt ist. Im ersten Schritt erfolgt die Assoziation des Acetylids an Palladium unter Substitution eines Liganden. Es entsteht ein viergliedriger Übergangszustand. Am Ende bildet sich die dreifach koordinierte Palladium-Spezies, die im Folgeschritt – der reduktiven Eliminierung – das Produkt freisetzt. Neben der Tatsache, dass sich die Produkte bevorzugt mit elektronenarmen Phenylacetylenen bilden, erklärt dieser Mechanismus auch die deutliche Reaktivitätsabnahme durch einen Phosphinüberschuss (vgl. **Kapitel 4.7.2**).

Damit bleibt nur noch die Frage zu klären, inwiefern die Acetylene und die Halogenaromaten am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind. Diese Frage beantworten **Kapitel 4.12 und 4.16.1**, die Experimente beschreiben, in denen Acetylene *und* Halogenaromaten gleichzeitig gekuppelt werden.

4.11 Substituenteneinfluss der Phenylacetylene bei Kupplung mit Brom- und Iodaromaten

In diesem Kapitel wird untersucht, ob eine Abhängigkeit der Transmetallierung von der Bindungsstärke des Halogenaromaten existiert. Dazu wurden die schon im **Kapitel 4.10** vorgestellten **Invers**-Experimente mit bestimmten Modifikationen durchgeführt. Neben Bromaromaten wurden auch Iod- und Chloraromaten in die Experimente einbezogen. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, liefen die Reaktionen jeweils bei gleichen Temperaturen ab: Vergleichsexperimente mit Iod- und Bromaromaten erfolgten bei einer Temperatur von 50°C. Versuche, analoge Experimente mit Chloraromaten durchzuführen, blieben erfolglos, da Zersetzungsreaktionen der Acetylene dies nicht zuließen.

In **Tabelle 35** und **Tabelle 36** sind die Ergebnisse der Phenylacetylen-Screens für Brom- und Iodaromaten bei 50°C zusammengefasst und in **Abbildung 82** sowie **Abbildung 83** grafisch dargestellt.

Im Gegensatz zu den Daten des Phenylacetylen-Screens mit Bromaromaten bei 80°C zeigt sich bei 50°C eine deutliche Differenzierung durch die Bromaromaten. Trotzdem entstehen die Produkte der CF₃- und F- substituierten Acetylene noch schneller als in den Bromaromaten-Screens.

Der Vergleich der Iod- mit den Bromaromaten zeigt eine höhere Bildungsgeschwindigkeit für fast alle Iodaromaten mit unterschiedlich substituierten Phenylacetylenen.

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'								
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂	
Bromaromat	R-C ₆ H ₄ -Br	OMe	0,3	0,3	0,4	0,5	1,7	1,3	3	4,8
	Me	0,1	0,1	0,1	0,2	0,8	0,6	1,7	2,6	
	H	0,3	0,2	0,4	0,8	3,3	2,6	5,1	7	
	CF ₃	0,3	0,7	0,9	1	4	3,3	8,2	10,9	
	COMe	1,9	2,8	4,1	5,6	9,4	7,4	17,8	22,6	

Tabelle 35: Ergebnisse für die Reaktionen der Bromaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit *t*Bu₃P **P 18** als Ligand bei 50°C durchgeführt. [h⁻¹]

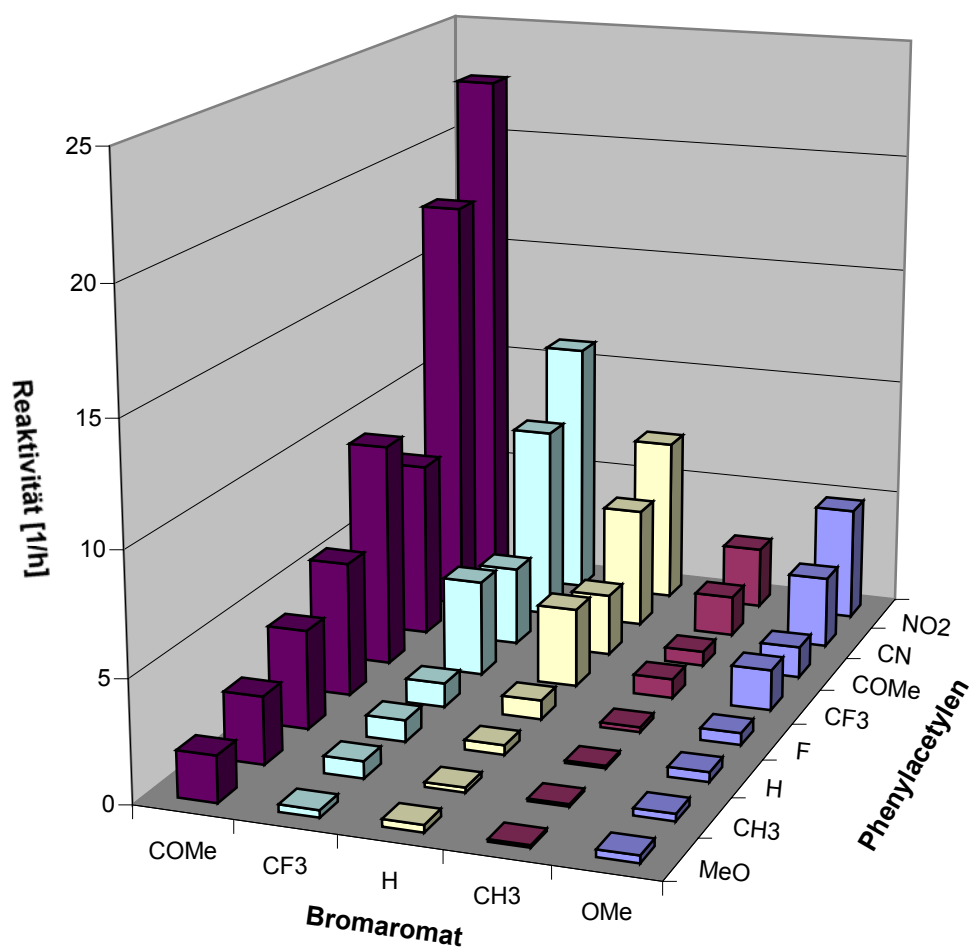


Abbildung 82: Ergebnisse für die Reaktionen der Bromaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** als Ligand bei 50°C durchgeführt [h^{-1}].

Einzig die *p*-Acetophenone der Halogene bilden eine Ausnahme und zeigen ähnliche Reaktivitäten.

		Phenylacetylen $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$							
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂
Iodaromat R-C ₆ H ₄ -I	OMe	0,8	0,8	1,3	1,8	8	6,6	14,2	18,6
	Me	0,3	0,4	0,6	1,1	5,1	4	9,4	11,4
	H	0,4	0,4	0,8	1,1	5,8	4,8	10,4	13,5
	CF ₃	0,5	0,4	0,7	1	4,6	4,3	10,9	17,4
	COMe	0,3	0,6	0,9	1,2	4,2	3,8	9	9,9

Tabelle 36: Ergebnisse für die Reaktionen der Iodaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** als Ligand bei 50°C durchgeführt. [h^{-1}]

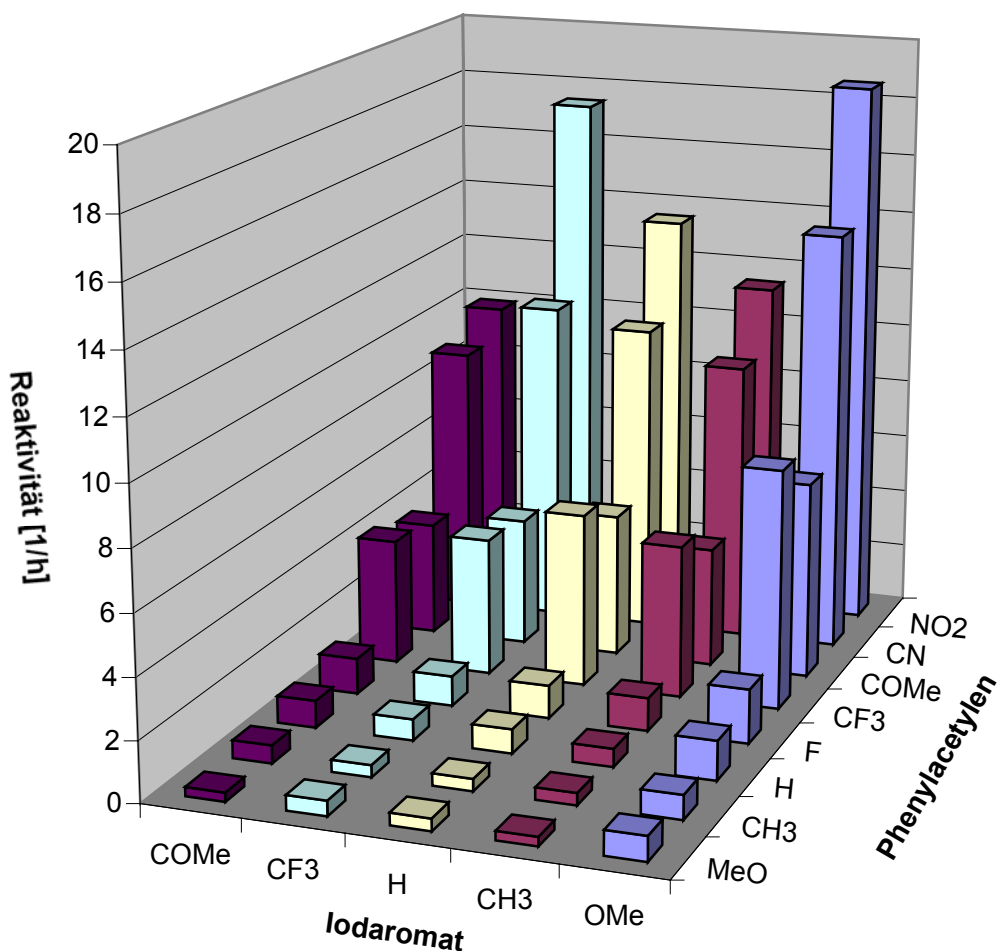


Abbildung 83: Ergebnisse für die Reaktionen der Iodaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** als Ligand bei 50°C durchgeführt [h^{-1}].

Werden die Ergebnisse der Iodaromaten genauer betrachtet, zeigt sich nur eine sehr geringe Differenzierung. Es überrascht zudem, dass die Bildungsgeschwindigkeit der Iodaromaten mit einem +M-Effekt schneller ist als die der Iodaromaten mit einem –M-Effekt. Dieser Befund lässt sich möglicherweise mit den Ergebnissen erklären, die *Hartwig et al.* vorstellten^[126]. Die Forscher zeigten, dass die reduktive Eliminierung an Diaryl-Platin-Komplexen sehr langsam abläuft, wenn die Aromaten zwei elektronenziehende Substituenten tragen – mit zwei elektronenschiebenden Substituenten an den Aromaten verläuft die Eliminierung schnell. Hartwig beschreibt eine überraschende Beobachtung: PtAr_2 -Komplexe, bei denen die Aromaten jeweils einen

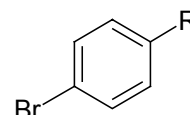
elektronenziehenden *und* einen elektronenschiebenden Substituenten besitzen, laufen bevorzugt ab.

Es ist jedoch festzustellen, dass nicht nur die Phenylacetylene mit ziehenden Funktionalitäten bei *p*-Iodanisol eine beschleunigte Bildungsrate zeigen, sondern die gesamte Reaktion schneller abläuft als die Reaktion mit *p*-Iodacetophenon und somit ein anderer Grund vorliegen muss.

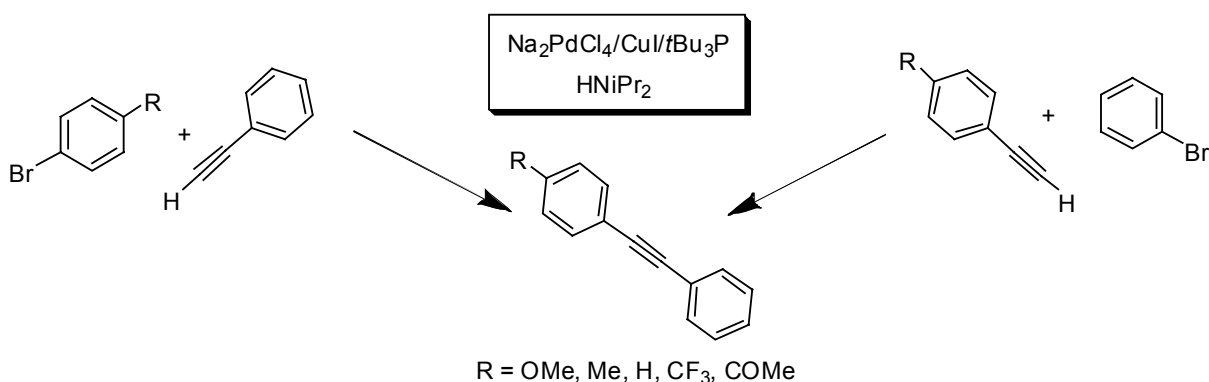
4.12 Parallelscreen von Ar-Br und Ar'-C≡CH

In den vorangegangenen Kapiteln wurden Screens diskutiert, die eines gemeinsam hatten: Bei den Reaktionen musste ein Kupplungspartner nicht in Konkurrenz treten. Hier bleibt natürlich offen, ob nicht doch Einflüsse der einen Kupplungskomponente auf die Komplexbildung der anderen Komponenten eine Rolle spielen. Unter diesen Umständen würden bevorzugte Kombinationen entstehen, die bei der separierten Screenführung nicht in dieser Deutlichkeit auftreten.

Daher sind in diesem Kapitel Experimente vorgestellt, bei denen *gleichzeitig* mehrere unterschiedliche Bromaromaten mit mehreren substituierten Phenylacetylenen umgesetzt werden. Die gleichzeitige Reaktionsführung bedeutet zwar, dass das System deutlich komplizierter wird, aber es lassen sich so präzisere Informationen zu den Produktbildungsverhältnissen gewinnen. Um den maximalen Informationsgehalt zu erreichen, sollten auf beiden Komponentenseiten jeweils Substrate vorhanden sein, die die volle Bandbreite an Substituenteneffekten $R = \text{OMe}, \text{Me}, \text{H}, \text{CF}_3, \text{COMe}$ abdecken – einschließlich dem unsubstituierten Referenzsubstrat. Um das System nicht zu kompliziert zu machen, wurden fünf Substrate ausgewählt: Brombenzol, 4-Brombenzotrifluorid, 4-Bromtoluol, 4-Bromanisol und 4'-Bromacetophenon.



Da die Endprodukte dieser *gekreuzten* Reaktion nicht zu unterscheiden sind, ist es unmöglich, den Produktumsatz durch eine gaschromatographischer Analyse in einem Reaktionstopf direkt zu bestimmen.



Daher wurden Bromaromaten mit modifizierten Substituenten eingesetzt. Diese sollten sich in ihren elektronischen Eigenschaften – und somit in der Reaktivität – nicht wesentlich von den bisher verwendeten Bromaromaten unterscheiden. Die Produkte mussten sich aber gaschromatographisch unterscheiden lassen.

Die verwendeten modifizierten Bromaromaten sind in **Abbildung 84** dargestellt

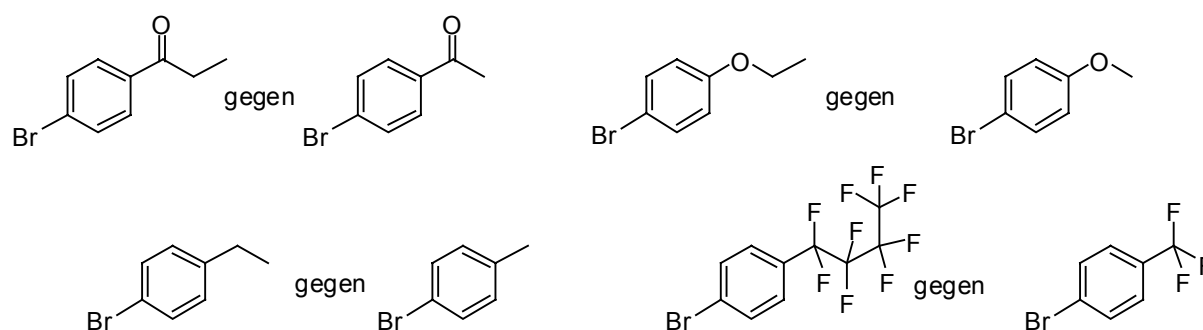
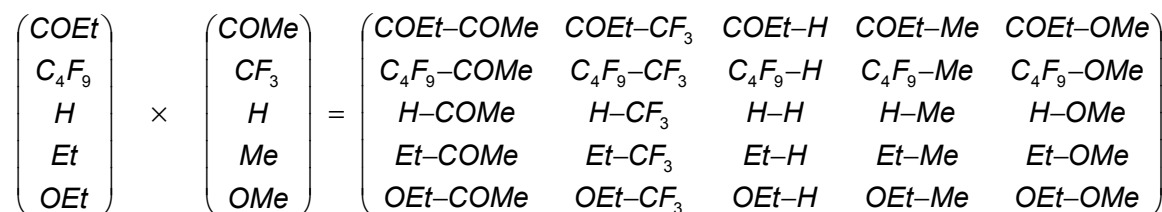


Abbildung 84: Gegenüberstellung der ‚klassischen‘ und der modifizierten Bromaromaten.

Mit diesen Bromaromaten ließ sich der **Kreuz-5x5-Screen** durchführen, bei dem – mit fünf substituierten Phenylacetylenen zur Reaktion gebracht – die 25 gebildeten Produkte ohne weiteres aufgetrennt und quantifiziert werden konnten.

Die unten stehende Matrix gibt die 25 Produktbildungsmöglichkeiten für den **Kreuz-5x5-Screen** an:



R-C₆H₄-Br

R'-C₆H₄-C≡CH

25 R-C₆H₄-C≡C-R-C₆H₄-R'

4.12.1 Kinetik der vollständigen ArX / Ar'X - ArCCH / Ar'CCH-Konkurrenz

Für die kinetische Betrachtung des Kreuz-Screens muss der Katalysezyklus um vier Wege erweitert werden. Für zwei konkurrierende, unterschiedlich substituierte Halogenaromaten **ArX** und **Ar'X** sowie zwei konkurrierende, unterschiedlich substituierte Phenylacetylene **ArCCH** und **Ar'CCH** ergeben sich mehrere leicht unterschiedlichen Katalysatorspezies **A**, **B**, **B'**, **C^{oo}**, **C^{o'}**, **C^{o''}** und **C^{''}**. **Abbildung 85**

zeigt den Mechanismus der kompetitiven Sonogashira-Reaktion mit zwei Halogenaromaten und zwei Phenylacetylenen. Die Lösung der Geschwindigkeitsgesetze ist jedoch sehr komplex, da nicht nur zwei konkurrierende Substrate, sondern zwei gekreuzte Substrat-konkurrierende Systeme existieren.

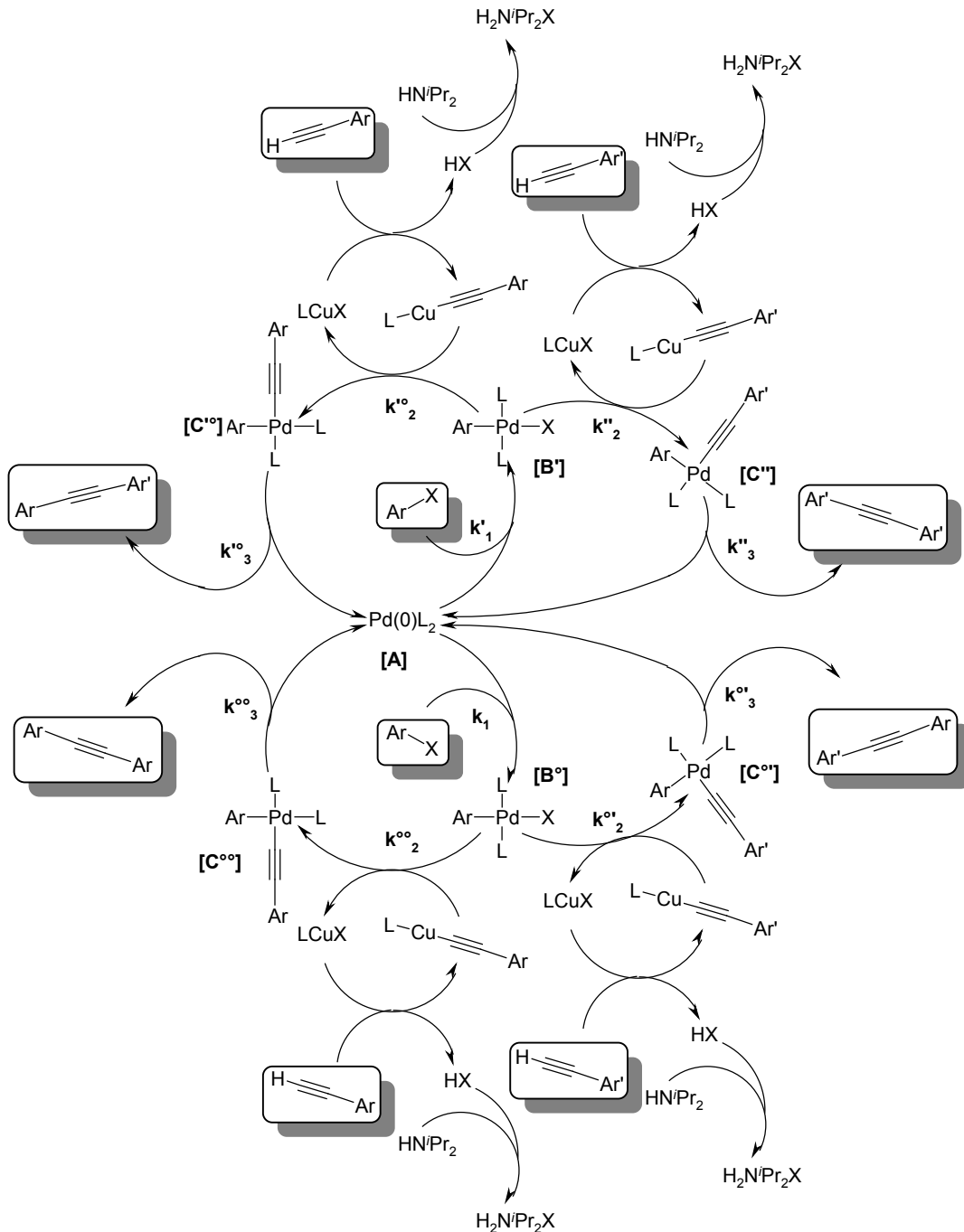


Abbildung 85: Postulierter Mechanismus einer kompetitiven Sonogashira-Reaktion mit zwei unterschiedlichen Halogenaromaten und Phenylacetylenen.

Für die Betrachtung der Katalyse wird für die sieben Katalysespezies **A**, **B**, **B'**, **C^{oo}**, **C^{o'}**, **C^{o°}** und **C^{o''}** ein vollständig stationärer Zustand angenommen.

Die Stationaritätsbedingung für die Katalysatorspezies lautet:

$$\frac{d[A]}{dt} = 0 = k_3^{oo}[C^{oo}] + k_3^{o'}[C^{o'}] + k_3^{o°}[C^{o°}] + k_3^{o''}[C^{o''}] - (k_1[ArX] + k_1'[Ar'X])[A] \quad \text{Gl. 72}$$

$$\frac{d[B^o]}{dt} = 0 = k_1^o[ArX][A] - k_2^{oo}[ArCCH][B^o] - k_2^{o'}[Ar'CCH][B^o] \quad \text{Gl. 73}$$

$$\frac{d[B']}{dt} = 0 = k_1'[Ar'X][A] - k_2^{o°}[ArCCH][B'] - k_2^{o''}[Ar'CCH][B'] \quad \text{Gl. 74}$$

$$\frac{d[C^{oo}]}{dt} = 0 = k_2^{oo}[ArCCH][B^o] - k_3^{oo}[C^{oo}] \quad \text{Gl. 75}$$

$$\frac{d[C^{o'}]}{dt} = 0 = k_2^{o'}[Ar'CCH][B^o] - k_3^{o'}[C^{o'}] \quad \text{Gl. 76}$$

$$\frac{d[C^{o°}]}{dt} = 0 = k_2^{o°}[ArCCH][B'] - k_3^{o°}[C^{o°}] \quad \text{Gl. 77}$$

$$\frac{d[C^{o''}]}{dt} = 0 = k_2^{o''}[Ar'CCH][B'] - k_3^{o''}[C^{o''}] \quad \text{Gl. 78}$$

Des Weiteren ist die Summe aller Katalysespezies gleich der Katalysator/Palladiumkonzentration.

$$[Pd] = [A] + [B^o] + [B'] + [C^{oo}] + [C^{o'}] + [C^{o°}] + [C^{o''}] \quad \text{Gl. 79}$$

Werden die Gleichungen Gl. 72 bis Gl. 78 umgestellt und in Gl. 79 eingesetzt, stehen folgende Terme im Ausdruck für die Palladiumkonzentration:

$$[A] = \frac{k_3^{oo}[C^{oo}] + k_3^{o'}[C^{o'}] + k_3^{o°}[C^{o°}] + k_3^{o''}[C^{o''}]}{k_1[ArX] + k_1'[Ar'X]} \quad \text{Gl. 80}$$

$$[B^o] = \frac{k_1^o[ArX][A]}{k_2^{oo}[ArCCH] + k_2^{o'}[Ar'CCH]} \quad \text{Gl. 81}$$

$$[B'] = \frac{k_1'[Ar'X][A]}{k_2^{o°}[ArCCH] + k_2^{o''}[Ar'CCH]} \quad \text{Gl. 82}$$

$$[C^{oo}] = \frac{k_2^{oo}}{k_3^{oo}} [ArCCH][B^o] \quad \text{Gl. 83}$$

$$[C^{o'}] = \frac{k_2^{o'}}{k_3^{o'}} [Ar'CCH][B^o] \quad \text{Gl. 84}$$

$$[C^{o°}] = \frac{k_2^{o°}}{k_3^{o°}} [ArCCH][B'] \quad \text{Gl. 85}$$

$$[C''] = \frac{k_2''}{k_3} [Ar'CCH][B'] \quad \text{Gl. 86}$$

Da Vereinfachungen der Verbrauchsgeschwindigkeiten nicht mehr möglich sind, werden die Bildungsgeschwindigkeiten der vier Tolane $Tol^{\circ\circ}$, $Tol^{\circ'}$, Tol'° und Tol'' aus dem jeweiligen Ende des Katalysezyklus als Substitution verwendet:

$$\frac{d[Tol^{\circ\circ}]}{dt} = k_3^{\circ\circ} [C^{\circ\circ}] \quad \text{Gl. 87}$$

$$\frac{d[Tol^{\circ'}]}{dt} = k_3^{\circ'} [C^{\circ'}] \quad \text{Gl. 88}$$

$$\frac{d[Tol'^{\circ}]}{dt} = k_3'^{\circ} [C'^{\circ}] \quad \text{Gl. 89}$$

$$\frac{d[Tol'']}{dt} = k_3'' [C''] \quad \text{Gl. 90}$$

Wird der Ausdruck für die Palladiumkonzentration nach den vier einzelnen Katalysatorspezies $C^{\circ\circ}$, $C^{\circ'}$, C'° und C'' aufgelöst, ergibt sich folgende Gleichung:

$$[A] = \frac{k_3^{\circ\circ} [C^{\circ\circ}] + k_3^{\circ'} [C^{\circ'}] + k_3'^{\circ} [C'^{\circ}] + k_3'' [C'']}{k_1 [ArX] + k_1' [Ar'X]} \quad \text{Gl. 91}$$

$$[B^{\circ}] + [B'] = \left(\frac{k_1^{\circ} [ArX]}{k_2^{\circ\circ} [ArCCH] + k_2^{\circ'} [Ar'CCH]} + \frac{k_1' [Ar'X]}{k_2'^{\circ} [ArCCH] + k_2'' [Ar'CCH]} \right) [A] = b^{\circ} [A] \quad \text{Gl. 92}$$

$$b^{\circ} = \frac{k_1^{\circ} [ArX]}{k_2^{\circ\circ} [ArCCH] + k_2^{\circ'} [Ar'CCH]} + \frac{k_1' [Ar'X]}{k_2'^{\circ} [ArCCH] + k_2'' [Ar'CCH]} \quad \text{Gl. 93}$$

$$[C^{\circ\circ}] + [C^{\circ'}] = \left(\frac{k_2^{\circ\circ}}{k_3} [ArCCH] + \frac{k_2^{\circ'}}{k_3} [Ar'CCH] \right) [B^{\circ}] = c^{\circ} [B^{\circ}] \quad \text{Gl. 94}$$

$$[C'^{\circ}] + [C''] = \left(\frac{k_2'^{\circ}}{k_3} [ArCCH] + \frac{k_2''}{k_3} [Ar'CCH] \right) [B'] = c' [B'] \quad \text{Gl. 95}$$

mit

$$c^{\circ} = \frac{k_2^{\circ\circ}}{k_3} [ArCCH] + \frac{k_2^{\circ'}}{k_3} [Ar'CCH] \quad \text{und} \quad c' = \frac{k_2'^{\circ}}{k_3} [ArCCH] + \frac{k_2''}{k_3} [Ar'CCH] \quad \text{Gl. 96}$$

$$[Pd] = \frac{k_3^{\circ\circ} [C^{\circ\circ}] + k_3^{\circ'} [C^{\circ'}] + k_3'^{\circ} [C'^{\circ}] + k_3'' [C'']}{k_1 [ArX] + k_1' [Ar'X]} + b^{\circ} [A] + c^{\circ} [B^{\circ}] + c' [B'] \quad \text{Gl. 97}$$

Nach mehreren Umformungen entsteht die Grundgleichung:

$$[Pd] = \left(\frac{k_3^{\circ\circ}[C^{\circ\circ}] + k_3^{\circ}[C^{\circ}] + k_3^{\prime}[C^{\prime\circ}] + k_3^{\prime\prime}[C^{\prime\prime}]}{k_1[ArX] + k_1'[Ar'X]} \right) \cdot (1 + b^\circ + d^\circ) \quad \text{Gl. 98}$$

Aus dieser lassen sich nach Substitution und einigen Umformungen die Bildungsgeschwindigkeiten der vier Tolane **Tol^{°°}**, **Tol^{°'}**, **Tol^{'°}** und **Tol^{''}** errechnen:

$$\frac{d[Tol^{\circ\circ}]}{dt} = \frac{k_3^{\circ\circ}[Pd]}{\left(\frac{k_3^{\circ\circ} + \frac{k_3^{\circ\circ}k_2^{\circ'}[Ar'CCH]}{k_2^{\circ\circ}} + \frac{k_2^{\circ}k_3^{\circ\circ}}{k_2^{\circ\circ}}e' + \frac{k_2^{\prime}k_3^{\circ\circ}[Ar'CCH]}{k_2^{\circ\circ}}e' \right)} \cdot (1 + b^\circ + d^\circ) \quad \text{Gl. 99}$$

$$\frac{d[Tol^{\circ'}]}{dt} = \frac{k_3^{\circ'}[Pd]}{\left(\frac{k_2^{\circ\circ}k_3^{\circ'}[Ar'CCH]}{k_2^{\circ\circ}} + k_3^{\circ'} + \frac{k_2^{\circ}k_3^{\circ'}[Ar'CCH]}{k_2^{\circ\circ}}e' + \frac{k_2^{\prime}k_3^{\circ'}}{k_2^{\circ\circ}}e' \right)} \cdot (1 + b^\circ + d^\circ) \quad \text{Gl. 100}$$

$$\frac{d[Tol^{\prime\circ}]}{dt} = \frac{k_3^{\prime\circ}[Pd]}{\left(\frac{k_2^{\circ\circ}k_3^{\prime\circ}}{k_2^{\circ\circ}}e^\circ + \frac{k_2^{\circ}k_3^{\prime\circ}[Ar'CCH]}{k_2^{\circ\circ}}e^\circ + k_3^{\prime\circ} + \frac{k_3^{\circ}k_2^{\prime\circ}[Ar'CCH]}{k_2^{\circ\circ}} \right)} \cdot (1 + b^\circ + d^\circ) \quad \text{Gl. 101}$$

$$\frac{d[Tol^{\prime\prime}]}{dt} = \frac{k_3^{\prime\prime}[Pd]}{\left(\frac{k_2^{\circ\circ}k_3^{\prime\prime}[Ar'CCH]}{k_2^{\circ\circ}}e^\circ + \frac{k_2^{\prime\circ}k_3^{\prime\prime}}{k_2^{\circ\circ}}e^\circ + \frac{k_2^{\circ}k_3^{\prime\prime}[Ar'CCH]}{k_2^{\circ\circ}} + k_3^{\prime\prime} \right)} \cdot (1 + b^\circ + d^\circ) \quad \text{Gl. 102}$$

mit

$$b^\circ = \frac{k_1^{\circ}[ArX]}{k_2^{\circ\circ}[ArCCH] + k_2^{\circ'}[Ar'CCH]} + \frac{k_1^{\prime}[Ar'X]}{k_2^{\prime\circ}[ArCCH] + k_2^{\prime\prime}[Ar'CCH]} \quad \text{Gl. 103}$$

$$c^\circ = \frac{k_2^{\circ\circ}}{k_3^{\circ\circ}}[ArCCH] + \frac{k_2^{\circ'}}{k_3^{\circ'}}[Ar'CCH] \quad \text{und} \quad c' = \frac{k_2^{\prime\circ}}{k_3^{\prime\circ}}[ArCCH] + \frac{k_2^{\prime\prime}}{k_3^{\prime\prime}}[Ar'CCH] \quad \text{Gl. 104}$$

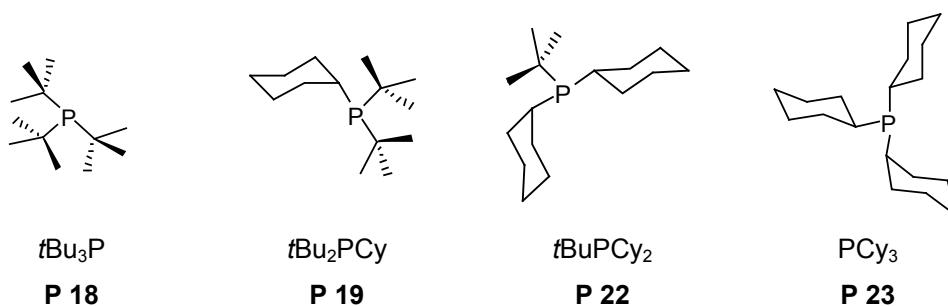
$$d^\circ = \left(c^\circ \left(\frac{k_1^{\circ}[ArX]}{k_2^{\circ\circ}[ArCCH] + k_2^{\circ'}[Ar'CCH]} \right) + c' \left(\frac{k_1^{\prime}[Ar'X]}{k_2^{\prime\circ}[ArCCH] + k_2^{\prime\prime}[Ar'CCH]} \right) \right) \quad \text{Gl. 105}$$

$$e^\circ = \frac{k_1^{\circ}[ArX](k_2^{\circ\circ}[ArCCH] + k_2^{\circ'}[Ar'CCH])}{k_1^{\circ'}[Ar'X](k_2^{\circ\circ}[ArCCH] + k_2^{\circ'}[Ar'CCH])} \quad e' = \frac{k_1^{\prime}[Ar'X](k_2^{\prime\circ}[ArCCH] + k_2^{\prime\prime}[Ar'CCH])}{k_1^{\prime\circ}[ArX](k_2^{\prime\circ}[ArCCH] + k_2^{\prime\prime}[Ar'CCH])} \quad \text{Gl. 106}$$

Diese Ausdrücke der Geschwindigkeitsgesetze für die doppelte, kompetitive Reaktionsführung der Sonogashira-Reaktion sind leider zu komplex, um sich für eine mathematische Lösung zu eignen.

4.12.2 Der Kreuz-5x5-Screen

Neben der Parallelführung von Bromaromaten und Acetylenen, die dazu diente, die Produktbildungsgeschwindigkeiten genau zu bestimmen, sollte dieser Screen den Vergleich von vier unterschiedlichen Phosphinen ermöglichen (*t*Bu₃P **P 18**, *t*Bu₂PCy **P 19**, *t*-BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23**).



Die Reaktionen wurden unter Standardbedingungen in Diisopropylamin bei 80°C durchgeführt. Die Gesamtkonzentration sowohl der Bromaromaten als auch der Acetylene lag bei 0.1 mol·L⁻¹. Es tritt jedoch bei dieser Reaktionsführung ein Problem auf: Durch die direkte Konkurrenz von beiden Kupplungspartnern – ohne eine Überschusskomponente – kommt es zu einer frühen einseitigen Substratverarmung. Dies bedeutet, dass bestimmte Substratkombinationen schnell abreagieren und somit den jeweils konkurrierenden Kupplungspartnern entzogen wird. Andere Kombinationen, die eine geringere Reaktivität besitzen, sind jedoch noch vorhanden. Dadurch kann ein falscher Eindruck von den Geschwindigkeitsverhältnissen entstehen, sofern die Umsatz-Zeit-Funktionen nicht vollständig aufgenommen werden. Bei einer Momentbetrachtung führt dies zu falschen Verhältnissen der Produktbildungsgeschwindigkeit. Daher ist neben einer guten Analytik auch die umfassende Planung des Experiments in Bezug auf die Probennahme und Reaktionsgeschwindigkeit notwendig.

Ein Beispiel der ermittelten Umsatz-Zeit-Kurven für den Katalysatorkomplex mit *t*Bu₃P **P 18** zeigt **Abbildung 86**. Darin ist das frühe Zurückgehen der Produktbildungsgeschwindigkeiten einer Produktgruppe, die das gleiche reaktive Substrat besitzt, gut zu erkennen (z.B. 4-COEt-C₆H₄-Br). Im Gegensatz dazu würden zwei

Momentaufnahmen bei sieben beziehungsweise 30 Minuten ein völlig anderes Bild der Bildungsgeschwindigkeiten ergeben, wenn das Produkt C₄F₉-H untersucht würde (braune Punkte).

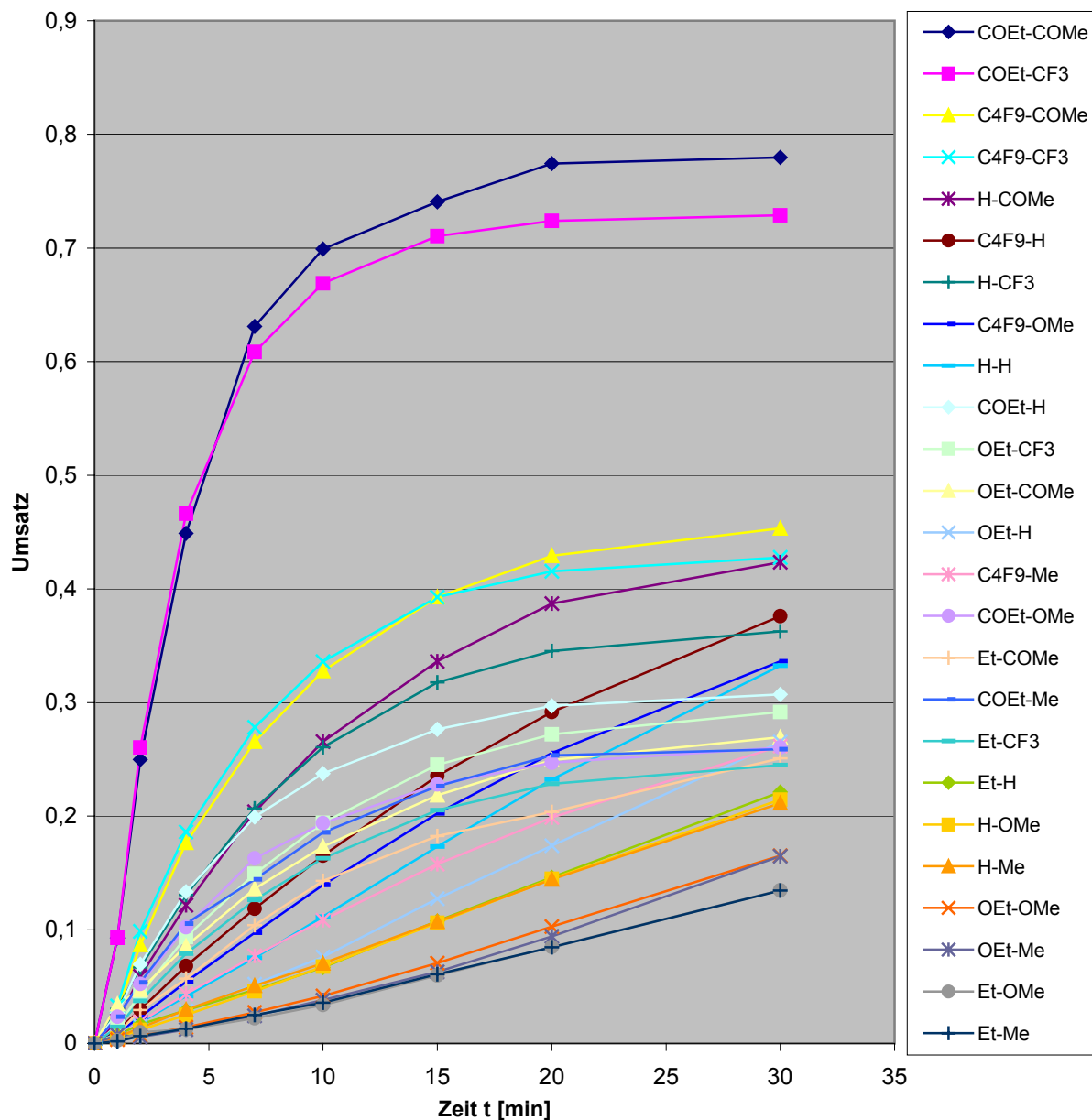


Abbildung 86: Umsatz-Zeit-Auftragung des **Kreuz-5x5**-Screens mit ***t*Bu₃P P 18** (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:8). Es kommen die vier ‚erweiterten‘ Bromaromaten und Brombenzol mit fünf substituierten Phenylacetylenen bei 80°C zum Einsatz. Die Katalysatorkonzentration beträgt 10⁻³ mol·L⁻¹.

Anhand der Umsatz-Zeit-Kurven ist die gute Differenzierung der Bildungsgeschwindigkeiten gleich zu Beginn der Reaktion zu erkennen. In der Vergrößerung des Anfangsbereichs (**Abbildung 87**) sind die sigmoidal leicht gekrümmten Verläufe für die Produkte mit den größten Bildungsraten zu erkennen. Die Bestimmung der

Produktbildungsgeschwindigkeiten erfolgt über drei beziehungsweise vier Datenpunkte – beginnend bei einer Minute.

Trotz der leicht gekrümmten Verläufe lässt sich bei der Bestimmung der Anfangsgeschwindigkeit ein mittleres Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,992$ ermitteln.^{ff}

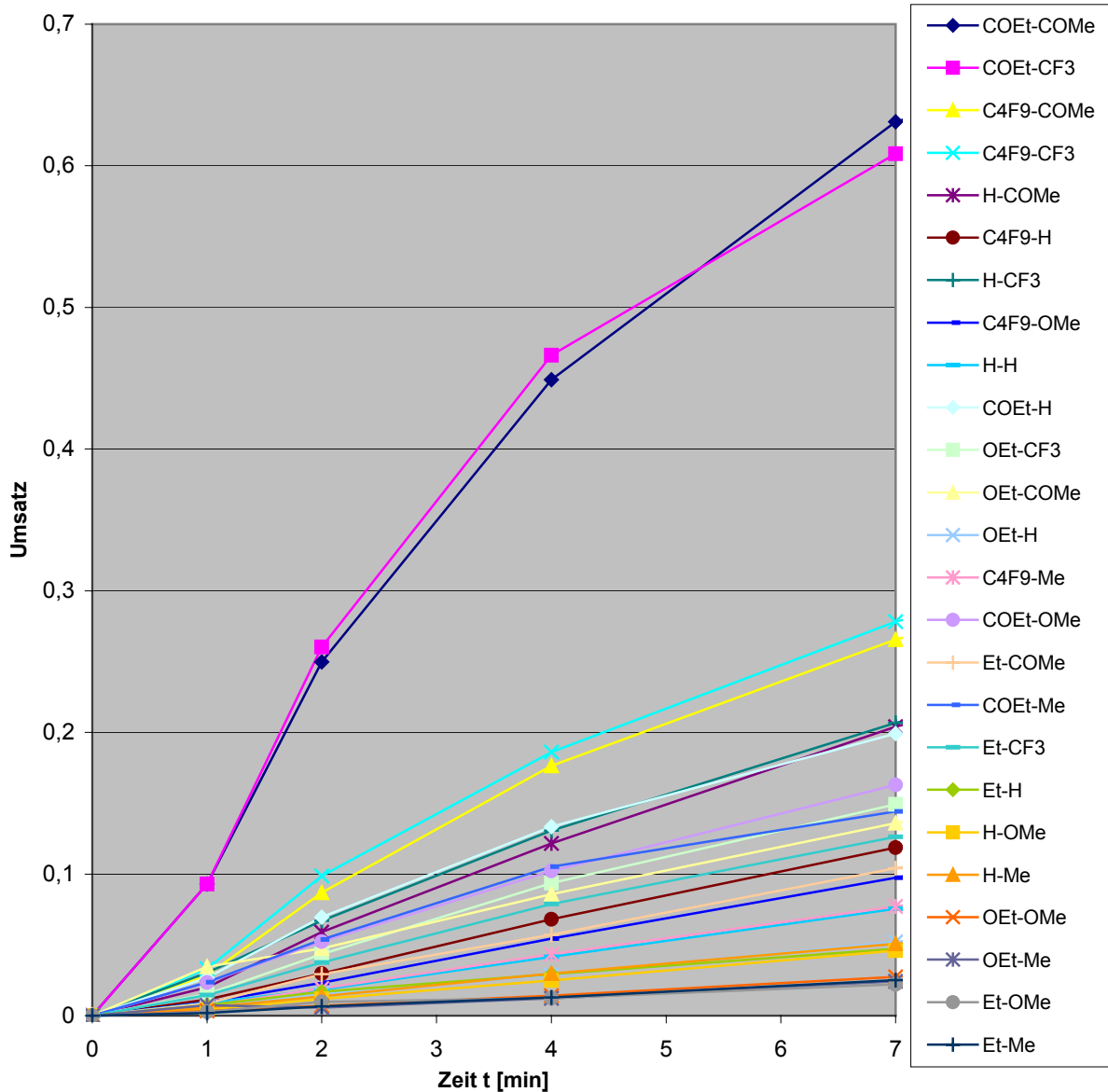


Abbildung 87: Vergrößerung des Anfangsbereichs (Start bis sieben Minuten) der Umsatz-Zeit-Auftragung des **Kreuz-5x5**-Screens.

^{ff} Das Bestimmtheitsmaß für die Bestimmung der Produktbildungsgeschwindigkeiten über die drei Anfangspunkte (1, 2 und 4 Min.) für die beiden schnellsten Produkte beträgt immer noch 0,985 und 0,983

Aus diesen Daten ist es möglich, konsistente Verhältnisse aus den jeweiligen Screens in nur einer Reaktionssequenz zu erhalten. Die Ergebnisse für die vier Phosphine sind in **Abbildung 88 a-d** grafisch dargestellt:

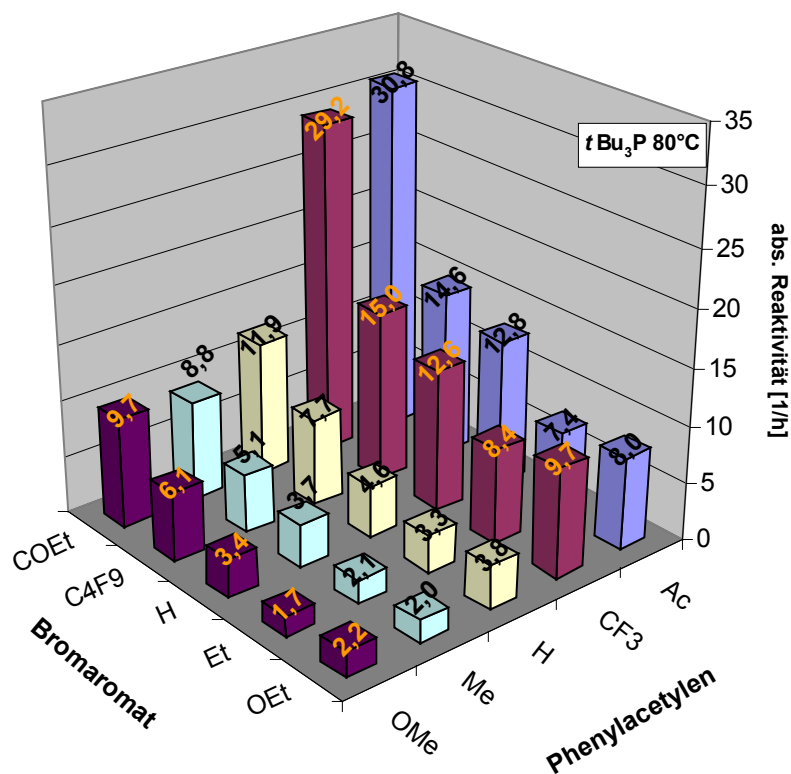


Abbildung 88a: Grafische Darstellung der Produktbildungsgeschwindigkeiten für die Reaktionen der ‚erweiterten‘ Bromaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen bei 80°C. Es wird das Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** eingesetzt [h^{-1}].

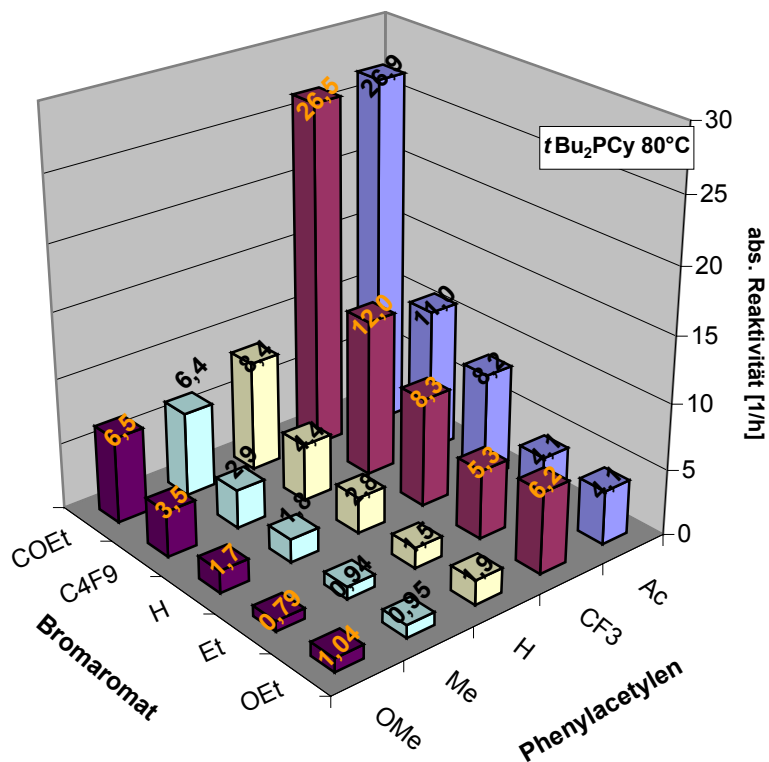


Abbildung 88b: Grafische Darstellung der Produktbildungsgeschwindigkeiten für das eingesetzte Phosphin *t*Bu₂PCy **P 19** bei 80°C [h⁻¹].

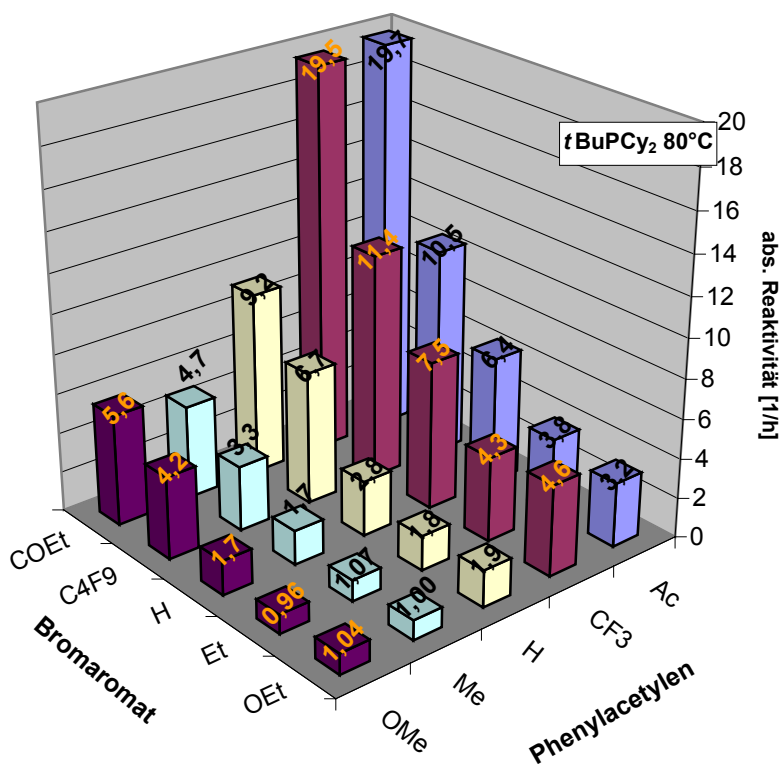


Abbildung 88c: Grafische Darstellung der Produktbildungsgeschwindigkeiten für das eingesetzte Phosphin *t*BuPCy₂ **P 22** bei 80°C [h⁻¹].

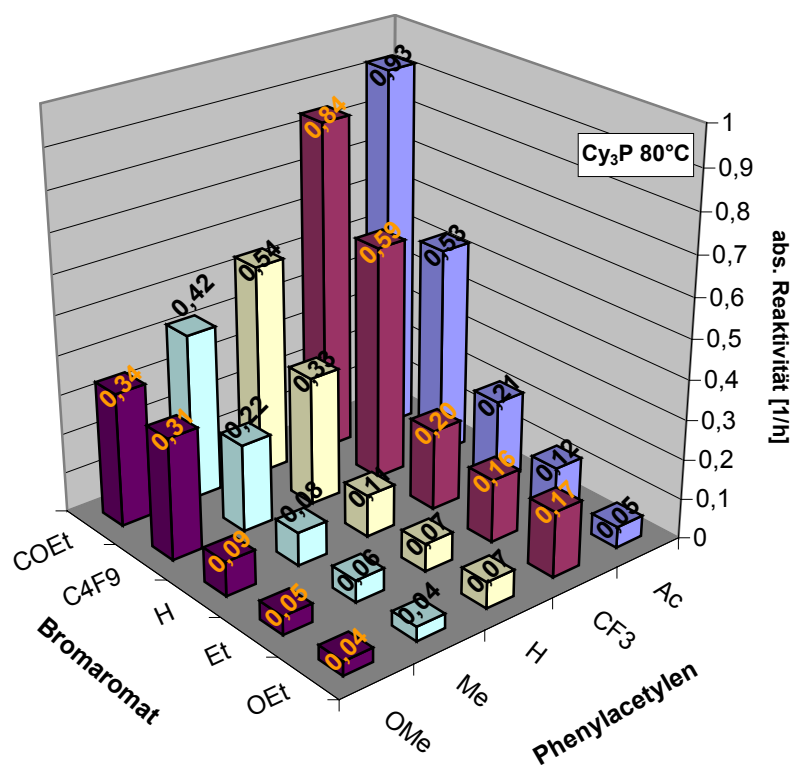
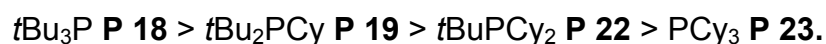


Abbildung 88d: Grafische Darstellung der Produktbildungsgeschwindigkeiten für das eingesetzte Phosphin PCy₃ **P 23** bei 80°C [h⁻¹].

Anhand der Abbildungen ist gut zu erkennen, dass die Reaktivität der Palladium-Phosphin-Komplexe in der schon bekannten Reihe abnimmt:



Die Unterschiede in der Gesamtdifferenzierung der Produktbildungsgeschwindigkeiten der einzelnen Phosphine liegen im Bereich von 20 bis 30, zeigen aber keinen Phosphin-abhängigen Trend.

Wird die jeweilige Produktverteilung der Phenylacetylene mit der Verteilung der Bromaromaten verglichen, zeigt sich jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den in der Katalyse eingesetzten Phosphinen (**Abbildung 89**).

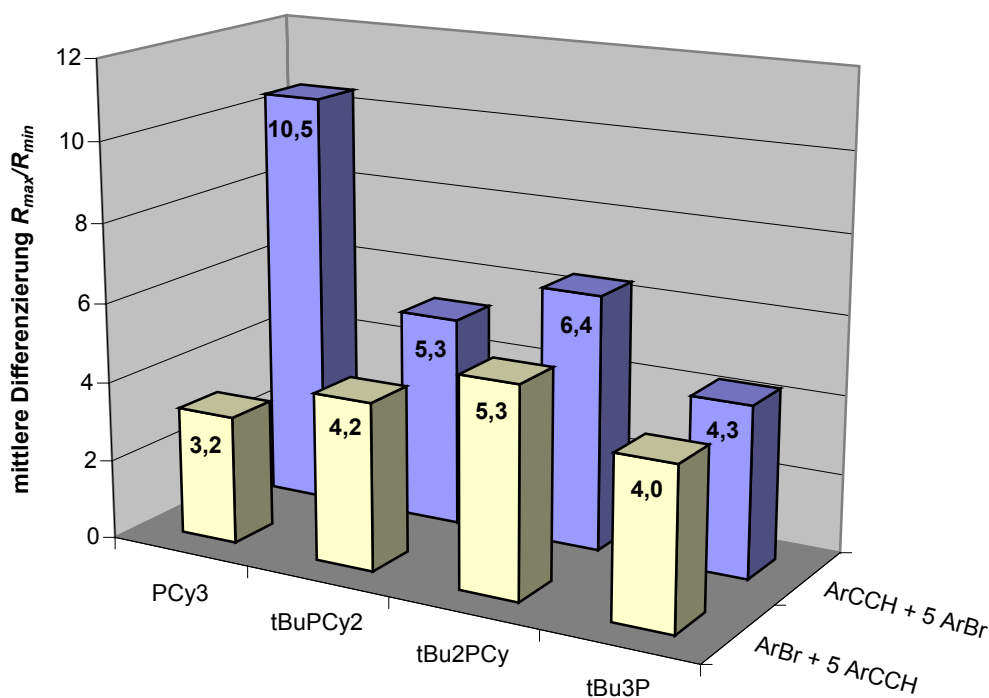


Abbildung 89: Grafische Darstellung des Quotienten der mittleren Differenzierungen von Bromaromaten und Phenylacetylenen für die jeweils eingesetzten Liganden *t*Bu₃P **P 18**, *t*Bu₂PCy **P 19**, *t*BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23**.

Es scheint, dass die Differenzierung zwischen den Bromaromaten und Phenylacetylenen von Phosphin zu Phosphin einen deutlich unterschiedlichen Weg nimmt. Ausgehend von *t*Bu₃P **P 18** sind beide Differenzierungen fast gleich. Aber schon bei den Phosphinen *t*Bu₂PCy **P 19** und *t*BuPCy₂ **P 22** fallen die Differenzierungen bei den Acetylenen im Vergleich zu den Bromaromaten kleiner aus. Der stärkste Unterschied – mit einem Faktor von 3,3 – ist bei PCy₃ **P 23** zu beobachten. Eigentlich sollte die Differenzierung auch für Acetylene mit sinkender Reaktivität zunehmen, da der Betrag der Aktivierungsparameter zunimmt. Trotzdem lässt sich beobachten, dass die Differenzierung für die Bromaromaten mit sinkender Reaktivität steigt, für die Phenylacetylene aber sinkt.

Nach energetischen Gesichtspunkten ist dieser Rückgang nicht zu erklären. Einzig die Komplexgeometrie des oxidativ addierten Palladium-Komplexes könnte eine Erklärung liefern: Durch die Verringerung der Phosphingröße von *t*Bu₃P **P 18** über

$t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19** und $t\text{BuPCy}_2$ **P 22** nach PCy_3 **P 23** wird auch die Abschirmung des Palladiums geringer, so dass der Angriff des Acetylens erleichtert wird. Dies ist jedoch nur eine qualitative Aussage. Daher wird dieses Thema in **Kapitel 4.16.1** genauer diskutiert. Hierbei steht die Änderung der Reaktionskonstanten im Vordergrund.

Die Ergebnisse der **Kreuz-5x5**-Screens lassen sich mit den Ergebnissen der Bromaromaten-Screens (**Kapitel 4.7.1.1** und **4.7.3**) vergleichen, die mit dem unsubstituierten Phenylacetylen durchgeführt wurden. In **Abbildung 90** sind die einzelnen Verhältnisse der Produktbildungsgeschwindigkeiten der Phosphine des **Kreuz-5x5**- und des **MS-25x1**-Screen dargestellt.

Es fällt auf, dass die Differenzierung der Produktbildungsgeschwindigkeiten für die Kreuz-5x5-Screens nicht so stark ausgeprägt ist wie für die MS-25x1-Screens. Das lässt sich auf die Verwendung der ‚erweiterten‘ Bromaromaten zurückführen, deren Substituenteneinfluss sich ein wenig von den ‚normalen‘ Bromaromaten unterscheidet. Das ist zum Beispiel anhand der unterschiedlichen Verhältnisse der Produktbildungsgeschwindigkeiten von *p*-OMe und *p*-OEt zu erkennen.

Trotz dieser Unterschiede zeigt sich, dass sich dieses erweiterte Konzept des Multisubstrat-Screens ohne weiteres zur Bestimmung der Produktbildungsgeschwindigkeit einsetzen lässt.

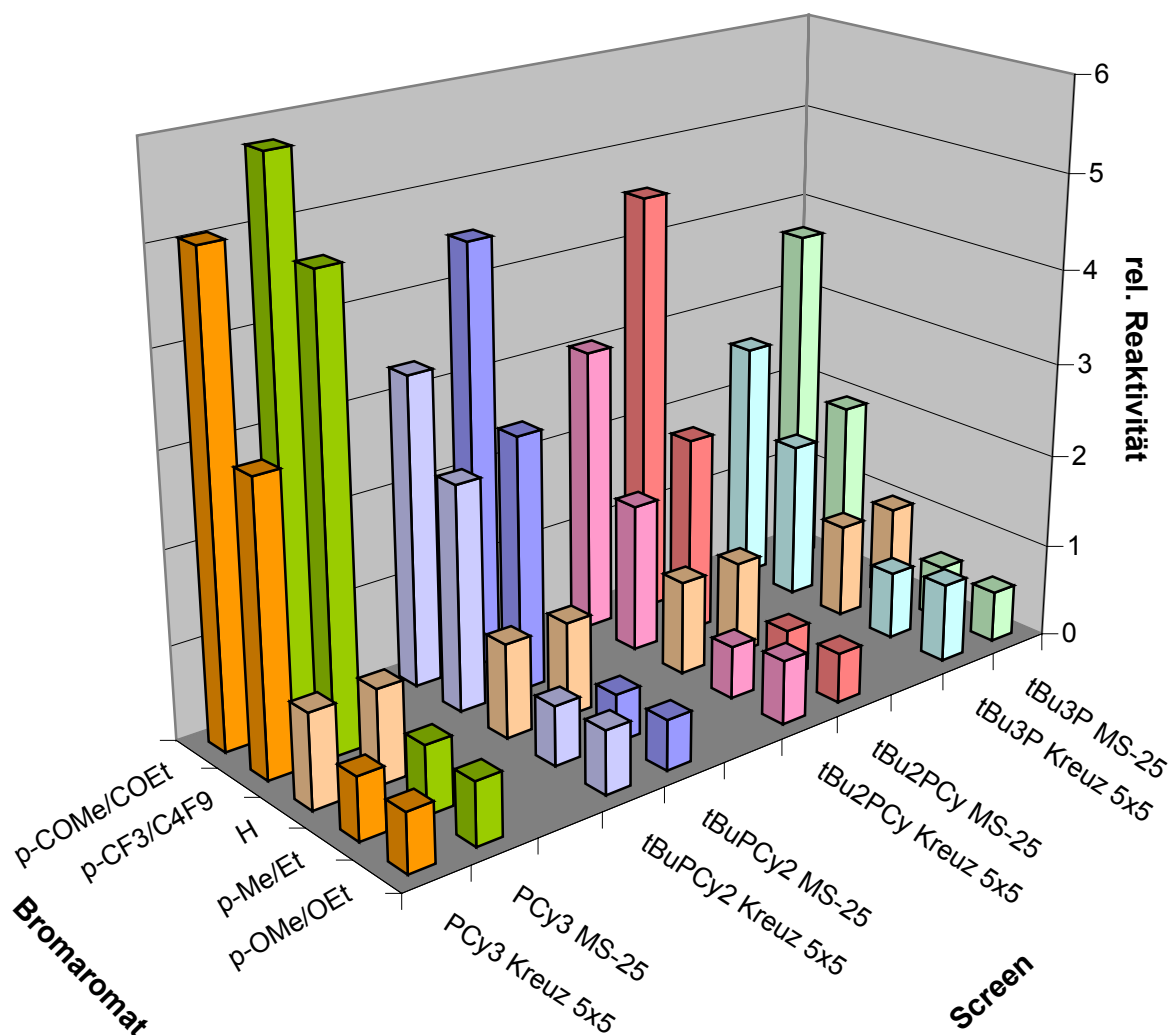


Abbildung 90: Vergleich der relativen Reaktivitäten der fünf Bromaromaten mit den Phenylacetylen aus den **Kreuz-5x5**- und **MS-25x1**-Screens. Es werden jeweils die eingesetzten Liganden *t*Bu₃P **P 18**, *t*Bu₂PCy **P 19**, *t*BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23** (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:4) verglichen. Die Reaktionstemperatur beträgt 80°C. Die Katalysatorkonzentration liegt bei 10⁻³ mol·L⁻¹.

Ein analog durchgeführter Vergleich der Phenylacetylenwerte des **Kreuz-5x5**- mit den Werten der Invers-Screens (**Kapitel 4.10**) ist jedoch nur unter Vorbehalt möglich (**Abbildung 91**), weil den beiden Screens unterschiedliche Katalysator-Komponentenverhältnisse (Pd/Cu/P=4:3:4 bzw. Pd/Cu/P=4:3:8) zugrunde liegen.

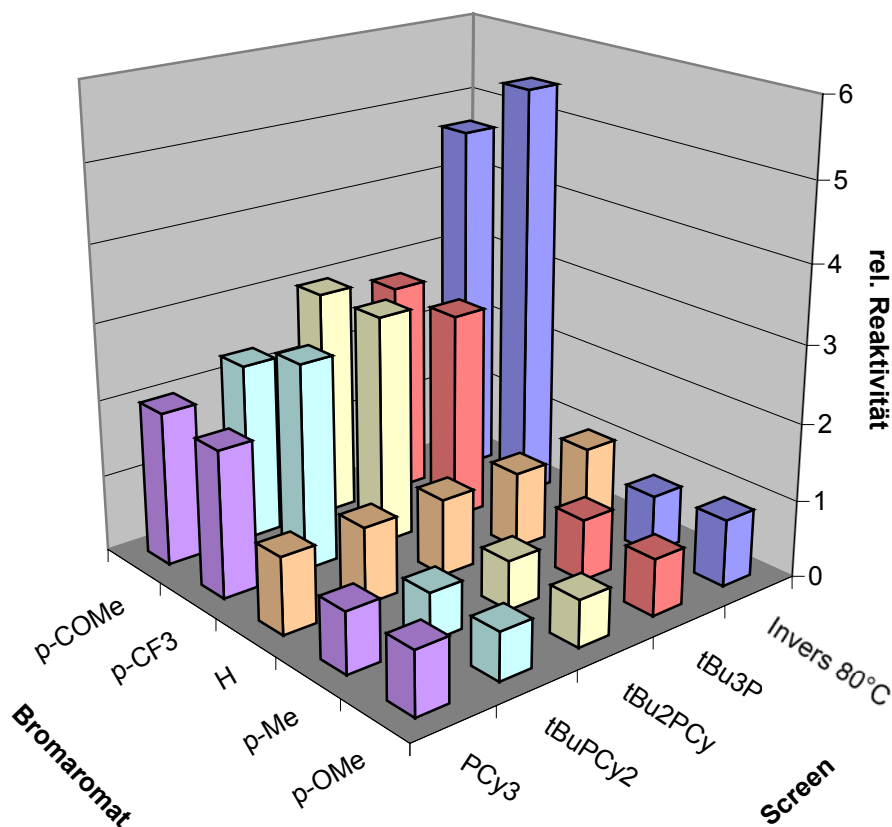


Abbildung 91: Vergleich der relativen Reaktivitäten mit den Daten von **Invers-8** (*t*Bu₃P **P 18**). Die mit Brombenzol und dem jeweiligen Acetylen gebildeten Produkte sind für alle eingesetzten Phosphine berücksichtigt: *t*Bu₃P **P 18**, *t*Bu₂PCy **P 19**, *t*BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23**.⁹⁹

Der Vergleich mit den Daten des **Invers-1x8-Screens** zeigt, dass mit dem Grad der Elektronenarmut der Substrate auch die Reaktivität korreliert. Zudem lässt sich eine überproportionale Reaktivität der F₃C-substituierten Phenylacetylene beobachten. Jedoch wurden große Reaktivitätsunterschiede (~30 bis 40%) zwischen den Produkten hoher Bildungsgeschwindigkeit festgestellt. Dieses Beispiel zeigt erneut, wie problematisch es ist, Experimente zu vergleichen, die auf unterschiedlichen PR₃/Pd-Verhältnissen basieren.

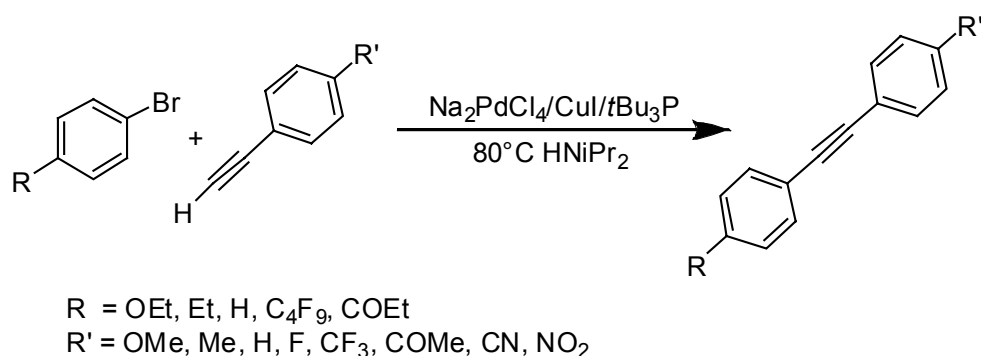
⁹⁹ Da die Reaktionen des **Invers-8-Screens** nur mit dem Katalysatorkomplex *t*Bu₃P **P 18** durchgeführt wurden, lassen sich auch nur die Ergebnisse des **Kreuz-5x5-Screens** dieses Liganden vergleichen. Für eine Gesamtübersicht werden neben dem direkten Vergleich der relativen Kupplungsrate von *t*Bu₃P **P 18** noch die relativen Raten der drei weiteren Phosphine (*t*Bu₂PCy **P 19**, *t*BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23**) dargestellt.

Um eine Vergleichbarkeit mit den Daten des **Invers-8**-Screens zu erreichen, wird im Folgenden der **Kreuz-5x8**-Screen vorgestellt, dem ein Pd/Cu/PR₃-Verhältnis von 4:3:8 zugrunde liegt.

Trotz allem lassen sich die Reaktivitäten der jeweiligen Substrate in den Einzelscreens mit denen des Kreuz-Screens vergleichen. Die Reaktivität der Bromaromaten steigt in dem Maße wie die Elektronenarmut des aromatischen Systems zunimmt. Auch die Abstufung der Reaktivitäten innerhalb der Reihen der substituierten Phenylacetylene lässt sich mit den bereits gewonnenen Erkenntnissen vergleichen.

4.12.3 Der Kreuz-5x8-Screen

Als Erweiterung des Systems, das eine direkte Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der **Invers-8**-Screens ermöglichen sollte, wurde der **Kreuz-5x8** durchgeführt, bei dem fünf Bromaromaten mit acht Phenylacetylenen unter Standardbedingungen (HNiPr₂, 80°C) gekuppelt werden, was zu 40 Produkten führt. Drei neue Phenylacetylene kommen hinzu: 4-Bromfluorbenzol, 4-Brombenzonnitril und 4-Bromnitrobenzol. Dabei ist zu beachten, dass die 15 neuen Produkte kein ‚erweitertes‘ Pendant (z.B. Me/Et oder CF₃/C₄F₉) besitzen.



Mit der Erweiterung des Screens tritt ein Problem der Geschwindigkeitsbestimmung deutlicher auf: Durch die Erhöhung der Komponentenzahl geht auch die effektive Konzentration des einzelnen Substrats zurück. Das bedeutet, dass die einzelnen Edukte unter Umständen viel früher aufgebraucht sind. Aus diesem Grund wurde die Katalysatorkonzentration bei den ‚höheren‘ Kreuz-Screens auf ein Viertel ($2,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) gesenkt. Dies hatte auch den positiven Effekt, dass der Linearitätsbereich der Katalyse deutlich verlängert werden konnte, bevor eine Substratverarmung einsetzt. Es wurden nur Katalysen mit dem Katalysatorkomplex *t*Bu₃P **P 18** und

einem PR_3/Pd -Verhältnis von 2:1 durchgeführt, da sich diese direkt mit dem **Invers-8-Screen** (vgl. **Kapitel 4.10**) vergleichen lassen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Katalyse vorgestellt. Die Umsatz-Zeit-Kurven für den **Kreuz-5x8-Screen** sind in **Abbildung 92** dargestellt.

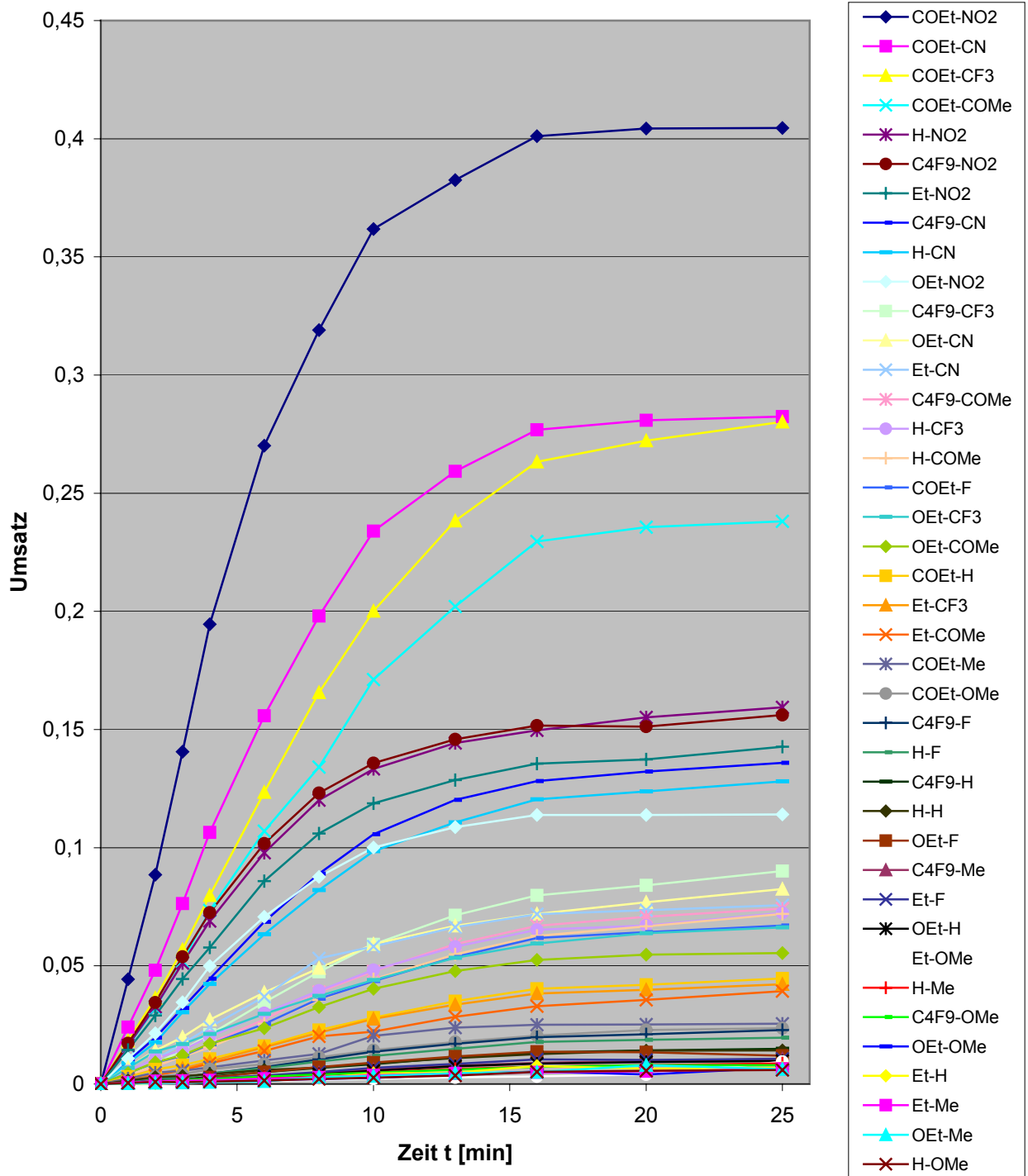


Abbildung 92: Umsatz-Zeit-Auftragung des **Kreuz-5x8-Screens** mit $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** ($\text{Pd}/\text{Cu}/\text{PR}_3 = 4:3:8$). Es kommen die vier ‚erweiterten‘ Bromaromaten und Brombenzol mit acht substituierten Phenylacetylenen bei 80°C zum Einsatz. Die Katalysatorkonzentration beträgt $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Trotz der hohen Komplexität des Systems ist eine gute Differenzierung der Kurven festzustellen. Zudem lässt sich gut erkennen, dass durch die Verringerung der Katalysatormenge über weite Bereiche eine Linearität entsteht.

Die jeweiligen Produktbildungsgeschwindigkeiten sind in **Tabelle 37** zusammengefasst.

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'								
		OMe	Me	H	F	COMe	CF ₃	CN	NO ₂	
Bromaromat	R-C ₆ H ₄ -Br	COEt	0,34	0,38	0,61	0,97	4,13	4,78	9,93	20,8
	C ₄ F ₉	0,12	0,12	0,19	0,29	1,18	1,36	2,91	4,36	
	H	0,08	0,09	0,15	0,20	0,97	0,97	2,57	3,67	
	Et	0,05	0,06	0,10	0,13	0,57	0,63	1,53	2,96	
	OEt	0,07	0,09	0,11	0,19	0,87	0,92	1,99	3,32	

Tabelle 37: Aus dem **Kreuz-5x8**-Screen bestimmte Produktbildungsgeschwindigkeiten [h⁻¹]. Die Reaktionen werden mit tBu₃P **P 18** bei 80°C durchgeführt (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:8). Die Katalysatorkonzentration beträgt 2,5·10⁻⁴ mol·L⁻¹.

Es zeigt sich eine starke Differenzierung der Geschwindigkeiten über den gesamten Screen. Mit einem Faktor von 400 liegt der Wert deutlich über der selbst gestellten kritischen Marke von 100. Es ist anzunehmen, dass sich durch einen Direktvergleich der Geschwindigkeiten bei diesem großen Reaktivitätsunterschied auch Fehler einschleichen.

Unter diesen Bedingungen ist ein direkter Vergleich der relativen Reaktivitäten mit dem **Invers-8**-Screen nur unter Vorbehalt möglich. Der Vergleich der Hammett-Auftragungen zur Untersuchung des Einflusses der Substituenten zeigt eine deutlich bessere Korrelation der Daten des **Kreuz-8**- gegenüber dem **Invers-8**-Screen.

Dies verdeutlicht zwar die Effizienz der Parallelführung, jedoch wird scheinbar durch die unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen ein Vergleich der Reaktivitäten unmöglich. **Abbildung 93** verdeutlicht dies. Es sind die relativen Geschwindigkeiten beider Screens in fünf Produktgruppen (1 Bromaromat + 8 Phenylacetylene) separiert gegenübergestellt.

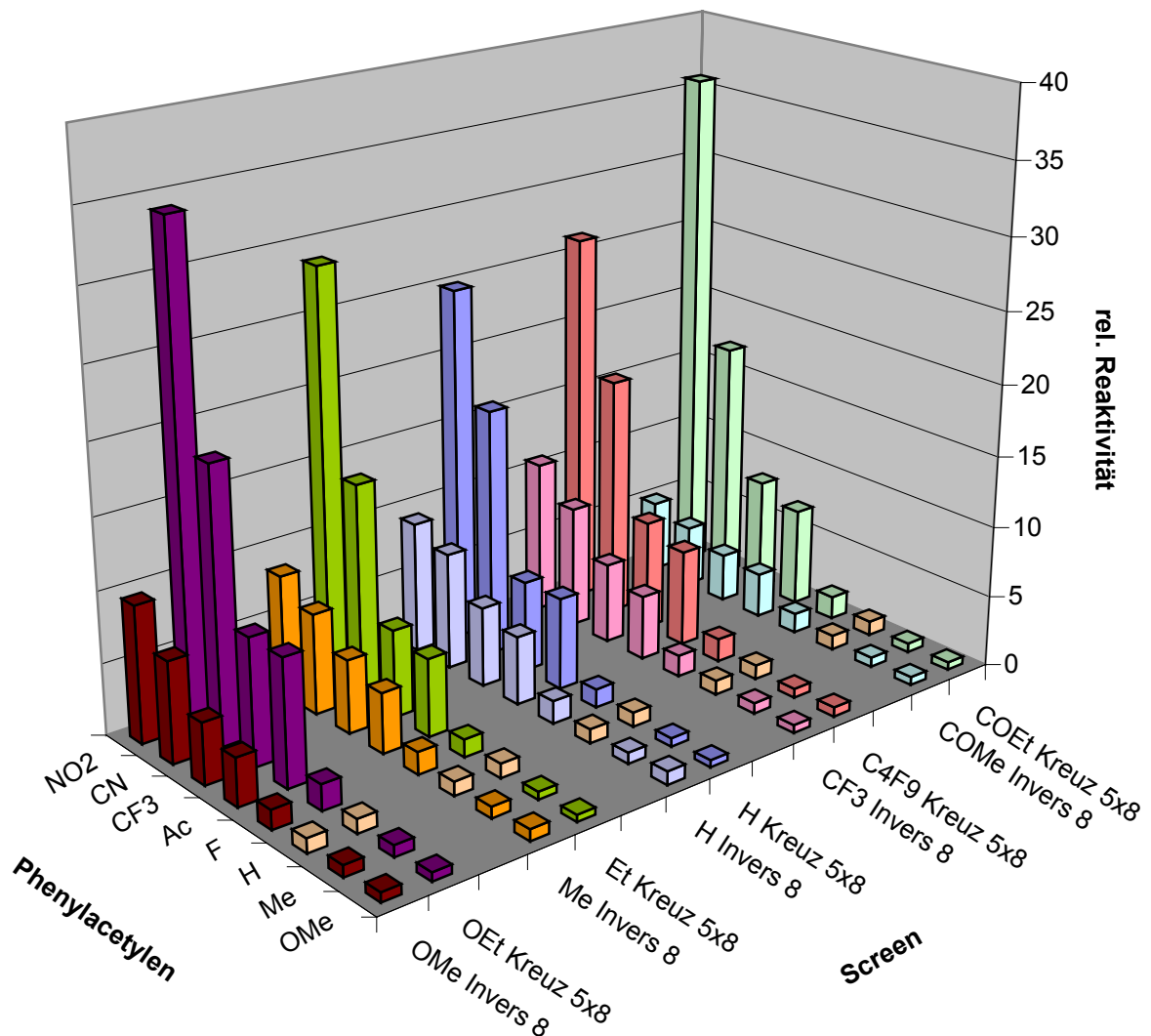


Abbildung 93: Darstellung der relativen Geschwindigkeiten des **Kreuz-5x8-** und Bromaromaten-**Invers-8-Screens**. Es werden die Produktreihen verglichen, in der *ein Bromaromat mit acht Phenylacetylenen* reagiert. Beide Screens werden bei 80°C mit *t*Bu₃P **P 18** (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:8) durchgeführt. Die Katalysatorkonzentration liegt beim **Kreuz-5x8-** bei $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, beim **Invers-8-Screen** bei $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Im direkten Vergleich der beiden Screens zeigen sich deutliche Unterschiede bei den Produktbildungsgeschwindigkeiten. Dies beweist, dass eine direkte Korrelation der Ergebnisse des **Kreuz-5x8-** mit denen des **Invers-Screens** unmöglich ist.

Auch die Korrelation der Produktbildungsgeschwindigkeiten der Kupplung von Bromaromaten mit dem unsubstituierten Phenylacetylen mit den Vergleichswerten des

MS-30x1-Screens zeigt eine stärkere Differenzierung für den Kreuz-Screen (**Abbildung 94**).

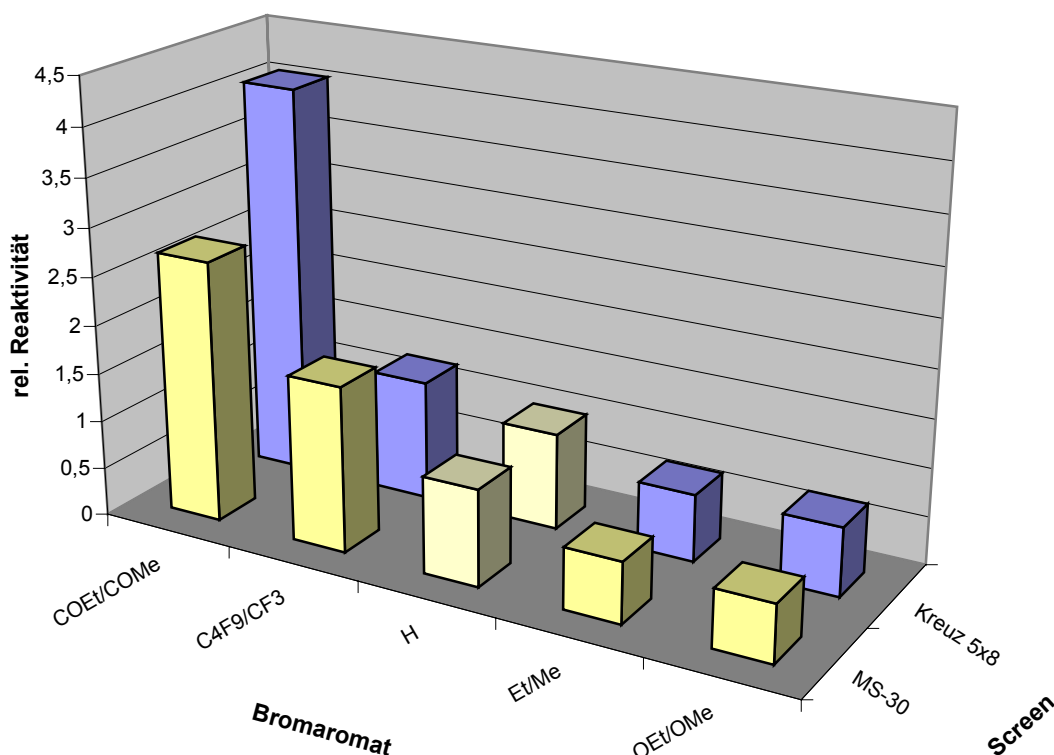


Abbildung 94: Darstellung der relativen Geschwindigkeiten des **Kreuz-5x8**- und **MS-30x1**-Screens. Es wird die Produktreihe verglichen, in der Phenylacetylen mit fünf *Bromaromaten* reagiert. Beide Screens werden bei 80°C mit *t*Bu₃P **P 18** (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:8) durchgeführt. Die Katalysatorkonzentration liegt beim **Kreuz-5x8**- bei 2,5·10⁻⁴ mol·L⁻¹, beim **MS-30x1-Screen** bei 10⁻³ mol·L⁻¹.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, was genau diese deutliche Änderung der Differenzierung bewirkt. An der gleichzeitigen Parallelführung sollte es nicht liegen, da mit dem **Kreuz-5x5**-Screen keine so deutlichen Unterschiede festgestellt wurden.

Als Ursache kommt somit nur die Katalysatorkonzentration in Frage (2,5·10⁻⁴ mol·L⁻¹ statt 10⁻³ mol·L⁻¹). Diese sollte nach dem vorgeschlagenen Katalysezyklus linear in die jeweiligen Produktbildungsgeschwindigkeiten eingehen. Zur Erinnerung:

Die Geschwindigkeitsgesetze, die für die Sonogashira-Kupplung mit zwei konkurrierenden Phenylacetylenen – **ArCCH** und **Ar'CCH** – gelten, lauten:

$$-\frac{d[\text{ArCCH}]}{dt} = \frac{k_1 k_2 k_3 k'_3 [\text{ArX}][\text{ArCCH}]}{b} \cdot [\text{Pd}] \quad \text{Gl. 66}$$

$$-\frac{d[\text{Ar'CCH}]}{dt} = \frac{k_1 k'_2 k_3 k'_3 [\text{ArX}][\text{Ar'CCH}]}{b} \cdot [\text{Pd}] \quad \text{Gl. 67}$$

mit dem Nenner

$$b = k_1 k_3 k'_3 [\text{ArX}] + k_2 k'_3 [\text{ArCCH}](k_3 + k_1 [\text{ArX}]) + k'_2 k_3 [\text{Ar'CCH}](k'_3 + k_1 [\text{ArX}]) \quad \text{Gl. 68}$$

Des Weiteren sind die Verhältnisse der konkurrierenden Substrate *nicht* von der Katalysatorkonzentration abhängig, da diese durch die Verhältnisbildung eliminiert wird.

$$\frac{d[\text{ArCCH}]/dt}{d[\text{Ar'CCH}]/dt} = \frac{k_2 [\text{ArCCH}]}{k'_2 [\text{Ar'CCH}]} \Rightarrow \frac{d[\text{Tot}]/dt}{d[\text{Tot}]/dt} \quad \text{Gl. 69}$$

Somit kann die Palladiumkonzentration als Ursache für die beobachteten Unterschiede ausgeschlossen werden.

Ein Hinweis auf die mögliche Ursache könnte die gerade bei den Phenylacetylenen stark ausgeprägte Differenzierung sein: Gleichung Gl. 69 gilt allgemein für die Palladium-Katalyse – sofern sich *kein* Cokatalysator auf die Reaktivitätsverhältnisse auswirkt. Bei der Sonogashira-Reaktion wird jedoch Kupfer(I) zugesetzt, das die Acetylene aktiviert und während der Transmetallierung auf das Palladium überträgt. Durch eine Verringerung der Katalysatorkonzentration ändern sich auch die Gleichgewichtsverhältnisse der konkurrierenden Kupfer-Acetylen-Spezies.

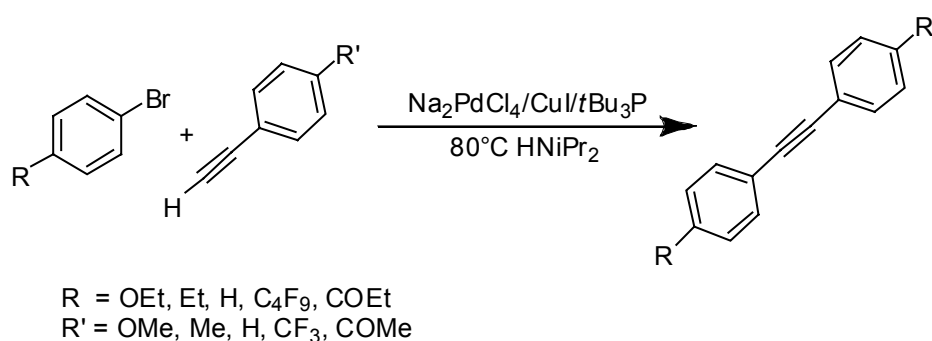
$$\frac{[\text{ArCC} - \text{Cu}]}{[\text{Ar'CCH} - \text{Cu}]} = \frac{K_{\text{Gl.Ac.}} [\text{ArCCH}]}{K'_{\text{Gl.Ac.}} [\text{Ar'CCH}]} \quad \text{mit} \quad K_{\text{Gl.Ac.}} = \frac{k_{\text{Gl.Ac.}}}{k_{-\text{Gl.Ac.}}} \quad \text{Gl. 107}$$

Daher ist davon auszugehen, dass sich Screens mit unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen nicht mehr miteinander vergleichen lassen, wenn unterschiedliche Acetylene in Konkurrenz treten.

Nähere Untersuchungen zu den Einflüssen der Kupferkonzentration auf die Katalyse sind in **Kapitel 4.13** dargelegt.

4.12.4 Produktbildungsverhältnisse der zwei Wege zu den 4,4'-substituierten Tolanen

Ein 4-R-4'-R'-substituiertes Tolan lässt sich auf zwei Wegen synthetisieren: Entweder durch die Reaktion eines Bromaromaten mit dem Substituenten R und Phenylacetylen mit R' oder umgekehrt.



Daher ist es interessant zu untersuchen, wie sich die Bildungsgeschwindigkeiten des gleichen Produkts aus den jeweils unterschiedlichen Substratkombinationen voneinander unterscheiden.

In **Kapitel 4.12.2** wurde bereits beschrieben, dass die Differenzierungen der Phenylacetylene und der Bromaromaten beim Vergleich des **Kreuz-5x5** von vier Phosphinen (*t*Bu₃P **P 18**, *t*Bu₂PCy **P 19**, *t*-BuPCy₂ **P 22** und PCy₃ **P 23**) einen deutlich unterschiedlichen Verlauf nehmen. Diese Erkenntnis lässt sich gut grafisch darstellen, wenn die beiden unterschiedlichen Wege zu einem Produkt ins Verhältnis gesetzt werden.

In **Abbildung 95** sind die Verhältnisse für die Produktbildungsgeschwindigkeiten der 4-4'-disubstituierten Tolane gegen die vier Phosphine aufgetragen.

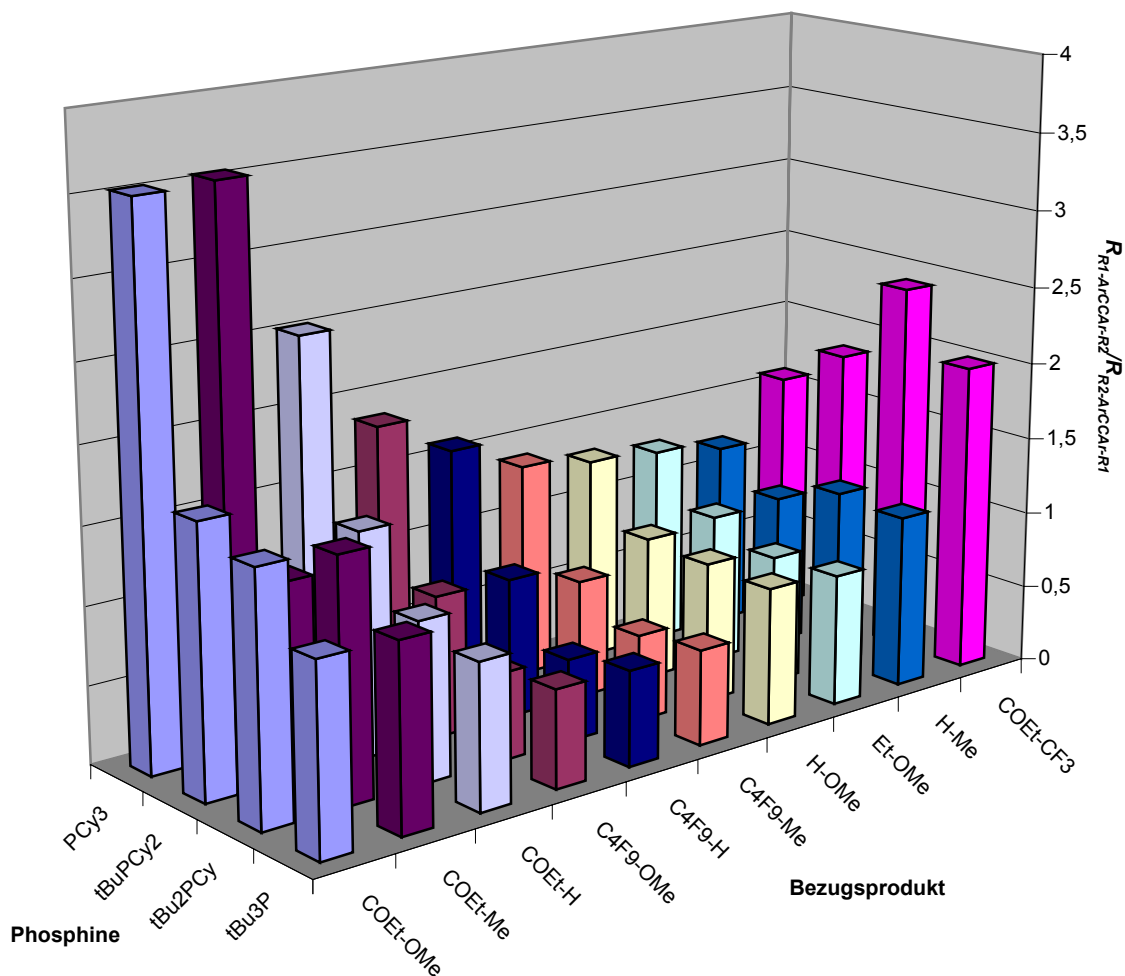


Abbildung 95: Verhältnisse der Produktbildungsgeschwindigkeiten der 4-4'-substituierten Tolane. Als Reaktivitätsgrundlage dienen die Reaktionen des **Kreuz-5x5-Screens**.

Die geringen Unterschiede der Differenzierungen für den mit $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** gebildeten Katalysatorkomplex sind eindeutig zu erkennen. Diese steigen bis zu PCy_3 **P 23** an und weisen dort einen starken Unterschied auf. Es zeigt sich das bereits bei **Kreuz-5x8** beobachtete differenzierte Bild:

Das Differenzierungsverhältnis der Produkte mit stark unterschiedlichen Substituenteneffekten weicht deutlich von denen mit gleichen Substituenteneffekten ab.

Wie bereits erwähnt, bilden sich die Produkte mit stark unterschiedlichen Substituenteneffekten auch beim **Kreuz-5x5-Screen** mit $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** im Verhältnis besser, wenn sich die ziehende Funktionalität auf der Acetylseite befindet.

Jedoch ändert sich bei der Betrachtung von PCy_3 **P 23** das Bild vollständig. Produkte mit stark unterschiedlichen Substituenteneffekten bilden sich diesmal schneller, wenn

sich die ziehende Funktionalität auf der *Bromaromatenseite* befindet. Es zeigt sich, dass der Einfluss der CF₃-Substitution am Acetylen nicht mehr so stark ausfällt, wie es der Fall war als *t*Bu₃P **P 18** eingesetzt wurde. Eine umfassende Diskussion erfolgt in **Kapitel 4.16.1**.

4.13 Der Einfluss der Kupfer-Konzentration im Katalysatorkomplex

Dass die Phosphinkonzentration einen deutlichen Einfluss auf die Reaktivität des katalytischen Systems ausübt, wurde bereits in **Kapitel 4.7.2** dargelegt.

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, wie sich der Zusatz von Kupfer auf die Sonogashira-Kreuzkupplung auswirkt. In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen über die Rolle beziehungsweise den Effekt des Kupfers in der Katalyse. Es herrscht die Meinung vor, dass es notwendig ist, wenig Kupfer(I)-Salze in der Größenordnung des Katalysators zuzusetzen.^[91]

Optimierungen unserer Arbeitsgruppe ergaben jedoch beim Einsatz von (1-Ad)₂PBn **P 3** und *t*Bu₃P **P 18**, dass die Sonogashira-Reaktion bei einem Pd/Cu/PR₃-Verhältnis von 4:3:8 die besten Ergebnisse liefert.^[127,117] Dieses Verhältnis wurde daher auch in dieser Arbeit verwendet.

Andere Autoren behaupten, dass Kupfer sich nachteilig auf die Katalyse auswirkt. Gerade *S. L. Buchwald et al.* beobachteten, dass durch die Zugabe von Kupfer die Umsetzung der Chloraromaten stark zurückgeht, während ohne Kupferzusatz die gewünschte Transformation zum Produkt reibungslos verläuft.^[121] Auch *J. Dupont et al.* beschreiben ein kupferfreies Katalysatorsystem^[128] für die Arylierung von terminalen Acetylenen. Viele Arbeitsgruppen führten die Sonogashira-Reaktion ohne die Zugabe von Kupfersalzen durch.^[129,130,122,131,132] Des Weiteren erschienen bereits Publikationen, die Silber-cokatalysierte Sonogashira-Reaktionen beschreiben.^[133,134] Als größtes Problem bei der Verwendung von Kupfer als Cokatalysator nennen die Autoren meist die Homodimerisierung des Acetylen zum Hay-Kupplungsprodukt, wobei sich diese Reaktionssequenz auch synthetisch nutzen lässt.^[135]

Daher war es gerade nach den überraschenden Ergebnissen des PR₃/Pd-Verhältnis-Screens (**Kapitel 4.7.2**) wichtig herauszufinden, welchen Einfluss das Kupfer in der Sonogashira-Reaktion wirklich besitzt.

In **Abbildung 96** ist hierzu ein möglicher Mechanismus dargestellt, bei der das Kupfer(I)-Salz das Acetylen auf das Palladium überträgt.



Abbildung 96: Darstellung des an die Transmetallierung gekoppelten Acetylen-Aktivierungszyklus von Cu(I).

In diesem Zyklus aktiviert Kupfer(I) das Acetylen unter Bildung von Kupfer(I)acetylid **E**. Das Kupfer überträgt im Transmetallierungsschritt das Acetylid auf die oxidativ addierte Palladium(II)-Spezies **B**, wodurch die Palladium-Spezies **C** entsteht. Das Cu(I)-Salz wird dabei wieder für die nächste Aktivierung freigesetzt, und der Zyklus ist geschlossen. Das in der Reaktion entstandene HX wird durch die Base abgefangen.

Um den Einfluss des Kupfers auf die Sonogashira-Reaktion zu untersuchen, wurden Reaktionsansätze mit einer konstanten Palladiumkonzentration von $10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ verwendet. Nur die Verhältnisse der beiden weiteren Katalysatorkomponenten CuI und $t\text{Bu}_2\text{PCy}$ **P 19** variierten. Als Reaktionsgrundlage diente der **MS-9**-Screen zu Standardbedingungen (HNiPr_2 und 80°C). Für jeden Screen wurden neben den Produktbildungsgeschwindigkeiten und der Summenreaktivität auch die Reaktionskonstante ρ sowie die Menge an gebildetem Diphenylbutadiin (DPBD) bestimmt. In **Tabelle 38** sind die entsprechenden Daten zusammengefasst.

Verhältnis	SR_i [h^{-1}]	$\rho(\bar{\sigma})$	R^2	n_{DPBD}/n_{Pd}
Pd/Cu/PR ₃ (1:0:2)	0	-	-	-
Pd/Cu/PR ₃ (1:0,75:1)	0,70	0,741	0,916	4,6
Pd/Cu/PR ₃ (1:0,75:2)	1,95	0,753	0,935	5,3
Pd/Cu/PR ₃ (1:0,75:3)	2,31	0,672	0,931	7,7
Pd/Cu/PR ₃ (1:0,75:10)	0,27	0,898	0,946	2,0
Pd/Cu/PR ₃ (1:2:2)	7,20	0,812	0,784	5,6
Pd/Cu/PR ₃ (1:10:10)	11,36	0,797	0,859	5,0
Pd/Cu/PR ₃ (1:10:2)	0,15	1,153	0,936	20
Pd/Cu/PR ₃ (1:10:5)	0,58	1,235	0,875	6,4

Tabelle 38: Pd/Cu/PR₃-Verhältnis: Abhängigkeit der Reaktivität des katalytischen Systems von unterschiedlichen Kupferkonzentrationen bei einer gleich bleibenden Palladiumkonzentration von 10^{-4} mol·L⁻¹. Es sind drei Bereiche dargestellt: a) steigendes PR₃/M-Verhältnis, b) steigendes (Cu/P)/Pd-Verhältnis bei Cu/PR₃ = 1:1, c) PR₃/M-Verhältnis < 1 und steigend. Datengrundlage ist ein **MS-9**-Screen bei 80°C. Grün schattiert sind die aus den Reaktionen ermittelten Beträge der Reaktivitätskonstanten $\rho(\bar{\sigma})$ mit R^2 . In der letzten Spalte ist die Menge des gebildeten DPBD pro Katalysator (n_{DPBD}/n_{Pd}) dargestellt.

Das Ergebnis ist eindeutig: Der in Diisopropylamin bei 80°C mit dem Katalysatorsystem Na₂PdCl₄/tBu₃P durchgeführten Sonogashira-Reaktion *muss* Kupfer zugegeben werden.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Reaktivität durch die Kupferzugabe positiv beeinflusst wird (**Abbildung 97**), während ohne Zugabe von Kupfer kein Umsatz entsteht.

Die Menge des gebildeten Nebenprodukts (DPBD) liegt – bis auf den Fall, bei dem die Reaktion mit einem großen Kupferüberschuss durchgeführt wurde – unter einem Prozent.^{hh} Zudem ließ sich nachweisen, dass die Menge an DPBD zeitlich konstant blieb. Dies zeigt, dass sich die konkurrierende Hay-Kupplung nicht auf die Zugabe von Kupfer zurückführen lässt.

^{hh} Würde diese Menge auf eine Oxidation mit Luftsauerstoff zurückgerechnet werden, entspräche dies einer durchschnittlichen Menge O₂ von 0,01 Prozent in der Lösung. Dies sind Mengen, die auch durch die Probennahme eingebracht werden könnten – 6 µg (0,18 µmol) pro Probennahme.

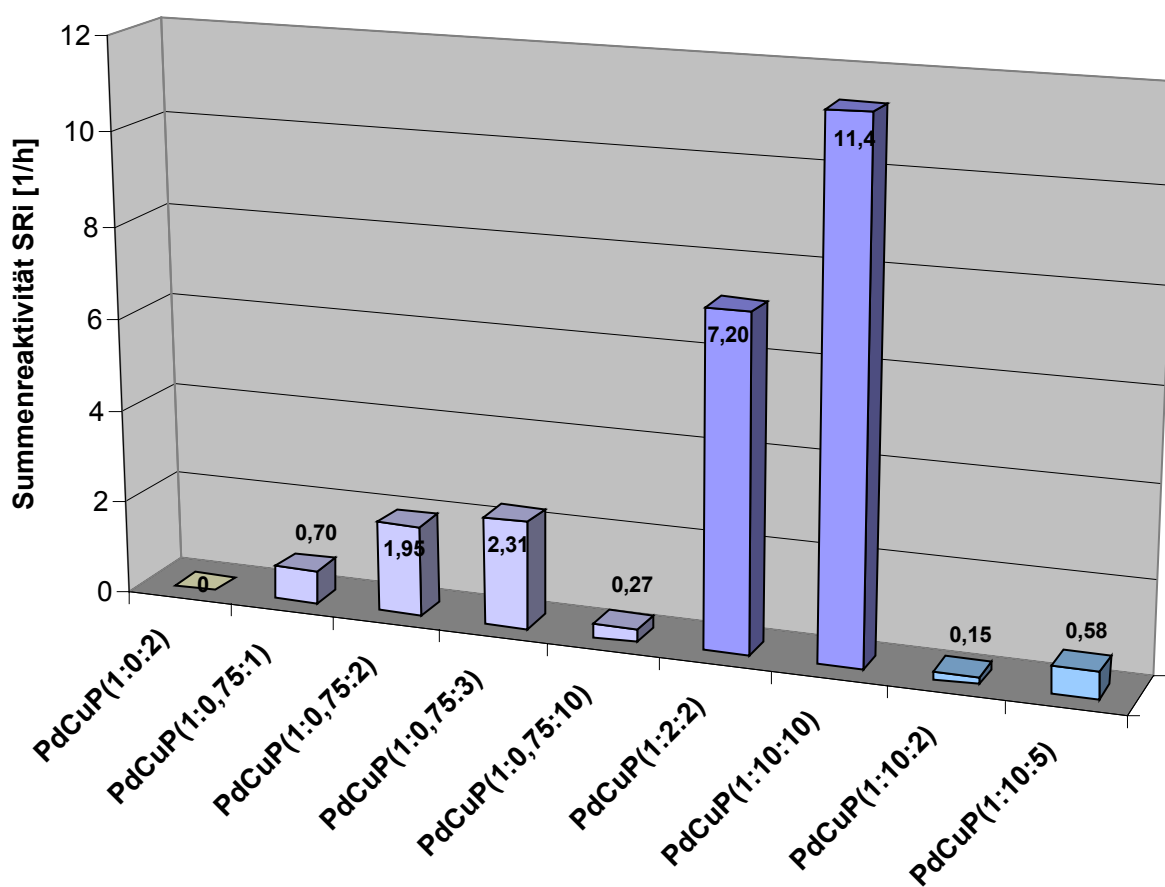


Abbildung 97: Pd/Cu/PR₃-Verhältnis: Abhängigkeit der Reaktivität des katalytischen Systems von unterschiedlichen Kupferkonzentrationen bei einer gleich bleibenden Palladiumkonzentration von 10⁻⁴ mol·L⁻¹. Es sind drei Bereiche dargestellt: a) steigendes PR₃/M-Verhältnis, b) steigendes (Cu/P)/Pd-Verhältnis bei Cu/PR₃ = 1:1, c) PR₃/M-Verhältnis < 1 und steigend. Datengrundlage ist ein **MS-9**-Screen bei 80°C [h⁻¹].

Die Ergebnisse zeigen klar, dass das Kupfer nur in Verbindung mit einem Phosphin seine volle Wirkung auf die Aktivität des katalytischen Systems entfalten kann.

Bei allen Pd/Cu/PR₃-Verhältnissen, bei der die Summe von Palladium und Kupfer deutlich die Anteile des Phosphins überschreiten, fällt die Reaktivität fast auf null.

Abbildung 98 verdeutlicht diesen Zusammenhang.

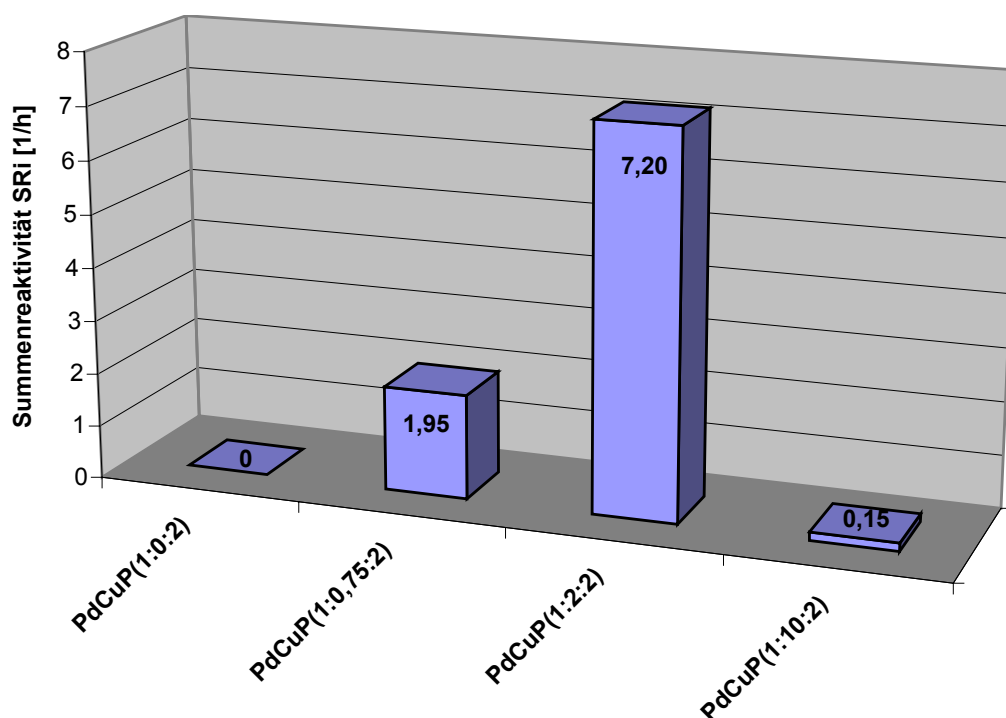


Abbildung 98: Pd/Cu/PR₃-Verhältnis: Abhängigkeit der Reaktivität des katalytischen Systems von einer steigenden Kupferkonzentration bei gleich bleibendem PR₃/Pd-Verhältnis (2:1) [h⁻¹]. Als Datengrundlage dient ein **MS-9**-Screen bei 80°C mit einer Palladiumkonzentration von 10⁻⁴ mol·L⁻¹.

Ist jetzt Kupfer das Acetylen-aktivierende Agens oder ein Teil des Katalysator-komplexes? Aus **Abbildung 99** geht hervor, dass mit einer Erhöhung des Verhältnisses Pd/(Cu:PR₃) auch eine deutlich gesteigerte Reaktivität einhergeht.

Das spricht für eine Acetylidbildung mit einem Kupfer(I)-Phosphin-Komplex. Dieser bildet in einer zyklischen assoziativen Transmetallierung (vgl. **Kapitel 4.10**) den definierten zyklischen ‚Pd-X-Cu-PR₃‘-Katalysatorkomplex. Es lässt sich eine Kinetik erster Ordnung für den Cu-PR₃-Komplex feststellen. Diese Vermutung wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass sich bevorzugt Produkte mit elektronenarmen Phenylacetylenen bilden.

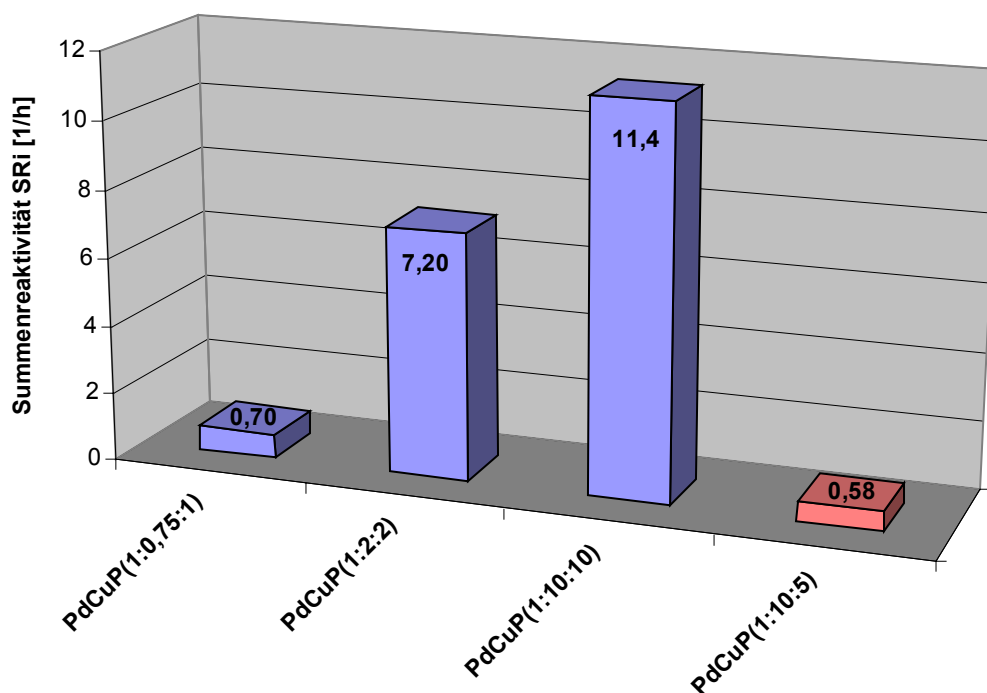


Abbildung 99: Pd/Cu/PR₃-Verhältnis: Abhängigkeit der Reaktivität [h⁻¹] des katalytischen Systems von einer steigenden Kupfer- und Phosphinkonzentration bei einer gleich bleibenden Palladiumkonzentration von 10⁻⁴ mol·L⁻¹. Die blauen Balken zeigen ein Cu/PR₃-Verhältnis ~1:1 sowie ein steigendes Verhältnis von (Cu:P)/Pd. Der rote Balken bildet das Verhältnis Cu/P 2:1 ab. Als Datengrundlage dient ein **MS-9**-Screen bei 80°C mit einer Palladiumkonzentration von 10⁻⁴ mol·L⁻¹.

Die Erkenntnis, dass ein Kupfer-Phosphin-Komplex vorliegen muss, wirft die Frage auf, wie stark die Pd/PR₃/Cu-PR₃-Konkurrenz ist. Die durchgeführten ³¹P-NMR-Experimente, die das Konkurrenzverhältnis aufklären sollten, lieferten leider keine aussagekräftigen Ergebnisse. Dennoch lässt sich mit Bestimmtheit sagen, dass das Konkurrenz-Verhältnis Pd/PR₃/Cu-PR₃ *nicht* deutlich auf einer der beiden Seiten überwiegt. Dafür spricht, dass einerseits bei den kupferreichen Verhältnissen (Pd/Cu/PR₃ von 1:10:2 und 1:10:5) und andererseits bei dem kupferarmen Verhältnis (1:0,75:1) immer noch deutliche Umsätze erzielt werden.

In **Abbildung 100** ist der vermutlich ablaufende Acetylen-Aktivierungszyklus dargestellt.

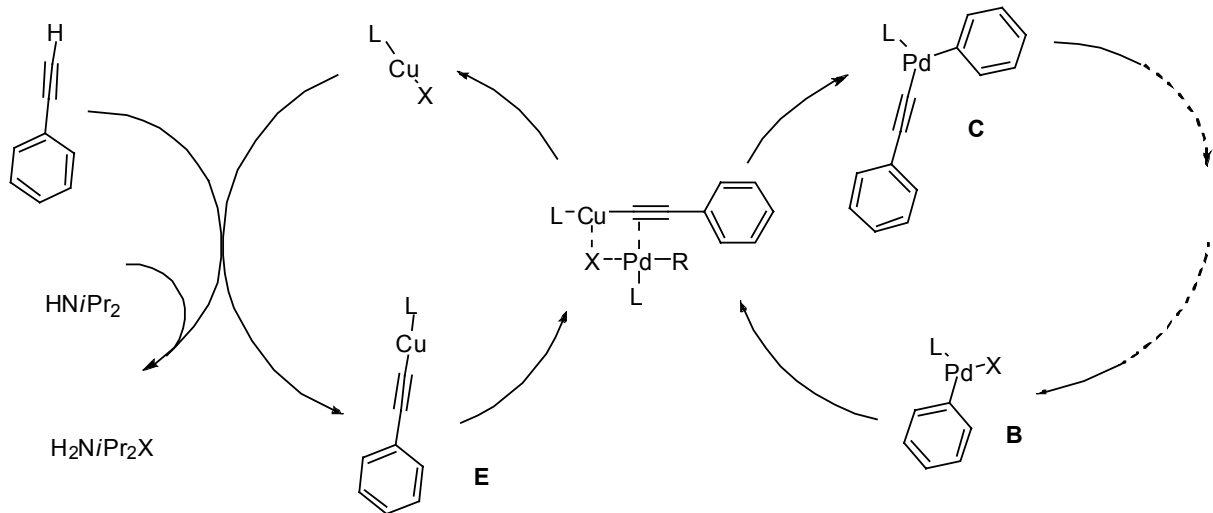


Abbildung 100: Korrigierte Darstellung des Acetylen-Aktivierungszyklus von Cu(I).

Dass es inzwischen gelingt, kupferfreie Sonogashira-analoge Ethinylierungen von Halogenaromaten und Vinylhalogeniden durchzuführen, liegt mit aller Wahrscheinlichkeit an der Wahl der Base^[131] beziehungsweise an der Verwendung anderer Lösungsmittel – unter anderem auch Wasser, die eine leichtere Deprotonierung des Acetylens und somit dessen Zugänglichkeit ermöglichen.

In diesem Zusammenhang wäre zu untersuchen, wie sich die Reaktionskonstanten im Vergleich zu dem in dieser Arbeit vorgestellten System verhalten, wenn unterschiedliche Acetylene und Kupferverhältnisse zum Einsatz kommen. Sollte sich ein grundlegender Unterschied feststellen lassen, wäre dies ein Beweis für die getroffenen Aussagen.

4.14 Die Abhängigkeit der Reaktivität von der Bromaromaten-Substitution: Hammett-Auftragung

Wie in **Kapitel 2.3.2** beschrieben, lassen sich die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten verschiedenartig substituierter Bromaromaten mit Hilfe der Hammett-Beziehung *semiempirisch* quantifizieren. In diesem Kapitel soll nun der Einfluss der Substituenten am Halogenaromaten auf die Produktbildungsgeschwindigkeit näher untersucht werden.

Zuerst werden Hammett-Betrachtungen für die beiden Screens **MS-30x1** und **MS-25x1** durchgeführt. Diese bilden die Grundlage der Untersuchungen, da gleichzeitig *para*- und *meta*-substituierte Bromaromaten mit unterschiedlichen Palladium-Phosphin-Komplexen gekuppelt werden. Deshalb eignen sich **MS-25x1** und **MS-30x1** besonders, um aus dem Vergleich der σ -Parametersätze Rückschlüsse auf die Art des Übergangszustands zu ziehen. Auf dieser Grundlage erfolgt die Betrachtung der Substituentenabhängigkeit von Iod-, Brom- und Chloraromaten (**Kapitel 4.14.5**) bei verschiedenen Temperaturen.

Die logarithmischen Werte der in **Kapitel 4.7.1.1** und **Kapitel 4.7.1.2** ermittelten Reaktivitäten und die entsprechenden σ - und R -Werte der am aromatischen Ring gebundenen Substituenten bilden die Basis, um die Reaktionskonstanten ρ zu bestimmen und die gewünschte Konstante in Bezug auf andere, nicht untersuchte substituierte Aromaten vorherzusagen.

Die σ -, F - und R -Werte der Substituenten stammen aus der Veröffentlichung von S. Ehrenson, R. T. C. Brownlee und W. Taft^[37] beziehungsweise C. Hansch, A. Leo und W. Taft^[38], die als Grundlage der Hammett-Betrachtung gilt.

Die Parameter sind in **Tabelle 3** zusammengestellt.

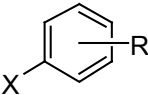
	σ_{para}^0	σ_{para}^-	σ_{para}^+	F	R	R^-	R^+	σ_{meta}^0
-H	0	0	0	0	0	0	0	0
-CF ₃	0,54	0,65	0,61	0,38	0,16	0,27	0,23	0,43
-Me	-0,17	-0,17	-0,31	0,01	-0,18	-0,18	-0,32	-0,07
-CN	0,66	1	0,66	0,51	0,15	0,49	0,15	0,56
-CO ₂ R	0,45	0,75	0,48	0,34	0,11	0,41	0,14	0,37
-COMe	0,5	0,84		0,33	0,17	0,51		0,38
-F	0,06	-0,03	-0,07	0,45	-0,39	-0,48	-0,52	0,34
-NMe ₂	-0,83	-0,12	-1,7	0,15	-0,98	-0,27	-1,85	-0,16
-NO ₂	0,78	1,27	0,79	0,65	0,13	0,62	0,14	0,71
-OMe	-0,27	-0,26	-0,78	0,29	-0,56	-0,55	-1,07	0,12
-SOMe	0,49	0,73		0,52	-0,03	0,21		0,52

Tabelle 39: Hammett-Parameter für die in dieser Arbeit verwendeten *meta*- und *para*-substituierten Aromaten. Neben den Parametern σ_{para}^0 , σ_{para}^- , σ_{para}^+ und σ_{meta}^0 sind der Feldparameter F sowie die drei Parameter des jeweiligen Resonanzmodells aufgeführt (R , R^- , R^+).

4.14.1 Hammett-Betrachtungen für den MS-30x1-Screen (Pd/Cu/PR₃ 4:3:8)

Aus den Ergebnissen des **MS-30x1**-Screens aus **Kapitel 4.7.1.2** soll die Abhängigkeit der Reaktivität der einzelnen Bromaromaten mit Phenylacetylen als Kupplungspartner mit dem Palladium-Phosphin-Katalysatorkomplex aus *t*Bu₃P **P 18** betrachtet werden.

Die Resultate der *para*-substituierten Bromaromaten sind in **Tabelle 40** mit den jeweiligen Hammett-Parametern zusammengefasst. In **Abbildung 101** ist eine Korrelation unter Annahme von Substituenteneinflüssen ohne Ladungsstabilisierung (Parametersatz: σ_{para}^0), in **Abbildung 102** unter der Annahme eines negativen Übergangszustands (Parametersatz: σ_{para}^-) und in **Abbildung 103** unter der Annahme eines positiven Übergangszustands (Parametersatz: σ_{para}^+) dargestellt.

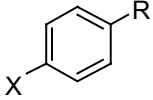
	σ_{para}^0	σ_{para}^-	σ_{para}^+	rel. Reaktivität R_R/R_H		$\log(R_R/R_H)$
-H	0	0	0	1	\pm 0,094	0
-CF ₃	0,54	0,65	0,61	1,71	\pm 0,161	0,233
-Me	-0,17	-0,17	-0,31	0,63	\pm 0,059	-0,201
-CN	0,66	1	0,66	5,23	\pm 0,492	0,719
-CO ₂ R	0,45	0,75	0,48	2,42	\pm 0,227	0,384
-COMe	0,5	0,84		2,70	\pm 0,254	0,431
-F	0,06	-0,03	-0,07	0,89	\pm 0,084	-0,051
-NMe ₂	-0,83	-0,12	-1,7	0,67	\pm 0,063	-0,174
-NO ₂	0,78	1,27	0,79	6,13	\pm 0,576	0,787
-OMe	-0,27	-0,26	-0,78	0,63	\pm 0,059	-0,201
-SOMe	0,49	0,73		2,68	\pm 0,252	0,428

Tabelle 40: Hammett-Parameter für die in den Screens eingesetzten *para*-Bromaromaten sowie die aus den Reaktivitäten errechneten Relativwerte. Diese Werte beziehen sich auf *t*Bu₃P **P 18**.

Der Versuch der Korrelation mit dem σ^0 -Parametersatz soll zeigen, dass keine Ladungsstabilisierung durch die Substituenten zu erwarten ist. Die Arbeitsgruppe um *J. Dupont et al.* vertritt diese These. Sie konnte für die Palladium-katalysierte Heck-Reaktion experimentell nachweisen, dass keine Ladungsstabilisierung stattfindet.^[14] Anhand **Abbildung 101** ist eine Korrelation deutlich zu erkennen: Elektronenziehende Substituenten am Halogenaromaten beschleunigen die Sonogashira-Reaktion, während elektronenschiebende diese verlangsamen. Dies geht mit der Forderung einher, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Elektronenarmut der Ar-X Bindung korreliert.

Der σ^0 -Parametersatz zeigt jedoch nur eine mittelmäßige Korrelation ($R^2 = 0,79$). Die Vermutung, dass durch die Substituenten keine Ladungsstabilisierung am Reaktionszentrum stattfindet, lässt sich für die Palladium-katalysierte Sonogashira-Reaktion nicht bestätigen.

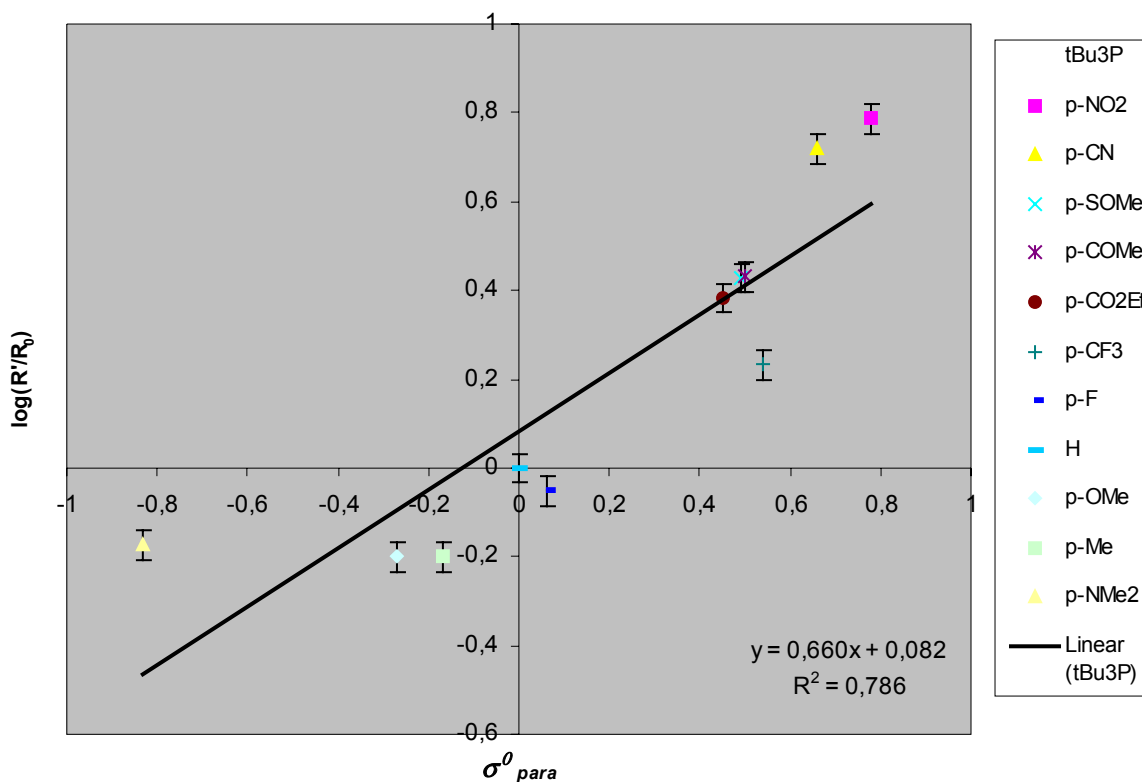


Abbildung 101: Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem $t\text{Bu}_3\text{P}$ -Screen für die *para*-Bromaromaten gegen σ_{para}^o unter der Annahme, dass keine Ladungsstabilisierung durch die Substituenten stattfindet.

Dagegen bestätigt sich die Vermutung, dass der Übergangszustand einen anionischen Charakter besitzt. Schon die Arbeitsgruppe um *D. Milstein et al.* konnte zeigen, dass für Palladium-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen die Verwendung der σ^- -Parameter zu besseren Ergebnissen führte als σ^o -Korrelationen. Das ist auch ein Hinweis darauf, dass eine Konjugation der π -Elektronendichte des Aromaten mit den *para*-Substituenten im Übergangszustand der oxidativen Addition existiert. ^[136;137]

Dies wird in **Abbildung 102** deutlich, die mit $R^2 = 0,96$ einen sehr guten Korrelationskoeffizienten ausweist.

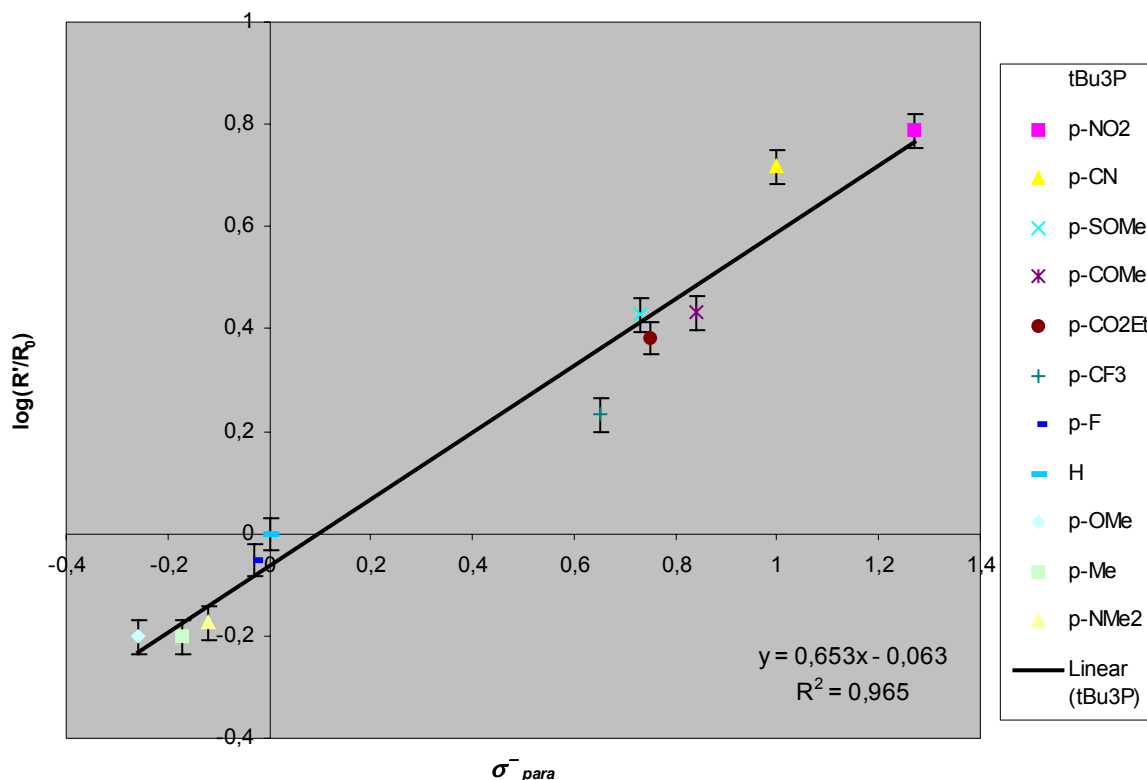


Abbildung 102: Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem $t\text{Bu}_3\text{P}$ -Screen für die *para*-Bromaromaten unter der Annahme eines negativen Übergangszustands.

Der Betrag der Reaktionskonstante $\rho = +0,65$ zeigt zudem eine deutliche Abhängigkeit der Reaktivität der Sonogashira-Reaktion von der Substitution am Bromaromaten sowie deren Elektronenarmut. Dies bestätigt, dass Resonanzeffekte an der Stabilisierung des Übergangszustands beteiligt sind. Der Wert von ρ ist jedoch nicht groß genug, um einen $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Mechanismus als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt vermuten zu können. Gleiche Aussagen trafen auch *D. Milstein et al.* auf Grund ihrer Ergebnisse bei Suzuki-Reaktionen.^[137] In diesem Zusammenhang wird auf den großen Unterschied zu den ρ -Werten bei der oxidativen Addition von $\text{Pd}(0)$ in die $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-X}$ -Bindung von Chloraromaten verwiesen. Es ergab sich ein Wert von über $5,2^{\text{ii}}$, der deutlich über dem der Bromaromaten liegt und somit auf einen $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Mechanismus als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hinweisen könnte. Die Ergebnisse zu den verschiedenen Beträgen der Reaktionskonstante bei unterschiedlichen Halogenaromaten finden sich in **Kapitel 4.14.5**.

ⁱⁱ⁾ Der Betrag von $\rho = 5,2$ ergibt sich durch die Auftragung $\ln(R/R_0)$ gegen σ^- . Aus der Auftragung mit dem dekadischen Logarithmus resultiert ein ρ -Wert von 2,37 (siehe **Kapitel 4.14.5**).

Unter der Annahme eines positiven Übergangszustands (**Abbildung 103**) ergibt sich eine schlechte Korrelation von $R^2 = 0,58$, was klar gegen diese Vermutung spricht.

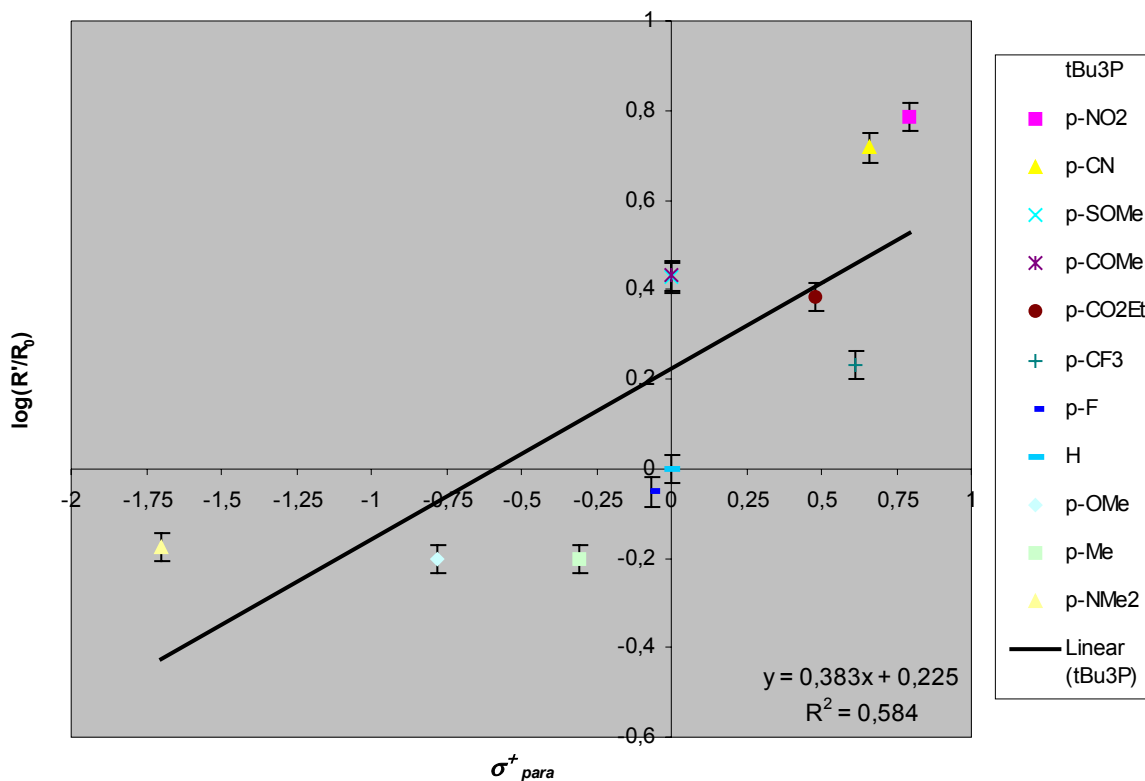


Abbildung 103: Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem $t\text{Bu}_3\text{P}$ -Screen für die *para*-Bromaromaten unter der Annahme eines positiven Übergangszustands.

Resumée: Die Ergebnisse der verschiedenen Korrelationen bestätigen klar, dass durch die oxidative Addition des Katalysators an Bromaromaten ein negativer Übergangszustand entsteht.

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Reaktivitäten von der Substitution der *meta*-substituierten Bromaromaten lässt sich nur ein Datensatz heranziehen: σ_{meta} .

In **Tabelle 41** sind die Werte für σ_{meta} sowie die Reaktivitäten aufgeführt. In **Abbildung 104** werden sie nochmals grafisch dargestellt.

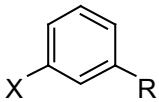
	σ_{meta}	rel. Reaktivität R_R/R_H			$\log(R_R/R_H)$
H	0	1	\pm	0,094	0
m-NO ₂	0,71	6,16	\pm	0,579	0,79
m-CN	0,56	5,06	\pm	0,476	0,704
m-SOMe	0,52	3,3	\pm	0,31	0,519
m-COMe	0,38	2,45	\pm	0,23	0,389
m-CO ₂ Et	0,37	2,03	\pm	0,191	0,307
m-CF ₃	0,43	2,21	\pm	0,208	0,344
m-F	0,34	1,15	\pm	0,108	0,061
m-OMe	0,12	0,88	\pm	0,083	-0,056
m-Me	-0,07	0,76	\pm	0,071	-0,119
m-NMe ₂	-0,16	0,74	\pm	0,07	-0,131

Tabelle 41: Hammett-Parameter für die in den Screens eingesetzten *meta*-Bromaromaten sowie die aus den Reaktivitäten errechneten Relativwerte. Die Werte beziehen sich auf das Phosphin *t*Bu₃P **18**.

Es ergibt sich eine gute Korrelation des Parametersatzes der *meta*-Substitution ($R^2 = 0,88$, **Abbildung 104**).

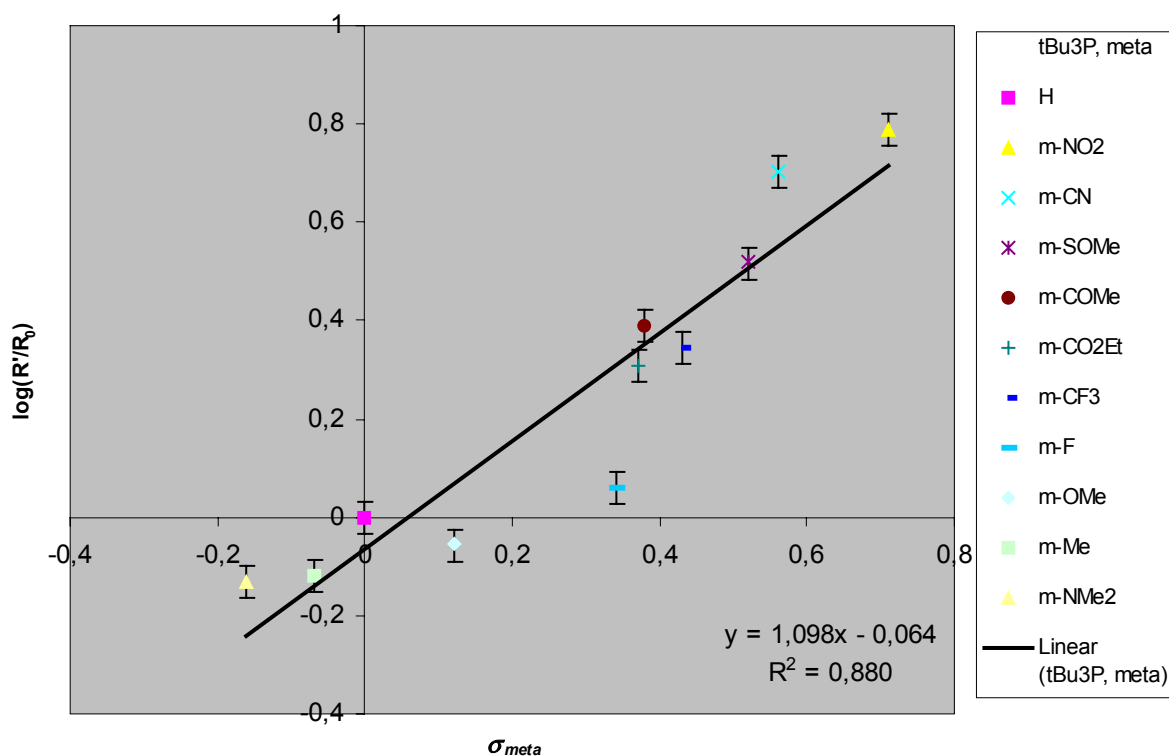


Abbildung 104: Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem *t*Bu₃P-Screen für die *meta*-Bromaromaten.

Es fällt sofort auf, dass sich eine deutlich unterschiedlichere Substitutionsabhängigkeit ($\rho = 1,1$) im Vergleich zu den Korrelationen der *para*-Substituenten ($\rho = 0,65$) ergibt.

Abbildung 105 zeigt eine Zusammenfassung der beiden Hammett-Plots (*para* und *meta*) in einem Diagramm unter der Annahme eines negativen Übergangszustands für *para*-substituierte Halogenaromaten.

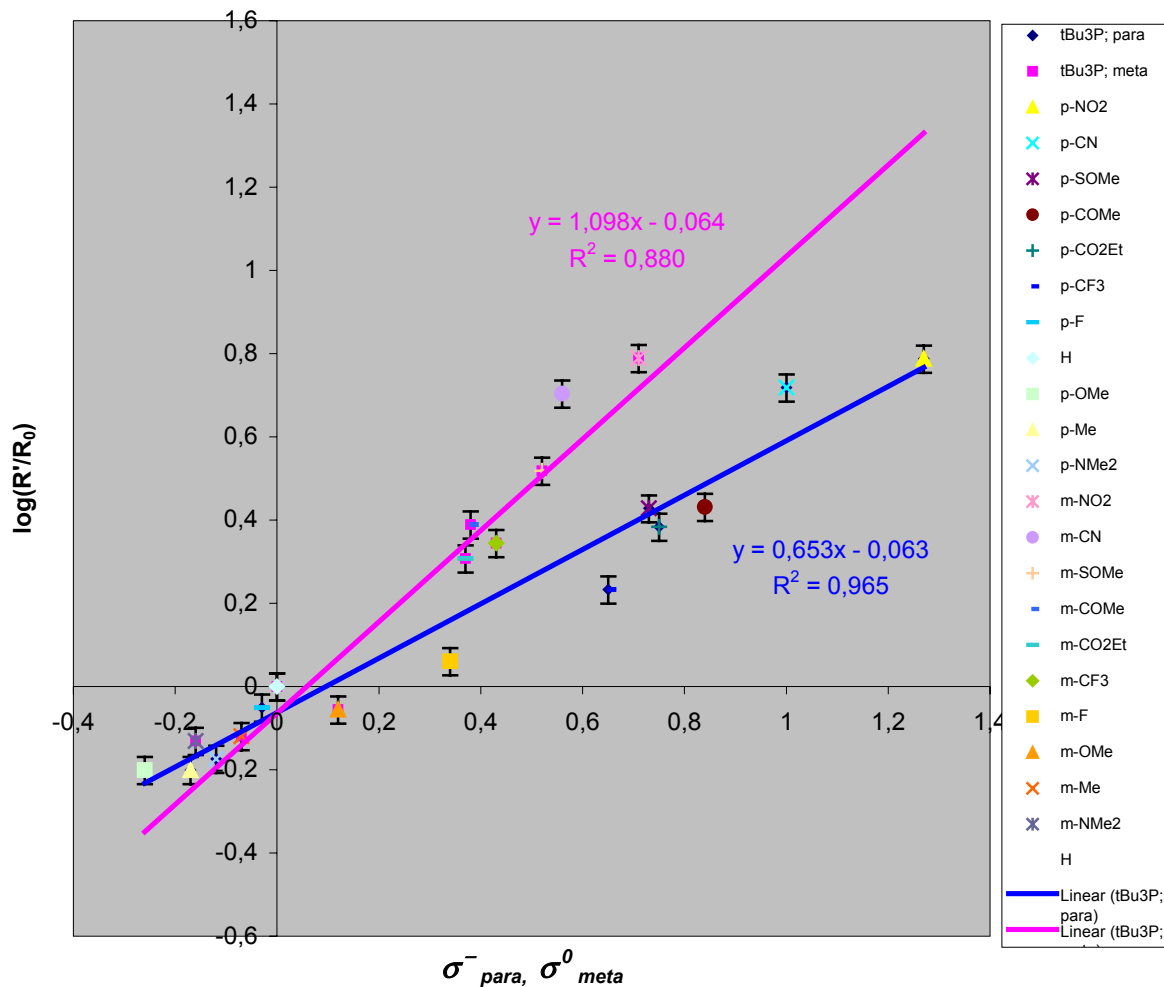


Abbildung 105: Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem tBu₃P-Screen für die *para*- und *meta*-Bromaromaten.

In **Abbildung 105** sind die unterschiedlichen Steigungen der beiden Korrelationen deutlich zu erkennen. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um unterschiedliche mechanistische Schritte. Es ist eher zu vermuten, dass die σ_{meta} -Parameter ein schlechtes Beschreibungsmodell liefern.

Schon die Autoren der Hammett-Literatur äußern Zweifel, ob sich die Korrelationen mit σ_{meta} für Untersuchungen dieser Art eignen, da sich diese nicht perfekt parametrisieren lassen. Im Folgenden werden diese zwar noch mit angegeben, aber weiterführende Betrachtungen und Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Phosphine erfolgen mit den Korrelationen der σ_{para}^- -Parameter.

In den Screens wurden sehr viele Phosphine aufgenommen. Da es aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, für jedes Phosphin alle vollständigen Korrelationen zu zeigen, wird noch ein Vergleich mit dem unsymmetrischen *t*Bu₂PBn **P 17** sowie dem symmetrisch substituierten – jedoch viel weniger reaktiven – PCy₃ **P 23** durchgeführt. Die Ergebnisse der Korrelationen aller Phosphine werden im Anschluss in **Kapitel 4.14.2** diskutiert.

Für das Phosphin *t*Bu₂PBn **P 17** sind die jeweiligen Werte der *para*- und *meta*-substituierten Aromaten in **Tabelle 42** und **Tabelle 43** zusammengefasst. In **Abbildung 106** werden beide Auftragungen grafisch gezeigt.

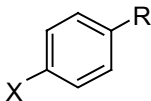
	σ_{para}^-	rel. Reaktivität R _R /R _H			log(R _R /R _H)
-H	0	1	±	0,094	0
-CF ₃	0,65	1,82	±	0,171	0,26
-Me	-0,17	0,65	±	0,061	-0,187
-CN	1	6,72	±	0,632	0,827
-CO ₂ R	0,75	3,18	±	0,299	0,502
-COMe	0,84	3,31	±	0,311	0,52
-F	-0,03	0,86	±	0,081	-0,066
-NMe ₂	-0,12	0,67	±	0,063	-0,174
-NO ₂	1,27	8,05	±	0,757	0,906
-OMe	-0,26	0,59	±	0,055	-0,229
-SOMe	0,73	2,74	±	0,258	0,438

Tabelle 42: Hammett-Parameter für die in den Screens eingesetzten *para*-Bromaromaten sowie die aus den Reaktivitäten errechneten Relativwerte. Die Werte beziehen sich auf das Phosphin *t*Bu₂PBn **P 17**.

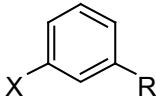
	σ_{meta}	rel. Reaktivität R_R/R_H			$\log(R_R/R_H)$
H	0	1	±	0,094	0
m-NO ₂	0,71	7,29	±	0,685	0,863
m-CN	0,56	6,63	±	0,623	0,822
m-SOMe	0,52	3,32	±	0,312	0,521
m-COMe	0,38	3,33	±	0,313	0,522
m-CO ₂ Et	0,37	2,21	±	0,208	0,344
m-CF ₃	0,43	2,28	±	0,214	0,358
m-F	0,34	1,12	±	0,105	0,049
m-OMe	0,12	0,85	±	0,08	-0,071
m-Me	-0,07	0,75	±	0,071	-0,125
m-NMe ₂	-0,16	0,81	±	0,076	-0,092

Tabelle 43: Hammett-Parameter für die in den Screens eingesetzten *meta*-Bromaromaten sowie die aus den Reaktivitäten errechneten Relativwerte. Die Werte beziehen sich auf das Phosphin *t*Bu₂PBn **P 17**.

Auch bei *t*Bu₂PBn **P 17** zeigt sich, dass die Reaktivitäten der substituierten Bromaromaten von deren Substitution abhängen.

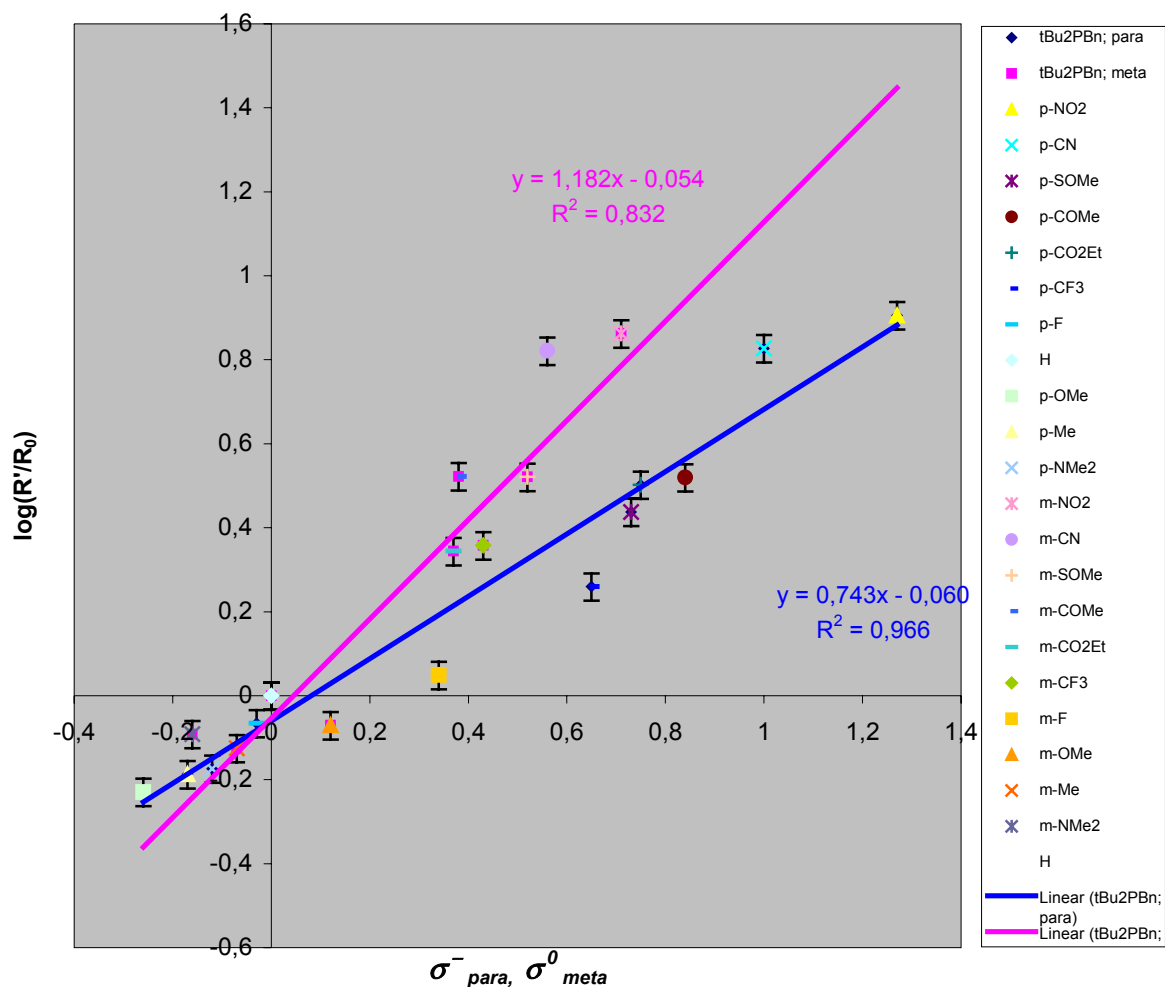


Abbildung 106: Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem $t\text{Bu}_2\text{PBn}$ -Screen für die *para*-Bromaromaten sowie die *meta*-Bromaromaten.

Ein Vergleich der Reaktionskonstanten ρ der beiden Phosphine $t\text{Bu}_2\text{PBn}$ **P 17** und $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** ergibt jedoch nur einen geringen Unterschied ($\Delta\rho = 0,09$).

Der Vergleich mit PCy_3 **P 23**, das eine niedrige Aktivität besitzt, zeigt dagegen einen signifikanten Unterschied der Reaktionskonstanten (**Abbildung 107**, $\Delta\rho \sim 0,2$ bis $0,3$).

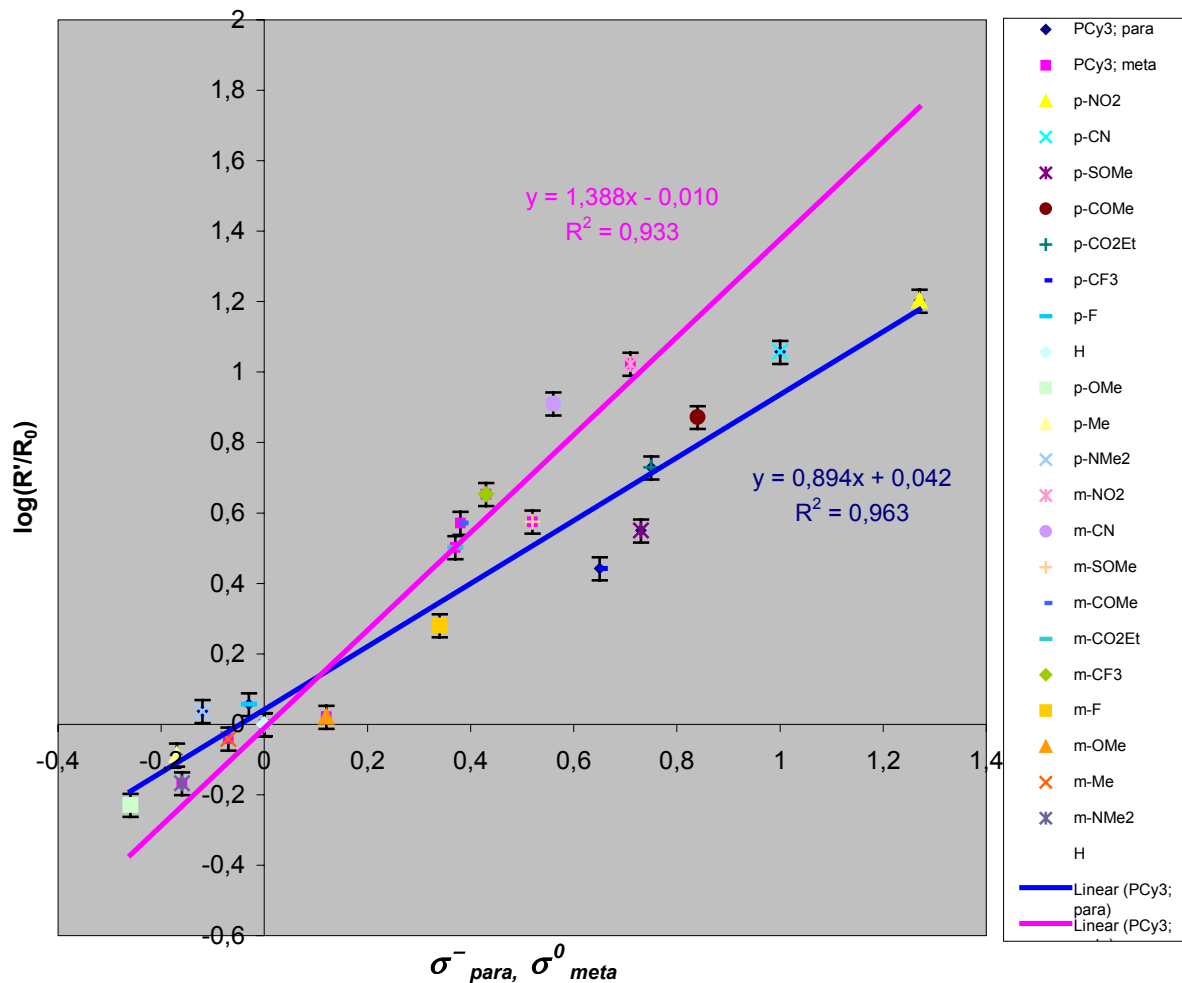


Abbildung 107: Hammett-Auftragung der Ergebnisse des Phosphins PCy₃ **P 23** für die *para*-Bromaromaten sowie die *meta*-Bromaromaten.

Dies lässt darauf schließen, dass bei weniger aktiven Katalysatorkomplexen die Substituenten einen stärkeren Einfluss am Halogenaromaten ausüben als bei den aktiveren.

Um weitere Schlussfolgerungen ziehen zu können, ist ein Vergleich unterschiedlich aktiver Palladium-Phosphin-Komplexe notwendig.

4.14.2 Ar-Br-Substitutionsabhängigkeit bei verschiedenen Phosphinen

In **Kapitel 4.14.1** wurde verdeutlicht, dass der Verlauf der Sonogashira-Reaktion stark von der Substitution am Bromaromaten abhängt. Dies legt die Vermutung nahe, dass die oxidative Addition stark vom Elektronenreichtum der Ar-X-Bindung und damit von der Substitution beeinflusst wird. Wie stark dieser Einfluss ist, hängt wahrscheinlich von der Aktivität des Systems ab. Ein Palladium-Phosphin-Komplex, der eine hohe Reaktivität besitzt, sollte daher eine geringere Substitutionsabhängigkeit zeigen als ein entsprechender Komplex mit geringer Reaktivität.

Es stellt sich die Frage, inwiefern eine Korrelation zwischen der Reaktivität des jeweiligen Palladium-Phosphin-Komplexes und dessen Abhängigkeit von der Bromaromatensubstitution besteht.

In **Abbildung 108** ist eine Auftragung dargestellt, bei der die Reaktionskonstante ρ – also die Größe der Substitutionsabhängigkeit – ausgewählter Trialkylphosphine gegen die Reaktivität abgebildet ist. Die ermittelten Werte sind **Tabelle 47** zu entnehmen. Die ρ -Werte aus der Hammett-Korrelation der kompetitiven Reaktion von unterschiedlichen *meta*- und *para*-substituierten Bromaromaten liegen im Bereich von 0,61 bis 1,02. Diese Werte liegen deutlich unter den bei Heck-Reaktionen beobachteten Reaktionskonstanten für Bromaromaten ($\rho = 2,2$ bis $2,7$).^[136,7h]

Phosphin	Reaktivität SR_i [1/h]	Reaktionskonstante	
		ρ_{para}	R^2
(1-Ad) ₂ PfBu	P 14 0,97 ± 0,046	0,630	0,934
tBu ₃ P	P 18 1,00 ± 0,072	0,653	0,965
tBu ₂ PCy	P 19 1,44 ± 0,062	0,613	0,944
tBuPCy ₂	P 22 0,43 ± 0,015	0,800	0,961
PCy ₃	P 23 0,057 ± 0,002	0,894	0,963
(1-Ad) ₂ PBn	P 3 0,94 ± 0,033	0,788	0,943
tBu ₂ PBn	P 17 0,86 ± 0,030	0,743	0,966
Cy ₂ PBn	P 21 0,060 ± 0,007	1,023	0,967
(1-Ad) ₂ PiPr	P 15 0,34 ± 0,012	0,948	0,978
(1-Ad) ₂ PEt	P 16 0,47 ± 0,017	0,992	0,863

Tabelle 44: Werte für die Reaktivität der Alkylphosphine und die ermittelten Reaktionskonstanten ρ .

Die in **Abbildung 108** grafisch dargestellte Auftragung zeigt eine negative Korrelation der Substitutionsabhängigkeit gegenüber der Reaktivität. Bei steigender Reaktivität geht demnach die Substitutionsabhängigkeit zurück und die Spreizung der Einzelreaktivitäten der Bromaromaten wird geringer.

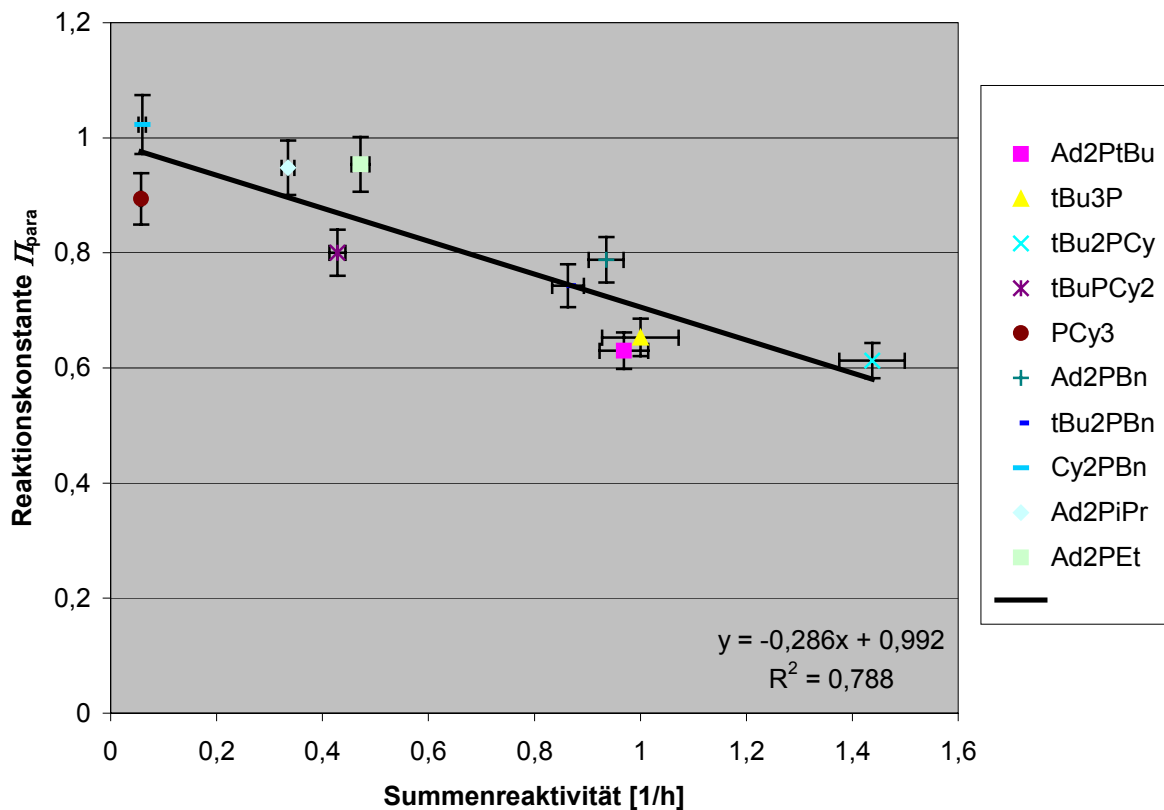


Abbildung 108: Auftragung der Reaktionskonstanten ρ gegen die Reaktivität der Alkylphosphine (Substitutionsabhängigkeit der Reaktivität bei steigender Reaktivität des jeweiligen Katalysatorkomplexes).

Dieser Zusammenhang lässt sich mit der Differenzierung des unsubstituierten Bromaromaten erklären: Bei hoher Reaktivität des katalytischen Systems ist die Differenzierung des Elektronenreichtums, die durch die Substitution des Bromaromaten eintritt, nicht so groß wie bei einem Katalysatorsystem, das schon den unsubstituierten Bromaromaten mit nur geringer Rate umzusetzen vermag. Hier übt die Differenzierung einen sehr starken Einfluss aus, so dass die einzelnen Reaktivitäten sich deutlich voneinander unterscheiden.

4.14.2.1 Anmerkungen

In der Literatur werden häufig Hammett-Auftragungen vorgestellt, die keinen vollständigen Satz an Substituenten beinhalten. Zwar ist es richtig anzunehmen, dass eine gute Korrelation unter Verwendung eines reduzierten Datensatzes auch für den Gesamtsatz sprechen kann. Doch es zeigt sich leider immer wieder, dass einzelne Ausreißer zu falschen Schlussfolgerungen führen, wie bei *J. Dupont et al.* zu sehen ist.^[7] Die Autoren verwenden einen reduzierten Datensatz aus *meta*- und *para*-substituierten Brom- (3-Me, 4-Me, 4-OMe, H, 3-Cl, 4-Cl, 3-CF₃, 4-CF₃, 4-CN, 4-COMe, 4-NO₂) und Iodaromaten (3-Me, 4-Me, 4-OMe, H, 4-Cl, 3-CF₃). Sie erzielen eine hervorragende Korrelation mit den σ^o -Werten und ziehen daraus die Schlussfolgerung, dass im Übergangszustand des oxidativen Schritts *keine formale Ladung* existiert. Zum Vergleich werden die Werte für *t*Bu₃P **P 18** aus **Kapitel 4.14.1** eingesetzt, bei denen nachgewiesen wurde, dass ein negativer Übergangszustand in der oxidativen Addition vorliegt. Werden für den Fall einer σ^o -Korrelation mit den Reaktivitätswerten aus **Tabelle 40** und **Tabelle 41** nur die Datenpunkte verwendet, die in der genannten Veröffentlichung eingebracht wurdenⁱⁱ⁾, zeigt sich folgendes Bild:

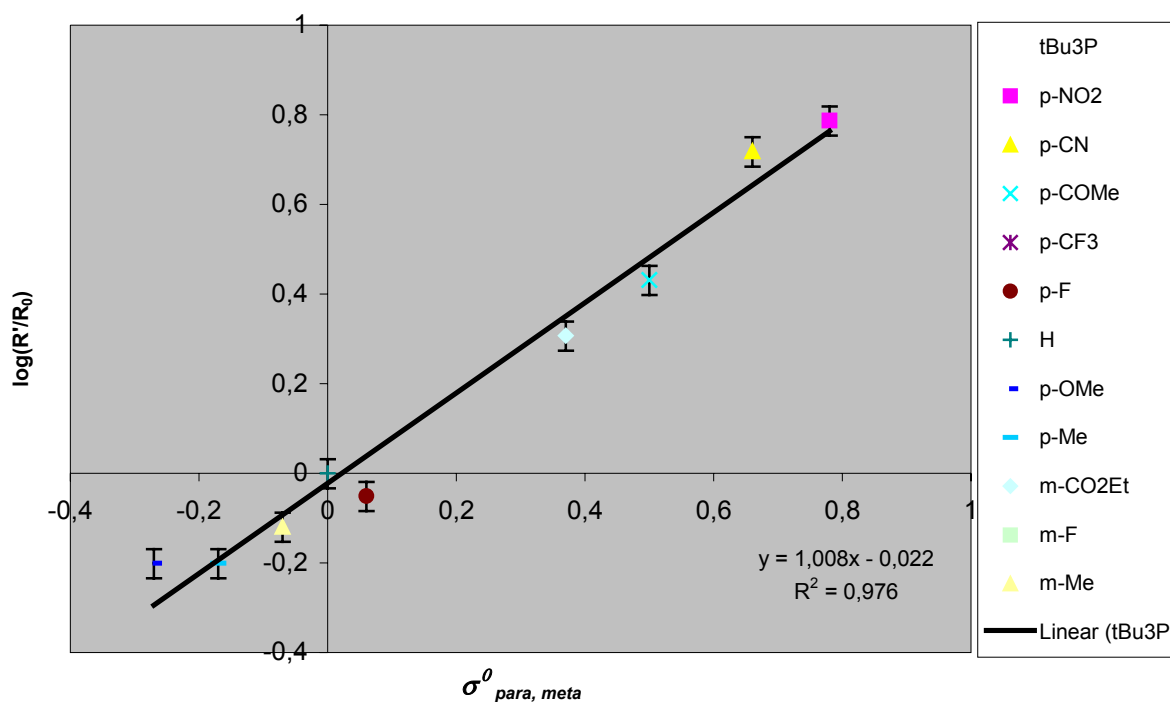


Abbildung 109: Reduzierte Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem *t*Bu₃P-Screen für *meta*- und *para*-Bromaromaten gegen σ^o_{para} .

ⁱⁱ⁾ Statt Cl wird F verwendet, da keine Werte für Cl-Substituenten bestimmt wurden.

Es ergibt sich eine hervorragende Korrelation ($R^2 = 0,98$), die natürlich suggeriert, dass die Betrachtung einer eventuellen Ladungsstabilisierung *keine* Rolle spielt. Dies steht jedoch im Widerspruch zu den Erkenntnissen dieser Arbeit. Mit dem vollen Datensatz wird eine Korrelation von nur $R^2 = 0,79$ erreicht.

Aus diesem Grund muss zumindest im Fall der Sonogashira-Reaktion der *vollständige* Datensatz für die Korrelationsauftragungen verwendet werden. Auch S. Ehrenson, R. T. C. Brownlee und W. Taft fordern, dass nur vollständige Datensätze – einschließlich des in der Palladium-Katalyse stark deaktivierten Substituenten $-NMe_2$ – betrachtet werden sollten:

„...Because the $-NMe_2$ substituent is a highly important one with regard to data sets covering a full range of σ_R electronic effects, the fittings achieved by neglect of this substituent should be taken less seriously...“^[37b]

4.14.3 Hammett-Betrachtungen für den MS-25x1-Screen (Pd/Cu/PR3 4:3:4)

In **Kapitel 4.7.1.2** wurden Experimente beschrieben, die den Katalysatorkomplex derart verändern sollten, dass nur *ein* Phosphin am Palladium koordiniert ist. Dies wurde durch die Verwendung eines Katalysator-Komponenten-Mischverhältnis von Pd/Cu/PR3 4:3:4 erreicht. Es stellt sich nun die Frage, ob sich durch die Änderung der Stöchiometrie des Katalysators auch eine Änderung im Übergangszustand der oxidativen Addition ergibt. Im Folgenden werden daher Hammett-Betrachtungen für die Werte des **MS-25x1**-Screens durchgeführt. Für das Phosphin *t*Bu₃P **P 18** wird eine vollständige Hammett-Korrelation ermittelt, während die restlichen Phosphine in **Kapitel 4.14.4** als Ganzes besprochen werden.

Die Werte der *para*-substituierten Bromaromaten unter Verwendung von *t*Bu₃P **P 18** sind in **Tabelle 3** mit den jeweiligen Hammett-Parametern zusammengefasst. Da sich ein positiver Übergangszustand ausschließen lässt, sind nur zwei Korrelationen berücksichtigt: In **Abbildung 110** ist eine Korrelation unter Annahme von Substituenteneinflüssen ohne Ladungsstabilisierung (Parametersatz: σ_{para}^0), in

Abbildung 111 unter der Annahme eines negativen Übergangszustands (Parametersatz: σ_{para}^-) grafisch dargestellt.

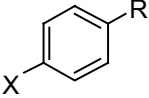
	σ_{para}^0	σ_{para}^-	rel. Reaktivität R_R/R_H		$\log(R_R/R_H)$
-H	0	0	1	± 0,094	0
-CF ₃	0,54	0,65	2,045	± 0,192	0,311
-Me	-0,17	-0,17	0,608	± 0,057	-0,216
-CN	0,66	1	6,287	± 0,591	0,798
-CO ₂ R	0,45	0,75	2,543	± 0,239	0,405
-COMe	0,5	0,84	3,897	± 0,366	0,591
-F	0,06	-0,03	0,834	± 0,078	-0,079
-NMe ₂	-0,83	-0,12	0,517	± 0,049	-0,287
-NO ₂	0,78	1,27	9,135	± 0,859	0,961
-OMe	-0,27	-0,26	0,574	± 0,054	-0,241
-SOMe	0,49	0,73	2,931	± 0,276	0,467

Tabelle 45: Hammett-Parameter für die in den Screens eingesetzten *para*-Bromaromaten sowie die aus den Reaktivitäten errechneten Relativwerte. Die Werte beziehen sich auf das Phosphin *t*Bu₃P **P 18** bei einem Komponentenverhältnis von Pd/Cu/PR₃ 4:3:4.

Der Vergleich von **Abbildung 110** und **Abbildung 111** belegt, dass durch eine Reduktion des PR₃/Pd-Verhältnisses von 2:1 auf 1:1 der anionische Charakter des Übergangszustands erhalten bleibt. Resonanzeffekte spielen also bei der Stabilisierung des Übergangszustands eine maßgebliche Rolle.

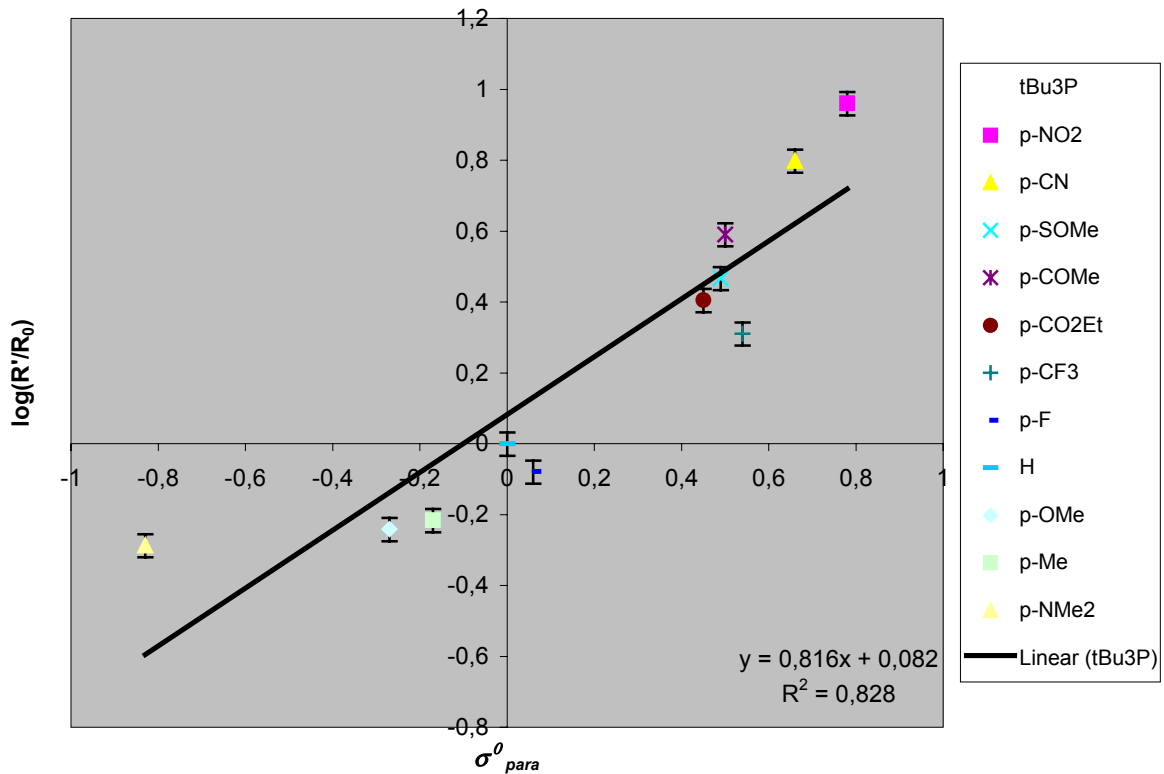


Abbildung 110: Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem Screen für die *para*-Bromaromaten gegen σ_{para}^0 unter der Annahme, dass keine Ladungsstabilisierung durch die Substituenten stattfindet. Es wird das Phosphin tBu₃P **P 18** bei einem Komponentenverhältnis von Pd/Cu/PR₃ 4:3:4 eingesetzt.

Dies lässt sich anhand **Abbildung 111** erkennen: Die sehr gute Korrelation (Regressionskoeffizient: $R^2 = 0,97$) deutet auf den anionischen Charakter des Übergangszustands hin.

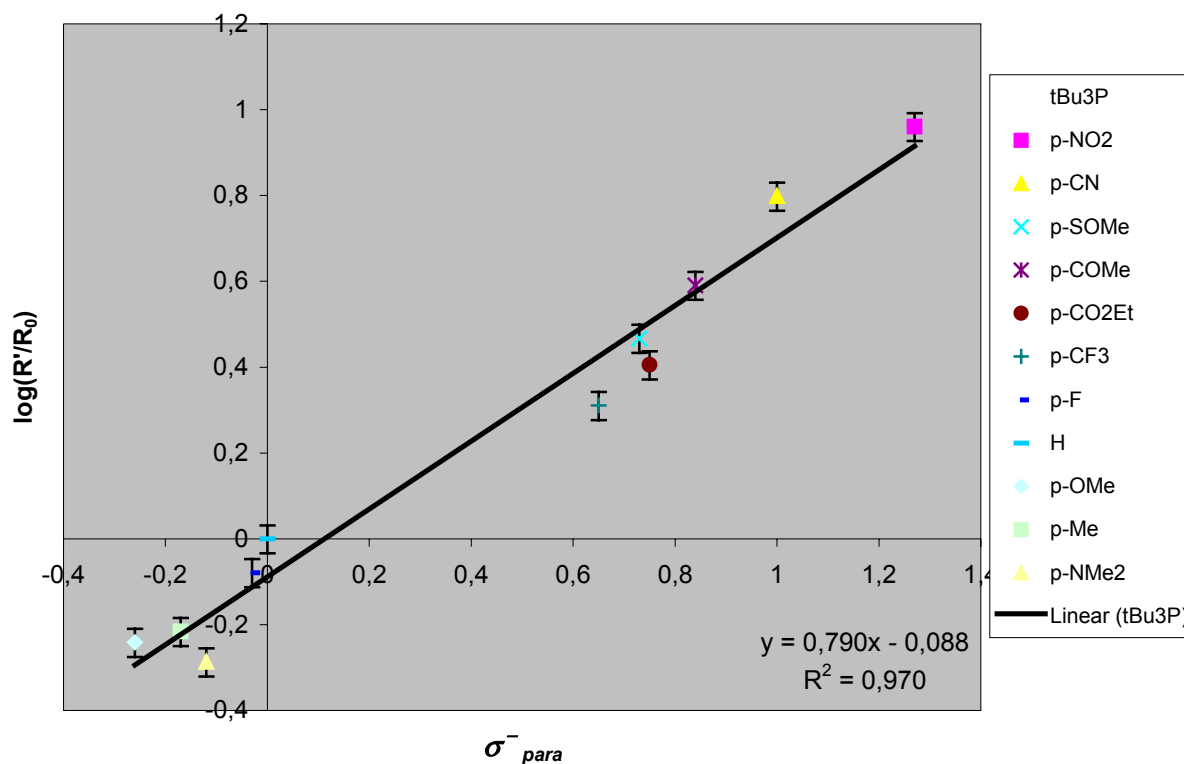


Abbildung 111: Hammett-Auftragung der Ergebnisse aus dem Screen für die *para*-Bromaromaten unter der Annahme eines negativen Übergangszustands. Es wird das Phosphin tBu₃P **P 18** bei einem Komponentenverhältnis von Pd/Cu/PR₃ 4:3:4 eingesetzt.

Der Betrag der Reaktionskonstante liegt mit $\rho = +0,79$ etwas höher als der entsprechende Wert beim Pd/Cu/PR₃-Verhältnis von 4:3:8. Hier wird deutlich, dass sich durch das PR₃/Pd-Verhältnis 1:1 eine höhere Substitutionsabhängigkeit ergibt.

	σ_{meta}	rel. Reaktivität R_R/R_H	$\log(R_R/R_H)$
H	0	1 ± 0,094	0
m-SOMe	0,52	3,163 ± 0,297	0,500
m-COMe	0,38	2,865 ± 0,269	0,457
m-CO ₂ Et	0,37	1,385 ± 0,130	0,141
m-CF ₃	0,43	2,657 ± 0,250	0,424
m-F	0,34	1,152 ± 0,108	0,061
m-OMe	0,05	0,829 ± 0,078	-0,082
m-Me	-0,11	0,714 ± 0,067	-0,146
m-NMe ₂	-0,16	0,707 ± 0,066	-0,151

Tabelle 46: Hammett-Parameter für die in den Screens eingesetzten *meta*-Bromaromaten sowie die aus den Reaktivitäten errechneten Relativwerte. Es wird das Phosphin tBu₃P **P 18** bei einem Komponentenverhältnis von Pd/Cu/PR₃ 4:3:4 eingesetzt.

Nur die Abhängigkeit der Reaktion von der Substitution der *meta*-substituierten Bromaromaten weist eine schlechte Korrelation auf. Dies lässt sich aus **Tabelle 46** und **Abbildung 112** deutlich herauslesen.

Der niedrige Korrelationskoeffizient, der sich im Vergleich zum Experiment mit einem PR_3/Pd -Verhältnis von 2:1 ergibt ($R^2 = 0,88$), lässt sich durch die im vorliegenden Fall nicht berücksichtigten *meta*-substituierten Vertreter $-\text{NO}_2$ und $-\text{CN}$ erklären. Durch die hohe Reaktivität wird die Korrelation positiv beeinflusst. Daher ist ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der *meta*-Substituenten-Korrelation aus den vorangegangenen Kapiteln unzulässig.

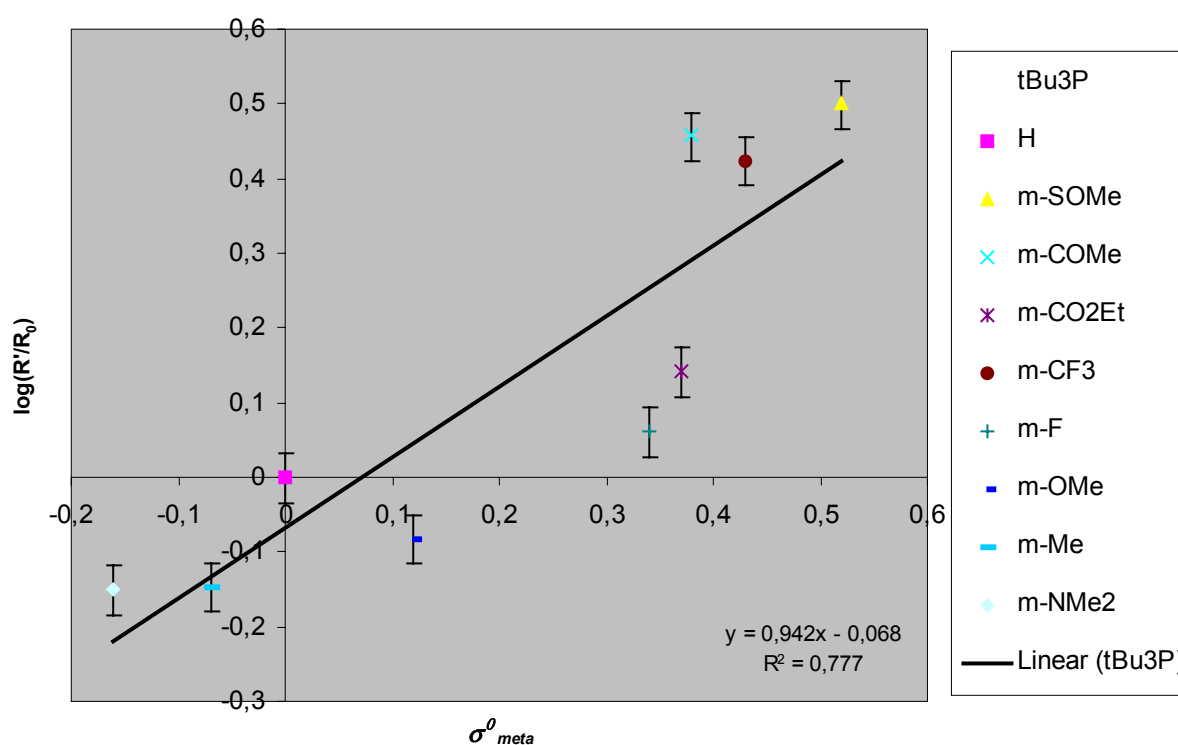


Abbildung 112: Hammett-Auftragung der Ergebnisse für die *meta*-Bromaromaten. Es kommt das Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18** bei einem Komponentenverhältnis von $\text{Pd}/\text{Cu}/\text{PR}_3$ 4:3:4 zum Einsatz.

Abbildung 112 verdeutlicht, dass sich die Substitutionsabhängigkeit in der *meta*-Position ebenfalls signifikant von der in der *para*-Position unterscheidet.

4.14.4 Ar-Br-Substitutionsabhängigkeit bei verschiedenen Phosphinen mit einem Pd/Cu/PR₃ Verhältnis von 4:3:4

In **Kapitel 4.14.2** wurde dargelegt, dass der Verlauf der Sonogashira-Reaktion sowohl von der Substitution am Bromaromaten als auch stark von der Reaktivität des Katalysators abhängt. Dies wurde bereits für ein Katalysator-Komponenten-Verhältnis von Pd/Cu/PR₃ 4:3:8 gezeigt. Nun stellt sich die Frage, ob sich ein deutlicher Unterschied ergibt, wenn das Verhältnis auf 4:3:4 verringert wird (**Abbildung 113** und **Tabelle 47**).

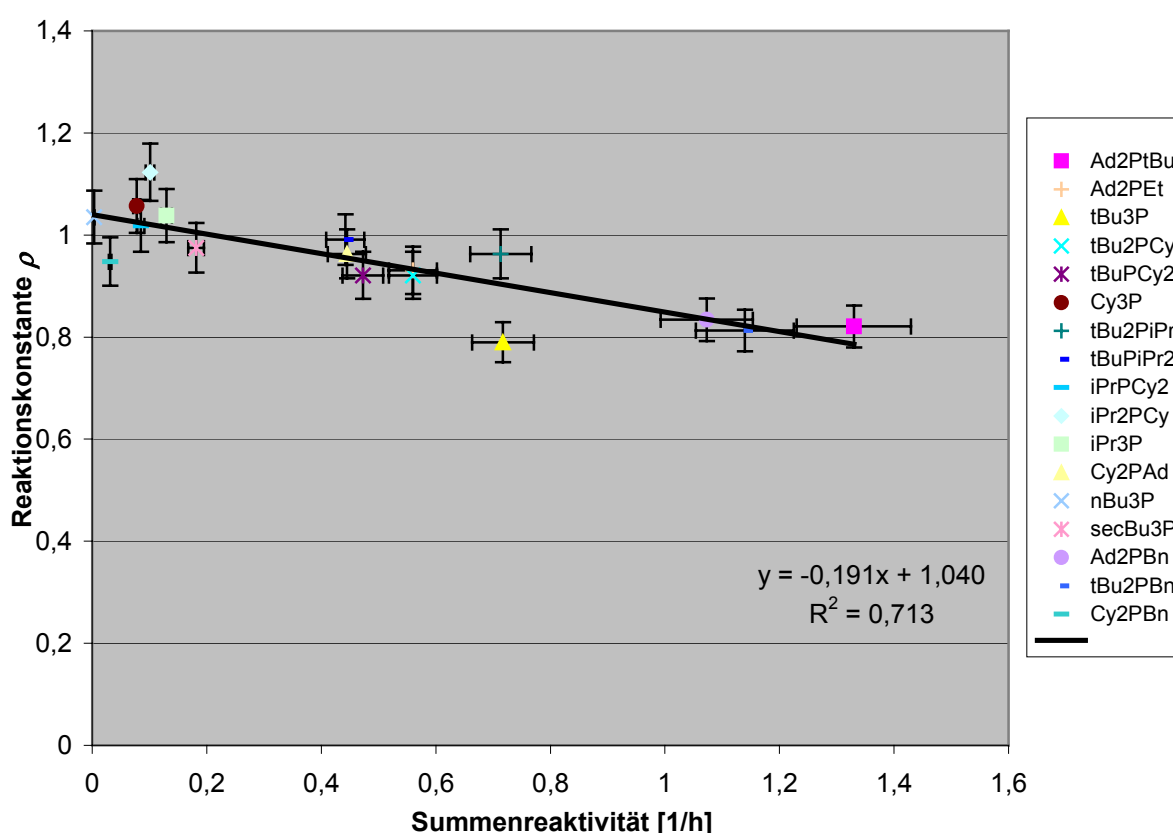


Abbildung 113: Auftragung der Reaktionskonstanten ρ gegen die Reaktivität der Alkylphosphine (Substitutionsabhängigkeit der Reaktivität bei steigender Reaktivität des jeweiligen Katalysatorcomplexes).

In **Abbildung 113** ist die negative Korrelation der Substitutionsabhängigkeit gegenüber der Reaktivität ebenfalls zu sehen. Diese ist jedoch weniger stark ausgeprägt als beim entsprechenden Versuch mit dem Katalysator-Komponenten-Verhältnis von Pd/Cu/PR₃ 4:3:8.

Phosphin	Reaktivität SR_i [1/h]	Reaktionskonstante	
		ρ_{para}	R^2
(1-Ad) ₂ PfBu P 14	1,26 ± 0,095	0,821	0,930
(1-Ad) ₂ PEt P 16	0,56 ± 0,042	0,931	0,989
<i>t</i> Bu ₃ P P 18	1,00 ± 0,075	0,79	0,970
<i>t</i> Bu ₂ PCy P 19	0,52 ± 0,039	0,921	0,972
<i>t</i> BuPCy ₂ P 22	0,48 ± 0,036	0,893	0,973
PCy ₃ P 23	0,078 ± 0,006	1,057	0,969
<i>t</i> Bu ₂ P <i>i</i> Pr P 20	0,72 ± 0,053	0,963	0,923
<i>t</i> BuP <i>i</i> Pr ₂ P 19	0,44 ± 0,033	0,991	0,918
<i>i</i> Pr ₂ PCy P 27	0,101 ± 0,008	1,123	0,905
<i>i</i> PrPCy ₂ P 24	0,085 ± 0,006	1,018	0,951
<i>i</i> Pr ₃ P P 28	0,13 ± 0,010	1,038	0,935
(1-Ad)PCy ₂ P 25	0,45 ± 0,033	0,891	0,939
<i>sec</i> Bu ₃ P P 29	0,18 ± 0,014	0,975	0,977
<i>n</i> Bu ₃ P P 30	3,4·10 ⁻³ ± 2,6·10 ⁻⁴	1,035	0,873
(1-Ad) ₂ PBn P 3	1,33 ± 0,100	0,834	0,882
<i>t</i> Bu ₂ PBn P 17	1,07 ± 0,080	0,813	0,928
Cy ₂ PBn P 21	0,031 ± 0,002	0,948	0,931

Tabelle 47: Werte für die Reaktivität der Alkylphosphine und die jeweils ermittelten Reaktionskonstanten ρ .

Auch der Bereich der Reaktionskonstante ρ ist annähernd identisch. Kein ρ -Wert liegt unter 0,81. Viele schwanken dafür um den Wert 1,0. Daraus folgt, dass die Substitutionsabhängigkeit bei einem sinkendem PR₃/Pd-Verhältnis zunimmt, die Reaktivitätsabhängigkeit jedoch zurückgeht.

Die Abhängigkeit von der Bromaromatensubstitution ist reziprok zur Aktivität. Jedoch überrascht es, dass drei diskret voneinander abgetrennte Datencluster entstehen, die jeweils Bereiche von Reaktivität und Reaktionskonstante bilden:

1. Die Pd/PR₃-Komplexe niedriger Reaktivität (*n*Bu₃P, Cy₂PBn, PCy₃, *i*PrPCy₂, *i*Pr₂PCy, *i*Pr₃P, *sec*Bu₃P) weisen einen ρ Wert von 0,95 – 1,06 auf.
2. Bei der zweiten Gruppe der mittleren Aktivität ((1-Ad)PCy₂, *t*Bu₂PCy, *t*BuP*i*Pr₂, Cy₂PBn, *t*BuPCy₂, (1-Ad)₂PEt) liegt ρ im Bereich von 0,89 – 0,99.
3. Bei den hoch aktiven Komplexen mit den Phosphinen (1-Ad)₂PBn, *t*Bu₃P, (1-Ad)₂PfBu, *t*Bu₂PBn beträgt ρ 0,79 – 0,83.

Die Frage, warum solche Bereiche entstehen, kann jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

4.14.5 Die Temperaturabhängigkeit der Halogenaromaten-Substituenteneinflüsse

Aus den unterschiedlichen Ar-X-Bindungsenergien bei Iod-, Brom- und Chloraromaten sollten auch verschiedene Substitutionsabhängigkeiten resultieren. Bestätigt sich diese Vermutung, spiegelt sich dies in unterschiedlichen Beträgen der Reaktionskonstante ρ wider. Bereits die zuvor genannten Arbeitsgruppen um *D. Milstein et al.* und *J. Dupont et al.* berichten von unterschiedlichen Bereichen der Reaktionskonstanten.

J. Dupont ermittelte für Heck-Kreuzkupplungen ρ -Werte von 1,8 bei Iodaromaten und 2,4 bis 2,5 bei Bromaromaten. Diese beziehen sich jedoch auf Korrelationen mit σ^0 -Parametern, das heißt die Experimente wurden unter der Annahme durchgeführt, dass durch die Substituenten keine Ladungsstabilisierung stattfindet.^[7h] *D. Milstein* legt seinen Korrelationen σ^- -Parameter zugrunde und erreicht so Werte von $\rho_{Ar-Br} \approx 1$ ^[137], die den Ergebnissen aus **Kapitel 4.14.1** und **4.14.3** nahe kommen. Für Chloraromaten gibt der Autor Werte von $\rho_{Ar-Cl} \approx 5,2$ ^[136] an, was einer deutlichen Änderung des Mechanismus für die oxidative Addition von Pd(0) an die Ar-X-Bindung entspricht.^{kk)}

^{kk)} Zu den in der Literatur angegebenen Werten sind einige Anmerkungen zu machen: Werden die beiden Parametersätze σ^0 und σ^- miteinander verglichen, besitzen die ρ -Werte auf Grund der unterschiedlichen Beträge der σ -Parameter von vornherein verschiedene Steigungen. Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass der Betrag von ρ bei der Verwendung des σ^0 -Parametersatzes um den Faktor 1,4 bis 2 höher ist als bei der Korrelation mit σ^- . Auch ist nicht ganz geklärt, warum *Milstein et al.* die Reaktionskonstante nicht mittels dekadischen Logarithmus bestimmte. Er berechnete ρ mittels *natürlichem Logarithmus* und erreichte so einen Wert von $\rho(\sigma^-) = 5,2$. Der auf dem üblichen Weg mit $\log(R/R_H)$ ermittelte Wert beläuft sich jedoch nur auf $\rho(\sigma^-) = 2,4$.^[136]

Aus diesem Grund ist es schwierig, die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Daten mit den Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen. Dennoch ist es wichtig, die eigenen Ergebnisse mit der Literatur zu vergleichen und zu diskutieren. In dieser Arbeit werden diese Vergleiche mit den vorliegenden Veröffentlichungen gezogen – jedoch mit der gebührenden Reflexion der vorgestellten Datensätze.

Im Folgenden werden in Hammett-Auftragungen die ρ -Werte für die einzelnen *para*-substituierten Halogenaromaten für die beiden möglichen Parametersätze σ° und σ^{-} bestimmt und diskutiert.

Für die einzelnen Experimente wurden die Werte aus **Kapitel 4.8** und **4.9** verwendet. Es wurden sieben *para*-substituierte Halogenaromaten mit unsubstituierten Phenylacetylen in Diisopropylamin bei unterschiedlichen Temperaturen gekuppelt. Als Katalysatorsystem diente Natriumtetrachloropalladat, Kupfer(I)iodid und *t*Bu₃P (**P 18**), das als Verreibung im Verhältnis Pd/Cu/PR₃ 4:3:8 (**CMIX-2**) eingesetzt wurde. Die aus den Einzelreaktivitäten bei einer Temperatur bestimmten Reaktionskonstanten mit Regressionskoeffizienten der jeweiligen Halogenaromaten sind **Tabelle 48** zu entnehmen.

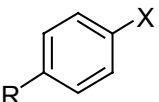
	Temperatur	Reaktionskonstante ρ			
	[°C]	$\rho(\sigma^{-})$	R^2	$\rho(\sigma^{\circ})$	R^2
I -	23,4	0,457	0,97	0,635	0,87
I -	30	0,461	0,98	0,646	0,90
I -	35	0,459	0,99	0,647	0,92
I -	40	0,445	0,97	0,624	0,89
I -	45	0,408	0,97	0,57	0,89
I -	50	0,376	0,98	0,527	0,90
Br -	40	0,921	0,95	1,302	0,89
Br -	50	0,762	0,96	1,077	0,90
Br -	60	0,675	0,95	0,946	0,87
Br -	70	0,568	0,93	0,79	0,84
Br -	80	0,508	0,89	0,693	0,77
Cl -	80	1,336	0,98	1,955	0,98
Cl -	95	1,097	0,95	1,603	0,94
Cl -	108	0,98	0,90	1,42	0,88

Tabelle 48: Werte für die bei der jeweiligen Temperatur ermittelten Reaktionskonstanten ρ für zwei Parametersätze (σ^{-} und σ°).

Beim Vergleich der beiden möglichen Korrelationen $\rho(\sigma^{-})$ und $\rho(\sigma^{\circ})$ fällt auf, dass die σ^{-} -Parameter der Iod- und Bromaromaten eine bessere Regression zeigen als die σ° -Parameter. Bei den Chloraromaten ist jedoch kein Unterschied in der Regression

festzustellen. Beim Vergleich der Reaktionskonstanten bei jeweils gleicher Temperatur zeigt sich, dass ρ für Chloraromaten bei 80°C um mehr als den Faktor 2,5 über der Konstante der Bromaromaten liegt.¹¹

Das Gleiche trifft auf den Vergleich von Iod- und Bromaromaten bei 40°C sowie 50°C zu. Die Reaktionskonstanten unterscheiden sich hier durch den Faktor 2.

Weitere Erkenntnisse kann zudem ein Vergleich der Temperaturabhängigkeit der ρ -Werte liefern.

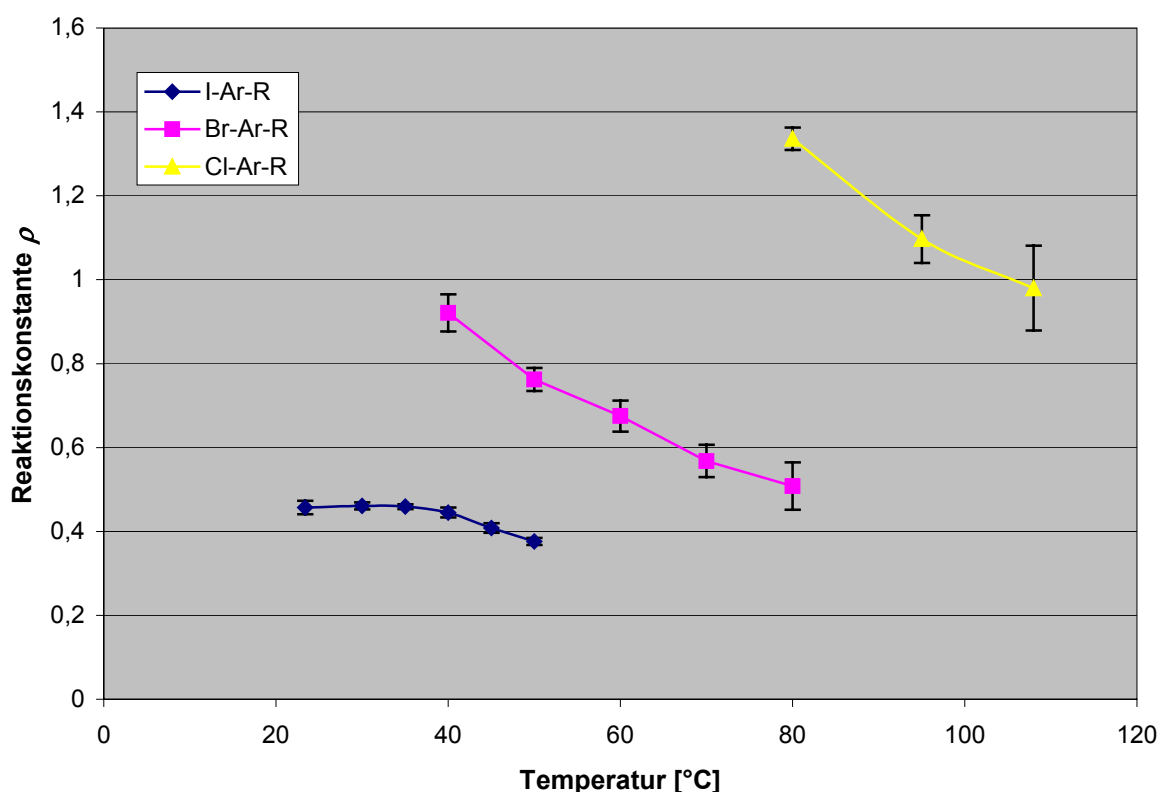


Abbildung 114: Betrachtung der Temperaturabhängigkeit der Reaktionskonstanten ρ für die Halogenaromaten R-Ar-I, R-Ar-Br und R-Ar-Cl.

Mit steigender Temperatur sinkt der Betrag der Reaktionskonstante, das heißt der Reaktionsverlauf hängt weniger von den Substituenten am Halogenaromaten ab.

Dies gilt für alle Halogenaromaten, wenn der Temperaturbereich über 40°C untersucht wird. Nur im Fall der Iodaromaten verändert sich unter 40°C die

¹¹ Weitergehende Vermutungen zum geringen Unterschied der R^2 -Werte für die beiden σ -Parameter bei Chloraromaten sind jedoch nicht zulässig. Es fehlen die Datensätze zum Substituenten $-NMe_2$, der deutlich unterschiedliche Effekte auf den jeweiligen Übergangszustand zeigt.

Abhängigkeit der Reaktion von der Substitution der Halogenaromaten nicht mehr. In diesem Temperaturbereich bleibt ρ konstant.

Weitere Schlussfolgerungen sind im Rahmen der Hammett-Betrachtung nicht zulässig. Ob bei Brom- und Chloraromaten ein von der Temperatur abhängiger Mechanismuswechsel eintritt, kann diese Auswertung nicht aussagen. An dieser Stelle muss auf **Kapitel 4.9.1** verwiesen werden. Dort werden sehr umfangreiche Betrachtungen zur Temperaturabhängigkeit der Reaktionskonstante der Aktivierungsparameter, anhand des Eyring-Plots angestellt.^{mm}

^{mm} Die gesamten Hammett-Korrelationen fußen auf empirischen Konzepten, während die Eyring-Theorie auf definierten energetischen Gesichtspunkten basiert. Bei Eyring werden die Aktivierungsparameter der einzelnen Spezies, bei Hammett die Reaktion als solche untersucht.

4.15 Die Abhängigkeit der Reaktivität von der Phenylacetylen-Substitution: Hammett-Auftragung

Während in den vorangegangenen Kapiteln der Einfluss der *meta*- und *para*-Substituenten auf die Reaktivität anhand von Hammett-Korrelationen untersucht wurde, soll nun in gleicher Weise nachgewiesen werden, welchen Einfluss Substituenten der Phenylacetylene auf die Sonogashira-Kupplung ausüben.

Da im Übergangszustand der Reaktion der Phenylacetylene andere Effekte wirken können als bei den Halogenaromaten, werden erneut die Parametersätze σ_{para}^0 , σ_{para}^- , σ_{para}^+ verglichen. In **Tabelle 49** sind die für die Phenylacetylene verwendeten Parameter zusammengestellt.

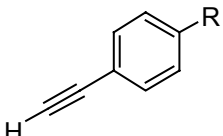
	σ_{para}^0	σ_{para}^-	σ_{para}^+	<i>F</i>	<i>R</i>	<i>R</i> ⁻	<i>R</i> ⁺
-H	0	0	0	0	0	0	0
-CF ₃	0,54	0,65	0,61	0,38	0,16	0,27	0,23
-Me	-0,17	-0,17	-0,31	0,01	-0,18	-0,18	-0,32
-CN	0,66	1	0,66	0,51	0,15	0,49	0,15
-COMe	0,5	0,84		0,33	0,17	0,51	
-F	0,06	-0,03	-0,07	0,45	-0,39	-0,48	-0,52
-NO ₂	0,78	1,27	0,79	0,65	0,13	0,62	0,14
-OMe	-0,27	-0,26	-0,78	0,29	-0,56	-0,55	-1,07

Tabelle 49: Hammett-Parameter für die in dieser Arbeit verwendeten *para*-substituierten Aromaten.

Zunächst soll die Abhängigkeit der Reaktivität der einzelnen substituierten Phenylacetylene mit fünf Bromaromaten als Kupplungspartner mit dem Palladium-Phosphin-Katalysator-Komplex aus *t*Bu₃P **P 18** bei einer Temperatur von 80°C untersucht werden.

Die errechneten Werte für $\log(R/R_H)$ – bezogen auf die *para*-substituierten Phenylacetylene – sind in **Tabelle 50** zusammengefasst. Die Korrelationen sind in den jeweiligen Abbildungen dargestellt:

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'							
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂
Bromaromat R-C ₆ H ₄ -Br	OMe	-0,211	-0,143	0	0,129	0,571	0,468	0,746	0,822
	Me	-0,108	-0,101	0	0,187	0,675	0,599	0,805	0,875
	H	-0,063	-0,119	0	0,202	0,737	0,669	0,906	0,962
	CF ₃	-0,267	-0,137	0	0,16	0,721	0,627	0,886	0,959
	COMe	-0,249	-0,168	0	0,135	0,514	0,474	0,634	0,705

Tabelle 50: Errechnete logarithmierte Relativwerte für die Reaktionen der Bromaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit *t*Bu₃P **P 18** bei 80°C durchgeführt.

- **Abbildung 115** zeigt die Korrelation mit den ursprünglichen Hammett-Konstanten unter der Annahme, dass keine Ladungsstabilisierung durch Substituenten stattfindet (Parametersatz: σ_{para}^0).
- **Abbildung 116** stellt die Korrelation unter der Annahme eines negativen Übergangszustands (Parametersatz: σ_{para}^-) grafisch dar.
- **Abbildung 117** zeigt die Korrelation unter der Annahme eines positiven Übergangszustands (Parametersatz: σ_{para}^+).

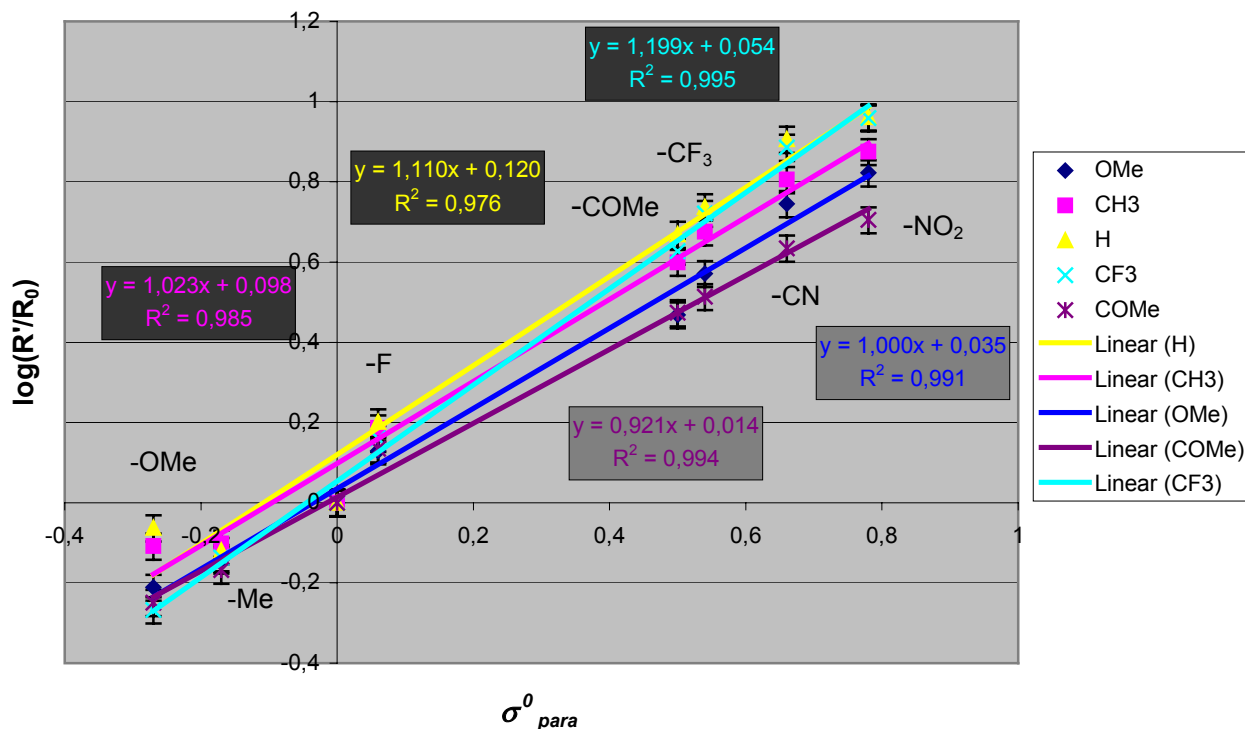


Abbildung 115: Hammett-Auftragung der Ergebnisse für die Kupplung von acht *para*-Phenylacetylenen mit jeweils einem von fünf Bromaromaten. Die Reaktionstemperatur beträgt 80°C. Die Korrelation findet mit dem σ^0 -Parametersatz statt.

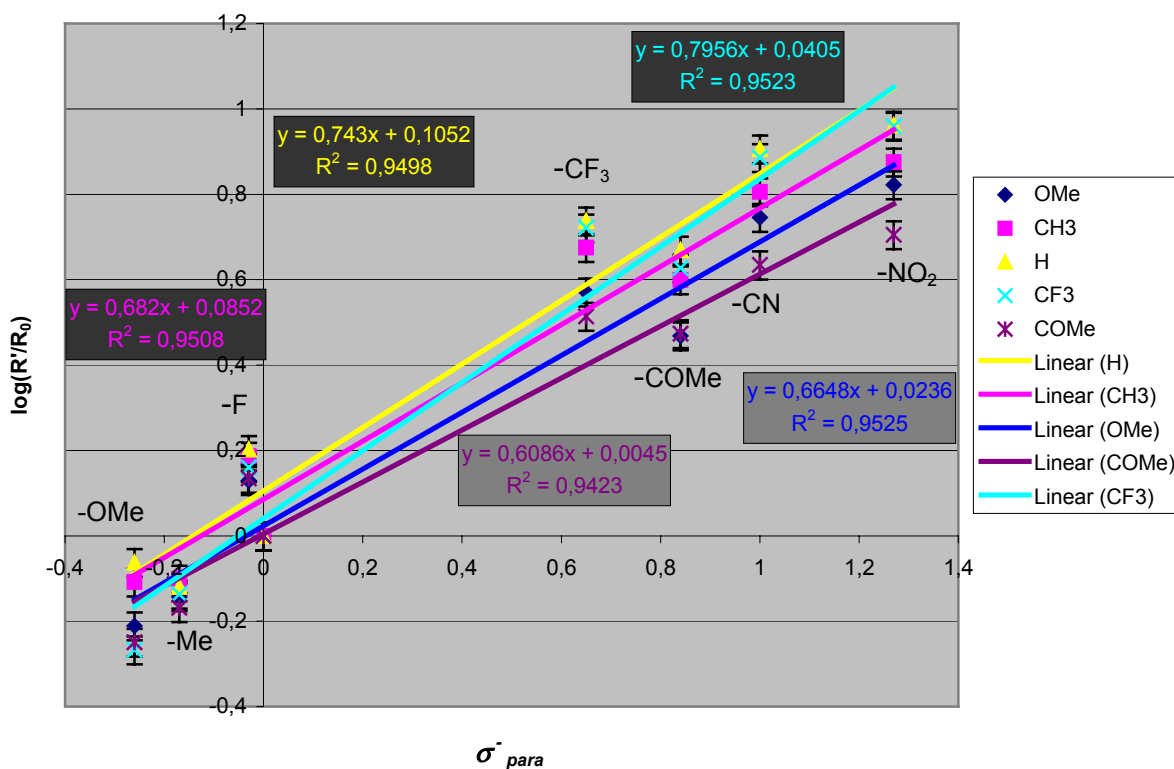


Abbildung 116: Hammett-Auftragung der Ergebnisse für die Kupplung von acht *para*-Phenylacetylenen mit jeweils einem von fünf Bromaromaten. Die Reaktionstemperatur beträgt 80°C. Die Korrelation erfolgt mit dem σ^- -Parametersatz.

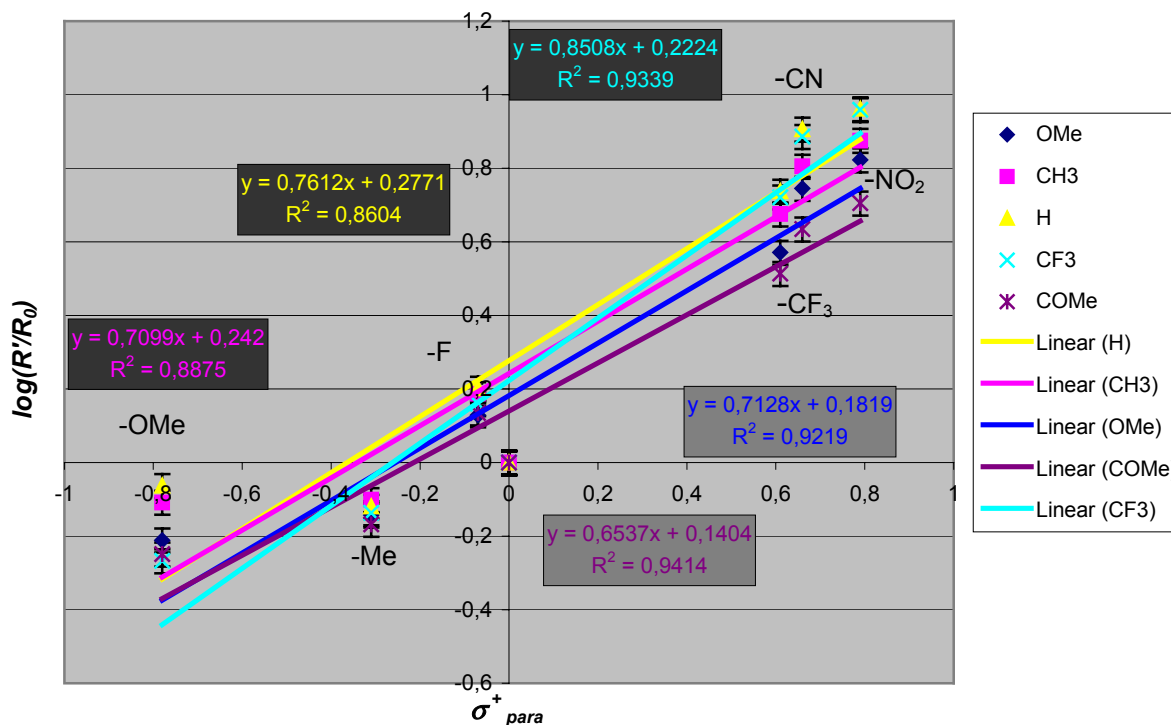


Abbildung 117: Hammett-Auftragung der Ergebnisse für die Kupplung von acht *para*-Phenylacetylenen mit jeweils einem von fünf Bromaromaten. Die Reaktionstemperatur beläuft sich auf 80°C. Die Korrelation findet mit dem σ^+ -Parametersatz statt (*p*-COMe-C₆H₄C≡CH wurde wegen fehlender σ^+ -Parameter nicht berücksichtigt).

	R^2	R^2 <i>ohne COMe</i>
$\rho(\sigma^o)$	0,988	0,989
$\rho(\sigma^-)$	0,950	0,953
$\rho(\sigma^+)$		0,910

Tabelle 51: Durchschnitt der Korrelationskoeffizienten für die Reaktionskonstanten aus den Modellen σ^o , σ^- und σ^+ .

Ein Vergleich der Korrelationen mit den drei Hammett-Parametern (**Tabelle 51**) ergibt, dass die Regressionen der Parameterreihen von σ^- und σ^o nahe beieinander liegen (Durchschnitt: $R(\sigma^o) = 0,988$ und $R(\sigma^-) = 0,942$). Die genauere Betrachtung von **Abbildung 115** und **Abbildung 116** zeigt, dass die Korrelation mit den σ^o -Parametern signifikant besser ist.

Dies stützt die Theorie, dass es für die Substituenten nicht möglich ist, in *direkte* Resonanz mit dem Reaktionszentrum zu treten. Die negative Ladung des Acetylids kann also nicht stabilisiert werden. Das liegt daran, dass ein sp^2 -Orbital nicht in direkte Resonanz mit dem π -System des Aromaten treten kann. Das erklärt auch, warum durch Korrelation mit den allgemeinen Hammett-Parametern σ^o bessere Ergebnisse erzielt werden.

Im Gegensatz dazu lässt sich die Korrelation gegen σ^+ vernachlässigen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein positiver Übergangszustand durchlaufen wird, ist sehr gering und widerspricht zudem allen Theorien zum Mechanismus der Transmetallierung. Augenscheinlich absurd ist, dass der mittlere Korrelationskoeffizient von $R(\sigma^+) = 0,91$ sehr hoch ausfällt. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, noch einmal auf die Entwicklung der drei σ -Parameter hinzuweisen:

Der Parametersatz σ^o ist der ursprüngliche Satz Hammett-Konstanten, der zwar berücksichtigt, dass die Substituenten in Resonanz mit dem Reaktionszentrum treten, aber auftretende Ladungen außer Acht lässt. Die beiden Hammett-Parametersätze σ^- und σ^+ sind Verfeinerungen des σ^o . Beiden Sätzen liegt der σ^o -Parametersatz zu Grunde. Die σ -Werte der einzelnen Substituenten wurden nur für den jeweiligen geladenen Übergangszustand (z.B. $S_{N,Ar}$, $S_{E,Ar}$) angepasst. Dies erklärt, warum bei einer sehr guten σ^o -Korrelation die R^2 -Werte für die beiden Parametersätze σ^- und σ^+ ebenfalls gut ausfallen.

Beim Vergleich der drei Koeffizienten bleiben die Werte von p -COMe- $C_6H_4C\equiv CH$ unberücksichtigt, weil in der Literatur keine σ^+ -Parameter existieren. Daher ist nur ein Vergleich mit einem reduzierten Datensatz möglich.

Die Werte der Reaktionskonstanten der σ^o -Korrelation sind in **Tabelle 52** zusammengefasst:

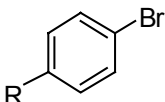
	$\rho(\sigma^o)$	R^2
-OMe	1,000	0,991
-Me	1,023	0,985
-H	1,110	0,976
-CF ₃	1,199	0,995
-COMe	0,921	0,994

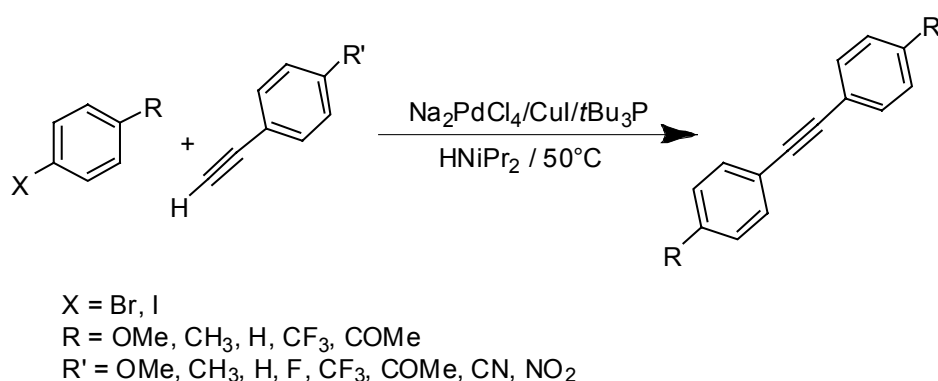
Tabelle 52: Vergleich der für die fünf Bromaromaten ermittelten Reaktionskonstanten ρ .

Die Beträge der Reaktionskonstanten liegen im Bereich von 0,9 bis 1,2. Diese Unterschiede legen die Vermutung nahe, dass die oxidativ insertierten Bromaromaten einen Einfluss auf die Zweitsubstitution ausüben. Jedoch sind die Unter-

schiede nicht so signifikant, dass eine Änderung des Mechanismus in der Transmetallierung zu erwarten ist.

4.15.1 Hammett-Betrachtung des Ar-C≡CH-Substituenteneinflusses bei Kupplung mit Brom- und Iodaromaten

Basierend auf den Ergebnissen aus **Kapitel 4.8** soll mittels Hammett-Auftragung untersucht werden, ob die Substitutionsabhängigkeit der Phenylacetylene in einer anderen Form auch von der Natur des Halogens am Reaktionszentrum abhängt.



Zunächst werden die relativen Reaktivitäten der Iod- und Bromaromaten, die unter Standardbedingungen bei 50°C ermittelt wurden, betrachtet. Prinzipiell dürfte sich kein signifikanter Unterschied in der Substitutionsabhängigkeit ergeben, da das Phenylacetylen erst später, wenn das Pd(0) bereits in die Ar-X-Bindung insertiert ist, in die Reaktion eingreift.

Zum Vergleich der beiden Systeme werden nur σ^o -Korrelationen herangezogen, weil sich im vorangegangenen Kapitel gezeigt hat, dass eine Ladungsstabilisierung des Übergangszustands durch Substituenten keine Rolle spielt. Alternative Korrelationen mit σ^- -Parametern wurden zwar durchgeführt, doch zeigte sich die bereits bekannte Erkenntnis, dass die σ^o -Korrelation zu geringfügig besseren Ergebnissen führt.

Im Folgenden sind in **Tabelle 35** und **Tabelle 36** die logarithmierten Relativwerte der Phenylacetylen-Screens für Brom- und Iodaromaten bei 50°C zusammengefasst und in **Abbildung 118** und **Abbildung 83** grafisch dargestellt.

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'							
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂
Bromaromat R-C ₆ H ₄ -Br	OMe	-0,153	-0,095	0	0,116	0,658	0,524	0,9	1,101
	Me	-0,073	-0,011	0	0,254	0,858	0,724	1,161	1,345
	H	-0,09	-0,288	0	0,272	0,91	0,811	1,098	1,235
	CF ₃	-0,468	-0,127	0	0,019	0,631	0,552	0,944	1,067
	COMe	-0,341	-0,173	0	0,133	0,356	0,255	0,635	0,738

Tabelle 53: Errechnete logarithmierte Relativwerte für die Reaktionen der Bromaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit *t*Bu₃P **P 18** bei 50°C durchgeführt.

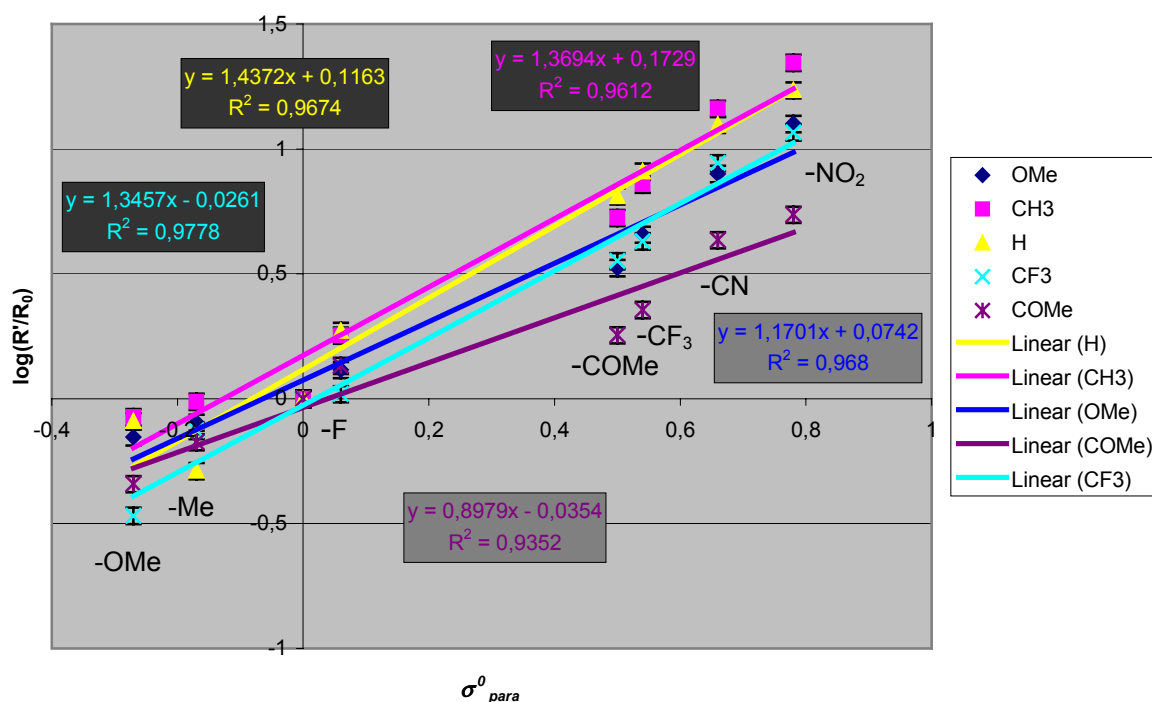


Abbildung 118: Hammett-Auftragung der Ergebnisse für die Kupplung von acht *para*-Phenylacetylenen mit jeweils einem von fünf Bromaromaten. Die Reaktionstemperatur beträgt 50°C. Die Korrelation erfolgt mit dem σ^0 -Parametersatz.

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'							
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂
Iodmaromat R-C ₆ H ₄ -I	OMe	-0,211	-0,211	0	0,141	0,789	0,706	1,038	1,156
	Me	-0,301	-0,176	0	0,263	0,929	0,824	1,195	1,279
	H	-0,301	-0,301	0	0,138	0,86	0,778	1,114	1,227
	CF ₃	-0,146	-0,243	0	0,155	0,818	0,788	1,192	1,395
	COMe	-0,477	-0,176	0	0,125	0,669	0,626	1,000	1,041

Tabelle 54: Errechnete logarithmierte Relativwerte für die Reaktionen der Iodaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. Die Reaktionen werden mit *t*Bu₃P **P 18** bei 50°C durchgeführt.

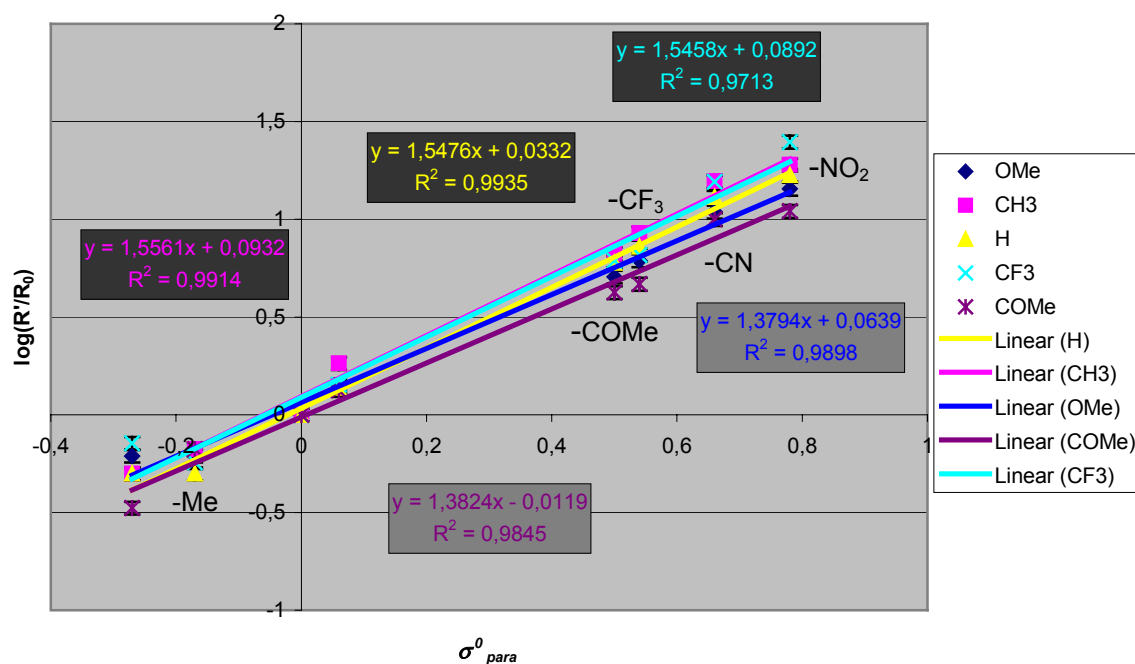


Abbildung 119: Hammett-Auftragung der Ergebnisse für die Kupplung von acht *para*-Phenylacetylenen mit jeweils einem von fünf Iodaromaten. Die Reaktionstemperatur beträgt 50°C. Die Korrelation erfolgt mit dem σ^0 -Parametersatz.

Ein Vergleich der Darstellungen zeigt bereits, dass die ρ -Werte der Bromaromaten deutlich stärker differenzieren als die der Iodaromaten. Zur besseren Übersicht sind in **Tabelle 55** die ermittelten Reaktionskonstanten mit den Regressionskoeffizienten zusammengefasst.

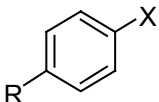
	Iodaromat		Bromaromat	
	$\rho(\sigma)$	R^2	$\rho(\sigma)$	R^2
-OMe	1,379	0,99	1,170	0,968
-Me	1,556	0,991	1,369	0,961
-H	1,548	0,993	1,437	0,967
-CF ₃	1,546	0,971	1,346	0,978
-COMe	1,382	0,985	0,898	0,935

Tabelle 55: Vergleich der für die fünf Iod- und fünf Bromaromaten ermittelten Reaktionskonstanten ρ .

Das Ergebnis überrascht: Für alle Iodaromaten zeigt sich eine stärkere Substitutionsabhängigkeit vom Phenylacetylen als es bei den Bromaromaten der Fall ist. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass durch die hohe Reaktivität der Iodaromaten die Abhängigkeit von der Substitution der Phenylacetylene eine größere Rolle spielt.

Leider war der Screen für die Chloraromaten mit unterschiedlichen Phenylacetylenen nicht auswertbar. Gerade diese Reaktionen hätten neue Erkenntnisse liefern können, da sich die Elementarschritte Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen der Chloraromaten deutlich von denen der Brom- oder auch Iodaromaten unterscheiden.^[23]

Um das Verhältnis der unterschiedlichen Einflüsse der Substituenten von Halogenaromaten und Phenylacetylenen direkt bestimmen zu können, war es notwendig, Screens zu entwickeln, die es erlaubten, unterschiedliche Bromaromaten und Phenylacetylene gleichzeitig einzusetzen. Zudem musste es möglich sein, beide Halogenaromatensorten in Parallelführung zur Reaktion zu bringen. Diese Experimente werden im folgenden Kapitel vorgestellt.

4.16 Hammett-Betrachtung für die Parallelscreens von Ar-Br und Ar'C≡CH

4.16.1 Direktvergleich vier unterschiedlicher Phosphine: Kreuz-5x5

Die **Kreuz-5x5**-Untersuchungen, die die Reaktivität unterschiedlicher Palladium-Phosphin-Komplexe vergleichen, erlauben Rückschlüsse auf die Differenzierungen von Bromaromaten und Phenylacetylenen. In diesem Kapitel stehen daher folgende Fragen im Vordergrund:

- Wird die Unabhängigkeit der Transmetallierung des LArPd(II)X-Komplexes vom Phosphin beeinflusst?
- Weist der Unterschied der Differenzierungen auf einen Wechsel des Reaktionsmechanismus hin?

Zuerst soll die Abhängigkeit der Reaktionskonstanten der Halogenaromaten von den unterschiedlichen Phosphinen untersucht werden. In **Tabelle 56** sind die ermittelten ρ -Werte der Bromaromaten, die mit den einzelnen Phenylacetylenen gekuppelt werden, aufgeführt. **Abbildung 120** zeigt eine grafische Darstellung der Werte.

	tBu ₃ P		tBu ₂ PCy		tBuPCy ₂		PCy ₃	
	$\rho(\sigma^-)$	R ²	$\rho(\sigma^-)$	R ²	$\rho(\sigma^-)$	R ²	$\rho(\sigma^-)$	R ²
COMe	0,451	0,827	0,634	0,875	0,626	0,943	0,815	0,983
CF ₃	0,385	0,825	0,522	0,874	0,535	0,933	0,676	0,99
H	0,449	0,948	0,568	0,914	0,652	0,989	0,821	0,995
Me	0,528	0,916	0,678	0,925	0,587	0,977	0,868	0,976
OMe	0,602	0,923	0,732	0,939	0,689	0,979	0,93	0,98

Tabelle 56: Vergleich der für die Bromaromaten ermittelten Reaktionskonstanten ρ . Es sind die jeweiligen gekuppelten Phenylacetylene angegeben.

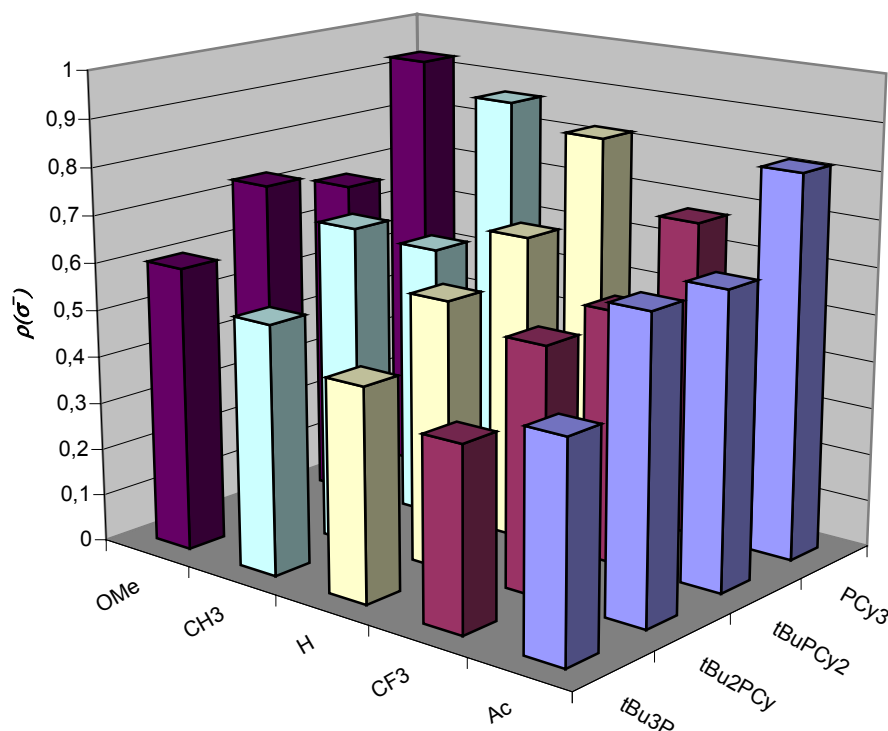


Abbildung 120: Vergleich der für die Bromaromaten ermittelten Reaktionskonstanten ρ . Es sind die jeweiligen gekuppelten Phenylacetylene angegeben.

Bei allen gekuppelten Phenylacetylenen ist ein Anstieg der Reaktionskonstanten vom reaktivsten zum am wenigsten reaktiven Katalysatorsystem zu beobachten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Screens **MS-25x1** und **MS-30**, bei denen ebenfalls unterschiedliche Phosphine eingesetzt wurden (**Kapitel 4.14.1** und **4.14.3**). Im Vergleich zum **MS-25x1**-Screen fallen die Reaktionskonstanten der Phenylacetylen-Reihe von **Kreuz-5x5** (**Tabelle 56**) etwas niedriger aus.ⁿⁿ Die Abstufungen innerhalb der Reihen sind jedoch annähernd identisch.

Werden die Regressionskoeffizienten für die Bromaromaten der vier **Kreuz-5x5**-Screens verglichen, zeigt sich, dass diese mit wachsender Reaktionskonstante (stärkere Substituentenabhängigkeit) besser werden. Bei hoher Aktivität des Katalysators sind die Korrelationen für die Bromaromaten demnach schlechter. Wird zu

ⁿⁿ Die ermittelten ρ -Werte bei der Betrachtung von nur fünf Bromaromaten aus **MS-25**: tBu₃P: 0,704 (R²=0,969), tBu₂PCy: 0,814 (R²=0,970); tBuPCy₂: 0,86 (R²=0,991) PCy₃: 0,92 (R²=0,821).

Katalysatorkomplexen niedrigerer Reaktivität übergegangen, verbessern sich jedoch die Korrelationen.

In **Abbildung 121** und **Abbildung 122** sind zwei Beispiele für die Phosphine *t*Bu₃P **P 18** und PCy₃ **P 23** grafisch aufbereitet.

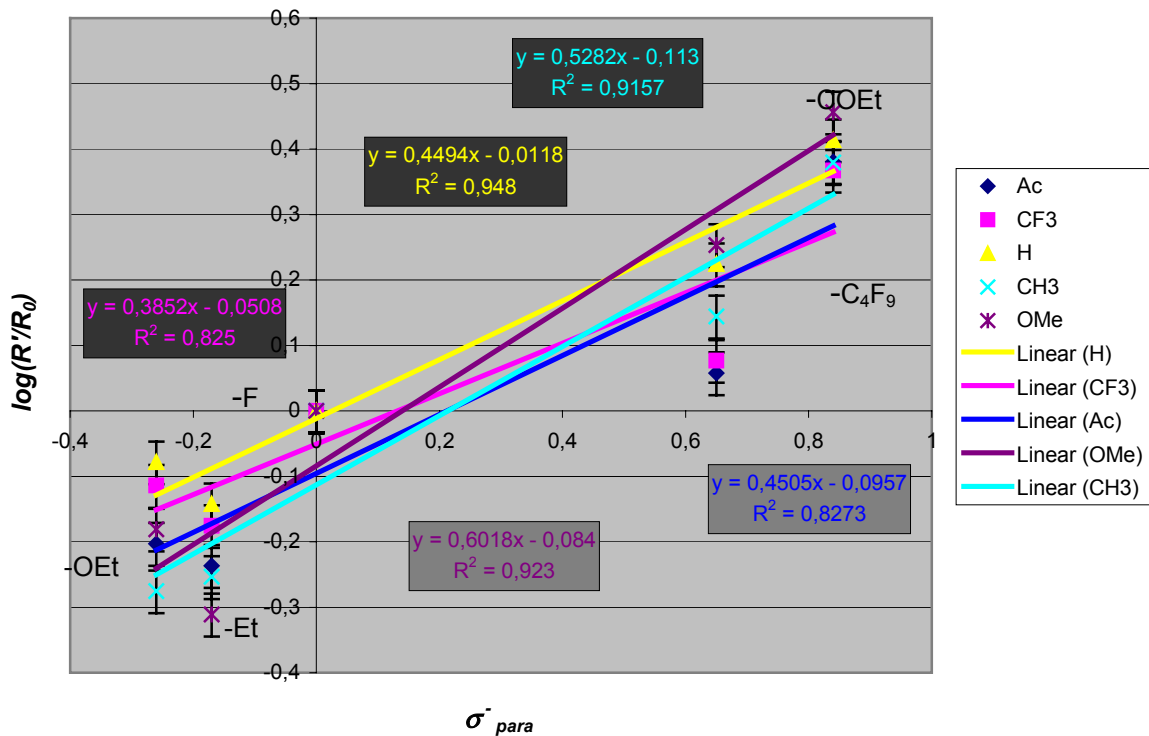


Abbildung 121: Hammett-Auftragung der Ergebnisse für die gleichzeitige Kupplung von fünf *para*-Phenylacetylenen mit fünf Bromaromaten. Die Temperatur beträgt für *t*Bu₃P 80°C. Die Korrelation zur Bromaromatensubstitution erfolgt mit dem σ^- -Parametersatz

Die Streuung der Werte ist für das reaktive Katalysatorsystem sehr stark und es ergeben sich schlechte Korrelationen für alle Bromaromaten. Dagegen fällt die Streuung für das mit PCy₃ **P 23** gebildete reaktionsärmere Katalysatorsystem minimal aus:

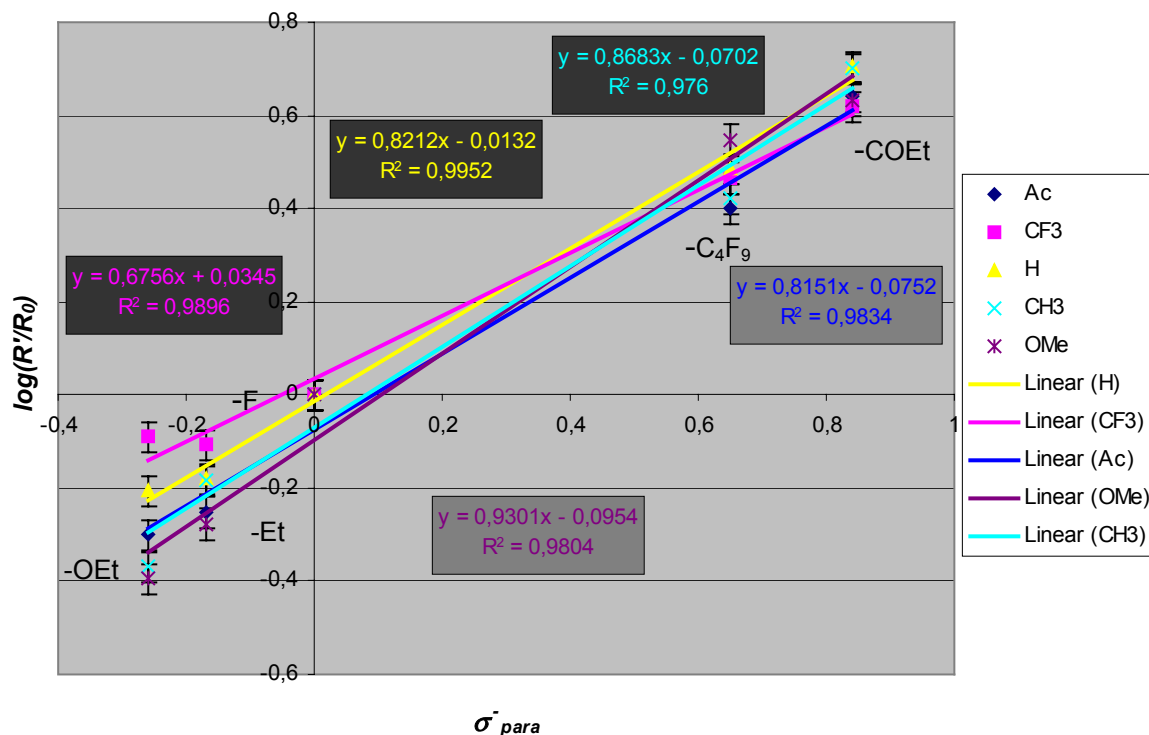


Abbildung 122: Hammett-Auftragung der Ergebnisse für die gleichzeitige Kupplung von fünf *para*-Phenylacetylenen mit fünf Bromaromaten. Die Temperatur für PCy_3 beträgt 80°C . Die Korrelation zur Bromaromaten-substitution erfolgt mit dem σ^- -Parametersatz

Die Betrachtung der Reaktionskonstanten für die substituierten Phenylacetylene bestätigt, dass die Substituentenabhängigkeit vom reaktiven zum unreaktiven Katalysatorsystem abnimmt. Eine Ausnahme bildet jedoch der Katalysator mit dem Phosphin $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18**, das zwar immer noch eine größere Substituentenabhängigkeit zeigt als PCy_3 **P 23**, aber deutlich aus der Reihe fällt.

	$t\text{Bu}_3\text{P}$		$t\text{Bu}_2\text{PCy}$		$t\text{BuPCy}_2$		PCy_3	
	$\rho(\sigma^0)$	R^2	$\rho(\sigma^0)$	R^2	$\rho(\sigma^0)$	R^2	$\rho(\sigma^0)$	R^2
COEt	0,69	0,969	0,837	0,979	0,754	0,951	0,462	0,981
C_4F_9	0,559	0,955	0,746	0,964	0,601	0,892	0,437	0,858
H	0,758	0,989	0,91	0,994	0,803	0,988	0,517	0,978
Et	0,842	0,991	0,985	0,994	0,797	0,99	0,593	0,973
OEt	0,819	0,961	0,933	0,958	0,758	0,948	0,751	0,934

Tabelle 57: Vergleich der für die Phenylacetylene ermittelten Reaktionskonstanten ρ . Hier sind die jeweiligen gekuppelten Bromaromaten angegeben.

Auf Grund dieses Zusammenhangs ist es schwierig, eine Schlussfolgerung zu ziehen. Offensichtlich nimmt die Substitutionsabhängigkeit des Phenylacetylene mit sinkender Reaktivität des Katalysators ab. Dagegen scheint es, dass bei den verschiedenen Phosphinen unterschiedliche Mechanismen wirken, die eine unterschiedliche Substituentenabhängigkeit besitzen. Dies könnte der Grund für den beobachteten Verlauf sein, der bei *t*Bu₂PCy **P 19** ein Maximum erreicht.

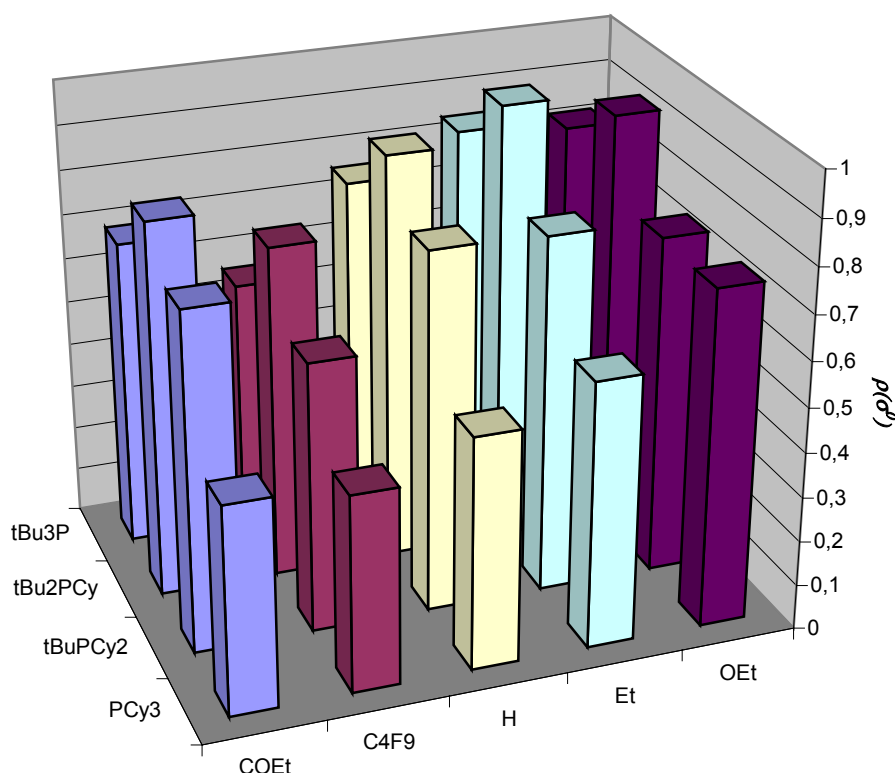


Abbildung 123: Vergleich der für die Phenylacetylene ermittelten Reaktionskonstanten ρ . Es sind die jeweiligen gekuppelten Bromaromaten angegeben.

Von Phosphin zu Phosphin ändert sich zwar die Reaktionskonstante, aber sie liegt für die einzelnen Phosphine im gleichen Bereich. Diese Erkenntnis bestätigt, dass die Transmetallierung vom LArPd(II)X-Komplex unabhängig ist.

Der inverse Gang der Reaktionskonstanten für Bromaromaten und Phenylacetylene bei den unterschiedlichen Phosphinen beweist auch, dass sich beide *nicht gleichzeitig* auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt auswirken. Die beobachteten Effekte spiegeln deutlich die Unabhängigkeit beider Substrate auf die Katalyse wider und zeigen, dass beide nur ‚geschwindigkeitsmodulierend‘ eingreifen.

4.17 Brom/Iod-Direktvergleich bei Variation der Phenylacetylene

In **Kapitel 4.8** wurde festgestellt, dass ein Reaktivitätsunterschied von Faktor zwei zwischen den substituierten Iod- und Bromaromaten mit Phenylacetylen bei 50°C besteht. Nachdem sich – wie in **Kapitel 4.11** beschrieben – überraschend herausstellte, dass sich die Produktbildungsgeschwindigkeiten von Iod- und Bromaromaten mit unterschiedlichen Phenylacetylenen in separierten Screens ebenfalls nur um den Faktor zwei bis zehn unterscheiden, war es unerlässlich, ein Experiment zu entwickeln, bei dem beide Halogenaromatensorten in Parallelführung mit verschiedenen Phenylacetylenen reagieren.

Zudem konnte bestätigt werden, dass sowohl das Acetylen als auch der Halogenaromat in den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einbezogen sind. Demgegenüber steht jedoch die Erkenntnis, dass die oxidative Addition bei Brom- und Iodaromaten nur einen untergeordneten Beitrag zur Gesamtgeschwindigkeit der Katalyse liefert.

Um diese Ergebnisse hinreichend deuten zu können, mussten Experimente entwickelt werden, die es ermöglichen, Brom- und Iodaromaten parallel mit verschiedenen Phenylacetylenen zu kuppeln. Durch eine geschickte Screenführung ließe sich somit nicht nur der Reaktivitätsunterschied der beiden Halogenaromaten, sondern auch der Einfluss der oxidativen Addition und der Transmetallierung auf die Gesamtreaktivität bestimmen.

Eine Einschränkung muss jedoch gemacht werden: Die Experimente sind zwar für die Aufklärung wichtig, doch ist das gewählte System zu komplex, um diese vollständig zu verstehen. Brom/Iod-Direktvergleiche mit nur einzelnen Acetylenen hätten vermutlich eindeutigere Ergebnisse geliefert, denn aus solch reduzierten Screens lassen sich einfacher Informationen über die Reaktivitätsverhältnisse gewinnen. Bei der Versuchsplanung ging es in erster Linie darum, die analytischen Möglichkeiten der Gaschromatographie auszuschöpfen. Zudem wurde angenommen, dass sich aus dem komplexen Reaktionssystem noch mehr Informationen gewinnen lassen. Jedoch war nicht klar, dass sich diese zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig interpretieren lassen.

4.17.1 Variation von vier Brom- und vier Iodaromaten: *Kreuz (4+4)x8*

In diesem Screen werden *parallel* vier Brom- und vier Iodaromaten (8 Ar-X) gleichzeitig mit acht unterschiedlichen Phenylacetylenen gekuppelt. Die Reaktion wird bei 50°C in Diisopropylamin mit *t*Bu₃P **P 18** (Pd/Cu/PR₃ = 4:3:8) und einer Katalysatorkonzentration von 2,5·10⁻⁴ mol·L⁻¹ durchgeführt. Um die Produkte der Brom- bzw. Iodaromaten unterscheiden zu können, wurden die ‚erweiterten‘ Bromaromaten eingesetzt.

Die ermittelten Produktbildungsgeschwindigkeiten für die Bromaromaten sind in **Tabelle 58** und **Abbildung 124** dargestellt.

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'								
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂	
Bromaromat	R-C ₆ H ₄ -Br	COEt	0,022	0,023	0,098	0,137	0,710	0,653	0,741	1,461
		C ₄ F ₉	0,047	0,049	0,056	0,088	0,332	0,319	0,718	0,772
		Et	0,004	0,004	0,011	0,023	0,089	0,048	0,091	0,152
		OEt	0,022	0,011	0,032	0,025	0,107	0,132	0,179	0,345

Tabelle 58: Absolute Produktbildungsgeschwindigkeiten der Bromaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen. [h⁻¹]

Die Ergebnisse für die Iodaromaten sind in **Tabelle 59** und **Abbildung 125** aufbereitet.

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'								
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂	
Iodaromat	R-C ₆ H ₄ -I	COMe			0,38	0,72	3,93	3,02	5,87	17,5
		3-CF ₃	0,19	0,27	0,425	0,68	3,561	1,634	9,43	15,2
		Me		0,15	0,27	0,39	2,35		5,46	8,94
		OMe	0,1484		0,24	0,34	2,10		4,38	8,35

Tabelle 59: Absolute Produktbildungsgeschwindigkeiten der Iodaromaten mit den substituierten Phenylacetylenen [h⁻¹].

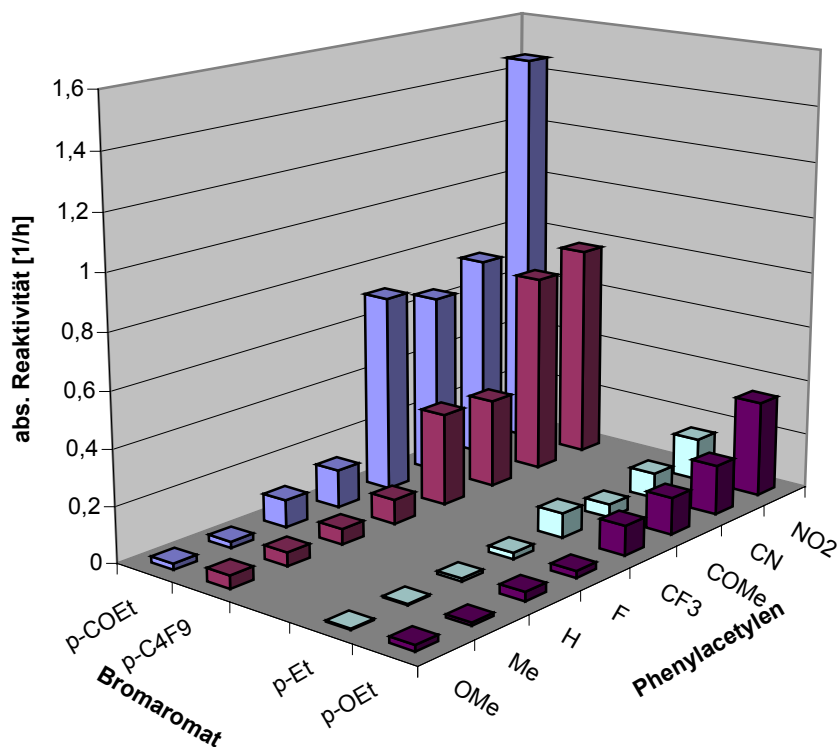


Abbildung 124: Absolute Produktbildungsgeschwindigkeiten der Bromaromaten. Als Grundlage dient der Kreuz-(4+4)x8-Screen, bei dem *gleichzeitig* Brom- und Iodaromaten mit acht unterschiedlich substituierten Phenylacetylenen gekuppelt werden. Die Reaktionstemperatur beträgt 50°C [h⁻¹].

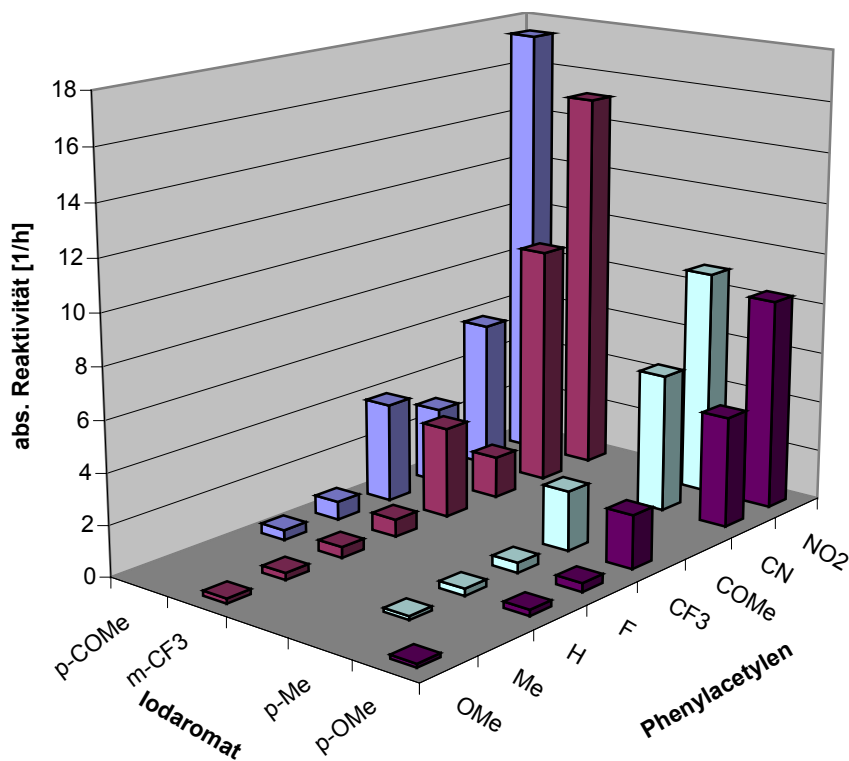


Abbildung 125: Absolute Produktbildungsgeschwindigkeiten der Iodaromaten. Als Grundlage dient der Kreuz-(4+4)x8-Screen, bei dem *gleichzeitig* Brom- und Iodaromaten mit acht unterschiedlich substituierten Phenylacetylenen gekuppelt werden. Die Reaktionstemperatur beträgt 50°C [h⁻¹].

Zum direkten Vergleich der Reaktivitätsverhältnisse von Iod- und Bromaromaten sind in **Tabelle 60** sowie **Abbildung 126** die berechneten freien Gibb'schen Ethalpiedifferenzen für die Reaktion der Halogenaromaten *Ar-I/Ar-Br* zu den Produkten dargestellt.

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'							
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂
Halogenaromat R-C ₆ H ₄ -X	COR			-4	-4,9	-5	-4,5	-6,1	-7,3
	C _n F _m	-4,1	-5	-5,9	-6	-7	-4,8	-7,6	-8,7
	Alkyl		-10,4	-9,5	-8,4	-9,6		-12	-12
	OAlkyl	-5,7		-5,9	-7,8	-8,7		-9,4	-9,4

Tabelle 60: Gibb'sche Ethalpiedifferenzen der Brom- und Iodaromaten *Ar-I/Ar-Br*.

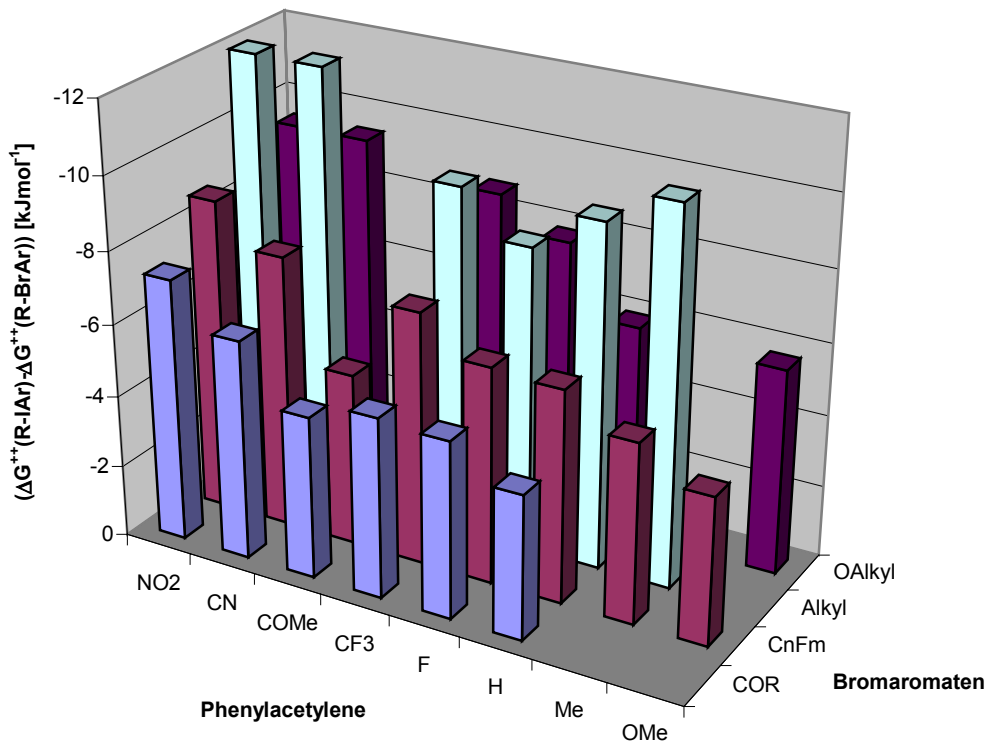


Abbildung 126: Grafische Darstellung der Gibb'schen Ethalpiedifferenzen der Brom- und Iodaromaten *Ar-I/Ar-Br*.

Fazit: Der Screen stellt einen gelungenen Vergleich der Brom- und Iodreaktivität dar. Jedoch sind direkte Vergleiche der Produktbildungsgeschwindigkeiten für die Produkte mit geringer Bildungsgeschwindigkeit nur bedingt möglich. Das liegt zum einen daran, dass durch den großen Reaktivitätsunterschied eine hohe Differenzierung (1500) entsteht. Ein Direktvergleich kann somit stark fehlerbehaftet sein. Zudem hat sich gezeigt, dass das System zu komplex ist, um es zu verstehen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, ist es daher nötig den Umfang des Screens zu reduzieren.

Dennoch zeigt das Experiment, dass Iodaromaten eine deutlich größere Insertionsgeschwindigkeit als Bromaromaten besitzen. Das ist aus der Größe der Differenzierung abzuleiten, die vom Verhältnis der Aktivierungsparameter abhängt.

Auf die Gesamtgeschwindigkeit der Katalyse hat dieser Unterschied nur geringe Auswirkungen: Sowohl Brom- als auch Iodaromaten zeigen demgegenüber – wie anfangs erwähnt – in der Gesamtreaktivität nur geringe Unterschiede. Dabei wird noch eine weitere Differenzierung zwischen den Reaktivitäten der Halogenaromaten und der Phenylacetylene deutlich. Wie in **Kapitel 4.12.4** dargelegt, ist die Produktbildungsgeschwindigkeit von der Substitution am Phenylacetylen genauso abhängig wie von der Substitution am Halogenaromaten.

4.17.2 Variation von drei Brom- und Iodaromaten

Da im vorangegangenen Kapitel der Screen zu umfangreich war und so zu einer großen Differenzierung der Substrate führte, wurden Screens mit einem reduzierten Halogenaromaten-Komponentensatz durchgeführt.

In dieser Sequenz wurden in zwei Experimenten jeweils drei Halogenaromaten mit acht unterschiedlich substituierten Phenylacetylenen in einem Reaktionsgefäß bei 80°C gekuppelt. Iodanisol (I-C₆H₄-OMe) und Bromphenethol (Br-C₆H₄-OEt) wurden einerseits mit Iodbenzol, andererseits mit Brombenzol gleichzeitig eingesetzt. Ziel dieser Sequenz war es, den Reaktivitätsunterschied von Brom- und Iodaromaten sowie die Verhältnisse der Summenreaktivität zu bestimmen. Dies ist von besonderem Interesse, da die Kupplungsgeschwindigkeiten von Brom- beziehungsweise Iodaromaten offensichtlich keinen signifikanten Unterschied aufweisen, wenn beide Halogenaromaten in diskreten Reaktionen gekuppelt werden. Bei einer gleichzeitigen Kupplung der beiden Halogenaromaten (**Kreuz (4+4)x8**) zeigen sich in den Aktivierungsenergien entsprechende Verhältnisse der Produktbildungsgeschwindigkeiten von fünf bis 60 (vier bis 10,5 kJ·mol⁻¹).

In den folgenden Tabellen und Abbildungen sind die Werte dargestellt:

		Phenylacetylen HC≡C-C ₆ H ₄ -R'								
		OMe	Me	H	F	CF ₃	COMe	CN	NO ₂	
Halogenaromaten	R-C ₆ H ₄ -X	I-H	0,41	0,58	0,92	0,84	11,2	4,58	11,3	18,5
		I-OMe	0,39	0,43	0,81	1,05	11,3	4,29	14,6	17,3
		Br-OEt	0,017	0,024	0,033	0,032	0,44	0,17	0,59	0,66
		Br-H	0,064	0,077	0,18	0,13	1,83	0,85	1,83	2,70
		I-OMe	0,91	0,96	1,78	2,32	24,6	9,71	30,1	36,9
		Br-OEt	0,060	0,064	0,10	0,13	1,37	0,69	1,98	2,43

Tabelle 61: Absolutgeschwindigkeiten des Br/I-Vergleichs [h⁻¹].

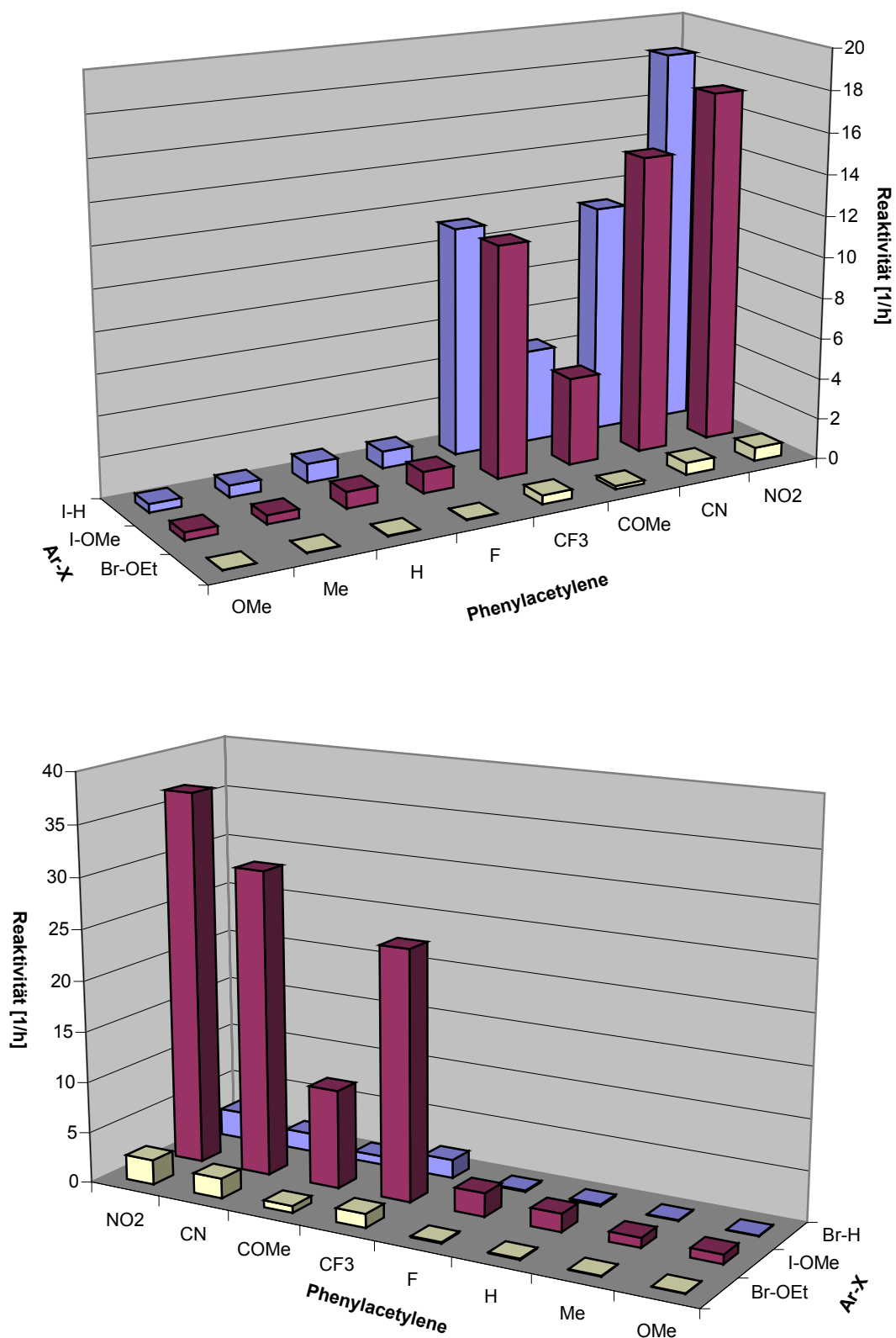


Abbildung 127: Absolute Produktbildungsgeschwindigkeiten der Halogenaromaten. Oben ist das Experiment mit Iodbenzol, unten das mit Brombenzol dargestellt, in dem die Halogenaromaten mit acht unterschiedlich substituierten Phenylacetylenen gekuppelt werden. Die Reaktionstemperatur liegt bei 80°C [h^{-1}].

		Phenylacetylen $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$								
		OMe	Me	H	F	COMe	CF ₃	CN	NO ₂	
Halogenaromaten	R-C ₆ H ₄ -X	I-H	0,45	0,63	1	0,91	4,98	12,2	12,2	20,1
		I-OMe	0,49	0,54	1	1,30	5,32	14,1	18,1	21,4
		Br-OEt	0,52	0,74	1	0,98	5,08	13,5	18,2	20,1
		Br-H	0,36	0,43	1	0,72	4,78	10,3	10,3	15,3
		I-OMe	0,51	0,54	1	1,30	5,45	13,8	16,9	20,7
		Br-OEt	0,58	0,62	1	1,27	6,60	13,2	19,0	23,4

Tabelle 62: Relativgeschwindigkeiten des Br/I-Vergleichs. Als Bezugssystem dient das Phenylacetylen.

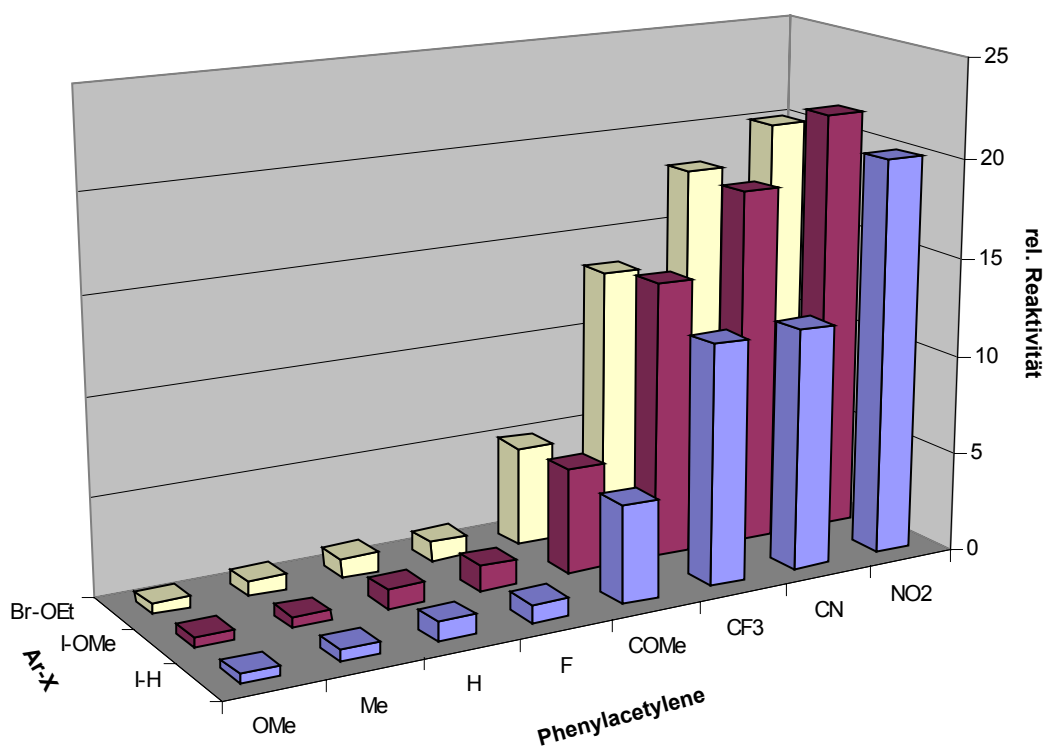


Abbildung 128: Relative Produktbildungsgeschwindigkeiten der Halogenaromaten. Dargestellt ist das Experiment mit Iodbenzol, in dem die Halogenaromaten mit acht unterschiedlich substituierten Phenylacetylenen gekuppelt werden. Die Reaktionstemperatur liegt bei 80°C.

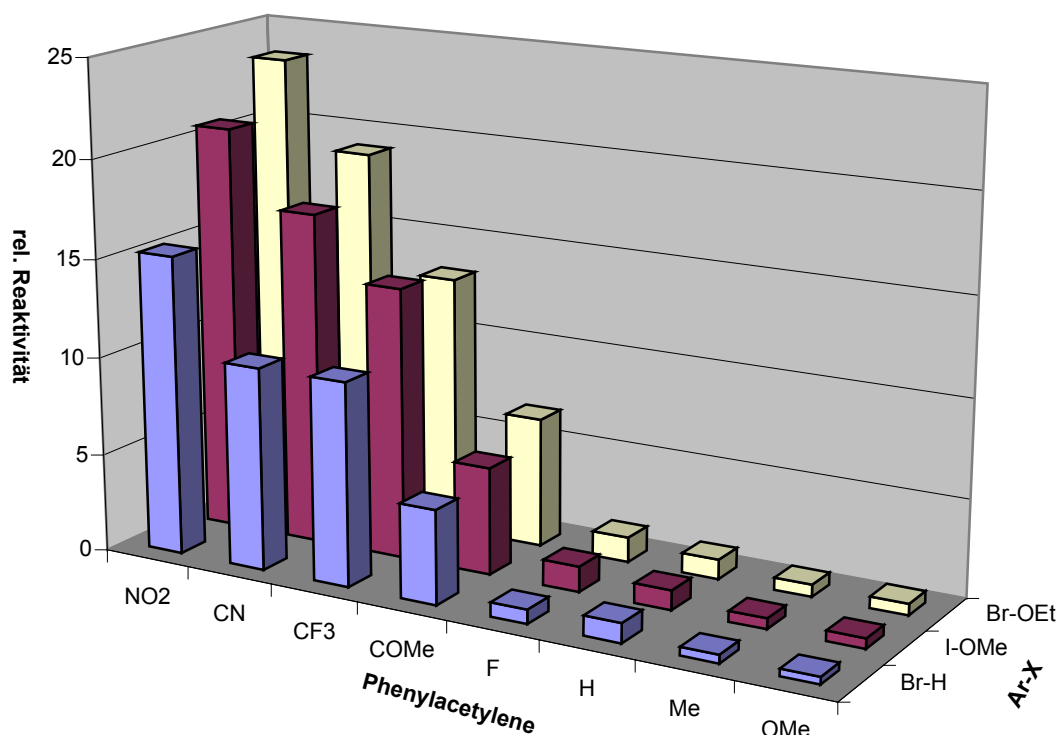


Abbildung 129: Relative Produktbildungsgeschwindigkeiten der Halogenaromaten. Dargestellt ist das Experiment mit Brombenzol, in dem die Halogenaromaten mit acht unterschiedlich substituierten Phenylacetylenen gekuppelt werden. Die Reaktionstemperatur liegt bei 80°C.

Ein Vergleich der Gesamtsummenreaktivitäten zeigt, dass für die gemischten Systeme aus Brom- und Iodaromaten annähernd gleich große Reaktivitäten erzielt werden.

Halogenaromat	Summenreaktivität für Ar-X [h ⁻¹]	Summe [h ⁻¹]
I-H	48,3	
I-OMe	50,1	100,4
Br-OEt	2,0	
Br-H	7,6	
I-OMe	107,3	121,8
Br-OEt	6,8	

Tabelle 63: Vergleich der Summenreaktivitäten der Halogenaromaten sowie deren Summe [h⁻¹].

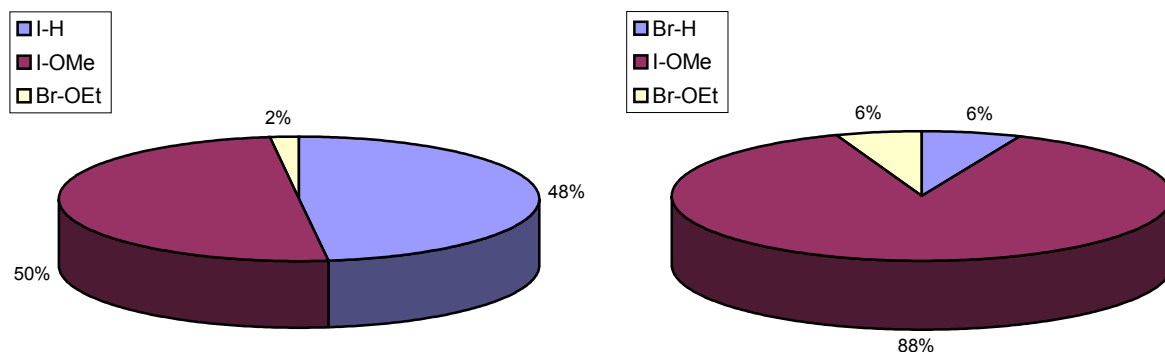


Abbildung 130: Prozentualer Vergleich der Summenreaktivitäten.

Werden die freien Gibb'schen Ethalpedifferenzen von Brom- und Iodaromaten errechnet, so zeigt sich, dass die ΔG^\ddagger -Differenzierung im Gegensatz zu den Bindungsdissoziationsenergien der $C_{Ar}-X$ -Bindung der Halogenbenzole überraschend klein ausfällt (Brombenzol: $337 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; Iodbenzol: $272 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Zu vergleichende Halogenaromaten		Differenz der freien Gibb'schen Enthalpien $\Delta(\Delta G^\ddagger)$ [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]		
I-H	Br-H	-8,61	\pm	0,38
I-OMe	Br-OEt	-8,78	\pm	0,30

Tabelle 64: Mittlere Differenzen der freien Gibb'schen Energien von Brom- und Iodaromaten für die acht gebildeten Produkte.

Die Reaktivitätsverhältnisse der beiden Halogene bei den Benzolen und Anisolen betragen im *direkten Vergleich* – mit Mittelung der Phenylacetylene – gerade einmal 20. Die Differenz der Bindungsdissoziationsenergien für Brom- und Iodbenzol beläuft sich auf $65 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, was ein errechnetes Reaktivitätsverhältnis von $4,15 \cdot 10^9$ ergibt. Dieses Experiment bestätigt, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für Brom- und Iodaromaten nicht unmittelbar in der oxidativen Addition liegt. Es lässt sich darüber hinaus noch eine weitergehende Aussage treffen:

*Die $C_{Ar}-X$ -Bindungsstärke ist **kein** reaktivitätsbestimmender Faktor.*

Dies liegt daran, dass die Reaktivitätsverhältnisse von Brom- und Iodaromaten in der Größenordnung der Substituenteneinflüsse – maximal mit einem Faktor zwei davon

entfernt – liegen. Jedoch sind diese Beträge zu klein und werden von den Substituenten in der gleichen Größenordnung beeinflusst, um nur von der Bindungsstärke abhängen zu können. Die Ursache muss in einer elektronischen Eigenschaft des Halogenaromaten liegen, sonst würden die Substituenteneffekte nicht so deutlich ausfallen.

Neben der oxidativen Addition muss demnach ein weiterer halogenabhängiger Katalyseschritt existieren. Dieser ist geschwindigkeitsbestimmend und liegt vor der oxidativen Addition. Das lässt sich dadurch begründen, dass der Unterschied der beiden Halogenaromaten mit Abschluss der Insertion in die C_{Ar} -X-Bindung verschwindet und somit der deutliche Unterschied der Produktbildungsgeschwindigkeit nicht mehr zu erklären ist.

Gleiches gilt für die Reaktionen mit Chloraromaten^{oo} (vgl. **Kapitel 4.8.3**). Bei 80°C treten zwar sehr große Unterschiede zur Bromaromatenreaktivität auf – Br/Cl- C_6H_4 -NO₂ ~Faktor 3500 und Br/Cl- C_6H_4 -OMe ~ Faktor $3,6 \cdot 10^4$ – jedoch besteht immer noch ein großer Unterschied zu dem aus der Differenz von $65 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ hergeleiteten Reaktivitätsverhältnis von $4,15 \cdot 10^9$.

^{oo} Die Bindungsdissoziationsenergie von Chlorbenzol beträgt $402 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

4.18 Betrachtungen zum Einfluss der Halogenaromaten-Bindungsstärke: DFT-Rechnungen

Die Temperatur-Vergleichsscreens lieferten die wichtigen Aktivierungsparameter ΔH^\ddagger und ΔS^\ddagger (vgl. **Kapitel 4.9.1**). Der Vergleich der Werte führte zu der Erkenntnis, dass sich die Aktivierungsenthalpien sowohl der Brom- als auch der Iodaromaten nicht signifikant voneinander unterscheiden, wie es nach der Bindungsstärke von Chlorbenzol ($402 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), Brombenzol ($337 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) und Iodbenzol ($272 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) zu erwarten wäre. Des Weiteren lässt sich aus den Vergleichen mit den **Invers**-Screens von Brom- und Iodaromaten bei gleicher Temperatur erkennen, dass auch die Variation der Acetylene nicht zu deutlich unterschiedlichen Reaktivitäten führt. Letztendlich legte die simultane Führung der **Brom/Iod-Invers**-Screens im vorangegangenen Kapitel die Vermutung nahe, dass sich nur elektronische Eigenschaften der Halogenaromaten auf die Produktdifferenzierung auswirken.

Es stellt sich nun die Frage, welche Eigenschaften der Halogenaromaten

- a) die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion und
- b) die Produktdifferenzierung

beeinflussen? Um diese Fragen beantworten zu können, muss überprüft werden, ob Korrelationen der halogen- und substituentenabhängigen Bindungsstärken mit den jeweiligen Aktivierungsenthalpien bestehen.

Eine erste Hürde ist jedoch, dass in der Literatur wenig über Bindungsdissoziationsenergien monosubstituierter Halogenaromaten zu finden ist.^{pp[138]}

Daher werden DFT-Berechnungen zu den relativen Bindungsdissoziationsenergien $\Delta\Delta H_{Diss}$ der Halogenaromaten einbezogen.

^{pp} Lediglich eine Publikation vergleicht die Bindungsstärken von Chlor-, Brom- und Iodbenzol. Viele weitere beziehen sich auf diese Literaturstelle und erklären, dass die Bindungsdissoziationsenergien von Chlorbenzol und Chlortoluol vernachlässigbar klein sind.

Diese führte Dr. S. Immel an der TU Darmstadt durch. Die Berechnungen fließen in die Diskussion der mechanistischen Betrachtung der oxidativen Addition mit ein.

Die berechneten relativen Bindungsdissoziationsenergien $\Delta\Delta H_{Diss.}$ und die sich daraus ergebenden theoretischen relativen Bildungsgeschwindigkeiten sind **Tabelle 65** zu entnehmen.

	Cl-C ₆ H ₄ -R		Br-C ₆ H ₄ -R		I-C ₆ H ₄ -R	
	$\Delta\Delta H_{Diss.}$	$r_{i,R-Ar-X}$	$\Delta\Delta H_{Diss.}$	$r_{i,R-Ar-X}$	$\Delta\Delta H_{Diss.}$	$r_{i,R-Ar-X}$
-NO ₂	-6,42	10,9	-5,32	7,2	-4,32	5,0
-CF ₃	-4,97	6,4	-4,06	4,5	-3,42	3,6
-CO ₂ Et	-1,32	1,6	-0,78	1,3	-0,56	1,2
-H	0	1,0	0	1,0	0	1,0
-F	-5,97	9,2	-4,96	6,3	-4,07	4,5
-Me	-0,46	1,2	0,17	0,9	0,44	0,8
-OMe	-2,36	2,4	-1,49	1,7	-0,79	1,3

Tabelle 65: Berechnete relative Bindungsdissoziationsenergien $\Delta\Delta H_{Diss.}$ [kJ·mol⁻¹] für die substituierten Halogenaromaten X-C₆H₄-R^{qq[139]} und die daraus errechneten relativen Geschwindigkeitsraten $r_{i,R-Ar-X}$.

Die errechneten relativen Geschwindigkeiten zeigen eine starke Abweichung von

	R ²
Ar-Cl	0,320
Ar-Br	0,316
Ar-I	0,269

Tabelle 66: R²-Werte für die Korrelation von ΔH^\ddagger und $\Delta\Delta H_{Diss.}$

den experimentell bestimmten relativen Geschwindigkeiten. Dies bedeutet, dass die Dissoziationsenergien nicht mit den experimentell bestimmten Daten korrelieren. Ein weiteres, sehr überraschendes Ergebnis ist, dass offensichtlich *keine* Korrelation der experimentell bestimmten Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger zu den berechneten relativen Bindungsdissoziationsenergien $\Delta\Delta H_{Diss.}$ existiert (**Tabelle 66, Abbildung 131**).

^{qq} B3LYP/6-311++G(d,p) mit LANL2DZ ECP für X = -Cl, -Br und -I. Isodesmische Reaktion des Typs I – ‚closed-shell-Mechanismus‘. Alle Energien sind in kJ·mol⁻¹ relativ zu R = -H angegeben.

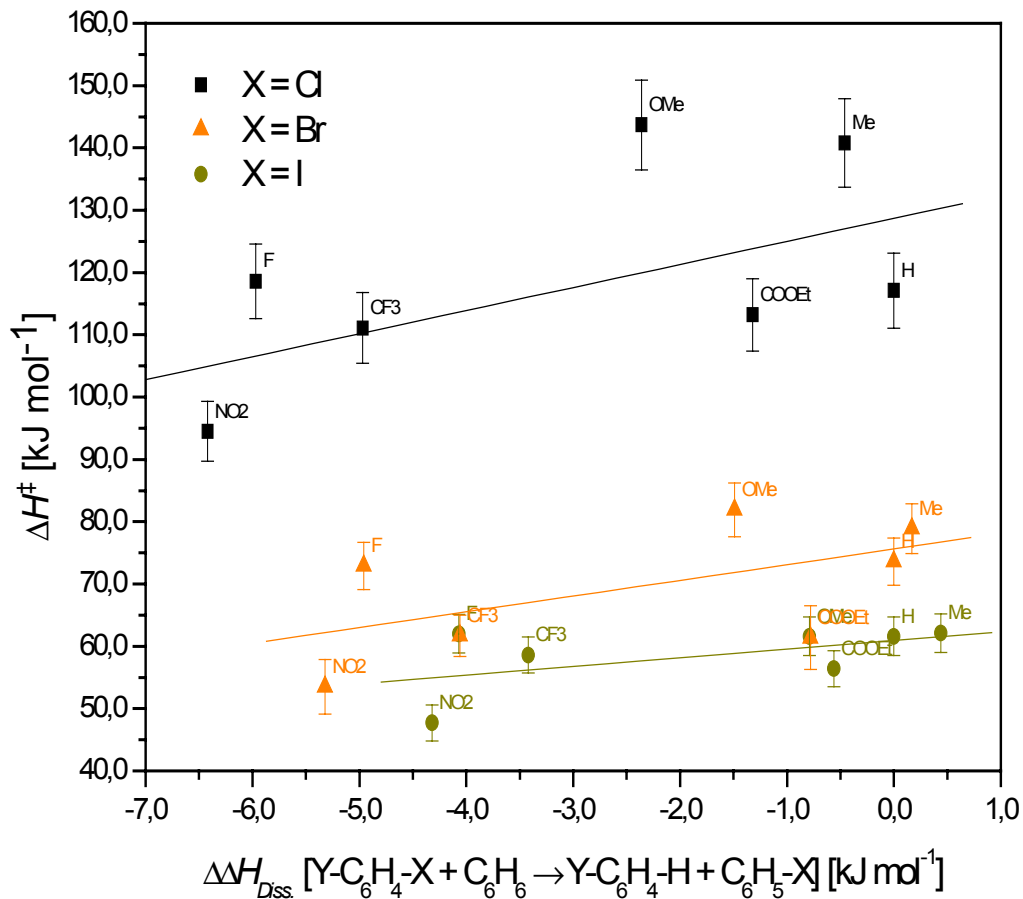


Abbildung 131: Beziehung zwischen den berechneten relativen Bindungsdissoziationsenergien $\Delta\Delta H_{Diss}$ der Halogenaromaten $X-C_6H_4-R$ und den experimentell bestimmten Aktivierungsenthalpien ΔH^\ddagger ($R = -NO_2, -CF_3, -COOEt, -F, -H, -Me, \text{ und } -OMe$).^[140]

Dies bestätigt die Annahme, dass sich die Bindungsstärke nicht direkt auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bezieht. Es müssen also andere Eigenschaften der Halogenaromaten berücksichtigt werden. Die Betrachtung von aus DFT-Berechnungen ermittelten Kohn-Sham-Molekül-Orbitalen (MO) liefert in diesem Zusammenhang neue Erkenntnisse. Scheinbar existiert eine Korrelation zwischen den experimentell bestimmten Aktivierungsenthalpien ΔH^\ddagger und den berechneten Kohn-Sham-HOMO-Energien E_{HOMO} . Dieser Zusammenhang ist in **Abbildung 132** dargestellt.

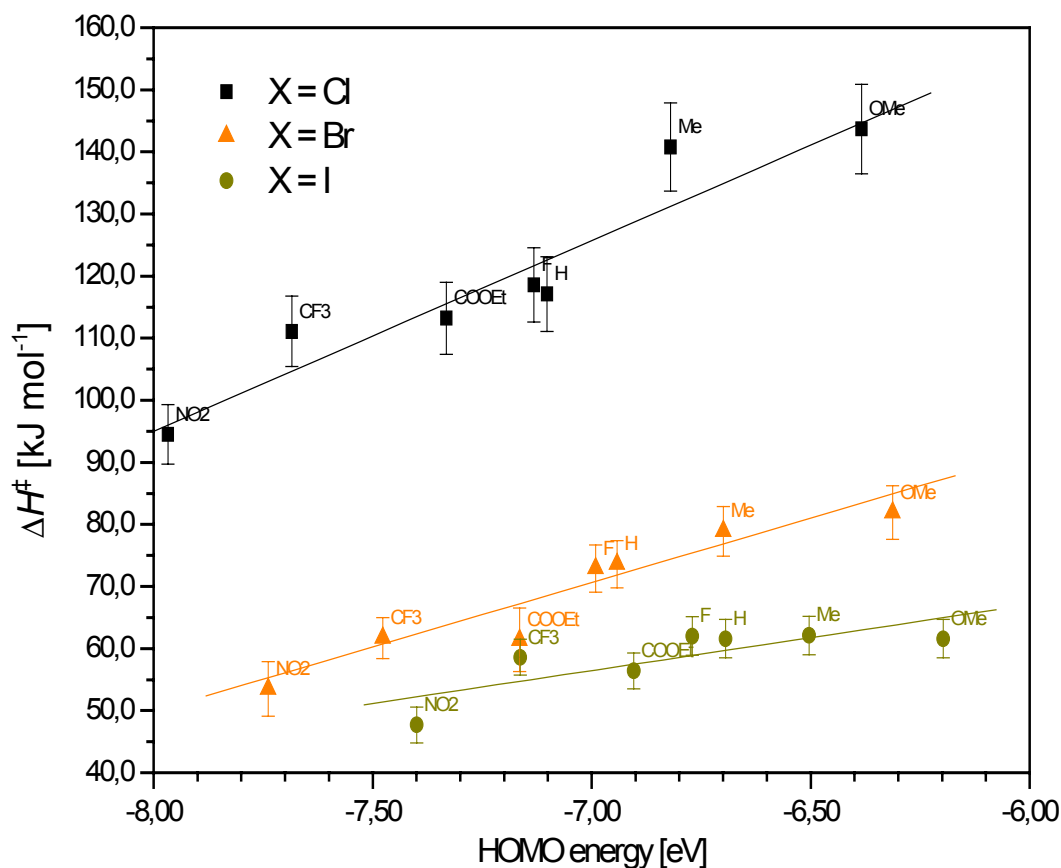


Abbildung 132: Lineare Korrelation der experimentell bestimmten Aktivierungsenthalpien ΔH^\ddagger gegen die berechneten Kohn-Sham-HOMO-Energien für die substituierten Halogenaromaten X-C₆H₄-R (B3LYP/6-311++G(d,p) mit LANL2DZ ECP auf die Halogene X = -Cl, -Br und -I).^[140]

Diese Korrelation ist ein Hinweis darauf, dass die Halogenaromaten am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind.

Die Ergebnisse legen nahe, dass der Insertion ein Schritt vorausgeht: die Koordination des Halogenatoms an das Palladium. Daher lässt sich dies als nukleophiler Schritt des Halogenaromaten interpretieren.

Eigentlich wäre eine Korrelation der LUMO-Energien zu erwarten, da im Zuge der oxidativen Addition allgemein ein nukleophiler Angriff der Pd(0)-Spezies vermutet wird. Jedoch ergibt sich auch für diesen Fall keine Korrelation. Dies widerspricht somit der Tatsache, dass die oxidative Insertion durch koordinativ ungesättigte Palladium(0)-Komplexe erfolgt.

Diese Ergebnisse bestätigen einige in der Literatur postulierte Mechanismen, die sich zusammenfassend wie folgt formulieren lassen:

Die Korrelation der HOMO-Energie der unterschiedlich substituierten Halogenaromaten mit der Aktivierungsenthalpie zeigt, dass die Halogenaromaten am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind. Andererseits lassen sich die C-X-Bindungsdissoziationsenergien der substituierten Halogenaromaten nicht mit den Aktivierungsparametern korrelieren. Dies spricht dafür, dass bei der oxidativen Addition die eigentliche Insertion nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein kann. Auch die Korrelation der großen Differenzen der C-X-Bindungsdissoziationsenergien zwischen den Halogenaromaten (jeweils $65 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ zwischen I/Br und Br/Cl) lassen sich nicht auf die Verhältnisse der Produktbildungsgeschwindigkeiten übertragen.¹¹

Durch die Ergebnisse der Korrelationen erscheint es notwendig, die oxidative Addition als Stufenmechanismus zu interpretieren. Nach einer geschwindigkeitsbestimmenden Koordination des Halogenaromaten an Palladium(0) erfolgt rasch die sich daran anschließende eigentliche Insertion in die C-X-Bindung. Der entstehende Übergangszustand wird durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert.

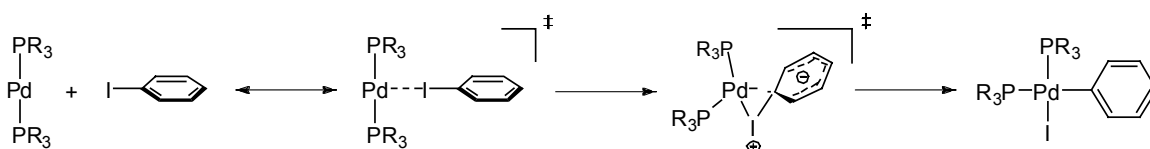


Abbildung 133: Postulierter Stufenmechanismus der oxidativen Addition von $\text{Pd}(0)(\text{PR}_3)_2$ an Iodbenzol.

¹¹ Diese liegen im Bereich von nur $r_{\text{Ar-I}}/r_{\text{Ar-Br}} \sim 20$, bzw. $r_{\text{Ar-Br}}/r_{\text{Ar-Cl}}$ von 3500 bis $3,6 \cdot 10^4$. Der errechnete theoretische Reaktivitätsunterschied sollte $r_{\text{Ar-I}}/r_{\text{Ar-Br}} = r_{\text{Ar-Br}}/r_{\text{Ar-Cl}} = 4,15 \cdot 10^9$ betragen.

4.19 Zusammenfassung

Ein Ziel dieser Arbeit war es, eine Methode zu entwickeln, die es ermöglichen sollte, durch die simultane Durchführung einer Vielzahl von Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktionen in einem Reaktionsgefäß schnellstmöglich eine große Zahl valider kinetischer Daten zu gewinnen. Damit dies möglich wird, musste die gaschromatographische Analytik weiter entwickelt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, die parallel geführte *Multisubstrat-Hochdurchsatz-Technik* zu entwickeln, zu validieren und erfolgreich anzuwenden. So ließen sich die Reaktionskinetiken der Kupplungsreaktionen genauer untersuchen. Mit dieser Methode können pro Woche bis zu 400 valide Geschwindigkeitskonstanten von Kupplungsreaktionen bestimmt werden. Diese breite Basis kinetischer Daten ermöglichte es, verschiedene Einflüsse auf die Katalysereaktion zu identifizieren und zu beschreiben.

Im Folgenden sind die einzelnen Erkenntnisse zusammengefasst:

1. Die Sonogashira-Reaktion läuft langsamer ab als zum Beispiel die Suzuki-Reaktion. Dies lässt sich auf eine kompetitive Hemmung des Katalysators durch das Acetylen zurückführen.
2. Alle untersuchten Reaktionen weisen eine ausgezeichnete σ_{para}^- -Hammett-Korrelation für die Sonogashira-Kupplung von substituierten Halogenaromaten R-Ar-X (X= Cl, Br, I) mit Phenylacetylenen auf. Die oxidative Addition besitzt demnach einen negativen Übergangszustand und elektronenarme Halogenaromaten reagieren schneller als elektronenreiche.
3. Bei Reaktionen sterisch anspruchsvoller Halogene und Acetylene hängt die Reaktivität von der Kombination des sterischen Anspruchs am Halogenaromaten sowie dem am Palladium koordinierten Phosphin ab. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich sterisch wenig anspruchsvolle Substrate am effizientesten mit Palladium-Phosphin-Komplexen mit Tolman-Winkeln von 180 - 190° kuppeln lassen. Im Gegensatz dazu liefern die weniger voluminösen – aber auch weniger reaktiven – Phosphine mit sterisch sehr anspruchsvollen Substraten bessere Ergebnisse.

4. Für die Sonogashira-Kupplung von substituierten Phenylacetylenen mit verschiedenen substituierten Halogenaromaten R-Ar-X (X= Br, I) besteht eine σ_{para}^0 -Hammett-Korrelation. Die Reaktion durchläuft somit keinen geladenen Übergangszustand. Überraschend ist, dass – wie bei der oxidativen Addition – elektronenarme Phenylacetylene schneller gekuppelt werden als elektronenreiche.
5. Die Substituenten in *para*-substituierten Phenylacetylenen, Bromaromaten und Iodaromaten üben einen vergleichbaren Effekt auf die Differenzierung der Produktbildungsgeschwindigkeiten aus. Des Weiteren lässt sich beobachten, dass die Gesamtreaktivitäten der Brom- und Iodaromaten im Einzel- wie im I/Br-Direktscreen im Rahmen der Ungenauigkeit vergleichbar sind. Das bedeutet, dass entweder beide – der Halogenaromat *und* das Phenylacetylen – am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sein müssen oder aber beide Schritte unabhängig voneinander nur ‚geschwindigkeitsmodulierend‘ wirken.
6. Für alle Katalysatoren existiert eine Korrelation der Summenreaktivität SR_i mit der Reaktionskonstante ρ , die drei voneinander abgetrennte Bereiche bilden:

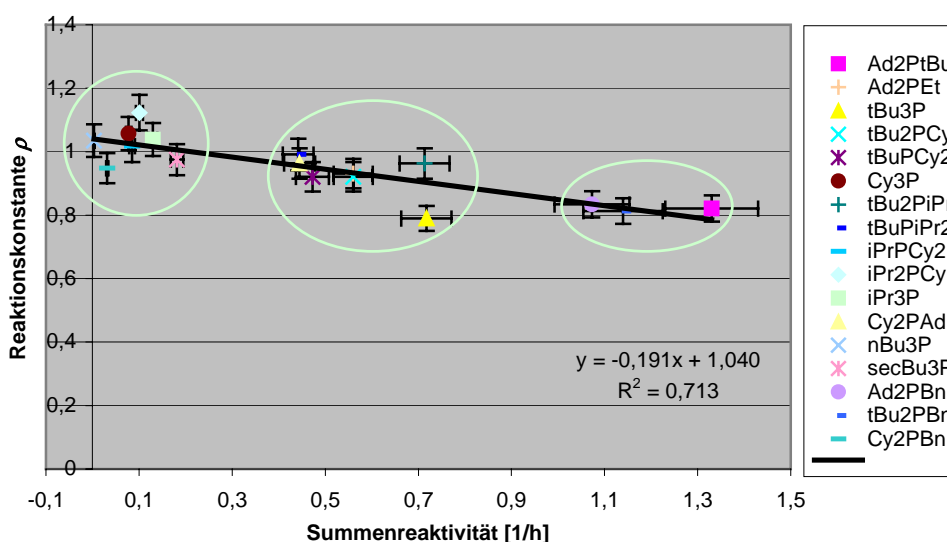


Abbildung 134: Auftragung der Reaktionskonstanten ρ gegen die Reaktivität der Alkylphosphine (Substitutionsabhängigkeit der Reaktivität bei steigender Reaktivität des jeweiligen Katalysatorkomplexes).

Phosphine mit einem niedrigen Tolman-Kegelwinkel besitzen eine niedrige Aktivität und zeigen hohe Substituentenabhängigkeiten (ρ). Phosphine mittlerer

Reaktivität besitzen ebenfalls nur eine mittlere Substituentenabhängigkeit und Phosphine mit hohen Tolman-Winkeln und dementsprechend hohen Reaktivitäten weisen geringe ρ -Werte auf.

Diese Erkenntnisse legen die Vermutung nahe, dass die Katalyse – entsprechend der Raumerfüllung der Phosphine – nach unterschiedlichen Mechanismen ablaufen kann.

7. Auch bei unterschiedlichen PR_3/Pd -Verhältnissen zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Reaktivität von der Phosphingröße. Es lassen sich dabei zwei unterschiedliche Einflüsse auf die Reaktivität beobachten. Bei voluminösen Phosphinen besitzt die Reaktivität ein Maximum bei $PR_3/Pd=1:1$ und sinkt mit steigendem PR_3/Pd -Verhältnis durch den negativen Einfluss von $c(PR_3)$ auf die Bildung von PdL_1 . Mit abnehmender Phosphingröße taucht ein bisher nicht eindeutig zu erklärender Effekt auf: Mit steigendem Verhältnis steigt auch die Reaktivität. Bei den Phosphinen geringer Größe zeigt sich kein signifikanter Einfluss des PR_3/Pd -Verhältnisses.

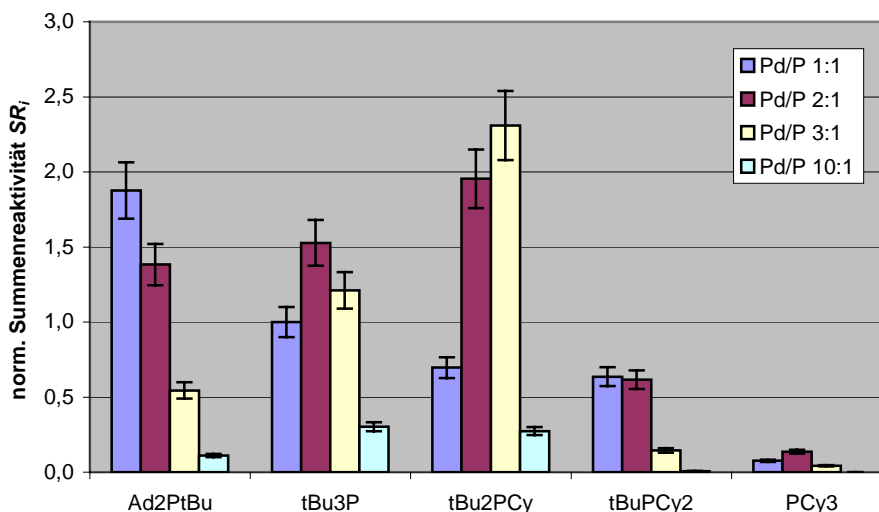


Abbildung 135: Darstellung der normierten Summenreaktivität SRI für verschiedene PR_3/Pd -Verhältnisse der Phosphine (1-Ad) $_2$ PtBu **P 14**, tBu $_3$ P **P 18**, tBu $_2$ PCy **P 19**, tBuPCy $_2$ **P 22** und PCy $_3$ **P 23**.

Zudem weisen alle Reaktionen bei sehr hohen PR_3/Pd -Verhältnissen eine stark negative Abhängigkeit von der Phosphinkonzentration auf. Dies wird darauf zurückgeführt, dass auch bei der reduktiven Eliminierung die Dissoziation eines Phosphin-Liganden aus dem Komplex erforderlich ist.

8. Aus temperaturabhängigen Sonogashira-Reaktionen von jeweils sieben substituierten Iod-, Brom- und Chloraromaten mit Phenylacetylen wurden die Aktivierungsparameter bestimmt (**Abbildung 77**).

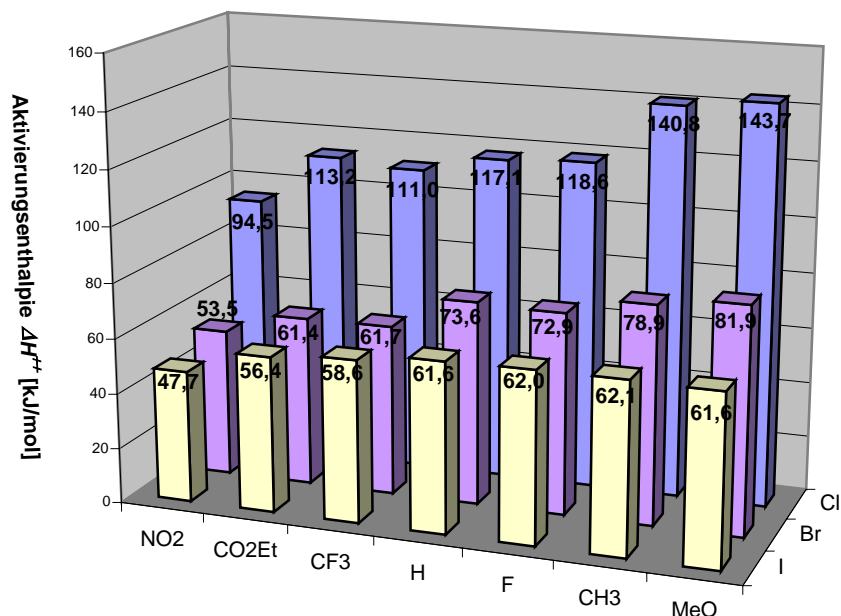


Abbildung 136: Grafischer Vergleich der Aktivierungsenthalpien ΔH^\ddagger für die Sonogashira-Reaktionen der Chlor-, Brom- und Iodaromaten mit Phenylacetylen (Phosphin: *t*Bu₃P **P 18**).

Für Iodaromaten ist die Aktivierungsentropie (ΔS^\ddagger) negativ und deutet auf einen hoch geordneten *assoziativen Mechanismus des Übergangszustands* hin. Chloraromaten dagegen besitzen – mit Ausnahme von R=NO₂ – stark positive ΔS^\ddagger -Werte, was für einen wenig geordneten *dissoziativen Mechanismus des Übergangszustands* spricht. Bromaromaten sind je nach Reaktivität stark differenziert. Alle Reaktionen wurden mit dem aus dem sterisch anspruchsvollen Phosphin *t*Bu₃P **P 18** gebildeten Pd/PR₃-Katalysatorsystem durchgeführt.

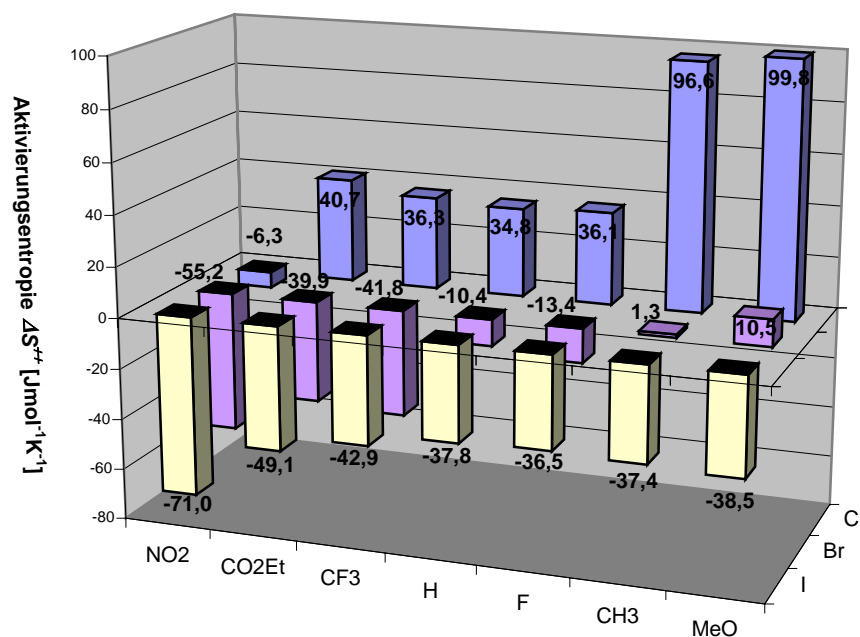


Abbildung 137: Grafischer Vergleich der Aktivierungsentropien ΔS^\ddagger für die Sonogashira-Reaktionen der Chlor-, Brom- und Iodaromaten mit Phenylacetylen (Phosphin: $t\text{Bu}_3\text{P}$ **P 18**).

9. Das Vorhandensein einer linearen Korrelation der HOMO-Energie der unterschiedlich substituierten Halogenaromaten mit der Aktivierungsenthalpie zeigt, dass die Halogenaromaten am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sind ($E_{\text{HOMO}} \cong \Delta H^\ddagger$). Andererseits lassen sich die C-X-Bindungsdissoziationsenergien der substituierten Halogenaromaten nicht mit den Aktivierungsparametern korrelieren. Dies spricht dafür, dass die oxidative Addition – im Sinne der Insertion – nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein kann. Auch die Korrelation der großen Differenzen der C-X-Bindungsdissoziationsenergien zwischen den Halogenaromaten (jeweils $65 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ zwischen I/Br und Br/Cl) lassen sich nicht auf die Verhältnisse der Produktbildungsgeschwindigkeiten übertragen. Diese liegen im Bereich von nur $r_{\text{Ar-I}}/r_{\text{Ar-Br}} \sim 20$, bzw. $r_{\text{Ar-Br}}/r_{\text{Ar-Cl}}$ von 3500 bis $3,6 \cdot 10^4$. Der errechnete theoretische Reaktivitätsunterschied sollte $r_{\text{Ar-I}}/r_{\text{Ar-Br}} \cong r_{\text{Ar-Br}}/r_{\text{Ar-Cl}} \cong 4,15 \cdot 10^9$ betragen.
- Die oben beschriebenen Ergebnisse legen nahe, die oxidative Addition als Stufenmechanismus zu formulieren. Aus ihnen folgt, dass nach einer geschwindigkeitsbestimmenden Koordination des Halogenaromaten an Palladium(0) die nachfolgende eigentliche Insertion in die C-X-Bindung rasch erfolgt. Der

zwischenzeitlich entstehende Übergangszustand wird durch elektronenziehende Substituenten stabilisiert.

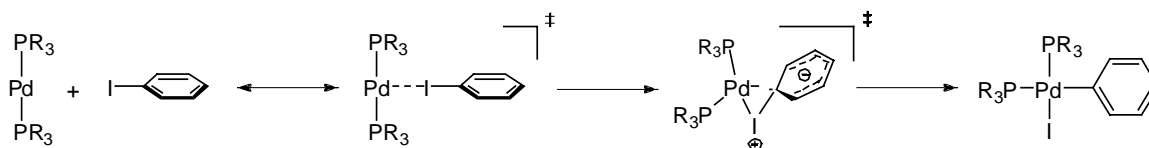


Abbildung 138: Postulierter Stufenmechanismus der oxidativen Addition von $\text{Pd}(0)(\text{PR}_3)_2$ an Iodbenzol.

10. Die optimierte gaschromatographische Analytik ermöglicht es, Daten aus der gleichzeitigen Reaktion von verschiedenen Iod- und Bromaromaten mit acht unterschiedlichen Phenylacetylenen zu gewinnen (64 annähernd identische Produkte). Mit den Daten dieser hoch komplexen Systeme ließ sich nachweisen, dass die Bindungsdissoziationsenergie keinen maßgeblichen Einfluss auf die Katalysereaktion besitzt.
11. Im **Kreuz-5x5-Screen** ist der inverse Gang der Reaktionskonstanten für Bromaromaten ($\rho(\sigma^-)$) und Phenylacetylene ($\rho(\sigma^0)$) bei den unterschiedlichen Phosphinen auch ein Beweis dafür, dass sich beide Substrate *nicht gleichzeitig* auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt auswirken. Die beobachteten Effekte spiegeln deutlich die Unabhängigkeit beider Substrate auf die Katalyse wider und zeigen, dass beide nur ‚geschwindigkeitsmodulierend‘ eingreifen.

Abschließend konnte bewiesen werden, dass Kupfer den in Diisopropylamin mit dem Katalysatorsystem $\text{Na}_2\text{PdCl}_4/\text{PR}_3$ durchgeführten Sonogashira-Reaktionen nicht nur zugegeben werden *muss*, sondern es auch als Acetylen-‚Aktivator‘ in der Form XCu-PR_3 linear in die Reaktionskinetik der Katalyse eingeht. Dies bedeutet aber auch eine direkte Kopplung von Kupfer an den Palladiumzyklus. Somit sind die Produktverteilungen bei Variation der Acetylene nicht mehr unabhängig von der Katalysatorkonzentration.

12. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass sich die – in der Literatur häufig beschriebene – konkurrierende Hay-Kupplung nicht auf die Zugabe von Kupfer zurückführen lässt, sondern auf die Präaktivierung des Katalysators und den fehlerhaften Eintrag von Luft.

Die Ergebnisse belegen, dass die *Multisubstrat-Screen*-Methode viele Vorteile besitzt. Sie ist in erster Linie schnell. Das betrifft sowohl die Menge der betrachteten Reaktionen pro Zeit als auch die Analytik. Darüber hinaus sind die Reaktionsbedingungen tatsächlich identisch, da die Reaktionen parallel in einem Reaktionsgefäß durchgeführt werden.

In kurzer Zeit lassen sich viele kinetische Daten gewinnen. Diese bilden die notwendige breite Basis, um die Beziehungen von Struktur und Reaktivität untersuchen zu können. Diese Methode ist somit ideal für Katalysator-Screens, da die gewonnenen Ergebnisse eine höchst mögliche Präzision aufweisen. Durch den direkten Vergleich werden diese von leicht abweichenden Versuchsparametern unabhängig.

Jedoch hängt die Methode des Multisubstrat-Screens – gerade in Bezug auf die Gewinnung kinetischer Daten – stark von der Reproduzierbarkeit des katalytischen Systems ab. Dagegen sind Endumsätze in allen katalytischen Systemen leicht zu reproduzieren.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde klar, dass Hammett-Auftragungen zwingend einen umfangreichen σ -Parametersatz benötigen, damit keine falschen Schlüsse gezogen werden. Besonders Substituenten, die sich in den verschiedenen Arten des Übergangszustands deutlich unterscheiden ($-NMe_2$), müssen untersucht werden.

Auch der absolute Terminus ‚geschwindigkeitsbestimmend‘ sollte kritisch hinterfragt werden. Im Hinblick auf die Betrachtung der Palladium-Katalyse als Stufenreaktion ist der Begriff ‚geschwindigkeitsmodulierend‘ zutreffender.

4.20 Ausblick

Einer der wichtigsten Schritte, um den Informationsgehalt des Multisubstrat-Screens zu erweitern und dessen Validität zu festigen, wird das Einbeziehen der Umsatz-Zeit-Funktionen in die kinetische Betrachtung sein. Dafür müssen die theoretisch aufgestellten Geschwindigkeitsgesetze mit den Beobachtungen aus der Praxis verfeinert werden. Aus der mathematischen Lösung durch nichtlineare Regression der Kinetik und iterative Integration der Geschwindigkeitsgesetze ließe sich dann auf den Mechanismus zurück schließen.

Darüber hinaus ist es wichtig, analytische Online-Methoden zu entwickeln, mit denen es möglich wird, noch schneller mehr kinetische Informationen direkt in der Reaktion zu messen. Hier bieten sich FT/IR-Techniken an, da sie bereits erprobt sind. Jedoch dürfte es eine Herausforderung sein, selbst kleine Multisubstrat-Reaktionen damit zu erfassen.

4.21 Fehlerberechnung

Die experimentell bestimmten Werte der Multisubstrat-Screens schließen drei Fehler ein:

1. der mittlere quadratische Fehler der Mittelwerte (Standardabweichung σ_M)
2. der systematische Fehler bei der Einwaage, dem Zugeben von Volumina
3. der systematische Fehler des Gaschromatographen. Dieser wird durch den Fehler der gaschromatographischen Kalibrierung beschrieben.

Der systematische Fehler durch Zugaben (2.) wird durch 1. beschrieben, da hier alle systematischen Fehler mit eingehen.

1. und 2. werden durch die mittlere quadratische Abweichung bzw. Standardabweichung σ der Einzelmessung x_i beschrieben:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{Gl. 108}$$

Für den Mittelwert \bar{x} ergibt sich daraus ein mittlerer quadratischer Fehler Δx von:

$$\Delta x = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad \text{Gl. 109}$$

Die Auswertung der aus der Gaschromatographie erhaltenen Rohdaten erfolgte mittels MS EXCEL[®]. Mit Hilfe dieses Programms wurden für jede durchgeführte Auswertung die Standardabweichungen σ und daraus die absoluten mittleren quadratischen Fehler Δx berechnet.

Für die Angabe der Abweichungen wurde in der vorliegenden Arbeit der relative mittlere quadratische Fehler $\Delta x/\bar{x}$ verwendet.

Theoretisch müssten noch die systematischen Fehler für die gaschromatographische Kalibrierung über eine Fehlerfortpflanzung mit eingerechnet werden (**Gl.3**), da diese die Bestimmung der pro Zeit ermittelten Umsätze aus den Rohdaten der GC umsetzt.

$$\Delta A = \pm \sqrt{\left(\frac{\partial A}{\partial u} \Delta u\right)^2 + \left(\frac{\partial A}{\partial v} \Delta v\right)^2 + \left(\frac{\partial A}{\partial w} \Delta w\right)^2 + \dots} \quad \text{Gl. 110}$$

Jedoch sind die Korrelationskoeffizienten – das heißt die kleinsten quadratischen Abweichungen – der Kalibriergeraden um Größenordnungen kleiner als der Fehler, der sich aus der Mittelwertberechnung ergibt.^{ss} Daher sind sie zu vernachlässigen, und die Fehlerabschätzung erfolgt über die Standardabweichung.

^{ss} Für den **MS-30x1**-Screen wurden durchschnittliche relative Fehler $\Delta x/\bar{x}$ von 14,2 Prozent ermittelt, während der mittlere Regressionskoeffizient der Kalibriergeraden $R^2=0,998$ ist. Aus der Fehlerfortpflanzung würde folgen, dass der Unterschied nur 0,04 Prozent des relativen Fehlers $\Delta x/\bar{x}$ beträgt.

5 Experimental Section

5.1 General experimental procedures/materials and instrumentation

All reactions were carried out under an inert atmosphere of argon using standard schlenk techniques. Solvents were purified using standard procedures.^[141] Aryl iodides, bromides, chlorides, phenylboronic acid and acetylenes were used as received and deoxygenated prior to the coupling reactions. Diisopropylamine $\text{HN}(i\text{-Pr})_2$ was dried over KOH, distilled, deoxygenated and stored over molecular sieve (4 Å). Carbonate and acetate bases were dried at 80°C under vacuum. Starting materials were commercially available: MeOPEG-OH was used as received or prepared according to literature procedures: (1-Ad)₂PH **P 4**^[142], (1-Ad)₂PBn **P 3**^[143], MeOPEG-OCH₂C₆H₄CH₂P(1-Ad)₂ **P 6**^[91], *t*Bu₂PCI **P 9**^[144], Cy₂PCI **P 7**^[145], *i*Pr₂PCI **P 32**^[145], MeOPEG-OTs^[91], (1-Ad)₂P*t*Bu **P 14**^[146,30], (1-Ad)₂P*i*Pr **P 15**^[147], *sec*Bu₃P **P 29**^[148], *t*Bu₂PBn **P 17**^[149], Cy₂PBn **P 21**.^[149b]

Column chromatography was carried out on silica MN60 (63 – 200 µm), TLC on Merck plates coated with silica gel 60, F254. The identity and purity of all compounds described here was established by ¹H NMR and by gas chromatography (GC/MS).

NMR Spectroscopy:

Spectra were recorded at 293 K with a Bruker Avance (¹H 500 MHz, ¹³C 125 MHz, ³¹P 203 MHz), a Bruker AC 300 (¹H NMR 300 MHz, ¹³C NMR 75 MHz) or a Bruker 200 AC (¹H NMR 200 MHz, ³¹P NMR 81 MHz) spectrometer. ¹H NMR were referenced to residual protonated impurities in the solvent, ¹³C NMR to the solvent signal (CDCl₃: $\delta_{\text{H}} = 7.24$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm) and ³¹P NMR spectra were referenced to PMe₃ (38% in Benzene $\delta = -62$ ppm on the Bruker AC 200) as an external standard or aq. 85% H₃PO₄ (on all other NMR machines).

GC Analysis:

Two Perkin Elmer gas chromatographs were used: A GC Autosystem for manual injection equipped with a split/splitless injector system and a FID detector. A Clarus 500 GC with an autosampler and equipped with a split/splitless injector system and a FID detector.

Chromatographic separation on both GC was performed on a 15 m x 0.25 mm, d_f 1.0 μm Varian CP-Sil 8 CB column.

Nitrogen was used as carrier gas at flow rates between 0.3 and 0.4 mL \cdot min $^{-1}$ and helium with a programmed velocity of 25 cm \cdot s $^{-1}$ respectively. For the HETP experiments also Hydrogen and argon were used as carrier gas at different flow rates between 0.25 and 1.2 mL \cdot min $^{-1}$.

All the injections were made in the split flow mode with a split ratio of either 20:1 or 50:1. For all analyses, the injector was maintained at 270°C and the detector at a temperature of 350°C.

Signal acquisition and data handling was performed using the IntLink Clarus data acquisition system and TotalChrom V6.3 Workstation (PerkinElmer Inc., Shelton, Connecticut, USA).

GC-MS Fisons Instruments GC 8000 equipped with a manual split/splitless injector system, cold-on-column injector system with security pre column (1 m) and an additional automatic headspace injector (HS 800) was used with an integrated MS detector Fisons Instruments MD 800.

Chromatographic separation was performed on a 30 m x 0.1 mm, d_f 0.8 μm Varian CP-Sil 8 CB column.

Helium was used as carrier gas at an inlet pressure at 50 kPa.

All the injections were made in the split flow mode with a split ratio 1 : 50. For all analyses, the injector was maintained at 270°C and the ionisation temperature at 350°C.

Signal acquisition and data handling was performed using MD800 Interface data acquisition system and MassLab V1.12 (Fisons Instruments).

Temperature programming for the appropriate gas chromatograph is given at the respective experimental section for the screening experiments.

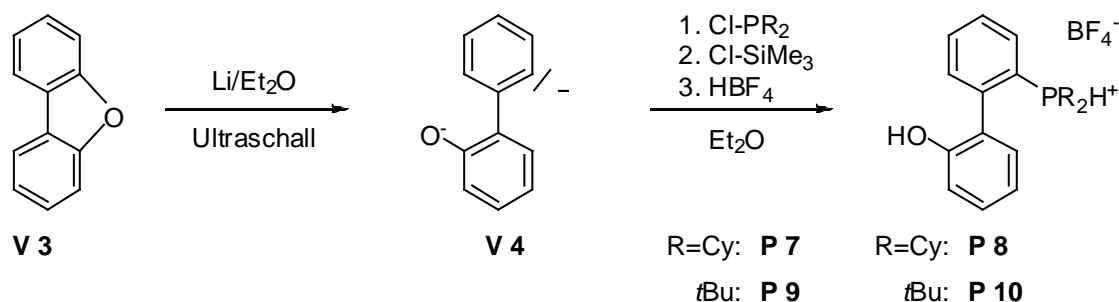
5.2 Biphasic Suzuki-Crosscoupling

A stock solution of the precatalyst was freshly prepared prior to each set of reactions. All Suzuki reactions were done in a self-made parallel synthesizer, which allows eight reactions to be performed simultaneously under Schlenk conditions.^[150]

Experimental details of the colourimetric palladium determination of catalytic reactions have been reported previously.^[100]

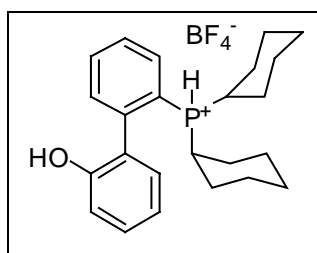
5.2.1 General procedure for the synthesis of 2'-Hydroxy-2-dialkylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborates

(modified from Heinicke et al.)^[92]



A suspension of lithium (972 mg, 42 mmol, 30% (w/w) in mineral oil), dibenzofuran (3.36 g, 20 mmol) and 4,4'-di-*t*-butyl-biphenyl (274 mg, 1 mmol, 5 mol %) in diethyl ether (60 mL) was heated to reflux for 24 h in a sonification bath (160 W, ultrasound bath) resulting in a brown suspension. After cooling the reaction mixture to below 5°C, the respective R₂PCl (19 mmol) dissolved in diethyl ether (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 h at room temperature, followed by addition of ClSiMe₃ (2.46 mL, 19 mmol) and stirring continued for another 15 h. The mixture was filtered under argon with celite and after cooling to 0°C HBF₄·Et₂O (5.2 mL, 38 mmol, 54% in Et₂O) was added, whereupon the crude product precipitated. The solid was collected by filtration and washed with diethyl ether (5 times 20 mL) and dried in vacuum. The 2'-hydroxy-2-dialkylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborates are obtained as colourless powders.

2'-Hydroxy-2-di-cyclohexylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborate (P 8)



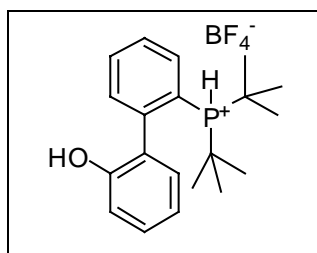
After addition of ClPCy₂ (**P 7**, 4.23 mL, 19 mmol) the colour of the suspension changed to dark grey and after stirring for 15 h the suspension had a dark brown colour. The crude phosphonium salt precipitated and was obtained as a pink product. Recrystallisation from acetone/Et₂O resulted in 5.0 g (55%) of a colourless powder.

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]acetone/[D₆]DMSO v/v = 2:1): δ = 10.15 (s, 1 H, OH), 8.07 (dd, 1 H, ArH, *J* = 11.3 Hz, *J* = 8.05 Hz), 7.88 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.5 Hz), 7.71 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.15 Hz), 7.47 (dd, 1 H, ArH, *J* = 7.15 Hz, *J* = 4.47 Hz), 7.37 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.67 Hz), 7.13 (d, 1 H, ArH, *J* = 7.4 Hz), 7.03 (d, 1 H, ArH, *J* = 8.1 Hz), 6.99 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.5 Hz), 6.43 (d, 1 H, P-H, ¹*J*_{PH} = 482 Hz), 3.12 (br., 2 H, P-CH), 2.14 – 1.05 (m, br., 22 H, CyH).

¹³C-NMR (125 MHz, [D₆]acetone/[D₇]DMSO v/v = 2:1): δ = 154.3, 146.4, 134.0, 133.5, 132.7, 129.3, 126.4, 121.1, 117.1, 116.1 (d, tert., CP, ¹*J*_{PC} = 72 Hz), 28.1, 26.7 – 25.8 (not resolved).

³¹P-NMR (202 MHz, [D₆]acetone/[D₇]DMSO v/v = 2:1): δ = 37.4 (d, ¹*J*_{PH} = 488 Hz).

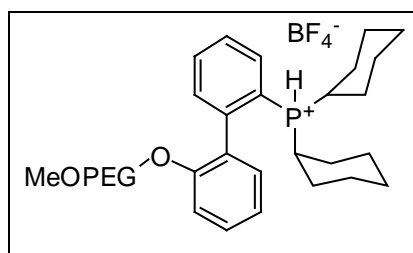
2'-Hydroxy-2-di-*t*-butylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborate (P 10)



The addition of ClP*t*Bu₂ (**P 9**, 3.6 mL, 19 mmol) yields in a change of colour of the suspension to dark grey and after stirring for 15 h the suspension had a dark brown colour. The crude phosphonium salt precipitated and was obtained as an amber product. Recrystallisation from acetone/Et₂O resulted in

5.27 g (69%) of a colourless powder.

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]acetone): δ = 10.23 (s, 1 H, OH), 8.02 (t, 1 H, ArH, *J* = 8.8 Hz), 7.88 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.6 Hz), 7.71 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.8 Hz), 7.74 (dd, 1 H, ArH, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.36 Hz), 7.37 (dd, 1 H, ArH, *J* = 7.4 Hz, *J* = 8.21 Hz), 7.13 (d, 1 H, ArH, *J* = 7.6 Hz), 7.03 (d, 1 H, ArH, *J* = 8.2 Hz), 6.99 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.4 Hz), 6.4 (d, 1 H, P-H, ¹*J*_{PH} = 488 Hz), 1.54 (d, 9 H, *t*Bu-H, *J* = 17.5 Hz), 1.26 (d, 9 H, *t*Bu-H, *J* = 17.5 Hz).

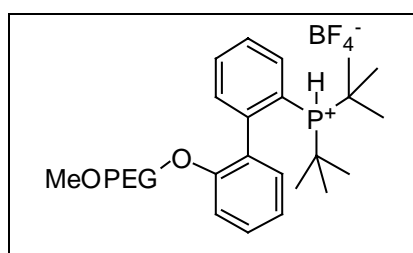
2'-MeOPEG₂₀₀₀O-2-di-cyclohexylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborate (P 11)

The deprotonation of 2'-hydroxy-2-di-cyclohexylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborate (**P 8**, 0.85 g, 1.87 mmol) leads to a pale yellow suspension. The product is obtained: 2.9 g (**P 11**, 1.2 mmol, 63%; colourless powder). ¹H NMR spectroscopy showed 92% etherification of the terminal OH-group.

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]acetone): δ = 8.13 (dd, 1 H, ArH, *J* = 11.6 Hz, *J* = 7.6 Hz), 7.96 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.5 Hz), 7.80 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.2 Hz), 7.62 (dd, 1 H, ArH, *J* = 7.2 Hz, *J* = 4.25 Hz), 7.53 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (d, 1 H, ArH, *J* = 7.27 Hz), 7.27 (d, 1 H, ArH, *J* = 7.95 Hz), 7.17 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.5 Hz), 6.34 (d, 1 H, P-H, ¹*J*_{PH} = 484 Hz), 3.74 – 3.45 (m, PEG-H), 3.30 (s, 3 H, PEGO-CH₃), 3.07 (br., 2 H, P-CH), 1.97 – 1.12 (m, br., 22 H, Cy-H).

¹³C-NMR (125 MHz, [D₆]acetone): δ = 156.7, 146.8, 135.9, 134.5, 134.1, 132.9, 132.5, 130.1, 128.8, 122.7, 115.2, 114.0 (d, tert., CP, ¹*J*_{PC} = 71 Hz), 73.1, 71.0, 70.3, 59.24, 28.8 – 26.2 (not resolved).

³¹P-NMR (202 MHz, [D₆]acetone): δ = 16.0 (d, ¹*J*_{PH} = 484 Hz).

2'-MeOPEG₂₀₀₀O-2-di-*t*-butylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborate (P 12)

The deprotonation of 2'-hydroxy-2-di-*t*-butylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborate (**P 10**, 0.5 g, 1.24 mmol) leads to a pale yellow suspension. Product: 2.68 g (**P 12**, 1.04 mmol, 90%; colourless powder). ¹H NMR spectroscopy showed 90% etherification of the terminal OH-group.

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]acetone): δ = 7.86 (t, 1 H, ArH, *J* = 8.8 Hz), 7.73 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.6 Hz), 7.56 (t, 1 H, ArH, *J* = 7.7 Hz), 7.49 (m, 1 H, ArH), 7.17 (s, 1 H, ArH), 7.06 (d, 1 H, ArH, *J* = 7.6 Hz), 6.98– 6.92 (m, 2 H, ArH), 6.5 (d, 1 H, P-H, ¹*J*_{PH} = 488 Hz), 3.96 – 3.21 (m, PEG-H), 1.50 (d, 9 H, *t*Bu-H, *J* = 17.5 Hz), 1.32 (d, 9 H, *t*Bu-H, *J* = 17.5 Hz).

³¹P-NMR (202 MHz, [D₆]acetone): δ= 34.2 (dm, Ad₂PAr, ¹J_{PH} = 488 Hz).

³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃): δ= 37.4 (d, ¹J_{PH} = 488 Hz).

5.2.3 General procedure for the extractive/biphasic Suzuki coupling of aryl chlorides and phenyl boronic acid (recycling experiments)

To thoroughly deoxygenated DMSO (3 mL) were added the respective aryl chloride (1 mmol), 1.5 mmol phenyl boronic acid (182 mg), dist. water (27 μL, 1.5 mmol) and KF (174 mg, 3 mmol) under stirring, followed by the appropriate amount of the catalyst stock solution with 1.75 mol % of the appropriate ligand [(2'-MeOPEG₂₀₀₀O-2-dicyclohexylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborate (**P 11**, 48 mg) or 2'-MeOPEG₂₀₀₀O-2-di*t*butylphosphonium-biphenyl tetrafluoroborate (**P 12**, 46.5 mg) or (4-(MeOPEG₂₀₀₀OCH₂)C₆H₄CH₂P(1-Ad₂)-HBr (**P 6**, 44 mg)], Na₂PdCl₄ (1.45 mg, 0.5 mol %) and K₃PO₄ (58 mg, 0.27 mmol) in DMSO. The mixture was heated to 80°C until the aryl chloride reactant is consumed (GC). Then the mixture was allowed to cool to room temperature and was extracted with *n*-heptane (two times 10 mL), the upper layer was removed by cannula and filtered over a short column with silica gel. Evaporation of the solvent yields the Suzuki coupling product. The reaction vessel was recharged with KF (174 mg, 3 mmol), phenyl boronic acid (145 mg, 1.2 mmol) and the respective aryl chloride (1 mmol) and another reaction cycle was started. After the last cycle distilled water (1 mL) was added to the reaction mixture which was then extracted with *n*-heptane (three times 10 mL) to isolate all of the remaining product after evaporation of the solvent.

5.2.4 General procedure for the biphasic Suzuki coupling of aryl bromides and phenyl boronic acid (recycling experiments)

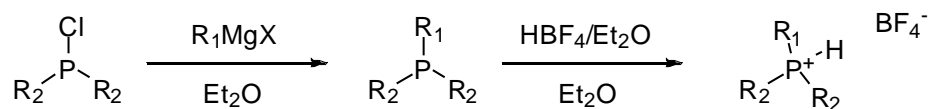
Procedure identical to the coupling of aryl chlorides. The differing conditions are: Aryl bromide (1 mmol), KF (174 mg, 3 mmol) and PhB(OH)₂ (181 mg, 1.5 mmol). The amount of the catalyst stock solution with 0.2 mol % of the appropriate ligand (4-(MeOPEG₂₀₀₀OCH₂)C₆H₄CH₂P(1-Ad₂)·HBr (**P 6**, 5 mg), Na₂PdCl₄ (0.3 mg, 0.1 mol %) and K₃PO₄ (58 mg, 0.27 mmol) in DMSO. Reaction temperature was 75°C.

5.2.5 General procedure for the determination of tof in multi cycle experiments

From the respective reaction mixture (see relevant procedure) a 20 µL sample was taken after the appropriate time (1-1.5 h, depending on the reactivity of the aryl chloride and 0.5 h for aryl bromides) and the reaction was run to completion. To precisely determine the tof for the second and consecutive cycles, another additional 20 µL sample has to be taken as a calibration reference before each coupling reactions after the first cycle. This is necessary to compensate for the incomplete extraction of products after the first (and consecutive cycles) from the catalyst phase. All samples taken for GC studies were treated in the following manner: Water (10 µL) was added to the DMSO sample solutions and product and reactants extracted with *n*-heptane (50µL). The upper layers (heptane solutions) were examined by GC.

5.3 The Multisubstrate-High-Throughput-Screens

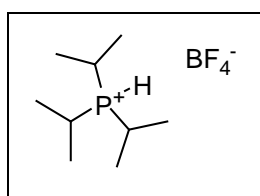
5.3.1 General procedure for the synthesis of trialkyl-phosphonium tetrafluoroborates



R ₁ =	R ₂ =		R ₁ =	R ₂ =	
<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	P 26	<i>t</i> Bu	<i>i</i> Pr	P 26
Cy	<i>i</i> Pr	P 27	<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	P 20
<i>i</i> Pr	Cy	P 24			

The phosphines are prepared by standard grignard technique in Et₂O. The alkyl halide (12 mmol) dissolved in diethyl ether (20 mL) was added dropwise to a stirred suspension of magnesium (15 mmol, 360 mg) in Et₂O (100 mL). After the addition the reaction mixture was stirred for 3 h. Then the mixture was transferred dropwise to a stirred solution of the respective R₂PCI (10 mmol) in diethyl ether. The suspension was stirred for 18 h at room temperature. The mixture was filtered under argon with celite and after cooling to 0°C HBF₄·Et₂O (1.64 mL, 12 mmol, 54% in Et₂O) was added, whereupon the crude product precipitated. The solid was collected by filtration and washed with diethyl ether (3 times 25 mL) and dried in vacuum. The trialkylphosphonium tetrafluoroborates are obtained as colourless powders.

tri-Isopropylphosphonium tetrafluoroborate (P 26)



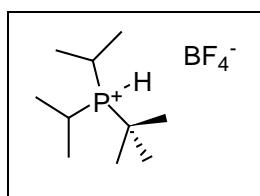
Preparation was done with *i*PrCl (943 mg) and *i*Pr₂PCI (1.53 g). The phosphonium salt was obtained as a orange to red product. Recrystallation from CHCl₃/Et₂O resulted in 2.13 g (86%) of a colourless powder.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ= 6.67 (dq_u, 1 H, P-H, ¹J_{PH} = 482 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz), 2.88 (m, 3 H, P-CH), 1.49 (dd, 18 H, CH₃, ³J_{PH} = 17.5 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (d, C-P, ¹J_{PC} = 40.3 Hz), 28.1 (d, CH₃, ²J_{PC} = 2.9 Hz).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 58.6 (d, ¹J_{PH} = 488 Hz, ³J_{PH} = 17.5 Hz).

***t*Butyl-di-isopropylphosphonium tetrafluoroborate (P 26)**



Preparation was done with *t*BuCl (1.11 g) and *i*Pr₂P₂Cl (1.53 g).

The phosphonium salt was obtained as an orange product.

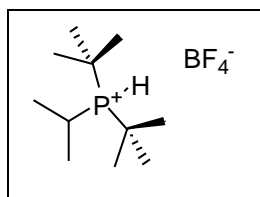
Recrystallisation from CHCl₃/Et₂O resulted in 1.94 g (74%) of a colourless powder.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.67 (dt, 1 H, P-H, ¹J_{PH} = 469 Hz, ³J_{HH} = 2.0 Hz), 2.93 (sepddd, 2 H, P-CH, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ²J_{PH} = 14.6 Hz, ³J = 12.1 Hz, ³J_{HH} = 2.0 Hz), 2.93 (ddd, 12 H, *i*Pr-CH₃, ³J_{PH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{symm.} = 11.4 Hz), 1.53 (d, 9 H, *t*Bu-CH₃, ³J_{PH} = 16.3 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 32.4 (d, C_{tert}P, ¹J_{PC} = 36.7 Hz), 27.4 (*t*Bu-CH₃), 20.9 (d, C-P, ¹J_{PC} = 36.6 Hz), 19.3 (dd, *i*Pr-CH₃, ²J_{PC} = 18.0 Hz, *J* = 157.6 Hz).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 58.6 (dq_u, ¹J_{PH} = 469 Hz, ³J_{PH} = 17.0 Hz).

di-*t*Butyl-isopropylphosphonium tetrafluoroborate (P 20)



Preparation was done with *i*PrCl (943 mg) and *t*Bu₂P₂Cl (1.81 g).

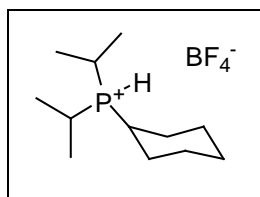
The phosphonium salt was obtained as an orange product.

Recrystallisation from CHCl₃/Et₂O resulted in 1.85 g (67%) of a colourless powder.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.89 (dd, 1 H, P-H, ¹J_{PH} = 466 Hz, ³J_{HH} = 2.2 Hz), 2.94 (dd, 1 H, P-CH, ³J_{HH} = 2.2 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 1.58 (dd, 6 H, *i*Pr-CH₃, ³J_{PH} = 16.7 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 1.57 (d, 9 H, *t*Bu-CH₃, ³J_{PH} = 15.9 Hz).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 35.0 (d, C_{tert}P, ¹J_{PC} = 32.2 Hz), 28.7 (*t*Bu-CH₃), 19.9 (d, C-P, ¹J_{PC} = 36.2 Hz), 19.3 (d, *i*Pr-CH₃, *J* = 2.9 Hz).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 49.1 (dq_u, ¹J_{PH} = 466 Hz, ³J_{PH} = 16.4 Hz).

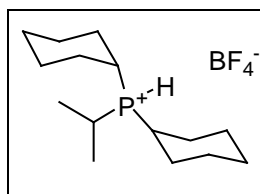
Cyclohexyl-di-isopropylphosphonium tetrafluoroborate (P 27)

Preparation was done with CyCl (1.43 mg) and *i*Pr₂PCl (1.53 g). The phosphonium salt was obtained as an colourless product. Recrystallisation from CHCl₃/Et₂O resulted in 2.54 g (88%) of a colourless powder.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.45 (dq_u, 1 H, P-H, ¹J_{PH} = 471 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz), 2.81 (s_{ep}ddd, 2 H, P-CH, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{PH} = 16.1 Hz, ³J = 12.0 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz), 2.54 (qiddd, 1 H, P-C_{Cy}H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ²J_{PH} = 16.4 Hz, ³J = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz), 2.93 (ddd, 12 H, *i*Pr-CH₃, ³J_{PH} = 17.7 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, J = 3.0 Hz), 2.17 – 1.17 (m, 10 H, C_{Cy}H₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.6 (d, C_{Cy}-P, ¹J_{PC} = 39.4 Hz), 27.8 (d, Cy-CH₂, ²J_{PC} = 3.7 Hz), 26.2 (d, Cy-CH₂, J = 12.7 Hz), 25.1 (d, Cy-CH₂, J = 1.6 Hz), 20.0 (d, C_{*i*Pr}-P, ¹J_{PC} = 40.8 Hz), 17.9 (dd, *i*Pr-CH₃, ²J_{PC} = 3.1 Hz, J = 3.7 Hz).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 37.4 (dm, ¹J_{PH} = 471 Hz).

di-Cyclohexyl-isopropylphosphonium tetrafluoroborate (P 24)

Preparation was done with *i*PrCl (943 mg) and Cy₂PCl (2.33 g). The phosphonium salt was obtained as an colourless product. Recrystallisation from CHCl₃/Et₂O resulted in 2.36 g (72%) of a colourless powder.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.45 (dq_u, 1 H, P-H, ¹J_{PH} = 471 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz), 2.81 (s_{ep}ddd, 1 H, P-CH, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ²J_{PH} = 16.2 Hz, ³J = 11.2 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz), 2.54 (qiddd, 2 H, P-C_{Cy}H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ²J_{PH} = 16.2 Hz, ³J = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz), 2.93 (dd, 6 H, *i*Pr-CH₃, ³J_{PH} = 17.7 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 2.13 – 1.23 (m, 20 H, C_{Cy}H₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (d, C_{Cy}-P, ¹J_{PC} = 39.3 Hz), 27.9 (dd, Cy-CH₂, J = 8.8 Hz, ²J_{PC} = 3.7 Hz), 26.2 (dd, 2 C, Cy-CH₂, J = 12.7 Hz, J = 0.7 Hz), 25.1 (d, 1 C, Cy-CH₂, J = 1.6 Hz), 18.9 (d, C_{*i*Pr}-P, ¹J_{PC} = 40.7 Hz), 17.9 (d, *i*Pr-CH₃, ²J_{PC} = 2.8 Hz).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 32.9 (dm, ¹J_{PH} = 471 Hz).

5.3.2 Quantification and Calibration of the GC-method

Quantification of the components was accomplished by using two internal standards (dibenzofurane and naphthalene) for screening Experiments with GC separation runtimes greater 45 minutes and using one internal Standard (dibenzofurane) with faster runtimes. The concentration of the standards is the same as for each of the substrates in the reaction ($0.1/n_{components}$ M).

Calibration was performed with substrate/standard- and product/standard-ratio stock solutions in the Range of 1:1000 to 1:1 to obtain the calibration curves for the respective GC system and detector. The concentration of the calibration levels were according to screening conditions $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ for the *sum* of all components. A sample was taken at full conversion in all screening experiments to approve calibration precision and trueness under screening conditions.

Validation process of the GC-FID and GC-MS methods was performed according standard procedures^[151,152] and EURACHEM guidelines.^[153] The methods were validated in terms of limit of detection (LOD), limit of quantitation (LOQ), linearity, precision and trueness.

5.3.3 Catalysts mixtures

Two recipes for catalyst mixtures were used during screening experiments:

- A) *Ready-Made Sonogashira Catalyst*, in which all of the catalyst components (CuI, Na₂PdCl₄ and (tBu)₃P·HBF₄) are mixed together and finely ground with the inert salt H₂N(*i*-Pr)₂Br. This yields a catalyst mixture which can even be handled when using smallest amounts of the catalyst compounds. This mixture was used for all screening experiments in which the reactivity of the substrates was the key point of interest. The intention for this procedure was the better comparability combined with a small error in the Pd/Cu/PR₃ ratio.
- B) *Separate-Component Catalyst*, here each of the components (Na₂PdCl₄; CuI; phosphine) are dispersed separately in diisopropylammoniumbromide and are weighed together before starting the coupling reactions.

This mixture was used for direct comparison of the reactivity of the catalyst complexes formed with the different phosphines.

1.) *Ready-Made Sonogashira Catalyst (CMIX-1: 20 mg_ΔTON 1000/mmol):*

A mixture of CuI (14.3 mg, 75 μmol) Na₂PdCl₄ (29.4 mg, 100 μmol) and phosphonium salt (tBu)₃P·HBF₄ (58.3 mg, 201 μmol) was finely ground with the inert salt H₂N(*i*Pr)₂Br (1898 mg). The molar ratio of Pd/Cu/PR₃ is 4:3:8 and the use of 20 mg of this mixture for a coupling reaction with 1 mmol of aryl halide equals a TON of 1000 at full conversion.

2.) *Separate-Component Catalyst (CMIX2-P): 5 mg_ΔTON 1000/mmol):*

Part A - Palladium Composition: Na₂PdCl₄ (26.4 mg, 89.8 μmol) was finely ground with the inert salt H₂N(*i*Pr)₂Br (420 mg).

Part B - Copper Composition: CuI (14.8 mg, 77.7 μmol) was finely ground with the inert salt H₂N(*i*Pr)₂Br (504.6 mg).

Part C - Phosphine Composition: The respective phosphine (89.8 μmol) was finely ground with the inert salt H₂N(*i*-Pr)₂Br.

In **Table 1** is given the respective amounts for the different phosphines.

Phosphine	Molecular Mass [g·mol ⁻¹]	Mass [mg]	H ₂ N(<i>i</i> Pr) ₂ Br [mg]	Designation	
(1-Ad) ₂ PBn·HBr	P 3	473.5	18.9	181.1	CMIX2-P 3
<i>t</i> Bu ₂ PBn·HBr	P 17	317.3	12.7	187.3	CMIX2-P 17
Cy ₂ PBn·HBr	P 21	369.3	14.8	185.2	CMIX2-P 21
(1-Ad) ₂ P <i>t</i> Bu·HBF ₄	P 14	446.4	17.8	182.2	CMIX2-P 14
(1-Ad) ₂ P <i>i</i> Pr·HBF ₄	P 15	471.5	18.9	181.1	CMIX2-P 15
(1-Ad) ₂ PEt·HBF ₄	P 16	457.5	18.3	181.7	CMIX2-P 16
<i>t</i> Bu ₃ P·HBF ₄	P 18	290.2	11.6	188.4	CMIX2-P 18
PCy ₃ ·HBF ₄	P 23	368.3	14.7	185.3	CMIX2-P 23
<i>i</i> Pr ₃ P·HBF ₄	P 28	248.1	9.9	190.1	CMIX2-P 28
<i>sec</i> Bu ₃ P·HBF ₄	P 29	290.2	11.6	188.4	CMIX2-P 29
<i>n</i> Bu ₃ P·HBF ₄	P 30	290.2	11.6	188.4	CMIX2-P 30
<i>t</i> Bu ₂ PCy·HBF ₄	P 19	316.2	12.6	187.4	CMIX2-P 19
<i>t</i> Bu ₂ P <i>i</i> Pr·HBF ₄	P 20	276.1	11.0	189.0	CMIX2-P 20
(1-Ad)PCy ₂ ·HBF ₄	P 25	420.3	16.8	183.2	CMIX2-P 25
<i>t</i> BuPCy ₂ ·HBF ₄	P 22	342.2	13.7	186.3	CMIX2-P 22
<i>i</i> PrPCy ₂ ·HBF ₄	P 24	328.2	13.1	186.9	CMIX2-P 24
<i>t</i> BuP <i>i</i> Pr ₂ ·HBF ₄	P 26	262.1	10.5	189.5	CMIX2-P 26
<i>i</i> Pr ₂ PCy·HBF ₄	P 27	288.1	11.5	188.5	CMIX2-P 27

Table 1: Weighing table for the different Phosphine compositions.

The molar ratio of **Pd/Cu/PR₃ = 4:3:4** and the use of 5 mg of each mixture for a coupling reaction with 1 mmol of aryl halide equals a TON of 1000 at full conversion.

The molar ratio of **Pd/Cu/PR₃ = 4:3:8** and the use of 5 mg of Palladium and Copper Composition and 10 mg of the respective Phosphine Composition for a coupling reaction with 1 mmol of aryl halide equals a TON of 1000 at full conversion.

5.3.4 Stock Solutions

For better comparability of the screening experiments different kinds of stock solutions were prepared. Different aryl halides or acetylenes were weighed with the appropriate amount of the internal GC standard and then filled up with diisopropylamine to achieve the respective concentration. The solution was then siphoned into a schlenk tube and carefully degassed by freeze and thaw.

The final concentration for the aryl halide stock solutions was 1 M for the *sum* of all components and $1/n_{\text{components}}$ M for each of the internal GC standards (dibenzofurane and naphthalene). The final concentration for the phenyl acetylene stock solutions was 0.5 M for the *sum* of all components and also $0.5/n_{\text{components}}$ M for the internal GC standards.

In **Table 2** to **Table 5** are given the weighing amounts for the different screening experiments.

R-P-X	Aryl iodide		Aryl bromide		Aryl chloride	
	Molecular Mass [g·mol ⁻¹]	MS-I	Molecular Mass [g·mol ⁻¹]	MS-Br	Molecular Mass [g·mol ⁻¹]	MS-Cl
4-NO ₂	249.0	889.3 mg	202.0	721.5 mg	157.6	562.7 mg
4-CF ₃	272.0	971.5 mg	225.0	803.6 mg	180.6	644.9 mg
4-CO ₂ Et	276.1	986.0 mg	229.1	818.1 mg	184.6	659.4 mg
4-F	222.0	792.9 mg	175.0	625.0 mg	130.5	466.2 mg
4-OMe	234.0	835.9 mg	187.0	668.0 mg	142.6	509.2 mg
4-CH ₃	218.0	778.7 mg	171.0	610.9 mg	126.6	452.1 mg
H	204.0	728.6 mg	157.0	560.8 mg	112.6	402.0 mg
dibenzofurane	168.2	600.7 mg	168.2	600.7 mg	168.2	600.7 mg
molarity/compound	1/7M		1/7M		1/7M	
Total Volume	25 mL		25 mL		25 mL	

Table 2: Component table for the stock solutions of the comparison of the aryl halides. Overall molarity is 1M.

R-P-Br	Molecular Mass [g·mol ⁻¹]	Screening Experiments						
		MS-30	MS-25	MS-para	MS-meta	MS-ortho	MS-steric	MS-09
2-NO ₂	202.0	673.4 mg						
3-NO ₂	202.0	673.4 mg			420.9 mg			
4-NO ₂	202.0	673.4 mg	808.0 mg	420.9 mg				1122.3 mg
2-NMe ₂	200.1	667.0 mg						
3-NMe ₂	200.1	667.0 mg	800.4 mg		416.9 mg			
4-NMe ₂	200.1	667.0 mg	800.4 mg	416.9 mg				1111.6 mg
2-CF ₃	225.0					625.0 mg		
3-CF ₃	225.0	750.0 mg	900.0 mg		468.8 mg			
4-CF ₃	225.0	750.0 mg	900.0 mg	468.8 mg				1250.1 mg
2-CO ₂ Et	229.1	763.6 mg	916.3 mg			636.3 mg		
3-CO ₂ Et	229.1	763.6 mg	916.3 mg		477.3 mg			
4-CO ₂ Et	229.1	763.6 mg	916.3 mg	477.3 mg				
2-COMe	199.1	663.5 mg	796.2 mg			552.9 mg		
3-COMe	199.1	663.5 mg	796.2 mg		414.7 mg			
4-COMe	199.1	663.5 mg	796.2 mg	414.7 mg				1105.8 mg
2-CN	182.0	606.8 mg	728.1 mg			505.6 mg		
3-CN	182.0	606.8 mg			379.2 mg			
4-CN	182.0	606.8 mg	728.1 mg	379.2 mg				1011.3 mg
2-F	175.0	583.3 mg				486.1 mg		
3-F	175.0	583.3 mg	700 mg		364.6 mg			
4-F	175.0	583.3 mg	700 mg	364.6 mg				972.2 mg
2-OMe	187.0	623.5 mg	748.2 mg			519.6 mg		
3-OMe	187.0	623.5 mg	748.2 mg		389.7 mg			
4-OMe	187.0	623.5 mg	748.2 mg	389.7 mg				1039.1 mg
2-CH ₃	171.0	570.1 mg	684.2 mg			475.1 mg	388.7 mg	
3-CH ₃	171.0	570.1 mg	684.2 mg		356.3 mg			
4-CH ₃	171.0	570.1 mg	684.2 mg	356.3 mg				950.2 mg
2-SOMe	219.1	730.3 mg						
3-SOMe	219.1	730.3 mg	876.4 mg		456.5 mg			
4-SOMe	219.1	730.3 mg	876.4 mg	456.5 mg				
H	157.0	523.4 mg	628.1 mg	327.1 mg	327.1 mg	436.2 mg	356.9 mg	872.3 mg
4- <i>t</i> Bu	213.1		852.5 mg	444.0 mg	444.0 mg	592.0 mg	484.4 mg	
2-Et	185.1						420.6 mg	
2- <i>i</i> Pr	199.1						452.5 mg	
2,6-CH ₃	185.1						420.6 mg	
2,4-CH ₃	185.1						420.6 mg	
2,4,6-CH ₃	199.2						452.7 mg	
2,4,6-Et	243.0						552.3 mg	
2,4,6- <i>i</i> Pr	283.0						643.2 mg	
2,4-Me-6- <i>t</i> Bu	243.0						552.3 mg	
naphthalene	128.2	427.3 mg	512.7 mg	267.0 mg	267.0 mg	356.1 mg		
dibenzofurane	168.2	560.7 mg	672.8 mg	350.4 mg	350.4 mg	467.2 mg	382.3 mg	934.4 mg
M/compound		1/30M	1/25M	1/12M	1/12M	1/9M	1/11M	1/9M
Total Volume		100 mL	100 mL	25 mL	25 mL	25 mL	25 mL	50 mL

Table 3: Component table for the aryl bromide stock solutions. Overall molarity is 1M.

R-P-CCH	Molecular Mass [g·mol ⁻¹]	Screening Experiments	
		Invers-1x8	Invers-1x5
4-NO ₂	147.0	459.4 mg	
4-CF ₃	170.0	531.3 mg	425.0 mg
4-COMe	144.1	450.2 mg	360.1 mg
4-CN	127.0	397.0 mg	
4-F	120.0	375.0 mg	
4-OMe	132.0	412.6 mg	330.1 mg
4-CH ₃	116.0	362.6 mg	290.1 mg
H	102.0	318.8 mg	255.1 mg
dibenzofurane	168.2	525.6 mg	420.5 mg
molarity/compound		1/16M	1/10M
Total Volume		50 mL	25 mL

Table 4: Component table for the acetylene stock solutions. Overall molarity is 0.5M.

R-P-X	Molecular Mass [g·mol ⁻¹]	Screening Experiments			
		Cross-Br5/8	Cross-(4+4)x8	Cross-2xBr-1xl ^{tt}	Cross-1xBr-2xl ^{tt}
I-3-CF ₃	272.0		170 mg		
Br-C ₄ F ₉	375.0	1500.1 mg	234.4 mg		
I-COMe	234.1		146.3 mg		
Br-COEt	213.1	852.2 mg	133.2 mg		
I-OMe	234.0		146.3 mg	390.1 mg	390.1 mg
Br-OEt	201.0	804.2 mg	125.7 mg	335.1 mg	335.1 mg
I-CH ₃	218.0		136.3 mg		
Br-Et	185.0	740.2 mg	115.7 mg		
H	157.0	628.1 mg		261.7 mg	339.7 mg
Dibenzofuran 1M	168.2	672.8 mg	105.1 mg	280.3 mg	280.3 mg
molarity/compound		1/5M	1/8M	1/3M	1/3M
Total Volume		20 mL	5 mL	5 mL	5 mL

Table 5: Component table for the extended aryl halide stock solutions. Overall molarity is 1M.

^{tt} See **Chapter 4.17.2** – three aryl halides with eight substituted phenylacetylenes.

5.4 Procedures for the Sonogashira-Coupling of aryl bromides and acetylenes

5.4.1 General procedure - for the preparation of the GC-standards

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 5 mg, TON 20000) and the respective aryl bromide (5 mmol) in diisopropylamine (10 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with vigorous stirring for 5 minutes. After addition of the respective acetylene (5.25 mmol) precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicated the start of the reaction and stirring was continued until full conversion (GC control). After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered and the precipitate washed with diethylether (25 mL). The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography on silica (heptane or cyclohexane/ethyl acetate).

5.4.2 Standard screening procedures

The following screening Procedures should give a general overview of the realisation of multi component screenings.

GC Samples:

GC samples were taken as followed: 50 μL Samples of the reaction mixture are taken under constant argon flow. These are spilled in small vials (Volume: 500 μL , Eppendorf) which contain Methanol (100 μL) at 0°C. After inverting (5 times) the samples were stored in the atmosphere over liquid nitrogen at -80°C ^[uu]. Before GC injection the samples were warmed up in an ice bath to 0°C and inverted five times again.

^{uu} Procedure for storing Samples are the same like Storage of Cell Cultures in Microbiology

1.) *Variation of the Aryl Halide:*

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 20 mg, TON 1000) and the respective aryl halide stock solution (500 μ L, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to a given temperature with vigorous stirring for 10 minutes. The concentration for the aryl halides at the beginning of the reaction is 0.1M. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene (150 μ L, 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times and stored as described above.

2.) *Variation of the Acetylene:*

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 20 mg, TON 1000) and the respective aryl halide (1.33-1.36 mmol) in diisopropylamine (4.0 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to a given temperature with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene stock solution (1000 μ L, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**). The concentration for the phenyl acetylenes at the beginning of the reaction is 0.1M. Precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times and stored as described above.

3.) *Variation of the Aryl Halide and the phenyl acetylene:*

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 20 mg, TON 1000) and the respective aryl halide stock solution (500 μ L, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (3.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to a given temperature with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene stock solution (1000 μ L, 0.5 mmol). The concentration for the aryl halides and phenyl acetylenes at the beginning of the reaction is 0.1M. Precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times and stored as described above.

4.) *Sequential variation of the Phosphines – the different catalyst mixtures*

The catalyst component mixtures (palladium-, copper- and the respective phosphine-composition **CMIX2-P**), in each case are weighed in a schlenk tube (each: 5 mg, TON 500). This mixture and the respective aryl halide stock solution (500 μL , 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with vigorous stirring for 10 minutes. The concentration for the aryl halides at the beginning of the reaction is 0.1M. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene (150 μL , 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times and stored as described above.

5.5 Screening Experiments

5.5.1 Screening of ortho-, meta- or para-substituted aryl bromides at three different temperatures (50°C, 65°C and 80°C)

The catalyst component mixtures (palladium-, copper- and the phosphine-composition **CMIX2-P 3**), are weighed in a schlenk tube (each: 5 mg, TON 500). This mixture and the respective aryl bromide stock solution (**MS-para**, **MS-meta** or **MS-ortho**: 500 μL , 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to the temperatures of 50°C, 65°C or 80°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of phenyl acetylene (150 μL , 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

50°C: 2, 5, 10, 20, 30, 60 and 90 minutes,

65°C: 2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes,

80°C: 1, 2, 5, 10, 15 and 20 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on two gas chromatographs and the following parameters were applied:

GC/MS: Fisons Instruments GC8000 with MD800 GC/MS:

Temperature program: 60°C for 9 min, heating to 300°C with 4°C/min. Carrier gas: Helium at a inlet pressure of 50 kPa; Split ratio: 50:1.

GC/FID: Perkin Elmer Autosystem GC:

Temperature program: 60°C for 8 min, heating to 300°C with 5°C/min. Carrier gas: Nitrogen at a programmed flow of 0.4 mL·min⁻¹; Split flow: 20 mL·min⁻¹.

5.5.2 Aryl iodide screening at different temperatures

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 20 mg, TON 1000) and the aryl iodide stock solution (**MS-I**: 500 µL, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to a given temperature (23°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C) with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of phenyl acetylene (150 µL, 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide H₂N(*i*-Pr)₂Br indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

23°C: 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes,

30°C: 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes,

35°C: 5, 10, 15, 20, 30 and 45 minutes,

40°C: 2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes,

45°C: 2, 4, 7, 10, 15 and 20 minutes,

50°C: 1, 2, 4, 7, 10 and 15 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*:

Temperature program: 100°C for 0 min, heating to 230°C with 9°C/min, hold 0 min and heating to 300°C at 35°C/min and hold isotherm for 3.5 min. Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 cm·s⁻¹; Split ratio 20:1.

5.5.3 Aryl bromide screening at different temperatures

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 20 mg, TON 1000) and the aryl bromide stock solution (**MS-Br**: 500 μL , 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to a given temperature (40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C) with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of phenyl acetylene (150 μL , 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

40°C: 5, 10, 15, 20, 30 and 45 minutes,

50°C: 2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes,

60°C: 2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes,

70°C: 2, 4, 7, 10 and 15 minutes,

80°C: 1, 2, 4, 7, 10 and 15 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*:

Temperature program: 100°C for 0 min, heating to 230°C with 9°C/min, hold 0 min and heating to 300°C at 35°C/min and hold isotherm for 3.5 min. Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$; Split ratio 20:1.

5.5.4 Aryl chloride screening at different temperatures

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 20 mg, TON 1000) and the aryl chloride stock solution (**MS-Cl**: 500 μL , 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was sealed with a septum, carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to a given temperature (80°C, 95°C, 108°C) with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of phenyl acetylene (150 μL , 1.37 mmol) by a syringe through the septum, the precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction. The

schlenk tubes were closed for whole reaction time and GC samples were taken with a syringe (Hamilton, 100 μ L) through the septum at given times:

80°C: 15, 20, 30, 45, 60, 120 and 180 minutes,

95°C: 5, 10, 15, 21, 28, 35 and 45 minutes,

108°C: 2, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 minutes,

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*:

Temperature program: 100°C for 0 min, heating to 230°C with 9°C/min, hold 0 min and heating to 300°C at 35°C/min and hold isotherm for 3.5 min. Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 cm·s⁻¹; Split ratio 20:1.

5.5.5 Aryl Bromide Screening at different Pd/Cu/PR₃-ratio

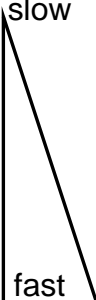
The catalyst component mixtures A, B and C (palladium-, copper- and the respective phosphine-composition (**CMIX2-P**), are weighed in a schlenk tube. The amounts are given in **Table 6**.

Pd/Cu/PR ₃	mass of respective component [mg]		
	A (Pd)	B (Cu)	C (PR ₃)
1:0:2	5	0	10
1:0,75:1	5	5	5
1:0,75:2	5	5	10
1:0,75:3	5	5	15
1:0,75:10	5	5	50
1:2:2	5	13,3	10
1:10:10	5	66,7	50
1:10:2	5	66,7	10
1:10:5	5	66,7	25

Table 6: Component table for the Pd/PR₃- and the copper-concentration-screen.

This mixture and the respective aryl halide stock solution (**MS-09**: 500 μL , 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene (150 μL , 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

Reactivity of the catalysis Sample times

	10, 20, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes,
	2, 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes,
	2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes,
	1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25 and 30 minutes.

The samples were stored until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*:

Temperature programming:

Temperature program: 150°C for 1 min, heating to 310°C with 35°C/min, hold isotherm for 5 min.

Carrier gas: Nitrogen at a programmed pressure of 40 kPa; Split ratio 20:1

5.5.6 Screening of the bulky ortho-alkylated Aryl Bromides

The respective catalyst component mixtures (palladium-, copper- and the phosphine-composition (**CMIX2-P 3, P 17, P 14, P 18, P 23, P 19, P 22**), are weighed in a schlenk tube (each: 5 mg, TON 500). This mixture and the ortho-alkyl aryl bromide stock solution (**MS-steric**: 500 μL , 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with

vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of phenyl acetylene (150 μL , 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

CMIX2-P 23: 10, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240 and 360 minutes,

CMIX2-P 19, P 22: 2, 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes,

CMIX2-P 3, P 17, P 14, P 18: 2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Autosystem GC*:

Temperature program: 100°C for 3 min, heating to 300°C with 5°C/min, hold isotherm for 5 min Carrier gas: Nitrogen at a programmed flow of 0.4 mL·min⁻¹; Split ratio 20:1.

5.5.7 Sequential variation of phosphines

A) Pd/Cu/PR₃-Ratio 4:3:4

The catalyst component mixtures (palladium-, copper- and the respective phosphine-composition **CMIX2-P**), in each case are weighed in a schlenk tube (each: 5 mg, TON 500). This mixture and the respective aryl halide stock solution (**MS-25**: 500 μL , 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene (150 μL , 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

CMIX2-P 30: 30, 60, 90, 120, 150, 250, 300, 360, and 430,

CMIX2-P 21, P 24, P 23, P 27: 10, 20, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes,

CMIX2-P 28, P 19, P 20, P 25, P 22, P 26: 2, 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes,

CMIX2-P 29: 2, 5, 8, 12, 16, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90 and 120 minutes,

CMIX2-P 3, P 17, P 14: 2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes,

CMIX2-P 18: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25 and 30 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on two types of gas chromatographs and the following temperature programs were applied:

GC/MS: Fisons Instruments GC8000 with MD800 GC/MS:

60°C for 9 min, heating to 210°C with 5°C/min, hold isotherm at 210°C for 9 min and finally second ramp is heating to 265°C at 6°C/min. Carrier gas: Helium at a inlet pressure of 50 kPa; Split ratio: 50:1.

GC/FID: Perkin Elmer Autosystem GC and Perkin Elmer Clarus 500 GC:

Temperature program: 60°C for 8 min, heating to 300°C with 5°C/min. Carrier gas: Nitrogen at a programmed flow of 0.4 mL·min⁻¹; Split flow: 20 mL·min⁻¹.

B) Pd/Cu/PR₃-Ratio 4:3:8

The catalyst component mixtures A and B (palladium- and copper-composition) and the respective phosphine-composition (**CMIX2-P**), in each case are weighed in a schlenk tube (A and B each: 5 mg; C 10 mg). This mixture and the respective aryl halide stock solution (**MS-30**: 500 µL, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (4.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene (150 µL, 1.37 mmol), the precipitation of diisopropylammoniumbromide H₂N(*i*-Pr)₂Br indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

CMIX2-P 21, P 24, P 23: 10, 20, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes,

CMIX2- P 19, P 25, P 22: 2, 5, 10, 20, 30, 45 and 60 minutes,

CMIX2-P 3, P 17, P 14: 2, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes,

CMIX2-P 18: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25 and 30 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*:

Temperature programming:

Temperature program: 100°C for 5 min, heating to 165°C with 5°C/min, hold isotherm 165°C for 2 min, heating to 190°C with 1°C/min and finally third ramp is heating to 255°C at 1.5°C/min.

Carrier gas program: Nitrogen at a programmed pressure of 40 kPa for 64 minutes. Then a pressure-ramp follows (5 kPa/min) with and finally hold a pressure of 55 kPa for 13.5 min; Split ratio 50:1

5.5.8 Screening of five iodo arenes with eight different acetylenes:

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 20 mg, TON 1000) and the respective *para* substituted aryl iodides (-COMe, -CF₃, -H, CH₃, -OMe, 1.33-1.36 mmol) in diisopropylamine (4.0 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 50°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene stock solution (**MS-INV5**: 1000 µL, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**). Precipitation of diisopropylammoniumbromide H₂N(*i*-Pr)₂Br indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 20 minutes,

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*:

Temperature programming:

COMe: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 35°C/min, hold for 3.5 min.

CF₃: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 20°C/min, hold for 2.0 min.

H: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 25°C/min, hold for 3.2 min.

OMe: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 30°C/min, hold for 6.5 min.

CH₃: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 30°C/min, hold for 4.5 min.

Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 cm·s⁻¹; Split ratio 20:1.

5.5.9 Screening of five bromo arenes with eight different acetylenes:

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 20 mg, TON 1000) and the respective *para* substituted aryl bromides (-COMe, -CF₃, -H, CH₃, -OMe, 1.33-1.36 mmol) in diisopropylamine (4.0 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to respective temperature (50°C or 80°C) with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene stock solution (**MS-INV8**: 1000 µL, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**). Precipitation of diisopropylammoniumbromide H₂N(*i*-Pr)₂Br indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

50°C (COMe, CF₃): 2, 5, 10, 15, and 20 minutes,

50°C (H, OMe, CH₃): 2, 5, 10, 15, 20, 30 and 45 minutes,

80°C (COMe, CF₃): 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 10 minutes.

80°C (H, OMe, CH₃): 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 16, and 20 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*:

Temperature programming:

COMe: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 35°C/min, hold for 3.5 min.

CF₃: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 20°C/min, hold for 2.0 min.

H: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 25°C/min, hold for 3.2 min.

OMe: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 30°C/min, hold for 6.5 min.

CH₃: 100°C for 1 min, heating to 300°C with 30°C/min, hold for 4.5 min.

Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 cm·s⁻¹; Split ratio 20:1.

5.5.10 Screening of five aryl bromides with five phenyl acetylenes using four different phosphines (Cross-5x5)

The respective catalyst component mixtures (palladium-, copper- and the phosphine-composition **CMIX2-P 18P 19P 22P 23**, are weighed in a schlenk tube (each: 5 mg, TON 500). This mixture and the *extended selection* aryl bromide stock solution (**Cross-Br5/8**: 500 μ L, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (3.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene stock solution (**MS-INV5**: 1000 μ L, 0.5 mmol). Precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

CMIX2-P 23: 10, 20, 30, 45, 60, 90, and 180 minutes,

CMIX2-P 22: 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45 and 60 minutes,

CMIX2-P 18, P 19: 1, 2, 4, 7, 10, 15, 20, and 30 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*: Temperature programming:

70°C for 5 min, heating to 300°C with 5°C/min, hold for 5 min. Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$; Split ratio 20:1.

5.5.11 Screening of five aryl bromides with eight phenyl acetylenes (Cross-5x8)

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 5 mg, TON 4000) and the *extended selection* aryl bromide stock solution (**Cross-Br5/8**: 500 μ L, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (3.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene stock solution

(MS-INV8: 1000 μL , 0.5 mmol). Precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25, and 30 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*: Temperature programming:

He: 70°C for 5 min, heating to 300°C with 4°C/min, hold for 7.5 min. Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$; Split ratio 20:1.

H₂: 70°C for 5 min, heating to 300°C with 4°C/min, hold for 7.5 min. Carrier gas: Hydrogen at a programmed flow of 0.4 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; Split ratio 20:1.

N₂: 70°C for 5 min, heating to 210°C with 4°C/min, hold isotherm for 7.5 min. Finally heat to 300°C with 2°C/min and hold for 20 min. Carrier gas: Nitrogen at a programmed flow 0.4 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; Split ratio 20:1.

5.5.12 Screening of four aryl bromides and iodides with eight phenyl acetylenes (**Cross-(4+4)x8**)

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 4 mg, TON 5000) and the *extended selection* aryl bromide/iodide stock solution (**Cross-(4+4)x8**: 500 μL , 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**) in diisopropylamine (3.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 50°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene stock solution (**MS-INV8:** 1000 μL , 0.5 mmol). Precipitation of diisopropylammoniumbromide $\text{H}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2\text{Br}$ indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25, and 30 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*: Temperature programming:

70°C for 5 min, heating to 220°C with 3°C/min, hold isotherm for 5 min. Next heat with 3°C/min to 270°C; hold for 5 min. Finally heat to 300°C with 3°C/min. Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 cm·s⁻¹; Split ratio 20:1.

5.5.13 Screening of three aryl bromides and iodides with eight phenyl acetylenes (Cross-Br/I)

A) Two aryl bromides and one aryl iodide

Extended selection aryl bromide/iodide stock solution (**Cross-2xBr-1xI**: 500 µL, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**).

B) One aryl bromide and two aryl iodides

Extended selection aryl bromide/iodide stock solution (**Cross-1xBr-2xI**: 500 µL, 0.5 mmol, see **chapter 5.3.4**).

A mixture of the ready-made Sonogashira catalyst (**CMIX-1**, 4 mg, TON 5000) and the *extended selection* aryl bromide/iodide stock solution in diisopropylamine (3.5 mL) was carefully degassed (freeze and thaw) and then heated to 80°C with vigorous stirring for 10 minutes. Initiation of reaction is done by the addition of the phenyl acetylene stock solution (**MS-INV8**: 1000 µL, 0.5 mmol). Precipitation of diisopropylammoniumbromide H₂N(*i*-Pr)₂Br indicates the start of the reaction and stirring was continued until full conversion. GC samples were taken at given times:

1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25, and 30 minutes.

Storage until measurement as described above.

Measurements were done on a *GC/FID Perkin Elmer Clarus 500 GC*: Temperature programming:

70°C for 5 min, heating to 220°C with 3°C/min, hold isotherm for 5 min. Next heat with 3°C/min to 270°C; hold for 5 min. Finally heat to 300°C with 3°C/min. Carrier gas: Helium at a programmed velocity of 25 cm·s⁻¹; Split ratio 20:1.

6 Literaturverzeichnis

-
- [1] M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1 und 2, VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, **1998**.
- [2] L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, 1. Aufl., VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, **1995**; a) 19; b) 57.
- [3] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, New York, **1997**.
- [4] L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruisje, *Application in Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Verlag Springer, Heidelberg, **1999**.
- [5] a) *Metal catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, New York, **1998**. b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis*, Innovations in Organic Synthesis, Wiley, New York, **1995**.
- [6] *Topics in Current Chemistry*, Vol. 219 (Hrsg.: N. Miyaura), Springer, New York, **2002**. b) S. 131, c) S. 211.
- [7] a) M. G. Andreu, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Commun.* **2000**, 2475. b) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153. c) A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830. d) C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1363. e) S.-Y. Liu, M. J. Choi, G. C. Fu, *Chem. Comm.* **2001**, 2408. f) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553. g) T. Schareina, R. Khempe, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1591; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1521. h) D. Zim, A. S. Gruber, G. Ebeling, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287-1290. i) G. Y. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643. k) G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 2866. l) J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1162. m) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550. n) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. o) D. Zim, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199. p) M. F. Lipton, M. A. Mauragis, M. T. Maloney, M. F. Velez, D. W. VanderBor, J. J. Newby, R. B. Appell, E. D. Daus, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 385. q) J. G. de Vries, A. H. M. de Vries, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *5*, 799. r) G. Altenhoff, R. Goddard,

-
- C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3818; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690.
- [8] Reviews: a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
- [9] a) S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408. b) G. Mann, D. Baranano, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205.
- [10] L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *Organometallics* **2005**, *24*(10), 2398-2410.
- [11] a) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321. b) C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375-8384. c) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531-9541.
- [12] C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254-278.
- [13] M. T. Chicote, M. G. Green, J. L. Spencer, F. G. A. Stone, J. Vicente, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 536-541.
- [14] C. Consorti, F. R. Flores, J. Dupont, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(34), 12054-12065.
- [15] A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985. b) A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954. c) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
- [16] a) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, C17. b) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 765.
- [17] a) S. Hansson, P.-O. Norrby, M. P. T. Sjögren, B. Åkermark, M. E. Cucciolito, F. Giordano, A. Vitagliano, *Organometallics* **1993**, *12*, 4940. b) M. Bröring, C. D. Brandt, *Chem. Commun.* **2003**, 2156.
- [18] a) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13944. b) J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346-9347.
- [19] a) F. M. Bickelhaupt, T. Ziegler, P. v. R. Schleyer, *Organometallics* **1995**, *14*, 2288-2296. b) A. Diefenbach, F. M. Bickelhaupt, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 4030-4040. c) K. Albert, P. Gisdakis, N. Rösch, *Organometallics* **1998**, *17*, 1608. d) M. Jakt L. Johannissen, H. S. Rzepa, D. A. Widdowson, A. Wilhelm, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 576.
- [20] A. Sundermann, O. Uzan, J. M. L. Martin, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1703-1711.

-
- [21] H. M. Senn, T. Ziegler, *Organometallics* **2004**, *23*, 2980-2988.
- [22] E. Galardon, S. Ramdeehul, J. M. Brown, A. Cowley, K. K. Hii, A. Jutand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41(10)*, 1760-1763.
- [23] F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6944-6945.
- [24] S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584.
- [25] D. G. Blackmond, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4374-4393.
- [26] M. Ahlquist, P. Fristrup, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2006**, *25*, 2066-2073.
- [27] J.-F. Fauvarques, F. Pflüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419-427.
- [28] P. J. Stang, M. H. Kowalski, M. D. Schiavelli, D. Longford, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3347-3356.
- [29] a) M. K. Loar, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4174 – 4181; b) A. Moravskiy, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4182 – 4186.
- [30] J. P. Stambuli, S. R. Stauffer, K. H. Shaughnessy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2677-2678.
- [31] C. A. Tolmann, *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 312.
- [32] http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/nat_Fak_IV/Organische_Chemie/Didaktik/Keusch/Kinetik.htm (22.07.2006)
- [33] http://www.pci.tu-bs.de/aggericke/PC5/Kap_III/Arrhenius-Gleichung.htm (07.10.2006)
- [34] Peter W. Atkins, *Physikalische Chemie*, 2. Aufl., VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, **1996**, 828 ff.
- [35] L. P. Hammett, *"Physical Organic Chemistry."* 1. Aufl. McGraw-Hill, New York 1940, 7. Kapitel; „*Physikalische organische Chemie*". Verlag Chemie, Weinheim **1973**, S. 360 ff.
- [36] C. D. Johnson: "The Hammett Equation". Cambridge University Press, Cambridge, **1973**.
- [37] a) S. Ehrenson, R. T. C. Brownlee und W. Taft, *Substituent Effects in the Benzene Series*, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1973**, *10*, 1; b) Page 13.
- [38] C. Hansch, A. Leo, W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 185-195.
- [39] L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96.

-
- [40] H. H. Jaffé, *Chem. Rev.* **1953**, 53, 191.
- [41] N. B. Chapman, J. Shorter (Hrsg.), *Correlation Analysis in Chemistry-Recent Advances*, Plenum, New York, **1978**.
- [42] J. Mannassen in *Catalysis Progress in Research* (Hgs. F. Basolo, R. L. Burwell), Plenum Press, London 1973, S. 183.
- [43] D. Vogt, Kap. 7.1, S. 539 in Ref. 43, *Aqueous-Phase Organometallic Chemistry*, B. Cornils, W. A. Herrmann (eds.), Wiley-VCH, **1998**.
- [44] B. Auch-Schwelk, C. W. Kohlpaintner, *ChiuZ* **2002**, 35, 306.
- [45] C. W. Kohlpaintner, R. W. Fischer, B. Cornils, *Appl. Cat. A* **2001**, 221, 219.
- [46] Kuraray Co. (Y. Tokitoh, N. Yoshimura), US 4.808.756, **1989**.
- [47] *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (2nd edition), B. Cornils, W. A. Herrmann (eds.), Wiley-VCH **2002**.
- [48] *Beller et al.* errechneten, dass der Anteil des Preises für das Edelmetall bei einer Hydroaminierungsreaktion mit einem mol % Pd-Katalysator etwa 90% der Produktionskosten des Hydroaminierungsprodukts ausmacht. J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 795.
- [49] a) C. Chen, P. Dagneau, E. J. J. Grabowski, R. Oballa, P. O'Shea, P. Prasit, J. Robichaud, R. Tillyer, X. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2633. b) V. W. Rosso, D. A. Lust, P. J. Bernot, J. A. Grosso, S. P. Modi, A. Rusowicz, T. C. Sedergran, J. H. Simpson, S. K. Srivastava, M. J. Humora, N. G. Anderson, *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, 1, 311. c) W. C. Shieh, R. Shekhar, T. Blacklock, A. Tedesco, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1059. d) K. Königsberger, G.-P. Chen, R. R. Wu, M. J. Girgis, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 733.
- [50] B. Cornils, *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, 2, 121.
- [51] A. Behr, C. Fängwisch, *Chem. Eng. Technol.* **2002**, 25, 143.
- [52] a) D. E. Bergbreiter, C. Li, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2445. b) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, T. Smith, C. Li, J. D. Frels, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6254.
- [53] D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3345.
- [54] T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3325.
- [55] M. Reggelin, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, 45, 1002; *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, 45, 1196.

-
- [56] a) A. Datta, H. Plenio, *Chem. Commun.* **2003**, 1504. b) H. Remmele, A. Köllhofer, H. Plenio, *Organometallics* **2003**, *22*, 4098.
- [57] R. Fish, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1677.
- [58] a) W. Zhang, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475. b) J. J. Juliette, D. Rutherford, I. T. Horváth, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2696. c) E. de Wolf, E. A. Speets, B.-J. Deelman, G. van Koten, *Organometallics* **2001**, *20*, 3686. d) C. C. Tzschucke, C. Markert, H. Glatz, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4678; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4500.
- [59] P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3773.
- [60] R. Sheldon, *Chem. Commun.* **2001**, 2399.
- [61] W. Leitner, *Nature* **2003**, *423*, 930.
- [62] M. S. Goedheijt, B. E. Hanson, J. N. H. Reeck, P. C. Kamer, P. W. N. M. vanLeeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1650.
- [63] Z. Lu, H. Lindner, H. A. Mayer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3543.
- [64] *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, (Ed.), J. Wiley & Sons, New York **2002**.
- [65] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.
- [66] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544.
- [67] H. Gröger, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 334.
- [68] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [69] Auf www.kitco.com sind aktuelle Preise zu finden.
- [70] a) R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3469 und darin enthaltenen Referenzen. b) Q. S. Hu, Y. L. Lu, Z.-Y. Tang, H.-B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2856. c) R. Narayanan, M. A. El-Sayed, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8340. d) M. Moreno-Manas, R. Pleixats, S. Villarroya, *Organometallics* **2001**, *20*, 4524.
- [71] D. A. Conlon, B. Pipik, S. Ferdinand, C. R. LeBlond, J. R. Sowa, Jr., B. Izzo, P. Collins, G.-J. Ho, J. M. Williams, Y.-J. Shi, Y. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 931.

-
- [72] a) B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14127. b) S. W. Kim, M. Kim, W. H. Lee, T. Hyeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7642. c) R. G. Heidenreich, K. Köhler, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Synlett.* **2002**, 1118. d) H. Sakurai, T. Tsukuda, T. Hirao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2721. e) Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3371. f) C. R. LeBlond, A. T. Andrews, Y. Sun, J. R. Sowa, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555. g) M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 979.
- [73] a) C. Markert, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1877. b) S. Schneider, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 735. c) S. Schneider, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4142.
- [74] J. Moineau, G. Pozzi, S. Quici, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7683.
- [75] C. Rocaboy, J. A. Gladysz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1993.
- [76] C. Rocaboy, J. A. Gladysz, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4007-4014.
- [77] E. Bayer, V. Schurig, *Chemtech.*, **1976**, 212.
- [78] P. H. Toy, K. D. Janda, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 546.
- [79] P. L. Osburn, D. E. Bergbreiter, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 2015.
- [80] D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson, E. M. Sink, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9058.
- [81] D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, J. D. Frels, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11105.
- [82] D. E. Bergbreiter, Y.-S. Liu, P. L. Osburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4250.
- [83] D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, Y.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9531.
- [84] a) J. P. Genet, M. Savignac, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305. b) C. Dupuis, K. Adiey, L. Charruault, W. Michelet, M. Savignac, J. P. Genet, *Tetrahedr. Lett.* **2001**, *42*, 6523.
- [85] a) T. J. Colacot, E. S. Gore, A. Kuber, *Organometallics* **2002**, *21*, 3301. b) Y. Uozumi, Y. Nakai, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2997. c) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, M. B. Hursthouse, M. E. Light, K. J. Pike, S. Wimperis, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 173.
- [86] a) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407. b) N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.*

-
- 2003**, 68, 5660. c) J. Li, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5004; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4856.
- [87] K. H. Shaughnessy, R. S. Booth, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2757.
- [88] C. A. Parish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3820.
- [89] L. Botella, C. Nájera, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 187; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 179.
- [90] C. Baleizão, A. Corma, H. García, A. Leyva, *Chem. Commun.* **2003**, 606.
- [91] A. Köllhofer, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1416.
- [92] R. Kadyrov, J. Heinicke, M. K. Kindermann, D. Heller, C. Fischer, R. Selke, A. K. Fischer, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 1663.
- [93] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295.
- [94] a) E. M. Vogl, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 106. b) D. A. Culkin, J. R. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 234.
- [95] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, S. J. Coles, T. Gelbrich, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, M. E. Light, *Organometallics* **2003**, 22, 987.
- [96] A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2001**, 13, 2908.
- [97] P. A. McCusker, H. S. Makowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5185.
- [98] G. C. Fu, A. Littke, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- [99] Dies könnte die Probleme erklären, auf die Buchwald et al. stieß, vgl. Ref. [88].
- [100] K. L. Cheng, B. L. Goydich, *Microchem. J.* **1966**, 10, 158.
- [101] A. Datta, K. Ebert, H. Plenio, *Organometallics* **2003**, 22, 4685.
- [102] S. Frigoli, C. Fuganti, L. Malpezzi, S. Serra, *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, 9, 646.
- [103] A. Zapf, M. Beller, *Top. Catal.* **2002**, 19, 101.
- [104] I.-B. Kim, B. Erdogan, J. N. Wilson, U. H. F. Bunz, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6247.
- [105] H. Plenio, J. Hermann, A. Sehring, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1820.
- [106] U. B. Vasconcelos, E. Dalmolin, A. A. Merlo, *Org. Lett.* **2005**, 6, 1027.
- [107] C. Amatore, S. Bensalem, S. Ghalem, A. Jutand, Y. Medjour, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 366.
- [108] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.

-
- [109] E.-i. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- [110] I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13178.
- [111] X. Gao, H. B. Kagan, *Chirality* **1998**, *10*, 120–124.
- [112] T. Satyanarayana, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 737.
- [113] A. V. Vorogushin, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8146-8149.
- [114] I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5927–5930.
- [115] J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
- [116] A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Synth.* **2004**, *8*, 935.
- [117] Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056.
- [118] H. Neumann, A. Brennfürer, P. Groß, T. Riermeier, J. Almena, M. Beller, *Adv. Synt. Cat.* **2006**, *348*, 1255.
- [119] S. Klaus, H. Neumann, A. Zapf, D. Strübing, S. Hübner, J. Almena, T. Riermeier, P. Groß, M. Sarich, W.-R. Krahnert, K. Rossen, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 154.
- [120] A. Streitwieser, C. H. Heathcok, E. M. Kosover, *Organische Chemie*, 2. Aufl., VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-69451 Weinheim, **1994**, 1276.
- [121] D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993–5996.
- [122] D. Méry, K. Heuze, D. Astruc, *Chem. Commun.* **2003**, 1934.
- [123] P. Fristrup, S. L. Qument, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Organometallics* **2004**, *23*, 6160.
- [124] Persönliche Mitteilung Dipl.-Ing. C. Fleckenstein, TU Darmstadt, **2006**.
- [125] D. Zim, V. R. Lando, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049.
- [126] S. Shekhar, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13016-13027.
- [127] H. Plenio, A. Köllhofer, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1295-1300.
- [128] C.S. Consorti, F. R. Flores, F. Rominger, J. Dupont, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 133-141.
- [129] M. Pal, K. Parasuraman, S. Gupta, K. R. Yeleswarapu, *Synlett*, **2002**, *14*, 1976.
- [130] T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691.

-
- [131] A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer D. L. Huges, *Org. Lett.* **2002**, 5, 4191-4194.
- [132] J-H. Li, X-D. Zhang, Y.-X. Xie, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4256-4259.
- [133] A. Mori, J. Kawashima, T. Shimada, M. Suguro, K. Hirabayshi, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2935.
- [134] P. Li, L. Wang, *Synlett.* **2006**, 14, 2261-2265.
- [135] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632-2657.
- [136] M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics.* **1993**, 12, 1665-1673.
- [137] H. Weissman, D. Milstein, *Chem. Commun.* **1999**, 1901-1902.
- [138] E. C. M. Chen, K. Albyn, L. Dussack, W. E. Wentworth, *J. Phys. Chem.* **1989**, 93(18), 6827-6832.
- [139] J. Cioslowski, G. Liu, D. Mischief, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 957-960.
- [140] Mit freundlicher Genehmigung von Dr. S. Immel, TU Darmstadt (12.10.2006).
- [141] D. D. Perrin, W. L. Armarengo, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford **1989**.
- [142] J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phos., Sulf. and Sil.* **1995**, 102, 211.
- [143] A. Köllhofer, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1416.
- [144] a) W. Vosuil, J. F. Arens, *Rec. Trav. Chim.* **1963**, 82, 302. b) H. Hoffmann, P. Schellenbeck, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 692.
- [145] S. Kaye, J. M. Fox, F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 789.
- [146] E. A. Lavrova, G. N. Koidan, A. P. Marchenko, A. M. Pinchuk, *Zhurn. Obs. Khimii* **1994**, 64(9), 1556-1557.
- [147] A. Tewari, M. Hein, A. Zapf, M. Beller, *Synthesis* **2004**, 6, 935-941.
- [148] Davies, W. Cule; *Journal of the Chemical Society* 1933, P1043-4.
- [149] B. Rybtchinski, R. Cohen, Y. Ben-David, J. M. L. Martin, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11041-11050; M. T. Honaker, B. J. Sandefur, J. L. Hargett, A.L. McDaniel, R. N. Salvatore, *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 8373-8377.
- [150] A. Köllhofer, M. an der Heiden, H. Plenio, unpublished results.
- [151] S. Kromidas, *Handbuch Validierung in der Analytik*, Verlag Wiley-VCH, Weinheim **2000**.

-
- [152] DIN EN ISO/IEC 17025: *Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien*, **2000**.
- [153] *The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics*, EURACHEM Guide, 1st English Edition 1.0-**1998**, LGC (Teddington) Ltd., <http://www.eurachem.ul.pt/> (15.06.2006).

Markus R. an der Heiden
Finkenweg 6
64295 Darmstadt

Darmstadt, den 07.11.2006

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Markus an der Heiden

Markus R. an der Heiden
Finkenweg 6
64295 Darmstadt

Darmstadt, den 07.11.2006

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Markus an der Heiden

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: an der Heiden, Markus
Straße: Finkenweg 6
PLZ / Wohnort: 64295 Darmstadt
Geburtsdatum/ort: 24.10.1972 in Landau in der Pfalz
Familienstand: verheiratet, ein Kind

Promotion

09/02-11/06 Promotion in der Anorganischen Chemie, Arbeitskreis Prof. Dr. H. Plenio, TU Darmstadt
„Studien zur katalytischen Aktivität von Palladium-Komplexen in Suzuki- und Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktionen“

11/06 Abgabe der Doktorarbeit

12/06 vor. Abschluss der Promotion (Dr.-Ing.)

Studium

08/02 Diplom an der TU Darmstadt (Dipl.-Ing.),
Hauptfach: Anorganische Chemie/Metallorganik,
Zusatzvertiefung: Organische Chemie,
zusätzliche mündliche Diplomprüfung: Biochemie.

01/02 - 07/02 Diplomarbeit an der TU Darmstadt im Fachbereich Anorganische Chemie:
„Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen in flüssig/flüssig-Zweiphasensystemen“
unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Plenio

10/94 - 03/98
04/98 - 12/01 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und
Technische Universität Darmstadt
Studium der Chemie und Biochemie

Wehr-/Ersatzdienst

10/92-12/03 Zivildienst bei der Kirchengemeinde Mutterstadt,

Schulbildung

08/83-06/92 Gymnasium im Paul-von-Denis-Schulzentrum Schifferstadt, Abitur

08/79-06/83 Besuch der Grundschule Ludwigshafen/Pfingstweide und Kurpfalzschule Dannstadt-Schauernheim

Darmstadt, den 07.11.2006