

# **Decarboxylierende Kreuzkupplung**

## **Eine neue Strategie zur**

### **C–C-Bindungsknüpfung**

genehmigt vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern zur  
Verleihung des akademischen Grades "Doktor der Naturwissenschaften"

D 386



vorgelegt von

Dipl.-Chem. Christophe Linder

Betreuer: Prof. Dr. Lukas J. Gooßen

Kaiserslautern, 2010

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 08.11.2010



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 1. Mai 2006 bis zum 31. Januar 2010 unter der Betreuung von Professor Dr. Lukas J. Gooßen an der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Promotionskommission:

Vorsitzender	Prof. Dr. S. Kubik
Berichterstatter	Prof. Dr. L. J. Gooßen
Berichterstatter	Prof. Dr. W. Thiel

Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 08.11.2010



### **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet, sowie Literaturzitate kenntlich gemacht habe. Kooperationsprojekte sind ausdrücklich als solche gekennzeichnet. Ich erkläre außerdem, dass diese Arbeit weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Kaiserslautern, den 07.10.10



Christophe Linder



Herrn Prof. Dr. Lukas. J. Gooßen danke ich für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Bereitstellung des Themas, seinen persönlichen Rat und das stete Interesse an dieser Forschungsarbeit, sowie für die stete Diskussionsbereitschaft.

Ich danke den jetzigen und allen ehemaligen Laborkollegen für die ausgezeichnete Atmosphäre, die Hilfsbereitschaft und für chemische und sonstige Diskussionen.

Der NMR-Abteilung und besonders Frau K. Müller und Herrn H. Kelm danke ich für die Messung unzähliger Proben.

Der Analytikabteilung und insbesondere Frau R. Bergsträßer, Frau E. Biehl, B. Dusch und Frau J. Ellmer gebührt mein Dank für die Bearbeitung einer Vielzahl von Analysen.

Den Mitarbeitern der zentralen Glasbläserei Herrn C. Tömör und Frau C. Eggert danke ich für die Anfertigung und Reparatur, sowie Planung und Entwicklung diverser Glasgeräte.

Den Mitarbeitern des Chemikalienlagers Herrn J. Rahm und Herrn F. Schröer sowie dessen Leiter Herrn L. Napast danke ich für die Versorgung mit Chemikalien.

Besonderer Dank gebührt meinen Eltern. Ich danke ihnen für ihren Rat, für ihre tatkräftige Unterstützung und für ihre stets gewährte Hilfe. Meiner Schwester Stéphanie danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Besonderer Dank gebührt meiner Freundin Nuria ohne deren Hilfe diese Doktorarbeit kaum möglich gewesen wäre. Ich danke ihr für ihren Rat, ihre tatkräftige Unterstützung im Labor und das Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin gilt mein ganz besonderer Dank meinem Sohn Yannick.





Die vorliegenden Arbeiten wurden teilweise bereits veröffentlicht:

1. L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833: *Biaryl synthesis via Pd-catalyzed decarboxylative coupling of aromatic carboxylates with aryl halides.*
2. L. J. Gooßen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241-2246: *Cu-catalyzed protodecarboxylation of aromatic carboxylic acids.*
3. L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, T. Knauber, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 196-204: *Synthesis of 2-substituted biaryls via Cu/Pd-catalyzed decarboxylative cross-coupling of 2-substituted potassium benzoates: 4-methyl-2'-nitrobiphenyl and 2-acetyl-4'-methylbiphenyl.*
4. A. Cotté, N. Müller, L. Rodefeld, L. J. Gooßen, C. Linder, patent application WO002008122555A1, **2008**: *2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung.*
5. L. J. Gooßen, K. Gooßen, N. Rodríguez, M. Blanchot, C. Linder, B. Zimmermann, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1725-1731: *New catalytic transformations of carboxylic acids.*
6. L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248-15249: *Decarboxylative biaryl synthesis from aromatic carboxylates and aryl triflates.*
7. L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, Jens Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667-2674: *Synthesis of biaryls and aryl ketones via microwave-assisted decarboxylative cross-couplings.*
8. L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336-9349: *Biaryl and aryl ketone synthesis via Pd-catalyzed decarboxylative coupling of Carboxylate salts with aryl triflates (ausgezeichnet als Frontispiece).*
9. L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Comm.* **2009**, 7173-7175: *Silver-catalysed protodecarboxylation of carboxylic acids.*
10. L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem.* **2009**, *122*, 1129-1132: *Decarboxylative cross-coupling of aryl tosylates with aromatic carboxylate salts (highlighted in SYNFACTS).*
11. L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 430-442: *Comparative study of copper- and silver-catalyzed protodecarboxylations of carboxylic acids (ausgezeichnet als Cover-Picture).*
12. L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906-3909: *Low-temperature Ag/Pd-catalyzed decarboxylative cross-coupling of aryl triflates with aromatic carboxylate salts.*



## Verwendete Abkürzungen

Ar	Aryl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
[C] <sup>*</sup>	(1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat
CI	Chemische Ionisation
δ	Chemische Verschiebung in der Kernresonanzspektroskopie
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenaceton
DIOP	4,5-Bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethyl-sulfoxid
dppb	Bis(diphenylphosphino)-butan
EI	Elektronenstoß Ionisation
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatographie
Kat.	Katalysator
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon,
NMR	kernmagnetische Resonanz
Np	Naphthyl
MS	Massenspektroskopie oder Molekularsiebe
Ph	Phenyl
R	Alkylrest oder Arylrest
RT	Raumtemperatur
<i>t, tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Tolyl
TON	turnover number mol Produkt / mol Katalysator



---

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
1.1	Nummerierung der Verbindungen.....	6
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Carbonsäuren als Substrate in der homogenen Katalyse</b> .....	<b>15</b>
3.1	Darstellung von Carbonsäuren.....	15
3.2	Synthesen ausgehend von Carbonsäuren .....	17
3.2.1	Reaktionen nach Aktivierung von Carbonsäuren.....	19
3.2.1.1	Reaktionen über eine Acylmetallspezies .....	19
3.2.1.2	Reaktionen unter Decarbonylierung von Acylmetallspezies .....	22
3.2.2	Direkte Umsetzung von Carbonsäuren .....	24
3.2.2.1	Reaktionen über Metallcarboxylate .....	24
3.3	Reaktionen unter Extrusion von Kohlendioxid.....	26
3.3.1	Protodecarboxylierung von Carbonsäuren .....	27
3.3.2	Decarboxylierende Kupplungsreaktionen .....	31
3.3.2.1	Oxidative Heck-Olefinierung von aromatischen Carbonsäuren .....	31
3.3.2.2	Decarboxylierende Heckreaktion von Heteroarylcarbonsäuren .....	32
3.3.2.3	Decarboxylierende Kreuzkupplung von aromatischen Carbonsäuren .....	36
3.4	Zusammenfassung .....	42
<b>4</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>Eigene Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>44</b>
5.1	Allgemein anwendbares Verfahren für die Kupplung aktivierter Carbonsäuren.....	44
5.1.1	Zielsetzung .....	44
5.1.2	Vorüberlegungen.....	44
5.1.3	Untersuchung des Protodecarboxylierungsschrittes.....	46
5.1.4	Anwendungsbreite der neuen Reaktionsvariante .....	49
5.1.5	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	51
5.2	Verfahren zur decarboxylierenden Kreuzkupplung für die organische Synthese.....	53
5.2.1	Zielsetzung .....	53

5.2.2	Vorüberlegungen.....	53
5.2.3	Entwicklung der präparativen Methode .....	55
5.2.4	Maßstabsübertragung .....	57
5.2.5	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	61
<b>5.3</b>	<b>Industrielles Verfahren zur decarboxylierenden Kreuzkupplung .....</b>	<b>63</b>
5.3.1	Zielsetzung.....	63
5.3.2	Hintergrund .....	63
5.3.3	Vorüberlegungen.....	68
5.3.4	Entwicklung des Katalysatorsystems .....	70
5.3.5	In situ Erzeugung des Decarboxylierungs-Katalysatorsystems .....	73
5.3.6	In situ Preformation des Kaliumsalzes.....	74
5.3.7	Isolierung und Reinigung des Produkts .....	77
5.3.8	Für Großansätze optimierte Verfahren.....	78
5.3.8.1	Darstellung von Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat.....	79
5.3.8.2	Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl .....	79
5.3.8.3	Einstufiges Verfahren zur Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl .....	80
5.3.9	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	81
<b>5.4</b>	<b>Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.....</b>	<b>83</b>
5.4.1	Zielsetzung.....	83
5.4.2	Vorüberlegungen.....	83
5.4.3	Entwicklung des Katalysatorsystems .....	85
5.4.4	Anwendungsbreite der kupferkatalysierten Protodecarboxylierung .....	88
5.4.5	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	91
<b>5.5</b>	<b>Decarboxylierende Kreuzkupplung aromatischer Carboxylate mit Aryltriflaten.....</b>	<b>94</b>
5.5.1	Zielsetzung.....	94
5.5.2	Vorüberlegungen.....	94
5.5.3	Entwicklung des Katalysatorsystems .....	97
5.5.4	Anwendungsbreite der neuen Reaktionsvariante .....	104
5.5.5	Einfluss der mikrowelleninduzierten Erwärmung auf decarboxylierende Kupplungen.....	112
5.5.6	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	115
<b>5.6</b>	<b>Decarboxylierende Kreuzkupplung aromatischer Carboxylate mit Aryltosylaten .....</b>	<b>117</b>
5.6.1	Zielsetzung.....	117
5.6.2	Vorüberlegungen.....	117
5.6.3	Entwicklung des Katalysatorsystems .....	118
5.6.4	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	121
<b>5.7</b>	<b>Silberkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren .....</b>	<b>123</b>
5.7.1	Zielsetzung.....	123
5.7.2	Vorüberlegungen.....	123

---

5.7.3	Entwicklung des Katalysatorsystems .....	125
5.7.4	Anwendungsbreite der silberkatalysierten Protodecarboxylierung .....	129
5.7.5	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	132
<b>5.8</b>	<b>Silberkatalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung bei tiefen Temperaturen.....</b>	<b>134</b>
5.8.1	Zielsetzung .....	134
5.8.2	Vorüberlegungen.....	134
5.8.3	Entwicklung des Katalysatorsystems .....	135
5.8.4	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.....	137
<b>6</b>	<b>Decarboxylierende Reaktionen in der aktuellen Literatur .....</b>	<b>139</b>
<b>6.1</b>	<b>Übergangsmetallkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren .....</b>	<b>139</b>
<b>6.2</b>	<b>Decarboxylierende Kupplung .....</b>	<b>142</b>
6.2.1	Redoxneutrale decarboxylierende Kupplungen .....	142
6.2.1.1	Bimetallische Katalysatorsysteme für decarboxylierende Kupplungen .....	142
6.2.1.2	Monometallische Katalysatorsysteme für decarboxylierende Kupplungen.....	144
6.2.2	Oxidative decarboxylierende Kupplungen.....	150
6.2.2.1	Oxidative Heck-Olefinierung von aromatischen Carbonsäuren .....	150
6.2.2.2	Decarboxylierende Kupplungen via C–H-Aktivierung .....	152
6.2.2.3	Oxidative Kupplung von Aminosäuren .....	159
6.2.2.4	Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen.....	160
6.2.3	Sonstige decarboxylierende Kupplungen.....	161
6.2.3.1	Decarboxylierende Additionsreaktionen .....	161
6.2.3.2	Decarboxylierende Allylierungen.....	164
<b>6.3</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>166</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>167</b>
<b>8</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>171</b>
<b>8.1</b>	<b>Allgemeine Anmerkungen.....</b>	<b>171</b>
8.1.1	Verwendete Lösungsmittel und Chemikalien .....	171
8.1.2	Analytische Methoden .....	171
	Dünnschichtchromatographie (DC).....	171
	Säulenchromatographische Methoden.....	171
	Gaschromatographie (GC).....	173
	Massenspektrometrie (MS).....	174
	Infrarotspektroskopie (IR) .....	174
	Kernresonanzspektroskopie (NMR) .....	174

Elementaranalyse.....	174
Schmelzpunkbestimmung.....	175
8.1.3 Durchführung von Reihenversuchen.....	175
8.1.4 Durchführung von mikrowellenunterstützten Reaktionen .....	177
8.1.5 Durchführung von präparativen Versuchen .....	178
<b>8.2 Darstellung von Kalium-carboxylatderivaten.....</b>	<b>179</b>
8.2.1 Umsetzung von Carbonsäuren mit Kaliumhydroxid.....	179
8.2.2 Umsetzung von Carbonsäuren mit Kalium-tert-butanolat .....	180
<b>8.3 Darstellung von Trifluormethansulfonatderivaten.....</b>	<b>186</b>
8.3.1 Umsetzung von Phenolen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid.....	186
<b>8.4 Allgemeine Methode zur Darstellung <i>ortho</i>-substituierter Biaryl-derivate .....</b>	<b>190</b>
8.4.1 Durchführung der Katalysereihenversuche.....	190
8.4.2 Umsetzung <i>ortho</i> -substituierter Carbonsäuren mit Arylhalogeniden .....	191
<b>8.5 Darstellung <i>ortho</i>-substituierter Biaryle im präparativen Maßstab .....</b>	<b>195</b>
8.5.1 Durchführung der Katalysereihenversuche.....	195
8.5.2 Umsetzung von Kaliumbenzoaten mit Arylhalogeniden im Gramm-Maßstab .....	196
8.5.3 Umsetzung von Kaliumbenzoaten mit Arylhalogeniden im fünf Gramm-Maßstab.....	198
8.5.4 Umsetzung von Kalium-2-nitrobenzoat mit 4-Bromtoluol im zwanzig Gramm-Maßstab.....	200
<b>8.6 Darstellung von im 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl im industriellen Maßstab .....</b>	<b>201</b>
8.6.1 Durchführung der Katalysereihenversuche.....	201
8.6.2 Zweistufiges Verfahren zur Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl .....	202
<b>8.7 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.....</b>	<b>203</b>
8.7.1 Durchführung der Katalysereihenversuche.....	203
8.7.2 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aktivierter Carbonsäuren .....	203
8.7.3 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung nicht aktivierter Carbonsäuren .....	208
<b>8.8 Silberkatalysierte Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.....</b>	<b>211</b>
8.8.1 Durchführung der Katalysereihenversuche.....	211
8.8.2 Silberkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.....	212
<b>8.9 Darstellung von Biarylen ausgehend von Aryltriflaten.....</b>	<b>217</b>
8.9.1 Durchführung der Katalysereihenversuche.....	217
8.9.2 Thermisches Versuchsprotokoll für nicht aktivierte Carbonsäuren .....	218
8.9.3 Mikrowelleunterstütztes Versuchsprotokoll für nicht aktivierte Carbonsäuren.....	223
8.9.4 Thermisches Versuchsprotokoll für aktivierte Carbonsäuren .....	229
8.9.5 Mikrowellenunterstütztes Versuchsprotokoll für aktivierte Carbonsäuren.....	237
8.9.6 Mikrowellenunterstütztes Protokoll zur Darstellung <i>ortho</i> -nitro-substituierter Biaryle.....	240



---

<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>244</b>
<b>9.1</b>	<b>Analytische Daten .....</b>	<b>244</b>
9.1.1	Kalium-carboxylatderivate.....	244
9.1.2	Trifluormethansulfonatderivate: .....	257
9.1.3	Arenderivate.....	267
9.1.4	Biaryl-derivate:.....	277
<b>10</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>307</b>

### 1.1 Nummerierung der Verbindungen

Aufgrund der großen Zahl an chemischen Strukturen, die in dieser Doktorarbeit bezeichnet werden mussten, war es nicht einfach ein eindeutiges und zugleich übersichtliches Nummerierungssystem zu finden.

Dies wurde insbesondere dadurch erschwert, dass es immer wieder Überschneidungen bei den eingesetzten Substraten und erhaltenen Produkten gibt. Eine durchlaufende Nummerierung der Verbindungen hätte insbesondere in den Tabellen der letzten Kapitel die Zuordnung der Produkte zu den verwendeten Startmaterialien für den Leser fast unmöglich gemacht. Der eigentliche Zweck einer Nummerierung von Strukturen, nämlich dem Leser eine schnelle Zuordnung der im Text genannten Nummern zu den in den Schemata gezeigten Strukturen zu erlauben, wäre dadurch vermutlich verloren gegangen. Daher wurden die Strukturen für jedes Kapitel getrennt nummeriert. Die Bezeichnung setzt sich dabei aus der Nummer des Kapitels in der zweiten Gliederungsebene gefolgt von einem Bindestrich und einer fortlaufenden Nummer für die jeweilige Verbindung zusammen, also zum Beispiel **3.2-1** für Verbindung **1** in Kapitel **3.2**. Verbindungen die in mehreren Kapiteln vorkommen tragen in jedem Kapitel eine unterschiedliche Nummer.

## 2 Einleitung

Auf der Konferenz der Vereinten Nationen 1992 in Rio de Janeiro wurden zum ersten Mal über Umwelt- und Entwicklungsfragen gleichzeitig in einem globalen Rahmen diskutiert. Dabei standen im Mittelpunkt der Bemühungen Lösungsansätze für die dringlichsten Probleme des 21. Jahrhunderts zu finden. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Konferenz sind die „Rio-Deklaration“<sup>1</sup> und die Agenda 21,<sup>2</sup> bei denen eine nachhaltige Entwicklung als gemeinsames Leitbild einer wachsenden Weltbevölkerung verankert wurde. Dieses besagt, dass eine dauerhafte Entwicklung angestrebt wird, die den Bedürfnissen der Gegenwart gerecht wird, ohne die Entwicklungsmöglichkeiten künftiger Generationen zu beeinträchtigen. Einen wesentlichen Beitrag dazu müssen die Wissenschaften leisten, wobei es der Zusammenführung natur-, wirtschafts- und sozialwissenschaftlicher Erkenntnisse bedarf.<sup>3</sup> Dabei kommt der Chemie eine zentrale Rolle zu, um Lösungen für die Herausforderungen der Zukunft zu finden.

Bereits seit ihrer Entstehung versorgt die chemische Industrie die Bevölkerung mit einer Vielfalt an Produkten, die unmittelbar in vielen Bereichen des täglichen Lebens zum Einsatz kommen und somit einen hohen Lebensstandard garantieren. Beispiele hierfür sind die Produktion von synthetischen Düngemitteln, Pflanzenschutzmitteln und Herbiziden, die eine Steigerung der landwirtschaftlichen Erträge ermöglichen, und die Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe, die für einen verbesserten Gesundheitszustand der Gesellschaft sorgen. Die Vielzahl an chemischen Produkten und Arzneistoffen wird dabei zumeist über ein weit verzweigtes Netzwerk an Transformationen aus einer begrenzten Anzahl einfacher Moleküle, die überwiegend aus Erdöl und Erdgas gewonnen werden, erzeugt.<sup>4</sup> Obwohl zunehmend nachhaltige Prozesse, die auch auf nachwachsenden Rohstoffen basieren, in dieses Netz an Reaktionen eingefügt werden, gibt es immer noch eine Reihe von Verfahren, bei denen wertvolle Energie und Rohstoffe durch die Bildung von Abfall- und Nebenprodukten verschwendet werden und bei denen durch den Einsatz oder die Bildung von giftigen Substanzen die Umwelt belastet wird. Traditionell wird die Effektivität solcher Reaktionen oder Synthesen zumeist über die stöchiometrische Ausbeute beurteilt. Dabei bleiben Nachhaltigkeitsaspekte allerdings unberücksichtigt. Diese Schwäche der relativen Ausbeute führte zu den zwei analog verwendeten Begriffen „Atom Utilization (AU)“<sup>5</sup> und „Atomökonomie (AE)“,<sup>6</sup> die angeben wie viel Atome der Ausgangssubstanzen sich im Produkt wiederfinden. Abbildung 1 veranschaulicht die relative Atomökonomie einiger in der organischen Synthesechemie häufig verwendeter Reaktionstypen.

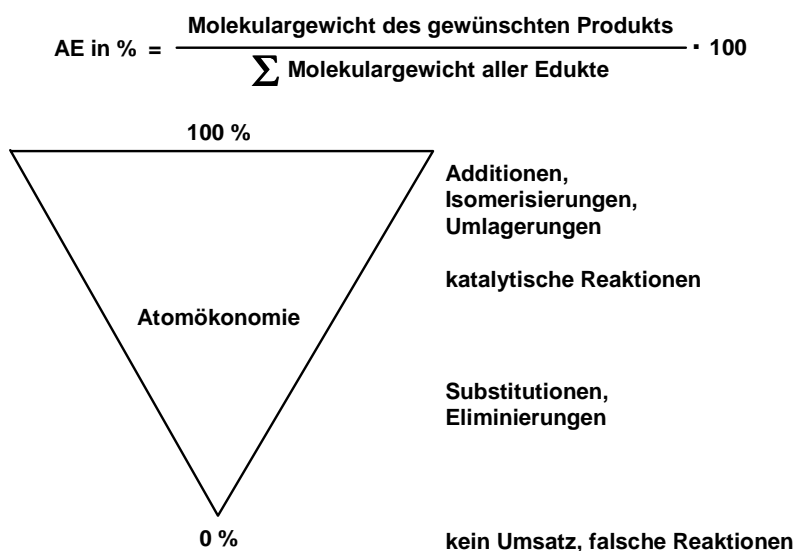
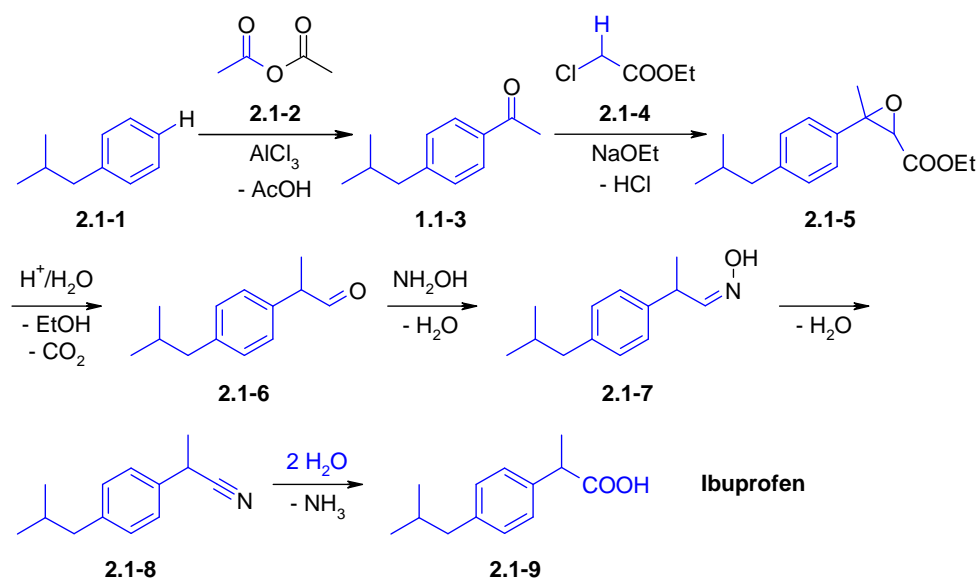


Abbildung 1. Atomökonomie einiger Reaktionstypen.

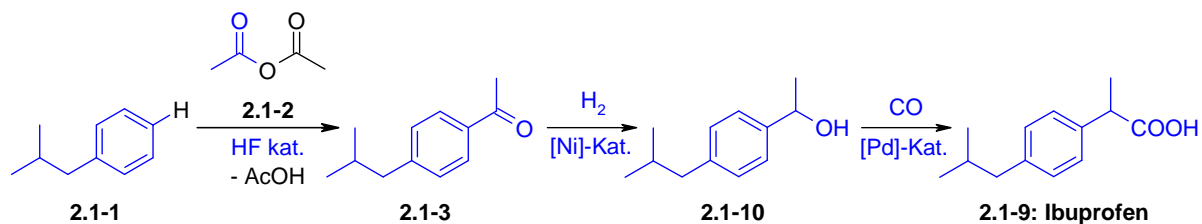
Viele der zur Verfügung stehenden, bewährten Methoden erscheinen daher nur auf den ersten Blick ausgereift, wie am Beispiel der Darstellung des Analgetikums Ibuprofen (**2.1-9**) gezeigt werden kann. Die traditionelle industrielle Synthese von Ibuprofen (**2.1-9**) wurde in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts von der *Boots Company of England* entwickelt und patentiert.<sup>7</sup> Bei diesem seitdem als *brown synthesis* bekannten, sechsstufigen Verfahren entsteht allerdings eine große Menge an unerwünschten Abfallprodukten. Diese Methode ist somit nicht besonders effizient, da sich nur wenige Atome (blau) der aufwändig erzeugten Einsatzstoffe im Zielprodukt (Ibuprofen) (**2.1-9**) wieder finden (Schema 1).



Schema 1. Traditionelle sechsstufige Synthese von Ibuprofen.

Ein effizienteres und somit umweltverträglicheres Verfahren für die Darstellung von Ibuprofen (**2.1-9**) wurde mit Ablauf des Patentes von der *BHC Company* vorgestellt (*green*

*synthesis*).<sup>8</sup> In dieser alternativen, dreistufigen Synthese werden fast alle Startmaterialien in das Zielmolekül inkorporiert (Schema 2).



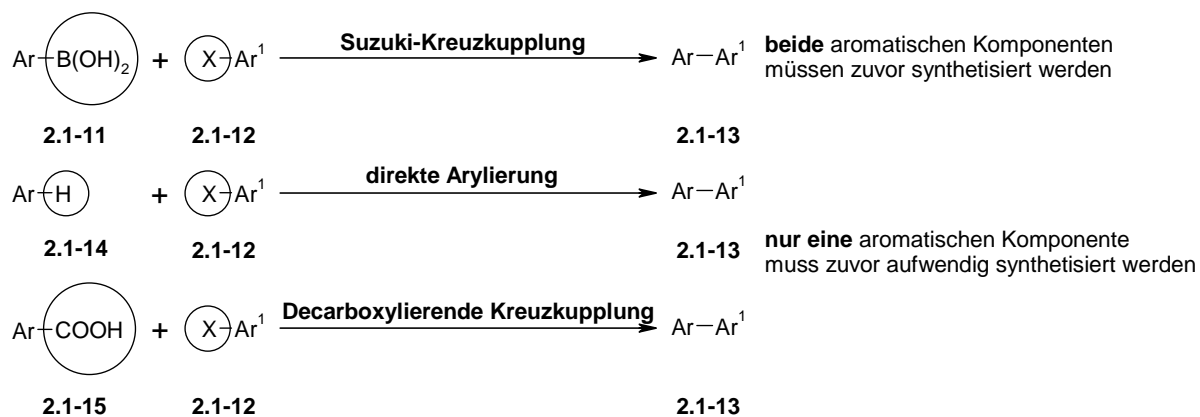
Schema 2. Moderne dreistufige Synthese von Ibuprofen.

Beim Vergleich beider Methoden wird deutlich, dass die innovative Reaktionsvariante weitaus atomökonomischer als die klassische industrielle Synthese ist. Die Atomökonomie der *brown synthesis* berechnet sich zu 40%, demzufolge wird die Mehrheit (60 Gew.-%) aller Einsatzstoffe zur Bildung von unerwünschten Abfall- oder Nebenprodukten verschwendet. Im Gegensatz dazu beträgt die relative Atomökonomie der *green synthesis* 77%. Diese steigt sogar auf 99%, wenn die im ersten Schritt gebildete Essigsäure zurück gewonnen wird. So lässt sich durch die alternative Darstellung von Ibuprofen jedes Jahr eine Menge Abfall vermeiden.

In der Gestaltung dieses neuen, nachhaltigen Prozesses spielen katalytische Reaktionsschritte eine entscheidende Rolle. Beim Vergleich der veralteten, stöchiometrischen Reaktionen zu den modernen, katalytischen fällt auf, dass man stets bestrebt ist mehrere Reaktionsschritte zusammenzufassen und keinerlei Nebenprodukte entstehen zu lassen. Der erste Schritt beider Verfahren führt zum Beispiel durch Acylierung von Isobutylbenzol (2.1-1) zum gleichen Produkt (2.2-2). Allerdings werden für diesen Schritt im klassischen Verfahren stöchiometrische Mengen an Aluminium(III)-chlorid eingesetzt. Dabei entsteht eine Menge Aluminium(III)-chloridhydrat als Abfallprodukt, welches deponiert werden muss. Im alternativen Verfahren entfällt dieses Problem, indem Hydrogenfluorid als Katalysator eingesetzt wird. Dieses ist nur eines der vielen Beispiele, die zeigen, dass es durch verbesserte katalytische Verfahren möglich wird umweltfreundlichere Synthesen in das schon bestehende Netzwerk an Transformationen einzuführen und es somit zu verbessern. Katalytische Reaktionen bieten gegenüber stöchiometrischen Reaktionen neben der Schonung von Ressourcen noch weitere ökologische Vorteile; so ist der benötigte Energieaufwand geringer, die Selektivität und Effizienz der Reaktionen besser und die anschließende Aufreinigung der Produkte einfacher. Daher ist es von großem Interesse effektivere und selektivere katalytische Prozesse zu entwickeln. Idealerweise soll so durch das Hinzufügen neuer selektiver

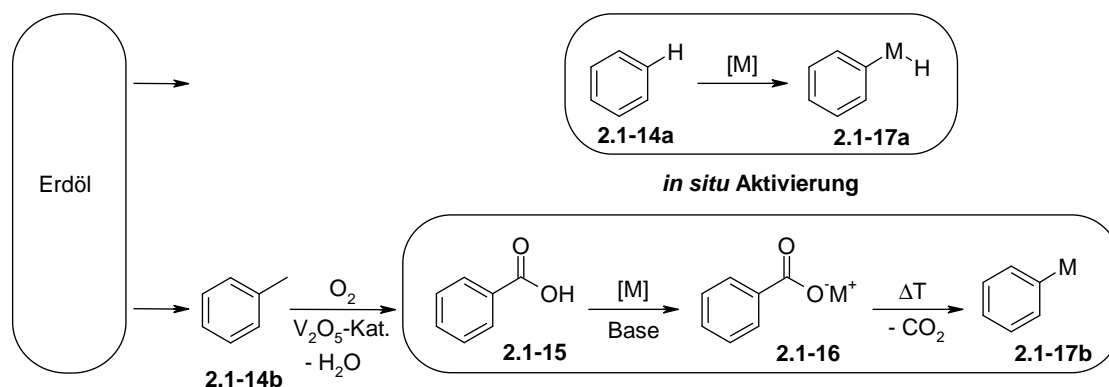
Reaktionen eine größere Anzahl an Zielmolekülen in weniger Schritten, höher Ausbeute und weniger Abfallprodukten ausgehend von unerschöpflichen Basischemikalien zugänglich sein. Katalytische Reaktionen unter C–C-Bindungsknüpfung haben seit ihrer Entdeckung schon immer eine wichtige Rolle in der Entwicklung chemischer Synthesen gespielt. Unter ihnen haben insbesondere metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen die Möglichkeiten komplizierte Kohlenstoffgerüste aufzubauen beträchtlich verbessert und so die Synthese einer Vielzahl organischer Verbindungen ermöglicht. In diesen Transformationen werden Organometallverbindungen wie zum Beispiel Organobor,<sup>9</sup> -zinn,<sup>10</sup> -zink,<sup>11</sup> -kupfer,<sup>12</sup> -silizium<sup>13</sup> oder -magnesiumverbindungen<sup>14</sup> mit halogenierten Kohlenwasserstoffen oder mit Pseudohalogenkohlenwasserstoffen selektiv an vorher durch komplementäre Abgangsgruppen festgelegte Positionen gekuppelt. Unter diesen Kupplungsreaktionen ist die Suzuki-Miyaura-Kupplung von Boronsäuren vermutlich die sowohl im Labor- als auch im industriellen Maßstab am häufigsten verwendete Methode zur Darstellung von Biarylen. Die anhaltende Weiterentwicklung bestehender Katalysatorsysteme führte zu besseren Reaktionsvarianten, so dass moderne Methoden in Hinblick auf Selektivität, Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und Ausbeute mittlerweile ein beeindruckendes Leistungsniveau erreichen, und sogar in Wasser als Lösungsmittel durchführbar sind. Jedoch besitzt selbst die Suzuki-Miyaura-Kupplung wie fast alle Kreuzkupplungsreaktionen eine grundlegende Schwäche: Sie erfordert die vorherige Bereitstellung stöchiometrischer Mengen an einer teuren Organometallverbindung, in diesem Fall einer Boronsäure. Wie die meisten anderen organometallischen Kohlenstoffnucleophile müssen diese aus sensitiven Vorstufen in mehreren abfallintensiven Schritten unter anaeroben Bedingungen synthetisiert werden. Aus diesem Grund erweist sich die Synthese der organometallischen Kupplungspartner oft schwieriger als die eigentliche Kreuzkupplung selbst, besonders wenn sie in einem industriellen Maßstab durchgeführt wird.

Um bei solchen Transformationen nicht mehr von der vorherigen Synthese der nucleophilen Kupplungspartner abzuhängen, wurden in den letzten Jahren alternative Methoden zur C–C-Bindungsknüpfung entwickelt, bei denen eine Aktivierung der Substrate *in situ* an Metallzentren erfolgt. Wie anhand der in Schema 3 illustrierten Methoden zur Biarylsynthese (2.1-13) veranschaulicht wird, ist es dabei möglich die zuvor zu synthetisierenden Boronsäuren (2.1-11) durch einfache Arene (2.1-14) oder die entsprechenden aromatischen Carbonsäuren (2.1-15) zu ersetzen.



Schema 3. Methoden zur Biarylsynthese.

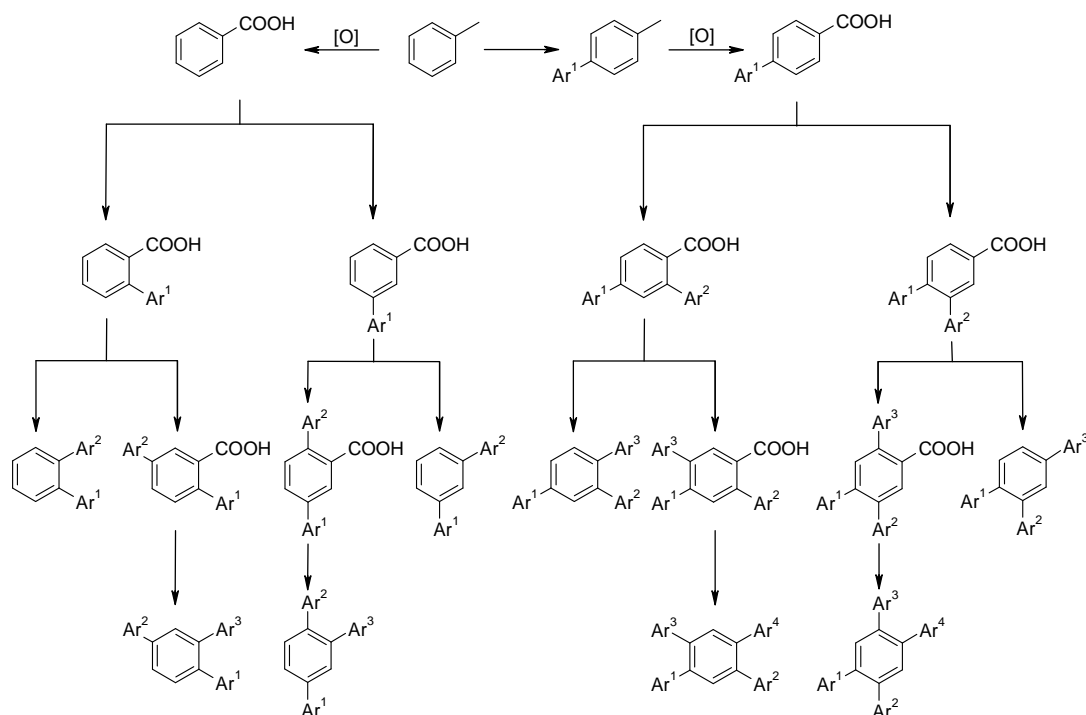
Mittlerweile ermöglichen eine Vielzahl von Methoden C–H-Bindungen übergangsmetallkatalysiert *in situ* zu aktivieren und so einfache Arene (**2.1-14**) in katalytische Transformationen einzubauen.<sup>15</sup> Beispiele hierfür sind Heck-Reaktionen,<sup>16</sup> Sonogashira-Kupplungen,<sup>17</sup>  $\alpha$ -Arylierungen von Carbonylverbindungen<sup>18</sup> und Kupplungen, die durch einen katalytischen *ortho*-Metallierungsschritt eingeleitet werden.<sup>19</sup> Gleichmaßen lassen sich auch aromatische Carbonsäuren (**2.1-15**) *in situ* aktivieren.<sup>20</sup> Anschließende Decarboxylierung führt zu Organometallverbindungen, die sich als Kohlenstoffnucleophile einfach in katalytische Transformationen einbauen lassen. So können sowohl Arene (**2.1-14**), als auch aromatische Carbonsäuren (**2.1-15**) zu Syntheseäquivalenten von metallorganischen Reagenzien (**2.1-17**) werden, die dann mit Arylhalogeniden (**2.1-12**) zu Biarylen (**2.1-13**) gekuppelt werden. Direkte Arylierungsmethoden ermöglichen die Verwendung von einfachen Arenen ohne vorherige Funktionalisierung. Auf diese Art wird Abfall, der unmittelbar mit der Einführung funktioneller Gruppen verbunden wäre, vermieden. Die Verwendung von aromatischen Carbonsäuren (**2.1-15**) als nucleophile Kupplungspartner erscheint dabei nur auf den ersten Blick abfallintensiver, da diese zum Beispiel auf einfache Weise über katalytische Direktoxidation von Toluol (**2.1-14b**) mit Luftsauerstoff zugänglich sind. Des Weiteren wird die Basischemikalie Toluol (**2.1-14b**) bei der Verarbeitung von Erdöl über den gleichen Wertschöpfungsprozess wie Benzol (**2.1-14a**) gewonnen. Funktionalisierte aromatische Carbonsäuren sind somit vergleichbar gut zugänglich und einsetzbar wie die entsprechenden Arene. Als einziger Unterschied entstehen bei deren Synthese lediglich Wasser und Kohlendioxid als zusätzliche Kupplungsprodukte (Schema 4).



Schema 4. Verfügbarkeit aromatischer Carbonsäuren ausgehend von Erdöl.

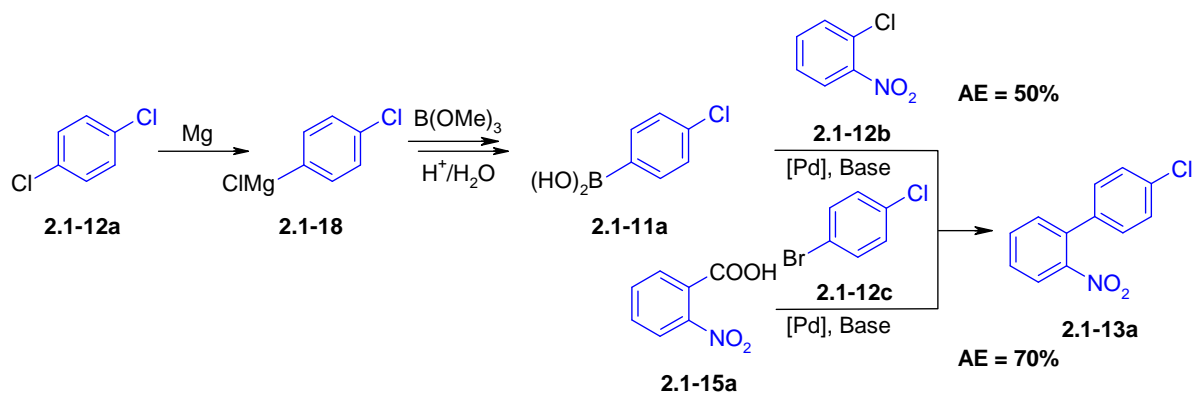
Diese Übergangsmetallkatalysierten Methoden sollten dabei nicht als sich gegenseitig konkurrierende Verfahren verstanden werden, um ein ausdrückliches Zielmolekül darzustellen. Vielmehr sollten decarboxylierende Kupplungen zusammen mit Methoden die auf einer C–H-Aktivierung basieren, sowohl akademische als auch industrielle Forscher mit einer Reihe neuer Möglichkeiten zur Knüpfung von C–C-Bindungen ausstatten, für die keine Organometallreaktanden benötigt werden.<sup>21</sup> Das Zusammenspiel von orthogonalen C–H-Funktionalisierungen und decarboxylierenden Kupplungen stellt daher, aufgrund der in diesen Methoden komplementären Reaktivität der Carboxylgruppe, eine elegante Methode zum Aufbau verschiedenster mono-, di- und höher arylierter Aromaten dar. In decarboxylierenden Kupplungen können Carboxylgruppen als Abgangsgruppe benutzt werden, um Kohlenstoffnucleophile selektiv in *ipso*-Position zu erzeugen. Darüber hinaus üben sie als Substituenten bei metallkatalysierten C–H-Funktionalisierungen eine dirigierende Wirkung in *ortho*- oder *meta*-Position aus, wodurch eine regioselektive Reaktionsführung ermöglicht wird.<sup>22</sup> Im Vergleich dazu leiden direkte Arylierungsmethoden oftmals unter der geringen Regioselektivität und verlaufen nur für eine limitierte Anzahl an Substraten (wie z.B. Indole) regiospezifisch.<sup>23</sup> Letztendlich können Carboxylgruppen auch im weiteren Verlauf funktionalisiert oder durch Decarboxylierung entfernt werden, wobei nur Kohlendioxid als Nebenprodukt frei wird. Ausgehend von einem einzigen und zugleich einfachen Ausgangsstoff wie Toluol, wie in Schema 5 gezeigt wird, sind auf diesen komplementären Reaktionspfaden selektiv ein Vielzahl arylierter Arene zugänglich.





Schema 5. C–H-Aktivierung und decarboxylierende Kupplung als komplementäre Methoden.

Die von Gooßen et al. 2006 präsentierte decarboxylierende Kreuzkupplung – bei der Kohlenstoffnucleophile *in situ* durch kupfervermittelte Decarboxylierung von ubiquitär vorhandenen Carbonsäuren (**2.1-15**) erzeugt und dann mit Kohlenstoffelektrophilen gekuppelt werden - macht sich die Eigenschaft der Carboxylgruppe als Abgangsgruppe zunutze.<sup>24</sup> Dadurch wird der Vorteil traditioneller Kreuzkupplungsmethoden gewahrt, die Position der C–C-Bindungsknüpfung durch Abgangsgruppen festzulegen, während der Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Organometallverbindungen (**2.1-18**) vermieden wird. Die ökonomische und ökologische Bedeutung dieser neuen Transformation konnte durch die Synthese einer Schlüsselverbindung (**2.1-13a**) in der großtechnischen Produktion des Fungizides Boscalid (Spitzenumsatz von über 300 Millionen Euro im Jahr 2009)<sup>25</sup> demonstriert werden. Somit eröffnet diese decarboxylierende Biarylsynthese auch neue Möglichkeiten für die industrielle Synthese hochwertiger Arznei- und Pflanzenschutzmittelintermediate.



Schema 6. *Biarylsynthese ausgehend von Boronsäuren und Carbonsäuren.*

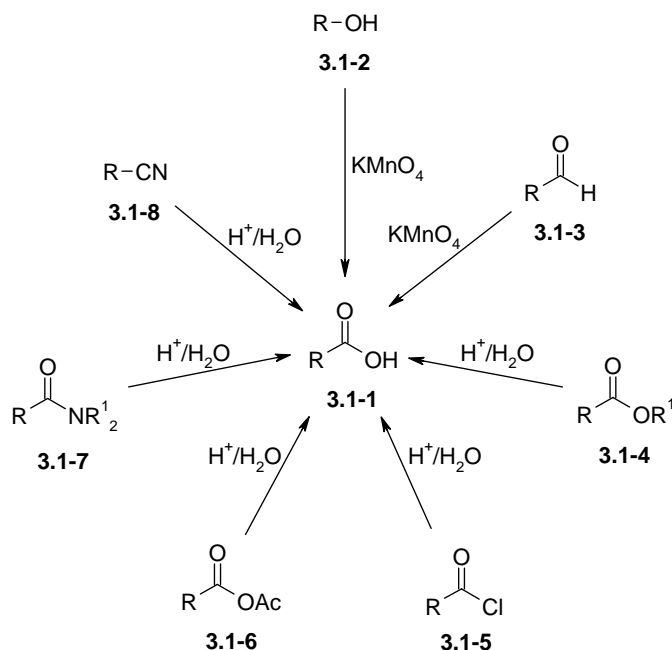
Auf der Suche nach einer alternativen Substratklasse für Kupplungsreaktionen erscheinen Carbonsäuren (**2.1-15**) besonders attraktiv, da sie gut kommerziell verfügbar sowie über bewährte präparative Methoden zugänglich sind. Dieses wird durch eine in den letzten Jahren stetig wachsende Zahl an interessanten, katalytischen Transformationen, bei denen Carbonsäuren oder deren *in situ* zugänglichen Derivate als Substrate fungieren, verdeutlicht. Wie die Beispiele im nächsten Kapitel zeigen, hat die Entwicklung von neuen und effizienten Katalysatorsystemen zu einer breiten Anwendung von Carbonsäuren in der organischen Synthesechemie geführt.

### 3 Carbonsäuren als Substrate in der homogenen Katalyse

Carbonsäuregruppen zählen in organischen Molekülen zu den häufigsten Funktionalitäten. Die gute Verfügbarkeit von Carbonsäuren macht sie zu äußerst viel versprechenden Rohstoffen für chemische Synthesen. Dabei werden allerdings meistens nicht katalytische Verfahren genutzt. Aktivierte Derivate der Carbonsäuren besitzen eine hohe Reaktivität und lassen deshalb eine große Zahl von Umsetzungen zu. Daher dienen sie seit langem als Anknüpfungspunkte bei Derivatisierungen und beim Aufbau von Kohlenstoffgerüsten. In den letzten Jahren sind zahlreiche katalytische Transformationen entdeckt worden, bei denen Carbonsäuren ohne zusätzlichen Aktivierungsschritt direkt eingesetzt werden. Carbonsäuren können so zu Syntheseäquivalenten von Acyl-, Aryl- oder Alkylhalogeniden, sowie von metallorganischen Reagenzien werden. Aufgrund dieser einzigartigen Reaktivität wird so aus dieser einzelnen Funktionalität eine große Zahl unterschiedlicher Produktklassen zugänglich.

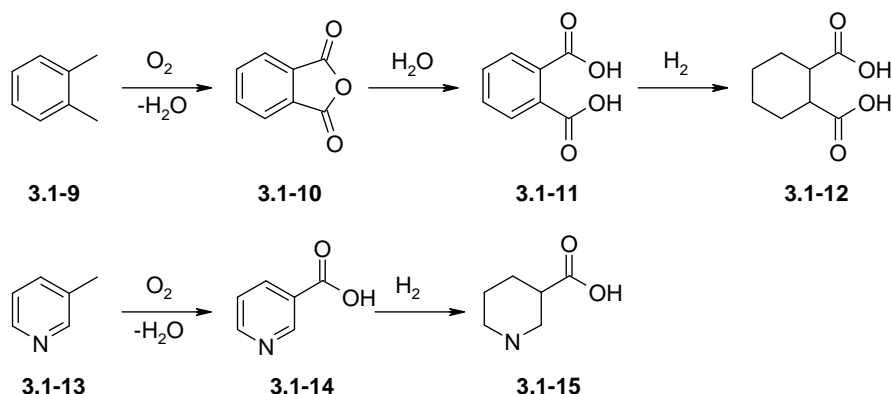
#### 3.1 Darstellung von Carbonsäuren

Carbonsäuren sind in großer struktureller Vielfalt kommerziell verfügbar, gut lagerfähig, einfach handhabbar und über eine große Zahl von bewährten Methoden präparativ zugänglich. So können Carbonsäuren (**3.1-1**) auf einfache Weise durch Oxidation primärer Alkohole (**3.1-2**) oder Aldehyde (**3.1-3**) hergestellt werden. Des Weiteren lassen sich Carbonsäuren (**3.1-1**) durch Hydrolyse, beziehungsweise Verseifung von aktivierten Carbonsäurederivaten wie zum Beispiel Estern (**3.1-4**), Carbonsäurechloriden (**3.1-5**) oder -anhydriden (**3.1-6**) oder durch Hydrolyse von Carbonsäureamiden (**3.1-7**) oder Nitrilen (**3.1-8**) darstellen (Schema 7).<sup>26</sup>



Schema 7. Darstellung von Carbonsäuren.

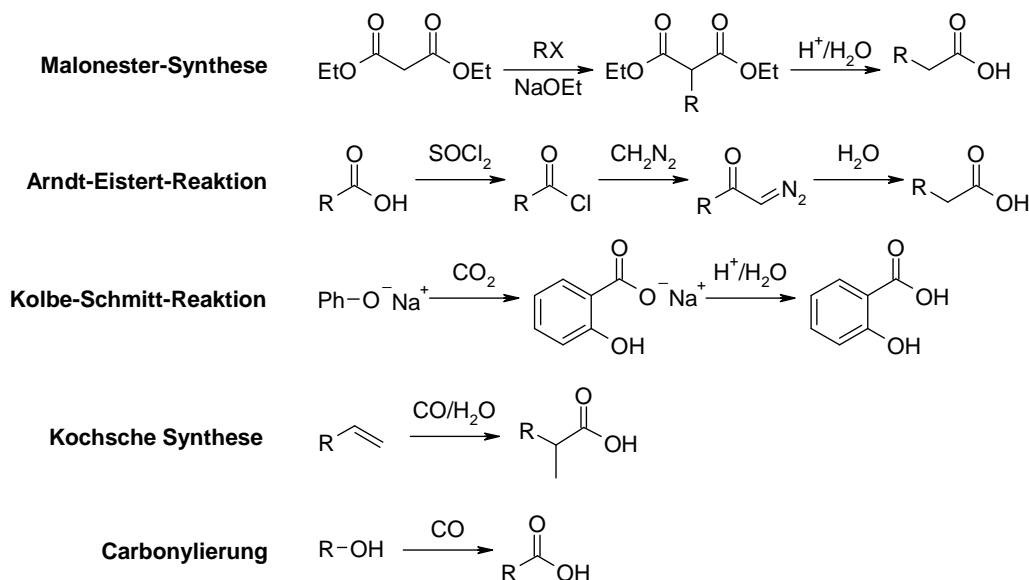
Aromatische Carbonsäuren (**3.1-11**) können durch Oxidation von Seitenketten des entsprechenden Arenrings (**3.1-9**) erzeugt werden, wobei im Idealfall nur Luftsauerstoff als Reagenz eingesetzt wird und Wasser als Nebenprodukt entsteht.<sup>27</sup> Gleichzeitige oder anschließende Hydrierung der aromatischen Carbonsäuren (**3.1-11**) liefert die entsprechenden alicyclischen Carbonsäuren (**3.1-12**). Diese Herstellungsweise eignet sich auch für heterocyclische Carbonsäuren (**3.1-14**), allerdings sind carboxylfunktionalisierte Heterocyclen häufig einfacher verfügbar als deren Grundkörper, etwa wenn diese über Kondensationsreaktionen synthetisiert werden.<sup>28</sup>



Schema 8. Technische Herstellung von Carbonsäuren.

Während in diesen Verfahren, die auch technische Verwendung finden, die Carbonsäuren die gleiche Anzahl Kohlenstoffatome enthalten wie die Ausgangsmaterialien, gibt es eine große Anzahl von so genannten Aufbaureaktionen, mit deren Hilfe sich Carbonsäuren mit höherer

Kohlenstoffzahl aus Rohstoffen mit niedrigerer synthetisieren lassen. Beispiele hierfür sind die Malonester-Synthese, Arndt-Eistert-Reaktion, Reformatsky-Synthese, Carboxylierung von Grignardverbindungen, Kolbe-Nitrilsynthese und anschließender Hydrolyse des Nitrils, Kolbe-Schmitt-Reaktion, Kochsche Carbonsäuresynthese und Carbonylierung. In Schema 9 sind nur einige dieser Aufbauverbindungen exemplarisch dargestellt.<sup>26</sup>



Schema 9. Aufbaureaktionen zur Darstellung von Carbonsäuren.

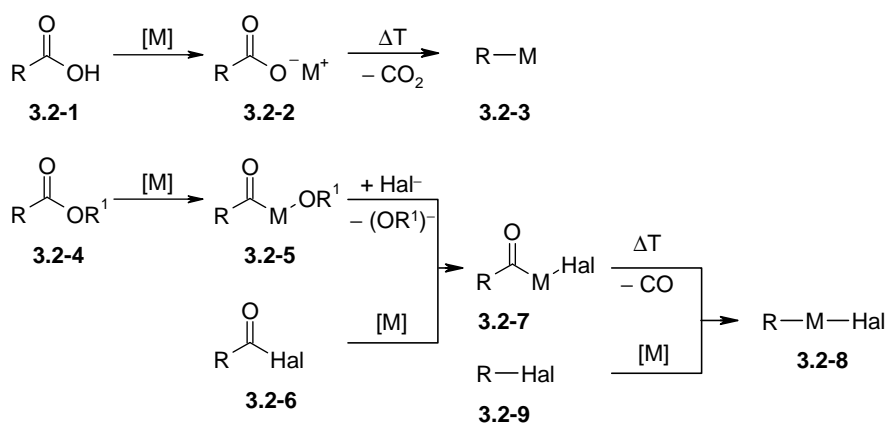
Zur technischen Herstellung einzelner Carbonsäuren sind meist Spezialverfahren entwickelt worden, wozu auch die oxidative Spaltung höhermolekularer Olefine und ungesättigter Fettsäuren oder die Oxidation natürlich vorkommender Alkohole zu rechnen sind.<sup>29</sup>

### 3.2 Synthesen ausgehend von Carbonsäuren

Im Vergleich zu traditionellen Funktionalisierungen wie Halogenierungen, Nitrierungen, Reduktionen, Diazotierungen oder Friedel-Crafts-Reaktionen, die oft abfallintensiv sind und deren Produkte zum Teil als Regioisomerengemische anfallen, haben Synthesestrategien ausgehend von Carbonsäuren ökologische Vorteile. Dieser Gesichtspunkt besteht auch bei aliphatischen Carbonsäuren, insbesondere wenn sie aus nachwachsenden Rohstoffen zugänglich sind.

Die Reaktivität von Carbonsäuren wird durch die zwei vicinalen Sauerstoffatome bestimmt. Die Hydroxygruppe ist in der Lage dem durch die Carbonylgruppe ausgeübten Elektronenzug nachzugeben und damit die positive Teilladung am Carbonylkohlenstoff zu kompensieren. Diese Kompensation ist im resonanzstabilisierten Carbonsäureanion am stärksten ausgeprägt. Daher sind alkalisch katalysierte Reaktionen an den freien Carbonsäuren nicht möglich, da

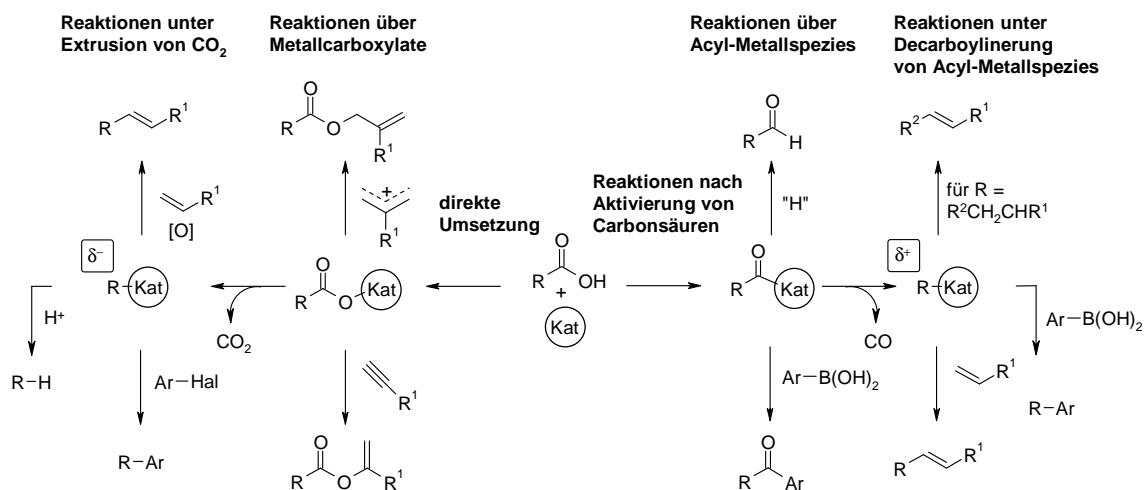
diese sofort in das Carboxylatanion überführt werden, das nur noch sehr schwache Carbonylaktivität zeigt. Nucleophile Angriffe auf das Carbonylkohlenstoffatom werden daher erheblich erschwert. Carboxylate reagieren nur mit sehr starken Nucleophilen, zum Beispiel Lithiumalkylen, wobei sie zum Keton alkyliert werden. Erst durch Protonierung wird eine Substitution der Hydroxygruppe möglich, zum Beispiel bei Veresterungen. Dagegen sind unter basischen Bedingungen nucleophile Substitutionen am Carbonylkohlenstoffatom über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus erst dann möglich, wenn die Hydroxygruppe durch eine Abgangsgruppe ersetzt wird, zum Beispiel durch die Dehydratisierung zu Anhydriden oder die Überführung in Säurechloride oder Ester. Diese grundlegenden Prinzipien gelten auch für die in Schema 10 gezeigte Aktivierung von Carbonsäuren und ihren Derivaten durch Metallkatalysatoren.



Schema 10. Aktivierung von Carbonsäuren durch Metallkatalysatoren.

Bei der direkten Umsetzung von Carbonsäuren (3.2-1) mit Übergangsmetallverbindungen bilden sich zunächst Metallcarboxylate (3.2-2). Der Carboxylatrest dieser Komplexe kann entweder als Ganzes mit einem Kupplungspartner verknüpft werden, oder alternativ kann sich auch durch Decarboxylierung aus dem erzeugten Metallcarboxylat (3.2-2) eine metallorganische Verbindung (3.2-3) bilden, die in weiteren Umsetzungen als Kohlenstoffnucleophil dienen kann. Wenn die Carbonsäure nicht in freier Form vorliegt, sondern am Sauerstoff einen Substituenten R<sup>1</sup> trägt (3.2-4), erfolgt die Insertion eines Übergangsmetalls in die C–O-Bindung unter Bildung eines Acylkomplexes (3.2-5). Das Metall liegt dabei in der gleichen Oxidationsstufe wie bei dem aus Acylhalogeniden (3.2-6) zugänglichen Komplexen (3.2-7). Decarbonylierung dieser Acylkomplexe führt zur Bildung der gleichen Komplexe (3.2-8), die auch aus Arylhalogeniden (3.2-9) zugänglich sind. Carbonsäuren (3.2-1) und deren Derivate (3.2-4) werden auf diese Weise je nach Bedingungen zu Kohlenstoffelektrophilen oder -nucleophilen und somit zu

Syntheseäquivalenten von Acyl- (3.2-8) und Arylhalogeniden (3.2-9) oder metallorganischen Reagenzien (3.2-3). Daher können wie in Schema 11 ersichtlich metallkatalysierte Reaktionen von Carbonsäuren und ihren Derivaten anhand der Position und Polarität der Bindungsknüpfung grob in vier Gruppen eingeteilt werden.<sup>30</sup>



Schema 11. Carbonsäuren in katalytischen Transformationen.

Aufgrund der großen Vielfalt an interessanten Reaktionen werden in der Einleitung ausgewählte Beispiele präsentiert. Der Schwerpunkt liegt dabei auf kürzlich publizierten katalytischen Transformationen, die entweder von Carbonsäuren selbst ausgehen oder von Derivaten, die daraus unter milden Bedingungen zugänglich sind. Die umfangreiche Literatur zur Addition von Carbonsäuren an Mehrfachbindungen hingegen wird nur verkürzt dargestellt.

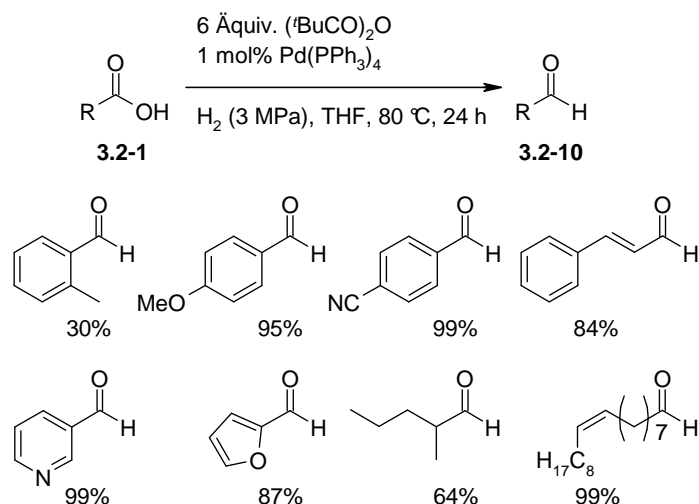
### 3.2.1 Reaktionen nach Aktivierung von Carbonsäuren

Wie bei klassischen Reaktionen von Carbonsäuren ist ein nucleophiler Angriff an das Carbonylkohlenstoffatom mit nachfolgendem C(O)–O-Bindungsbruch auch bei katalytischen Transformationen erst dann möglich, wenn die Säurefunktion unter Substitution der Hydroxygruppe aktiviert wird. Derartig aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Anhydride, Ester und einige Amide und Thioester, reagieren mit Metallkatalysatoren unter oxidativer Addition zu Acylkomplexen und stehen somit für weitere katalytische Transformationen zur Verfügung.

#### 3.2.1.1 Reaktionen über eine Acylmetallspezies

Eine Reaktion über eine Acylmetallspezies liegt beispielsweise der Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden zugrunde. Eine direkte Reduktion von Carbonsäuren zu Aldehyden ist sehr schwierig, da die Produkte unter den Reaktionsbedingungen leicht weiter

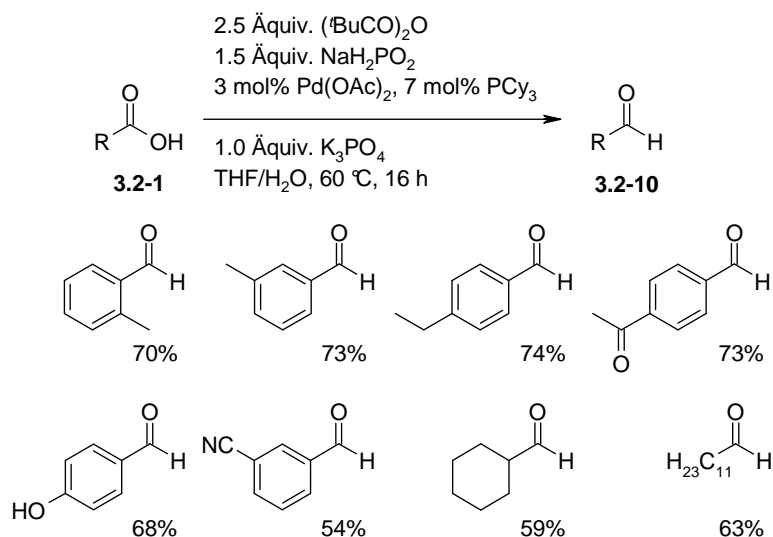
zu den Alkoholen reduziert werden. Arbeiten von Yamamoto et al. zeigten, dass sich Carbonsäuren (**3.2-1**) durch *in situ* Derivatisierung aktivieren lassen.<sup>31</sup> So können die mit Pivalinsäureanhydrid *in situ* erzeugten gemischten Anhydride in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren mit einem hohen Wasserstoffdruck unter Freisetzung von Aldehyden (**3.2-10**) und Carbonsäuren reaktiv gespalten werden (Schema 12). Als einziges Abfallprodukt wird Pivalinsäure gebildet, die prinzipiell wieder in das Anhydrid überführt werden kann.



Schema 12. Hydrierung von Carbonsäuren zu Aldehyden.

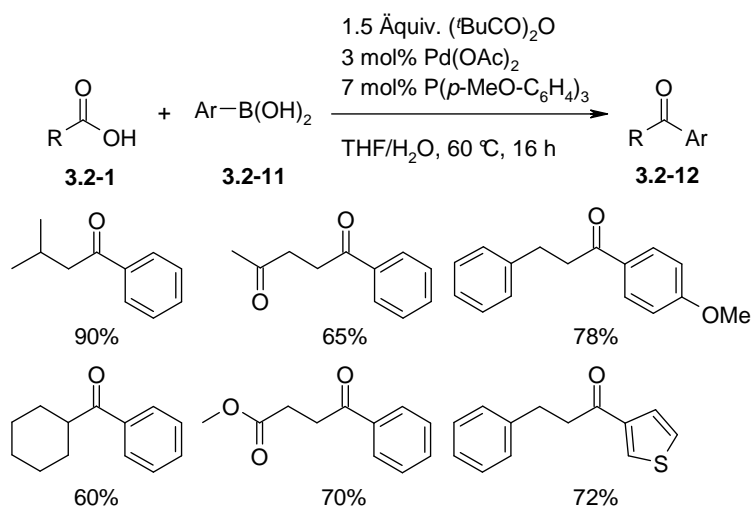
Als Alternative zu diesem Hochdruckverfahren entwickelte Gooßen et al. eine Verfahrensvariante, bei der Natriumhypophosphit als stabiles und einfach handhabbares Reduktionsmittel eingesetzt wird.<sup>32</sup> Auch hier wird die Carbonsäure (**3.2-1**) zunächst mit Pivalinsäureanhydrid *in situ* aktiviert und dann zu den entsprechenden Aldehyden (**3.2-10**) umgesetzt (Schema 13).





Schema 13. *Reduktion von Carbonsäuren mit Natriumhypophosphit.*

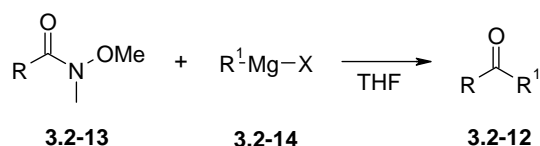
Acylpalladiumspezies können nicht nur hydrogenolysiert werden, sondern die Acylgruppe auch auf Kohlenstoffnucleophile übertragen. Nach diesem Reaktionsprinzip verlaufen palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von Carbonsäuren (**3.2-1**) mit metallorganischen Verbindungen, wie zum Beispiel organischen Zink-, Zinn- und Borverbindungen (**3.2-11**) in Gegenwart verschiedener Aktivierungsreagenzien, zu den entsprechenden Ketonen (**3.2-12**).<sup>33</sup>



Schema 14. *Kupplung von Carbonsäuren mit Boronsäuren zu Ketonen.*

Ein Beispiel hierfür ist ein von Gooßen et al. vorgestelltes Verfahren, bei dem zunächst die Aktivierung der Carbonsäuren (**3.2-1**) *in situ* mit Pivalinsäureanhydrid erfolgt und anschließend die Kreuzkupplung mit Boronsäuren (**3.2-11**) zu den Arylketonen (**3.2-12**) stattfindet (Schema 14).<sup>34</sup> Diese Transformation ist basenfrei und daher mit vielen funktionellen Gruppen vereinbar. Wenn die bei dieser Transformation gebildete Pivalinsäure zurück gewonnen wird, ist eine abfallminimierte Reaktionsführung möglich. Im Vergleich zu

klassischen Ketonsynthesen (**3.2-12**), bei denen aktivierte Carbonsäurederivate, wie zum Beispiel Weinreb-Amide (**3.2-13**)<sup>35</sup> oder Nitrile,<sup>36</sup> mit aggressiven metallorganischen Reagenzien (**3.2-14**) umgesetzt werden, stellt dieses Verfahren somit eine interessante Alternative dar (Schema 15).

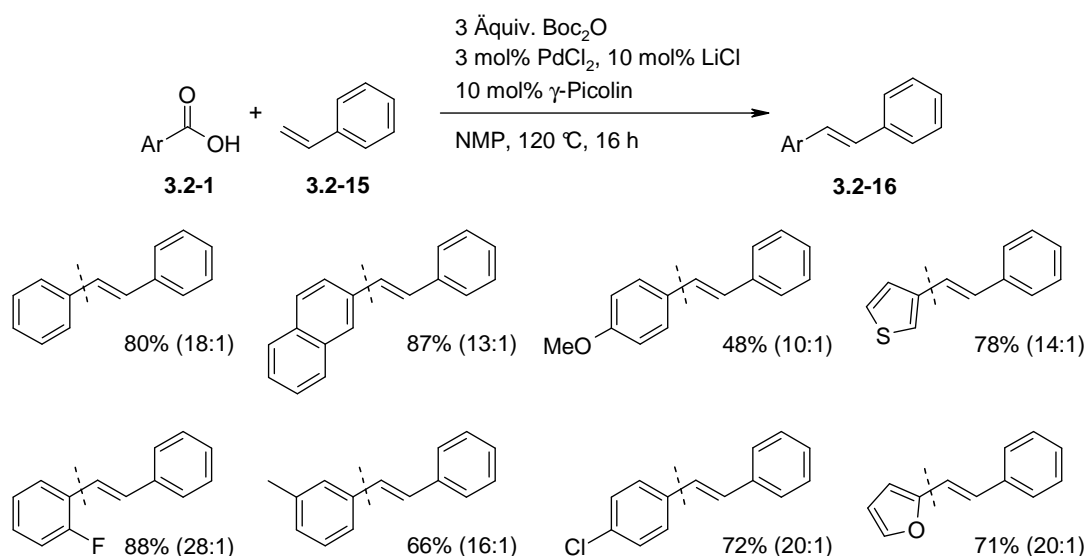


Schema 15. Traditionelle Synthese von Ketonen ausgehend von Weinreb-Amiden.

### 3.2.1.2 Reaktionen unter Decarbonylierung von Acylmetallspezies

Im zweiten Reaktionsmodus nutzt man die Neigung der Acylmetallkomplexe zu den entsprechenden Alkyl- oder Arylmetallspezies zu decarbonylieren. Durch eine Sequenz aus oxidativer Addition und Decarbonylierung entstehen aus aktivierten Carbonsäurederivaten an Metallkatalysatoren metallorganische Verbindungen, wie sie im einleitenden Schritt vieler katalytischer Transformationen durch die oxidative Addition von Arylhalogeniden an Metallkomplexe gebildet werden. Daraus ergeben sich vielfältige Möglichkeiten für katalytische Transformationen. So können aromatische Carbonsäuren mit Alkenen in Heckreaktionen zu Vinylarenen umgesetzt oder mit Boronsäuren zu Biarylen gekuppelt werden.

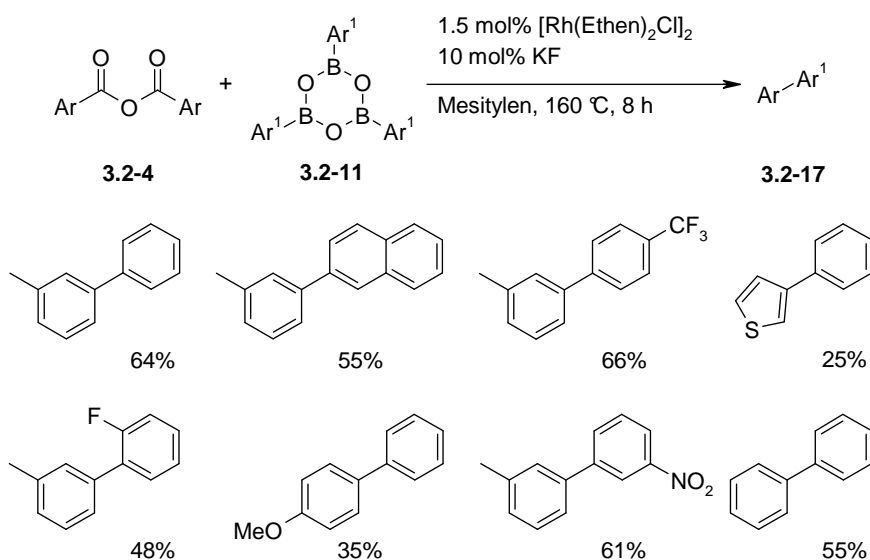
Basierend auf Vorarbeiten von Miura et al.<sup>37</sup> und De Vries et al.,<sup>38</sup> die aromatische Säurechloride und Anhydride aromatischer Carbonsäuren als Arylquellen erschlossen, entwickelte Gooßen et al.<sup>39</sup> eine salzfreie Verfahrensvariante der Heckreaktion, die eine direkte Umsetzung aromatischer Carbonsäuren (**3.2-1**) mit Styrol (**3.2-15**) zu den entsprechenden Vinylarenen (**3.2-16**) ermöglicht (Schema 16).



Schema 16. Decarbonylierende Heckreaktion von Carbonsäuren.

Die freie Carbonsäure (**3.2-1**) wird dabei durch den Zusatz von Di-*tert*-butyldicarbonat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) *in situ* aktiviert und in die gemischten Anhydride überführt. Anschließend wird diese mit Styrol (**3.2-15**) zu den Vinylarenen (**3.2-16**) verknüpft, wobei zum Teil Selektivitäten von >15:1 zugunsten der 1,2-substituierten Alkene erreicht werden. Im Vergleich zu traditionellen Heckreaktionen, bei denen der freiwerdende Halogenwasserstoff durch eine Base gebunden wird, stellt diese Reaktionsvariante insgesamt eine Abfallminimierung dar, da nur die flüchtigen Kupplungsprodukte *tert*-Butylalkohol, Kohlenmonoxid und Kohlendioxid gebildet werden. Dadurch wird auch die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte besonders einfach.

Ein Beispiel für die decarbonylierende Kreuzkupplung von aktivierten Carbonsäurederivaten (**3.2-4**) mit Boronsäuren zu unsymmetrischen Biarylen (**3.2-17**) ist ein von Gooßen et al. entwickeltes Verfahren.<sup>40</sup> Entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung waren die Verwendung eines Rhodiumkatalysators mit ausreichender Decarbonylierungsaktivität und der Einsatz von relativ reaktionsträgen Boroxinen (**3.2-11**) anstelle von Boronsäuren (Schema 17).



Schema 17. Kreuzkupplung von Carbonsäureanhydriden und Arylboroxinen.

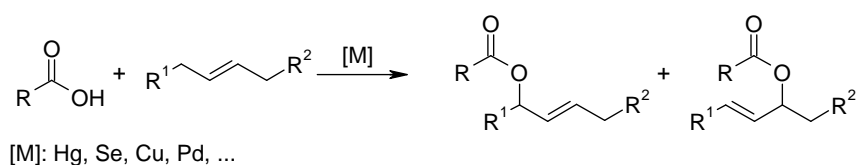
In Gegenwart eines Katalysatorsystems bestehend aus 1.5 mol%  $[\text{Rh}(\text{Ethen})_2\text{Cl}]_2$  und 10 mol% Kaliumfluorid wurde so eine Vielzahl von aromatischen Anhydriden mit verschiedenen Arylboroxinen (3.2-11) gekuppelt, wobei zum Teil Selektivitäten von >10:1 zugunsten des decarbonylierten Kreuzkupplungsprodukts (3.2-17) erreicht wurden.

### 3.2.2 Direkte Umsetzung von Carbonsäuren

Ein weiterer Fall freie Carbonsäuren zu aktivieren und somit für katalytische Transformationen nutzbar zu machen besteht darin, die O–H-Bindung der Carbonsäure durch Metallkatalysatoren zu brechen. Die dabei entstehenden Metallcarboxylate stehen dann für weitere katalytische Transformationen zur Verfügung.

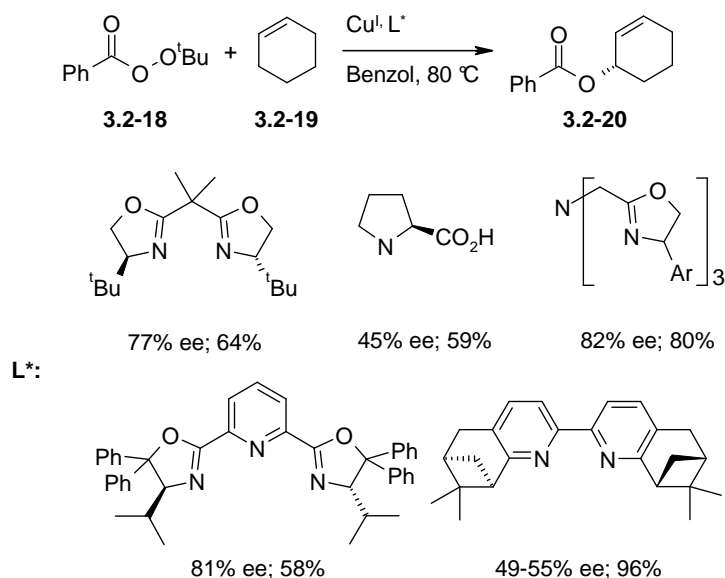
#### 3.2.2.1 Reaktionen über Metallcarboxylate

Eine Reaktion über Metallcarboxylate einer Carbonsäure liegt zugrunde, wenn der Carboxylatrest als Ganzes mit einem Kupplungspartner verknüpft wird. Nachdem die O–H-Bindung der freien Carbonsäure gebrochen wurde, ermöglicht die Nucleophilie des Carboxysauerstoffatoms die Reaktion mit koordinierten Allylmetallspezies, wie sie im Verlauf von allylischen Oxidationen gebildet werden (Schema 18).



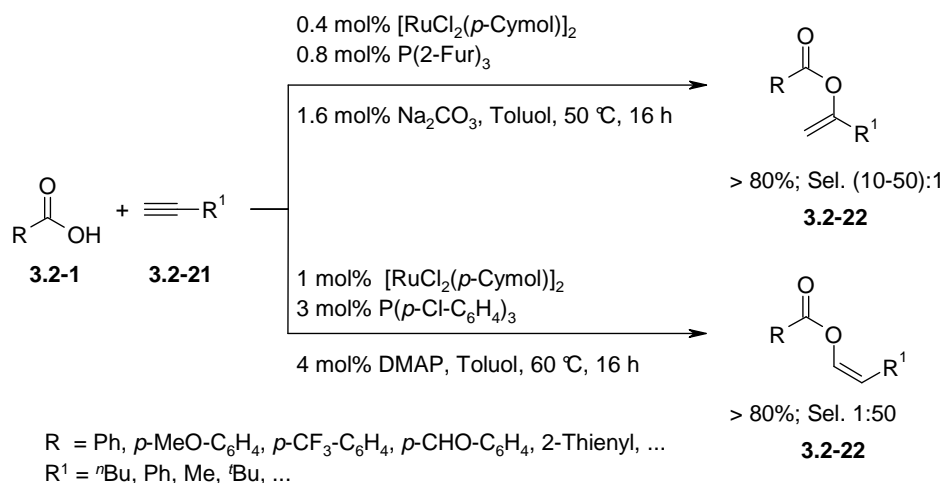
Schema 18. Herstellung von Allylcarboxylaten aus Alkenen.

Am Anfang der Reaktionsentwicklung standen Verfahren zum Beispiel von Winstein und Rappoport et al. mit meist stöchiometrischen Mengen an Schwermetallsalzen.<sup>41</sup> Kurz darauf ermöglichte eine Reoxidation des Mediators mit Sauerstoff oder anderen Oxidationsmitteln die Entwicklung erster katalytischer Varianten dieser Reaktion.<sup>42</sup> Da bei solchen Reaktionen asymmetrische Kohlenstoffzentren aufgebaut werden können, wurden in den letzten Jahren effiziente enantioselektive Varianten dieser Reaktion entwickelt. In Gegenwart chiraler Kupferkomplexe wurden zumeist cyclische Alkene mit *tert*-Butylperestern von Arylcarbonsäuren (**3.2-18**) umgesetzt.<sup>43</sup> Seitdem wurden die Ligandensysteme kontinuierlich ergänzt und verbessert.<sup>44</sup> Einen Überblick über die Leistungsfähigkeit aktueller Ligandensysteme ist am Beispiel der asymmetrischen oxidativen Acyloxylierung von Cyclohexen (**3.2-19**) in Schema 19 gezeigt.



Schema 19. *Asymmetrische Acyloxylierung von Cyclohexen.*

In Gegenwart geeigneter Katalysatoren wird eine Insertion in die O–H-Bindung aber auch bei Reaktionen mit eigentlich nucleophilen Kupplungpartnern ermöglicht, wie zum Beispiel bei der metallkatalysierten Addition von Carbonsäuren (**3.2-1**) an Alkene oder Alkine (**3.2-21**) unter Bildung von (Enol-)Ethern (**3.2.22**) (Schema 20).



Schema 20. Addition von Carbonsäuren an terminale Alkine.

Bereits 1983 stellten Rotem und Shvo die erste rutheniumkatalysierte Hydroacyloxylierung von Alkinen (**3.2-21**) unter Bildung von Vinylestern (**3.2-22**) vor.<sup>45</sup> Dabei bildeten sich Gemische von *E*- mit *Z*-*Anti*-Markownikow-Produkten und Umlagerungsprodukten. Durch die gezielte Weiterentwicklung immer aktiverer und selektiverer Katalysatorsysteme wurden diese Reaktion in den Arbeitsgruppen von Watanabe et al.<sup>46</sup> und Dixneuf et al.<sup>47</sup> verbessert. Basierend auf diesen Untersuchungen entwickelte Goßen et al. besonders einfache Katalysatorsysteme, bei denen katalytische Mengen an Base zugesetzt werden, um die *E/Z*-Selektivität der rutheniumkatalysierten Addition aromatischer Carbonsäuren (**3.2-1**) an terminale Alkine (**3.2-21**) zu steuern (Schema 20).<sup>48</sup> Die selektive Addition von Carbonsäuren (**3.2-1**) an Dreifachbindungen unter Bildung der präparativ nützlichen Vinylester (**3.2-22**) bietet eine interessante Alternative zu traditionellen Kondensationsreaktionen, die raue Bedingungen erfordern und die Produkte als Isomergemische liefern. Diese Umsetzung ist überaus atomökonomisch, was Perspektiven für die Entwicklung nachhaltiger Prozesse eröffnet.

### 3.3 Reaktionen unter Extrusion von Kohlendioxid

Der vierte und letzte Reaktionsmodus von Carbonsäuren umfasst Reaktionen, bei denen zunächst Metallcarboxylate gebildet werden. Unter Extrusion von Kohlendioxid werden diese anschließend in metallorganische Verbindungen überführt.

Dieser Decarboxylierungsschritt einfacher aromatischer Carboxylate ist zumeist stark endergonisch, erfordert normalerweise harsche Reaktionsbedingungen und ist daher nur schwer in weiterführende katalytische Transformationen einzufügen. Die seit langem bekannte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren zu den entsprechenden Arenen

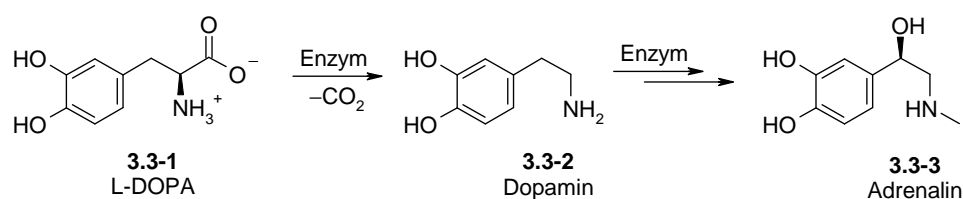
erfordert neben einem Übergangsmetallmediator wie Quecksilber, Silber oder Kupfer in zumeist stöchiometrischen Mengen und äußerst hohe Temperaturen (Schema 24, Abschnitt 3.3.1).

Noch wertvoller für die Synthese sind Reaktionen, bei denen Carbonsäuren nach der Decarboxylierung mit anderen Substraten gekuppelt werden. Ein Beispiel dafür ist eine aktuelle Variante der Heckreaktion, bei der Carbonsäuren mit Alkenen in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und dem Oxidationsmittel zu Vinylarenen gekuppelt werden (Schema 29, Abschnitt 3.3.2.1). Nach dem gleichen Reaktionsmodus können bei der Biarylsynthese durch Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren generierte Arylnucleophile an einem Palladiumkatalysator mit Arylhalogeniden verknüpft werden (Abschnitt 3.3.2.3).

### 3.3.1 Protodecarboxylierung von Carbonsäuren

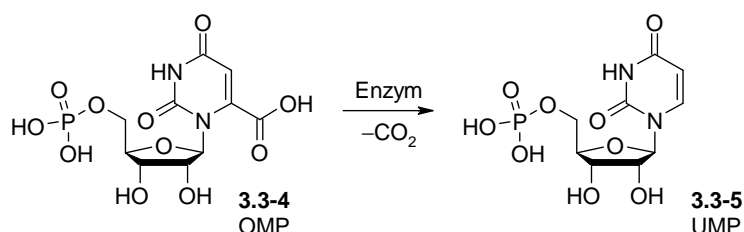
Der einfachste Fall einer katalytischen Aktivierung von freien Carbonsäuren, beziehungsweise ihren Salzen, unter Decarboxylierung, die thermische Protodecarboxylierung von Carbonsäuren, ist sowohl in der Natur als auch in der organischen Synthese seit langem etabliert.<sup>49</sup> Die Extrusion von Kohlendioxid wird sowohl durch Säuren und schwache Stickstoffbasen, als auch durch Enzyme oder Erhitzen, katalytisch beschleunigt. Sie erfolgt im stark alkalischen Medium bedeutend schwieriger, weil dann die gesamte Säure als Anion vorliegt.

Enzymatische Decarboxylierungen spielen bei Stoffwechselfvorgängen in allen lebenden Organismen eine große Rolle. Daher haben lebende Organismen, denen es im Allgemeinen an einer anaeroben und wasserfreien Umgebung mangelt, schon seit langem Decarboxylierungsmethoden zur Verstoffwechslung von ubiquitär vorhandenen Carbonsäurederivaten entwickelt. Ein Beispiel hierfür ist die enzymatische Decarboxylierung von Aminosäuren (**3.3-1**) im Organismus zu biogenen Aminen (**3.3-2**). Neben ihrer physiologischen Wirkung als Neurotransmitter sind biogene Amine,<sup>50</sup> wie in Schema 21 verdeutlicht wird häufig Synthesestufen von Alkaloiden oder Hormonen (**3.3-3**). Des Weiteren dienen sie auch als Bausteine für die Synthese von Coenzymen und Vitaminen.



Schema 21. *Biosynthese von Adrenalin.*

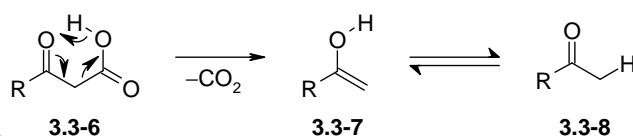
Ein weiteres, in allen Lebewesen vorkommendes Beispiel ist die Decarboxylierung der heteroaromatischen Carbonsäure Orotidinmonophosphat (OMP) (**3.3-4**) mit Hilfe des Enzyms Orotidinphosphat-Decarboxylase zum Uridinmonophosphat (UMP) (**3.3-5**) (Schema 22).<sup>51</sup> Dieses wiederum ist das wichtigste Zwischenprodukt der Pyrimidinbiosynthese, da aus Uridinmonophosphat unter anderem alle anderen Pyrimidinnukleotide gebildet werden können.



Schema 22. *Enzymatische Decarboxylierung von Orotidinmonophosphat (OMP).*

Untersuchungen zur nicht katalysierten Decarboxylierung von Orotsäure in Überdruckbehältern bei höheren Temperaturen ergaben, dass diese unter physiologischen Bedingungen mit einer Halbwertszeit von 78 Millionen Jahren decarboxyliert. Die nicht katalysierte Reaktion verläuft somit extrem langsam und übersteigt die Lebensspanne von Organismen bei weitem. Die Orotidinphosphat-Decarboxylase, das Enzym welches diese Reaktionen katalysiert, senkt die Aktivierungsenergie so weit, dass die Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor  $1.4 \cdot 10^{17}$  beschleunigt wird und die Reaktion somit binnen Millisekunden abläuft.<sup>52</sup>

Während die Freisetzung von Kohlendioxid aus Orotsäure und einfachen aliphatischen Carbonsäuren nur schwer erfolgt, sind in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position funktionalisierte Carbonsäure-derivate teilweise unter sehr milden Bedingungen gut zu decarboxylieren.<sup>53</sup> Beispiele für solche Verbindungen sind  $\beta$ -Oxocarbonsäuren und 1,3-Dicarbonsäuren. Das Durchlaufen eines cyclischen, sechsgliedrigen Übergangszustandes, in dem Bindungsbruch und -bildung annähernd gleichzeitig erfolgt, ist für die Leichtigkeit der Decarboxylierung verantwortlich. Dabei handelt es sich um die pyrolytische Bildung eines Enols (**3.3-7**), welches sofort in die energieärmere Ketoform (**3.3-8**) übergeht, wie für  $\beta$ -Oxocarbonsäuren (**3.3-6**) gezeigt werden kann (Schema 23).

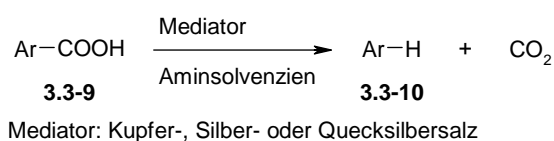


Schema 23. *Decarboxylierung von  $\beta$ -Oxocarbonsäuren.*



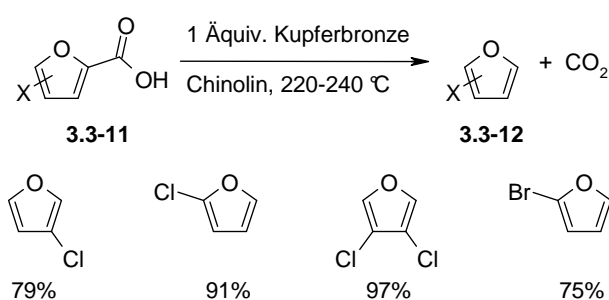
Die präparative Bedeutung dieser Reaktion geht weit über die Darstellung einfacher Ketone, Aldehyde und Carbonsäuren hinaus, und ist besonders dann von Nutzen, wenn es gilt, eine Carbonsäuregruppe zu entfernen, die noch als Resultat einer komplizierten Synthese im Molekül vorhanden ist.

Die Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren (**3.3-9**) wird durch Erhitzen der Säure in Chinolin in Gegenwart eines Übergangsmetallmediators meist ein Kupfer-, Silber- oder Quecksilbersalz bewirkt. In der Regel wird dieser Vermittler in stöchiometrischen Mengen eingesetzt, und es sind zumeist hohe Temperaturen erforderlich.



Schema 24. *Übergangsmetallvermittelte Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren.*

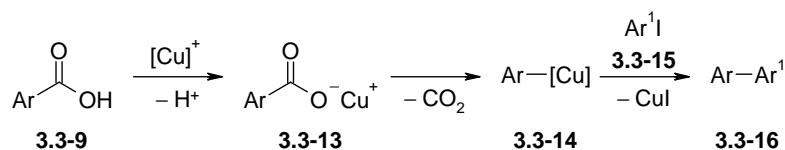
Im ursprünglichen Verfahren von Shepard et al. wurden halogenierte Furancarbonsäuren (**3.3-11**) in Gegenwart von „Kahlbaum's Naturkupfer C“ in siedendem Chinolin zu den entsprechenden halogenierten Furanderivaten (**3.3-12**) umgesetzt (Schema 25).<sup>54</sup> Der Zusatz von Chinolin als Lösungsmittel und Base erwies sich dabei als äußerst vorteilhaft, da es mit der unter diesen extremen Reaktionsbedingungen durch Pyrolyse von halogenierten Furancarbonsäuren entstehenden freien Salzsäure *in situ* zum entsprechenden Ammoniumchlorid abreagiert und es somit nicht zur Zersetzung der relativ säurelabilen Produkte kommt.



Schema 25. *Decarboxylierung substituierter Furancarbonsäurederivate.*

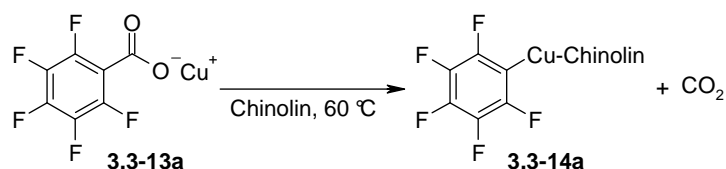
Nilsson et al. untersuchten die Protodecarboxylierung von reaktiven, aromatischen Carbonsäuren (**3.3-9**) in Gegenwart von 30-60 mol% Kupfer(I)-oxid in siedendem Chinolin.<sup>55</sup> Dabei wurde eine schnelle Decarboxylierung von *ortho*-Nitrobenzoesäurederivaten, sowie für einige heteroaromatische Carbonsäuren wie Furan-2-carbonsäure und Thiophen-2-carbonsäure zu den entsprechenden Arenen beziehungsweise Heteroarenen beobachtet. Die Autoren konnten die bei solchen Reaktionen intermediär aus den entsprechenden

Kupfercarboxylaten (**3.3-13**) decarboxylativ gebildeten Organokupferspezies (**3.3-14**) mit Aryliodid (**3.3-15**) abfangen.



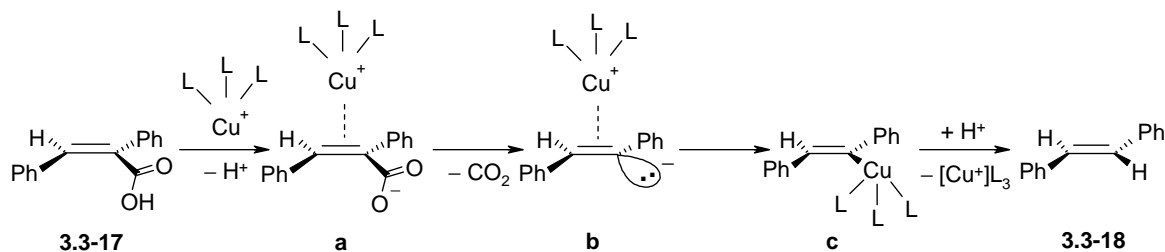
Schema 26. Schematischer Reaktionsweg unter Annahme von Arylkupferintermediaten.

Dieser Sachverhalt wurde durch die Arbeiten von Sheppard et al. bestätigt. Es gelang ihnen eben solche Organokupferspezies durch Decarboxylierung von zuvor synthetisierten Kupfercarboxylaten zu isolieren.<sup>56</sup> Die Autoren beschreiben, dass eine Lösung aus Kupferpentafluorobenzoat (**3.3-13a**) in Chinolin bei einer Temperatur von nur 60 °C zu dem relativ stabilen Pentafluorphenylkupferkomplex (**3.3-14a**) decarboxyliert (Schema 27).



Schema 27. Decarboxylierung von Kupfercarboxylat.

Mechanistische Untersuchungen zur kupfervermittelten Decarboxylierung wurden erstmals von Cohen et al. durchgeführt.<sup>57</sup> Die Decarboxylierung von vinylicen Carbonsäuren wie *cis*- oder *trans*-2,3-Diphenylpropencarbonsäure (**3.3-17**) verläuft unter Retention der Konfiguration, daher ist ein Mechanismus, der einen homolytischen Bindungsbruch beinhaltet, unwahrscheinlich. Aufgrund dieses Befundes ist für aromatische Carbonsäuren der in Schema 28 gezeigte Mechanismus wahrscheinlich. Dies steht im Gegensatz zu aliphatischen Carbonsäuren, für die radikalische Reaktionspfade postuliert wurden.<sup>58</sup>



Schema 28. Kupfervermittelte Decarboxylierung von Carbonsäuren.

Die Autoren nehmen an, dass das Kupferzentrum zunächst an die C–C-Doppelbindung koordiniert (**a**) und sich dann in die C–C(O)-Bindung unter Extrusion von Kohlendioxid und

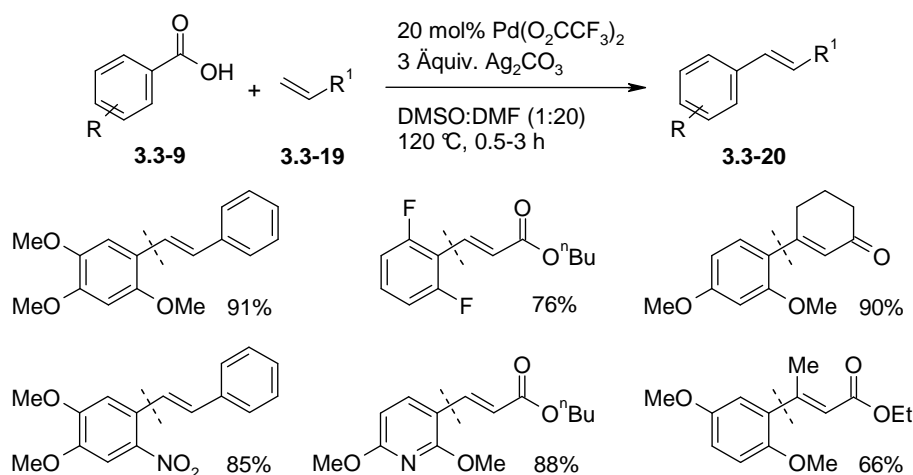
Bildung einer Kupferarylspezies (c) einschiebt, wobei das Kupferion die bei der Decarboxylierung entstehende negative Ladung stabilisiert. Der Einsatz von chelatisierenden Stickstoff-Liganden wie zum Beispiel 1,10-Phenanthrolin oder 2,2'-Bipyridin führt zu einer weiteren Stabilisierung des  $\pi$ -Komplexes und erhöht somit die Decarboxylierungsgeschwindigkeit.

In der organischen Synthese wurden seither vielfach kupfervermittelte Protodecarboxylierungen eingesetzt.<sup>59</sup> Das Substratspektrum ist jedoch auf aktivierte Derivate, zum Beispiel Benzoesäuren mit elektronenziehenden *ortho*-substituenten, Phenyl- oder Diphenylelessigsäuren und Heteroarylcarbonsäuren, beschränkt. Nur in speziellen Fällen hoch aktivierter Derivate, wie Malonsäuren und Phenylelessigsäuren, gelingt die Umsetzung auch mit katalytischen Kupfermengen.<sup>60</sup>

### 3.3.2 Decarboxylierende Kupplungsreaktionen

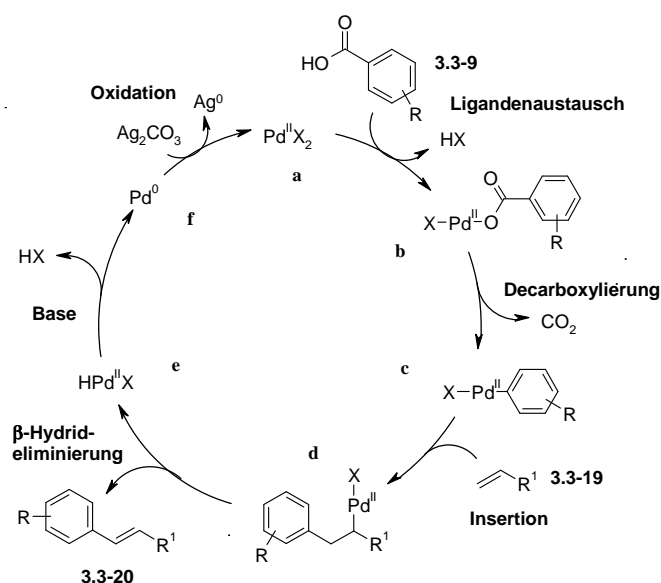
#### 3.3.2.1 Oxidative Heck-Olefinierung von aromatischen Carbonsäuren

Myers et al. stellten 2002 eine neuartige Heckreaktion vor, bei der aromatische Carbonsäuren (**3.3-9**) in Gegenwart von 3 Äquivalenten Silber(I)-carbonat und 20 mol% Palladium(II)-trifluoracetat unter Freisetzung von Kohlendioxid mit Alkenen (**3.3-19**) zu Vinylarenen (**3.3-20**) umgesetzt werden (Schema 29).<sup>61</sup> Gute Ausbeuten an Kopplungsprodukt konnten sowohl für elektronenreiche aromatische Carbonsäuren, als auch für Substrate mit elektronenziehenden Gruppen, sowie für einige heterocyclische Substrate erhalten werden. Allerdings ist für eine erfolgreiche Umsetzung zumindest ein *ortho*-Substituent notwendig, eine Erweiterung des Substratspektrums auf nicht *ortho*-substituierte Carbonsäuren erscheint somit erschwert.



Schema 29. Oxidative Heck-Olefinierung aromatischer Carbonsäuren.

Der Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 30 skizziert. Der Katalysezyklus beginnt, im Unterschied zur klassischen Heckreaktion, mit einer Palladium(II)-Spezies (**a**), die das Carboxylat durch Ligandenaustausch aufnimmt. Durch Decarboxylierung bildet sich daraus eine Arylpalladium(II)-Spezies (**c**), wie sie auch durch die oxidative Addition eines Arylhalogenids entstehen würde. Es folgt nun, wie beim traditionellen Mechanismus, die Insertion des Alkens (**3.3-19**), die interne Rotation und die  $\beta$ -Hydrideliminierung. Der Katalysezyklus schließt sich jedoch hinsichtlich des Palladiums durch einen zusätzlichen Oxidationsschritt, der das freigewordene Palladium(0) (**f**) wieder in Palladium(II) (**a**) überführt. Diese Oxidation wird durch das im Überschuss zugesetzte Silber(I)-carbonat bewirkt.



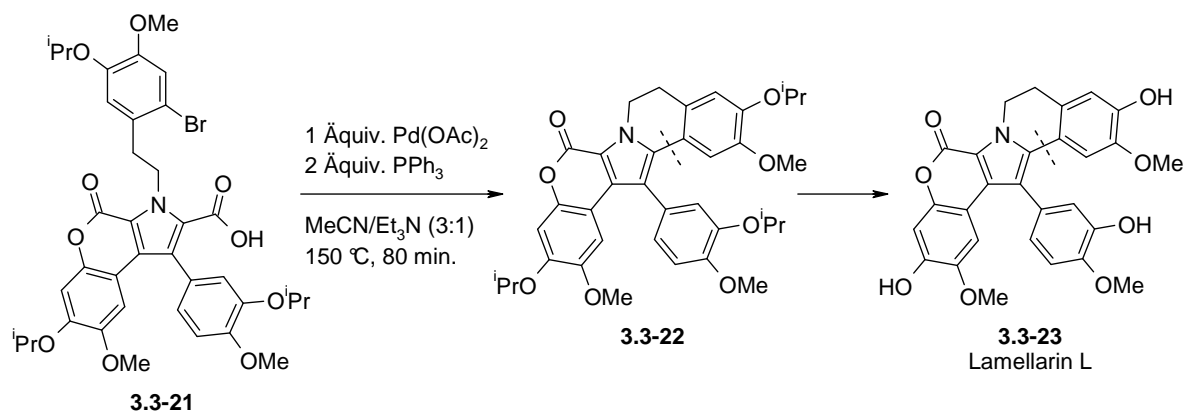
Schema 30. Mechanismus der oxidativen Heck-Olefinierung von Carbonsäuren.

Durch die Verwendung aromatischer Carbonsäuren bietet diese Reaktion, im Vergleich zu mechanistisch verwandten oxidativen Vinylierungen von Arenen unter C–H-Aktivierung (Fujiwara-Reaktion), den großen Vorteil der Regiospezifität.<sup>62</sup> Da Silber(I)-carbonat ein recht teures Reagens darstellt, spielt die Erschließung alternativer Oxidationsmittel für diese zukunftsweisende Reaktion eine entscheidende Rolle, um diese ökonomischer zu machen. Dies ist für die analoge Umsetzung aromatischer Phosphonsäuren bereits gelungen, hier kann die Reoxidation des Palladiums mit 4-Methylmorpholin-*N*-oxid erreicht werden.<sup>63</sup>

### 3.3.2.2 Decarboxylierende Heckreaktion von Heteroarylcarbonsäuren

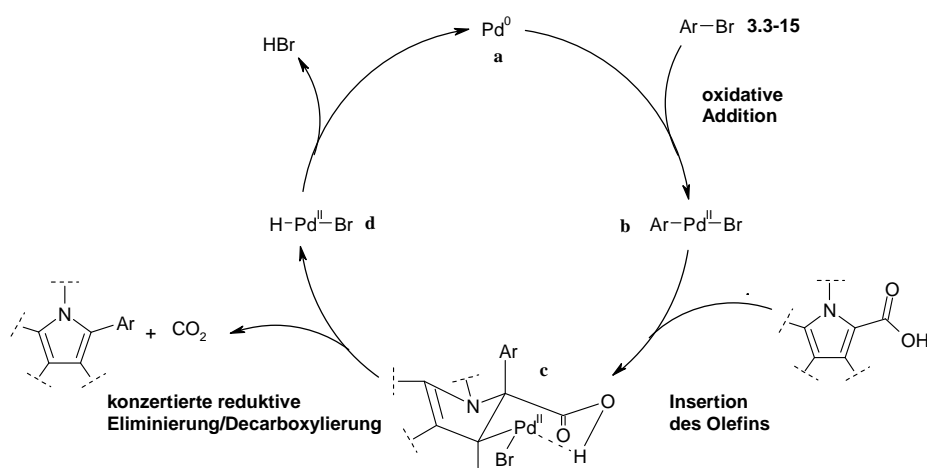
Steglich et al. zeigten 2000 erstmals im Rahmen der Totalsynthese von Lamellarin L (**3.3-23**) (Schema 31), dass Carboxylate in Heckreaktionen nicht nur an Arenen, sondern auch an den Alkenkomponenten als Abgangsgruppen auftreten können.<sup>64</sup> Wie durch den in Schema 32

vorgeschlagenen Mechanismus verdeutlicht wird, handelt es sich hierbei - im Gegensatz zur der von Myers et al. vorgestellten oxidativen Heck-Olefinierung - allerdings nicht um eine oxidative Reaktion.



Schema 31. *Decarboxylierende intramolekulare Heckreaktion.*

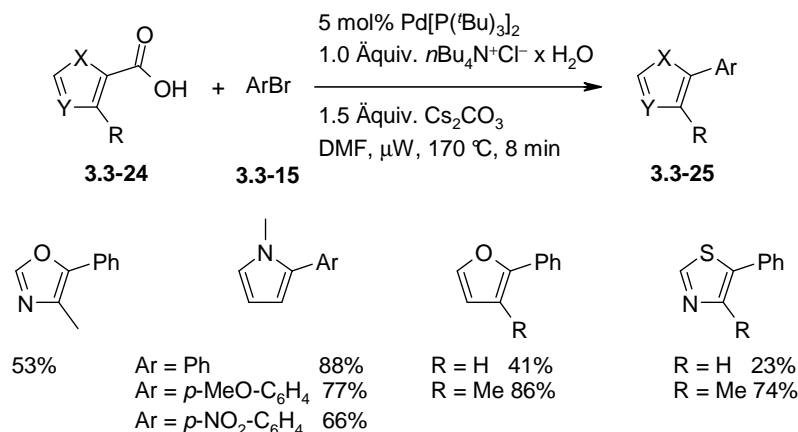
In der gezeigten palladiumvermittelten Ringschlusssynthese reagiert das Arylbromid bei 150 °C in einem Gemisch aus Acetonitril und Triethylamin intramolekular mit der Pyrrol-2-carbonsäure zu dem korrespondierenden Lamellarin L Triisopropylether (**3.3-22**). Nach entfernen der Isopropylschutzgruppen mit Aluminium(III)-chlorid wird Lamellarin L (**3.3-23**) mit einer Gesamtausbeute von 38% erhalten. Als einziges Nebenprodukt entsteht bei dieser Umsetzung neben Kohlendioxid nur Bromwasserstoff. Diese Transformation wird von den Autoren als eine bis dato noch nicht beobachtete „Heckcyclisierung mit gleichzeitiger Decarboxylierung“ bezeichnet, sie formulierten den Mechanismus aber nicht weiter aus. Aufgrund der spezifischen Reaktivität von Fünfringarenen, die eher der von isolierten Doppelbindungssystemen als der von aromatischen Verbindungen entspricht, und weil Heckreaktionen durch Insertionen von C–C-Mehrfachbindungen in Metallkohlenstoffbindungen gekennzeichnet sind, ist in Schema 32 gezeigt, wie ein solcher Heckmechanismus aussehen könnte.



Schema 32. Mechanistischer Vorschlag für eine decarboxylierende Heckreaktion.

Der vorgeschlagene Mechanismus entspricht weitgehend dem von Heckreaktionen cyclischer Alkene. Bei diesen muss für die  $\beta$ -*syn*-Hydrideliminierung ein  $\beta$ -Wasserstoffatom in *cis*-Position zum Palladiumzentrum vorhanden sein, ansonsten sind zusätzliche Isomerisierungsschritte oder eine temporäre Verschiebung des Palladiumatoms an das Heteroatom erforderlich, um den Katalysezyklus schließen zu können. Nach der oxidativen Addition des Arylhalogenids (3.3-15) an eine Palladium(0)-Spezies (a) erfolgt wie bei anderen heteroatomsubstituierten Alkenen die Insertion des Doppelbindungssystems in die Palladium(II)-Arylbindung bevorzugt so, dass der Arylrest in  $\alpha$ -Position zum Heteroatom eingeführt wird. Der Katalysezyklus kann hier nicht über  $\beta$ -Hydrideliminierung geschlossen werden, da es keine  $\beta$ -Wasserstoffatome gibt. Eine Carboxylgruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Heteroatom ermöglicht es dennoch den Katalysatorzyklus durch einen ausgesprochen günstigen Decarboxylierungsschritt zu schließen. Mit der protonierten Form der Carbonsäuregruppe lässt sich die Decarboxylierung als konzertierte Reaktion formulieren, die über einen energetisch günstigen, sechsgliedrigen Übergangszustand in Sesselform verläuft. In diesem Fall erscheint ein solcher Mechanismus anschaulicher als Reaktionspfade, bei denen die Decarboxylierung der C-C-Bindungsknüpfung vorangeht.

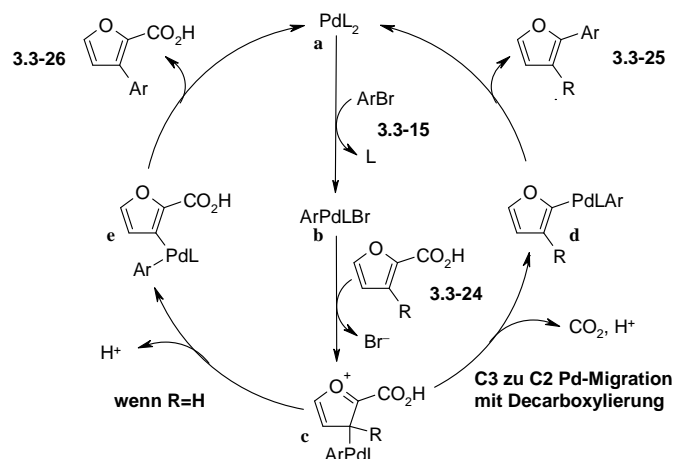
Eine intermolekulare Variante dieses Reaktionstyps wurde 2006 von Forgione und Bilodeau et al. entwickelt. Es gelang ihnen eine Reihe von fünfringheterocyclischen Carbonsäuren (3.3-24) vom Furan-, Pyrrol-, Thiophen-, Oxazol- und Thiazoltyp in der Labormikrowelle mit verschiedenen Arylbromiden (3.3-15) zu kuppeln (Schema 33).<sup>65</sup>



Schema 33. *Decarboxylierende Arylierung von Fünfringarenen.*

Bei dieser Reaktion wird die Regiochemie durch die Position der Carbonsäuregruppe vorgegeben. Sie ist aber auf das Kohlenstoffatom beschränkt, das auch aus elektronischen Gründen für eine C–C-Bindungsknüpfung bevorzugt wäre. Es ist somit möglich Furan-2-carbonsäure regioselektiv unter Decarboxylierung zu monoarylieren. Eine analoge Umsetzung von Furan-3-carbonsäure ist hingegen nicht möglich. Die Regiochemie der Arylierung wird, anders als bei Heckarylierungen nicht funktionalisierter Heterocyclen, durch die Position der Carbonsäuregruppe zumindest auf eine von zwei elektronisch vergleichbaren Positionen festgelegt. Der Vorteil dieser Vorgehensweise liegt in der guten Verfügbarkeit heterocyclischer Carbonsäuren (**3.3-24**) und in der großen präparativen Bedeutung der zugänglichen Produkte.

Es ist anzunehmen, dass auch diese Transformation nach einem Mechanismus vom Hecktyp verläuft (Schema 32). Das Substratspektrum würde somit auf einige wenige heterocyclische Carbonsäuren (**3.3-24**) mit ausgeprägtem Doppelbindungscharakter eingeschränkt bleiben. Die Autoren schlagen allerdings folgenden Katalysezyklus vor (Schema 34, rechts), da sie die Reaktion als eigenständige decarboxylierende Kupplung ansehen.



Schema 34. Mechanismus der decarboxylierenden Arylierung von Fünfringarenen.

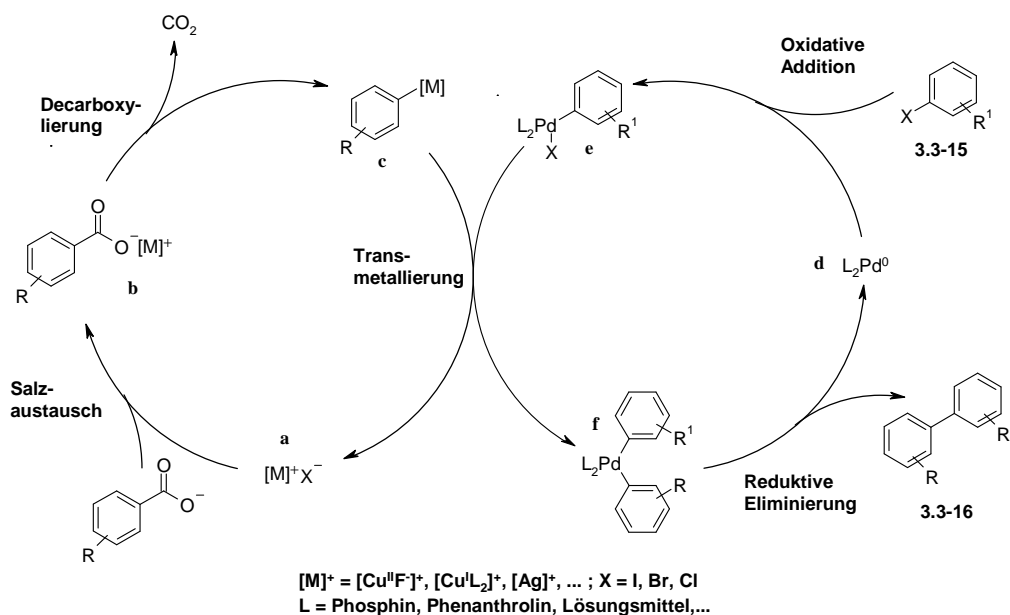
Der zuvor durch oxidative Addition des Arylbromids (**3.3-15**) gebildete Arylpalladium(II)-Komplex (**b**) greift dabei elektrophil den Heterocyclus (**3.3-24**) in der *meta*-Position an. Dabei bildet sich eine  $\sigma$ -Bindung aus und das Bromidgegenion wird aus der Koordinationssphäre des Palladiumzentrums entfernt (**c**). Die dabei entstehende positive Ladung wird über das Sauerstoffatom stabilisiert. In einer konzertierten C3-C2-Wanderung wird das Palladiumatom unter Decarboxylierung in die *ortho*-Position verschoben (**d**). Das Produkt (**3.3-25**) wird durch reduktive Eliminierung freigesetzt und der Katalysezyklus geschlossen. Die Bildung von diarylierten Nebenprodukten (**3.3-26**) kann im Falle von  $\text{R} = \text{H}$  mit einem alternativen Reaktionspfad erklärt werden. Durch Deprotonierung bildet sich zunächst das aromatische Furan (**e**), das durch reduktive Eliminierung freigesetzte Produkt kann dann quantitativ ein zweites Mal aryliert werden (Schema 34, links). Erweist sich dieser ungewöhnliche Mechanismus als richtig, wäre eine Übertragung der Reaktion auf ein breiteres Substratspektrum, zum Beispiel auf elektronenreiche Benzoesäuren, denkbar.

### 3.3.2.3 Decarboxylierende Kreuzkupplung von aromatischen Carbonsäuren

Nahezu gleichzeitig gelang es Gooßen et al. 2006 in einem neuartigen synthetischem Konzept aromatische Carbonsäuren als Quelle für Kohlenstoffnucleophile zur Synthese unsymmetrischer Biaryle einzusetzen.<sup>24</sup> Im Gegensatz zu traditionellen Kreuzkuppelungen, welche die vorherige Bereitstellung stöchiometrischer Mengen an teuren Organometallverbindungen erfordern, werden bei dieser Methode die Kohlenstoffnucleophile *in situ* durch übergangsmetallvermittelte Decarboxylierung leicht zugänglicher Carbonsäuresalze erzeugt und im weiteren Verlauf der Reaktion mit Kohlenstoffelektrophilen gekuppelt. Aromatische Carbonsäuresalze haben gegenüber den meisten Organometallverbindungen den Vorteil, dass sie luft- und wasserstabil, billig und einfach



zugänglich sind. Die thermische Decarboxylierung von Carbonsäuren ist eine bewährte Methode in der organischen Synthese.<sup>66</sup> Dennoch benötigen aromatische Carbonsäuresalze in der Regel hohe Temperaturen um zu decarboxylieren. Unter diesen extremen Bedingungen ist es wahrscheinlicher, dass die entstehende Arylmetallverbindungen durch das umgebende Medium schnell zu entsprechenden Arenen protoniert werden, als dass sie erfolgreich mit Arylelektropilen gekuppelt werden. Ein effizientes Katalysatorsystem muss daher zwei Anforderungen genügen; zum einen muss es die Decarboxylierung von Arylcarboxylaten zu stabilen Arylmetallverbindungen ermöglichen, zum anderen die selektive Kreuzkupplung dieser Spezies vermitteln. Die von Gooben et al. entwickelte Methode fußt auf der Kombination einer kupfer- oder silbervermittelten Decarboxylierungsreaktion mit einer katalysierten Kreuzkupplungsreaktion von Arylhalogeniden. Obwohl Kupferquellen für Protodecarboxylierungen oft Verwendung finden und Untersuchungen von Nilsson et al.<sup>55</sup> und Sheppard et al.<sup>56</sup> zur kupfervermittelten Decarboxylierung zeigen, dass bei solchen Reaktionen intermediär Organokupferspezies gebildet werden, sind die Möglichkeiten aufgrund der drastischen Bedingungen und der generellen Einschränkungen gekreuzter Ullmann-Kupplungen jedoch gering dieses Metall auch als Katalysator für die Kreuzkupplungsreaktion zu verwenden. Erst die Kombination eines Decarboxylierungskatalysators mit dem klassischen Kreuzkupplungsmetall Palladium ermöglichte die Realisierung dieser Transformation.

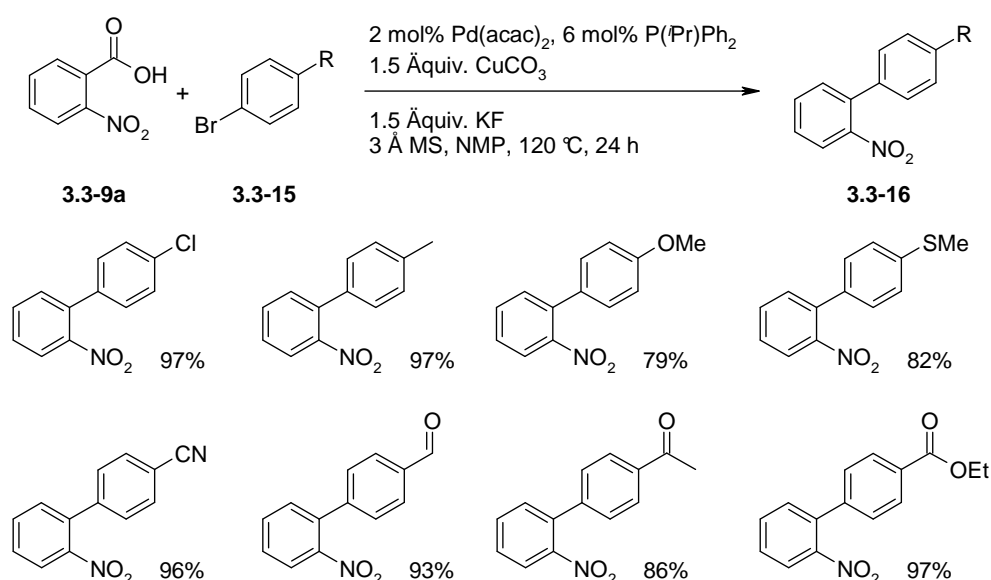


Schema 35. Mechanismus der decarboxylierenden Biarylsynthese.

Der in Schema 35 vorgestellte Mechanismus der decarboxylierenden Kreuzkupplung beginnt analog dem der kupfervermittelten Protodecarboxylierung. Die Kupferspezies (a) koordiniert

zuerst an das Carboxylatsauerstoffatom und schiebt sich anschließend über das Aryl- $\pi$ -System in die C–C(O)-Bindung unter Extrusion von Kohlendioxid und Bildung einer Arylkupferspezies (**c**) ein. Gleichzeitig addiert das Arylhalogenid (**3.3-15**) oxidativ an eine koordinativ ungesättigte Palladium(0)-Spezies (**d**). Wie bei einer klassischen Kreuzkupplung folgt nun eine Transmetallierung, bei der die Arylgruppe unter Freisetzung von Kupferhalogenid vom Kupfer- auf das Palladiumatom übertragen wird (**f**). Durch reduktive Eliminierung wird das Produkt (**3.3-16**) freigesetzt, wodurch sich der Katalysezyklus hinsichtlich des Palladiums schließt. Um die Reaktion auch hinsichtlich des Kupfers katalytisch gestalten zu können, ist lediglich ein Salzaustausch zwischen frischem Kaliumcarboxylat und dem Kupferhalogenid (**a**) erforderlich.

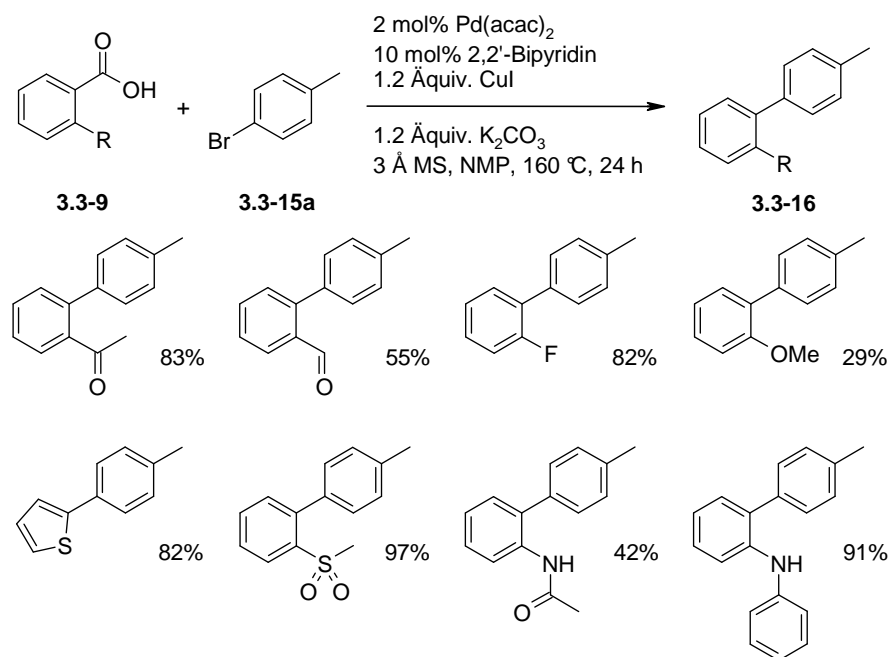
In der ersten Reaktionsvariante wird *ortho*-Nitrobenzoesäure (**3.3-9a**) zunächst *in situ* mit stöchiometrischen Mengen an basischem Kupfer(II)-carbonat und Kaliumfluorid in das entsprechende, besonders reaktive Kupfer(II)-carboxylat überführt. Das dabei freiwerdende Reaktionswasser wird mit Molekularsieben gebunden. Durch Decarboxylierung des so erzeugten Kupfer(II)-Salzes entsteht bereits bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C eine Arylkupferspezies. In Gegenwart von 2 mol% Palladium(II)-acetylacetonat und 6 mol% Isopropylidiphenylphosphin in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) lässt sich diese mit einer Vielzahl von Arylbromiden (**3.3-15**) in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Biarylen (**3.3-16**) kuppeln (Schema 36).



Schema 36. Kreuzkupplung von Arylbromiden mit stöchiometrischen Mengen an Kupfersalz.

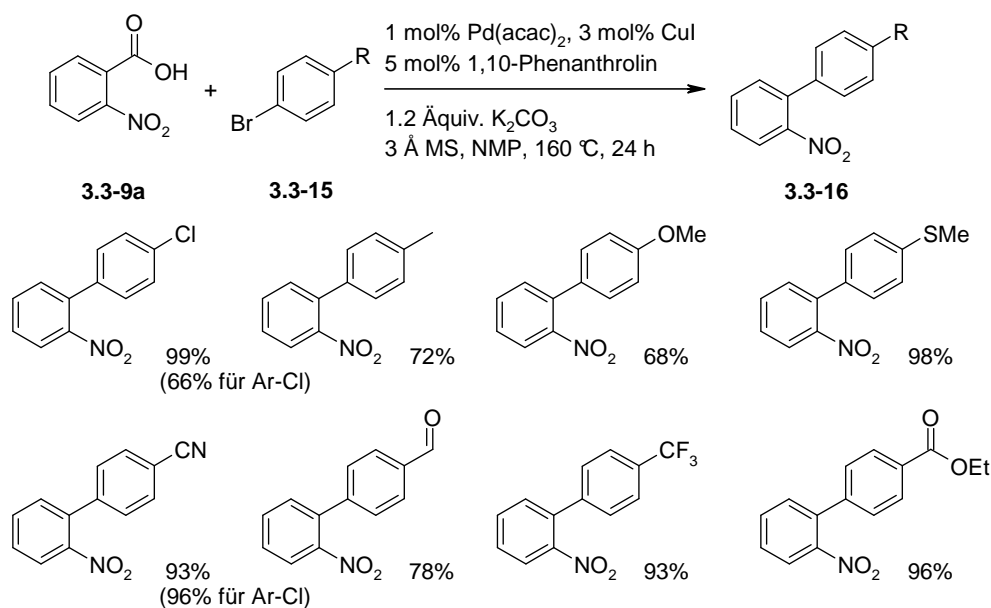
Diese erste Version einer decarboxylierenden Biarylsynthese lässt sich unter ähnlichen Bedingungen auch mit weiteren, vornehmlich *ortho*-substituierten Carbonsäuren (**3.3-9**)

durchführen. In Gegenwart eines Katalysatorsystems bestehend aus 2 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, 10 mol% 2,2'-Bipyridin und stöchiometrischen Mengen an Kupfer(I)-iodid in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) lassen sich diese mit *para*-Bromtoluol (**3.3-15a**) bei einer Reaktionstemperatur von 160 °C zu den entsprechenden Biarylen (**3.3-16**) umsetzen (Schema 37).



Schema 37. Kreuzkupplung von Carbonsäuren mit stöchiometrischen Mengen an Kupfersalz.

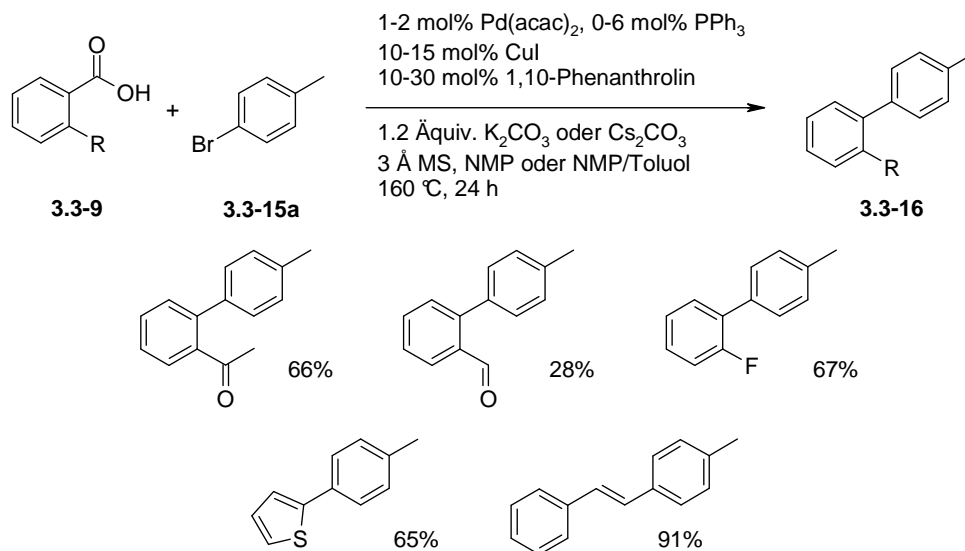
Obwohl diese Protokolle für die Synthese von Biarylen, ausgehend von Carbonsäuren und Arylbromiden im hohen Grade wirkungsvoll sind, sind dennoch stöchiometrische Kupfermengen notwendig. Nach dem vorgeschlagenen Mechanismus wird das Kupfersalz jedoch nach dem Transmetallierungsschritt vollständig regeneriert, so dass katalytische Mengen an Kupfer theoretisch genügen sollten. Bei dem Versuch die Kupfermenge zu reduzieren brach die Ausbeute allerdings komplett ein. Dieses Ergebnis wurde der irreversiblen Reduktion von Kupfer(II) zu Kupfer(I) zugeschrieben. Demzufolge ist ein alternatives, in beiden Schwermetallen katalytisches Protokoll - wie für Anwendungen im industriellen Maßstab erforderlich - nur mit stabileren aber unreaktiveren Kupfer(I)-Katalysatorkomplexen auf Kosten einer erhöhten Reaktionstemperatur möglich. In einer zweiten katalytischen Reaktionsvariante gelang es *ortho*-Nitrobenzoesäure (**3.3-9a**) in Gegenwart eines Katalysatorsystems bestehend aus 3 mol% Kupfer(I)-iodid, 5 mol% 1,10-Phenanthrolin und 1 mol% Palladium(II)-acetylacetonat bei einer Reaktionstemperatur von 160 °C mit einer Vielzahl von Brom-, Iod- und sogar einigen Chlorarenen (**3.3-15**) in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Biarylen (**3.3-16**) zu koppeln (Schema 38).



Schema 38. *Biarylsynthese mit katalytischen Mengen an Kupferkatalysator.*

Mit dieser katalytischen Reaktionsvariante wurden sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Arylbromide erfolgreich zu den entsprechenden Biarylen überführt. Dabei wurden eine Vielzahl von funktionellen Gruppen einschließlich Ester, Ether, Thioether, Aldehyde, Ketone, Nitrile, Halogenide sowie stickstoffhaltige Heterocyclen toleriert.

Im Grunde sollte ein in beiden Metallen katalytisches Protokoll nicht nur *ortho*-Nitrobenzoesäure beschränkt sein, sondern auf alle aromatischen und vinyllischen Carbonsäuren anwendbar sein. Durch eine schrittweise Verbesserung des Kupferkatalysatorsystems und individuell angepassten Versuchsprotokollen war es möglich, die Anwendungsbreite der Reaktion zunächst auf Carbonsäuren mit anderen stark koordinierenden Gruppen in *ortho*-Position (2-Formylbenzoesäure, 2-Acetylbenzoesäure), dann auf Carbonsäuren mit schwach koordinierenden Gruppen in *ortho*-Position (2-Fluorbenzoesäure) und schließlich auf vinyllische und heterocyclische Carbonsäurederivate (Zimtsäure, Thiophen-2-carbonsäure) zu erweitern (Schema 39). Damit erscheint die Leistungsgrenze solch einfacher Kupferkatalysatorsysteme erreicht zu sein, da mit nicht *ortho*-substituierten Benzoesäuren selbst bei Verwendung stöchiometrischer Kupfermengen nur mäßige Ausbeuten erzielt werden.



Schema 39. *Synthese ortho-substituierter Biaryle mit katalytischen Mengen an Kupfer.*

Die von Goßen et al. vorgestellte innovative Kreuzkupplungsstrategie für die Synthese unsymmetrischer Biaryle ausgehend von Carbonsäuren als Kohlenstoffnucleophile ist signifikant billiger, sicherer und umweltfreundlicher als traditionelle Kreuzkupplungsreaktionen, da es dadurch nicht mehr erforderlich ist stöchiometrische Mengen zuvor bereitgestellter Organometallverbindungen zu verwenden. Dadurch ergeben sich neue Möglichkeiten für die industrielle Synthese wertvoller pharmazeutischer Biarylzwischenstufen. Die Viabilität dieser kupfer- und palladiumkatalysierten Transformation konnte schon in diesem frühen Stadium der Reaktionsentwicklung durch die erfolgreiche Umsetzung einer Vielzahl von Arylbromiden mit *ortho*-Nitrobenzoesäure unter Beweis gestellt werden.

Allerdings sind decarboxylierende Kreuzkupplungen weitaus weniger untersucht als traditionelle Reaktionen zur C–C-Bindungsknüpfung. Daher sind weit reichende weiterführende Arbeiten entscheidend um eine Verbesserung der Anwendungsbreite und Reaktionsbedingungen zu erziele und diese Kreuzkupplungsstrategie als wahre synthetische Alternative zu etablierten.

#### **3.4 Zusammenfassung**

Das hohe Synthesepotential der katalytischen Transformationen, die von Carbonsäuren ausgehen, lässt sich aufgrund der Vielseitigkeit der oben vorgestellten Verfahren nur schwer abschätzen. Ein wichtiges Argument die Forschung in den nächsten Jahren auf diesem Gebiet zu intensivieren ist die exzellente Verfügbarkeit von Carbonsäuren insbesondere aus nachwachsenden Rohstoffquellen.<sup>67</sup> Weiterhin lassen sich weitere katalytische Transformationen durch Kombination von Elementarschritten der vorgestellten Katalysatorzyklen entwickeln. Dabei sind die vorgestellten Methoden keinesfalls ausgereift und ermöglichen die konsequente Weiterentwicklung.

## 4 Aufgabenstellung

Ziel dieser Doktorarbeit war es ein tieferes Verständnis für die decarboxylierende Biarylsynthese zu gewinnen, um den allgemeinen Einsatz von kostengünstig verfügbaren und einfach handhabbaren Carbonsäuren als nucleophile Kupplungspartner in Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen zu ermöglichen.

Da die Extrusion von Kohlendioxid aus den bei dieser Umsetzung entstehenden Metallcarboxylatkomplexe als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der ganzen Transformation angesehen wird, sollte der Decarboxylierungsschritt separat untersucht werden. Eine sukzessive Verbesserung dieses entscheidenden Schrittes sollte zu einem Katalysatorsystem mit stark erhöhter Aktivität führen. Dadurch sollte es möglich sein, die bestehende Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf das volle Substratspektrum an aromatischen Carbonsäuren unabhängig von ihren Substitutionsmuster zu erweitern. Diese Forschungen könnten zu einem Durchbruch bei der Etablierung dieser innovativen Kreuzkupplungsstrategie als Alternative zu den bewährten C–C-Bindungsknüpfungen führen. Diese Studien sind entscheidend für die daraus folgenden präparativen oder industriellen Anwendungen der decarboxylierenden Kreuzkupplung, zum Beispiel zur Synthese wertvoller Pflanzenschutzmittel.

## 5 Eigene Ergebnisse und Diskussion

### 5.1 Allgemein anwendbares Verfahren für die Kupplung aktivierter Carbonsäuren

#### 5.1.1 Zielsetzung

In diesen Arbeiten sollte untersucht werden, ob die Anwendungsbreite der in beiden Schwermetallen katalytischen Reaktionsvarianten der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf bestimmte aromatische oder heteroaromatische Carbonsäuren begrenzt ist. Es sollte somit geklärt werden, ob es sich somit in Bezug auf die Carbonsäure um eine intrinsische Beschränkung dieser Methode handelt, oder ob sich die Anwendungsbreite dieser Protokolle auch auf alle anderen Carbonsäuren erweitern lässt. Diese Untersuchungen sollten es ermöglichen bestehende Substrateinschränkungen zu überwinden, und ausgehend von der großen Zahl an individuellen, katalytischen Reaktionsvarianten ein generell anwendbares, in beiden Schwermetallen katalytisches Verfahren zur decarboxylierenden Biarylsynthese unabhängig von dem Substitutionsmuster der Carbonsäure zu entwickeln.

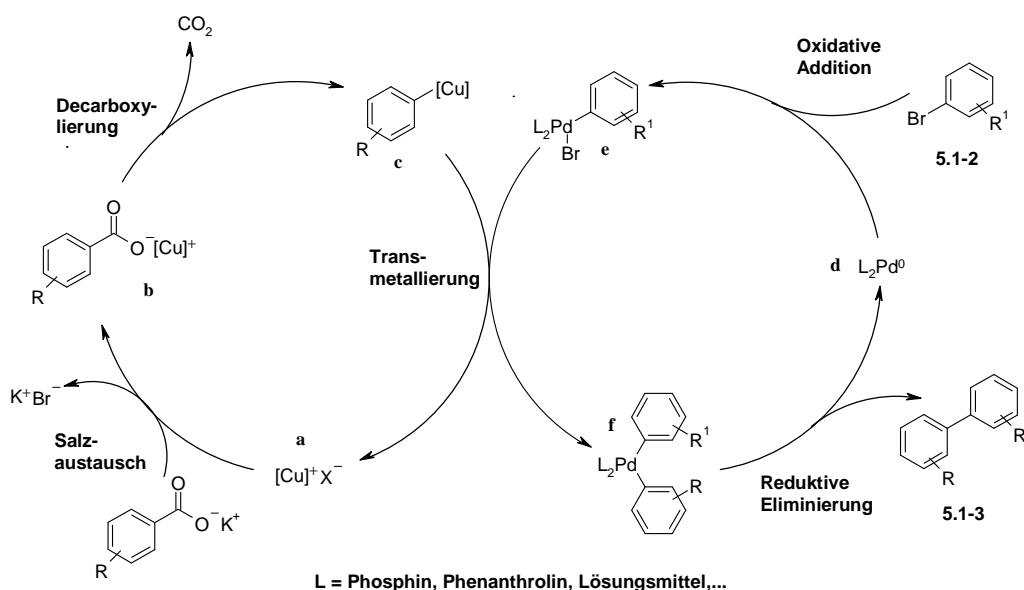
Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido durchgeführt.

#### 5.1.2 Vorüberlegungen

Bei der kupfervermittelten Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren werden intermediär Arylkupferspezies gebildet. Deren Synthesepotential lässt sich ideal nutzen, wenn man sie als Kohlenstoffnucleophile in Kreuzkupplungen einsetzt. Dies wurde durch die Kombination eines Kupfer- oder Silber-Decarboxylierungskatalysators mit dem klassischen Kreuzkupplungsmetall Palladium realisiert. Für die decarboxylierende Kreuzkupplung von aromatischen Carbonsäuren mit Arylbromiden wurden seither bereits zwei alternative Protokolle entwickelt, eines mit stöchiometrischen und eines mit katalytischen Mengen an Kupfer.<sup>24</sup> Beide Reaktionsvarianten sind hinsichtlich des Arylhalogenides breit anwendbar. So ermöglichen die beiden zur Verfügung stehenden Reaktionsprotokolle die effiziente Kupplung einer Vielzahl von Arylbromiden mit *ortho*-Nitrobenzoesäure zu den entsprechenden Biarylen. Obwohl bereits eine bemerkenswerte Anzahl an aromatischen Carbonsäuren in der Gegenwart von stöchiometrischen Mengen an Kupfer umgesetzt werden können, beschränkte sich das erste katalytische Protokoll in Kupfer zunächst auf die Kupplung von *ortho*-Nitrobenzoesäure. Während sich der elektrophile Kupplungspartner verhältnismäßig leicht variieren lässt, wurden für eine limitierte Zahl an *ortho*-substituierten oder heteroaromatischen Carbonsäuren nur gute Ausbeuten erzielt, wenn das Verfahren für

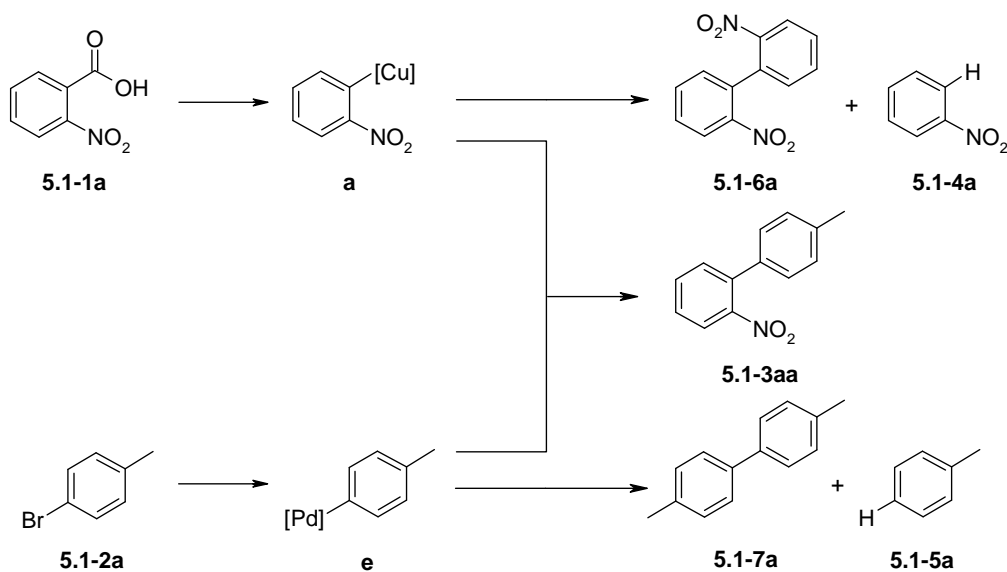


jeden Reaktand individuell optimiert wurde. Dies führte allerdings zu einer Vielzahl an verschiedenen Reaktionsprotokollen, welche die mögliche Anwendung dieser Reaktion erheblich erschwert. Der in Schema 40 vorgeschlagene Reaktionsmechanismus der kupfer- und palladiumkatalysierten decarboxylierenden Kreuzkupplung verdeutlicht in einfacher Weise, worin die Schwierigkeiten besteht ein für alle aromatischen Carbonsäuren allgemein anwendbares Versuchsprotokoll zu finden.



Schema 40. Mechanismus der decarboxylierenden Kreuzkupplung.

Es ist nahe liegend, dass eine ausgewogene Geschwindigkeit zwischen beiden ineinander greifenden Katalysatorzyklen (Decarboxylierung und Kreuzkupplung) erforderlich ist, um die Bildung unerwünschter Nebenprodukte, wie zum Beispiel Homokupplungsprodukte und Protodecarboxylierungsprodukt (5.1-4a), zu vermeiden und hohe Ausbeuten an gewünschtem Kupplungsprodukt zu erhalten. In Schema 41 werden die beobachteten Nebenprodukte (5.1-5a, 5.1-6a, 5.1-7a) sowie das Produkt (5.1-3aa) anhand der beiden Substrate *ortho*-Nitrobenzoesäure (5.1-1a) und *para*-Bromtoluol (5.1-2a) veranschaulicht.



Schema 41. Produkt und beobachtete Nebenprodukte der decarboxylierenden Kreuzkupplung.

Dabei ist anzunehmen, dass die Geschwindigkeit der Decarboxylierung stark von der Natur der Carbonsäure abhängt. Auf der Suche nach einem für eine Vielzahl von Carbonsäuren besonders wirkungsvollen, Katalysatorsystem erscheint es daher sinnvoll, die relative Decarboxylierungsaktivität dieser Carbonsäuren im Vergleich zu dem Modellsubstrat *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) näher zu untersuchen. Basierend auf diesen Resultaten sollte es weiterhin möglich sein ein besseres Verständnis dafür zu erlangen, warum *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) ein solch gutes Substrat für die decarboxylierende Kreuzkupplung darstellt.

### 5.1.3 Untersuchung des Protodecarboxylierungsschrittes

Die gesonderte Untersuchung der Protodecarboxylierung verschiedener Carbonsäuren wurde basierend auf den Reaktionsbedingungen der decarboxylierenden Kreuzkupplung von *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) durchgeführt, allerdings ohne Palladiumkatalysator und Arylhalogenid (**5.1-2**). Da keine Base zugegeben wurde, waren ausreichend Protonen vorhanden, um die Entstehung der korrespondierenden Arene (**5.1-4a-r**) aus den intermediär gebildeten Kupferarylspezies (**a**) zu ermöglichen. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Ergebnisse, dieser Protodecarboxylierungsstudien zusammengefasst.

Mit einem Katalysatorsystem, bestehend aus 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, wurde *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) bei 170 °C bereits nach 6 Stunden mit einer Ausbeute von 99% zu Nitrobenzol (**5.1-4a**) decarboxyliert.

Tabelle 1. Untersuchung der Protodecarboxylierung.

$$\text{5.1-1a-r} \xrightarrow[\text{NMP/Chinolin 3/1, 170 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\text{(+KBr), 7.5 mol\% Cu}_2\text{O, 15 mol\% 1,10-Phenanthroline}} \text{5.1-4a-r} + \text{CO}_2$$

Ver.	Carbonsäure	rel. Menge an KBr			Ver.	Carbonsäure	rel. Menge an KBr		
		0%	15%	100%			10%	15%	100%
5.1-4a		99 (95)	99 (95)	95 (60)	5.1-4b		40 (15)	25 (10)	10 (0)
5.1-4c		52 (8)	25 (0)	0 (0)	5.1-4d		79	76	
5.1-4e		67	67		5.1-4f		54	43	
5.1-4g		70	70		5.1-4h		68	61	
5.1-4i		75	75		5.1-4j		50	15	
5.1-4k		28	7		5.1-4l		38	34	
5.1-4m		72	24		5.1-4n		96	23	
5.1-4o		61	24		5.1-4p		40	40	
5.1-4q		44	7		5.1-4r		23	0	

*Reaktionsbedingungen:* 1.00 mmol Carbonsäure, 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 15 mol% 1,10-Phenanthroline, 1.5 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 0.5 mL Chinolin, 170 °C, 6 h, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; Zahlen in Klammern entsprechen den Reaktionen, die ohne 1,10-Phenanthroline durchgeführt wurden.

Unter diesen Bedingungen lässt sich eine Vielzahl an Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster mit ausreichend hoher Geschwindigkeit zu den entsprechenden Arenen (**5.1-4a-r**) decarboxylieren. Darunter sind sowohl elektronenreiche und elektronenarme *ortho*-substituierte aromatischen Carbonsäuren (**5.1-1a, b, d-j, n**) als auch heteroaromatische und vinyliche Carbonsäuren (**5.1-1l, p, q**). Selbst *meta*- und *para*-substituierte aromatische

Carbonsäuren (**5.1-1c, m**) decarboxylierten, wenngleich mit moderaten Ausbeuten. Allerdings war für vereinzelte elektronenreiche Substrate, wie zum Beispiel *ortho*- und *para*-Methoxybenzoesäure (**5.1-1k, r**), die Decarboxylierungsgeschwindigkeit verhältnismäßig gering, so dass während der Reaktionszeit nur ein bis zwei Katalysatorzyklen durchlaufen wurden. Basierend auf diesen Ergebnissen sollte es im Prinzip keine intrinsische Beschränkung der Anwendung der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf eine limitierte Gruppe an Carbonsäuren geben. Die Aktivität des Kupferkatalysators wird aber durch den Zusatz von Halogeniden, wie sie bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung von Arylbromiden als elektrophiler Kupplungspartner unvermeidlich gebildet werden, herabgesetzt. Die Extrusion von Kohlendioxid wird dadurch zumeist verlangsamt, wenn nicht gar blockiert (Tabelle 1, zweite und dritte Zahlenspalte).

Nur die Protodecarboxylierung von *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) blieb von der Bromidionenkonzentration nahezu unbeeinträchtigt, wenn 1,10-Phenanthrolin als Ligand verwendet wurde. Allerdings genügte bereits der Zusatz äquimolarer Mengen an Kaliumbromid - in Bezug auf den Katalysator - um die Protodecarboxylierung von *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) etwas zu verlangsamen, wenn Chinolin als einzig möglicher Kupfer-Ligand verwendet wurde. Ein Überschuss an Kaliumbromid führte zu einem weiteren Rückgang des Umsatzes (Tabelle 1, Zahlen in Klammern). Dies zeigt zum einen die Überlegenheit des phenanthrolinbasierten Katalysatorsystems auf, zum anderen erklärt sich dadurch auch weswegen *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) ein solch gutes Substrat für decarboxylierende Kreuzkupplungen darstellt.

Im Fall von *ortho*-Cyanobenzoessäure (**5.1-1b**) wurde dieser Trend noch verstärkt. Ein Katalysatorsystem bestehend aus Chinolin als einzigem Stickstoff-Ligand ist nicht mehr in der Lage die Protodecarboxylierung in Gegenwart von Halogeniden zu vermitteln. Auch hier erwies sich ein System bestehend aus 1,10-Phenanthrolin als weit aus effektiver und bewahrte auch in Gegenwart von Halogenidionen ein ausreichend hohes Maß an Aktivität. Für noch reaktionsträgere, vorwiegend *meta*- und *para*-substituierte Carbonsäuren, wie zum Beispiel *para*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1c**) und *para*-Methoxybenzoesäure (**5.1-1r**), waren die Umsätze selbst mit dem für Protodecarboxylierungen besten Katalysatorsystem noch zu gering. Es erscheint daher als äußerst unwahrscheinlich, solch unreaktive Carbonsäuren mit katalytischen Mengen eines Kupfer-1,10-Phenanthrolin-Katalysatorsystems zu den entsprechenden Biarylen zu kuppeln.

Die getesteten Carbonsäuren lassen sich demzufolge grob in zwei Gruppen aufteilen. Die eine Gruppe decarboxyliert mit einem Kupfer-1,10-Phenanthrolin-Katalysatorsystem nur in

Abwesenheit von Bromidionen. Demzufolge sollte für die erfolgreiche Kreuzkupplung dieser Substrate eine stöchiometrische Menge an Kupfer erforderlich sein. Bei der zweiten Gruppe wird die Protodecarboxylierung durch den Zusatz von Halogeniden kaum beeinträchtigt, daher sollte eine katalytische Menge an Kupfer ausreichen um diese Substrate zu koppeln. Unter den Reaktanden die von der Gegenwart an Halogenidionen am wenigsten beeinträchtigt werden, finden sich viele *ortho*-substituierte oder heteroaromatische Carbonsäuren. Vermutlich sind diese in der Lage in einer zweizähligen Art und Weise an das Kupferzentrum zu koordinieren. Diese Eigenschaft könnte ihnen behilflich sein, um erfolgreich mit den Halogenidionen um den für die gewünschte Reaktion benötigten, freien Koordinationsplatz am Kupfer zu konkurrieren. Dieser Annahme folgend, sollte es möglich sein ein allgemein anwendbares, in beiden Schwermetallen katalytisches Verfahren der decarboxylierenden Kreuzkupplung zu entwickeln, wenn es gelänge, dem Kupfer eine höhere Affinität für Carboxylate im Vergleich zu Halogeniden zu induzieren, indem dessen Ligandensphäre verändert würde.

### 5.1.4 Anwendungsbreite der neuen Reaktionsvariante

Basierend auf diesen Protodecarboxylierungsergebnissen wurde versucht, ein auf eine Vielzahl an Carbonsäuren allgemein anwendbar Katalysatorsystem zu entwickeln. Um eine erfolgreiche Kreuzkupplung zu ermöglichen, sollte ein solch effektives Katalysatorsystem in der Lage sein die Geschwindigkeit der Decarboxylierung unabhängig von der Bromidionenkonzentration und der eingesetzten Carbonsäure ausreichend hoch zu halten. Aufgrund der hohen Protodecarboxylierungsaktivität phenanthrolinbasierter Katalysatorsysteme, erwies sich die Kombination eines solchen Decarboxylierungs-Katalysatorsystems mit einem Palladium-Cokatalysator als äußerst Erfolg versprechend. So konnte ein Reaktionsprotokoll bestehend aus 10 mol% Kupfer(I)-bromid und 1,10-Phenanthrolin zusammen mit 3 mol% Palladium(II)-bromid in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C identifiziert werden, welches diesen Anforderungen am besten entsprach. Um die Bildung unerwünschter Nebenprodukte durch die Hydrolyse der intermediär gebildeten Kupferarylspezies zu verhindern, wurden Molekularsiebe verwendet, um das bei der Deprotonierung der freien Säure unvermeidlich freiwerdende Reaktionswasser zu binden. Ausgewählte Ergebnisse der eingehend untersuchten Anwendungsbreite der Reaktion sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Anwendungsbreite der Reaktionsvariante.

Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
<b>5.1-3aa</b>		82	<b>5.1-3ba</b>		34
<b>5.1-3da</b>		69	<b>5.1-3ea</b>		61
<b>5.1-3ga</b>		51	<b>5.1-3ha</b>		45
<b>5.1-3ia</b>		76	<b>5.1-3ja</b>		(31)
<b>5.1-3ka</b>		46	<b>5.1-3la</b>		62
<b>5.1-3sa</b>		57	<b>5.1-3pa</b>		79
<b>5.1-3fa</b>		42	<b>5.1-3ra</b>		0

*Reaktionsbedingungen:* 1.00 mmol Carbonsäure, 1.20 mmol *para*-Bromtoluol, 10 mol% Kupfer(I)-bromid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 3 mol% Palladium(II)-bromid, 1.00 mmol Kaliumcarbonat, 250 mg Molekularsiebe 3 Å (MS), 1.5 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 0.5 mL Chinolin, 170 °C, 24 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten. Ausbeuten in Klammer sind GC-Ausbeuten.

Die neue Reaktionsvariante wurde erfolgreich auf eine große Zahl unterschiedlicher Carbonsäuren angewandt. Unter ihnen befinden sich alle Derivate, die sich in der Gegenwart von Kaliumbromid erfolgreich decarboxylieren lassen. Mit diesem bimetalischen Katalysatorsystem konnten sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme, *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren (**5.1-1a, d, e, g-i**), sowie heteroaromatische und vinyliche Derivate (**5.1-1l, p**) mit *para*-Bromtoluol (**5.1-2a**) in moderaten bis guten

Ausbeuten zu den entsprechenden Biarylen gekuppelt werden. Obwohl mit dieser Methode teilweise nur mäßige Ausbeuten erzielt werden konnten, sind die Ergebnisse doch ermutigend, da es möglich war diese in beiden Schwermetallen katalytische Methode von *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) auf andere *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren auszuweiten. Eine Vielzahl funktioneller Gruppen, wie zum Beispiel Ester, Amide, Nitrile, Sulfone, Aldehyde, Ketone, Ether, Nitrogruppen sowie Fluoride, wurden bei dieser Reaktion problemlos toleriert. Besonders hervorzuheben ist, dass die denkbare Nebenreaktion - die Protodecarboxylierung der Carbonsäuren zu den entsprechenden Arenen - unter diesen Reaktionsbedingungen erfolgreich unterdrückt werden konnte und folglich nur in Spuren beobachtet wurde, da das gebildete Reaktionswasser mit Molekularsieben gebunden werden konnte. Genauso konnte auch keine Hydrolyse des Isopropylesters (Verbindung **5.1-3ga**) beobachtet werden. Die Kupplung der elektronenreichen *ortho*-Methoxybenzoesäure (**5.1-1k**) verlief trotz der geringen Decarboxylierungsaktivität dieser Säure unerwartet gut, so konnten eine Ausbeute von 46% an 4'-Methyl-2-methoxybiphenyl (**5.1-3ka**) erzielt werden. Nicht *ortho*-substituierte Carbonsäuren wie *para*-Methoxybenzoesäure (**5.1-1r**) konnten unter diesen Reaktionsbedingungen nicht umgesetzt werden. Da sich eben diese Substrate in der Gegenwart von Kaliumbromid nicht oder nur schwer decarboxylieren lassen, waren diese Ergebnisse allerdings nicht unerwartet.

### 5.1.5 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Basierend auf den Untersuchungen zur Protodecarboxylierung konnte der Decarboxylierungsschritt als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der decarboxylierenden Kreuzkupplung identifiziert werden. Darauf aufbauend konnte eine in beiden Schwermetallen katalytische Reaktionsvariante der decarboxylierenden Biarylsynthese entwickelt werden. Diese neue, auf dem stets gleichen Katalysatorsystem basierende Methode ist auf eine große Zahl *ortho*-substituierter aromatischer Carbonsäuren anwendbar und toleriert eine Vielzahl von funktionellen Gruppen. Mit diesem Protokoll wurden die besten Ausbeuten mit *ortho*-substituieren oder heteroaromatischen Carbonsäuren erzielt, die in der Lage sind in einer bidentalen Art und Weise an das Kupferzentrum zu koordinieren. Diese Eigenschaft ermöglicht es ihnen anscheinend, mit den bei der Kreuzkupplung freiwerdenden Halogenidionen erfolgreich um einen freien Koordinationsplatz am Kupferzentrum zu konkurrieren.

Um die Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf das volle Substratspektrum an aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäuren auszuweiten, können daher zwei Strategien verfolgt werden: Zum einen könnte ein effizienteres

Katalysatorsystem entwickelt werden, wenn es gelingt geeignete Liganden zu entwerfen, die am Kupferzentrum eine höhere Affinität für Carboxylate im Vergleich zu Halogeniden induzieren. Alternativ könnte eine halogenidfreie Reaktionsvariante mit Sulfonaten als Kupplungspartner entwickelt werden, vorausgesetzt diese schwächer koordinierenden Anionen beeinträchtigen nicht in gleicher Weise die Decarboxylierungsaktivität des Katalysatorsystems.



## 5.2 Verfahren zur decarboxylierenden Kreuzkupplung für die organische Synthese

### 5.2.1 Zielsetzung

Aufgrund der ökonomischen Bedeutung wertvoller Biarylzwischenstufen besteht die kontinuierliche Notwendigkeit neue Verfahren für deren Synthese im präparativen Maßstab zu entwickeln. In diesem Zusammenhang eröffnen decarboxylierende Kreuzkupplungen neue Möglichkeiten für die Synthese solcher Biarylintermediate, da diese im Gegensatz zu traditionellen Kreuzkupplungsreaktionen, bei denen stöchiometrische Mengen an teuren Organometallverbindungen verwendet werden, auf den Einsatz gut verfügbarer Carbonsäuren als Kohlenstoffnucleophile basiert. Um den präparativen Nutzen dieser Methode unter Beweis zu stellen, war es das Ziel dieser Arbeiten ein verlässliches Verfahren für die decarboxylierende Kreuzkupplung von *ortho*-substituierten Carbonsäuren mit Arylhalogeniden zu *ortho*-substituierten Biarylen zu entwickeln. Dadurch sollte diese neue Kreuzkupplungsstrategie als zuverlässige Synthesemethode etabliert werden, die es auch in der Katalyse unerfahrenen Synthesechemiker ermöglicht, unsymmetrische Biaryle mit dieser Methode im präparativen Maßstab darzustellen.

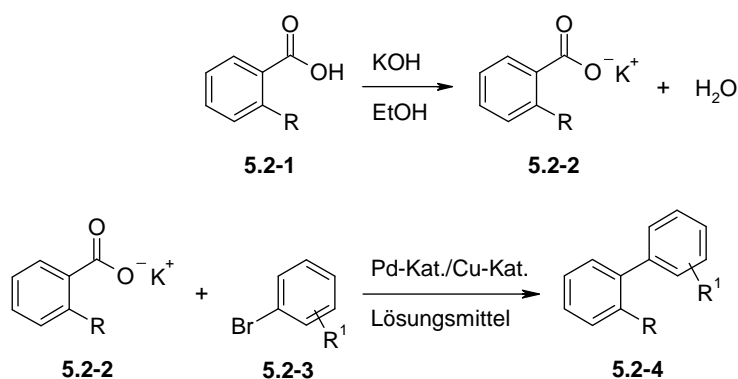
Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido durchgeführt.

### 5.2.2 Vorüberlegungen

Um ein präparatives Verfahren für die decarboxylierende Kreuzkupplung zu entwickeln, ist es unumgänglich eine praktikable Methode zu entwickeln, um das bei der Reaktion freiwerdende Reaktionswasser aus dem Reaktionsmedium zu entfernen. Ansonsten kann es zur Hydrolyse der Kupferintermediate zu den entsprechenden Arenen kommen. Im millimolaren Maßstab geschieht dies äußerst effektiv durch die Zugabe von gemahlene Molekularsieben zur Reaktionslösung. Diese Methode hat sich zwar für kleinere Ansätze bewährt, erscheint aber aufgrund der dafür benötigten Menge an Molekularsieben für eine Maßstabsübertragung nicht besonders geeignet. Die Zugabe stöchiometrischer Mengen eines Dehydratisierungsmittels, wie Schwefelsäure oder Phosphorpentoxid, um das Reaktionswasser chemisch zu binden erscheint nicht nur wegen des ätzenden Charakters dieser Substanzen, sondern auch aufgrund ihres hohen Oxidationspotentials und der damit verbundenen geringen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ungeeignet. Weiterhin würde die eingesetzte oder freiwerdende Mineralsäure die intermediär gebildeten Kupferkomplexe protonieren. Dies würde zu unerwünschten Nebenprodukten führen. Die auf einem gänzlich anderen Prinzip beruhende azeotrope Destillation hingegen ist insbesondere bei größeren Ansätzen hervorragend

geeignet um Wasser aus einem Reaktionsgemisch herauszuschleppen. Dabei wird als Schleppflüssigkeit für Wasser oft Toluol oder andere aromatische Kohlenwasserstoffe verwendet. Da die Schleppflüssigkeit wieder in die Mischung zurückfließt, kann der Schleppvorgang deshalb mit einer gegebenen Menge Lösungsmittel beliebig lange fortgesetzt werden. Diese Methode eignet sich also in idealer Weise für eine Maßstabsübertragung der decarboxylierenden Kreuzkupplung, wenn es gelingt das bestehende Lösungsmittelgemisch aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin durch ein für azeotrope Destillationen geeignetes Lösungsmittelsystem zu ersetzen.

Eine gänzlich wasserfreie Reaktionsvariante der decarboxylierenden Kreuzkupplung erscheint für den Einsatz besonders flüchtiger Startmaterialien (Arylbromide oder -chloride) als noch praktikabler, da sich in diesen Fällen eine azeotrope Destillation ohne einen modifizierten Wasserabscheider nur schwer durchführen lässt ohne neben dem Reaktionswasser auch Teile des Reaktanden mit aus der Reaktionslösung zu entfernen. Wenn die eingesetzten freien Carbonsäuren (**5.2-1**) *a priori* in die entsprechenden Kaliumsalze (**5.2-2**) überführt werden würden, könnte die Bildung von Reaktionswasser von vornherein vermieden werden (Schema 42). Nicht nur der Versuchsaufbau sondern die gesamte Versuchsdurchführung dieser zweistufigen Synthese würde sich dadurch erheblich vereinfachen, da bei der Kreuzkupplung sowohl auf die Zugabe einer Base als auch auf den Zusatz von Molekularsieben verzichtet werden könnte. Eine Maßstabsübertragung der Reaktion würde somit um einiges erleichtert. Dennoch könnte sich eine einstufige Methode besonders für Substrate bei denen die Löslichkeit der freien Säure (**5.2-1**) größer ist als die Löslichkeit des korrespondierenden Kaliumsalzes (**5.2-2**), als vorteilhaft erweisen.



Schema 42. Zweistufige decarboxylierende Biarylsynthese.

Auf der Suche nach einem praktikablen Reaktionsverfahren sollte das zu verwendende Katalysatorsystem ausschließlich aus kommerziell erhältlichen Komponenten bestehen und möglichst einfach in der Handhabung sein. Trotzdem sollte es eine hohe katalytische Aktivität

besitzen, so dass es die Umsetzung einer Vielzahl von Carbonsäuren (5.2-1) mit Arylbromiden (5.2-3) zu den entsprechenden Biarylen (5.3-4) ermöglicht. Zugleich sollte dieses Verfahren eine möglichst einfache Abtrennung von Nebenprodukten, sowie Aufreinigung der Produkte aus der Reaktionslösung beinhalten. Die bisherige standardmäßige Aufarbeitung der Reaktionslösung, die nach wässriger Aufarbeitung eine säulenchromatographische Aufreinigung der Produkte vorsieht, soll so modifiziert werden, dass sie problemlos im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden kann. Dafür geeignete Standard-Reinigungsverfahren wären zum Beispiel die destillative Aufreinigung von flüssigen Produkten oder die Umkristallisation von Feststoffen. Auf diese Weise sollte ein praktisches Verfahren geschaffen werden, das es auch in der Katalyse unerfahrenen organischen Synthesechemikern ermöglicht unsymmetrische Biaryle durch decarboxylierende Kreuzkupplung im Multigramm-Maßstab darzustellen.

### 5.2.3 Entwicklung der präparativen Methode

Um ein allgemein anwendbares, präparatives Verfahren für die decarboxylierende Kreuzkupplung *ortho*-substituierter Benzoate zu entwickeln wurde Kalium-2-nitrobenzoat (5.2-2a) als ein Vertreter für aktivierte Carbonsäuren gewählt. Zunächst wurde untersucht wie weit sich die Katalysatorbeladung bei der Umsetzung mit *para*-Bromtoluol (5.2-3a) herabsetzen lässt. Dabei wurde Anstelle der freien Säure (5.2-1a) ganz bewusst das entsprechende Kaliumsalz (5.2-2a) eingesetzt, da sich bei dessen Umsetzung kein Reaktionswasser bildet und sich dadurch die gesamte Versuchsdurchführung erheblich vereinfacht.

In einer Reihe von Vorversuchen wurden zunächst verschiedene Kombinationen an Kupfer- und Palladiumquellen auf ihre katalytische Aktivität hin getestet. Dabei zeigten alle untersuchten Systeme die annähernd gleiche Aktivität, so dass für weitere Optimierungen ein einfach zu handhabender, kommerziell erhältlicher Kupfer(I)-Phenanthrolin-Phosphin-Komplex in Kombination mit Palladium(II)-acetylacetonat als Katalysatorsystem verwendet wurde. Mit diesem System war es auf Anhieb möglich die Katalysatorbeladung auf nur 0.3 mol% an Kupfer und 0.03 mol% an Palladium zu reduzieren, so dass bei einer Reaktionstemperatur von 160 °C in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin bereits eine beachtliche Ausbeute von 52% an Produkt erzielt wurde. Eine solch niedrige Katalysatorbeladung würde sich auch hervorragend für eine industrielle Anwendung der decarboxylierenden Kreuzkupplung zur Synthese von unsymmetrischen Biarylen eignen. Entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung war die Wahl des Lösungsmittels beziehungsweise -gemisches. Wenn anstelle von *N*-Methyl-

2-pyrrolidon (NMP) unpolare, aromatische Lösungsmittel verwendet wurden, ließ sich die Ausbeute an Produkt weiter steigern. Dabei hat sich der Zusatz von Chinolin als heterocyclischer Aminligand und Cosolvens aus zweierlei Gründen bewährt. Einerseits sollte Chinolin in der Lage sein das Katalysatorsystem aufgrund seiner koordinierenden Eigenschaften in Lösung zu stabilisieren, andererseits können aufgrund der hohen Siedetemperatur von Chinolin die erforderlichen Reaktionstemperaturen erreicht werden, wenn zu niedrig siedende Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol verwendet werden. Eine Auswahl dieser Reihenexperimente ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Einfluss des Lösungsmittels.

[K+].[O-]C(=O)c1ccccc1[N+](=O)[O-] + Cc1ccc(Br)cc1
 $\xrightarrow[\text{Lösungsmittel, 150 } ^\circ\text{C, 16 h}]{0.3 \text{ mol\% [Cu]^*}\text{-Kat.}, 0.03 \text{ mol\% Pd(acac)}_2}$ 
Cc1ccc(cc1)-c2ccccc2[N+](=O)[O-]

5.2-2a                      5.2-3a                      5.2-4aa

Eintrag	Lösungsmittel		Ausb. (%)
1	NMP / Chinolin	2 / 1	52
2	Toluol / Chinolin	2 / 1	76
3	Xylol / Chinolin	2 / 1	82
4	Mesitylen / Chinolin	2 / 1	99
5	Mesitylen		66
6 <sup>a</sup>	"		99
7 <sup>a,b</sup>	"		99 (99)

*Reaktionsbedingungen:* 10.0 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 10.0 mmol *para*-Bromtoluol, 0.3 mol% (1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat Dichlormethan Addukt, 0.03 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, 15.0 mL Lösungsmittel, 160 °C, 16 h, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt, Zahlen in Klammer sind isolierte Ausbeuten; a) 1.5 mol% (1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat Dichlormethan Addukt, 0.15 mol% Palladium(II)-acetylacetonat; b) 11.0 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 10.0 mmol *para*-Bromtoluol, 150 °C.

Für diese Reaktion erwies sich ein Lösungsmittelgemisch bestehend aus Mesitylen und Chinolin allen anderen getesteten Gemischen als überlegen. So konnte auch mit dieser geringen Katalysatorbeladung ein vollständiger Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet werden (Eintrag 4). Mit anderen Lösungsmittelkombinationen, wie zum Beispiel Toluol / Chinolin oder Xylol / Chinolin, wurden aber ebenfalls zufriedenstellende Ausbeuten erzielt (Einträge 2 und 3). Bemerkenswert war die Umsetzung in reinem Mesitylen, bei der unter diesen Bedingungen 66% an Produkt detektiert wurde (Eintrag 5). In diesem unpolaren, nicht koordinierenden Lösungsmittel, bei dem eine Stabilisierung der Katalysatoren nur durch das eingesetzte Ligandensystem erfolgen kann, sind für vollständige Umsätze leicht höhere

Katalysatorbeladungen notwendig (Eintrag 6). Eine Reaktionstemperatur von 150 °C erwies sich dabei als völlig ausreichend, so werden die Substrate innerhalb von 16 Stunden vollständig zum Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung in diesem unpolaren aromatischen Lösungsmittel erwies sich als denkbar einfach, nach einer Klärungsfiltration über *Celite*<sup>®</sup> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Auf diesem Weg konnte 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl (**XX**) in einer hervorragenden Ausbeute von 99% isoliert werden (Eintrag 7).

#### 5.2.4 Maßstabsübertragung

Die Ansatzgröße der Reaktion wurde schrittweise erhöht, um den präparativen Nutzen dieser Methode zu demonstrieren. In einem ersten Schritt wurde Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) mit einer Reihe von Arylbromiden (**5.2-3b-g**) und einigen -chloriden (**5.2-3d,f,g**) unter den optimierten Reaktionsbedingungen in einem zehn Millimol-Maßstab umgesetzt. Tabelle 4 gibt einen Überblick über diese Versuche.

Tabelle 4. Darstellung von Biarylen im zehn Millimol-Maßstab.

**5.2-2a** + X-Br: **5.2-3a-g**  
X-Cl: **5.2-3'd, f, g** → **5.2-4aa-ag**

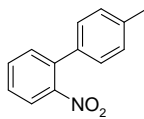
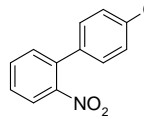
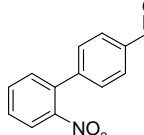
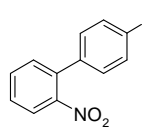
Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
<b>5.2-4ab</b>		95	<b>5.2-4ac</b>		94
<b>5.2-4ad</b>		91 (58)	<b>5.2-4ae</b>		77
<b>5.2-4af</b>		91 (86)	<b>5.2-4ag</b>		97 (79)

*Reaktionsbedingungen:* 11.0 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 10.0 mmol Arylbromid, 1.5 mol% (1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat Dichlormethan Addukt, 0.15 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, 15.0 mL Mesitylen, 150 °C, 16 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten. Zahlen in Klammer entsprechen den Ausbeuten mit dem entsprechenden Arylchlorid anstelle des Arylbromides.

Die zehn Millimolansätze ließen sich problemlos in für die Synthese geeigneten 60 mL Headspace-Vials durchführen. Erfreulicherweise reagierten sowohl elektronenarme als auch

elektronenreiche Arylbromide (**5.2-3a-g**) in hervorragenden Ausbeuten mit Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**). Bemerkenswert ist, dass unter diesen Bedingungen auch elektronenarme Arylchloride (**5.2-3'd, f, g**) zu den entsprechenden Biarylen (**5.2-4ad, af, ag**) umgesetzt werden konnten. Aufgrund ihrer geringen Herstellungskosten und der einfachen Verfügbarkeit eines breiten Substratspektrums sind Arylchloride (**5.2-3'**) insbesondere für Anwendungen im industriellen Maßstab interessant.<sup>68</sup> Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde eine Reihe von funktionellen Gruppen toleriert, wie zum Beispiel Ester, Nitrile, Aldehyde, Ketone, Ether, Nitrogruppen sowie Chloride. Weiterhin war die Aufreinigung der Produkte erdenklich einfach, nach Filtration über *Celite*<sup>®</sup> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die Produkte durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt.

Tabelle 5. Darstellung von Biarylen im fünf Gramm-Maßstab.

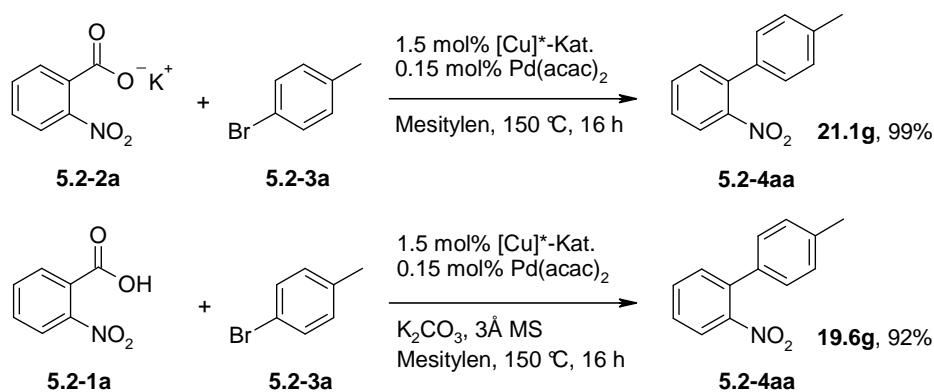
Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
<b>5.2-4aa</b>		99	<b>5.2-4ab</b>		91
<b>5.2-4ad</b>		87	<b>5.2-4af</b>		77 <sup>a</sup>

*Reaktionsbedingungen:* 44.0 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 40.0 mmol Arylbromid, 1.5 mol% (1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat Dichlormethan Addukt, 0.15 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, 60.0 mL Mesitylen, 150 °C, 16 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten. a) unter Verwendung von 40.0 mmol *para*-Chlornitrobenzol.

In einem zweiten Schritt wurde diese Bedingungen auf einen größeren Maßstab übertragen. Reaktionen in diesen Größenordnungen konnten nicht mehr in den sonst üblichen Reaktions-Vials durchgeführt werden, daher musste der Versuchsaufbau an die Bedingungen angepasst werden. Alle weiteren Reaktionen wurden daraufhin in einer klassischen Rührapparatur mit Rundkolben und Rückflusskühler durchgeführt. Um mit diesem Verfahren die für präparative Synthesemethoden durchaus üblichen fünf Gramm an gewünschtem Produkt zu erhalten, wurde bewusst eine Ansatzgröße von vierzig Millimol gewählt und Kalium-2-nitrobenzoat

(5.2-2a) mit verschiedenen Arylhalogeniden (5.2-3a, b, d, 3'f) umgesetzt. Dabei wurde bei der Auswahl der elektrophilen Kupplungspartner darauf geachtet, in Bezug auf deren elektronische Eigenschaften ein möglichst breites Spektrum abzudecken. Weiterhin wurde mit *para*-Chlornitrobenzol (5.2-3'f) auch ein weniger reaktives Arylchlorid unter diesen Bedingungen umgesetzt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über diese Versuche.

Bei der Maßstabsübertragung dieser Methode von zehn auf vierzig Millimol und den damit verbundenen apparativen Veränderungen blieb die Ausbeute an gewünschtem Produkt (5.2-4aa, ab, ad, af) unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der eingesetzten Arylhalogenide (5.2-3a, b, d, 3'f) unverändert hoch. Dieses Resultat bestärkte das Bestreben die Ansatzgröße weiter zu vergrößern und diese Reaktion in einem zwanzig Gramm-Maßstab durchzuführen.

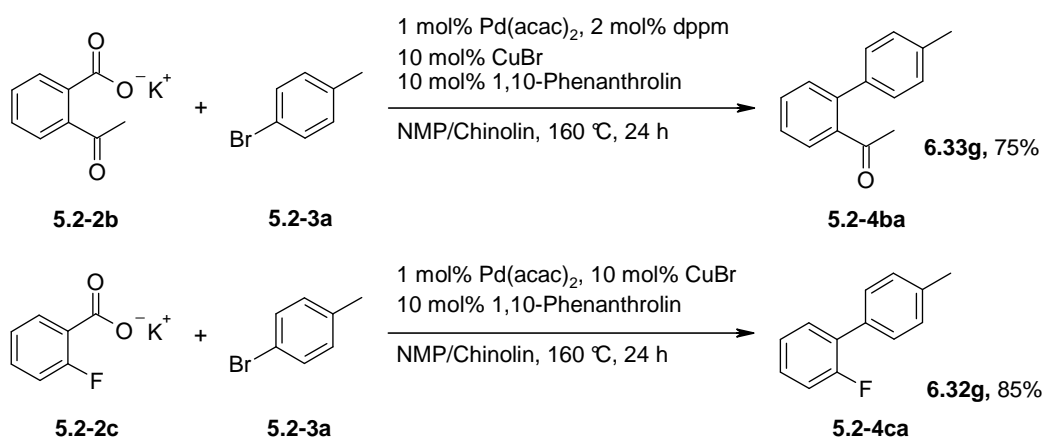


Schema 43. Biarylsynthese im zwanzig Gramm-Maßstab.

Dieses optimierte Versuchsprotokoll konnte ohne Ausbeuteverlust vom millimolaren auf einen molaren Maßstab übertragen werden (Schema 43). Bei der Durchführung dieser Reaktion im 100 Millimol-Maßstab erwies sich das Katalysatorsystem als äußerst robust und für den praktischen Einsatz im Labor hervorragend geeignet. Unter diesen Bedingungen konnte eine Katalysatorbeladung von 1.5 mol% an kommerziellen (1,10-Phenanthrolin)bis-(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat und 0.15 mol% an Palladium(II)-acetylacetonat beibehalten werden. Dabei ist die Versuchsdurchführung denkbar einfach. Die Kalium-2-nitrobenzoesäure (5.2-2a) und die Einzelkomponenten des Katalysatorsystems werden in einem Rundkolben vorgelegt danach wird eine Lösung aus *para*-Bromtoluol (5.2-3a) in 150 mL Mesitylen zugegeben. Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte ist überaus einfach. Die Katalysatorreste können zusammen mit dem entstandenen Kaliumbromid durch Filtration über *Celite*<sup>®</sup> abgetrennt werden. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt (5.2-4aa) nach Kugelrohrdestillation in einer beeindruckenden Ausbeute von 99% und Reinheit von 98% isoliert.

Dieses zweistufige Reaktionsprotokoll eignet sich besonders für die Umsetzung flüchtiger Arylbromide und -chloride. Dennoch könnte ein einstufiges Verfahren ausgehend von der freien Säure trotz des damit verbundenen größeren apparativen Aufwands insbesondere dann von Interesse sein, wenn sich diese im Reaktionsmedium besser löst als deren Kaliumsalz. Um das bei dieser Reaktion entstehende Reaktionswasser aus dem Reaktionsmedium azeotrop zu entfernen, wurde eine wohl durchdachte Versuchsanordnung bestehend aus einem Rundkolben bestückt mit einem mit Molekularsieben gefüllten Soxhletaufsatz verwendet. So konnte auch die freie *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.2-1a**) im präparativen Maßstab unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen mit *para*-Bromtoluol (**5.2-3a**) in sehr guten Ausbeuten zu dem entsprechenden Biaryl (**5.2-4aa**) gekuppelt werden. Sowohl das Katalysatorsystem als auch die geringe Katalysatorbeladung konnten beibehalten und das Produkt (**5.2-4aa**) nach destillativer Aufreinigung in einer hervorragenden Ausbeute von 92% und Reinheit von 98% erhalten werden.

Basierend auf diesen Reaktionen im zwanzig Gramm-Maßstab konnte in nachfolgenden Arbeiten ein Verfahren für die decarboxylierende Kreuzkupplung im industriellen Maßstab entwickelt werden (siehe Abschnitt 5.3).



Schema 44. Anwendungsbreite der Methode in Bezug auf die Carbonsäure.

Diese präparative Methode ist nicht auf die Synthese *ortho*-nitrosubstituierter Biaryle beschränkt, sondern ist auch auf andere *ortho*-substituierte aromatische Carboxylate anwendbar, erfordert aber eine substratspezifische Feinabstimmung um optimale Ausbeuten zu erzielen. Im Vergleich zu Kalium-2-nitrobenzoesäure (**5.2-2a**) stellt Kalium-2-acetylbenzoesäure (**5.2-2b**) ein verhältnismäßig schwierig zu kuppelndes Substrat dar, da die sterisch anspruchsvolle Acetylgruppe die Kreuzkupplung anscheinend erschwert. Daher sind in diesem Fall höhere Katalysatorbeladungen notwendig. Gleichzeitig erfolgt die Aktivierung des Katalysatorsystems bestehend aus 10 mol% Kupfer(I)-



bromid/1,10-Phenanthrolin und 1 mol% Palladium(II)-acetylacetonat *in situ*, wobei sich der Zusatz des palladiumstabilisierenden Phosphin-Liganden Bis(**diphenylphosphino**)methan (dppm) als förderlich erwies. Die besten Ausbeuten wurden dabei in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin erzielt. Dies ist wahrscheinlich auf Löslichkeitsprobleme von Kalium-2-acetylbenzoesäure (**5.2-2b**) in reinem Mesitylen zurückzuführen. Mit dieser Methode konnte das Produkt (**5.2-4ba**) nach destillativer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 75% isoliert werden (Schema 44). Die sterisch weniger anspruchsvolle Kalium-2-fluorbenzoesäure (**5.2-2c**) konnte zum Beispiel am besten ohne palladiumstabilisierende Liganden gekuppelt werden, so dass unter diesen optimierten Bedingungen 85% an Produkt (**5.2-4ca**) isoliert werden konnten (Schema 44).

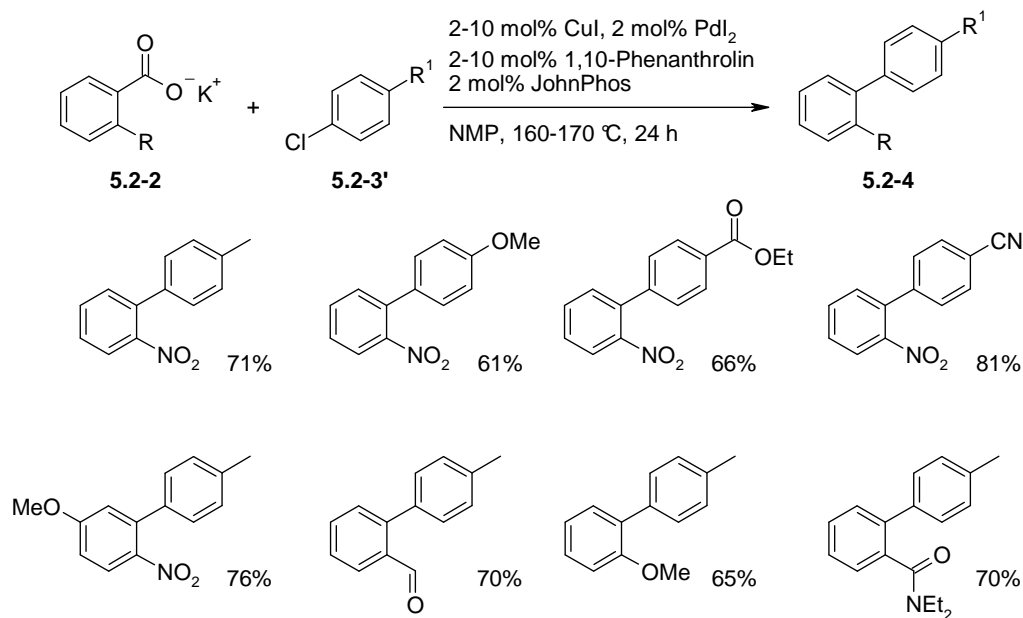
### 5.2.5 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Der präparativen Nutzen der optimierten Methode ließ sich durch eine ohne Ausbeuteverluste problemlos realisierte Maßstabsübertragung vom millimolaren hin zum Multigramm-Maßstab und der daraus resultierenden Synthese einer beachtlichen Zahl an *ortho*-substituierten Biarylen im Multigramm-Maßstab verdeutlichen.

Aufgrund der hohen Reaktivität der Kalium-2-nitrobenzoesäure konnte das Reaktionsprotokoll in vielerlei Hinsicht verbessert werden. Für die erfolgreiche Kupplung mit einer Vielzahl von Arylbromiden und einigen elektronenarmen Chloraromaten sind nur sehr niedrige Katalysatorbeladungen (1.5 mol% Kupfer und 0.15 mol% Palladium) vonnöten. Außerdem konnte ein einfach zu handhabender, kommerzieller (1,10-Phenanthrolin)bis-(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat-Komplex als Decarboxylierungskatalysator verwendet werden. Der Einsatz von Mesitylen als billiges und unpolares Lösungsmittel führte zu einer vereinfachten Aufarbeitung, so dass nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender Kugelrohrdestillation das Produkt in hervorragender Reinheit vorlag. Für andere, unreaktivere *ortho*-substituierte Carbonsäuren wurde eine alternative Reaktionsvariante entwickelt, die eine *in situ* Aktivierung des Katalysatorsystems und den Zusatz von palladiumstabilisierenden Liganden vorsieht.

Diese Methode ermöglichte nicht nur die Kupplung einer Vielzahl von Arylbromiden, sondern auch die Verwendung von einigen unreaktiveren Arylchloriden als elektrophile Kupplungspartner, ohne dass deren oxidative Addition an das Palladiumzentrum durch sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Phosphin-Liganden erleichtert wurde. Darauf basierend konnte von Frau Bettina Zimmermann und Herrn Thomas Knauber in nachfolgenden Arbeiten ein effektives Katalysatorsystem bestehend aus 2-10 mol% Kupfer(I)-iodid, 2-10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-iodid und 2 mol%

(2-Biphenyl)di-*tert*-butylphosphin (JohnPhos) identifiziert werden, mit dem zum ersten Mal eine große Zahl an nicht aktivierten Arylchloriden (**5.2-3'**) als elektrophile Kupplungspartner umgesetzt werden konnten (Schema 45).<sup>69</sup>



Schema 45. *Decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylchloriden.*

### 5.3 Industrielles Verfahren zur decarboxylierenden Kreuzkupplung

#### 5.3.1 Zielsetzung

In enger Kooperation mit der *Saltigo GmbH* sollte ein Verfahren zur Herstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl - einer Schlüsselverbindung in der industriellen Synthese des Fungizids Bixafen (**5.3-1**) (Schema 46) - im industriellen Maßstab entwickelt und durchgeführt werden. Dabei sollte zum Aufbau der Biaryleinheit die decarboxylierende Kreuzkupplung von 2-Nitro-5-fluorbenzoesäure mit 1-Brom-3,4-dichlorbenzol verwendet werden. Mit der großtechnischen Synthese dieses ökologisch und ökonomisch relevanten Biaryls sollte der industrielle Nutzen, sowie das wirtschaftliche Potential der decarboxylierenden Biarylsynthese demonstriert werden.

#### 5.3.2 Hintergrund

Zwei der bedeutendsten Krankheiten von Gräsern, wie Weizen, Gerste und Roggen, die durch Pilze hervorgerufen werden, sind die Blattdürre und der Braunrost. *Septoria tritici*, der Erreger der Blattdürre, tritt in allen Weizenanbaugebieten der Welt auf und ist die wirtschaftlich bedeutendste Weizenkrankheit in Großbritannien (Abbildung 2).<sup>70,71</sup> Die erfolgreiche Bekämpfung des Pilzes hat durch intensivere Anbautechniken und ein sich änderndes Sortenspektrum in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Bei starkem Befall werden Ertragsverluste bis 30% festgestellt. In Europa sind Mutationen von *septoria tritici* größtenteils resistent gegen Fungizide, die auf Strobilurine als Wirkstoffe basieren.<sup>72</sup> Dabei beruht die Resistenz auf einer Mutation des Gens, welches das Protein codiert, das die Bindungsstelle für das Fungizid darstellt.<sup>73</sup> *Puccinia triticina* hingegen ist ein Vertreter der Rostpilze und Erreger des Braunrostes, einer Krankheit von Weizen und anderen Gräsern wie Roggen (Abbildung 3).



Abbildung 2. *Blattdürre*.

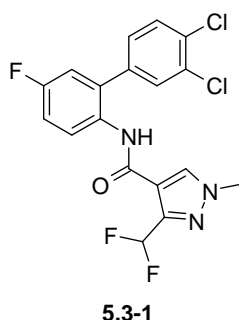


Abbildung 3. *Braunrost*.

Der Erreger ist der bedeutendste unter den Rostpilzen und tritt in fast allen Weizenanbaugebieten der Welt auf. Bei einer Infektion kann es zu Ertragsverlusten von bis zu 20% kommen.<sup>74</sup> Mittlerweile haben diese beiden Schädlinge gegen die bestehenden Wirkstoffe Resistenzen entwickelt, so dass die eingesetzten Fungizide wirkungslos wurden. Somit wurde auch der gentechnische Einbau dieser Pestizidresistenzen in das Saatgut der Nutzpflanzen nutzlos. Um dem Problem der Resistenzentwicklung von Schädlingsorganismen beizukommen, müssen daher kontinuierlich neue biologisch aktive Moleküle identifiziert und synthetisiert werden, die gegen neue Mutationen wirksam sind.

Zur Bekämpfung dieser bedeutenden Getreidekrankheiten - Blattdürre und Braunrost - wurde von *Bayer CropScience* mit dem Pyrazolfungizid Bixafen (**5.3-1**) (Schema 46) eine neue Generation von Succinat-Dehydrogenase-Inhibitoren entwickelt, dessen Zulassung rechtzeitig für die Anwendung 2011 erwartet wird. Studien zeigen, dass es in Kombination mit dem bewährten Wirkstoff Prothioconazol ein unangefochten breites Spektrum der Krankheitskontrolle bei lang anhaltender Wirkung bietet. Dieses Fungizid ist somit nicht nur von ökologischer Bedeutung, sondern besitzt mit einem erwarteten jährlichen Spitzenumsatzpotential von circa 300 Millionen Euro eine enorme ökonomische Bedeutung. Infolgedessen besteht die Notwendigkeit ein Verfahren für die industrielle Produktion von Bixafen zu entwickeln.

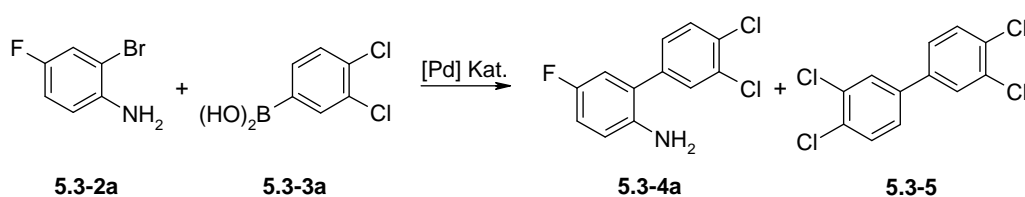
Anhand der Struktur dieses Fungizides (**5.3-1**) lassen sich mögliche Synthesestrategien am besten erläutern. Neben dem schon erwähnten anilidverbrückten, substituierten Pyrazolring ist die in vielen biologisch aktiven Verbindungen vorkommende *ortho*-substituierte Biaryleinheit ein charakteristisches Strukturelement (Schema 46). Der Aufbau eben dieses Biarylgrundgerüsts stellt den Schlüsselschritt in dessen Synthese dar.



Schema 46. *Struktur von Bixafen.*

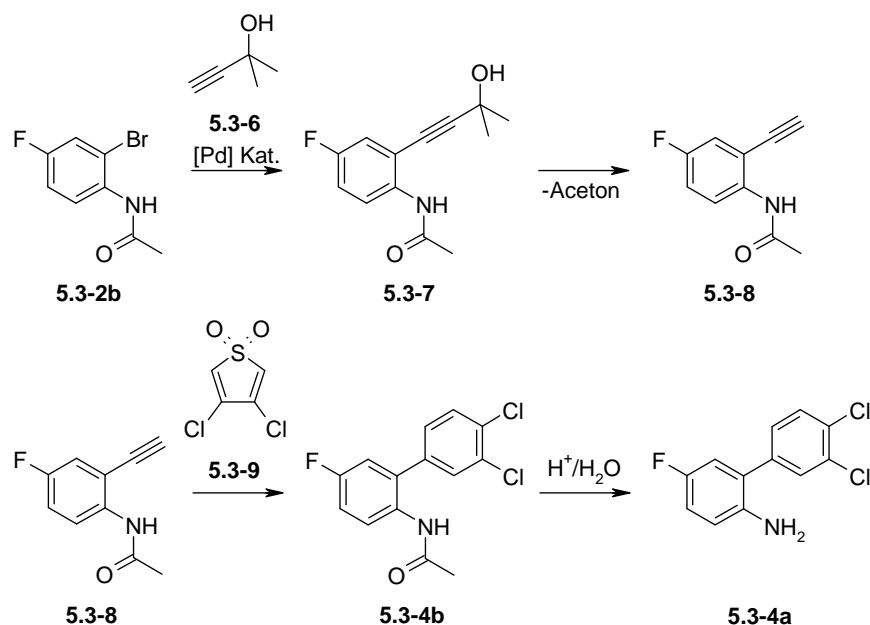
Zur Darstellung dieser Substrate (**5.3-4**) wird insbesondere die Suzuki-Miyaura-Kupplung von Arylhalogeniden (**5.3-2**) mit Boronsäuren (**5.3-3**) genutzt, da sie einfach und in hervorragenden Ausbeuten durchführbar ist und viele funktionelle Gruppen und

Substitutionsmuster toleriert werden. Speziell für eine industrielle Anwendungen hat diese Vorgehensweise jedoch aufgrund der schwierigen Zugänglichkeit und dem daraus resultierenden hohen Preis dieser Boronsäure (**5.3-3a**) (2100.00 €/mol, *Sigma-Aldrich*<sup>®</sup>) entscheidende Nachteile. Außerdem entstehen bei der Suzuki-Kupplung neben dem gewünschten Kreuzkupplungsprodukt (**5.3-4a**) nicht unbeträchtliche Mengen an Homokupplungsprodukten, die im Falle von 3,4-Dichlorphenylboronsäure (**5.3-3a**) als nucleophilem Kupplungspartner zu arbeitshygienischen und umweltbedenklichen polychlorierten Biphenylen (**5.3-5**) führen (Schema 47).



Schema 47. *Synthesestrategie ausgehend von Boronsäuren.*

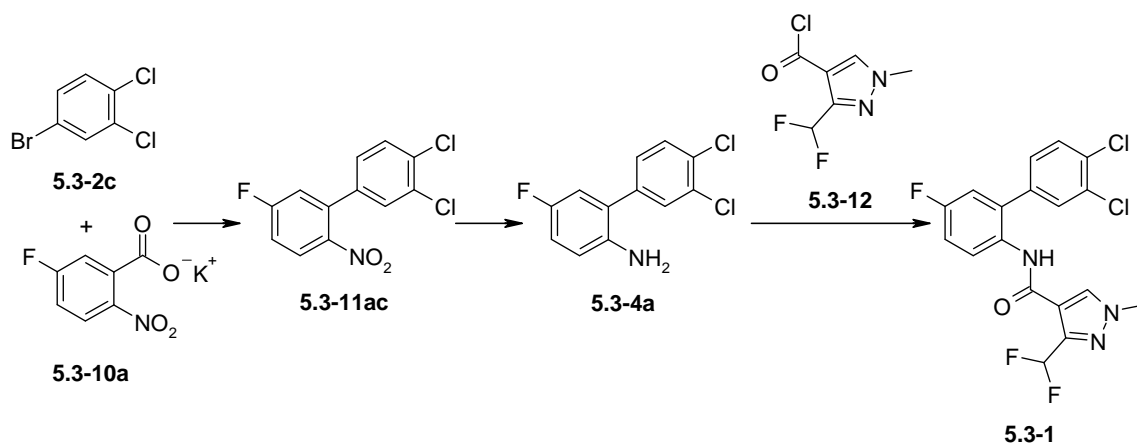
Um bei der Synthese von Biphenylaminen (**5.3-4**) die Bildung von Homokupplungsprodukten (**5.3-5**) gänzlich zu vermeiden, eignen sich Methoden bei denen der zweite Phenylring, zum Beispiel durch eine Diels-Alder-Reaktion gezielt aufgebaut wird.<sup>75</sup> Im ersten Schritt dieser Synthese wird zunächst *N*-(2-Brom-4-fluorphenyl)acetamid (**5.3-2b**) im Sinne einer Sonogashira-Kupplung mit 2-Methyl-3-butin-2-ol (**5.3-6**) umgesetzt. Anschließend wird in einem zweiten Schritt in Gegenwart von Basen Aceton abgespalten. Das so erhaltene Produkt (**5.3-8**) wird im weiteren Verlauf mit 3,4-Dichlorthiophendioxid (**5.3-9**) in einer Diels-Alder-Reaktion umgesetzt. Um das entsprechende Biphenylamin (**5.3-4a**) zu erhalten, wird abschließend die Acetylschutzgruppe am Stickstoff unter sauren oder basischen Bedingungen abgespalten (Schema 48).



Schema 48. Vierstufiges Verfahren zur Herstellung eines Biphenylamins.

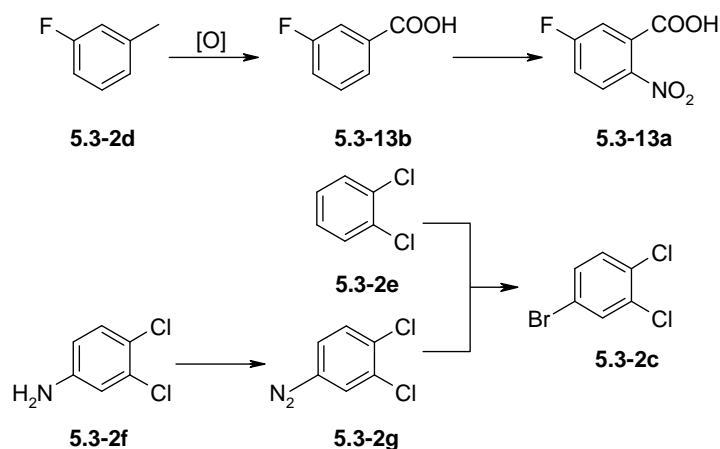
Alternativ lässt sich der zweite Phenylring auch über eine ähnliche Reaktionssequenz aufbauen. Zunächst reagiert *N*-(2-Brom-4-fluorphenyl)acetamid (**5.3-2b**) mit Ethylen im Sinne einer Heck-Reaktion. Auch hier wird das so erhaltene Produkt mit 3,4-Dichlorthiophendioxid (**5.3-9**) in einer Diels-Alder-Reaktion umgesetzt. Allerdings ist bei dieser Vorgehensweise ein zusätzlicher Oxidationsschritt notwendig um das entsprechende acetylgeschützte Biphenylamin (**5.3-4b**) zu erhalten.<sup>76</sup> Bei diesem mehrstufigen Verfahren entsteht aufgrund der zusätzlichen Aufreinigungs- und Isolationschritte eine große Menge an vermeidbaren Abfall.

Die decarboxylierende Biarylsynthese hingegen hat das Potential diese bedeutenden Schwachpunkte beider Methoden zu überwinden. Der Vorteil gegenüber dem beschriebenen Stand der Technik liegt in der Verwendung von preisgünstigen, einfach verfügbaren und besser handhabbaren Carbonsäuresalzen (**5.3-10**) als Kohlenstoffnucleophile. Unter Verwendung der decarboxylierenden Kreuzkupplung als Schlüsselschritt zur Knüpfung der Aryl-Aryl-Bindung würde der Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Organometallverbindungen vermieden, gleichzeitig würde die Schlüsselverbindung 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) regioselektiv in nur einem Schritt aufgebaut werden. Durch katalytische Hydrierung der Nitrogruppe kann diese Verbindung in die entsprechende Aminkomponente (**5.3-4a**) überführt werden, welche ihrerseits direkt zur Synthese des neuen Wirkstoffes Bixafen (**5.3-1**) eingesetzt werden kann (Schema 49).



Schema 49. Synthesestrategie unter Einbeziehung der decarboxylierenden Kupplung.

Um die Methode der decarboxylierenden Kreuzkupplung in die beschriebene Synthese einzugliedern, musste ein effektives Protokoll für die Substratkombination Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) und 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) entwickelt werden, welches zur Schlüsselverbindung (**5.3-11ac**) führt (Schema 49). Alle dazu verwendeten Ausgangsmaterialien sind billig und zugleich nach literaturbekannten Verfahren einfach darstellbar. 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) ist zum Beispiel durch katalytische Luftoxidation von 3-Fluortoluol (**5.3-2d**) und anschließender regioselektiver Nitrierung der entstandenen 3-Fluorbenzoesäure (**5.3-13b**) zugänglich.<sup>77,78</sup> Weiterhin wird 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) bereits großtechnisch von der *Saltigo GmbH* hergestellt, daher bestand ein reges Interesse dieses Startmaterial zu verwenden. 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) hingegen kann durch Bromierung von 1,2-Dichlorbenzol (**5.3-2e**) oder durch Sandmeyerreaktion des zuvor diazotierten 3,4-Dichloranilin (**5.3-2g**) gewonnen werden (Schema 50).<sup>79,80</sup>



Schema 50. Einfacher Zugang zu den Ausgangsverbindungen von Bixafen.

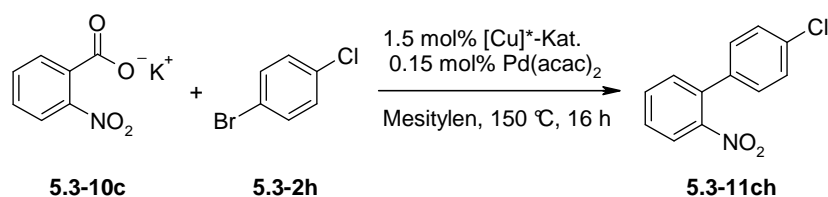
### 5.3.3 Vorüberlegungen

Aufgrund der Vorteile von decarboxylierenden Kreuzkupplungen gegenüber klassischen Synthesestrategien, scheint diese alternative Methode für die industrielle Produktion von Bixafen (**5.3-1**) durchaus wettbewerbsfähig zu sein. Um dem Bedürfnis eines Kunden aus der Agrochemie zu genügen, wurde eben diese Möglichkeit von der *Saltigo GmbH* in betracht gezogen. Daher bestand das gemeinsame Bestreben in Zusammenarbeit ein Verfahren zur industriellen Herstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) zu entwickeln und durchzuführen.

Wie bei allen Kreuzkupplungsreaktionen, die mittlerweile die etablierten Methoden der Wahl sind, um insbesondere Naturstoffe zu synthetisieren und vielseitige organische Bausteine darzustellen,<sup>81</sup> werden auch bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung kostbare Edelmetalle wie Palladium und Kupfer verwendet. Daher müssen gerade bei der Verwendung dieser Methode auch für die industrielle Produktion von biologisch aktiven Substanzen einige Besonderheiten berücksichtigt werden. Neben der *Effizienz* des Katalysatorsystems ist vor allem seine *Aktivität* und *Selektivität* entscheidend, sowie die *Verunreinigung* des Produkts mit dem Metall und den Liganden.<sup>82</sup>

Als Faustregel für die Produktion von Feinchemikalien gilt dabei, dass die Effizienz eines Katalysators also seine Turnover-Zahl (englisch: **turn over number**, Abkürzung: TON) zwischen 1000 und 10000 liegen muss, wenn die Verwendung teurer Metallkomplexe mit anderen traditionellen Routen wettbewerbsfähig sein soll.<sup>83</sup> Für die Synthese von Bixafen (**5.3-1**) mit einem Molekulargewicht von 414.21 g/mol bedeutet dies zum Beispiel, dass die Palladiumkosten bei TONs von 1000 im Bereich von nur 3 bis 4 Euro pro Kilogramm Produkt liegen würden.<sup>84</sup> Allerdings können auch beträchtliche Kosten für den Liganden anfallen, insbesondere wenn diese wie im Falle unreaktiver Arylhalogenide (**5.3-2**) oft hoch entwickelt oder sogar patentiert sind. Folglich sind diese Liganden manchmal teurer als das Metall selbst.<sup>85</sup> Um bei der Produktion mögliche Betriebskosten zu minimieren, muss daher zusätzlich die Aktivität des gesamten Katalysatorsystems berücksichtigt werden. Natürlich ist die Selektivität des Katalysators enorm wichtig, um die Bildung unerwünschter Nebenprodukte, in diesem Fall umweltbedenkliche polychlorierte Biphenyle (**5.3-5**), zu vermeiden. Weiterhin kann auch die Verschmutzung des Produktes mit Liganden oder dem Metall problematisch sein. Normalerweise darf die Schwermetallkonzentration einen Wert von einigen ppm (englisch: **parts per million**) vor allem bei Pharmazeutika nicht überschreiten,<sup>86</sup> ansonsten müssen zumeist kostenintensive Strategien entwickelt werden um den Katalysator zu entfernen.<sup>87</sup>





Schema 51. Für präparativen Maßstab optimierte Methode.

Die für den präparativen Maßstab entwickelte Methode zur decarboxylierenden Kupplung von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.3-10c**) mit Arylhalogeniden (**5.3-2**) zu den entsprechenden *ortho*-nitrosubstituierten Biarylen (**5.3-11**) erfüllt bereits einige dieser an industrielle Anwendungen gestellten Ansprüche (Schema 51). Aufgrund der hohen Effizienz des Katalysatorsystems und der dadurch bedingten geringe Katalysatorbeladung konnten bereits respektable Turnover-Zahlen von über 600 in Bezug auf den Palladiumkatalysator beobachtet werden. Diese galt es in Hinblick auf eine industrielle Anwendung noch weiter zu steigern. Zudem ist der Palladiumkatalysator hoch chemoselektiv und schiebt sich ausschließlich in die Kohlenstoff-Bromid-Bindung des 1-Brom-4-chlorbenzols (**5.3-2h**) ein, deswegen konnten Koppelprodukte, ausgehend von einer durchaus möglichen Insertion in die Kohlenstoff-Chlorid-Bindung, genauso wenig wie Homokupplungsprodukte, oder andere Nebenprodukte beobachtet werden. Weiterhin ermöglichte die Verwendung von Mesitylen als Lösungsmittel eine vereinfachte Aufarbeitung und Aufreinigung der Produkte, so dass diese nach simpler Kugelrohrdestillation in hervorragender Reinheit vorlagen. Als Konsequenz sollte daher diese Methode als Ausgangspunkt für weitere Optimierungen dienen, um ein effektives Protokoll zu identifizieren, welches die großtechnische Produktion von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) ermöglicht.

Das in der präparativen Methode verwendete Katalysatorsystem zur Decarboxylierung bestehend aus einem (1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat-Komplex ist zwar für diese Umsetzung äußerst effektiv allerdings auch recht kostspielig (11.50 €/mmol, *Sigma-Aldrich*<sup>®</sup>). Somit ist der Einsatz alternativer Decarboxylierungskatalysatoren ein vordringliches Ziel um diese Methode ökonomischer zu machen. Deshalb sollte untersucht werden, ob sich ein solch effizientes Decarboxylierungs-Katalysatorsystem auch *in situ* aus den preisgünstigeren Einzelkomponenten erzeugen und mit einem Kreuzkupplungskatalysator kombinieren lässt. Durch konsequente Weiterentwicklung ließe sich so ein zugleich effektives als auch billiges, auf die Substratkombination Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) und 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) individuell zugeschnittenes Katalysatorsystem identifizieren.

## 5.3.4 Entwicklung des Katalysatorsystems

Als Ausgangspunkt um ein effektives Katalysatorsystem für die gegebene Substratkombination Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) und 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) zu identifizieren, wurden die für die Kupplung von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.3-10c**) mit 1-Brom-4-chlorbenzol (**5.3-2h**) im präparativen Maßstab zuvor optimierten Reaktionsbedingungen gewählt. In einer Serie von Kreuzexperimenten wurde zunächst untersucht ob sich diese Bedingungen auf die strukturell und elektronisch verwandten Zielsubstrate übertragen lassen. Um festzustellen, ob bereits der Austausch eines Kupplungspartners aufgrund dessen unterschiedlichen elektronischen Eigenschaft problembehaftet sein könnte, wurde sowohl der nucleophile als auch der elektrophile Reaktionspartner ausgewechselt und unter ansonsten unveränderten Bedingungen umgesetzt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Kreuzexperimente.

Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
<b>5.3-11ch</b>		94	<b>5.311cc</b>		99
<b>5.3-11ah</b>		91	<b>5.3-11ac</b>		73

*Reaktionsbedingungen:* 11.0 mmol Kaliumbenzoat, 10.0 mmol Arylbromid, 1.5 mol% (1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat Dichlormethan Addukt, 0.15 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, 15.0 mL Mesitylen, 150 °C, 16 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten.

Erfreulicherweise hatte die unterschiedliche elektronische Natur der Einsatzstoffe nur einen geringen Effekt auf das Ergebnis der Reaktion. Mit dem für den präparativen Maßstab optimierten Katalysatorsystem bestehend aus 1.5 mol% Kupfer(I)-komplex und 0.15 mol% Palladium(II)-acetylacetonat konnten in Mesitylen bei einer Reaktionstemperatur von 150 °C auf Anhieb 73% an gewünschtem Kuppelprodukt (**5.3-11ac**) und 25% an nicht vollständig umgesetztem Arylbromid (**5.3-2c**) isoliert werden. Darüber hinaus entstanden bei dieser

Reaktion keinerlei Nebenprodukte; so konnte weder durch Homokupplung entstandenen polychlorierten Biphenyle noch Protodecarboxylierungsprodukt detektiert werden. Unter diesen Bedingungen wurde auch keine katalytische Hydrodefluorierung des Produktes beobachtet. Das bereits für die Umsetzung von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.3-10c**) mit einer respektablem Zahl an Arylbromiden (**5.3-2**) im präparativen Maßstab optimierte Katalysatorsystem besitzt demzufolge sowohl eine hohe Aktivität als auch Selektivität für die gewünschte Reaktion. Zur weiteren Optimierung des Katalysatorsystems und der Reaktionsbedingungen bedurfte es daher nur weniger Versuche. Die Ergebnisse dieser Reihenexperimente sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Optimierung des Katalysatorsystems.

Eintrag	mol%-[Cu]*	mol%-[Pd]	Lösungsmittel	Ausb. (%)
1 <sup>a,b</sup>	1.50	0.15	Mesitylen	73 (75)
2 <sup>a</sup>	"	"	"	92 (90)
3	"	"	"	90 (93)
4	1.00	0.10	"	99 (99)
5	1.00	0.03	"	79 (82)
6	0.30	0.10	"	81 (81)
7	"	0.03	"	95 (98)
8 <sup>c</sup>	"	"	"	(97)
9	3.00	0.30	"	98 (97)
10	"	"	Mesitylen / Chinolin	2 / 1 (63)

*Reaktionsbedingungen:* 10.0 mmol Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat, 10.0 mmol 1-Brom-3,4-dichlorbenzol, (1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat Dichlormethan Addukt, Palladium(II)-acetylacetonat, 15.0 mL Lösungsmittel, 160 °C, 24 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten; Zahlen in Klammern entsprechen den Ausbeuten die mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt wurden; a) 11.0 mmol Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat; b) 16 h, 150 °C; c) 10.0 mL Mesitylen.

Da das Startmaterial unverändert zurück gewonnen werden konnte, gab es Grund zur Annahme, dass die Reaktion lediglich nicht vollständig abgelaufen ist. Dies bestätigte sich, da mit einer von 150 °C auf 160 °C gering erhöhten Reaktionstemperatur und einer von 16 auf 24 Stunden verlängerten Reaktionszeit bereits auf Anhieb fast quantitative Ausbeuten an 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) isoliert wurden (Eintrag 2). Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte die Stöchiometrie der Reaktion weiter verbessert werden. Ein

Überschuss des eingesetzten Kaliumbenzoats (**5.3-10a**) ist nicht notwendig, um nahezu quantitative Umsätze an Produkt (**5.3-11ac**) zu erzielen (Eintrag 3). Dies würde ein Verfahren ermöglichen, bei dem kein zusätzlicher Abfall aufgrund im Überschuss eingesetzter Startmaterialien entsteht. In Mesitylen als Lösungsmittel konnte die Katalysatorbeladung weiter reduziert werden. Dabei ist ein ausgewogenes Verhältnis beider Katalysatoren entscheidend um gleich bleibend hohe Ausbeuten an gewünschtem Produkt (**5.3-11ac**) zu erzielen und Nebenreaktionen zu minimieren (Einträge 4-7). Unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen sind lediglich 0.3 mol% Kupfer(I)-Komplex und 0.03 mol% an Palladiumkatalysator notwendig, so dass mit diesem Verfahren das gewünschte 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) mit einer hervorragenden Ausbeute von 95% isoliert werden konnten (Eintrag 7). Die Menge an verwendetem Lösungsmittel konnte ohne Ausbeuteverlust weiter reduziert werden. Dabei ist eine Reaktionszeit von 24 Stunden und eine Reaktionstemperatur von 160 °C entscheidend, um vollständige Umsätze zu garantieren (Eintrag 8).

Allerdings ist Mesitylen als verwendetes Lösungsmittel im Vergleich zu anderen unpolaren, aromatischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Toluol und Xylol aufgrund seines Preises unwirtschaftlicher. Um eine ökonomischeres Verfahren zu entwickeln wurde im weiteren Verlauf versucht, das recht kostspielige Mesitylen durch preiswertere toluol- oder xylolbasierte Lösungsmittel oder -gemische zu ersetzen, oder zumindest die eingesetzte Menge an Mesitylen auf ein Minimum zu reduzieren. Aufgrund der geringen Siedepunkte dieser Lösungsmittel konnten diese allerdings nicht in reiner Form verwendet werden, um die notwendige Reaktionstemperatur von 160 °C zu garantieren. Daher musste zunächst ein geeignetes hochsiedendes Cosolvent für diese Umsetzung identifiziert werden. Allerdings hatte selbst der Zusatz von heterocyclischen Aminen, wie zum Beispiel Chinolin zur Reaktionslösung nicht den erwarteten nutzbringenden Effekt. Vermutlich werden die Übergangsmetallkatalysatoren bereits durch die eingesetzten Liganden am besten in Lösung stabilisiert. Daher wurden selbst bei einer zehnfach höheren Katalysatorbeladung von 3 mol% an Kupfer(I)-komplex und 0.3 mol% an Palladium(II)-acetylacetonat geringere Ausbeuten an Produkt (**5.3-11ac**) identifiziert (Eintrag 10). Verständlicherweise gelang es daher nicht Mesitylen durch andere toluol- oder xylolbasierte Lösungsmittel oder -gemische zu ersetzen, so dass sich letztendlich reines Mesitylen für diese Reaktion allen getesteten Lösungsmitteln oder Kombinationen als überlegen erwies.

### 5.3.5 *In situ* Erzeugung des Decarboxylierungs-Katalysatorsystems

Unter Verwendung des einfach zu handhabenden, kommerziellen Kupfer(I)-Komplex konnte ein hoch effizientes Katalysatorsystem für die Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) ausgehend von Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) und 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) identifiziert werden, mit dem für beide Edelmetalle hohe Turnover-Zahlen - von > 300 für Kupfer respektive > 3000 für Palladium - realisiert wurden. Sollte diese Methode für die Synthese von Bixafen (**5.3-1**) zum Einsatz kommen, müssten allerdings annähernd 75 € pro Kilogramm Produkt für den preformierten Kupfer(I)-Komplex ausgegeben werden, deshalb eignete sich dieses Verfahren nur bedingt für die industrielle Produktion dieser Schlüsselverbindung (**5.3-11ac**). Um dieses Verfahren ökonomischer zu machen sollten daher alternative Decarboxylierungskatalysatoren identifiziert werden. Bedeutend preisgünstiger wäre es ein solch effizientes Decarboxylierungs-Katalysatorsystem *in situ* aus den Einzelkomponenten zu erzeugen und mit einem Kreuzkupplungskatalysator zu kombinieren. Deswegen sollten zunächst verschieden Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Quellen im gleichen stöchiometrischen Verhältnis wie beim kommerzielle Kupfer(I)-Komplex mit 1,10-Phenanthrolin und Triphenylphosphin *in situ* kombiniert werden und auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Reihenversuche sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Unter den Reaktionsbedingungen zeigten fast alle getesteten Kupfer(I)- als auch Kupfer(II)-Quellen für diese Umsetzung eine ausreichend hohe Aktivität. Dabei wurden die besten Ergebnisse mit Kupfer(I)-bromid beziehungsweise -(I)-iodid erzielt (Einträge 1-6). Kupfer(I)-bromid ist wesentlich preisgünstiger (Kupfer(I)-bromid 25 €/mol, Kupfer(I)-iodid 42 €/mol *Sigma-Aldrich*<sup>®</sup>), daher wurden alle weiteren Optimierungen mit dieser Kupferquelle durchgeführt. Anscheinend benötigt dieses Katalysatorsystem zur Stabilisierung in Mesitylen recht hohe Konzentrationen an Triphenylphosphin, denn es war nicht möglich die verwendete Menge weiter zu verringern (Einträge 7-8). Dieser Trend bestätigte sich auch für alle anderen getesteten Phosphine, so dass mit Triphenylphosphin auf Anhieb der einfachste und zugleich billigste Phosphin-Ligand gefunden und beibehalten wurde. Unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen konnte die Katalysatorbeladung weiter reduziert werden, so dass mit nur 0.5 mol% Kupfer(I)-bromid und 0.03 mol% Palladium(II)-acetylacetonat beeindruckende 76% an 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) detektiert werden konnte (Eintrag 11). Für nahezu quantitative Umsätze, wie sie für industrielle Anwendungen erwünscht werden, sind allerdings leicht höhere Katalysatorbeladungen notwendig (Eintrag 6).

Tabelle 8. Versuche zur *in situ* Erzeugung des Decarboxylierungs-Katalysatorsystems.

Eintrag	Kupferquelle	mol% Pd(acac) <sub>2</sub>	mol% phen.	mol% PPh <sub>3</sub>	Ausb. (%)
1 <sup>a</sup>	1.0 mol% [Cu] <sup>*</sup>	0.06	–	–	98
2	1.0 mol% CuO	"	1.00	2.00	14
3	1.0 mol% CuCl <sub>2</sub>	"	"	"	79
4	0.5 mol% Cu <sub>2</sub> O	"	"	"	75
5	1.0 mol% CuI	"	"	"	92
6	1.0 mol% CuBr	"	"	"	93
7	"	"	"	1.00	83
8	"	"	"	0.50	68
9	"	0.03	"	2.00	78
10	0.5 mol% CuBr	0.06	0.50	1.00	84
11	"	0.03	"	"	76
12	0.03 mol% CuBr	"	0.03	0.06	50

*Reaktionsbedingungen:* 11.0 mmol Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat, 10.0 mmol 1-Brom-3,4-dichlorbenzol, 15.0 mL Mesitylen, 24 h, 160 °C, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt. acac = acetylacetonat; phen = 1,10-Phenanthrolin; a) (1,10-Phenanthrolin)bis(triphenylphosphin)-kupfer(I)-nitrat Dichlormethan Addukt.

Trotz der im Vergleich höheren Katalysatorbeladung ist diese Reaktionsvariante dennoch signifikant billiger und somit wettbewerbsfähiger als Methoden, bei denen preformierte Kupfer-Phenanthrolin-Phosphin-Komplexe als Decarboxylierungskatalysatoren eingesetzt werden. Diese Methode repräsentiert somit den bestmöglichen Kompromiss zwischen Effizienz und Rentabilität und würde sich somit hervorragend für die industrielle Produktion von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) eignen.

### 5.3.6 *In situ* Preformation des Kaliumsalzes

Nachdem effektives und zugleich kostengünstiges Katalysatorsystem für die Substratkombination Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) und 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) entwickelt wurde, traten zum ersten Mal nicht mehr die Kosten für eingesetzte Edelmetallekatalysatoren sondern die anfallenden Verfahrenskosten in den Vordergrund. Diese Kosten galt es im weiteren Verlauf zu identifizieren und zu minimieren.

Ein diesbezügliches Beispiel ist, dass die freie Säure (**5.3-13a**) bei den bisherigen zweistufigen Verfahren *a priori* in das entsprechende Kaliumsalz (**5.3-10a**) überführt wird,

bevor in einem zweiten Schritt die eigentliche Kreuzkupplung mit dem Bromaromaten (**5.3-2c**) zum entsprechenden Biaryl (**5.3-11ac**) erfolgt. Die vorherige Bereitstellung des Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoats (**5.3-10a**) in hervorragender Ausbeute und Reinheit ermöglicht eine für die eigentliche Kreuzkupplung vereinfachte Reaktionsführung. Ansonsten müsste das bei der *in situ* Deprotonierung der freien Säure entstehende Reaktionswasser effektiv aus der Reaktionslösung entfernt werden, um die Bildung unerwünschter Nebenprodukte zu vermeiden. In diesem zweistufigen Prozess entstehen aber aufgrund der zusätzlichen Aufarbeitungs- und Aufreinigungsschritte vermeidbare Kosten. Diese Vorgehensweise ist daher für eine industrielle Anwendung nicht sehr vorteilhaft und bietet Raum für weitere Optimierungen. Demzufolge sollte unbedingt ein einstufiges Verfahren entwickelt werden, in der das Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) *in situ* erzeugt und direkt zum 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) umgesetzt wird. Dazu sollten zunächst eine möglichst preiswerte Methode zur Deprotonierung von 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) identifiziert werden, die sich zugleich in einen einstufigen Prozess eingliedern lässt. Zwischen den zur Verfügung stehenden Methoden, um freie Benzoensäuren in ihre Kaliumsalze zu überführen, ist die Verwendung einer konzentrierten, wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung zur Deprotonierung mit Sicherheit die preisgünstigste Alternative. Prinzipiell sollten dabei äquimolare Mengen an Base genügen um quantitative Umsätze zu erzielen, ansonsten könnte auch ein Überschuss an 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) eingesetzt werden. Selbstverständlich müsste das zugegebene Wasser zusammen mit dem entstehenden Reaktionswasser aus der Reaktionslösung entfernt werden, bevor die eigentliche Kreuzkupplung durchgeführt werden könnte. Idealerweise könnte Mesitylen gleichzeitig als Schleppmittel in der dann notwendigen azeotropen Destillation und als Reaktionsmedium in der anschließenden Kreuzkupplung dienen. Gegebenenfalls wäre auch ein kompletter Lösungsmittelaustausch denkbar, falls kein für beide Einzelschritte geeignetes Lösungsmittel gefunden würde. Eine Auswahl dieser umfangreichen Studien ist in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9. *In situ* Preformation des Kaliumsalzes.

Eintrag	Säure / KOH	Lösungsmittel	Aufarbeitung	Ausb. (%)
1	1.0 / 1.0	Mesitylen	zur Trockne eingengt	32
2 <sup>a</sup>	1.1 / 1.0	"	"	20
3 <sup>b</sup>	1.0 / 1.0	Ethanol	"	41
4 <sup>a,b</sup>	1.1 / 1.0	"	"	7
5	1.0 / 1.0	Mesitylen	mit Ethanol gewaschen	88
6 <sup>a</sup>	1.1 / 1.0	"	"	73
7 <sup>b</sup>	1.0 / 1.0	Ethanol	"	79
8 <sup>a,b</sup>	1.1 / 1.0	"	"	76

*Reaktionsbedingungen:* 22.0 mmol 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure, 22.0 mmol Kaliumhydroxid, 40.0 mL Mesitylen, 108 °C, 16 h; a) 24.2 mmol 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure; b) 22.0 mL Ethanol, 90 °C 16 h.

Zunächst wurde in Mesitylen suspendierte 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) mit äquimolaren Mengen einer wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung in das entsprechende Kaliumbenzoat (**5.3-10a**) überführt. Nach kompletter Zugabe der Base wurde die Reaktionslösung auf 108 °C erwärmt und das Wasser bei vermindertem Druck azeotrop aus dem Reaktionsmedium entfernt. Anschließend wurde der zur Trockne eingengte Rückstand wie bei einem einstufigen Prozess direkt ohne weitere Aufreinigung unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen in der Kreuzkupplung mit 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) eingesetzt. Jedoch konnten auf diesem Weg lediglich 32% an gewünschtem 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) detektiert werden (Eintrag 1). Dieses Resultat war keinesfalls überraschend, da gleichzeitig in einer Serie von Kontrollexperimenten gezeigt wurde, dass schon der Zusatz katalytischer Mengen an Kaliumhydroxid genügt, um die Kreuzkupplung von preformiertem Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) zu erschweren. Um bei der Salzbildung eine quantitative Umsetzung der Base zu begünstigen und somit Spuren an Kaliumhydroxid zu vermeiden, wurde diese unter ansonsten unveränderten Bedingungen mit einem Überschuss an 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) zur Reaktion gebracht. Der so erhaltene Feststoff wurde ebenfalls mit 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**)



gekuppelt. Die Ausbeute an Produkt (**5.3-11ac**) war aber auch in diesem Fall mit nur 20% nicht zufrieden stellend (Eintrag 2).

Um auszuschließen, dass diese unbefriedigenden Resultate nur auf den bei der Darstellung des Kaliumsalzes vorgenommenen Wechsel des Lösungsmittels zurückzuführen sind, wurde 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) wie im ursprünglichen Verfahren in Ethanol in das entsprechende Kaliumbenzoat (**5.3-10a**) überführt. Auch jetzt wurde das zu Trockne eingegangene Rohprodukt direkt ohne weitere Aufreinigung mit 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) umgesetzt. Doch auch auf diesem Weg konnte die Ausbeute an Produkt (**5.3-11ac**) mit 41% nicht wesentlich verbessert werden. Dies ließ den Schluss zu, dass für eine glatte Umsetzung nicht der Syntheseweg sondern die Qualität und somit die Reinheit des eingesetzten Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoats (**5.3-10a**) entscheidend ist.

Tatsächlich konnten in der Kreuzkupplung, unabhängig davon mit welcher Methode das Kaliumsalz synthetisiert wurde durchweg hohe Ausbeuten an Produkt erzielt werden, wenn das Rohprodukt vorher abfiltriert und gründlich mit Ethanol gewaschen wurde (Einträge 5-8). Ein einstufiges Verfahren in dem das Kaliumsalz *in situ* dargestellt und ohne zusätzlichen Aufreinigungsschritt zum gewünschten 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) umgesetzt wird, scheint somit nicht ohne Weiteres realisierbar.

#### 5.3.7 Isolierung und Reinigung des Produkts

Weitere vermeidbare Verfahrenskosten könnten auch durch die Verschmutzung des Produkts mit Schwermetallen oder Liganden anfallen, da es recht kostenintensiv sein kann Reste des Katalysators oder -systems zu entfernen. Daher sollte eine möglichst einfache und preisgünstige Methode entwickelt werden, welche die Abtrennung von Nebenprodukten sowie die Aufreinigung des Produktes aus der Reaktionslösung ermöglicht. Die bisherige nach der Abtrennung der Feststoff durchgeführte destillative Aufreinigung des Produktes eignet sich aufgrund des apparativen Aufwand (Vakuumdestillation) und der dennoch harschen Bedingungen (150 °C) nur bedingt für eine großtechnische Anwendung. Als Alternative für industrielle Verfahren hat sich hingegen die Umkristallisation als Reinigungsmethode für verunreinigte Feststoffe bewährt. Daher sollte durch Löslichkeitsversuche ein geeignetes Lösungsmittel oder -gemisch ermittelt werden aus, dem sich das Produkt (**5.3-11ac**) einfach umkristallisieren lässt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10. *Versuche zur Löslichkeit von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl.*

Eintrag	Lösungsmittel		Ausb. Kristallinat (%)
1	Hexan		94
2	Cyclohexan		94
3	Methylcyclohexan		93
4	Mesitylen		54
5 <sup>a</sup>	Mesitylen / Hexan	1 / 1	64
6 <sup>b</sup>	"	1 / 2	79
7 <sup>c</sup>	"	1 / 4	99

*Bedingungen:* 20.0 mmol 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl, 50.0 mL Lösungsmittel, Auskristallisieren: langsames Erkalten vom Siedepunkt zur Raumtemperatur; angegebene Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten; a) 40 mL Lösungsmittelgemisch; b) 30 mL Lösungsmittelgemisch; c) 25 mL Lösungsmittelgemisch.

Unpolare Lösungsmittel wie Hexan, Cyclohexan oder Methylcyclohexan eigneten sich hervorragend als Lösungsmittel, so dass 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) aus einer zuvor hergestellten, heiß gesättigten Lösung beim anschließenden Erkalten langsam auskristallisierte und nahezu quantitativ zurück gewonnen werden konnte (Einträge 1-3). Alternativ konnte das Produkt mit geringerer Ausbeute auch aus reinem Mesitylen umkristallisiert werden. Dies eröffnete die Möglichkeit das Produkt (**5.3-11ac**) direkt durch ein spontanes Auskristallisieren aus der langsam erkaltenden Reaktionslösung in hervorragender Reinheit zu isolieren (Eintrag 4). Erfreulicherweise konnten die erzielten Ausbeuten an Kristallinat noch weiter gesteigert werden, sobald ein Lösungsmittelgemisch aus Mesitylen und Hexan verwendet wurde (Einträge 5-7). Im optimierten Verfahren konnten 20 mmol 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) aus einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 5 mL Mesitylen und 20 mL Hexan umkristallisiert und quantitativ zurück gewonnen werden (Eintrag 7). Um beim langsamen Erkalten der Lösung das Ausölen des Stoffes zu verhindern und die spontane Kristallisation zu erleichtern, wurden beim Erreichen des Schmelzpunktes des zu reinigenden Feststoffes Impfkristalle des gleichen Stoffes eingebracht. So konnte die Kristallisation einsetzen und wurde bei Raumtemperatur vervollständigt.

### 5.3.8 Für Großansätze optimierte Verfahren

Basierend auf den in den vorhergehenden Kapiteln gewonnenen Erkenntnissen wurde ein zweistufiges Verfahren zur Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) im Molaren-Maßstab entwickelt und durchgeführt. In einem ersten Schritt wurde 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) zunächst mit Kaliumhydroxid in das entsprechende Kalium-

5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) überführt. Erst dann erfolgt in einem zweiten Schritt die eigentliche Kreuzkupplung mit 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) zum gewünschten Biaryl (**5.3-11ac**). Wie aus der folgenden, detaillierten Versuchsvorschrift hervorgeht, sind die Hauptmerkmale dieser Methode ein einfacher Versuchsaufbau, sowie eine simple -durchführung. Weiterhin konnte das Produkt in diesem Verfahren durch langsames Auskristallisieren aus der konzentrierten Reaktionslösung gewonnen werden, so dass keine zusätzlichen Aufreinigungsschritte notwendig sind.

#### 5.3.8.1 Darstellung von Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat

In einem 4.0 L Dreihalskolben mit 1.5 L Tropftrichter und KPG-Rührwerk wird 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) (231 g, 1.25 mol, 1.20 Äquiv.) vorgelegt und in Ethanol (1.00 L) gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus Kaliumhydroxid (85 %ig, 75.0 g, 1.14 mol, 1.10 Äquiv.) in Ethanol (1.10 L) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das ausgefallene Kaliumsalz abfiltriert und zwei Mal mit Ethanol (100 mL) gewaschen. Anschließend wird das Kristallinat im Vakuum getrocknet. Auf diesem Weg wird Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) (217 g, 86%) als hellgelber Feststoff erhalten.

#### 5.3.8.2 Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl

In einem 4.0 L Dreihalskolben mit Rückflusskühler und KPG-Rührwerk werden nacheinander Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) (217 g, 971 mmol, 1.1 Äquiv.), Kupfer(I)-bromid (1.27 g, 8.83 mmol, 0.01 Äquiv.), 1,10-Phenanthrolin (1.56 g, 8.83 mmol, 0.01 Äquiv.), Palladium(II)-acetylacetonat (161 mg, 0.53 mmol, 0.0006 Äquiv.) und Triphenylphosphin (4.63 g, 17.7 mmol, 0.02 Äquiv.) vorgelegt und eine Lösung aus 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) (199 g, 883 mmol, 1.00 Äquiv.) in Mesitylen (1.35 L) zugegeben. Diese Reaktionsmischung wird auf 160 °C erwärmt und für 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf 100 °C wird Mesitylen (1.20 L) unter verringertem Druck (300-150 mbar) abdestilliert. Anschließend wird die heiße Reaktionsmischung über ein Kieselgel-Bett filtriert und der Filtrerrückstand mit heißem Mesitylen (2 x 35 mL) gewaschen. Zu der vereinigten organischen Phasen wird nach dem Abkühlen Methylcyclohexan (880 mL) gegeben. Diese Lösung wird erst kurz auf 80 °C erwärmt und dann langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wird das Kristallinat abfiltriert, je zwei Mal mit Methylcyclohexan (2 x 100 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Auf diesem Weg wird 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) (146 g, 58%) als gelbe Kristalle erhalten.

### 5.3.8.3 Einstufiges Verfahren zur Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl

In Zusammenarbeit mit der *Saltigo GmbH* wurde diese zweistufige Methode konsequent weiterentwickelt. Schlussendlich gelang es trotz aller Schwierigkeiten eine einstufige Reaktionsvariante zu entwickeln, bei der die eingesetzte 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) *in situ* in das entsprechende Kaliumsalz (**5.3-10a**) überführt und direkt mit 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) zum gewünschten 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) gekuppelt wird. Dieses einstufige Verfahren wurde in einer Vielzweckpilotanlage der *Saltigo GmbH* im Pilotierungsbetrieb *ZeTO* (**Z**entrale **T**echnikum **O**rganisch) in einem 250 Mol-Maßstab durchgeführt (Abbildung 4 und 5).



Abbildung 4 und 5. Vielzweckpilotanlage der *Saltigo GmbH* im Pilotierungsbetrieb *ZeTO*.

Das Katalysatorsystem erwies sich bei der Durchführung der Reaktion im 250 Mol-Maßstab als äußerst robust und für den industriellen Einsatz hervorragend geeignet. Unter den optimierten Bedingungen konnte eine Katalysatorbeladung von 1 mol% an Kupfer(I)-bromid und 0.06 mol% an Palladium(II)-acetylacetonat beibehalten werden. Auch im endgültigen Verfahren ist die Reaktionsdurchführung und die Aufarbeitung des Reaktionsprodukts denkbar einfach, so wird 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) (51.9 kg, 275 mol, 1.1 Äquiv.) vorgelegt und in 430 kg Mesitylen suspendiert. Zu dieser Suspension werden Kaliumhydroxid (90 %ig, 17.1 kg, 275 mol, 1.1 Äquiv.) gelöst in Wasser (25.0 kg) (entspricht einer 36.5 %igen wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung) bei Raumtemperatur zugegeben. Dabei muss die Stöchiometrie unbedingt eingehalten werden. Diese Reaktionsmischung wird zunächst auf 90 °C erwärmt, anschließend wird unter verringertem Druck (190 mbar) der Großteil des Wassers (28.0 kg) azeotrop entfernt. Um Restspuren von Wasser aus der Reaktionslösung zu entfernen wird die Temperatur weiter auf 108 °C erhöht und bis zu einem Wassergehalt von  $\leq 0.03$  % (Karl-Fischer-Titration) weiter azeotropiert. Nach dem Rückbefüllen mit Stickstoff und Abkühlen auf Raumtemperatur werden nacheinander Kupfer(I)-bromid (360 g, 2.50 mol, 0.01 Äquiv.), 1,10-Phenanthrolin (460 g, 2.50 mol, 0.01 Äquiv.), Palladium(II)-acetylacetonat

(45.6 g, 0.15 mol, 0.0006 Äquiv.), Triphenylphosphin (1.35 kg, 5.10 mol, 0.02 Äquiv.) und 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) (57.6 kg, 250 mol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Danach wird die Reaktionsmischung auf 160 °C erwärmt und für 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden *Celite*<sup>®</sup> (5.0 kg) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert und der Filtrückstand je zwei Mal mit Mesitylen (50.0 kg) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden auf 100 °C erwärmt. Danach wird Mesitylen (430 kg) bei verringertem Druck (300-150 mbar) abdestilliert. Nach dem Abkühlen auf 50 °C wird Methanol (180 kg) zugegeben. Diese Reaktionslösung wird erst kurz auf 70 °C erwärmt und dann mit 10 °C pro Stunde auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wird der entstandene Feststoff abfiltriert und je zwei Mal mit Methanol (30 kg) gewaschen. Danach wird der Filterkuchen mit Stickstoff trocken geblasen und methanolfeucht ausgenommen. Nach dem Trocknen wird 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) (40.5 kg, 57%) als hellgelber Feststoff erhalten.

#### 5.3.9 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

In Kooperation mit der *Saltigo GmbH* gelang es ein Verfahren für die großtechnische Produktion von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) einer Schlüsselverbindung in der Synthese des Fungizids Bixafen (**5.3-1**) zu entwickeln. Dieses Verfahren ließ sich problemlos vom millimolaren Maßstab bis hin zum Multikilo-Maßstab durchführen, und wurde erfolgreich in einem 250 Mol-Maßstab pilotiert. Mit der großtechnischen Synthese dieses ökologisch und ökonomisch relevanten Biaryls konnte der industrielle Nutzen der decarboxylierenden Kreuzkupplung demonstriert werden.

Im Laufe der Maßstabsübertragung wurden für die Substratkombination Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) und 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) verschiedene Verfahrensvarianten optimiert. Für zehn Millimol-Ansätze konnte ein hocheffektives Katalysatorsystem identifiziert werden, so dass nur 0.3 mol% eines einfach zu handhabenden, kommerziell erhältlichen Kupfer(I)-1,10-Phenanthrolin-Phosphin-Komplex als Decarboxylierungskatalysator und 0.03 mol% Palladium(II)-acetylacetonat als Kreuzkupplungskatalysator in Mesitylen verwendet wurde. Unter diesen optimierten Bedingungen konnte das Produkt (**5.3-11ac**) nach destillativer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 95% isoliert werden. Alternativ lässt sich das Katalysatorsystem auch *in situ* aus den preisgünstigeren Einzelkomponenten erzeugen, allerdings sind dann leicht höhere Katalysatorbeladungen von 1 mol% Kupfer(I)-bromid, 1 mol% 1,10-Phenanthrolin, 0.06 mol% Palladium(II)-acetylacetonat und 2 mol% Triphenylphosphin notwendig um vergleichbare Ausbeuten an Produkt (**5.3-11ac**) zu erzielen. Dieses Katalysatorsystem war

auch für größere Ansätze hervorragend geeignet, so ließ sich diese Umsetzung mit einer gleich bleibenden Katalysatorbeladung vom millimolaren bis hin zum industriellen Maßstab durchführen. Dabei ermöglichte das unpolare, aromatische Lösungsmittel Mesitylen ein direktes Auskristallisieren des Produkts aus der erkalteten Reaktionslösung und somit eine effiziente Isolierung. Dennoch fiel die Entscheidung für die industrielle Produktion dieser Verbindung - trotz der mit diesen Methoden kontinuierlich erzielten Verbesserungen und erreichten guten Ergebnisse - zugunsten eines konkurrierenden Verfahrens aus.

## 5.4 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren

### 5.4.1 Zielsetzung

Um die bisherige auf *ortho*-substituierte Carbonsäuren eingeschränkte Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf das volle Substratspektrum an aromatischen Carbonsäuren zu erweitern, war es das Ziel dieser Arbeiten ein neues Decarboxylierungs-Katalysatorsystem mit signifikant verbesserter Aktivität und Anwendungsbreite zu entwickeln, welches die Protodecarboxylierung einer Vielzahl von aromatischen Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster zu den korrespondierenden Arenen ermöglicht.

Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido durchgeführt.

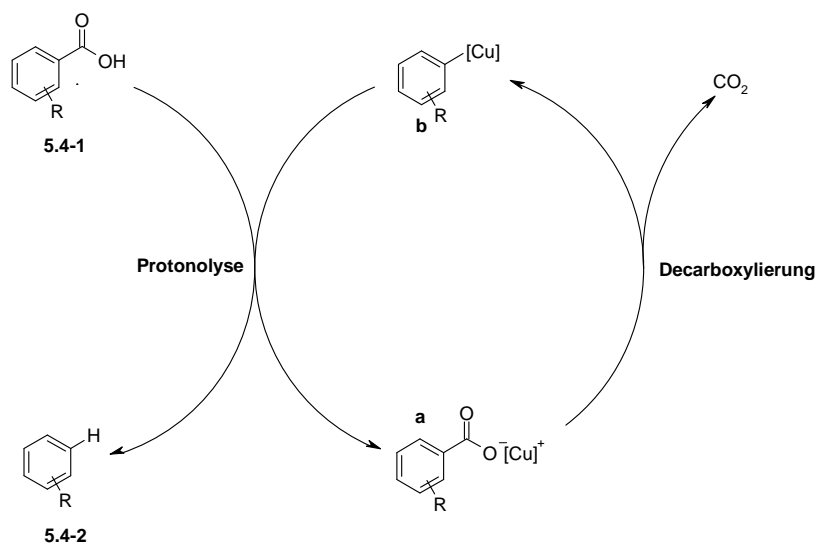
### 5.4.2 Vorüberlegungen

Die ursprünglichen Verfahren der kupfer- und palladiumkatalysierten decarboxylierenden Kreuzkupplung von aromatischen Carbonsäuresalzen mit Arylhalogeniden konnten bereits wesentlich verbessert werden. So wurde ein in beiden Schwermetallen katalytische Reaktionsvariante entwickelt, die sich auf eine Vielzahl *ortho*-substituierter Carbonsäuren anwenden lässt. Weiterhin ließ sich der präparative Nutzen diese Methode durch die Synthese einer beachtlichen Zahl an *ortho*-substituierten Biarylen im Multigramm-Maßstab verdeutlichen. Letztendlich konnte der industrielle Nutzen dieser Methode durch die Produktion einer Schlüsselverbindung in der Synthese des Fungizids Bixafen demonstriert werden. Das alles macht die decarboxylierende Kreuzkupplung von aromatischen Carbonsäuresalzen mit Arylhalogeniden zu einer attraktiven Methode für die Synthese von unsymmetrischen Biarylen.

Allerdings wird deren Anwendungsbreite durch die unzureichende Aktivität des Decarboxylierungskatalysators begrenzt. Obwohl im Decarboxylierungsschritt für *ortho*-nitro-substituierte Carbonsäuren mit den besten Kupferkomplexen Turnover-Zahlen von über 300 erzielt werden konnten, war deren Aktivität für *meta*- und *para*-substituierte Carbonsäurederivate nur bescheiden. Um die Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf das volle Substratspektrum an aromatischen Carbonsäuren zu erweitern, sollten daher neue Decarboxylierungskatalysatoren mit erheblich verbesserter Aktivität und Anwendungsbreite entwickelt werden. Daher sollte im weiteren Verlauf die kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren unabhängig von der

palladiumkatalysierten Kreuzkupplung untersucht werden, um einen effektiven Cokatalysator zu identifizieren.

Kupferbasierte stöchiometrische Decarboxylierungsmethoden sind schon seit langem bekannt und wurden bereits für eine beachtliche Zahl an Benzoesäurederivaten in der Literatur beschrieben.<sup>59</sup> Eine schrittweise Verbesserung dieser Verfahren führte zu katalytischen Methoden. Um mit diesen Reaktionsvarianten vernünftige Ausbeuten an decarboxyliertem Produkt zu erzielen, müssen die eingesetzten aromatischen Carbonsäuren jedoch einen elektronenziehenden Substituenten, wie zum Beispiel eine Nitrogruppe, in *ortho*-Position tragen oder heteroaromatisch sein. Obwohl wiederholt vorgeschlagen und in Patenten beansprucht, konnte kein einziges Beispiel für eine kupferkatalysierte Decarboxylierung von nicht aktivierten Benzoesäurederivaten gefunden werden.<sup>60,88</sup> Somit ist es nicht weiter verwunderlich, dass bisher für solch unreaktive aromatische Carbonsäuren stöchiometrische Mengen eines Kupfermediators notwendig sind, um bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung mit Arylhalogeniden befriedigende Ausbeuten zu erzielen. Basierend auf dem vorgeschlagenen Mechanismus der kupferkatalysierten Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren (**5.4-1**) zu den entsprechenden Arenen (**5.4-2**) sollte es allerdings keine solche inhärente Einschränkung der Substratbreite katalytischer Reaktionsvarianten geben (Schema 52).



Schema 52. Mechanismus der kupferkatalysierten Protodecarboxylierung.

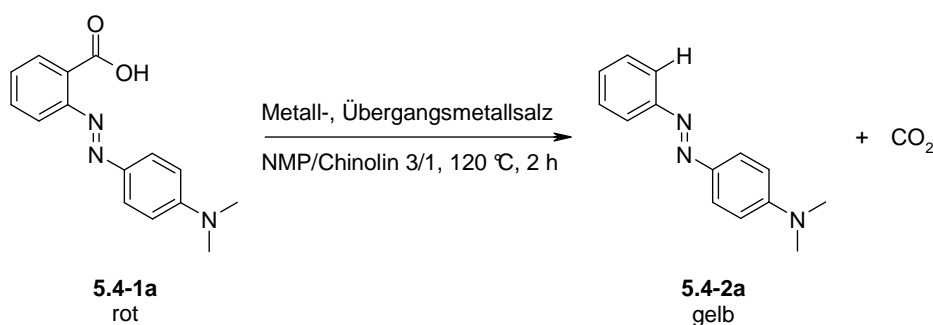
Um ein effektives Katalysatorsystem für die Protodecarboxylierung einer Vielzahl von Carbonsäuren (**5.4-1**) unabhängig von ihrem Substitutionsmuster zu entwickeln, sollte zunächst eine große Zahl an verschiedenen Metall- und Übergangsmetallsalzen auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht und mit der von literaturbekannten Kupferquellen



verglichen werden. Sobald ein hinreichend aktiver Katalysator detektiert wurde, sollte mit der weiteren systematischen Optimierung der Bedingungen begonnen werden. Dazu sollten verschiedene Kombinationen an Katalysatoren, Liganden und Lösungsmittel auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht werden.

### 5.4.3 Entwicklung des Katalysatorsystems

Um ein möglichst aktives Katalysatorsystem für die Protodecarboxylierung einer Vielzahl nicht aktivierter Carbonsäuren (**5.4-1**) zu identifizieren, wurde zunächst die Umsetzung von 2-(4-Dimethylamino-phenylazo)-benzoesäure (**5.4-1a**) zu 4-(Dimethylamino)azobenzol (**5.4-2a**) als Modelreaktion gewählt, und eine Vielzahl an unterschiedlichen Metall- und Übergangsmetallsalzen systematisch auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht (Schema 53). Diese Vorgehensweise ermöglichte eine schnelle, qualitative Analyse der durchgeführten Reaktionen, da sich eine erfolgreiche Reaktion und somit aktive Katalysatoren bereits durch einen Farbumschlag der Reaktionslösung von rot nach gelb identifizieren ließen. Diese Beobachtung wurde mittels Dünnschichtchromatographie verifiziert. Anschließend wurden die Ausbeute der betreffenden Reaktionen gaschromatographisch bestimmt.



Schema 53. Decarboxylierung von 2-(4-Dimethylamino-phenylazo)-benzoesäure.

Unter allen getesteten Metall- und Übergangsmetallsalzen waren nur Verbindungen aus der Gruppe der Münzmetalle katalytisch aktiv. Dabei spielt die Natur des Gegenions anscheinend eine untergeordnete Rolle, allerdings nahm die Aktivität der getesteten Katalysatoren in der Reihe von Kupfer- und Silber- hin zu den Goldquellen stark ab. Nahezu quantitative Ausbeuten an Produkt (**5.4-2a**) wurden bereits nach einer halben Stunde bei einer Reaktionstemperatur von nur 120 °C mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 2.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 5 mol% 1,10-Phenanthrolin in einem Lösungsmittelgemisch aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin detektiert. Ebenso kann für diese Umsetzung auch 5 mol% Silber(I)-triflat als Decarboxylierungskatalysator verwendet werden, dies führt allerdings zu leicht geringeren Ausbeuten. Da Kupfersalze preisgünstiger als Silberquellen

sind und aufgrund der unter diesen Bedingungen leicht höheren Aktivität kupferbasierter Katalysatorsysteme, wurden alle weiteren Untersuchungen mit Kupfer als Decarboxylierungskatalysator durchgeführt.

Tabelle 11. *Optimierung der Reaktionsbedingungen.*

COc1ccc(cc1)C(=O)O  $\xrightarrow[10\text{ mol\% N-Ligand}]{10\text{ mol\% [Cu]-Kat.}}$  COc1ccc(cc1)H + CO<sub>2</sub>

5.4-1c  5.4-2c

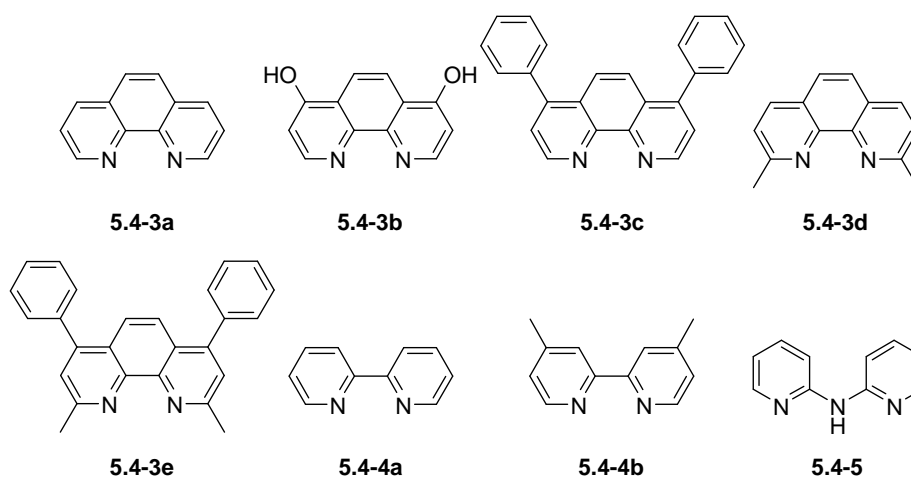
Eintrag	Cu-Quelle	Ligand	Additiv	Lösungsmittel	T (°C)	Ausb. (%)
1	Cu <sub>2</sub> O	<b>5.4-3a</b>	–	NMP / Chinolin	170	35
2	CuOAc	"	–	"	"	29
3	Cu <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	"	–	"	"	29
4	CuBr	"	–	"	"	0
5	Cu <sub>2</sub> O	"	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	"	"	30
6	"	"	Sc(OTf) <sub>3</sub>	"	"	0
7	"	"	PPh <sub>3</sub>	"	"	11
8	"	"	–	Chinolin	"	28
9	"	"	–	NMP	"	33
10	"	"	–	Mesitylen / Chinolin	"	20
11	"	"	–	DMF / Chinolin	"	26
12	"	"	–	DMPU / Chinolin	"	35
13	"	"	–	Diglym / Chinolin	"	25
14	"	"	–	DMSO / Chinolin	"	4
15	"	<b>5.4-3b</b>	–	NMP / Chinolin	"	0
16	"	<b>5.4-3c</b>	–	"	"	42
17	"	<b>5.4-3d</b>	–	"	"	9
18	"	<b>5.4-3e</b>	–	"	"	7
19	"	<b>5.4-4a</b>	–	"	"	20
20	"	<b>5.4-4b</b>	–	"	"	31
21	"	<b>5.4-5</b>	–	"	"	10
22	"	<b>5.4-3c</b>	–	"	160	11
23	"	"	–	"	180	80
24 <sup>b</sup>	"	"	–	"	170	82

*Reaktionsbedingungen:* 1.00 mmol *para*-Methoxybenzoesäure, 10 mol% Kupferkatalysator (5 mol% für Kupfer(I)-oxid und basisches Kupfer(I)-carbonat), 10 mol% Stickstoff-Ligand, 2.00 mL Lösungsmittel, 12 h, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; a) 3 / 1 Lösungsmittelgemisch; b) 24 h; NMP = *N*-methyl-2-pyrrolidon; DMF = *N,N*-Dimethylformamid; DMPU = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon; Diglym = Bis-(2-methoxyethyl)ether; DMSO = Dimethylsulfoxid.

Wie schon aus den vorangegangenen Untersuchungen erwartet, konnte mit diesem kupfer- und phenanthrolinbasierten Katalysatorsystem aktivierte Substrate wie zum Beispiel *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.4-1b**) in guten Ausbeuten zu Nitrobenzol (**5.4-2b**) decarboxyliert

werden. Während die Resultate für andere aromatische Carbonsäuren nur moderat waren, konnten für elektronenreiche Substrate wie *para*-Methoxybenzol (**5.4-1c**) nur Spuren an Anisol (**5.4-2c**) detektiert werden. Aufgrund der anhaltenden Schwierigkeit solch elektronenreiche Carbonsäuren zu den entsprechenden Arenen zu decarboxylieren, wurde für die weiteren Optimierungen *para*-Methoxybenzoesäure (**5.4-1c**) als Modellsubstrat gewählt und verschiedene Kombinationen an Kupferquellen, Stickstoff-Liganden (**5.4-3**) und Lösungsmittel auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht. Die Ergebnisse dieser Reihenversuche sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Die mit dem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 1,10-Phenanthrolin (**5.4-3a**) erzielten Ergebnisse waren sprunghaft, wenn das Lösungsmittel nicht sorgfältig desoxygeniert wurde. Dieses führte zu bescheidenen aber reproduzierbaren, katalytischen Umsätzen, die eine weitere systematische Optimierung der Bedingungen ermöglichte (Eintrag 1). Unter den getesteten Kupfersalzen zeigten halogenidfreie Verbindungen die größte Aktivität. Anscheinend sollten die Gegenionen nicht zu stark an das Kupferzentrum koordinieren, so dass mit Kupfer(I)-oxid die besten Ausbeuten erzielt wurden (Einträge 1-4). Ebenso wurde die Reaktion durch den Zusatz von Halogeniden gehemmt. Anorganische Basen wurden zumeist toleriert, waren aber für die Reaktion nicht förderlich (Eintrag 5). Der Zusatz von Lewisäuren und koordinierenden Phosphin-Liganden hingegen hinderte die Reaktion (Eintrag 6-7). Die getesteten Lösungsmittelsysteme hatten kaum einen Einfluss auf das Ergebnis dieser Reaktion, da diese mit annähernd gleicher Ausbeute in verschiedenen Lösungsmitteln oder -gemischen durchgeführt werden konnte (Einträge 1, 8-14). Allerdings erwies sich eine Kombination aus *N*-methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin für diese Umsetzung am effektivsten, so dass unter diesen Bedingungen Ausbeuten von 35% an decarboxyliertem Produkt (**5.4-2c**) detektiert wurden (Eintrag 1). Alternativ kann die Reaktion auch ohne Ausbeuteverlust in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU) und Chinolin durchgeführt werden (Eintrag 12). Chelatisierende Stickstoff-Liganden erhöhten beträchtlich die Aktivität des eingesetzten Kupferkatalysators und erleichterten somit die Umsetzung (Schema 54).



Schema 54. In der kupferkatalysierten Protodecarboxylierung getestete Stickstoff-Liganden.

Unter den getesteten unsubstituierten Liganden war 1,10-Phenanthrolin (**5.4-3a**) am wirkungsvollsten, so dass als nächstes die sterischen und elektronischen Eigenschaften dieses Liganden variiert wurden (Einträge 1, 15-21). Dabei verringern Substituenten in 2- und 9-Position vermutlich aufgrund der sterischen Behinderung die Aktivität des Katalysators. Bis auf die verständliche Ausnahme der Hydroxygruppen, bei denen das entsprechende Pipyridon das Haupttautomer darstellt, erhöhen Substituenten in 4- und 7-Position hingegen die Aktivität. Das beste Resultat wurde schließlich mit 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (**5.4-3c**) einem Liganden mit besonders großem  $\pi$ -System erzielt. Mit diesem Katalysatorsystem konnte bereits nach 12 Stunden höhere Ausbeuten von 42% an Produkt (**5.4-2c**) beobachtet werden (Eintrag 16). Unter diese Bedingungen blieb der Katalysator weiterhin aktiv bis die eingesetzte *para*-Methoxybenzoesäure (**5.4-1c**) vollständig verbraucht wurde. Demzufolge wurde mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (**5.4-3c**) nach 24 Stunden eine ausgezeichnete Ausbeute von 82% an gewünschtem Produkt (**5.4-2c**) identifiziert (Eintrag 24). Alternativ lässt sich ein vergleichbar gutes Ergebnis auch nach 12 Stunden mit einer leicht erhöhten Reaktionstemperatur von 180 °C erzielen (Eintrag 23).

#### 5.4.4 Anwendungsbreite der kupferkatalysierten Protodecarboxylierung

Um die Anwendungsbreite dieses Katalysatorsystems eingehend zu untersuchen wurden, verschieden substituierte aromatische und heteroaromatische Carbonsäuren (**5.4-1b-z**), sowie aliphatische Carbonsäurederivate (**5.4-8a, b**) und eine  $\alpha$ -Oxocarbonsäure (**5.4-6a**) unter den zuvor optimierten Bedingungen umgesetzt. Ausgewählte Ergebnisse dieser durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12. Anwendungsbreite der kupferkatalysierten Decarboxylierung.

5.4-1b-z  
5.4-6a  
5.4-8a, b

5.4-2b,c, e-n, p, r, u-z  
5.4-7a  
5.4-9a,b

Ver.	Carbonsäure	Ausb. (%)	Ver.	Carbonsäure	Ausb. (%)
5.4-1b		87 (92)	5.4-1d		24 (24)
5.4-1e		76 (91)	5.4-1f		87 (99)
5.4-1g		(79)	5.4-1h		60 (68)
5.4-1i		82 (97)	5.4-1j		85 (88)
5.4-1k		82 (99)	5.4-1l		83 (99)
5.4-1m		(62)	5.4-1n		(58)
5.4-1o		89 (93) <sup>b, c</sup>	5.4-1p		(60) <sup>b, c</sup>
5.4-1q		68 (73) <sup>b, d</sup>	5.4-1r		83 (93) <sup>b, d</sup>
5.4-1s		65 (80) <sup>b, d</sup>	5.4-1t		75 (78) <sup>b, d</sup>
5.4-1u		76 (80) <sup>b, d</sup>	5.4-1v		(92) <sup>b, c</sup>
5.4-1w		(22) <sup>b, d</sup>	5.4-1x		(72) <sup>b, d</sup>
5.4-1y		75 (93) <sup>b, d</sup>	5.4-1c		80 (81) <sup>b, d</sup>
5.4-1z		90 (93)	5.4-6		(67)
5.4-7a		0	5.4-7b		0

*Reaktionsbedingungen:* 1.00 mmol Carbonsäure, 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 1.50 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 0.50 mL Chinolin, 170 °C, 12 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten; Zahlen in Klammern entsprechen den Ausbeuten die mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard für jedes Produkt einzeln kalibriert und bestimmt wurden; b) 10 mol% 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin; c) 24 h; d) 16 h.

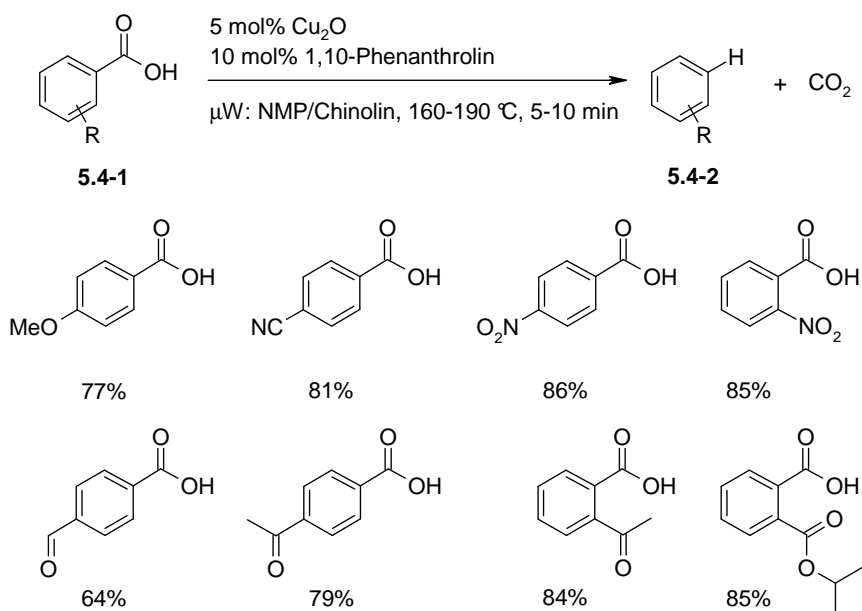
Unter denen zuvor optimierten Bedingungen konnte eine Vielzahl aromatischer Carbonsäuren (**5.4-1b-z**) unabhängig von ihrem Substitutionsmuster in guten bis exzellenten Ausbeuten zu den entsprechenden Arenen (**5.4-2b, c, e-n, p, r, u-z**) decarboxyliert werden. Für *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren (**5.4-1b, d-k, z**), sowie heteroaromatische Carbonsäuren (**5.4-1m, n**) war ein Katalysatorsystem bestehend aus Kupfer(I)-oxid und 1,10-Phenanthrolin (**5.4-3a**) hinreichend aktiv, während es für nicht aktivierte *meta*- und *para*-substituierte Derivate (**5.4-1c, o-y**) notwendig war 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (**5.4-3c**) als Ligand zu verwenden. Trotz der vergleichsweise hohen Reaktionstemperaturen von 170 °C sind die Bedingungen dennoch mild genug um eine große Zahl an funktionellen Gruppen, wie zum Beispiel Ester, Amide, Nitrile, Sulfone, Aldehyde, Ketone, Ether, Nitrogruppen, Halogenide sowie Heterocyclen, problemlos zu tolerieren. Mit einigen Substraten konnte selbst mit einer verlängerten Reaktionszeit keine vollständigen Umsätze an decarboxyliertem Produkt erzielt werden. Dennoch wurden nur Spuren der möglichen Nebenprodukte, die durch Homokupplung oder Substitutionsreaktionen entstehen könnten, detektiert. Bemerkenswert ist, dass  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren (**5.4-6**), wie zum Beispiel Phenylglyoxylsäure (**5.4-6a**), unter diesen Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden Benzaldehyden (**5.4-7**) decarboxyliert werden könnten. Aliphatische Carbonsäurederivate (**5.4-8**), wie zum Beispiel Phenylelessigsäure (**5.4-8a**) und 5-Phenylvalerinsäure (**5.4-8b**), hingegen konnten unter diesen Bedingungen nicht decarboxyliert werden. Dies war nicht überraschend, da deren Decarboxylierung bekanntermaßen über einen anderen Mechanismus der Einelektronenprozesse beinhaltet verläuft.<sup>58</sup>

Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte aus der Reaktionslösung ist überaus einfach. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether verdünnt und mit einer wässrigen Salzsäurelösung gewaschen. Danach wird das Lösungsmittel destillativ entfernt und das Produkt in hervorragender Reinheit erhalten. Bedauerlicherweise lieferten einige der eingesetzten Carbonsäuren (**5.4-1g, m, n, w, x**) Produkte mit solch niedrigem Siedepunkt, beziehungsweise hohem Dampfdruck, dass es nicht möglich war diese selbst unter Zuhilfenahme einer Vigreux-Kolonnen destillativ von dem für die Extraktion verwendeten Diethylether zu trennen.

In diesen Fällen wurde daher die entsprechende Ausbeute an Produkt (**5.4-2g, m, n, w, x**) mittels quantitativer Gaschromatographie bestimmt.

#### 5.4.5 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Es wurde ein effizientes Verfahren entwickelt, mit dem zum ersten Mal das volle Substratspektrum aromatischer Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster in angemessenen bis guten Ausbeuten zu den entsprechenden Arenen decarboxyliert werden konnte. Unter Verwendung eines Protodecarboxylierungs-Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin als Ligand in einem Lösungsmittelgemisch aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin konnten sogar deaktivierte, elektronenreiche aromatische Carbonsäuren wie *para*-Methoxybenzoesäure in hohen Ausbeuten decarboxyliert werden. Für andere aktivierte, *ortho*-substituierte Benzoesäurederivate hingegen genügte der Einsatz von 10 mol% 1,10-Phenanthrolin als Stickstoff-Ligand. Weiterhin ist diese Methode aufgrund der Vielzahl an funktionellen Gruppen, die toleriert werden, in der organischen Synthese breit anwendbar, wenn es zum Beispiel darum geht eine Carbonsäuregruppe zu entfernen, die noch als Resultat einer komplizierten Synthese im Molekül vorhanden ist.

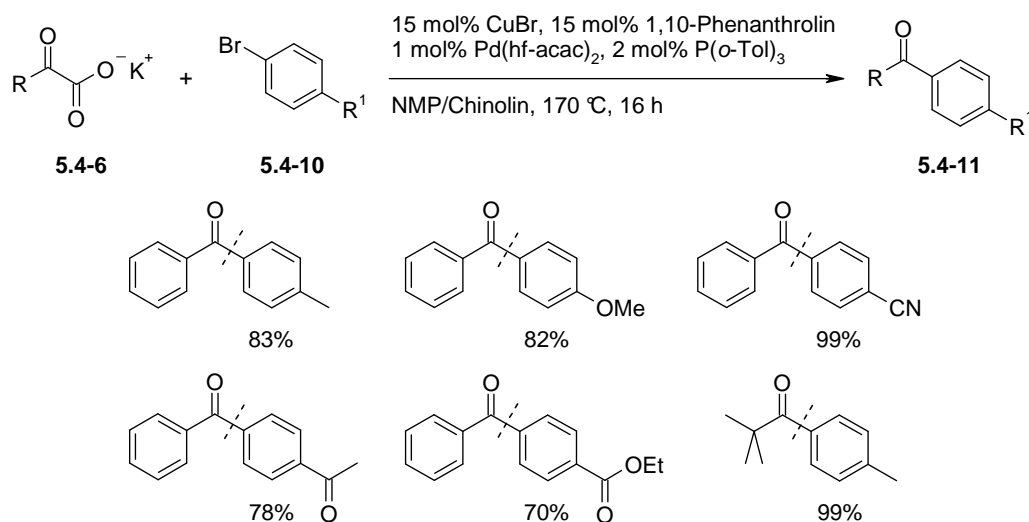


Schema 55. Mikrowellenunterstützte kupferkatalysierte Protodecarboxylierung.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend konnte von Herrn Filipe Manjolinho, Herrn Bilal A. Khan und Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido in nachfolgenden Arbeiten ein wirkungsvolles, mikrowellenbasiertes Verfahren entwickelt werden, mit dem verschiedenst, funktionalisierte aromatische Carbonsäuren (**5.4-1**) innerhalb von nur 5 bis 10 Minuten mit einem

Katalysatorsystem bestehende aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 1,10-Phenanthrolin problemlos zu den entsprechenden Arenen (**5.4-2**) protodecarboxyliert werden konnten (Schema 55).<sup>89</sup>

Weiterhin konnte basierend auf der Beobachtung, dass diese Katalysatorsystem auch die Decarboxylierung von Phenylglyoxylsäure (**5.4-6a**) zu Benzaldehyd (**5.4-7a**) vermittelt, von Herrn Felix Rudolphi, Herrn Christoph Oppel und Dr. Frau Nuria Rodríguez Garrido in nachfolgenden Arbeiten ein decarboxylierende Ketonsynthese entwickelt werden. In Abwesenheit von Protonen konnte diese Decarboxylierung mit einer palladiumvermittelten Kreuzkupplungsreaktion mit Arylhalogeniden (**5.4-10**) kombiniert werden. Das Neuartige an diesem Zugangsweg ist die Umkehrung der Polarität traditioneller Ketonsynthesen, so dass in dieser Umsetzung Acylanionen-Äquivalente mit Arylelektrophilen verknüpft werden (Schema 56).<sup>90</sup>



Schema 56. *Synthese von Ketonen aus  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren.*

Allerdings war es selbst mit diesem verbesserten Decarboxylierungs-Katalysatorsystem nicht möglich, bessere Ausbeuten in der Kreuzkupplung aktivierter aromatischer Carbonsäuren mit Arylbromiden zu erzielen, oder gar nicht *ortho*-substituierte Benzoesäuren mit katalytischen Mengen an Kupfer zu den entsprechenden Biarylen umzusetzen. Anscheinend erschwert die hohe Affinität der Halogenide gegenüber den Kupferionen auch bei diesem hochreaktiven Protodecarboxylierungs-Katalysatorsystem den für katalytische Umsätze notwendigen Salzaustausch zwischen Kaliumcarboxylat und Kupferhalogenid. Eine für nicht *ortho*-substituierte Carbonsäuren in beiden Schwermetallen katalytische Reaktionsvariante ist somit mit Arylhalogeniden als elektrophile Kupplungspartner nur schwer vorstellbar. Es erscheint daher viel versprechender eine gänzlich halogenidfreie Reaktionsvariante mit Aryltriflaten als



Kupplungspartner zu entwickeln um die Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf das volle Substratspektrum an Carbonsäuren zu erweitern.

## 5.5 Decarboxylierende Kreuzkupplung aromatischer Carboxylate mit Aryltriflaten

### 5.5.1 Zielsetzung

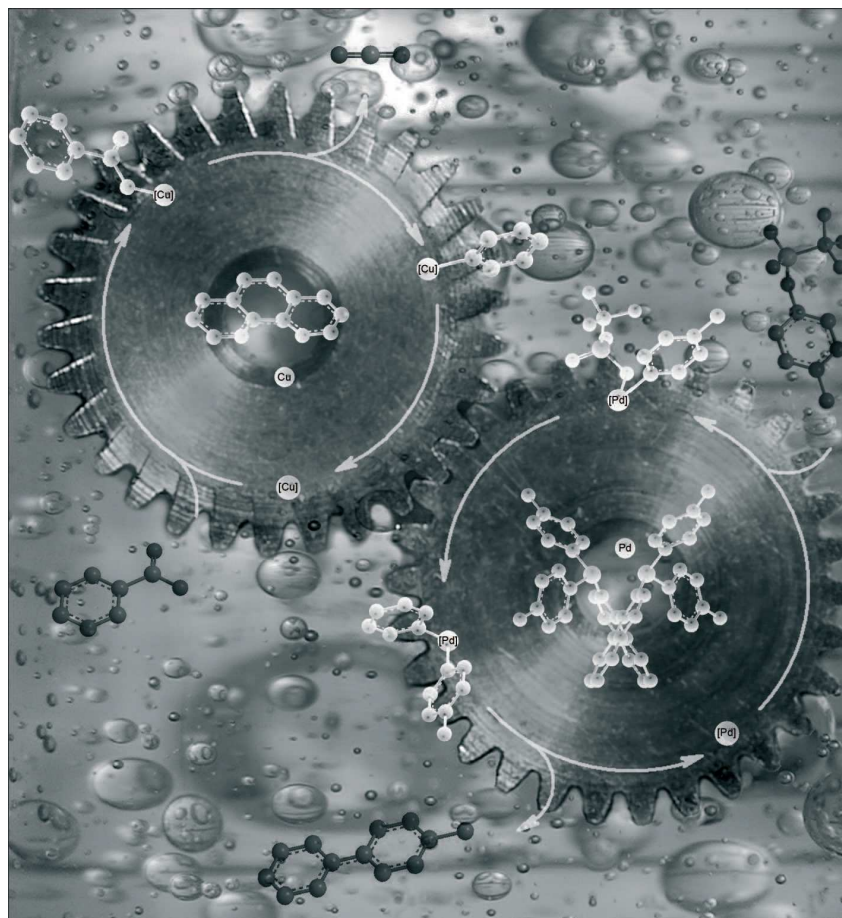
Die Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung sollte auf das volle Substratspektrum an Carbonsäuren - unabhängig von ihrem Substitutionsmuster - erweitert werden. Dadurch würde ein entscheidender Schritt erzielt werden, um decarboxylierende Kreuzkupplungen als wahre Alternative zu traditionellen C-C-Bindungsknüpfungen zu etablieren. Daher sollte ein effektives Katalysatorsystem entwickelt werden, welches es zum ersten Mal ermöglicht elektrophile Kupplungspartner mit nicht koordinierenden Gegenionen, wie zum Beispiel Aryltriflate, in decarboxylierenden Kreuzkupplungen zu verwenden.

Das gesamte Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido durchgeführt. Weiterhin wurde die Anwendungsbreite dieser Transformation in Kooperation mit Herrn Paul P. Lange untersucht.

### 5.5.2 Vorüberlegungen

Die bisher bestehenden in beiden Schwermetallen katalytischen Protokolle der decarboxylierenden Kreuzkupplung erlauben die Umsetzung von *ortho*-substituierten aromatischen Carbonsäuren und heterocyclischen Carbonsäuren oder anderweitig aktivierter Derivate mit einer großen Vielfalt an Aryl- oder Heteroarylhalogeniden. Mit nicht *ortho*-substituierten Benzoesäuren wurden dagegen selbst bei Verwendung stöchiometrischer Kupfermengen nur mäßige Ausbeuten erzielt. Die in den vorherigen Kapiteln durchgeführten mechanistischen Untersuchungen deckten auf, dass die kupferkatalysierte Protodecarboxylierungen nicht *ortho*-substituierter Benzoesäuren durch den Zusatz von Halogeniden, wie sie bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung von Arylhalogeniden unvermeidlich gebildet werden, blockiert wird. Die Restriktion der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf *ortho*-substituierte Carbonsäuren könnte daher lediglich eine Konsequenz der hohen Affinität des Kupferkatalysatorsystems für die bei der Kreuzkupplung unvermeidlich freiwerdenden Halogenidionen sein. Dadurch wird der für katalytische Umsetzungen notwendige Salzaustausch von Halogenidionen gegen Benzoate am Kupferzentrum erschwert; außer für Carbonsäuren die einen koordinationsfähigen Substituenten in Nachbarschaft zur Carboxylgruppe tragen. Anscheinend sind *ortho*-substituieren oder heteroaromatischen Carbonsäuren in der Lage in einer bidentalen Art und Weise an das Kupferzentrum zu koordinieren. Diese Eigenschaft ermöglicht es ihnen mit den bei der Kreuzkupplung freiwerdenden Halogenidionen erfolgreich um einen freien

Koordinationsplatz am Kupferzentrum zu konkurrieren. Basierend auf dem vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus sollte es aber keine solche inhärente Einschränkung der Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung in Bezug auf das Substitutionsmuster des eingesetzten Benzoates (**5.5-1**) geben. Der in Schema 57 illustrierte Mechanismus verdeutlicht darüber hinaus in einfacher Weise das Zusammenspiel beider Katalysatorzyklen, die wie zwei synchronisierte Zahnräder ineinander greifen müssen, um hohe Ausbeuten an gewünschtem Kupplungsprodukt zu erhalten.

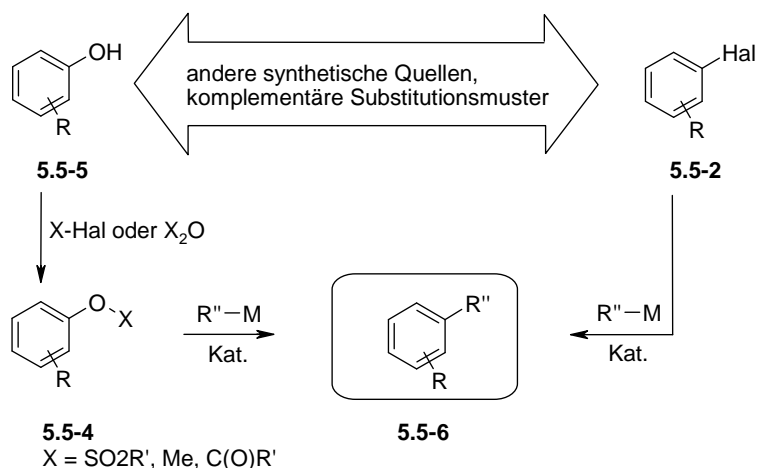


Schema 57. *Illustration zum Mechanismus der decarboxylierenden Kreuzkupplung.*

Eine Möglichkeit die Anwendungsbreite der katalytischen Reaktionsvarianten der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf das volle Substratspektrum an Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster zu erweitern, besteht mit Sicherheit darin neue Ligandensysteme zu identifizieren, die dem Kupferzentrum eine höhere Affinität für Carboxylate im Vergleich zu Halogenidionen induzieren.<sup>91</sup>

Eine alternative Strategie, um die oben genannte Einschränkung der decarboxylierenden Kreuzkupplung zu überwinden, wäre es eine gänzlich halogenidfreie Reaktionsvariante mit Aryltriflaten (**5.5-4**) anstelle von Arylhalogeniden (**5.5-2**) als elektrophile Kupplungspartner

zu entwickeln. Weiterhin ergab die separate Untersuchungen des Protodecarboxylierungsschrittes einer Vielzahl von aromatischen Carbonsäuren, dass die Geschwindigkeit der kupferkatalysierten Decarboxylierung stark von der Natur der eingesetzten Carbonsäure abhängt. Darüber hinaus wird das Kupferzentrum dabei am besten von phenanthrolinbasierten Ligandensystemen stabilisiert, so dass mit diesen Systemen sowohl aktivierte als auch nicht aktivierte aromatische Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster mit ausreichend hoher Geschwindigkeit zu den entsprechenden Arenen decarboxylieren werden konnten. Ausgestattet mit diesem Wissen, sollte es prinzipiell möglich sein ein effektives bimetallisches Katalysatorsystem zu entwickeln, welches es ermöglicht das volle Substratspektrum an Carbonsäuren in decarboxylierenden Kreuzkupplungen zu verwenden, sobald Arylelektrophile mit nicht koordinierenden Abgangsgruppen verwendet werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass solch schwächer koordinierende Anionen nicht in gleicher Weise die Aktivität des Decarboxylierungs-Katalysatorsystems beeinträchtigen. Die Herausforderung besteht darin ein Ligandensystem für den Kreuzkupplungskatalysator zu identifizieren, so dass sich Aryltriflate (**5.5-4**) aktivieren lassen. Gleichzeitig sollte dieses Ligandensystem die kupfervermittelte Decarboxylierung nicht behindern. Eine solche Vorgehensweise erscheint vielversprechend, da das Bestreben von Aryltriflaten (**5.5-4**) oxidativ an ein Metallzentrum zu addieren hoch und mit dem von Arylbromiden (**5.5-2**) vergleichbar ist.<sup>92</sup> In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Katalysatorsystemen entwickelt, mit denen sich Aryltriflate (**5.5-4**) aktivieren lassen. Seitdem wurden diese in verschiedenen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen erfolgreich als elektrophile Kupplungspartner eingesetzt. Beispiele hierfür sind Kreuzkupplungen,<sup>93</sup> Amidierungen,<sup>94</sup> Cyanierungen<sup>95</sup> und Reaktionen, die über einen Heckmechanismus verlaufen.<sup>96</sup> Auch für die Umsetzung der reaktionsträgeren Tosylate und Mesylate gibt es eine Reihe effizienter Kreuzkupplungsverfahren.<sup>97</sup> Im Allgemeinen werden Aryltriflate (**5.5-4**), wie alle Sulfonate, ausgehend von den entsprechenden Phenolderivaten (**5.5-5**) synthetisiert. Diese wiederum gehen zumeist aus grundlegend anderen Ausgangsstoffen als Arylbromide (**5.5-2**) hervor. Daher ergänzen Aryltriflate (**5.5-4**) auf ideale Weise das vorhandene Substratspektrum an Kohlenstoffelektrophilen.<sup>98</sup>



Schema 58. Phenolderivate als alternative Kohlenstoffelektrophile.

### 5.5.3 Entwicklung des Katalysatorsystems

Im Vergleich zu Arylhalogeniden (5.5-2) sind Aryltriflate (5.5-4) anfällig für Nebenreaktionen, die bei Arylhalogeniden (5.5-2) nicht beobachtet werden. Die mit Abstand wichtigste Nebenreaktion ist die durch Wasser oder andere Nucleophile hervorgerufene Spaltung des Trifluormethansulfonsäureesters zum korrespondierenden Phenol (5.5-5) oder Phenylester. Um sicherzustellen, dass die in den Reihenversuchen erhaltenen Resultate nicht von solch unkatalysierten Hintergrundreaktionen überlagert werden, sondern nur die gewünschte Katalysatoraktivität widerspiegeln, mussten beide Modellsubstrate für die gewünschte decarboxylierende Kupplung mit großer Sorgfalt ausgewählt werden. Als elektrophiler Kupplungspartner wurde *para*-Tolyltriflat (5.5-4a) ausgewählt, da diese Verbindung voraussichtlich hydrolysestabiler sein sollte als entsprechende Aryltriflate die aus elektronenärmeren Phenolen zugänglich sind. Als nucleophiler Kupplungspartner erscheinen nitro-substituierte aromatische Carbonsäuren als sinnvoll. Aufgrund der geringeren Nucleophilie solch elektronenarmer Benzoate ist es unwahrscheinlich, dass diese Aryltriflate (5.5-4) über einen nucleophilen Additions-Eliminierungs-Mechanismus angreifen. Mit Kalium-3-nitrobenzoat (5.5-1a) wurde schließlich ein Substrat gewählt welches bisher nicht mit katalytischen Mengen an Kupfer und Palladium mit Arylhalogeniden (5.5-2) gekuppelt werden konnte. Zunächst wurde durch einen Vorversuch bestätigt, dass sich die kupferkatalysierte Protodecarboxylierung der korrespondierenden *meta*-Nitrobenzoesäure (5.5-7a), selbst durch die Zugabe stöchiometrischer Mengen an Kaliumtriflat, wie es in der Kreuzkupplung mit Aryltriflaten (5.5-4) unvermeidlich gebildet wird, nicht blockiert wurde, sobald 1,10-Phenanthrolin als Stickstoff-Ligand verwendet wurde. Um ein effektives Katalysatorsystem zu identifizieren wurde daher die Kreuzkupplung von Kalium-3-nitrobenzoat (5.5-1a) mit *para*-Tolyltriflat (5.5-4a) zu 3-Nitro-4'-methylbiphenyl (5.5-3aa)

als Modellreaktion gewählt und verschiedene Kombinationen an Kupfer- und Palladiumquellen sowie Phosphin-Liganden und 1,10-Phenanthrolin auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht. Eine Auswahl dieser umfangreichen Untersuchungen ist in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13. *Entwicklung des thermischen Versuchsprotokolls.*

Eintrag		Cu-Kat.	Pd-Kat.	Phosphin	Ausb. (%)
1 <sup>a</sup>	Δ	CuI	Pd(acac) <sub>2</sub>	–	11
2	"	"	"	–	34
3	"	"	"	PPh <sub>3</sub>	24
4	"	"	"	P( <i>p</i> -Tol) <sub>3</sub>	39
5	"	"	"	PCy <sub>3</sub>	28
6	"	"	"	BINAP	38
7	"	"	"	dppb	36
8	"	"	"	Tol-BINAP	47
9	"	CuBr	"	"	49
10	"	CuCl <sub>2</sub>	"	"	14
11	"	Cu <sub>2</sub> O	"	"	52
12 <sup>b</sup>	"	"	"	"	11
13	"	"	Pd(OAc) <sub>2</sub>	"	49
14	"	"	Pd(dba) <sub>2</sub>	"	31
15	"	"	PdI <sub>2</sub>	"	58
16 <sup>c</sup>	"	"	"	"	70
17 <sup>c,d</sup>	"	"	"	"	39
18	μW	"	"	"	59
19 <sup>e</sup>	"	"	"	"	52

*Reaktionsbedingungen:* thermisch (Δ): 1.00 mmol Kalium-3-nitrobenzoat, 2.00 mmol *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat, 15 mol% Kupferquelle (7.5 mol% für Cu<sub>2</sub>O), 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 3 mol% Palladiumquelle, 9 mol% Phosphin (4.5 mol% für zweizählige Phosphine), 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 170 °C, 16 h, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; a) 2.00 mmol *para*-Bromtoluol anstelle von *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat; b) 1.00 mmol Natrium-3-nitrobenzoat anstelle von Kalium-3-nitrobenzoat; c) 24 h; d) 1.00 mmol *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat; mikrowellenunterstützt (μW): 0.50 mmol Kalium-3-nitrobenzoat, 0.50 mmol *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat, 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-iodid, 3 mol% Tol-BINAP, 1.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 190 °C, 150 W, 10 min; e) 0.55 mmol *meta*-Nitrobenzoesäure anstelle von Kalium-3-nitrobenzoat, 250 mg Molekularsieve 3 Å; BINAP = (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-**binaphthyl**); dppb = Bis(**d**iphenyl**p**hosphino)-**b**utan; Tol-BINAP = 2,2'-Bis(di-*para*-**t**olylphosphino)-1,1'-**binaphthyl**).

Erfreulicherweise konnte die Turnover-Zahl des ursprünglichen Katalysatorsystems bestehend aus 15 mol% Kupfer(I)-iodid, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin und 3 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, alleine durch den Austausch von *para*-Bromtoluol (**5.5-2a**) mit *para*-Tolyltriflat (**5.5-4a**) von unter eins auf über zwei erhöht werden (Einträge 1-2). Dadurch konnte die Viabilität der Strategie direkt unter Beweis gestellt werden. Entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung war allerdings die Wahl des Phosphins (Einträge 3-8). Dieses Resultat ist nicht verwunderlich, da keine koordinierenden Anionen vorhanden sind um das Palladium zu stabilisieren. Der Palladiumkatalysator kann daher nur in Lösung gehalten werden, wenn es gelingt ihn durch geeignete Liganden effektiv zu stabilisieren.<sup>99</sup> Im Gegensatz zu anderen Kreuzkupplungen mit Aryltriflaten (**5.5-4**), bei denen sich im Überschuss zugegebene Halogenidionen zur Stabilisierung oft als nützlich erwiesen haben,<sup>100</sup> war dies hier nicht möglich, da diese ansonsten die Aktivität des Decarboxylierungskatalysators, wie oben beschrieben, durch Koordination an das Kupferzentrum beeinträchtigt hätten. Das beste Resultat wurde schließlich mit Tol-BINAP (Eintrag 8) einem elektronenreichen, sterisch anspruchsvollen Chelatliganden oder mit dem preiswerteren, monodentaten Tri-*para*-tolylphosphin erzielt (Eintrag 4). Anscheinend sind diese beiden Phosphin-Liganden in der Lage den Palladiumkatalysator auf ideale Weise zu stabilisieren, während sie die Decarboxylierungsaktivität des Kupferkatalysators auf dem höchstmöglichen Niveau belassen.

Die verwendeten Kupfer- und Palladiumvorstufen waren weniger entscheidend für den Ausgang der Reaktion. Der Decarboxylierungskatalysator wird am besten aus Kupfer(I)-quellen und 1,10-Phenanthrolin erzeugt, wobei mit Kupfer(I)-iodid, -bromid, und -oxid annähernd gleiche Ausbeuten an Produkt (**5.5-3aa**) detektiert wurden (Einträge 8-11). Während Palladium(II)-iodid die effektivste Palladiumquelle darstellt, können auch andere Palladium(II)-Salze oder Palladium(0)-vorstufen verwendet werden (Einträge 8, 13-15). Die Verwendung von anderen Erdalkalibenzoaten wie Natrium-3-nitrobenzoat (**5.5-1'a**) führte zu geringeren Ausbeuten (Eintrag 12). Unter den optimierten Bedingungen wurden ausgehend von Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) und einem Überschuss an *para*-Tolyltriflat (**5.5-4a**) mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 3 mol% Palladium(II)-iodid und 4.5 mol% Tol-BINAP in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) Ausbeuten von 70% an gewünschtem 3-Nitro-4'-methylbiphenyl (**5.5-3aa**) erzielt (Eintrag 16).

Die Hypothese, dass eine intrinsische Einschränkung der Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren besteht,

wurde durch diese Ergebnisse unzweifelhaft widerlegt. Dadurch bestätigte sich gleichzeitig, dass die ursprünglich beobachtete Substratrestriktion überwunden werden kann, wenn Arylelektrophile mit schwach koordinierenden Abgangsgruppen anstelle von Arylhalogeniden (**5.5-2**) als Kupplungspartner verwendet werden. Allerdings wird ein möglicher synthetischer Nutzen dieser Reaktionsvariante durch die relativ rauen Reaktionsbedingungen etwas begrenzt.

Bemerkenswert war, dass sich diese Reaktion mit dem gleichen Katalysatorsystem auch in der Labormikrowelle durchführen lässt. Nach umfangreichen Optimierungen der Versuchsbedingungen konnte eine mikrowellenunterstützte Reaktionsvariante entwickelt werden. In der verbesserten Versuchsdurchführung wurde das Katalysatorsystem präformiert bevor mit der auf 150 Watt begrenzten Mikrowellenbestrahlung begonnen wurde. Unter diesen Bedingungen war die Reaktion bei einer Reaktionstemperatur von 190 °C bereits nach zehn Minuten in der Labormikrowelle beendet (Eintrag 18). Alternativ kann das Kaliumbenzoat auch *in situ* ausgehend von 3-Nitrobenzoesäure (**5.5-7a**) und Kaliumcarbonat erzeugt werden (Eintrag 19). Allerdings sind die dabei erhaltenen Ausbeuten schlechter als die unter thermischen Bedingungen erzielten Ergebnisse (Eintrag 16).

Insgesamt wird das Lösungsmittel durch die verwendeten Mikrowellenstrahlung anscheinend so effektiv aufgeheizt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht und die Reaktionszeit dadurch von Stunden auf wenige Minuten verkürzt wird. Die konsequente Weiterentwicklung dieser mikrowellenunterstützten Reaktionsvariante erscheint daher eine Erfolg versprechende Vorgehensweise um die Reaktionszeit der decarboxylierenden Kreuzkupplung zu verringern und zugleich deren Anwendbarkeit zu verbessern. Labormikrowellen gehören mittlerweile sowohl auf industrieller, als auch auf akademischer Ebene zur Standardausstattung in chemischen Laboren. Besonders im Bereich der Pharmaindustrie, die einen hohen Durchsatz an neuen organischen Verbindungen fordert, ist der Zeitvorteil gegenüber konventionellen Wegen ein wichtiges Argument für die Nutzung von Labormikrowellen.

Indem Mikrowellenstrahlung anstelle von konventionellen Methoden zum aufheizen des Lösungsmittels verwendet wurde, konnte für andere übergangsmetallkatalysierte Reaktionen bereits die Reaktionszeit drastisch verkürzt werden, und somit der thermische Stress auf thermolabile Ausgangsverbindungen, sowie Produkte reduziert werden.<sup>101</sup> Beispiele hierfür sind Kreuzkupplungen,<sup>102</sup> Buchwald-Hartwig-Amidierungen,<sup>103</sup> Heck-Reaktionen<sup>104</sup> und die nur scheinbar mechanistisch ähnliche decarboxylierende Kupplungen von Fünfring-Heterocyclen.<sup>65</sup> Im Gegensatz zu diesen Verfahren fußt die kupfer- und palladiumkatalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung auf der Kombination zweier unabhängiger



Katalysatorzyklen. Für eine erfolgreiche Umsetzung ist eine ausgewogene Geschwindigkeit zwischen beiden ineinander greifenden Zyklen und somit eine mikrowellenunterstützte Beschleunigung beider Katalysatorzyklen erforderlich.

Tabelle 14. Entwicklung des mikrowellenunterstützten Versuchsprotokolls.

Eintrag		Cu-Kat.	Pd-Kat.	Phosphin	Ausb. (%)
1	Δ	Cu <sub>2</sub> O	PdI <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -Tol) <sub>3</sub>	83
2	"	"	"	Tol-BINAP	74
3	"	"	PdBr <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -Tol) <sub>3</sub>	77
4	"	"	Pd(acac) <sub>2</sub>	"	64
5 <sup>a</sup>	"	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	52
6	μW	Cu <sub>2</sub> O	PdI <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -Tol) <sub>3</sub>	62
7	"	"	"	–	9
8	"	"	"	PPh <sub>3</sub>	44
9	"	"	"	BINAP	52
10	"	"	"	Tol-BINAP	61
11	"	"	PdBr <sub>2</sub>	"	78
12	"	"	PdCl <sub>2</sub>	"	63
13	"	"	Pd(acac) <sub>2</sub>	"	80
14 <sup>b</sup>	"	CuI	"	"	79
15	"	Cu <sub>2</sub> O	"	P( <i>p</i> -Tol) <sub>3</sub>	51
16 <sup>c</sup>	"	"	"	Tol-BINAP	81
17 <sup>d</sup>	"	"	PdBr <sub>2</sub>	"	80

**Reaktionsbedingungen:** thermisch (Δ): 1.00 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 2.00 mmol *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat, 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladiumquelle, 6 mol% Phosphin (3 mol% für zweizählige Phosphine), 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 170 °C, 1 h, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; a) 5 mol% Silber(I)-carbonat, 3 mol% Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid, 10 mol% Triphenylphosphin, 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 120 °C, 16 h; mikrowellenunterstützt (μW): 1.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 3 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladiumquelle, 6 mol% Phosphin (3 mol% für zweizählige Phosphine), 1.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 190 °C, 150 W, 5 min; b) 3 mol% Kupfer(I)-iodid; c) 2.5 min; d) 0.50 mmol Kalium-3-nitrobenzoat, 1.00 mmol *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat, 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-bromid, 3 mol% Tol-BINAP, 3.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 190 °C, 150 Watt, 15 min.

Die von Herrn Filipe Manjolinho, Herrn Bilal A. Khan und Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido durchgeführten, vorangegangenen Untersuchungen ergaben allerdings, dass auch die

kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aller aromatischen Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster durch Mikrowellenstrahlen beschleunigt werden kann.<sup>89</sup>

Darauf basierend sollte im weiteren Verlauf untersucht werden, ob sich eine auf ein breites Substratspektrum allgemein anwendbare alternative, mikrowellenunterstützte Methode der decarboxylierenden Kreuzkupplung entwickeln lässt. Um auszuschließen, dass die ursprünglich erhaltenen Ergebnisse nur auf die unglückliche Wahl des Modells substrats zurückzuführen sind, wurde dieses Mal Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) anstelle des weniger reaktiven Kalium-3-nitrobenzoats (**5.5-1a**) als nucleophiler Kupplungspartner gewählt und mit *para*-Tolyltriflat (**5.5-4a**) umgesetzt. Weiterhin lieferte diese Substratkombination unter angemessenen thermischen Bedingungen bisher immer sehr zuverlässige Ergebnisse. Ausgewählte Resultate dieser umfangreichen Untersuchungen sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Unter thermischen Bedingungen wurden die besten Ausbeuten mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-iodid und 6 mol% Tri-*para*-tolylphosphin erzielt (Eintrag 1). Bemerkenswert ist, dass Tol-BINAP im Vergleich zu der Umsetzung mit Kalium-3-benzoat (**5.5-1a**) für diese Substratkombination etwas weniger effektiv ist (Eintrag 2). Alle anderen getesteten Kupfer- und Palladiumquellen führten zu einer geringeren Ausbeute (Einträge 3-4). In Abwesenheit von Halogenidionen sind nicht nur Kupfer(I)-, sondern auch Silber(I)-quellen als Decarboxylierungsmediator in katalytischen Mengen effektiv. So wurden mit nur 5 mol% Silber(I)-carbonat als Cokatalysator Ausbeuten von 52% an Produkt (**5.5-3ba**) identifiziert (Eintrag 5). Dies ist das erste Beispiel für ein silber- und palladiumbasiertes Katalysatorsystem, mit dem in decarboxylierenden Kreuzkupplungen überstöchiometrische Turnover-Zahlen erzielt wurden. Für die Entwicklung solch alternativer Katalysatorsysteme ist dies folglich ein außergewöhnlich wichtiger Schritt.

Anschließend wurde die Reaktion mit dem optimierten, kupferbasierten Katalysatorsystem unter den zuvor für die Kupplung von Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) mit *para*-Tolyltriflat (**5.5-4a**) optimierten Reaktionsbedingungen in der Mikrowelle durchgeführt. Diese Reaktion auf die Labormikrowelle zu übertragen beinhaltet zum Beispiel den Druckaufbau im Mikrowellenreaktionsgefäß zu verringern. Dazu wurde im Vergleich zu den thermischen Bedingungen die Lösungsmittelkonzentration unter gleichzeitiger Sicherstellung der Homogenität der Reaktionslösung um den Faktor vier auf 1 mmol/mL erhöht. Gleichzeitig wurde die Reaktionszeit von einer Stunde auf fünf Minuten verringert und die Reaktionstemperatur mit einer maximalen Mikrowellenleistung von 150 Watt von 170 °C auf

190 °C erhöht. Dabei wurde die Mikrowellenstrahlung stark von der Reaktionsmischung absorbiert. Dies führte während der ersten Sekunden zu einer schnellen Erhöhung sowohl der Reaktionstemperatur als auch des Drucks. Um eine ausgewogene Geschwindigkeit beider Katalysatorzyklen (Decarboxylierung und Kreuzkupplung) zu garantieren, war es notwendig die Menge an Kupfer- zu Palladiumkatalysator vorsichtig aufeinander abzustimmen. Indem das Verhältnis von Kupfer zu Palladium von 5:1 auf 1.5:1 abgeglichen wurde, war es möglich die Katalysatorbeladung an Kupfer von 10 mol% auf 3 mol% zu reduzieren und dennoch eine viel versprechende Ausbeute von 62% an gewünschtem 2-Nitro-4'-methylbiphenyl (**5.5-3ba**) zu erzielen (Eintrag 6). Die Untersuchung einer Vielzahl an Phosphin-Liganden verdeutlichte, dass ein Katalysatorsystem bestehend aus Tol-BINAP oder Tri-*para*-tolylphosphin in Verbindung mit Palladium(II)-iodid annähernd gleich effektiv und allen anderen getesteten Systemen überlegen ist (Einträge 6-10). Die Variation der Palladiumquellen ergab, dass Palladium(II)-iodid unter Mikrowellenbedingungen und mit Tol-BINAP als Phosphin-Ligand erstaunlicherweise nicht mehr die beste Palladiumvorstufe darstellt. Mit Palladium(II)-bromid und insbesondere mit Palladium(II)-acetylacetonat wurden bessere Ausbeuten erzielt (Einträge 11-13). Die getesteten Kupferquellen hatten keinen wesentlichen Einfluss auf das Resultat der Reaktion (Eintrag 14). Interessanterweise war nun der unter thermischen Bedingungen effektivste Ligand Tri-*para*-tolylphosphin klar schlechter als Tol-BINAP (Einträge 13 und 15). Unter den optimierten Bedingungen konnte die Reaktionszeit noch weiter von 5 auf 2.5 Minuten verringert werden, so dass mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 1.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 3 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-acetylacetonat und 3 mol% Tol-BINAP in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) Ausbeuten von 81% an Produkt (**5.5-3ba**) detektiert wurden (Eintrag 16). Die mit diesem mikrowellenunterstützten Versuchsprotokoll erhaltenen Ausbeuten waren trotz der drastisch verringerten Reaktionszeit und Katalysatorbeladung nahezu identisch mit denen unter thermischen Bedingungen erhaltenen Ausbeuten (Eintrag 1).

Ausgehend von diesen Resultaten wurde erneut die Kupplung von Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) mit *para*-Tolyltriflat (**5.5-4a**) unter Mikrowellenbedingungen untersucht. Entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung war die Menge des eingesetzten Lösungsmittels. Um eine homogene Reaktionsmischung und eine lokale Überhitzung des Lösungsmittels zu garantieren, wurde die Lösungsmittelkonzentration um den Faktor sechs auf 1/6 mmol/mL verringert. Indem Palladium(II)-acetylacetonat durch Palladium(II)-bromid ersetzt wurde und gleichzeitig die Katalysatorbeladung von 1.5 mol% auf 7.5 mol% an Kupfer(I)-oxid als auch die Reaktionszeit von 5 Minuten auf eine viertel Stunde erhöht

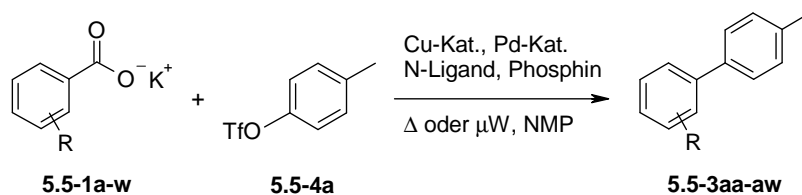
wurde, konnte ein sehr effektives Protokoll für die Kupplung nicht aktivierter Carboxylate identifiziert werden. Auf diese Weise wurden erheblich bessere Ausbeuten als unter den thermischen Bedingungen, mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 3 mol% Palladium(II)-iodid und 4.5 mol% Tol-BINAP in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) erzielt (Eintrag 17).

#### 5.5.4 Anwendungsbreite der neuen Reaktionsvariante

Um die Anwendungsbreite sowohl der thermischen als auch der mikrowellenunterstützten Reaktionsvariante in Bezug auf den nucleophilen Kupplungspartner eingehend zu untersuchen, wurde *para*-Tolyltriflat (**5.5-4a**) unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen mit einer Vielzahl unterschiedlichst substituierter aromatischer oder heteroaromatischer Carbonsäuren (**5.5-1a**) umgesetzt. Ausgewählte Ergebnisse dieser ausführlich durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15. Anwendungsbreite in Bezug auf den nucleophilen Kupplungspartner.

Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
<b>5.5-3aa</b>		Δ: 72 <sup>a</sup> μW: 84 <sup>c</sup>	<b>5.5-3ca</b>		Δ: 52 <sup>a</sup> μW: 83 <sup>c</sup>
<b>5.5-3da</b>		Δ: 40 <sup>a</sup> μW: 59 <sup>c</sup>	<b>5.5-3ea</b>		Δ: 5 <sup>a,d</sup> μW: 54 <sup>c</sup>
<b>5.5-3fa</b>		Δ: 68 <sup>a</sup> μW: 81 <sup>c</sup>	<b>5.5-3ga</b>		Δ: 62 <sup>a</sup> μW: 69 <sup>c</sup>
<b>5.5-3ha</b>		Δ: 58 <sup>a</sup> μW: 76 <sup>c</sup>	<b>5.5-3ia</b>		Δ: 44 <sup>a</sup> μW: 74 <sup>c</sup>
<b>5.5-3ja</b>		Δ: 53 <sup>a</sup> μW: 59 <sup>c</sup>	<b>5.5-3ka</b>		Δ: 49 <sup>a</sup> μW: 71 <sup>c</sup>
<b>5.5-3la</b>		Δ: 41 <sup>a</sup> μW: 50 <sup>c</sup>	<b>5.5-3ma</b>		Δ: 54 <sup>a</sup> μW: 65 <sup>c</sup>



Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
5.5-3na		$\Delta$ : 72 $\mu\text{W}$ : 73	5.5-3oa		$\Delta$ : 59 $\mu\text{W}$ : 64
5.5-pa		$\Delta$ : 76 $\mu\text{W}$ : 73 <sup>b</sup>	5.5-3qa		$\Delta$ : 40 $\mu\text{W}$ : 40
5.5-3ra		$\Delta$ : 80	5.5-3sa		$\Delta$ : 45 $\mu\text{W}$ : 54
5.5-3ta		$\Delta$ : 30 $\mu\text{W}$ : 58	5.5-3ua		$\Delta$ : 44 $\mu\text{W}$ : 50
5.5-3va		$\Delta$ : 75 $\mu\text{W}$ : 75 <sup>b</sup>	5.5-3wa		$\Delta$ : 75 $\mu\text{W}$ : 82 <sup>b</sup>

**Reaktionsbedingungen:** thermisch ( $\Delta$ ): 1.00 mmol Kaliumbenzoat, 2.00 mmol *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat, 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-iodid, 6 mol% Tri-*para*-tolylphosphin, 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 170 °C, 16 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten; a) 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 3 mol% Palladium(II)-iodid, 4.5 mol% Tol-BINAP, 24 h; mikrowellenunterstützt ( $\mu\text{W}$ ): 2.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 5 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, 3 mol% Tol-BINAP, 1.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 190 °C, 150 W, 5 min; b) 1.00 mmol *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat; c) 0.50 mmol Kaliumbenzoat, 1.00 mmol *para*-Methylphenyl-trifluormethansulfonat, 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-bromid, 3 mol% Tol-BINAP, 3.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 190 °C, 150 W, 10 min; d) angegebene Ausbeute wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt.

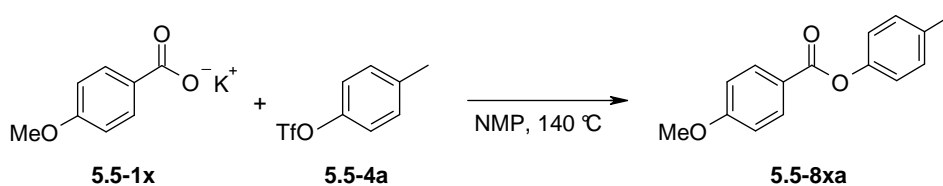
Sowohl die thermische als auch die mikrowellenunterstützte Reaktionsvariante wurde erfolgreich auf eine bemerkenswerte Zahl *meta*- und *para*-substituierter Carboxylate angewandt, dabei wurde die zuvor für Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) optimierten Reaktionsbedingungen verwendet. Thermische Reaktionen wurden mit einer Reaktionstemperatur von 170 °C und einer Katalysatorbeladung von 7.5 mol Kupfer(I)-oxid und 3 mol% Palladium(II)-iodid durchgeführt und waren nach 24 Stunden beendet. In der

Labormikrowelle betrug die Reaktionszeit nur 10 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 190 °C und einer Katalysatorbeladung von 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 2 mol% Palladium(II)-bromid (Einträge 1-12). Mit diesen Katalysatorsystemen konnte zum ersten Mal eine Vielzahl nicht *ortho*-substituierter aromatischer Carbonsäuren (**5.5-1a, c-j**) sowie heteroaromatische Derivate wie zum Beispiel Kaliumnicotinat (**5.5-1l**), Kalium-3-thiophencarboxylat (**5.5-1m**) mit *para*-Tolyltriflat (**5.5-4a**) zu den entsprechenden Biarylen (**5.5-3aa, ca-ja, la, ma**) gekuppelt werden. Dabei wurden eine Vielzahl an funktionellen Gruppen, wie zum Beispiel Nitrile, Ether, Amide, Nitrogruppen und Fluoride, problemlos toleriert. Weiterhin zeigt die erfolgreiche Kupplung von Kalium-3-thiophencarboxylat (**5.5-1m**), dass Fünfring-Heterocyclen mit dieser decarboxylierenden Kreuzkupplung im Gegensatz zu der von Forgione und Bilodeau vorgestellten nicht nur in 2- sondern auch in 3-Position aryliert werden können. Gleichzeitig werden dadurch auch die mechanistischen Unterschiede beider Methoden verdeutlicht.<sup>65</sup>

Für die Kreuzkupplung der reaktiveren *ortho*-substituierten und heteroaromatischen Carboxylate (**5.5-1b, n-w**) wurde die zuvor für Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-2b**) optimierten Reaktionsbedingungen verwendet. Unter thermischen Bedingungen waren alle Reaktionen mit einer Katalysatorbeladung von 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 2 mol% Palladium(II)-iodid bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C innerhalb von 16 Stunden beendet. In der Labormikrowelle betrug die Reaktionszeit mit einer Katalysatorbeladung von 2.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 2 mol% Palladium(II)-acetylacetonat bei einer Reaktionstemperatur von 190 °C nur 5 Minuten (Einträge 13-22). Mit diesen Katalysatorsystemen konnten sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme, *ortho*-substituierte aromatische Carboxylate (**5.5-1b, n-u**) sowie heteroaromatische Derivate (**5.5-1v, w**) mit *para*-Tolyltriflat (**5.5-4a**) zu den entsprechenden Biarylen (**5.5-3ba, n-w**) gekuppelt werden. Dabei wurden eine Vielzahl an funktionellen Gruppen wie zum Beispiel Ester, Nitrile, Aldehyde, Ketone, Ether, Nitrogruppen und Fluoride problemlos toleriert. Während die Anwendungsbreite beider Protokolle hervorragend ist, ist die mikrowellenunterstützte Reaktionsvariante dennoch effektiver. Selbst für besonders empfindliche Substrate wie 3-Methoxy-4'-methylbiphenyl (**5.5-3ea**) und 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure-isopropylester (**5.5-ta**) wurden mit diesem neuen Protokoll moderate Ausbeuten erzielt, wohingegen unter thermischen Bedingungen fast kein Umsatz beobachtet werden konnte.

Mit der neuen mikrowellenunterstützten Reaktionsvariante konnten im Vergleich zu den thermischen Bedingungen durchweg bessere Ausbeuten erzielt werden. Weiterhin verblieben nur einige wenige Substrateinschränkungen, für elektronenreiche *para*-substituierte Benzoate

wie zum Beispiel Kalium-4-methoxybenzoat (**5.5-1x**) wurde das gewünschte Biaryl nur in Spuren detektiert. Stattdessen wird eine Umesterung des Sulfonsäureesters (**5.5-4a**) durch die hohe Nucleophilie dieser elektronenreichen Benzoate so weit begünstigt, dass die daraus resultierende Bildung des entsprechenden 4-Methoxybenzoesäure-4-tolyesters (**5.5-8xa**) beobachtet wird. Diese unkatalysierte Nebenreaktion nimmt bei Reaktionstemperaturen über 140 °C an Bedeutung zu und konkurriert erfolgreich mit der gewünschten decarboxylierenden Kreuzkupplung (Schema 59).



Schema 59. Beobachtete Nebenreaktion für elektronenreiche Arylcarboxylate.

Um die verbleibende Restriktion dieser Reaktion zu überwinden, müsste eine neue Katalysatorgeneration mit stark verbesserter Aktivität entwickelt werden, die entweder die Kupplung bei tieferen Temperaturen oder alternativ von robusteren Sulfonaten (Tosylate, Mesylate) ermöglicht.

Die eben durchgeführten Untersuchungen zur Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung in Bezug auf den nucleophilen Kupplungspartner verdeutlichen, dass die Kupplung von nicht *ortho*-substituierten Carbonsäuren zweifellos möglich, aber wesentlich schwieriger als die von aktivierten Carboxylaten ist. Um den unmittelbaren synthetischen Wert dieser neuen Transformation zu demonstrieren, wurde untersucht, in welchem Ausmaß nicht aktivierte Carbonsäuren mit Aryltriflaten gekuppelt werden können. Daher wurde Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) als Modellsubstrat gewählt und unter den zuvor optimierten thermischen und mikrowellenunterstützten Bedingungen mit einer Reihe verschieden substituierter Aryltriflate (**5.5-4a-j**) umgesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16. Anwendungsbreite für die Kupplung von Kalium-3-nitrobenzoat.

Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
5.5-3aa		Δ: 72 μW: 84	5.5-3ab		Δ: 48
5.5-3ac		Δ: 62 μW: 74	5.5-3ad		Δ: 41 μW: 61
5.5-3ae		μW: 34	5.5-3af		μW: 69
5.5-3ag		μW: 40	5.5-3ah		Δ: 57 μW: 49
5.5-3ai		μW: 40	5.5-3aj		μW: 64

**Reaktionsbedingungen:** thermisch (Δ): 0.50 mmol Kalium-3-nitrobenzoat, 1.00 mmol Aryl-trifluormethansulfonat, 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 3 mol% Palladium(II)-iodid, 4.5 mol% Tol-BINAP, 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 170 °C, 24 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten; mikrowellenunterstützt (μW): 2 mol% Palladium(II)-bromid, 3 mol% Tol-BINAP, 3.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 190 °C, 150 W, 10 min.

Unter thermischen Bedingungen waren alle Reaktionen mit einer Katalysatorbeladung von 7.5 mol Kupfer(I)-oxid und 3 mol% Palladium(II)-iodid bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C innerhalb von 24 Stunden beendet. Unter diesen Bedingungen wurden mit Ausnahme von *meta*-Acetylphenyltriflat (**5.5-4h**) nur mit methylsubstituierten Aryltriflaten (**5.5-4a, d, f**), sowie mit Naphtyl- (**5.5-4c**) und Phenyltriflat (**5.5-4b**) nur befriedigende Ausbeuten des entsprechenden Biaryls (**5.5-3aa-ad, af, ah**) erzielt. Einige anderweitig substituierte Aryltriflate konnten den hohen Reaktionstemperaturen des thermischen Versuchsprotokolls nicht lange genug standhalten. Wie erwartet war die unerwünschte Umesterung der Aryltriflate die Hauptnebenreaktion. Erfreulicherweise war das entwickelte mikrowellenunterstützte Protokoll für solch nicht aktivierte Carboxylate erkennbar effektiver. Demzufolge konnten eine Reihe *meta*-nitro-substituierter Biaryle (**5.5-3aa-aj**) mit einer

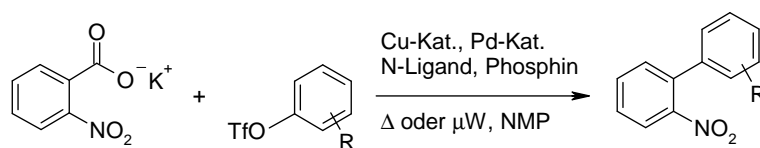


Katalysatorbeladung von 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 2 mol% Palladium(II)-bromid und einer Reaktionszeit von nur 10 Minuten in mäßigen bis guten Ausbeuten synthetisiert werden. Weiterhin ermöglicht dieses Protokoll die Umsetzung von Aryltriflaten mit empfindlichen funktionellen Gruppen wie Ester, Ketone und Fluoride.

Um die Anwendungsbreite sowohl der thermischen als auch der mikrowellenunterstützten Reaktionsvariante in Bezug auf den elektrophilen Kupplungspartner eingehend zu untersuchen, wurde Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen mit einer Vielzahl von Aryltriflaten (**5.5-4a-r**) zu den entsprechenden *ortho*-nitro-substituierten Biarylen (**5.5-3ba-br**) umgesetzt. Ausgewählte Ergebnisse dieser ausführlich durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17. Anwendungsbreite in Bezug auf den elektrophilen Kupplungspartner.

Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
<b>5.5-3ba</b>		Δ: 91 μW: 84	<b>5.5-3bc</b>		Δ: 98 μW: 99
<b>5.5-3bk</b>		Δ: 83 μW: 87	<b>5.5-3bl</b>		Δ: Spuren μW: 31
<b>5.5-3bm</b>		Δ: 45 μW: 54	<b>5.5-3bn</b>		Δ: 30 μW: 23
<b>5.5-3bd</b>		Δ: 79 μW: 93	<b>5.5-3be</b>		Δ: 37 μW: 23
<b>5.5-3bb</b>		Δ: 91	<b>5.5-3bf</b>		Δ: 99
<b>5.5-3bo</b>		Δ: 91	<b>5.5-3bj</b>		Δ: 75
<b>5.5-3bh</b>		Δ: 76	<b>5.5-3bp</b>		Δ: 64



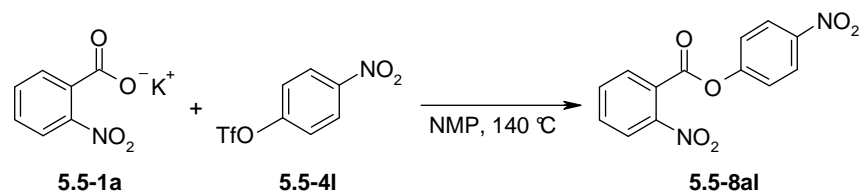
Verb.	Struktur	Ausb. (%)	Verb.	Struktur	Ausb. (%)
5.5-3bg		Δ: 79	5.5-3bi		Δ: 74
5.5-3bq		Δ: 80	5.5-3br		Δ: 63

**Reaktionsbedingungen:** thermisch ( $\Delta$ ): 1.00 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 2.00 mmol Trifluormethansulfonat, 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-iodid, 6 mol% Tri-*para*-tolylphosphin, 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 170 °C, 1 h, angegeben Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten; mikrowellenunterstützt ( $\mu$ W): 1.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 3 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, 3 mol% Tol-BINAP, 1.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 190 °C, 150 W, 5 min.

Die thermische Reaktionsvariante wurde erfolgreich auf eine bemerkenswerte Zahl elektronenreicher und elektronenarmer Aryltriflate (**5.5-4a-r**) angewandt. Mit einer Katalysatorbeladung von 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 2 mol% Palladium(II)-iodid waren alle Reaktionen innerhalb einer Stunde beendet, und die meisten Produkte (**5.5-3ba-br**) konnten in guten Ausbeuten isoliert werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert, unter ihnen Ester, Aldehyde, Ketone, Ether, Nitrogruppen, Fluoride sowie Chloride und Chinolylgruppen. Weiterhin sind die erhaltenen Ausbeuten mit denen für die Kupplung der entsprechenden Arylbromide vergleichbar.<sup>105</sup>

Im direkten Vergleich ist die mikrowellenunterstützte Reaktionsvariante für die meisten Substrate effektiver, da mit einer geringeren Katalysatorbeladung von 1.5 mol% Kupfer(I)-oxid und innerhalb von nur fünf Minuten Reaktionszeit höhere Ausbeuten an gewünschtem Produkt (**5.5-3a, c-e, k-n**) erhalten werden. Die derzeitige Leistungsgrenze beider Protokolle wird mit Ester-, Acetyl- und Nitrogruppen die in *ortho*- und *para*-Position zum Aryltriflat stehen erreicht. Für solch elektronenarme Substrate wird deren thermische Stabilität zunehmend zu einem Problem, so dass Aryltriflate von noch elektronenärmeren Phenolen zu instabil sind und nicht ein Mal einer Mikrowellenbestrahlung von wenigen Minuten stand halten. Mit einem Kontrollexperiment wurde bestätigt, dass eben diese thermische Instabilität für die verringerten Ausbeuten verantwortlich ist und nicht auf eine mangelnde

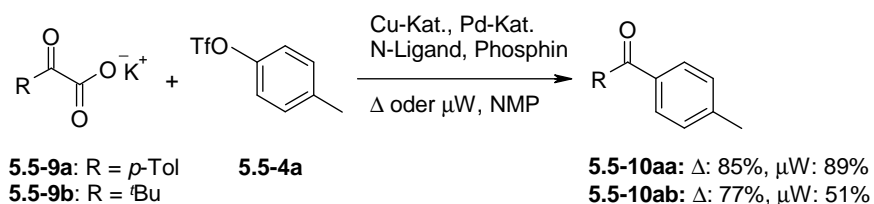
Katalysatoraktivität zurückzuführen ist. Denn es bildet sich der 2-Nitrobenzoesäure-4-nitrophenyl-ester (**5.5-8al**), wenn *para*-Nitrophenyl-triflat (**5.5-4l**) mit Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1a**) ohne Katalysator auf 140 °C erwärmt wird (Schema 60).



Schema 60. Beobachtete Nebenreaktion für elektronenarme Aryltriflate.

Während der standardmäßigen Aufarbeitung wird der Ester teilweise zum entsprechenden *para*-Nitrophenol (**5.5-5l**) hydrolysiert. Um die Anwendungsbreite der Reaktion auf solch elektronenarme Kohlenstoffelektrophile auszuweiten, müssten Katalysatorsysteme mit stark verbesserter Aktivität entwickelt werden, die entweder die Kupplung bei tieferen Temperaturen oder alternativ von robusteren Sulfonaten (Tosylate, Mesylate) ermöglichen.

Das für die decarboxylierende Kreuzkupplung von aromatischen Carbonsäuresalzen (**5.5-1**) mit Aryltriflaten (**5.5-4**) äußerst effektive Katalysatorsystem zur Synthese unsymmetrischer Biaryle (**5.5-3**) konnte auch zur Darstellung von aromatischen Ketonen verwendet werden. In dieser Transformation werden Kaliumsalze von  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren (**5.5-9**) an einem Kupferkatalysator decarboxylativ in eine Acylkupferspezies überführt und direkt an einem Palladiumkatalysator mit Aryltriflaten (**5.5-4**) zu den entsprechenden Arylketonen (**5.5-10**) umgesetzt. Die in Schema 61 illustrierten Beispiele verdeutlichen, dass beides aliphatische und aromatische  $\alpha$ -Oxocarboxylate (**5.5-9a, b**) sowohl mit der thermischen Reaktionsvariante und einem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-iodid und 6 mol% Tri-*para*-Tolylphosphin in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), als auch mit der mikrowellenunterstützten Reaktionsvariante und einem Katalysatorsystem bestehend aus 2.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 5 mol% 1,10-Phenanthrolin, 2 mol% Palladium(II)-acetylacetonat und 3 mol% Tol-BINAP in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) in durchweg guten Ausbeuten gekuppelt werden können.



Schema 61. Decarboxylierende Ketonsynthese von  $\alpha$ -Oxocarboxylaten mit Aryltriflaten.

Der Vorteil dieser Vorgehensweise gegenüber den herkömmlichen, bestehenden Methoden liegt darin, dass die Acylnucleophile ohne Schutzgruppentechnik<sup>106</sup> und ohne starke Basen *in situ* aus leicht zugänglichen und stabilen Salzen von  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren - die zum Teil als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Aminosäuren großtechnisch verfügbar sind - erzeugt werden. Diese Reaktion verdeutlicht, dass das Konzept der decarboxylierenden Kreuzkupplung keineswegs auf die Synthese von Biarylen beschränkt ist, sondern als Grundlage für die Entwicklung eines breiten Spektrums nachhaltiger Kreuzkupplungen dienen kann.

### 5.5.5 Einfluss der mikrowelleninduzierten Erwärmung auf decarboxylierende Kupplungen.

Der positive Effekt der mikrowelleninduzierten Erwärmung des Reaktionsmediums war für die erfolgreiche Kupplung nicht aktivierter Carboxylate so maßgeblich, dass eine Reihe von Protodecarboxylierungsexperimenten durchgeführt wurde, um den Grund für die starke Beschleunigung des Protodecarboxylierungsschrittes, welcher bisher der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Umsetzung darstellte, ausfindig zu machen. Dabei sollte der jeweilige Einfluss der einzelnen Komponenten des bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung verwendeten Katalysatorsystems untersucht werden. Alle diese Protodecarboxylierungsreaktionen wurden gleichzeitig für drei repräsentative nicht aktivierte Carbonsäuren (**5.5-7**) durchgeführt. Als ein Vertreter für elektronenarme Carbonsäuren wurde *meta*-Nitrobenzoesäure (**5.5-7a**) gewählt. *Para*-Cyanobenzoessäure (**5.5-7h**) wurde als Beispiel für elektronenarme Derivate mit einer problematischen, koordinierenden Funktionellengruppe und *para*-Methoxybenzoesäure (**5.5-7x**) als ein Vertreter für elektronenreiche Substrate ausgewählt. Die Resultate der durchgeführten Reihenexperimente sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Wurden die Carbonsäuren zusammen mit 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid aber in Abwesenheit eines Stickstoff-Liganden für 16 Stunden auf 170 °C erhitzt, so wurden für die elektronenarmen Derivate **5.5-7a** und **5.5-7h** nur geringe Ausbeuten an decarboxyliertem Produkt detektiert. Mit der elektronenreichen *para*-Methoxybenzoesäure (**5.5-7x**) hingegen wurde keinerlei Umsatz beobachtet (Eintrag 1). Erst durch den Zusatz von 1,10-Phenanthrolin als Kupferligand wurden für alle drei Derivate höhere Ausbeuten erzielt. Allerdings wurde die Aktivität des speziell für solch reaktionsträge aromatische Carbonsäuren in dieser Arbeit entwickelte Protodecarboxylierungs-Katalysatorsystems (siehe Abschnitt 5.4) bestehend aus 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 15 mol% 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin nicht völlig erreicht (Eintrag 2). Der Zusatz von Palladium(II)-iodid zum Reaktionsmedium hatte auf die Protodecarboxylierung von *meta*-Nitrobenzoesäure (**5.5-7a**) kaum einen Einfluss.

Tabelle 18. Einfluss der Additive auf die kupferkatalysierte Protodecarboxylierung.

7.5 mol% Cu<sub>2</sub>O, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin  
3 mol% [Pd]-Quelle, 4.5 mol% Tol-BINAP  
NMP, ΔT oder μW

Eintrag		N-Ligand	Pd-Quelle	Phosphin	5.5-11a	5.5-11h	5.5-11x
1	Δ	–	–	–	28	10	0
2	"	Phen	–	–	50	89	39 (51) <sup>a</sup>
3	"	"	PdI <sub>2</sub>	–	49	51	14
4	"	"	Pd(dba) <sub>2</sub>	–	54	86	30
5	"	"	–	Tol-BINAP	35	13	0
6	"	"	PdI <sub>2</sub>	"	59	19	0
7	"	"	Pd(dba) <sub>2</sub>	"	49	40	11
8	μW	"	–	–	70	99	99
9	"	"	PdI <sub>2</sub>	Tol-BINAP	59	42	25

**Reaktionsbedingungen:** thermisch (Δ): 1.00 mmol Benzoesäure, 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 15 mol% 1,10-Phenanthrolin, 3 mol% Palladiumquelle, 4.5 mol% Tol-BINAP, 2.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 170 °C, 16 h, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; a) 15 mol% 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin; mikrowellenunterstützt (μW): 1.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 190 °C, 150 W, 5 min.

Die Decarboxylierung von *para*-Cyanobenzoesäure (**5.5-7h**) und *para*-Methoxybenzoesäuren (**5.5-7x**) hingegen wurde dadurch erheblich erschwert (Eintrag 3). Anscheinend konkurriert das eingesetzte Palladium(II)-Salz erfolgreich mit dem Kupfer(I)-salz um den vorhandenen Stickstoff-Liganden, so dass die Aktivität des kupferbasierten Decarboxylierungs-Katalysatorsystems teilweise herabgesetzt wird. Im Gegensatz dazu konnte ein solcher Trend nicht beobachtet werden, wenn anstelle von Palladium(II)-iodid eine Palladium(0)-Vorstufe wie Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) mit geringerer Affinität für Stickstoff-Liganden verwendet wurde (Eintrag 4). Auch durch den Zusatz von Tol-BINAP wurde die Protodecarboxylierung von *meta*-Nitrobenzoesäure (**5.5-7a**) und *para*-Cyanobenzoesäure (**5.5-7h**) beträchtlich gehindert und von *para*-Methoxybenzoesäuren (**5.5-7x**) sogar gänzlich blockiert (Eintrag 5). Dieser Phosphin-Ligand der normalerweise verwendet wird um den Palladium-Kreuzkupplungskatalysator zu stabilisieren, konkurriert anscheinend mit dem 1,10-Phenanthrolin um eine freie Koordinationsstelle am Kupferzentrum. Dadurch wird die Aktivität des Decarboxylierungs-Katalysatorsystems partiell erniedrigt. Eine Kombination von Palladium(II)-iodid und Tol-BINAP hatte keinen Einfluss auf die Protodecarboxylierung von *meta*-Nitrobenzoesäure (**5.5-7a**), verringerte aber die Ausbeute an decarboxyliertem

Produkt für *para*-Cyanobenzoessäure (**5.5-7h**) und blockierte die Decarboxylierung von *para*-Methoxybenzoensäuren (**5.5-7x**) vollständig (Eintrag 6). Diese Beeinträchtigung der Protodecarboxylierung durch den Palladium-Cokatalysator ist nicht so ausgeprägt sobald eine Palladium(0)-Vorstufe verwendet wird (Eintrag 7). Dies lässt sich am Wahrscheinlichsten wiederum auf einen Ligandenaustausch zwischen dem Kupfer(I)- und Palladium(II)-Zentrum zurückführen.

Ein solch klarer Trend konnte für die unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführten Reihenexperimente der mikrowellenunterstützten Protodecarboxylierung nicht beobachtet werden. In einem Kontrollexperiment konnten alle drei aromatischen Carbonsäuren (**5.5-7a, h, x**) mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 7.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 15 mol% 1,10-Phenanthrolin bei einer Reaktionstemperatur von 190 °C und einer Reaktionszeit von nur 5 Minuten decarboxyliert, und die entsprechenden Arene (**5.5-11a, h, x**) in guten bis hervorragenden Ausbeuten detektiert werden (Eintrag 8). Der Zusatz von Palladium(II)-Salzen oder Phosphin-Liganden zur Reaktionslösung hatte im Vergleich zu den thermischen Bedingungen einen geringeren Einfluss auf die Protodecarboxylierung. Anscheinend wird die Aktivität des kupferbasierten Decarboxylierungs-Katalysatorsystems unter Mikrowellenbedingungen nicht so stark beeinträchtigt. Folglich konnten *meta*-Nitrobenzoessäure (**5.5-7a**) und *para*-Cyanobenzoessäure (**5.5-7h**) mit befriedigenden Ausbeuten in die entsprechenden Arene (**5.5-11a, h**) überführt werden. Selbst für die unter thermischen Bedingungen unreaktive *para*-Methoxybenzoensäuren (**5.5-7x**) konnten noch 25% an Anisol (**5.5-11x**) detektiert werden (Eintrag 9).

Dieses Resultat könnte darauf hinweisen, dass die Protodecarboxylierung in der Mikrowelle stark beschleunigt wird, der mögliche Ligandenaustausch zwischen dem Kupfer(I)- und Palladium(II)-Zentrum hingegen nicht. Andererseits wäre es auch denkbar, dass der Palladium(II)-Katalysator unter Mikrowellenbestrahlung unmittelbar zu Palladium(0) reduziert wird. Diese Palladium(0)-Spezies bindet so stark an den Phosphin-Ligand Tol-BINAP, dass die Konzentration beider Verbindungen in der Reaktionslösung zu gering ist um mit dem Decarboxylierungs-Katalysatorsystem zu interferieren. Weiterhin sollte es in der Mikrowelle bei der kurzen Reaktionszeit nicht zu einer Zersetzung des Palladiumkatalysatorsystems unter Freisetzung des Phosphin-Liganden kommen.

Allerdings ist bei der Deutung dieser Ergebnisse eine korrekte Temperaturmessung im Mikrowellenfeld enorm wichtig. Gerade in den frühen Anwendungen auf diesem Gebiet haben ungeeignete Temperaturmessungen zu falschen Schlüssen auf nicht thermische Effekte geführt.<sup>107</sup> Wenn die Temperatur wie bei dem verwendeten Mikrowellensystem von der Firma

*Biotage* indirekt mit einem externen IR-Sensor gemessen wird, muss beachtet werden, dass die Reaktorwand in der Regel die kälteste Stelle des Reaktionssystems ist. Dieser Gegebenheit wird durch die verwendete externe Druckluftkühlung - wodurch die Reaktorwand weiter abgekühlt wird - noch verstärkt. Der Einfluss all dieser Effekte konnte im Rahmen dieser Doktorarbeit allerdings nicht vollständig aufgeklärt werden. Somit lassen sich die besseren Ausbeuten der mikrowellenunterstützten Reaktionsvarianten nur schwer erklären.

#### 5.5.6 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.

Es wurde ein effektives kupfer- und palladiumbasiertes Katalysatorsystem entwickelt, mit dem zum ersten Mal nicht *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren sowie  $\alpha$ -Oxocarbonsäuren in der decarboxylierenden Kreuzkupplung mit Aryltriflaten umgesetzt werden können. Im Gegensatz zu Arylhalogeniden werden bei diesen Arylelektrophilen schwach koordinierende Triflatsalze freigesetzt, die den Decarboxylierungsschritt und daher die Bildung des nucleophilen Kupplungspartners offensichtlich nicht behindern. Deshalb konnte die Anwendungsbreite dieser Transformation von *ortho*-substituierten oder anderweitig aktivierten Derivaten auf eine Vielzahl an *ortho*-, *meta*- und *para*-substituierter, aromatischer Carbonsäuren entscheidend erweitert werden. Dieses Verfahren ermöglicht somit decarboxylierende Kreuzkupplungen mit dem vollen Substratspektrum an aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäuren unabhängig von ihren Substitutionsmuster durchzuführen. Die bisherige für nicht aktivierte aromatische Carbonsäuren beobachtete Substratrestriction, welche bis jetzt die praktische Anwendbarkeit decarboxylierender Kreuzkupplungen einschränkte, konnte somit überwunden werden. Zusätzlich konnte bewiesen werden, dass sich die zuvor beobachteten Restriktionen der Anwendungsbreite zum größten Teil auf das Vorhandensein von koordinierenden Halogenidionen in der Reaktionslösung zurückführen lassen. Da bei der decarboxylierenden Kreuzkupplung von Aryltriflaten schwach koordinierende Triflatsalze frei werden, bestätigte sich die Hypothese, dass es nur der Salzaustausch ist, der die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion bisher verhindert hat. Weiterhin wurde die Anwendungsbreite der zur Verfügung stehenden Arylelektrophile um die Verbindungsklasse der Phenolderivate erweitert. Im Vergleich zu Arylhalogeniden sind diese zumeist über grundsätzlich unterschiedliche Syntheserouten zugänglich und ergänzen daher auf ideale Weise das vorhandene Substratspektrum an Kohlenstoffelektrophilen.

Zwei alternative Reaktionsvarianten wurden optimiert. Ein thermisches Versuchsprotokoll bei dem 10-15 mol% eines Kupfer(I)-oxid/1,10-Phenanthrolin Decarboxylierungs- und 2-3 mol%

eines Palladium(II)-iodid/Phosphin Kreuzkupplungskatalysatorsystem in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) verwendet wurde. Das andere mikrowellenunterstützte Protokoll besteht aus 6-15 mol% Kupfer(I)-oxid/1,10-Phenanthrolin eines Decarboxylierungs- und 2 mol% eines Palladium(II)-bromid/Tol-BINAP Kreuzkupplungskatalysatorsystem. Mit den entwickelten Reaktionsvarianten konnten einundachtzig unterschiedlich substituierte, unsymmetrische Biaryle dargestellt werden. Obwohl die meisten Produkte mit der thermischen Reaktionsvariante binnen 1-24 Stunden zugänglich sind, wurde ein positiver Effekt der Mikrowellenbestrahlung insbesondere für die Kupplung nicht aktivierter aromatischer Carbonsäuren mit funktionalisierten Aryltriflaten beobachtet, so dass mit dieser mikrowellenunterstützten Methode durchweg bessere Ausbeuten erzielt wurden.

Die neuen Katalysatorsysteme ermöglichen auch die Kupplung von Kalium- $\alpha$ -Oxocarboxylaten mit Aryltriflaten zu den entsprechenden Arylketonen. Dies repräsentiert eine wesentliche Erweiterung der Anwendungsbreite der von Felix Rudolphi, Herrn Christoph Oppel und Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido entwickelten decarboxylierenden Ketonsynthese.<sup>90</sup>

Die für das derzeitige Katalysatorsystem erforderlichen Temperaturen sind allerdings recht hoch und verhindern die Umsetzung thermisch instabiler elektronenarmer Aryltriflate genauso wie die Verwendung von Triflaten, die von elektronenreichen Carboxylaten nucleophil angegriffen werden können. Um die wenigen unsymmetrischen Biaryle die mit diesem Protokoll nicht zugänglich sind, zu synthetisieren, müssten Katalysatorsysteme mit stark verbesserter Aktivität entwickelt werden, die es erlauben robustere und zugleich kostengünstigere Sulfonate, wie zum Beispiel Tosylate oder Mesylate, zu aktivieren. Als Alternative könnten effektivere Decarboxylierungskatalysatoren entwickelt werden, so dass die Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren bereits bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden können. Dies würde auch decarboxylierende Kreuzkupplungen bei tiefen Reaktionstemperaturen ermöglichen, so dass auch thermisch labile Verbindungen erfolgreich umgesetzt werden könnten. Somit ließen sich decarboxylierende Kreuzkupplungen als wahre Alternative zu traditionellen C-C-Bindungsknüpfungen etablieren.



## 5.6 Decarboxylierende Kreuzkupplung aromatischer Carboxylate mit Aryltosylaten

### 5.6.1 Zielsetzung

Es sollte ein effektives Katalysatorsystem entwickelt werden, welches es ermöglicht robustere Aryltosylate als elektrophile Kupplungspartner in decarboxylierenden Kreuzkupplungen zu verwenden. Dabei ist eine schwach koordinierende Abgangsgruppe notwendige Voraussetzung, um die volle Substratbreite an substituierten Carbonsäuren zugänglich zu machen. Grundsätzlich sollte die decarboxylierende Kreuzkupplung mit Aryltosylaten daher vergleichbar breit anwendbar sein wie Reaktionsvariante, bei denen Aryltriflate als Kohlenstoffelektrophile eingesetzt werden, allerdings zu weitaus geringeren Kosten. Durch die Verwendung von Aryltosylaten anstelle von Aryltriflaten ergeben sich auch neue Möglichkeiten für die industrielle Anwendung dieser Methode. Schlussendlich wäre dieses auch ein weiterer Schritt auf dem Weg, decarboxylierende Kreuzkupplungen als Alternative zu traditionellen C–C-Bindungsknüpfungen zu etablieren.

Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido und Herrn Paul P. Lange durchgeführt.

### 5.6.2 Vorüberlegungen

Mit der Entwicklung eines neuen Katalysatorsystems, das es zum ersten Mal ermöglichte Aryltriflate als elektrophile Kupplungspartner zu aktivieren, wurde die Anwendungsbreite decarboxylierenden Kreuzkupplungen auf das volle Substratspektrum an Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster entscheidend erweitert. Die Kupplung dieser Substrate setzen nicht koordinierende Anionen frei, welche die Decarboxylierung am Kupferzentrum nicht erschweren. Allerdings wird eine weitläufige synthetische oder industrielle Anwendung dieses Protokolls durch den hohen Preis von Aryltriflaten und deren thermische Labilität begrenzt.

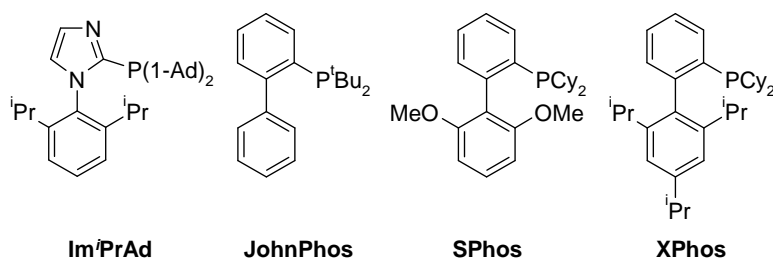
In diesem Zusammenhang besteht ein maßgebliches, ökonomisches Interesse robustere und kostengünstigere Aryltosylate nicht nur in decarboxylierenden Kupplungen, sondern in allen Arten von bestehenden Kreuzkupplungsreaktionen zu verwenden. Daher wurden in den letzten Jahren beträchtliche Anstrengung unternommen, um Katalysatorsysteme zu entwickeln, die es ermöglichen Tosylate zu aktivieren.<sup>108</sup> Da Aryltosylate viel unreaktiver als Aryltriflate sind, wurden in den ursprünglichen Protokollen zumeist Nickelkomplexe als Katalysatoren verwendet.<sup>109</sup> Erst durch die Entdeckung, dass sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Phosphine die oxidative Addition von Aryltosylaten an Palladiumzentren

erheblich erleichtert, wurde die Entwicklung palladiumbasierter Katalysatorsysteme ermöglicht.<sup>85a, d, f</sup> Seit dem wurden Aryltosylate erfolgreich als Substrate in Stille-,<sup>110</sup> Suzuki-<sup>97b, 111</sup> und Kumada-Kupplungen,<sup>14e, 112</sup> Buchwald-Hartwig-Amidierungen<sup>113</sup> und Kupplungen, die durch einen katalytischen *ortho*-Metallierungsschritt<sup>114</sup> eingeleitet werden, verwendet.

Die Verwendung von robusteren und kostengünstigeren Aryltosylaten in decarboxylierenden Kreuzkupplungen sollte eine noch größere synthetische Bedeutung haben, da eine schwach koordinierende Abgangsgruppe notwendige Voraussetzung ist, um die volle Substratbreite an substituierten Carbonsäuren zugänglich zu machen. Gleichzeitig wäre diese ein entscheidender Schritt auf dem Weg decarboxylierende Kreuzkupplungen als Alternative zu den traditionellen Kreuzkupplungen zu etablieren. Deshalb sollte ein effektives Katalysatorsystem für die gewünschte decarboxylierende Kreuzkupplung von aromatischen Carboxylaten mit Aryltosylaten identifiziert werden. Diese Verbindungen sollten nicht so leicht von elektronenreichen Carboxylaten nucleophil angreifbar und zugleich auch thermisch stabiler sein als die entsprechenden Aryltriflate. Daher sollte es möglich sein, die wenigen noch verbleibenden Produkte, die mit den bestehenden Protokollen nicht zugänglich sind, darzustellen. Dabei besteht die Herausforderung darin geeignete Phosphin-Liganden zu identifizieren, mit denen sich Aryltosylate aktivieren lassen. Gleichzeitig sollten diese Liganden die Aktivität des Decarboxylierungskatalysator möglichst nicht beeinflussen, so dass mit dieser Methode das volle Substratspektrum an aromatischen Carbonsäuren zugänglich sein sollte.

### 5.6.3 Entwicklung des Katalysatorsystems

Um ein effektives Katalysatorsystem für die gewünschte decarboxylierenden Kreuzkupplung von Aryltosylaten (**5.6-2**) mit aromatischen Carboxylaten (**5.6-1**) zu entwickeln, wurden zunächst eine Serie von Protodecarboxylierungsexperimenten in der Gegenwart von Phosphin-Liganden durchgeführt.



Schema 62. Elektronenreiche, sterisch anspruchsvolle Phosphine.

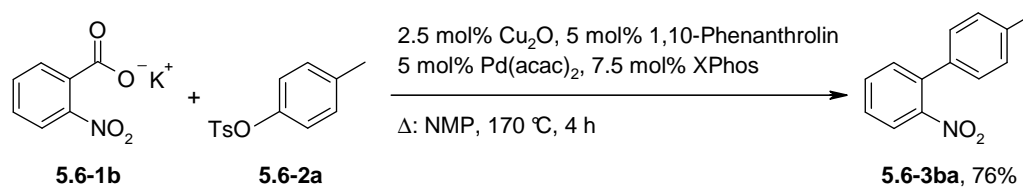
Dazu wurde *meta*-Nitrobenzoesäure als Modells substrat gewählt und mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 1,10-Phenanthrolin umgesetzt. Gleichzeitig wurden zu dieser Reaktionslösung verschiedene Phosphin-Liganden gegeben (Schema 62). Dadurch sollten die Liganden identifiziert werden, welche den Decarboxylierungsschritt nicht behindern. Die kupferkatalysierte Decarboxylierung von *meta*-Nitrobenzoesäuren zu Nitrobenzol (**5.6-4**) wurde durch den Zusatz elektronenreicher, sterisch anspruchsvoller Phosphin-Liganden, die auch in der Lage sein sollten Aryltsylate zu aktivieren, nicht blockiert. Als nächstes wurde die katalytische Aktivität der mit diesen Liganden erzeugten Palladiumkomplexe in Kombination mit einem kupferbasierten Cokatalysator für die geplante decarboxylierenden Kreuzkupplung von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.6-1a**) mit *para*-Tolytsylat (**5.6-2a**) untersucht. Ausgewählte Resultate dieser Reihenexperimente sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19. Entwicklung des Katalysatorsystems.

Eintrag	Katalysatorsystem	Phosphin	Zeit (h)	<b>5.6-3aa</b> (%)	<b>5.6-4a</b> (%)
1	Cu <sub>2</sub> O Pd(acac) <sub>2</sub>	Tol-BINAP	16	4	69
2	" "	Im <sup>i</sup> PrAd	"	9	86
3	" "	JohnPhos	"	7	87
4	" "	SPhos	"	21	66
5	" "	XPhos	"	48	39
6 <sup>a</sup>	" NiBr <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	"	0	99
7	" NiBr <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	"	0	99
8	" (1-Np)NiBr(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	"	0	92
9 <sup>b</sup>	" Pd(acac) <sub>2</sub>	XPhos	"	63	0
10 <sup>b</sup>	" "	"	8	72	0
11 <sup>b</sup>	" "	"	4	76	0
12 <sup>b</sup>	" PdBr <sub>2</sub>	"	"	29	0
13 <sup>b</sup>	" PdCl <sub>2</sub>	"	"	58	0
14 <sup>b</sup>	" Pd(OAc) <sub>2</sub>	"	"	40	59
15 <sup>b</sup>	" Pd(dba) <sub>2</sub>	"	"	31	0

*Reaktionsbedingungen:* 1.00 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 2.00 mmol *para*-Tolytsylat, 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 5 mol% Palladium- oder Nickelquelle, 7.5 mol% Phosphin, 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 170 °C, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; a) 15 mol% Triphenylphosphin; b) 2.5 mol% Kupfer(I)-oxid, 5 mol% 1,10-Phenanthrolin. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone; 1-Np = 1-Naphthyl.

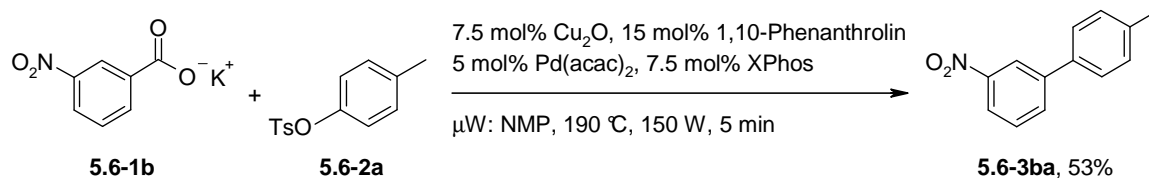
Obwohl alle Reaktionen unter striktem Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt wurden, konnte bei den ersten Versuchen hauptsächlich das Protodecarboxylierungsprodukt Nitrobenzol (**5.6-4a**) detektiert werden. So wurden mit dem für die vergleichbare Umsetzung von Aryltriflaten äußerst effektiven Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 5 mol% Palladium(II)-acetylacetonat und 7.5 mol% Tol-BINAP nur Spuren an gewünschtem Produkt (**5.6-3aa**) identifiziert (Eintrag 1). Bessere Ausbeuten wurden mit sterisch anspruchsvolleren Phosphin-Liganden, wie zum Beispiel Bellers  $\text{Im}^i\text{PrAd}$ -Ligand, erzielt (Eintrag 2).<sup>115</sup> Unter allen getesteten Phosphin-Liganden wurde das beste Ergebnis schließlich mit Buchwalds XPhos erzielt, so dass mit diesem Ligand Ausbeuten von 42% an Produkt (**5.6-3aa**) erzielt wurden (Einträge 1-5).<sup>85a, d</sup> Mit nickelbasierten Katalysatorsystemen hingegen wurde nicht das gewünschte Produkt (**5.6-3aa**) sondern ausschließlich das Protodecarboxylierungsprodukt Nitrobenzol (**5.6-4a**) detektiert (Einträge 6-8). Entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung war aber eine ausgewogene Geschwindigkeit beider ineinander greifender Katalysatorzyklen und somit das Verhältnis beider Katalysatoren. Mit einer schrittweise Erniedrigung der Kupferkatalysatorbeladung konnte die Menge an unerwünschtem Protodecarboxylierungsnebenprodukt verringert werden, so dass mit einem äquimolaren Katalysatorverhältnis nur noch Spuren an Nitrobenzol (**5.4-4a**) detektiert werden konnten (Eintrag 9). Unter diesen optimierten Bedingungen konnte die Reaktionszeit weiter verringert werden, so dass bereits nach 4 Stunden bessere Ausbeuten von 76% an Produkt (**5.6-3aa**) erzielt wurden (Einträge 10 und 11) (Schema 63). Die verwendeten Kupfervorstufen waren weniger entscheidend für den Ausgang der Reaktion, wobei der Decarboxylierungskatalysator am besten aus 2.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 5 mol% 1,10-Phenanthrolin erzeugt wird. Während Palladium(II)-acetylacetonat die effektivste Palladiumquelle darstellt, können auch andere Palladium(II)-Salze oder Palladium(0)-vorstufen verwendet werden (Einträge 11-15).



Schema 63. *Optimiertes thermisches Versuchsprotokoll.*

Im Gegensatz zu den Reaktionsvarianten, bei denen Arylhalogenide als Kohlenstoffelektrophile eingesetzt werden, ist die decarboxylierende Kupplung von Aryltosylaten (**5.6-2**) nicht auf *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren beschränkt. Mit

einem nur leicht veränderten Versuchsprotokoll konnte Kalium-3-nitrobenzoat (**5.6-1b**) mit *para*-Tolyltsolat (**5.6-2a**) in befriedigenden Ausbeuten zu 4'-Methyl-3-nitrobiphenyl (**5.6-3ba**) gekuppelt werden. Für diese mikrowellenunterstützte Reaktionsvariante sind leicht höhere Katalysatorbeladung sowie Reaktionstemperatur notwendig (Schema 64).



Schema 64. *Optimiertes mikrowellenunterstütztes Versuchsprotokoll.*

#### 5.6.4 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Es wurde ein effektives Katalysatorsystem entwickelt, mit dem zum ersten Mal Aryltsylate (**5.6-2**) als Kohlenstoffelektrophile in decarboxylierenden Kreuzkupplungen eingesetzt werden konnten. Dabei konnten zwei sich gegenseitig ergänzende Reaktionsprotokolle für die Kupplung von aktivierten und nicht aktivierten aromatischen Carboxylaten (**5.6-1**) optimiert werden. Das thermische Versuchsprotokoll, bei dem 5 mol% eines Kupfer(I)-oxid / 1,10-Phenanthrolin Decarboxylierungs- und 5 mol% eines Palladium(II)-acetylacetonat / XPhos Kreuzkupplungskatalysatorsystems in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) verwendet wurde, erwies sich für die Umsetzung von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.6-1a**) mit *para*-Tolyltsolat (**5.6-2a**) als äußerst effektiv, so dass mit diesem Katalysatorsystem Ausbeuten von 76% an zu 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl (**5.6-3aa**) isoliert wurden. Das andere mikrowellenunterstützte Protokoll bestehend aus 15 mol% eines Kupfer(I)-oxid / 1,10-Phenanthrolin Decarboxylierungs- und 5 mol% eines Palladium(II)-acetylacetonat / XPhos Kreuzkupplungskatalysatorsystems in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) war für die Umsetzung von Kalium-3-nitrobenzoat (**5.6-1b**) mit *para*-Tolyltsolat (**5.6-2a**) äußerst effektiv, so dass mit diesem optimierten Katalysatorsystem Ausbeuten von 53% an 4'-Methyl-3-nitrobiphenyl (**5.6-3ba**) erzielt wurden.

Weiterhin wurde die Anwendungsbreite dieser neuen Reaktionsvariante untersucht. Dabei zeigte sich, dass mit diesem Protokoll ein vergleichbar breites Substratspektrum zugänglich ist, wie mit Reaktionsvarianten bei denen Aryltriflate als Kohlenstoffelektrophile eingesetzt werden, aber zu einem wesentlich geringeren Preis.<sup>116</sup> Dies ist insbesondere für eine industrielle Anwendungen von maßgeblichen Interesse. Dadurch, dass es mit diesen neuen Reaktionsprotokollen möglich ist Aryltsylate in decarboxylierenden Kreuzkupplungen

einzusetzen, wurde insgesamt ein wichtiger Schritt erzielt um diese als wahre Alternative zu traditionellen C–C-Bindungsknüpfungen zu etablieren.

## 5.7 Silberkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren

### 5.7.1 Zielsetzung

Um die bisherigen erforderlichen hohen Reaktionstemperaturen decarboxylierender Kupplungen zu erniedrigen, war es das Ziel dieser Arbeiten ein effektives Tieftemperatur-Decarboxylierungs-Katalysatorsystem mit verbesserter Aktivität zu entwickeln, welches die Protodecarboxylierung einer Vielzahl von aromatischen Carbonsäuren unter milden Bedingungen zu den korrespondierenden Arenen ermöglicht.

Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido und Herrn Paul P. Lange durchgeführt. Weiterhin wurde die kupfer- und silberverkatalysierte Protoadecarboxylierung verschiedener, aromatischer Carbonsäuren von Andreas Fromm mit Hilfe von DFT-Rechnungen untersucht.

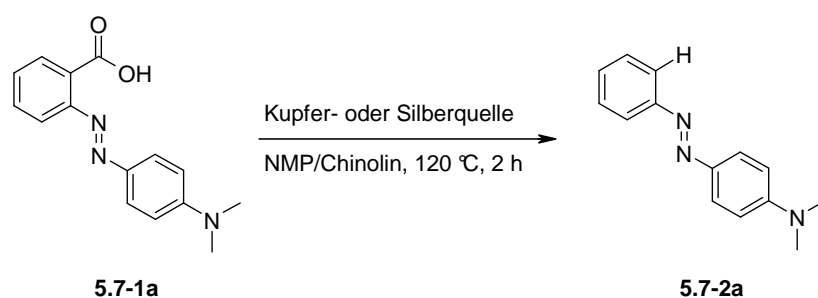
### 5.7.2 Vorüberlegungen

Die Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung konnte zwar mit der Entwicklung neuer Katalysatorsysteme, die es zum ersten Mal ermöglichen Aryltriflate sowie -tosylate als elektrophile Kupplungspartner zu aktivieren, auf das volle Substratspektrum an Carbonsäuren unabhängig von ihrem Substitutionsmuster maßgeblich erweitert werden, allerdings wird eine praktische und industrielle Anwendung decarboxylierender Kupplungen durch die harschen Reaktionsbedingungen begrenzt, wobei die Extrusion von Kohlendioxid als geschwindigkeitsbestimmender Schritt angesehen wird. Die Entwicklung effektiverer Decarboxylierungskatalysatoren ist somit ein entscheidender Schritt um die bisher notwendigen hohen Reaktionstemperaturen zu erniedrigen und dadurch die Anwendungsbreite dieser Transformation auf thermisch labilere Substrate zu erweitern.

Die Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren ist eine ideale Testreaktion um ein solch effektiveres Cokatalysatorsystem für decarboxylierende Kreuzkupplungsreaktionen zu entwickeln. Darüber hinaus ist diese Reaktion von präparativer Bedeutung, wenn es darum geht, eine Carbonsäuregruppe zu entfernen, die aufgrund einer eingeschlagenen Syntheseroute noch im Molekül vorhanden ist. Die Decarboxylierung einfacher aromatischer Carbonsäuren erfordert normalerweise extreme Reaktionstemperaturen. Weiterhin sind in den ursprünglichen Verfahren stöchiometrische Mengen an Kupfer<sup>54a, 55a, 56b, 57a</sup> oder Silberkomplexen<sup>55c</sup> notwendig um diesen Prozess zu vermitteln. Quecksilbervermittelte Protodecarboxylierungen hingegen verlaufen bereits bei Temperaturen von 100 °C. Deren

synthetische Anwendbarkeit wird aber durch die Toxizität der verwendeten Organoquecksilber(II)-Verbindungen begrenzt.<sup>117</sup>

Im Zusammenhang mit den durchgeführten Untersuchungen auf dem Gebiet der kupferkatalysierten Decarboxylierung konnte in dieser Arbeiten zum ersten Mal ein allgemeine anwendbares Verfahren zur Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren entwickelt werden (siehe Abschnitt 5.4). Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 1,10-Phenanthrolin konnten mit dieser Methode eine Vielzahl unterschiedlichst substituierter, aromatischer Carbonsäuren (**5.7-1**) bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C binnen 16 Stunden zu den entsprechenden Arenen (**5.7-2**) decarboxyliert werden. Ein effizientes und preisgünstiges Tieftemperatur-Decarboxylierungs-Katalysatorsystem könnte sowohl für Protodecarboxylierungen als auch decarboxylierende Kreuzkupplungen verwendet werden und ist daher von wesentlichem Interesse. Ein nahe liegender Schritt um die Aktivität bestehender, kupferbasierter Katalysatorsysteme zu verbessern, wäre es geeignete Substituenten in das 1,10-Phenanthrolinringsystem einzuführen. Allerdings erwies sich die Synthese solch unterschiedlichst substituierter 1,10-Phenanthroline als sehr aufwändig. Darüber hinaus hatten die auf diesen Liganden basierenden Decarboxylierungs-Katalysatorsysteme in den durchgeführten Testreaktionen nicht die erhoffte verbesserte katalytische Aktivität. In der ursprünglich durchgeführten Protodecarboxylierung von 2-(4-Dimethylamino-phenylazo)-benzoesäure (**5.7-1a**) zu 4-(Dimethylamino)azobenzol (**5.7-2a**) hingegen waren nicht nur Kupfer(I)- sondern auch Silber(I)-salze bereits bei Temperaturen von 120 °C katalytisch aktiv.



In der Tat ist dies eine für Silber(I)-quellen ungewöhnliche Reaktivität, da bekanntermaßen nur oxidative Decarboxylierungen unter solch vergleichbaren milden Bedingungen allerdings über Einelektronenprozesse verlaufen.<sup>118</sup> Weiterhin ist bekannt, dass die bei dieser Reaktion intermediär gebildeten Silberarene unter harscheren Reaktionsbedingungen über radikalische Prozesse zerfallen.<sup>119</sup> Dennoch sollte im weiteren Verlauf die silberkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren (**5.7-1**) genauer untersucht werden. Dazu sollte zunächst die Aktivität solche silberbasierter Systeme mit der von



Kupferkatalysatorsystemen bei diesen niedrigen tiefen Temperaturen verglichen werden. Erst dann sollte mit der gezielten Optimierung der Reaktionsbedingungen begonnen werden, um ein Katalysatorsystem mit stark verbesserter Aktivität zu entwickeln, so dass Protodecarboxylierungen von aromatischen Carbonsäuren (**5.7-1**) auch bei signifikant tiefen Temperaturen möglich sein sollten.

### 5.7.3 Entwicklung des Katalysatorsystems

Um ein möglichst aktives Katalysatorsystem für die Protodecarboxylierung einer Vielzahl von aromatischen Carbonsäuren (**5.7-1**) bei tiefen Temperaturen zu identifizieren wurde die Umsetzung von *ortho*-Methoxybenzoesäure (**5.7-1b**) zu Anisol (**5.7-2b**) als Modellreaktion gewählt. Dieses Substrat wurde ausgesucht, weil in der ursprünglichen, kupfervermittelten Reaktionsvariante nur bescheidende Ausbeuten an decarboxylierten Produkt erzielt wurden.

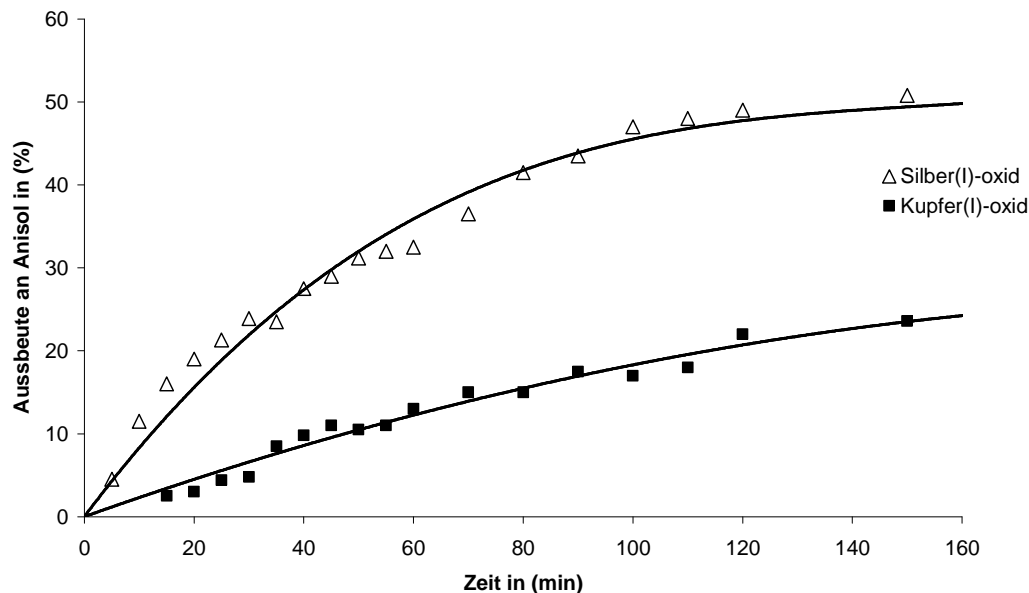
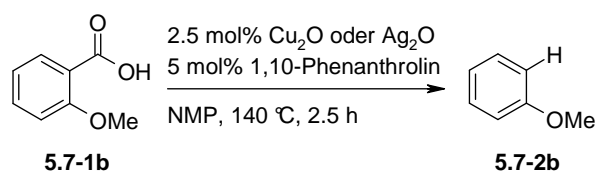


Abbildung 6. Protodecarboxylierung von *ortho*-Methoxybenzoesäure bei 140 °C.

Um ein besseres Verständnis für die Geschwindigkeit von kupfer- und silberkatalysierten Protodecarboxylierungen zu erlangen, wurden zunächst die betreffenden Umsätze für die Protodecarboxylierung von *ortho*-Methoxybenzoesäure (**5.7-1b**) mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 2.5 mol% Kupfer(I)-oxid und 5 mol% 1,10-Phenanthrolin oder 2.5 mol%

Silber(I)-oxid und 5 mol% 1,10-Phenanthrolin bei einer leicht tieferen Reaktionstemperatur von 140 °C miteinander verglichen. Diese Untersuchung der Reaktionskinetik ist in Abbildung 6 dargestellt.

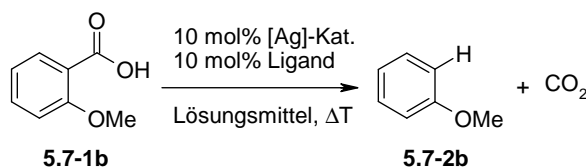
Bereits nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten wurden mit dem Silber(I)-Katalysator schon 20% an Produkt (**5.7-2b**) detektiert, wohingegen mit dem Kupfer(I)-Katalysator nur Spuren an Anisol (**5.7-2b**) nachgewiesen werden konnten. Nach einer Reaktionszeit von 2.5 Stunden wurden 50% an Anisol (**5.7-2b**) mit dem Silber(I)- und im Vergleich dazu 24% an Produkt (**5.7-2b**) mit dem Kupfer(I)-Katalysator erzielt. Durch dieses Ergebnis konnte eine verbesserte Aktivität von Silber(I)- gegenüber Kupfer(I)-Katalysatorsystemen in Protodecarboxylierungsreaktionen aromatischer Carbonsäuren zumindest für dieses Substrat (**5.7-1b**) bestätigt werden. Um die besten experimentellen Bedingungen zu identifizieren, wurden anschließend verschiedene Kombinationen an Silbersalzen, Liganden, Lösungsmitteln und Reaktionsbedingungen systematisch auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht. Ausgewählte Ergebnisse dieser ausführlich durchgeführten Reihenversuche sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20. *Entwicklung des Katalysatorsystems.*

COc1cccc(C(=O)O)c1  $\xrightarrow[\text{Lösungsmittel, } \Delta T]{10 \text{ mol\% [Ag]-Kat.}, 10 \text{ mol\% Ligand}}$  COc1cccc(N)c1 + CO<sub>2</sub>

**5.7-1b**  **5.7-2b**

Eintrag	Katalysator	Ligand	Additiv	Lösungsmittel	T (°C)	Ausb. (%)
1 <sup>a</sup>	Cu <sub>2</sub> O	<b>5.7-3a</b>	–	NMP/Chinolin	170	24
2	Ag <sub>2</sub> O	"	–	"	"	22
3	"	"	–	NMP	"	85
4 <sup>b</sup>	"	"	–	"	"	85
5	"	"	–	"	120	60
6	AgOTf	"	–	"	"	0
7	AgO	"	–	"	"	20
8	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	"	–	"	"	39
9	AgOAc	"	–	"	"	70
10	"	<b>5.7-3b</b>	–	"	"	51
11	"	<b>5.7-3c</b>	–	"	"	47
12	"	<b>5.7-3d</b>	–	"	"	46
13	"	<b>5.7-3f</b>	–	"	"	36
14	"	<b>5.7-3e</b>	–	"	"	46
15	"	DMAP	–	"	"	43
16	"	Chinolin	–	"	"	21
17	"	AsPh <sub>3</sub>	–	"	"	11
18	"	PPh <sub>3</sub>	–	"	"	0
19	"	–	–	"	"	24

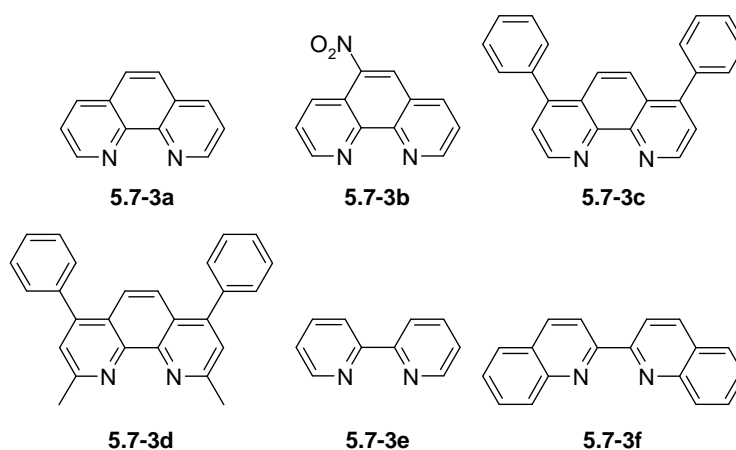


Eintrag	Katalysator	Ligand	Additiv	Lösungsmittel	T (°C)	Ausb. (%)
20	"	–	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	"	"	66
21	"	–	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	"	"	70
22	"	–	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	"	"	98
23	"	–	"	DMSO	"	57
24	"	–	"	DMF	"	77
25 <sup>c</sup>	"	–	"	NMP	"	79
26	"	–	"	"	100	17
27 <sup>d</sup>	"	–	"	"	80	60

**Reaktionsbedingungen:** 1.00 mmol *ortho*-Methoxybenzoesäure, 10 mol% Katalysator (5 mol% Kupfer(I)-oxid, Silber(I)-oxid und Silber(I)-carbonat), 10 mol% Ligand, 15 mol% Additiv, 2.0 mL Lösungsmittel oder -gemisch, 16 h, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt; a) Lösungsmittelgemisch von 3 / 1; b) 0.5 h; c) 8 h; d) 1.00 mmol *ortho*-Nitrobenzoesäure. DMAP = 4-(Dimethylamino)-pyridin NMP = *N*-Methyl-2-pyrrolidon, DMSO = Dimethylsulfoxid; DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

Wie bereits in Abschnitt 5.4 berichtet, war die Protodecarboxylierung von *ortho*-Methoxybenzoesäure (**5.7-1b**) mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 1,10-Phenanthrolin in einem Lösungsmittelgemisch aus *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und Chinolin bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C gering. So konnten unter diesen Bedingungen nur 24% an decarboxyliertem Produkt (**5.7-2b**) detektiert werden (Eintrag 1). Unter ansonsten unveränderten Bedingungen waren die erzielten Ausbeuten mit Silber(I)-oxid zunächst vergleichbar gering (Eintrag 2). Allerdings konnte bereits durch eine geringe Veränderung der Reaktionsbedingungen ein sehr effektives silberbasiertes Katalysatorsystem erzeugt werden. So konnten in reinem *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) ohne den Zusatz an Chinolin direkt Ausbeuten von 85% an Anisol (**5.7-2b**) nachgewiesen werden (Eintrag 3). Anscheinend hat dieses basische Cosolvens nur auf die kupferbasierte Reaktionsvariante einen nutzbringenden Einfluss, aber zugleich eine nachteilige Wirkung auf die silberkatalysierte Reaktion. Zusätzlich konnte die Reaktionszeit in reinem *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) ohne jeglichen Ausbeuteverlust auf 30 Minuten reduziert werden (Eintrag 4). Weiterhin war dieses Katalysatorsystem so aktiv, dass die Reaktionstemperatur direkt um 50 °C auf 120 °C reduziert und gleichzeitig immer noch Ausbeuten von 60% an Produkt detektiert werden konnten (Eintrag 5). Die Wahl der Silberquelle war für diese Umsetzung entscheidend, anscheinend haben die Silbergegenionen

einen bemerkenswerten Einfluss auf das Reaktionsergebnis. Während die besten Resultate mit Silber(I)-acetat erzielt wurden, waren andere Silber(I)- oder Silber(II)-Salze weniger effektiv (Einträge 5-9). Einige der getesteten mono- und bidentaten Stickstoff-Liganden (**5.7-3**) (Schema 65), sowie Triphenylphosphin und -arsin erhöhten im Vergleich zu Silber(I)-acetat ohne Ligand die Aktivität des Katalysatorsystems und erleichterten somit die Umsetzung (Einträge 9-19). Die besten Resultate wurden schließlich mit gewöhnlichem 1,10-Phenanthrolin (**5.7-3a**) erzielt, so dass unter diesen Reaktionsbedingungen Ausbeuten von 70% an Anisol (**5.7-2b**) detektiert wurden.



Schema 65. In der silberkatalysierten Protodecarboxylierung getestete Stickstoff-Liganden.

Davon ausgehend, dass das eingesetzte 1,10-Phenanthrolin (**5.7-3a**) nicht nur als Stickstoff-Ligand sondern vielmehr auch als milde Stickstoffbase wirken kann, die den Ligandenaustausch am Silberzentrum und die Bildung von Silber(I)-benzoat erleichtert, wurden verschieden Carbonate als Additive auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht. Durch den Zusatz von Natriumcarbonat und Cesiumcarbonat anstelle von 1,10-Phenanthrolin (**5.7-3a**) zur Reaktionslösung blieben die Ausbeuten unverändert (Eintrag 20-21). Eine Kombination von 10 mol% Silber(I)-acetat mit 15 mol% Kaliumcarbonat führte allerdings im Vergleich zu allen anderen getesteten Kombinationen an Silberquellen und Liganden zu einer erheblichen verbesserten Aktivität des Katalysatorsystems und demzufolge zu erhöhten Ausbeuten an Anisol (**5.7-2b**) (Eintrag 22). Diese Ergebnisse bestätigten, dass der Silber(I)-katalysator keine chelatisierenden Stickstoff-Liganden benötigt, aber dass nur ein Äquivalent an Base in Bezug auf den Silber(I)-katalysator notwendig ist um sicherzustellen, dass sich das entsprechende Silber(I)-benzoat auch dann ausbildet, wenn das ursprüngliche Silbergegenion nur schwach basisch ist. Dies steht im Gegensatz zu den entwickelten kupferbasierten Versuchsprotokollen, bei denen 1,10-Phenanthrolin (**5.7-3a**) als Ligand notwendig war, obwohl auch dort basisches Kupfer(I)-oxid als Katalysator verwendet wurde. Unter den

getesteten Lösungsmitteln (Einträge 22-24) erwies sich *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) für diese Umsetzung am effektivsten, so dass unter diesen Bedingungen Ausbeuten von 98% an decarboxyliertem Produkt (**5.7-2b**) detektiert wurden (Eintrag 22). Unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen konnte die Reaktionszeit weiter reduziert werden (Eintrag 25). Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 100 °C verringerte die Ausbeute an Anisol (**5.7-2b**) für *ortho*-Methoxybenzoesäure (**5.7-1b**) aber beträchtlich (Eintrag 26). Dennoch konnten mit aktivierten *ortho*-substituierten aromatischen Carbonsäuren wie zum Beispiel *ortho*-Nitrobenzoesäure (**5.7-1c**) selbst bei einer Reaktionstemperatur von lediglich 80 °C Ausbeuten von 60% an Nitrobenzol (**5.7-2c**) detektiert werden (Eintrag 27). Dies stellt gegenüber den kupferbasierten Methoden, bei denen für vergleichbare Substrate Reaktionstemperaturen von bis zu 170 °C notwendig sind, um befriedigende Ausbeuten an decarboxyliertem Produkt zu erzielen eine enorme Verbesserung dar.

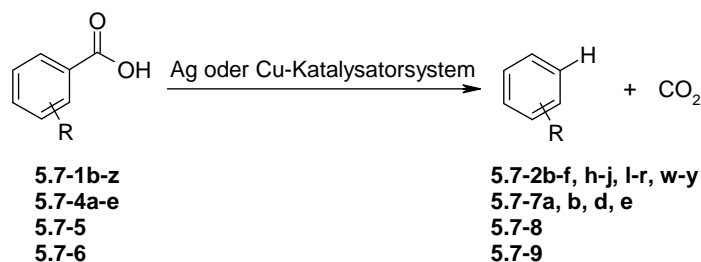
#### 5.7.4 Anwendungsbreite der silberkatalysierten Protodecarboxylierung

Um die Anwendungsbreite dieses silberbasierten Katalysatorsystems eingehend zu untersuchen, wurden verschieden substituierte aromatische (**5.7-1b-z**) und heteroaromatische Carbonsäuren (**5.7-4a-e**) sowie *trans*-Zimtsäure (**5.7-5**) und  $\alpha$ -Oxothiophen-2-essigsäure (**5.7-6**) unter den zuvor optimierten Bedingungen umgesetzt. Gleichzeitig wurden diese Ergebnisse mit denen der besten Kupferkatalysatorsysteme verglichen. Die kupferkatalysierten Reaktionen wurden bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C und mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 1,10-Phenanthrolin für aktivierte Derivate (**5.7-1a-r**), oder 10 mol% 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin für *para*-substituierte Derivate (**5.7-1s-z**) durchgeführt. Silberkatalysierten Reaktionen hingegen wurden bei einer Reaktionstemperatur von lediglich 120 °C und mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 10 mol% Silber(I)-acetat und 15 mol% Kaliumcarbonat durchgeführt. Ausgewählte Ergebnisse dieser ausführlich durchgeführten Untersuchung sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21. Anwendungsbreite der silberkatalysierten Protodecarboxylierung.

Ag oder Cu-Katalysatorsystem

Ver.	Carbonsäure	Ausb. (%)	Ver.	Carbonsäure	Ausb. (%)
<b>5.7-1b-z</b> <b>5.7-4a-e</b> <b>5.7-5</b> <b>5.7-6</b>			<b>5.7-2b-f, h-j, l-r, w-y</b> <b>5.7-7a, b, d, e</b> <b>5.7-8</b> <b>5.7-9</b>		
<b>5.7-1b</b>		Ag: 83 Cu: 24	<b>5.7-1c</b>		Ag: 92 Cu: 87
<b>5.7-1d</b>		Ag: 88 Cu: 90 <sup>d,e</sup>	<b>5.7-1e</b>		Ag: 43 Cu: 0
<b>5.7-1f</b>		Ag: 89 Cu: 0	<b>5.7-1g</b>		Ag: 87 Cu: 0
<b>5.7-1h</b>		Ag: 76 Cu: 0	<b>5.7-1i</b>		Ag: 95 Cu: 0
<b>5.7-1j</b>		Ag: 74 Cu: 0	<b>5.7-1k</b>		Ag: 76 Cu: 0
<b>5.7-1l</b>		Ag: 85 Cu: 0	<b>5.7-1m</b>		Ag: (74) Cu: (79)
<b>5.7-1n</b>		Ag: (91) Cu: (22)	<b>5.7-1o</b>		Ag: 90 Cu: 60
<b>5.7-1p</b>		Ag: 58 Cu: 87	<b>5.7-1q</b>		Ag: 71 Cu: 82
<b>5.7-4a</b>		Ag: (80) Cu: (58)	<b>5.7-4b</b>		Ag: (78) Cu: (73)
<b>5.7-4c</b>		Ag: (36) Cu: (78) <sup>d,f</sup>	<b>5.7-4d</b>		Ag: (77) Cu: (68)
<b>5.7-4e</b>		Ag: (54) Cu: (85)	<b>5.7-1r</b>		Ag: 45 Cu: 83
<b>5.7-5</b>		Ag: (76) <sup>a,b</sup> Cu: (43)	<b>5.7-6</b>		Ag: (41) <sup>b</sup> Cu: (31)
<b>5.7-1s</b>		Ag: 0 Cu: 89 <sup>d,f</sup>	<b>5.7-1t</b>		Ag: (38) <sup>c</sup> Cu: 54 <sup>d,f</sup>
<b>5.7-1u</b>		Ag: 0 Cu: 68 <sup>d,e</sup>	<b>5.7-1v</b>		Ag: (14) <sup>c</sup> Cu: 80 <sup>d,f</sup>
<b>5.7-1w</b>		Ag: 0 Cu: 83 <sup>d,e</sup>	<b>5.7-1x</b>		Ag: 17 Cu: 75 <sup>d</sup>



Ver.	Carbonsäure	Ausb. (%)	Ver.	Carbonsäure	Ausb. (%)
<b>5.7-1y</b>		Ag: 0 Cu: 76 <sup>d,e</sup>	<b>5.7-1z</b>		Ag: 0 Cu: 75 <sup>d,e</sup>

**Reaktionsbedingungen:** silberkatalysierte Protodecarboxylierung: 2.00 mmol Carbonsäure, 10 mol% Silber(I)-acetat, 15 mol% Kaliumcarbonat, 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 120 °C, 16 h, die angegebenen Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten; Zahlen in Klammern entsprechen den Ausbeuten die mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard für jedes Produkt einzeln kalibriert und bestimmt wurden; a) *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc); b) 140 °C; c) 160 °C; kupferkatalysierte Protodecarboxylierung: 1.00 mmol Carbonsäure, 5 mol% Kupfer(I)-oxid, 10 mol% 1,10-Phenanthrolin, 1.50 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 0.50 mL Chinolin, 170 °C, 12 h; d) 10 mol% 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin; e) 16 h; f) 24 h.

Unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen konnte mit dem silberbasierten Katalysatorsystem eine Vielzahl *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren (**5.7-1b-q**) sowie heteroaromatische Carbonsäuren (**5.7-4a-e**) zu den entsprechenden Arenen (**5.7-2b-f, h-j, l-q**) oder heteroaromatischen Verbindungen (**5.7-7a, b, d, e**) decarboxyliert werden. Dabei war eine Reaktionszeit von 16 Stunden völlig ausreichend, um für die meisten Substrate gute bis hervorragende Ausbeuten zu erzielen. Die Selektivität des Katalysatorsystems war durchweg hoch, so dass nur Spuren der möglichen Nebenprodukte wie zum Beispiel Homokupplungsprodukte detektiert werden konnten. Die für einige Substrate auftretenden geringeren Ausbeuten sind daher selbst bei einer verlängerten Reaktionszeit auf nicht vollständigen Umsätze zurückzuführen.

Im Vergleich zum kupferbasierten Protokoll ist diese neu entwickelte silberkatalysierte Reaktionsvariante für elektronenreiche Benzoessäuren, die einen elektronenschiebenden Substituenten in *ortho*-Position tragen, weitaus effektiver. So konnten selbst mit mehren Methoxygruppen substituierte aromatische Carbonsäuren, wie zum Beispiel 2,4,5-Trimethoxybenzoessäure (**5.7-1e**), sowie 2,4-Dimethoxybenzoessäure (**5.7-1f**) und 2,6-Dimethoxybenzoessäure (**5.7-1g**), die mit dem Kupfersystem nicht umgesetzt werden konnten, decarboxyliert werden. Des Weiteren konnten ausschließlich mit diesem silberbasierten Katalysatorsystem einfach sowie mehrfach halogenierte aromatische

Carbonsäuren, wie zum Beispiel *ortho*-Brombenzoesäure (**5.7-1h**), sowie 2,4-Dichlorbenzoesäure (**5.7-1j**) und 2,6-Dichlorbenzoesäure (**5.7-1k**), zu den entsprechenden halogenierten Aromaten (**5.7-2h, j**) decarboxyliert werden. Auch mit thermisch labileren Substraten, wie zum Beispiel *trans*-Zimtsäure (**5.7-5**), wurden mit der silberbasierten Reaktionsvariante, wahrscheinlich aufgrund der milderen Reaktionsbedingungen bessere Ausbeuten an Styrol (**5.7-8**) detektiert.

Der Vorteil des kupferbasierten Katalysatorsystems gegenüber der silberkatalysierten Reaktionsvariante besteht in der Decarboxylierung von *meta*- und *para*-substituierten aromatischen Carbonsäuren (**5.7-1s-z**). Für solche nicht aktivierte aromatische Carbonsäuren wurden mit dem silberbasierten Katalysatorsystem bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C nur geringe oder sogar kein Umsätze beobachtet. Selbst bei einer erhöhten Reaktionstemperatur von bis zu 160 °C wurde der Katalysatorzyklus nur für bestimmte elektronenreiche *meta*- und *para*-substituierte aromatische Carbonsäuren wie *meta*-Methoxybenzoesäure (**5.7-1t**) und *para*-Methoxybenzoesäure (**5.7-1v**) mehr als einmal durchlaufen. Für diese Substratklasse ist die Anwendungsbreite des kupferbasierten Katalysators deutlich größer. Diese Beispiele verdeutlichen wie gut sich diese beiden katalytischen Methoden ergänzen. Fast alle aromatischen oder heteroaromatischen Carbonsäuren können mit einem der bestehenden Katalysatorsysteme zu den entsprechenden Arenen decarboxyliert werden. Das kupferbasierte Katalysatorsystem eignet sich hervorragend für *meta*- und *para*-substituierte aromatische Carbonsäuren (**5.7-1s-z**), wohingegen das Silberkatalysatorsystem für viele *ortho*-substituierte und heterocyclische Derivate (**5.7-1b-q, 4a-e**) äußerst effektiv ist.

### 5.7.5 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.

Es wurde ein effektives silberbasiertes Protodecarboxylierungs-Katalysatorsystem entwickelt, welches die Protodecarboxylierung einer Vielzahl von aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäuren bei Temperaturen von nur 80 °C bis 120 °C ermöglicht. Dies liegt 50 °C unterhalb der Reaktionstemperatur der besten bekannten kupferbasierten Systeme. Dabei ist dieses Katalysatorsystem bestehend aus 10 mol% Silber(I)-acetat und 15 mol% Kaliumcarbonat insbesondere für die Protodecarboxylierung von *ortho*-substituierten, halogenierten aromatischen Carbonsäuren und für aromatische Carbonsäuren, die in *ortho*-Position eine Methoxygruppe tragen, hervorragend geeignet. Weiterhin wird die Anwendungsbreite der kupferkatalysierten Methode, die für *meta*- und *para*-substituierte aromatische Carbonsäuren äußerst effektiv ist, durch das neue silberbasierte System vervollständigt.



Mit diesem neuen silberbasierten Decarboxylierungs-Katalysatorsystem konnten nicht nur auf dem Gebiet der Protodecarboxylierung bedeutende Fortschritte erzielt werden. Dadurch eröffnen sich auch völlig neue Möglichkeiten für decarboxylierende Kreuzkupplungen bei tiefen Temperaturen, da eine Verringerung der Reaktionstemperatur um 50 °C auch für decarboxylierende Kreuzkupplungen vorstellbar ist.

## 5.8 Silberkatalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung bei tiefen Temperaturen

### 5.8.1 Zielsetzung

Ziel der Arbeit war es das soeben identifizierte hocheffektive silberbasierte Tieftemperatur-Decarboxylierungs-Katalysatorsystem mit einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen zu kombinieren, so dass decarboxylierende Kreuzkupplungen auch bei solch niedrigeren Reaktionstemperaturen durchführbar sind.

Dieses Projekt wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Nuria Rodríguez Garrido und Herrn Paul P. Lange durchgeführt.

### 5.8.2 Vorüberlegungen

Mit der Entwicklung neuer Katalysatorsysteme, die es ermöglichen Aryltriflate sowie -tosylate zu aktivieren, konnte die Anwendungsbreite der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf das volle Substratspektrum an Carbonsäuren erweitert werden. Die praktische und industrielle Anwendung decarboxylierender Kreuzkupplungen wird dennoch durch die hohen Reaktionstemperaturen begrenzt.

Silberbasierte Katalysatorsysteme besitzen bislang hinsichtlich ihrer Anwendungsbreite und Reaktionstemperatur in decarboxylierenden Kreuzkupplungen keinerlei Vorteile gegenüber den entwickelten kupferbasierten Systemen. Da ein Salzaustausch zwischen frischem Kaliumbenzoat und dem bei der Kreuzkupplung von Arylhalogeniden unvermeidlich ausfallenden Silber(I)-halogenid ausgeschlossen erscheint, ist es unmöglich den Katalysatorzyklus hinsichtlich des Silbers zu schließen. Im Gegensatz zum Kupfer- musste der Silberkatalysator daher bisher in überstöchiometrischen Mengen eingesetzt werden.

Dennoch wurden in dieser Arbeit Bedingungen identifiziert, bei denen Silber(I)-salze die Protodecarboxylierung bestimmter aromatischer Carbonsäuren effektiver vermitteln als Kupfer(I)-komplexe (siehe Abschnitt 5.7). Dieses neue silberbasierte Versuchsprotokoll ermöglicht die Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren bei einer Reaktionstemperatur von nur 120 °C; dies liegt bis zu 50 °C unterhalb der Temperatur für die besten Kupfersysteme. Gleichzeitig konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei der decarboxylierende Kreuzkupplungen von Arylelektrophilen mit nicht koordinierenden Abgangsgruppen, wie zum Beispiel Aryltriflaten (siehe Abschnitt 5.5) und Aryltosylaten (siehe Abschnitt 5.6), schwach koordinierende Triflat- beziehungsweise Tosylatsalze freierwerden, die offensichtlich die Decarboxylierung kupferbasierter Systeme nicht behindern. Die geringe Affinität dieser Gegenionen für Silber sollte den für katalytische Umsätze

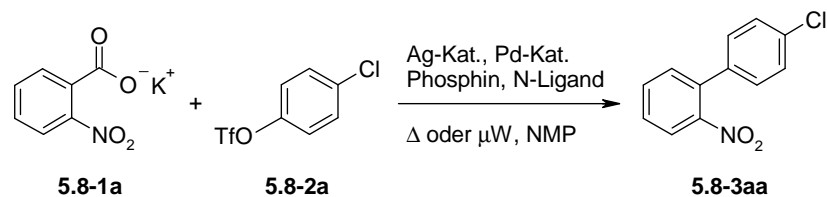
notwendigen Salzaustausch zwischen dem bei der Kreuzkupplung entstehenden Silber(I)-sulfonat und frischem Kaliumcarboxylat ermöglichen. Daher sollte es prinzipiell möglich sein ein, silber- und palladiumbasiertes Katalysatorsystem für die decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylsulfonaten mit aromatischen Carboxylaten bei tiefen Temperaturen zu entwickeln.

### 5.8.3 Entwicklung des Katalysatorsystems

Um ein effektives Katalysatorsystem für die decarboxylierende Kreuzkupplung von Arylsulfonaten (**5.8-2**) mit aromatischen Carboxylaten (**5.8-1**) bei tiefen Temperaturen zu entwickeln, wurde die Umsetzung von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.8-1a**) und *para*-Chlorphenyltriflat (**5.8-2a**) zu 4'-Chlor-2-nitrobiphenyl (**5.8-3aa**) als Modellreaktion gewählt und verschiedene Kombinationen an Silber- und Palladiumquellen sowie Phosphin- und Stickstoff-Liganden auf ihre katalytische Aktivität hin untersucht. Ausgewählte Ergebnisse der durchgeführten Reihenversuche sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22. Entwicklung des Katalysatorsystems.

Eintrag	Ag-Kat.	Pd-Kat.	Phosphin	N-Ligand	T (°C)	Ausb. (%)
1	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdI <sub>2</sub>	P( <i>p</i> -Tol) <sub>3</sub>	–	130	17
2	"	Pd(acac) <sub>2</sub>	"	–	"	6
3	"	Pd(dba) <sub>2</sub>	"	–	"	54
4	"	PdBr <sub>2</sub>	"	–	"	77
5	"	PdCl <sub>2</sub>	"	–	"	85
6	"	"	–	–	"	0
7	"	"	P( <i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	–	"	73
8	"	"	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub>	–	"	0
9	"	"	PiPrPh <sub>2</sub>	–	"	55
10	"	"	Tol-BINAP	–	"	75
11	"	"	PPh <sub>3</sub>	–	"	86
12	AgOAc	"	"	–	"	67
13	AgOTf	"	"	–	"	68
14	Ag <sub>2</sub> O	"	"	–	"	29
15	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	"	"	Phen	"	29
16	"	"	"	Pyridin	"	82
17	"	"	"	DMAP	"	47
18	"	"	"	2,6-Lutidin	"	96
19 <sup>a</sup>	"	"	"	"	"	74



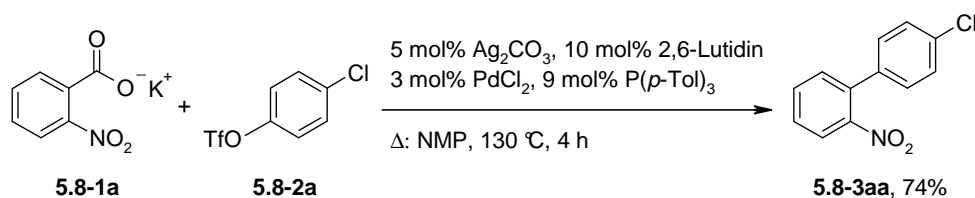
Eintrag	Ag-Kat.	Pd-Kat.	Phosphin	N-Ligand	T (°C)	Ausb. (%)
20 <sup>a</sup>	"	"	"	"	120	58
21 <sup>b</sup>	"	"	"	"	130	80

*Reaktionsbedingungen:* thermisch ( $\Delta T$ ): 1.00 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 2.00 mmol *para*-Chlorphenyltriflat, 10 mol% Silber(I)-quelle (5 mol% Silber(I)-carbonat und Silber(I)-oxid), 3 mol% Palladiumquelle, 9 mol% Phosphin (4.5 mol% für zweizählige Phosphine), 20 mol% Stickstoff-Ligand, 4.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) 16 h, die angegebenen Ausbeuten wurden mittels GC unter Verwendung von *n*-Tetradecan als internem Standard bestimmt, phen = 1,10-Phenanthrolin, DMAP = 4-(Dimethylamino)-pyridin; a) 4 h; b) mikrowellenunterstützt ( $\mu W$ ): 0.5 mmol Kalium-2-nitrobenzoat, 1.00 mmol *para*-Chlorphenyltriflat, 3.0 mL *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 150 Watt, 5 min.

Unter Verwendung eines Katalysatorsystems bestehend aus 5 mol% Silber(I)-carbonat, 3 mol% Palladium(II)-iodid und 9 mol% Tri-*para*-tolylphosphin wurden bereits bei einer Reaktionstemperatur von nur 130 °C moderate Umsätze beobachtet (Eintrag 1). Bei einer solch geringen Reaktionstemperatur zeigten die korrespondierenden kupferbasierten Systeme allerdings fast keine Aktivität.

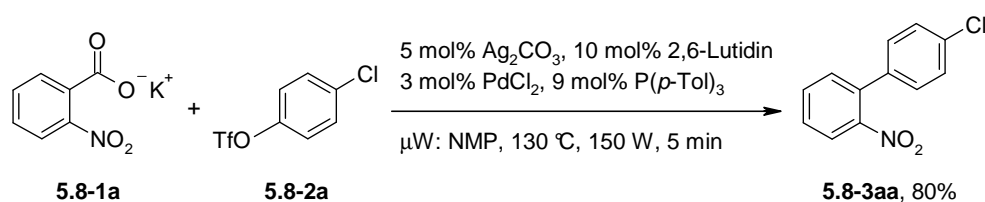
Entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung war die Art der Palladiumvorstufe. Anscheinend hat das Gegenion einen maßgeblichen Einfluss auf die Aktivität des Katalysatorsystems. So waren 3 mol% Palladium(II)-acetylacetonat fast vollständig unreaktiv wohingegen mit 3 mol% Palladium(II)-chlorid bereits Ausbeuten von 85% an gewünschtem Produkt (**5.8-3aa**) detektiert wurden (Einträge 1-5). Dieses Katalysatorsystem wurde am besten mit elektronenreichen, sterisch nicht so anspruchsvollen oder mit bidentaten Phosphin-Liganden stabilisiert, so dass die besten Ergebnisse schließlich mit Tri-*para*-tolylphosphin oder dem preiswerteren Triphenylphosphin erzielt wurden. Der Zusatz sterisch anspruchsvoller Phosphin-Liganden wie zum Beispiel Tri-*ortho*-tolylphosphin, hatte einen negativen Effekt auf die Aktivität des Katalysatorsystems (Einträge 5-11). Unter den getesteten Silber(I)-salzen wurden die besten Ausbeuten mit Silber(I)-carbonat erzielt, aber andere Silber(I)-quellen können auch verwendet werden (Einträge 11-14). Für diese Umsetzung sind aprotische Lösungsmittel wie *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) und *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc) am besten. Als nächstes wurde untersucht, ob sich die Aktivität des Silberkatalysators durch die Zugabe von Stickstoff-Liganden zur

Reaktionslösung erhöhen lässt. Der Zusatz von 1,10-Phenanthrolin, dem für kupferbasierte Systeme effektivsten Ligand, verringerte die Aktivität des Silberkatalysators (Eintrag 15). Bessere Ergebnisse wurden mit Liganden des Pyridintyps erzielt, so dass mit dem sterisch anspruchsvollen 2,6-Lutidin nahezu quantitative Ausbeuten an Produkt (**5.8-3aa**) detektiert wurden (Einträge 16-18). Unter Verwendung dieses optimierten Katalysatorsystems bestehend aus 5 mol% Silber(I)-carbonat, 3 mol% Palladium(II)-chlorid, 9 mol% Triphenylphosphin und 20 mol% 2,6-Lutidin konnte die Reaktionszeit weiter verringert werden, so dass bereits nach 4 Stunden Ausbeuten von 74% an Produkt (**5.8-3aa**) erzielt wurden (Eintrag 19) (Schema 66). Selbst bei einer verringerten Reaktionstemperatur von 120 °C wurden unter diesen optimierten Bedingungen noch moderate Ausbeuten erreicht (Eintrag 20).



Schema 66. *Optimiertes thermisches Versuchsprotokoll.*

Alternativ kann diese Reaktion mit dem gleichen Katalysatorsystem auch in der Labormikrowelle durchgeführt werden. Dabei ist eine fünfminütige Mikrowellenbestrahlung von 150 Watt bei einer Reaktionstemperatur von 130 °C völlig ausreichend um eine Ausbeute von 80% an Produkt (**5.8-3aa**) zu erzielen (Eintrag 21) (Schema 67).



Schema 67. *Optimiertes mikrowellenunterstütztes Versuchsprotokoll.*

#### 5.8.4 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Insgesamt wurde ein effektives silber- und palladiumbasiertes Katalysatorsystem für die decarboxylierende Kreuzkupplung aromatischer Carbonsäuren mit Aryltriflaten bei einer Reaktionstemperatur von nur 130 °C entwickelt. Dieses Verfahrensvariante erwies sich insbesondere für die Kupplung halogenerter sowie heteroaromatischer Carbonsäuren, die sich mit kupferbasierten Katalysatorsystemen nicht umsetzen lassen, als überaus geeignet.<sup>120</sup> Weiterhin wurde mit dieser, unter solch milden Bedingungen durchgeführten

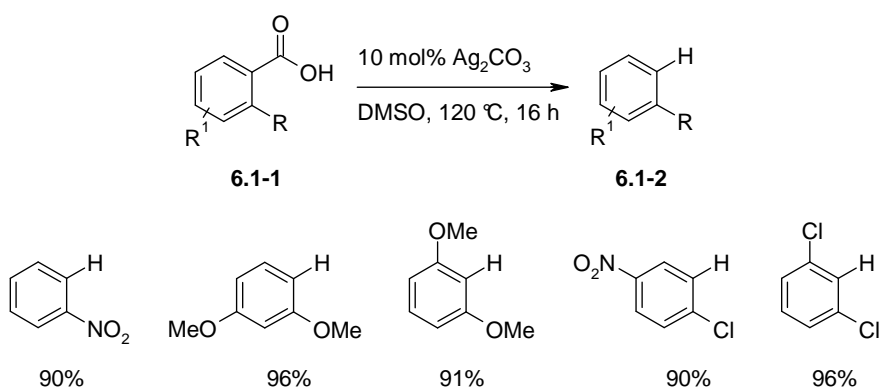
decarboxylierenden Biarylsynthese insgesamt ein wichtiger Schritt erzielt, um decarboxylierende Kupplungen als wahre Alternative zu traditionellen C–C-Bindungsknüpfungen zu etablieren.

## 6 Decarboxylierende Reaktionen in der aktuellen Literatur

In diesem Abschnitte werden gegenwärtige Entwicklungen auf dem kürzlich entdeckten und schnell wachsenden Gebiet der decarboxylierenden Reaktionen zusammengefasst. Der Schwerpunkt der präsentierten Reaktionen liegt dabei auf kürzlich publizierten decarboxylierenden Kupplungen. Die umfangreiche Literatur zur decarboxylierenden Allylierung hingegen wird nur verkürzt dargestellt.

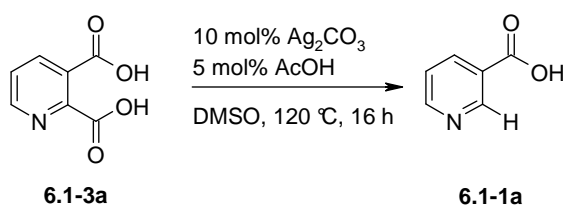
### 6.1 Übergangsmetallkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren

Larrosa et al entwickelten 2009 unabhängig zu der in dieser Arbeit vorgestellten silberkatalysierten Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren (siehe Abschnitt 5.7) ein eng verwandtes silberbasiertes Protokoll mit vergleichbarer Anwendungsbreite.<sup>121, 122</sup> So konnten mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 10 mol% Silber(I)-carbonat in Dimethylsulfoxid (DMSO) *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren (**6.1-1**) bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C zu den entsprechenden Arenen (**6.1-2**) protodecarboxyliert werden (Schema 68).

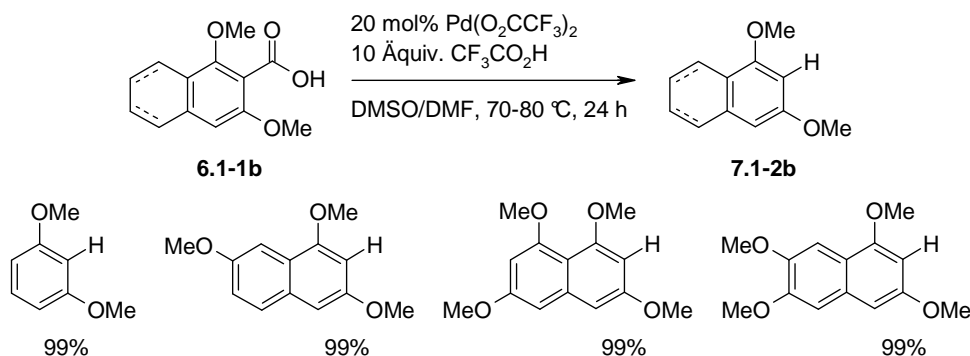


Schema 68. Silberkatalysierte Protodecarboxylierung.

Die Anwendungsbreite dieser auf *ortho*-substituierte Carbonsäuren limitierte Methode konnte durch den Zusatz katalytischer Mengen an Essigsäure zu diesem Katalysatorsystem auf heteroaromatische Carbonsäuren erweitert werden. Weiterhin können mit dieser modifizierten Methode aromatische oder heteroaromatische Dicarbonsäuren (**6.1-3**) selektiv zur entsprechenden Monocarbonsäuren (**6.1-1**) protodecarboxyliert werden. So kann zum Beispiel Chinolinsäure (**6.1-3a**) selektiv zu Nicotinsäure (**6.1-1a**) decarboxyliert werden (Schema 69).<sup>123</sup>

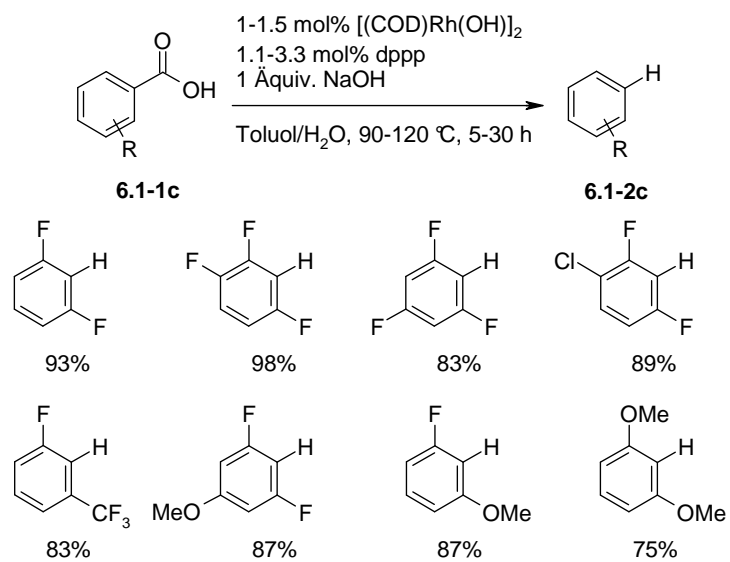
Schema 69. *Selektive Decarboxylierung von Chinolinsäure.*

Palladiumvermittelte Protodecarboxylierungen aromatischer Carbonsäuren verlaufen sogar bei noch tieferen Temperaturen, haben aber eine begrenzte Anwendungsbreite. Demnach stellte Kozłowski et al. 2007 basierend auf der von Myers et al. vorgestellten palladiumkatalysierten decarboxylierenden Heckreaktion von aromatischen Carbonsäuren mit Alkenen zur Darstellung von Vinylarenen<sup>61</sup> eine palladiumkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren vor.<sup>124</sup> Mit diesem Protokoll können elektronenreiche 2,6-dimethoxysubstituierte Benzoesäuren (**6.1-1b**) bereits bei Temperaturen von 70 °C in Gegenwart von 20 mol% Palladium(II)-trifluoracetat und zehn Äquivalenten Trifluoressigsäure in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dimethylformamid (DMF) umgesetzt werden (Schema 70).

Schema 70. *Palladiumkatalysierte Protodecarboxylierung.*

Auch die von Zhao et al. vorgestellte rhodiumkatalysierte Protodecarboxylierungen verläuft unter solch milden Bedingungen.<sup>125</sup> Deren Anwendungsbreite ist aber auf *ortho-ortho*-disubstituierte oder anderweitig aktivierte Carbonsäuren begrenzt. Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus [(COD)Rh(OH)]<sub>2</sub> und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) können solche Substrate (**6.1-1c**) bei einer Reaktionstemperatur von 90-120 °C in einem Gemisch aus Toluol und wässriger Natriumhydroxid-Lösung zu den entsprechenden Arenen (**6.1-2c**) decarboxyliert werden (Schema 71).





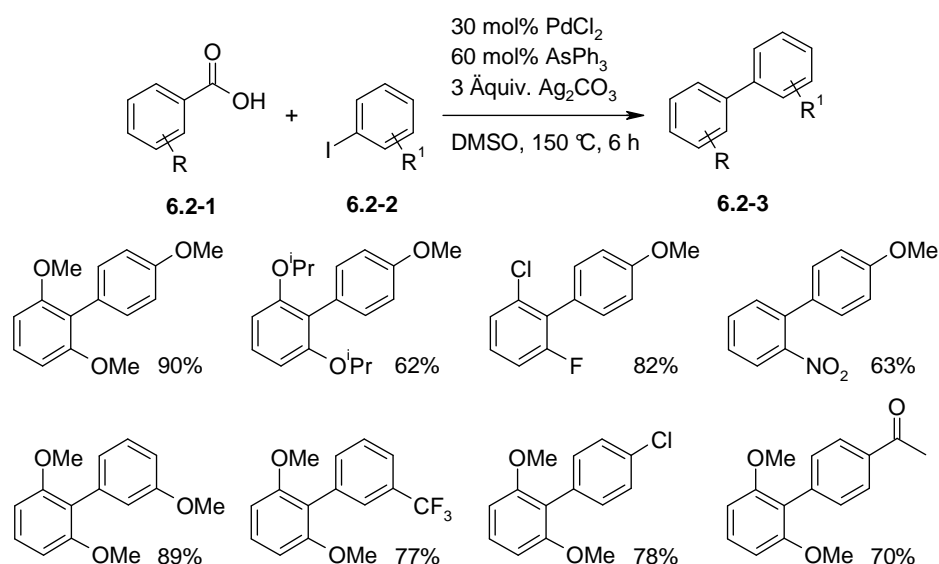
Schema 71. Rhodiumkatalysierte Protodecarboxylierung.

## 6.2 Decarboxylierende Kupplung

### 6.2.1 Redoxneutrale decarboxylierende Kupplungen

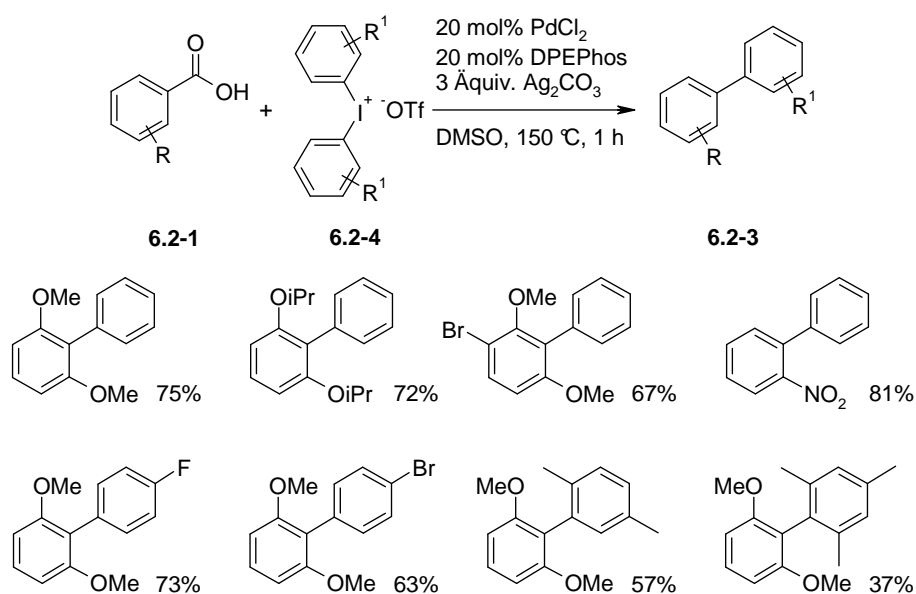
#### 6.2.1.1 Bimetallische Katalysatorsysteme für decarboxylierende Kupplungen

Bereits 2007 stellten Becht und Wagner et al. eine Weiterentwicklung der von Gooßen et al. veröffentlichten silber- und palladiumvermittelten Biarylsynthese vor.<sup>126, 24</sup> Im optimierten Verfahren wurden eine Vielzahl zumeist *ortho-ortho*-disubstituierter aromatischer Carbonsäuren (**6.2-1**) in Gegenwart von 30 mol% Palladium(II)-chlorid, 60 mol% Triphenylarsin und stöchiometrischen Mengen an Silber(I)-carbonat mit Aryliodiden (**6.2-2**) zu den entsprechenden unsymmetrischen Biarylen (**6.2-3**) gekuppelt (Schema 72).



Schema 72. Biarylsynthese ausgehend von Benzoesäuren und Aryliodiden.

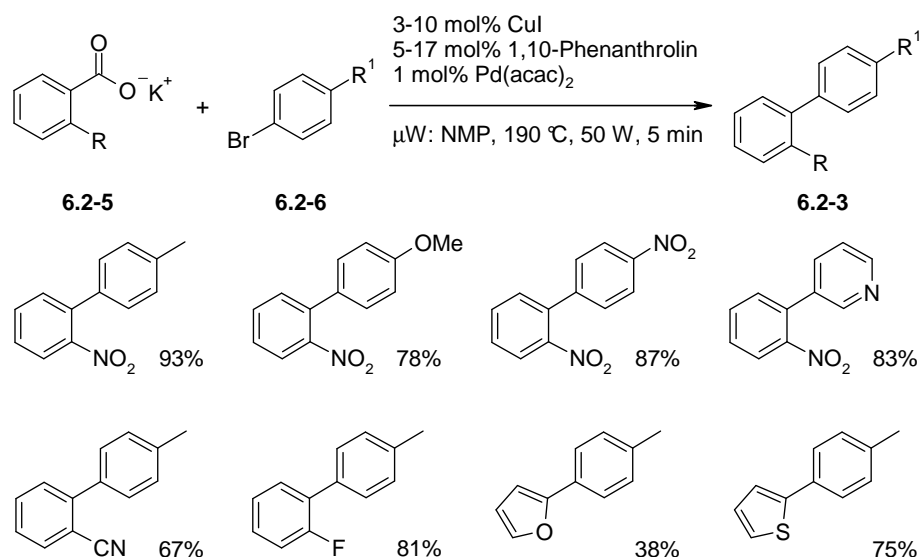
Basierend auf diesen Arbeiten wurde die Anwendungsbreite dieser Reaktionstypen von den gleichen Autoren 2008 um die Substanzklasse der Diaryliodoniumtriflate (**6.2-4**) als elektrophile Kupplungspartner erweitert.<sup>127</sup> Diese analoge Umsetzung wird mit einem vergleichbaren Katalysatorsystem bestehend aus 20 mol% Palladium(II)-chlorid, 20 mol% Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (DPEPhos) sowie dem im Überschuss zugegebenen Silber(I)-carbonat katalysiert (Schema 73).



Schema 73. Biarylsynthese ausgehend von Benzoesäuren und Diaryliodoniumsalzen.

Der gemeinsame Nachteil aller silberbasierten decarboxylierenden Kupplungen besteht allerdings darin, dass in diesen Transformationen stabile Silber(I)-halogenidsalze frei werden, sobald Arylhalogenide (6.2-2) als elektrophile Kupplungspartner verwendet werden. Der eingesetzte Silberdecarboxylierungskatalysator steht dann für weitere katalytische Transformation nicht mehr zur Verfügung und musste folglich bisher immer in überstöchiometrischen Mengen eingesetzt werden.

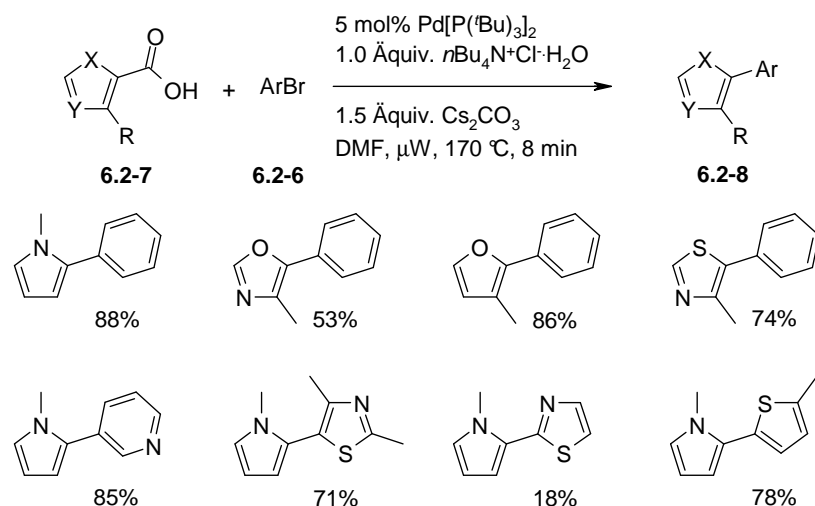
Goßen et al. entwickelten 2009 eine mikrowellenunterstützte Reaktionsvariante der kupfer- und palladiumkatalysierten decarboxylierenden Kreuzkupplung *ortho*-substituierter Kaluimbenzoate (6.2-5) mit Arylhalogeniden (6.2-6).<sup>128</sup> Durch den Einsatz von Mikrowellenstrahlung ist die Reaktion bereits nach fünf Minuten beendet und wird durch 2-10 mol% Kupfer(I)-iodid, 5-17 mol% 1,10-Phenanthrolin und 1 mol% Palladium(II)-acetylacetonat in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) katalysiert. Dieses Protokoll ermöglicht die schnelle Synthese einer Vielzahl von unsymmetrischen Biarylen (6.2-3) und eignet sich somit hervorragend für die organische Synthese und für parallele Reaktionen in der Pharmaforschung (Schema 74).



Schema 74. Mikrowellenunterstützte decarboxylierende Kreuzkupplung.

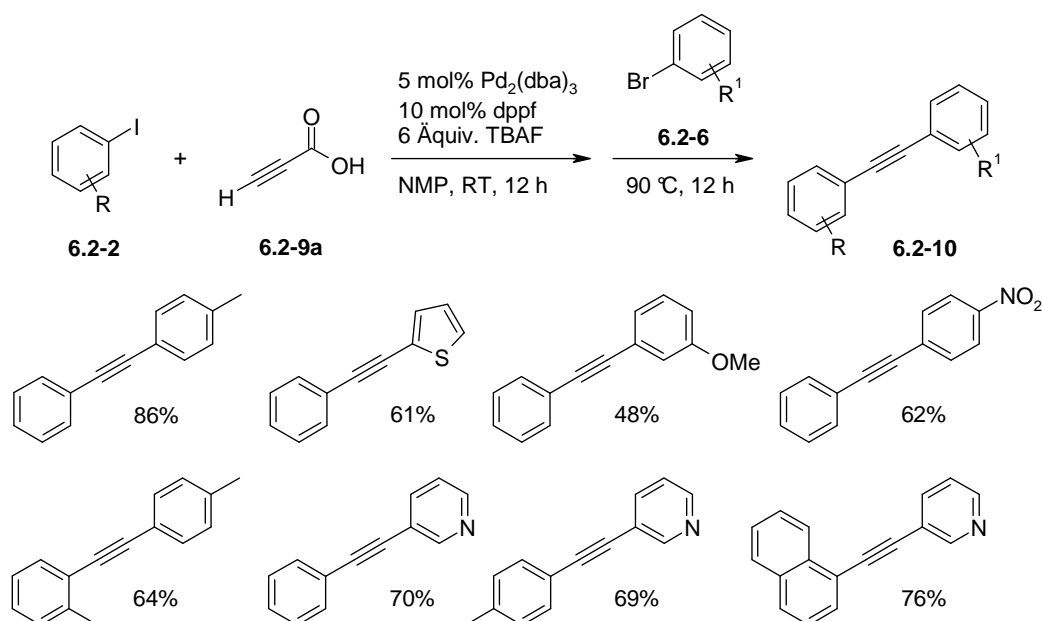
#### 6.2.1.2 Monometallische Katalysatorsysteme für decarboxylierende Kupplungen

Da sich Palladium(II)-Komplexe dafür eignen die Protodecarboxylierung insbesondere von aktivierten aromatischen Carbonsäuren zu beschleunigen, sollte es prinzipiell möglich sein decarboxylierende Kreuzkupplungen solcher Verbindungen mit Palladium alleine ohne zusätzlichen Decarboxylierungskatalysator zu vermitteln. Allerdings ist das bei diesen palladiumvermittelten Protodecarboxylierungen verwendete Ligandensystem nicht zwingend für weiterführende katalytische Transformationen geeignet.<sup>124</sup> Dennoch wurde von Forgione und Bilodeau et al. bereits 2006 eine palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung einer Reihe von fünfringheterocyclischen Carbonsäuren (**6.2-7**) mit verschiedenen Arylbromiden (**6.2-6**) vorgestellt.<sup>65</sup> In weiterführenden Arbeiten konnten die Autoren zeigen, dass eine solche Umsetzung mit einem gleich bleibenden Katalysatorsystem auch mit den entsprechenden Aryliodiden, -chloriden und -triflaten sowie insbesondere mit heterocyclischen Arylbromiden als elektrophile Kupplungspartner möglich ist.<sup>129</sup> Verständlicherweise blieb die Anwendungsbreite dieser Reaktion in Bezug auf den nucleophilen Kupplungspartner mit diesem identischen Katalysatorsystem weiterhin auf hetroaromatische Carbonsäuren (**6.2-7**) die in *ortho*-Position ein Carboxylgruppe tragen beschränkt (Schema 75).



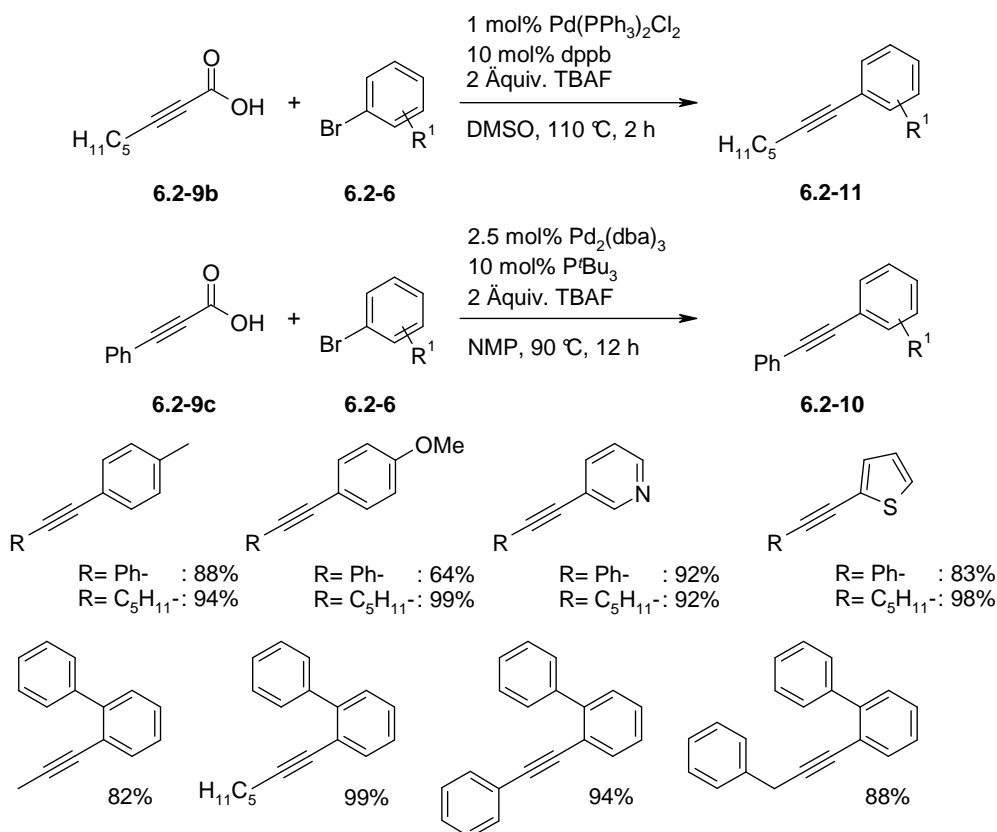
Schema 75. Palladiumkatalysierte Arylierung heteroaromatischer Carbonsäuren.

Eine weitere Verbindungsklasse der Carbonsäuren die sich mit Palladiumkatalysatoren unter Extrusion von Kohlendioxid kuppeln lassen ist die Gruppe der Alkynylcarbonsäuren (**6.2-9**). In diesem Zusammenhang gelang es Lee et al. 2008 ausgehend von Propiolsäure (**6.2-9a**) unsymmetrisch substituierte Diarylalkine (**6.2-10**) darzustellen.<sup>130</sup> In einer aufeinander folgenden Reaktionssequenz wurde zunächst Propiolsäure (**6.2-9a**) im Sinne einer Sonogashira-Reaktion mit Aryliodiden (**6.2-2**) bei Raumtemperatur zu den entsprechenden substituierten Phenylpropiolsäuren umgesetzt. Danach erfolgte *in situ* die decarboxylierende Kupplung dieser Phenylpropiolsäuren mit verschiedenen Arylbromiden (**6.2-6**) zu den korrespondierenden unsymmetrisch substituierten Diarylalkinen (**6.2-10**). Diese Reaktion verläuft unter milden Bedingungen bei einer Reaktionstemperatur von 90 °C und wird von 5 mol% Tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0), 10 mol% 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen (dppf) und stöchiometrischen Mengen an Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) katalysiert (Schema 76).



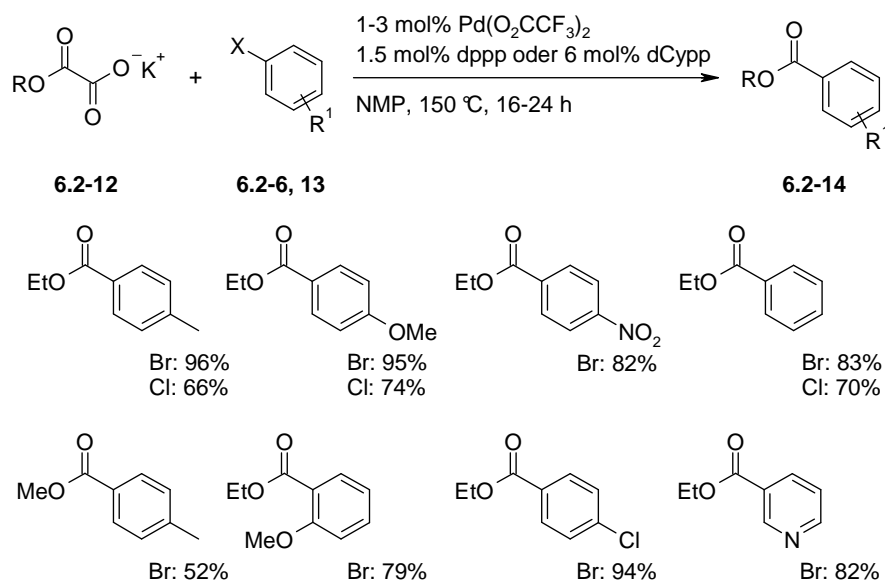
Schema 76. Darstellung unsymmetrischer Diarylalkyne ausgehend von Propiolsäure.

Basierend auf diesem Reaktionstyp entwickelten die Autoren in weiterführenden Arbeiten eine palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung mit der sich alkyl- und arylsubstituierte Alkynylcarbonsäuren (**6.2-9b, c**) direkt mit einer Vielzahl von Arylhalogeniden (**6.2-6**) umsetzen lassen.<sup>131</sup> Für diese Reaktion wurden zwei sich gegenseitig ergänzende Katalysatorsysteme entwickelt. Für die Kupplung alkylsubstituierter Alkynylcarbonsäuren (**6.2-9b**) erwies sich Katalysatorsystem bestehend 1 mol% Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 2 mol% Bis(diphenylphosphino)butan (dppb) in Dimethylsulfoxid (DMSO) am Effektivsten. Die Reaktion arylsubstituierter Alkynylcarbonsäuren (**6.2-9c**) hingegen wird am Besten mit 2.5 mol% Tris(dibenzylideneaceton)-dipalladium(0) und 10 mol% Tri-*tert*-butylphosphin in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) katalysiert. In beiden Fällen sind für die Umsetzung stöchiometrischen Mengen an Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) notwendig (Schema 77).



Schema 77. Darstellung unsymmetrischer Diarylalkine ausgehend von Phenylpropionsäuren.

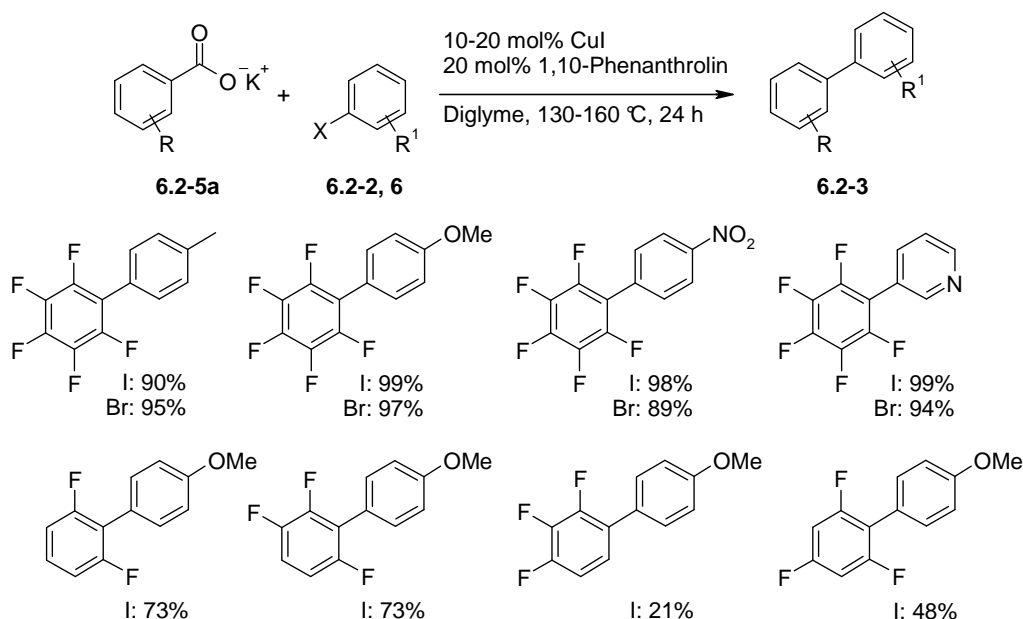
Fu und Liu et al. publizierten 2009 eine palladiumkatalysierte decarboxylierende Kupplung bei der Oxalsäuremonoester (6.2-12) mit einer Vielzahl von Arylhalogeniden (6.2-6) zu den entsprechenden aromatischen Estern (6.2-14) gekuppelt werden.<sup>132</sup> Der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber gängigen palladiumkatalysierten Carbonylierungsreaktionen im Labormaßstab ist, dass auf gasförmiges, toxisches Kohlenmonoxid verzichtet werden kann. Als Katalysator werden für diese Umsetzung 1-3 mol% Palladium(II)-trifluoacetat und 1.5 mol% 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) verwendet, wobei für reaktionsträgere Arylchloride (6.2-13) 6 mol% 1,4-Bis(dicyclohexylphosphino)-butane (dCypp) als Phosphin-Ligand eingesetzt wurde (Schema 78).



Schema 78. *Decarboxylierende Kupplung zur Synthese von Estern.*

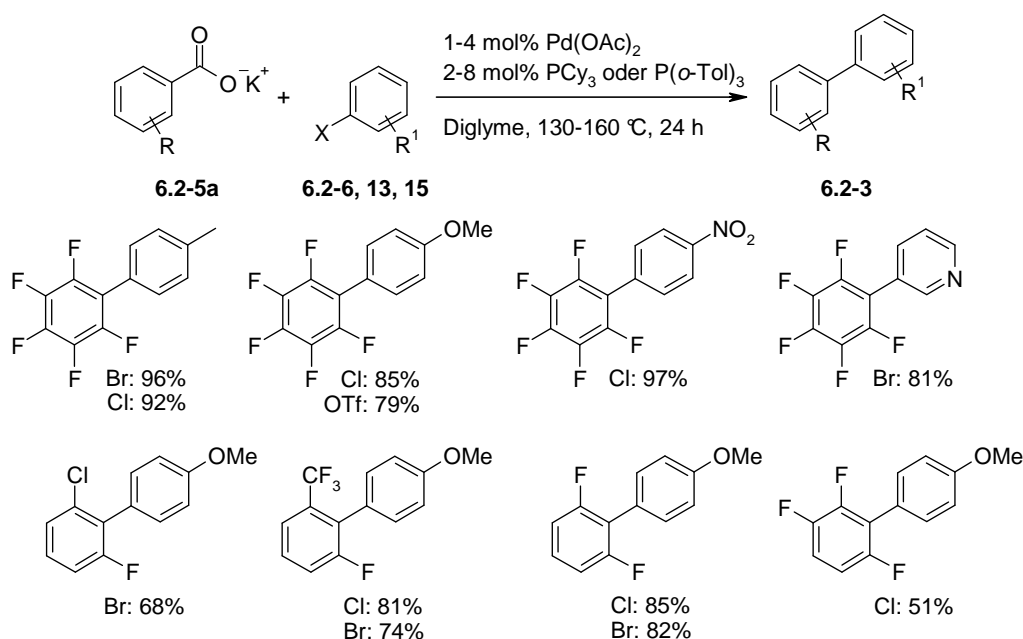
Weiterhin können einige aromatische Carbonsäuren mit eher außergewöhnlichem Substitutionsmuster wie zum Beispiel polyfluorierte Benzoate übergangsmetallkatalysiert mit Arylhalogeniden oder -triflaten unter Extrusion von Kohlendioxid gekuppelt werden. Basierend auf Arbeiten von Sheppard et al. die bereits 1968 zeigten, dass Pentafluorophenylkupferkomplex mit Aryliodiden in guten Ausbeuten umgesetzt werden können,<sup>56</sup> entwickelte Liu et al. 2009 eine katalytische Reaktionsvariante dieser Transformation bei der Kalium-fluorbenzoate (6.2-5a) an einem Kupferkatalysator decarboxyliert und mit Aryliodiden (6.2-2) oder -bromiden (6.2-6) zu den entsprechenden unsymmetrischen Biarylen (6.2-3) gekuppelt werden können.<sup>133</sup> Diese Reaktion wird durch 10 mol% Kupfer(I)-iodid in Bis(2-methoxyethyl)ether (Diglyme) katalysiert, dabei hat sich für die Kupplung reaktionsträgerer Arylbromide (6.2-6) oder polyfluorierter Benzoate eine höhere Katalysatorbeladung und der Zusatz kupferstabilisierender Stickstoff-Liganden bewährt (Schema 79). Basierend auf theoretischen Studien wurde von den Autoren ein Mechanismus vorgeschlagen bei dem sich zunächst aus dem ursprünglich gebildete Kupfer(I)-benzoat unter Extrusion von Kohlendioxid ein Polyfluorphenylkupfer(I)-komplex bildet. Dieser Komplex reagiert mit Arylhalogeniden in einer Sequenz aus oxidativer Addition und reduktiver Eliminierung zum gewünschten unsymmetrischen Biaryl.





Schema 79. Kupferkatalysierte Kupplung polyfluorierter Benzoate.

Die gleichen Autoren stellten 2010 eine palladiumkatalysierte Reaktionsvariante dieser decarboxylierenden Kupplung vor.<sup>134</sup> Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 1-4 mol% Palladium(II)-acetat und 2-8 mol% Tricyclohexylphosphin oder Tri-*ortho*-tolylphosphin in Bis(2-methoxyethyl)ether (Diglyme) konnten polyfluorierte aromatische Carbonsäuren (**6.2-5a**) mit einer Vielzahl von Arylbromiden, (**6.2-6**) -chloriden (**6.2-13**) und -triflaten (**6.2-15**) zu den entsprechenden unsymmetrischen Biarylen (**6.2-3**) umgesetzt werden (Schema 80). Basierend auf DFT-Rechnungen wurde von den Autoren folgender Mechanismus vorgeschlagen. Zunächst addiert das Arylhalogenid oxidativ an eine koordinativ ungesättigte Palladium(0)-Spezies. Diese Palladium(II)-Spezies nimmt das Carboxylat durch Ligandenaustausch auf. Durch Decarboxylierung bildet sich daraus eine Arylpalladium(II)-Spezies, wie sie auch durch die oxidative Addition eines Arylhalogenids entstehen würde. Durch reduktive Eliminierung wird das Produkt freigesetzt, wodurch sich der Katalysezyklus hinsichtlich des Palladiums schließt. Im Gegensatz zur kupferkatalysierten decarboxylierenden Kupplung bei der die oxidative Addition als geschwindigkeitsbestimmender Schritt angesehen wird ist in dieser palladiumbasierten Reaktionsvariante die Decarboxylierung geschwindigkeitsbestimmend.

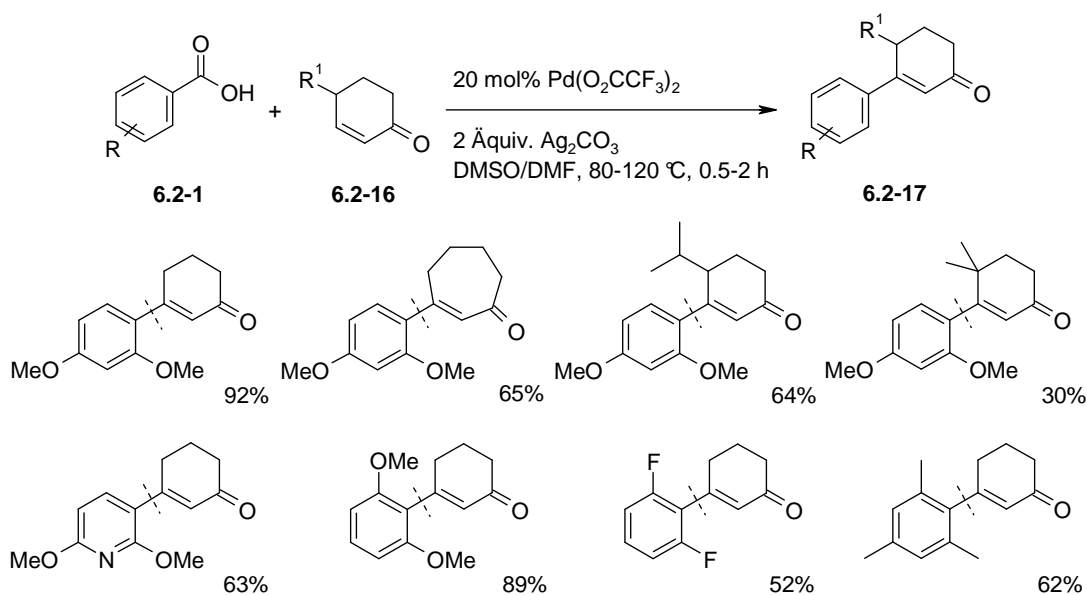


Schema 80. Palladiumkatalysierte Kupplung polyfluorierter Benzoate.

## 6.2.2 Oxidative decarboxylierende Kupplungen

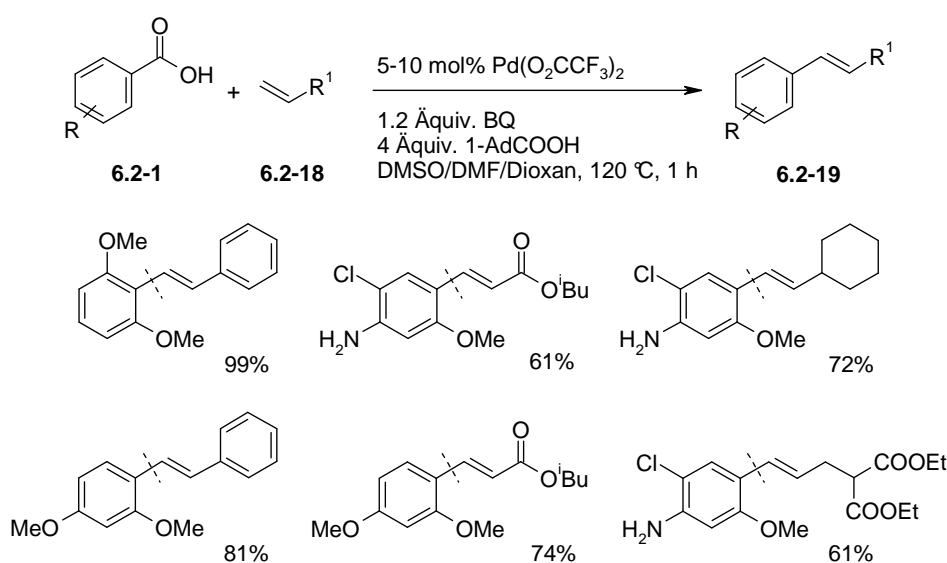
### 6.2.2.1 Oxidative Heck-Olefinierung von aromatischen Carbonsäuren

Die erste oxidative decarboxylierende Kupplung wurde bereits 2002 von Myers et al. vorgestellt.<sup>61</sup> In dieser neuartigen Heckreaktion werden aromatische Carbonsäuren unter Freisetzung von Kohlendioxid mit Alkenen zu Vinylarenen umgesetzt. Diese Reaktion wird durch einen Palladiumkatalysator vermittelt und benötigt zumindest stöchiometrische Mengen an Silber(I)-carbonat als Oxidationsmittel. Diese Transformation wurde zur Vorlage für eine Reihe regiospezifischer oxidativer Kupplungen bei denen aromatische Carbonsäuren (**6.2-1**) als Quelle für Arylelektrophile eingesetzt werden. Zunächst wurde die Anwendungsbreite dieser Reaktionstyp von Myers et al. 2004 um die Substanzklasse der 2-Cyclohexen-1-one (**6.2-16**) erweitert.<sup>135</sup> Ein Vielzahl an aromatischen Carbonsäuren (**6.2-1**) konnten mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 20 mol% Palladium(II)-trifluoracetat und stöchiometrischen Mengen an Silber(I)-carbonat bereits bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C in Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dimethylformamid (DMF) zu den entsprechenden heckartigen Kuppelprodukten (**6.2-17**) umgesetzt werden (Schema 81). Ein Vergleich dieser Methode mit der herkömmlichen Heck-Kupplung von Aryliodiden (**6.2-2**) mit 2-Cyclohexen-1-on verdeutlichte allerdings, dass die besten Ausbeuten unter phosphinfreien Jeffery-Bedingungen erzielt werden.



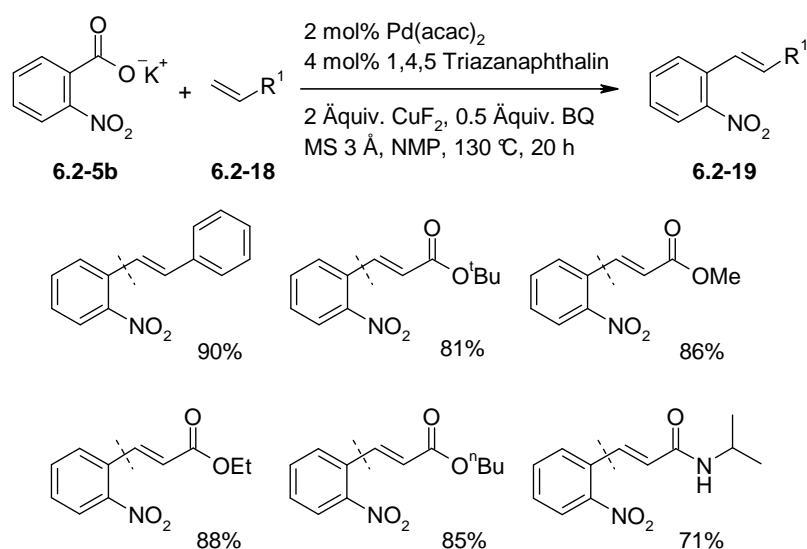
Schema 81. Palladiumkatalysierte Decarboxylierende Arylierung von 2-Cyclohexen-1-on.

Silber(I)-carbonat ist allerdings ein recht kostspieliges Reagenz, so dass die Erschließung alternativer Oxidationsmittel für diese zukunftsweisende Reaktion eine entscheidende Rolle spielt, um diese ökonomischer zu machen. Su et al. zeigten 2009, dass eine solche Umsetzung auch mit 1,4-Benzochinon als Oxidationsmittel in Gegenwart von 5-10 mol% Palladium(II)-trifluoracetat als Katalysator und 1-Adamantylcarbonsäure als Additiv gelingt.<sup>136</sup> Die Anwendungsbreite dieser Reaktion ist aber zweifellos auf die limitierte Anzahl an aromatischen Carbonsäuren (6.2-1), die sich mit einem Palladiumkatalysator protodecarboxylieren lassen, begrenzt (Schema 82).



Schema 82. Decarboxylierende Heck-Olefinierung aromatischer Carbons\u00e4uren.

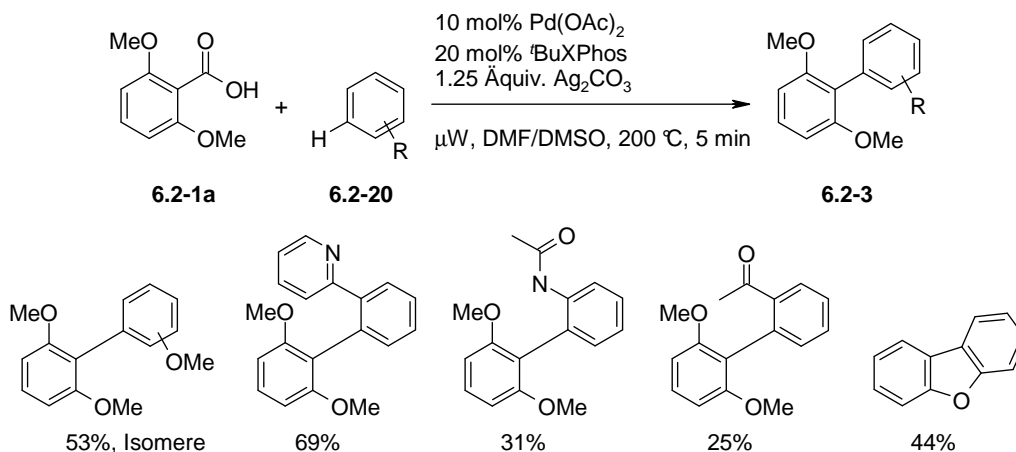
Goößen et al. stellten 2010 ein alternatives Verfahren zur oxidativen Heck-Olefinierung aromatischer Carbonsäuren vor, bei dem Kupfer(II)-Salze als Oxidationsmittel verwendet werden.<sup>137</sup> Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 2 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, 4 mol% 1,4,5-Triazanaphthalin, zwei Äquivalenten Kupfer(II)-fluorid und einem halben Äquivalent 1,4-Benzochinon in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) konnte eine Vielzahl an Olefinen (**6.2-18**) bei einer Reaktionstemperatur von 130 °C mit Kalium-2-nitrobenzoat (**6.2-5b**) in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Vinylarenen (**6.2-19**) umgesetzt werden (Schema 83).



Schema 83. *Oxidative Heck-Olefinierung von ortho-Nitrobenzoesäure.*

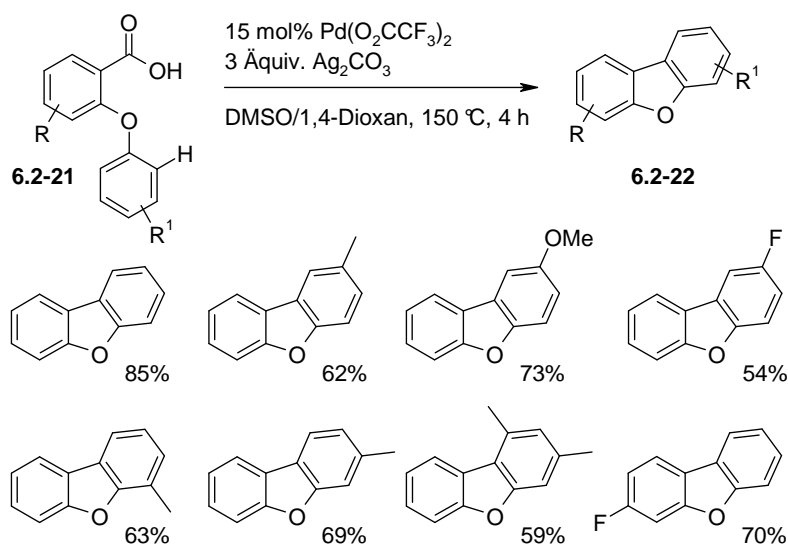
#### 6.2.2.2 Decarboxylierende Kupplungen via C–H-Aktivierung

Crabtree et al. gelang es 2008 zum ersten Mal eine decarboxylierende Kupplung mit einer Reaktion, die über eine C–H-Aktivierung verläuft, zu kombinieren.<sup>138</sup> In dieser Umsetzung wird 2,6-Dimethoxybenzoesäure (**6.2-1a**) mit Arenen (**6.2-20**) in der Gegenwart von 10 mol% Palladium(II)-acetat, 20 mol% 2-Di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (*t*BuXPhos) und stöchiometrischen Mengen an Silber(I)-carbonat binnen fünf Minuten in der Labormikrowelle zu den entsprechenden substituierten Biarylen (**6.2-3**) gekuppelt. Dabei wurden die besten Ausbeuten mit 2-Phenylpyridin erzielt, während mit anderen Substraten nur moderate Ausbeuten erreicht wurden (Schema 84).



Schema 84. *Decarboxylierende Kupplung von Carbonsäuren mit Arenen.*

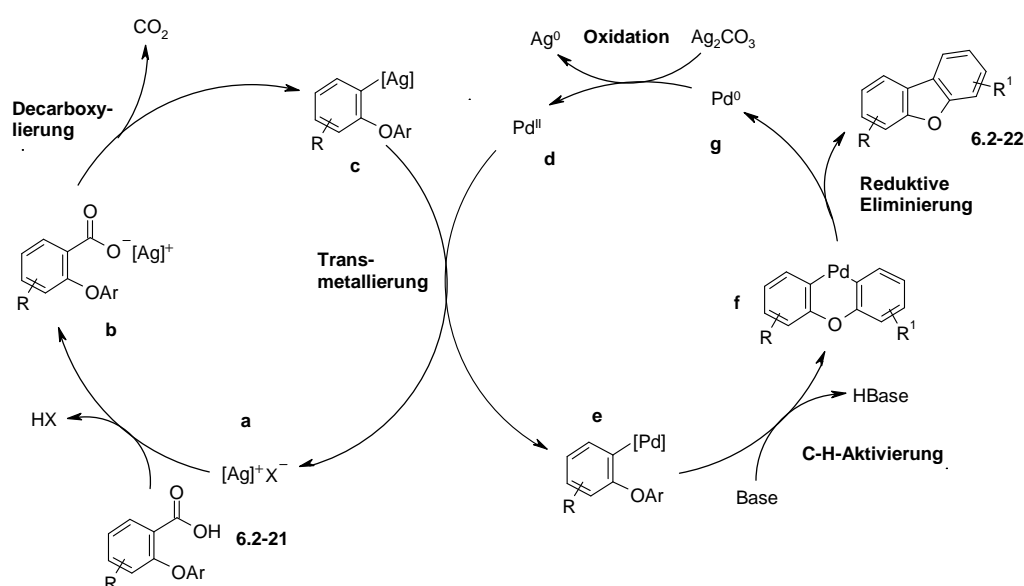
Während bei diesen Transformationen die Position der C–C-Bindungsknüpfung auf der Seite der Carbonsäure durch die Carboxylgruppe vorgegeben ist, verläuft die direkte C–H-Aktivierung nicht immer regioselektiv. Daher ist diese Reaktion insbesondere für intramolekulare Kupplungen, bei denen nur eine C–H-Bindung übergangsmetallkatalysiert aktiviert werden kann, von präparativen Interesse. Eine solche intramolekulare Reaktionsvariante dieses Reaktionstyps wurde 2009 von Glorius et al. zur Synthese substituierter Dibenzofurane (**6.2-22**) vorgestellt.<sup>139</sup> Diese Reaktion wird durch 15 mol% Palladium(II)-trifluoracetat und Silber(I)-carbonat in einem Gemisch aus Dimethylsulfoxid (DMSO) und 1,4-Dioxan katalysiert. Dabei sind auch hier stöchiometrische Mengen an Silber(I)-carbonat als Oxidationsmittel notwendig (Schema 85).



Schema 85. *Intramolekulare decarboxylierende Dibenzofuransynthese.*

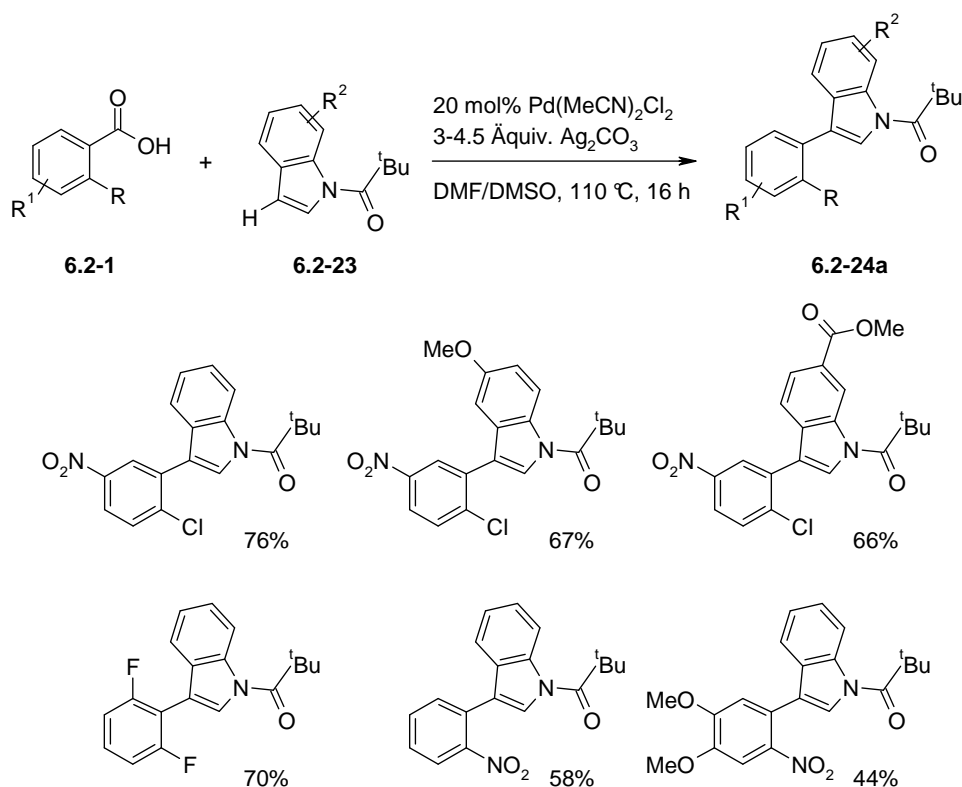
Die Autoren schlagen für diese Transformation folgenden Mechanismus vor (Schema 86). Analog zu übergangsmetallvermittelten Protodecarboxylierung koordiniert die Silber(I)-

spezies (**a**) zunächst an das Carboxylatsauerstoffatom und schiebt sich anschließend in die C–C(O)-Bindung unter Extrusion von Kohlendioxid und Bildung einer Silber-Aryl-Spezies (**c**) ein. Nun folgt eine Transmetallierung, bei der die Arylgruppe vom Silber- auf das Palladium(II)-Atom übertragen wird. Aus diesem resultierenden Palladium(II)-Komplex (**e**) bildet sich durch intramolekulare C–H-Aktivierung der Paladacyclus (**f**). Durch reduktive Eliminierung wird das Produkt Dibenzofuran (**6.2-22**) freigesetzt. Der Katalysezyklus schließt sich hinsichtlich des Palladiums durch einen zusätzlichen Oxidationsschritt, der das freigewordene Palladium(0) (**g**) wieder in Palladium(II) (**d**) überführt. Diese Oxidation wird durch das im Überschuss zugesetzte Silber(I)-carbonat bewirkt.



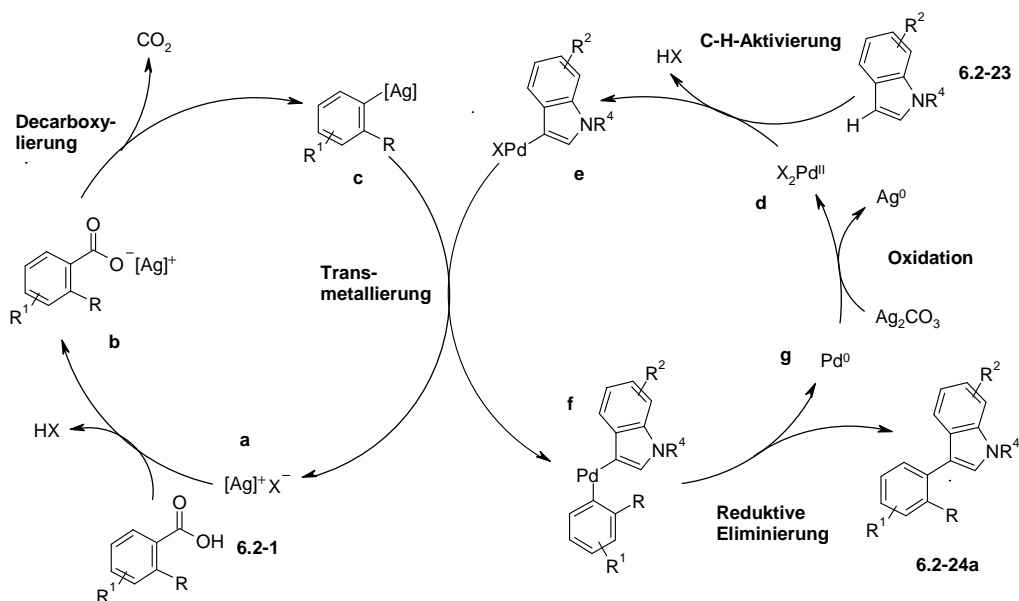
Schema 86. Mechanismus der intramolekularen Arylierung von 2-Phenoxybenzoesäuren.

Larrosa et al. gelang es 2009 diesen Reaktionstyp auf die direkte Kupplung *ortho*-substituierter, aromatischer Carbonsäuren (**6.2-1**) mit Indolderivaten (**6.2-23**) auszuweiten.<sup>140</sup> Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 20 mol% Bis(acetonitril)dichloropalladium und stöchiometrischen Mengen an Silber(I)-carbonat in Dimethylformamid (DMF) und Dimethylsulfoxid (DMSO) als Lösungsmittel können Indole (**6.2-23**) selektiv in 3-Position aryliert werden (Schema 87).



Schema 87. *Decarboxylierende Arylierung von Indolen.*

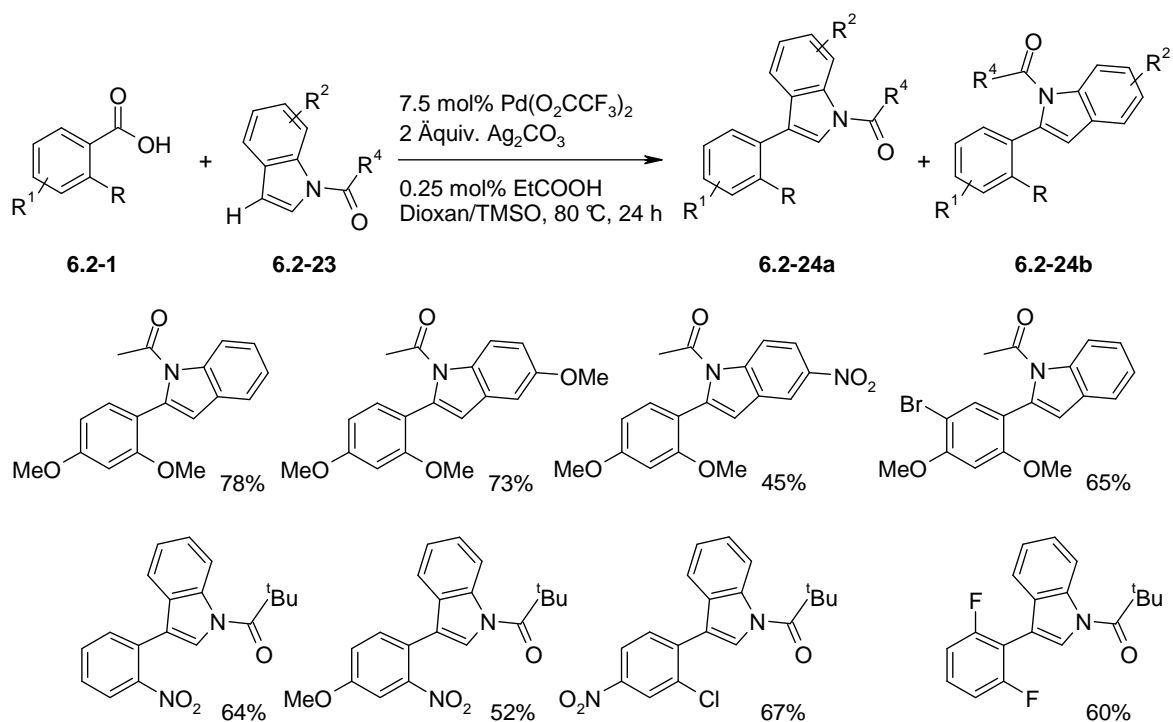
Der von den Autoren vorgeschlagene Mechanismus für diese intermolekulare Reaktionsvariante ist mit dem der intramolekularen eng verwandt (Schema 88). Auch hier koordiniert die Silber(I)-spezies (**a**) zunächst an das Carbonylsauerstoffatom. Durch Decarboxylierung bildet sich anschließend daraus eine Aryl-Silber-Spezies (**c**). Gleichzeitig schiebt sich die Palladium(II)-Spezies unter Ausbildung des Palladium(II)-Komplexes (**e**) elektrophil in die C3-H-Bindung des Indols (**6.2-23**) ein. Wie bei einer klassischen Kreuzkupplung folgt nun eine Transmetallierung, bei der die Arylgruppe vom Silber- auf das Palladiumatom übertragen wird (**f**). Anschließend wird durch reduktive Eliminierung das Produkt (**6.2-24a**) freigesetzt. Der Katalysezyklus schließt sich jedoch hinsichtlich des Palladiums durch einen zusätzlichen Oxidationsschritt, der das freigewordene Palladium(0) (**g**) wieder in Palladium(II) (**d**) überführt. Auch hier wird diese Oxidation durch das im Überschuss zugesetzte Silber(I)-carbonat bewirkt.



Schema 88. Mechanismus der intermolekularen C3-Arylierung von Indolen.

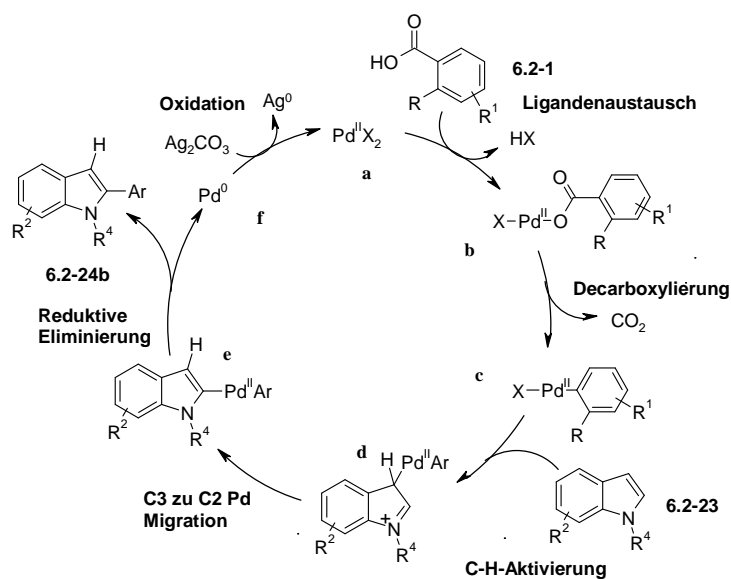
Erst kürzlich demonstrierten Su et al., dass die regioselektive direkte Arylierung verschiedener Indolderivate (**6.2-23**) sowohl mit elektronenreichen als auch mit elektronenarmen *ortho*-substituierten aromatischen Benzoesäuren (**6.2-1**) möglich ist.<sup>141</sup> Diese Vorgehensweise ergänzt in idealer Weise die bereits bestehenden Methoden für die direkte Arylierung von Indolen.<sup>23</sup> Dabei erwies sich eine Kombination aus 7.5 mol% Palladium(II)-trifluoracetat mit stöchiometrischen Mengen Silber(I)-carbonat und 25 mol% Propionsäure in 1,4-Dioxan und Tetramethylsulfoxid (TMSO) für diese Transformation als äußerst effektives Katalysatorsystem. Ausgehend von elektronenreichen Benzoesäuren sind bei dieser Reaktion mit dem vielseitigen Katalysatorsystem in 2-Position arylierte Indolderivate (**6.2-24b**) selektiv zugänglich, während sich 3-Arylindole (**6.2-24a**) ausschließlich ausgehend von elektronenreichen Benzoesäuren darstellen lassen (Schema 89).





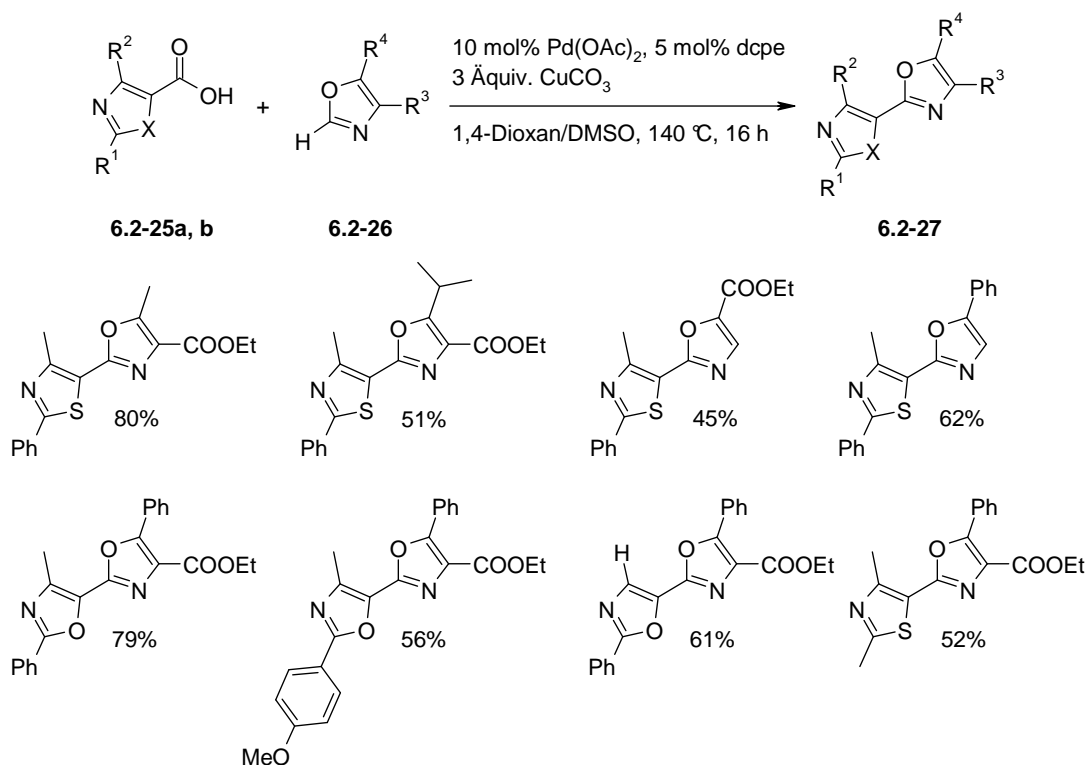
Schema 89. *Selektive Arylierung von Indolen.*

Die Autoren begründen die für elektronenreiche und elektronenarme aromatische Carbonsäuren beobachtete gegensätzliche Reaktivität beziehungsweise Selektivität mit einem für beide Carbonsäuren unterschiedlichen Reaktionsmechanismus. Für elektronenarme Carbonsäuren stimmt der Mechanismus mit dem von Larrosa in Schema 88 vorgeschlagenen überein, für elektronenreiche Carbonsäuren schlagen die Autoren hingegen den folgenden Mechanismus vor (Schema 90). Der Katalysezyklus beginnt mit einer Palladium(II)-Spezies (**a**) die das Carboxylat durch Ligandenaustausch aufnimmt. Durch Decarboxylierung bildet sich daraus eine Arylpalladium(II)-Spezies (**c**). Dieser so gebildete Arylpalladium(II)-Komplex greift dann elektrophil den Indolring (**6.2-23**) in der 3-Position an. Die dabei entstehende positive Ladung wird über das Stickstoffatom stabilisiert. Anschließend wird das Palladiumzentrum in einer konzertierten C3-C2-Wanderung in die *ortho*-Position verschoben. Danach wird das Produkt (**6.2-24b**) durch reduktive Eliminierung freigesetzt. Der Katalysezyklus schließt sich hinsichtlich des Palladiums durch einen zusätzlichen Oxidationsschritt, der das freigewordene Palladium(0) (**f**) wieder in Palladium(II) (**a**) überführt. Diese Oxidation wird durch das im Überschuss zugesetzte Silber(I)-carbonat bewirkt.



Schema 90. Mechanismus der intermolekularen C2-Arylierung von Indolen.

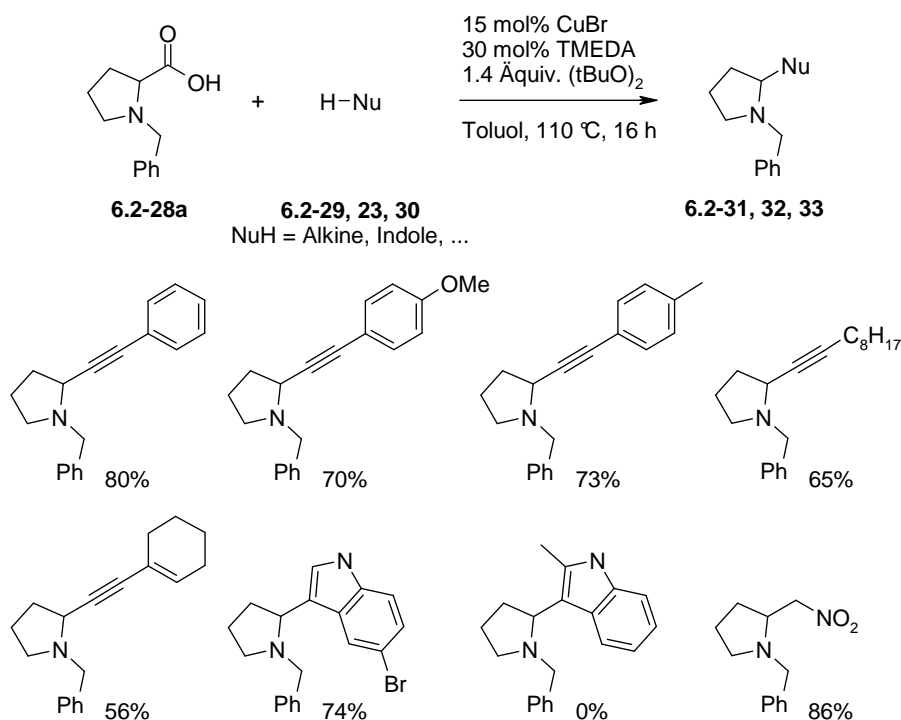
Greaney et al. veröffentlichten 2010 eine intermolekulare Reaktionsvariante, bei der in 2- und 4-Position substituierte Oxazol- (**6.2-25a**) und Thiazolcarbonsäuren (**6.2-25b**) mit Oxazolen (**6.2-26**) gekuppelt werden. Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 10 mol% Palladium(II)-acetat, 5 mol% Bis(dicyclohexylphosphino)ethan (dcpe) sowie drei Äquivalenten Kupfer(I)-carbonat in 1,4-Dioxan und Dimethylsulfoxid sind so unterschiedlichst, substituierte Bisazole (**6.2-27**) zugänglich (Schema 91).



Schema 91. Decarboxylierende Kupplung von heterocyclischen Carbons\u00e4uren mit Oxazolen.

## 6.2.2.3 Oxidative Kupplung von Aminosäuren

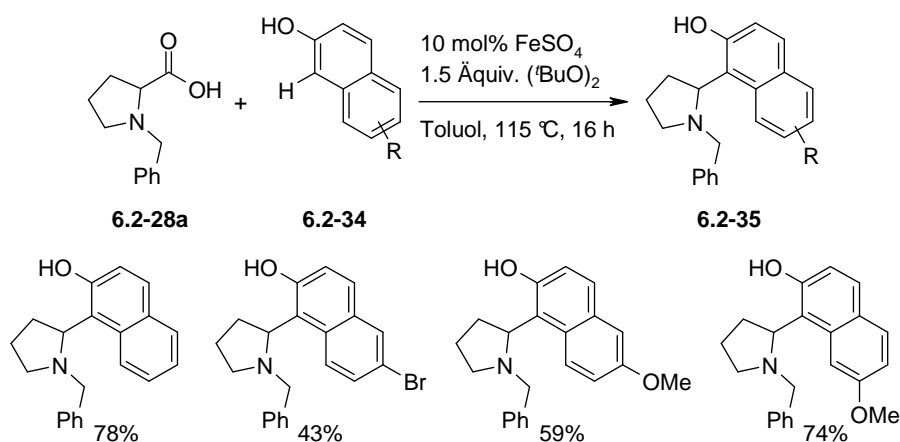
Auch übergangsmetallkatalysierte oxidative Decarboxylierungen von  $\alpha$ -Aminosäuren konnten zur selektiven C–C-Bindungsknüpfung verwendet werden. In diesem Zusammenhang zeigten Liang und Li et al. 2009 zum ersten Mal, dass cyclische  $\alpha$ -Aminosäuren (**6.2-28**) insbesondere Prolinderivate (**6.2-28a**) mit terminalen Alkinen (**6.2-29**), Indolderivaten (**6.2-23**) oder Nitromethan (**6.2-30**) zu den entsprechenden Propargylaminen (**6.2-31**), Indolylpyrrolidinen (**6.2-32**) oder  $\beta$ -Nitroaminen (**6.2-33**) gekuppelt werden können.<sup>142</sup> Diese Reaktion wird durch 15 mol% Kupfer(I)-bromid, 30 mol% Tetramethylethylendiamin (TMEDA) und dem als Oxidationsmittel im Überschuss zugegebenen Di-*tert*-butylperoxid katalysiert (Schema 92). Der von den Autoren ausgeführte Mechanismus beginnt mit der kupferkatalysierten oxidativen Decarboxylierung der  $\alpha$ -Aminosäure (**6.2-28a**) unter Ausbildung eines Kupfer-Iminkomplexes. Danach schiebt sich dieser Komplex in die aktivierte C–H-Bindung des Kupplungspartners (**6.2-23, 29, 31**) ein. Der Katalysezyklus schließt sich hinsichtlich des Kupfers durch die anschließende Freisetzung des Produkts (**6.2-31, 32, 33**).



Schema 92. Kupferkatalysierte oxidative Kupplung von Aminosäuren.

Den Autoren gelang es die Anwendungsbreite dieses Reaktionstyps auf die Substanzklasse der Naphthole (**6.2-34**) als nucleophile Kupplungspartner zu erweitern.<sup>143</sup> Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 10 mol% Eisen(II)sulfat und stöchiometrischen Mengen an

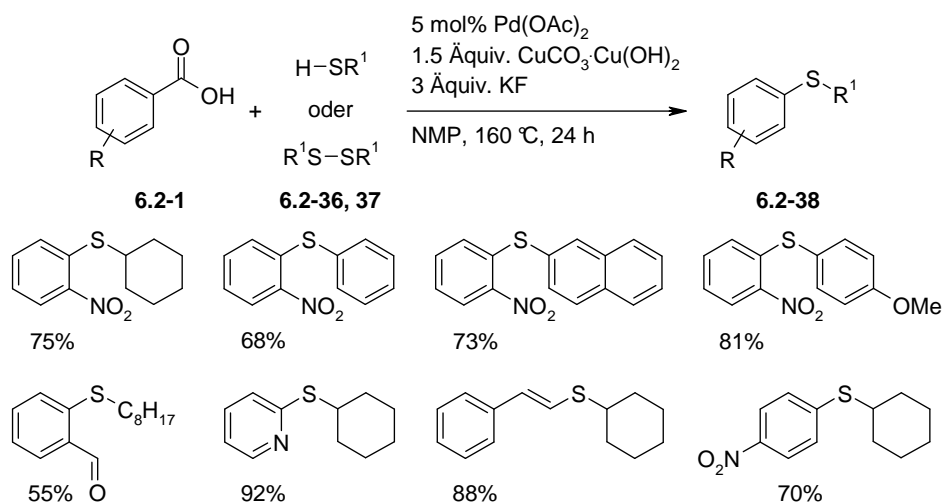
Di-*tert*-butylperoxid wurden wiederum Prolinderivate (**6.2-28a**) zu den entsprechenden Aminonaphtholen (**6.2-35**) umgesetzt (Schema 93).



Schema 93. Eisenkatalysierte oxidative Kupplung von Aminosäuren.

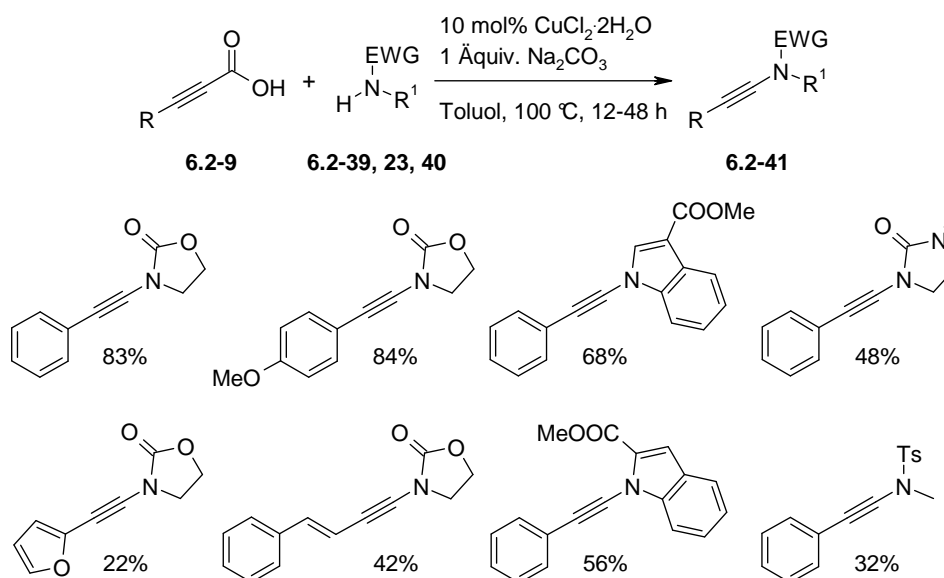
#### 6.2.2.4 Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungen

Durch oxidative decarboxylierende Kupplungen können nicht nur C–C-Bindungen aufgebaut, sondern auch Bindungen zwischen Kohlenstoff- und Heteroatomen geknüpft werden. Die von Liu et al. 2009 vorgestellte Umsetzung von *ortho*-substituierten und heterocyclischen aromatischen Carbonsäuren (**6.2-1**) mit Thiolen (**6.2-36**) oder Disulfiden (**6.2-37**) zur Darstellung arylierter Sulfide (**6.2-38**) ist demnach das erste Beispiel einer C–S-Bindungsknüpfung über eine decarboxylierende Kupplung.<sup>144</sup> Diese Reaktion wird durch 5 mol% Palladium(II)-acetat und stöchiometrische Mengen an basischem Kupfer(I)-carbonat in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) katalysiert (Schema 94).



Schema 94. Decarboxylierende Kupplung von Carbonsäuren mit Thiolen oder Disulfiden.

Jiao et al. zeigten 2010 zum ersten Mal, dass sich auch C–N-Bindungen über eine oxidative decarboxylierende Amidierung von Propiolsäurederivaten knüpfen lassen.<sup>145</sup> Mit einem einfachen Katalysatorsystem bestehend aus 10 mol% Kupfer(II)-chlorid konnten verschiedene Stickstoffnucleophile wie zum Beispiel 1,3-Oxazolidin-2-one (**6.2-39**), Indole (**6.2-23**),  $\beta$ -Lactam und Sulfonamide (**6.2-40**) mit Propiolsäurederivaten (**6.2-9**) gekuppelt werden. Als Oxidationsmittel wurde für diese Umsetzung lediglich Sauerstoff verwendet (Schema 95).

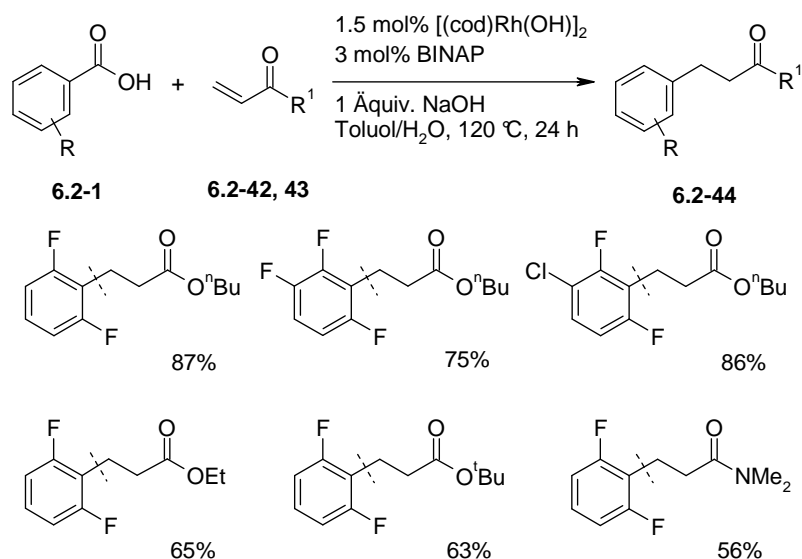


Schema 95. *Oxidative Amidierung von Propiolsäurederivaten.*

### 6.2.3 Sonstige decarboxylierende Kupplungen

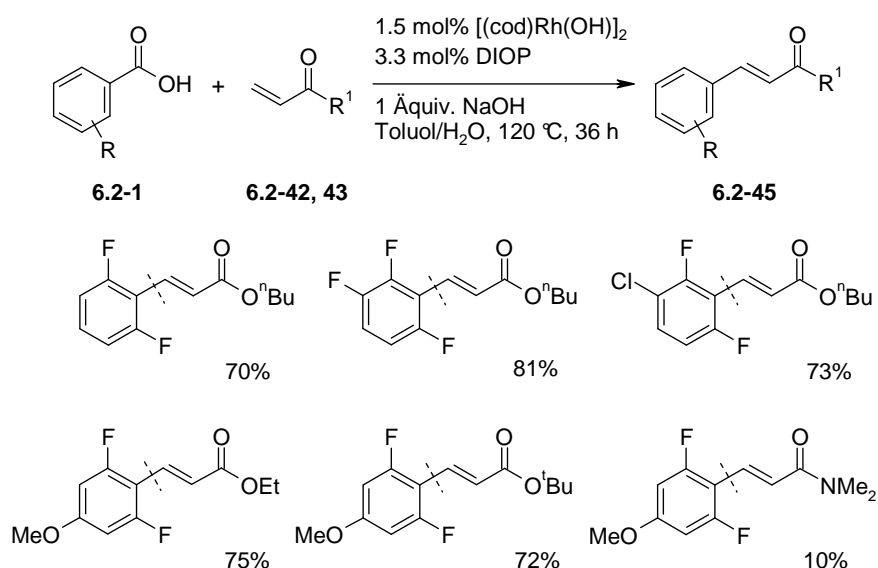
#### 6.2.3.1 Decarboxylierende Additionsreaktionen

Zhao et al. gelang es 2009 zum ersten Mal die im vorherigen Abschnitt beschriebene rhodiumkatalysierte Decarboxylierung mit einer Michael-Addition zu kombinieren.<sup>125</sup> Im Gegensatz zu den etablierten rhodiumvermittelten 1,4-Additionsreaktionen an konjugierte Doppelbindungen bei denen in der Regel Boronsäuren als nucleophile Kupplungspartner eingesetzt werden,<sup>146</sup> werden in dieser Reaktion aromatische Carbonsäuren (**6.2-1**) mit Acrylsäureestern (**6.2-42**) oder -amiden (**6.2-43**) in der Gegenwart von 1.5 mol% [(cod)Rh(OH)]<sub>2</sub>, 3 mol% 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) und stöchiometrischen Mengen an Natriumhydroxid umgesetzt.<sup>147</sup> Allerdings ist die Anwendungsbreite dieser Transformation auf aktivierte zumeist *ortho-ortho*-disubstituierte aromatische Carbonsäuren beschränkt (Schema 96).



Schema 96. *Rhodiumkatalysierte decarboxylierende konjugierte Addition.*

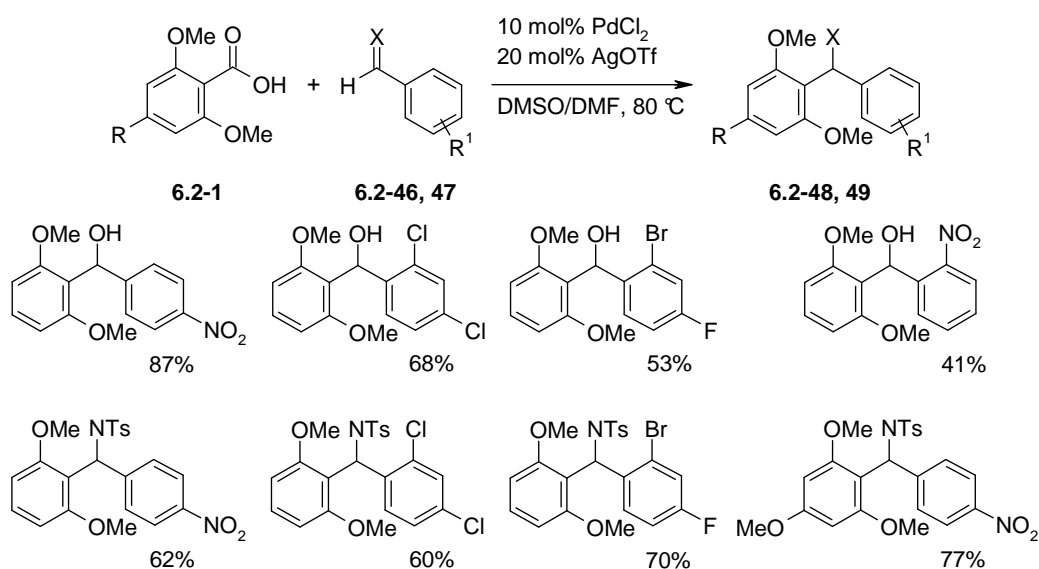
Die Autoren konnten zeigen dass sich die Selektivität dieser Transformation durch die geeignete Wahl des Phosphin-Liganden steuern lässt. Unter Verwendung von (4*R*,5*R*)-(-)-4,5-Bis(Diphenylphosphinomethyl)-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxolan (DIOP) als Phosphin-Ligand aber unter ansonsten gleich bleibenden Reaktionsbedingungen bleibt die Doppelbindung erhalten.<sup>125</sup> allerdings wird dabei ein Äquivalent des im Überschuss zugesetzten Olefins als Wasserstoffakzeptor aufgebraucht. Diese Reaktionsvariante kann somit als rhodiumkatalysierte decarboxylierende Heck-Reaktion angesehen werden (Schema 97).



Schema 97. *Rhodiumkatalysierte decarboxylierende Heck-Reaktion.*

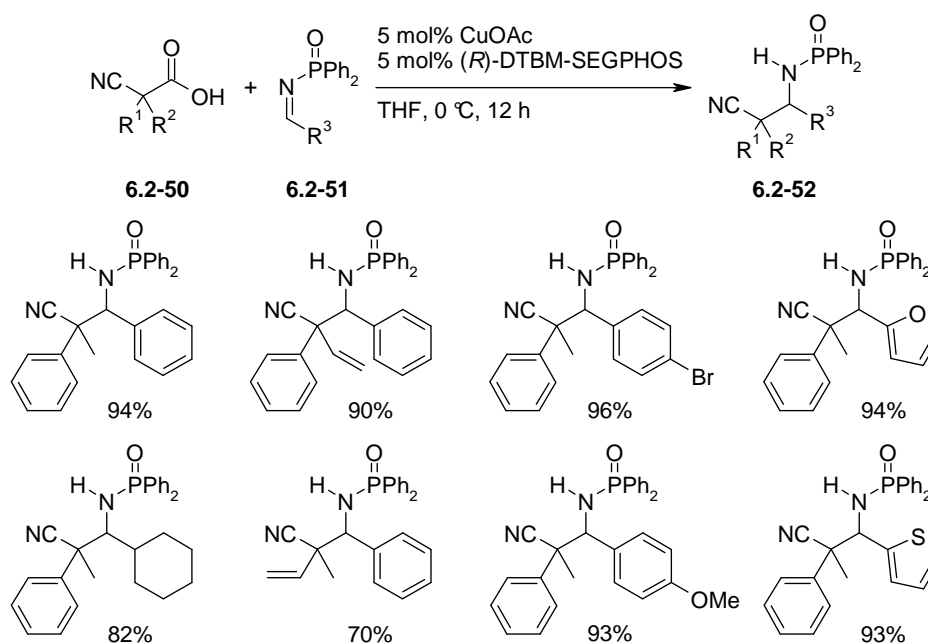
Dieser neuartige Reaktionsmodus einer Carbonsäure (**6.2-1**) ist keinesfalls auf konjugierte Additionsreaktionen beschränkt sondern lässt sich auch auf andere Additionsarten anwenden.

Demzufolge konnten Wu et al. 2010 zeigen, dass sich aus aromatischen Carbonsäuren (**6.2-1**) *in situ* erzeugte Kohlenstoffnucleophile in 1,2-Additionen einsetzen lassen.<sup>148</sup> Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 10 mol% Palladium(II)-chlorid und 20 mol% Silber(I)-triflat in Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dimethylformamid (DMF) konnten elektronenreiche aromatische Carbonsäuren (**6.2-1**) mit elektronenarmen Aldehyden (**6.2-46**) oder Iminen (**6.2-47**) unter milden Bedingungen zu den entsprechenden Alkoholen (**6.2-48**) oder Aminen (**6.2-49**) umgesetzt werden. Obwohl es auch bei diesem Prozess gelang, die für diese Reaktion traditionell verwendeten Boronsäuren durch aromatische Carbonsäuren zu ersetzen, ist die Anwendungsbreite dieser Umsetzung offensichtlich auf elektronenreiche Carbonsäuren und elektronenarme aromatische Aldehyde und Imine beschränkt (Schema 98).



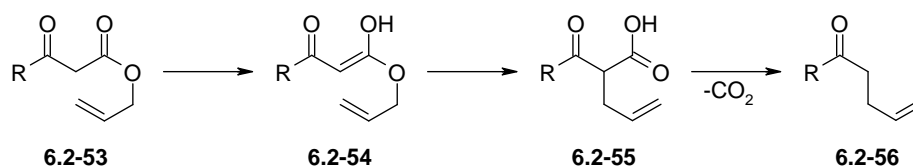
Schema 98. Decarboxylierende 1,2-Addition von Carbonsäuren an Aldehyde und Imine.

Ein weiteres Beispiel einer decarboxylierenden 1,2-Addition ist die von Kanai und Shibasaki et al. 2010 veröffentlichte mannichartige Reaktion bei der die Kohlenstoffnucleophile *in situ* durch kupferkatalysierte Decarboxylierung von  $\alpha$ -Cyanocarbonsäuren (**6.2-50**) erzeugt werden.<sup>149</sup> Diese Methode ermöglicht die asymmetrische Darstellung chiraler  $\beta$ -Aminosäurevorstufen (**6.2-52**) mit quaternären Stereozentren in der Gegenwart von 5 mol% Kupfer(I)-acetat und 5 mol% (*R*)-(-)-5,5'-Bis[di(3,5-di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)-phosphino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol ((*R*)-DTBM-SEGPHOS) in Tetrahydrofuran (THF) (Schema 99).

Schema 99. Synthese von  $\beta$ -Aminosäurevorstufen.

### 6.2.3.2 Decarboxylierende Allylierungen

Die als Carroll-Umlagerung bezeichnete Transformation ist eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung in der Allyl- $\beta$ -ketoester (**6.2-53**) zunächst in  $\beta$ -Oxocarbonsäuren (**6.2-55**) überführt werden, welche anschließend zu den entsprechenden  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketonen (**6.2-56**) decarboxylieren.<sup>150</sup> Diese bereits 1940 beschriebene unkatalysierte Transformation kann formal auch als decarboxylierende  $\alpha$ -Allylierung von Ketonen angesehen werden und verläuft in der Regel bei Temperaturen oberhalb von 170 °C. Seitdem wurden zahlreiche Übergangsmetallkomplexe identifiziert welche diese Umlagerung erleichtern.

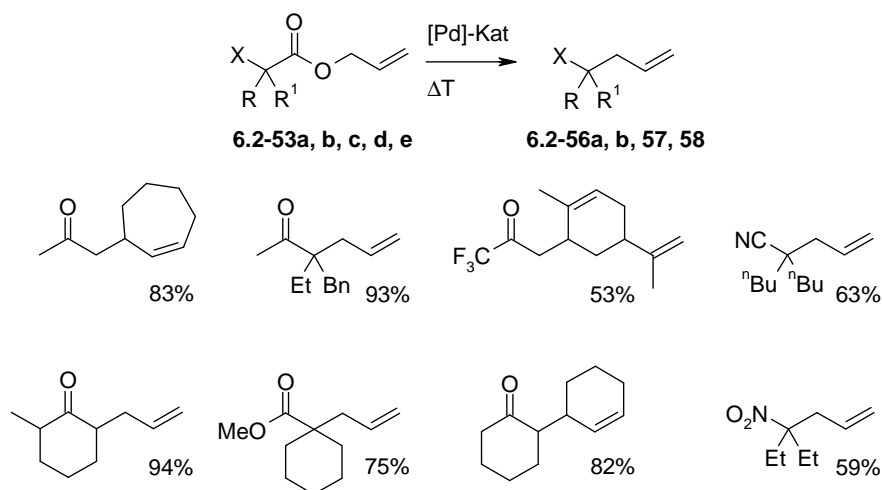


Schema 100. Thermische Carroll-Umlagerung.

Bereits 1980 entdeckten Saegusa et al. dass die oxidative Addition von Allyl- $\beta$ -ketoestern (**6.2-53a**) an eine Palladium(0)-Vorstufe zur Ausbildung eines Palladium(II)-Enolates führt, sofern die korrespondierenden Palladium(II)- $\beta$ -ketocarboxylate schnell decarboxylieren.<sup>151</sup> Daher ermöglichte der Zusatz von 5 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in Dimethylformamid (DMF) die decarboxylierende Umlagerung zumeist cyclischer Allyl- $\beta$ -ketoestern zu den entsprechenden  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketonen (**6.2-56a**) bereits bei Raumtemperatur. Im gleichen Jahr beobachteten auch Tsuji et al., dass Palladium die



decarboxylierende Allylierung vermittelt.<sup>152</sup> Mit einem Katalysatorsystem bestehend aus 5 mol% Palladium(II)-acetat und 20 mol% Triphenylphosphin in siedendem Tetrahydrofuran (THF) konnten acyclische Allyl- $\beta$ -ketoester (**6.2-53b**) zu den korrespondierenden  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketonen (**6.2-56b**) umgesetzt werden. Seit diesen ursprünglichen Berichten wurde die Anwendungsbreite auf eine Vielzahl an Substraten, einschließlich  $\beta$ -Nitro- (**6.2-53c**),  $\beta$ -Cyano- (**6.2-53d**) und Trifluormethylketoacetat (**6.2-53e**) erweitert (Schema 101).<sup>153</sup>



Schema 101. Darstellung  $\gamma,\delta$ -ungesättigter Ketonen via decarboxylierender Allylierung.

Da bei solchen Reaktionen asymmetrische Kohlenstoffzentren aufgebaut werden können, wurden in den letzten Jahren effiziente enantioselektive Varianten dieser Reaktion entwickelt.<sup>154</sup> Tunge et al. berichteten 2004 über eine palladiumkatalysierte decarboxylierende allylische Alkylierung mit dem Trost-Liganden bei der  $\alpha$ -unsubstituierte  $\beta$ -Ketoester in Ausbeuten von 69 bis 94% und Enantioselektivitäten von 54 bis 98% umgesetzt werden.<sup>155</sup> Stoltz et al. beschrieben 2005 eine katalytische enantioselektive Synthese von cyclischen Ketonen mit quartärem Stereozentrum ausgehend von racemischen  $\beta$ -Ketocarboxylaten. Mit dem <sup>t</sup>Bu-Phosphinoxazolin-Liganden wurden mehrere cyclische  $\alpha$ -substituierte 2-Carboxyallylketone unter Decarboxylierung in guten Ausbeuten von 80 bis 99% und mit hohen Enantioselektivitäten von 81 bis 91% zu den entsprechenden Ketonen umgesetzt.<sup>156</sup> Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung bestehender Katalysatorsysteme und der Entdeckung immer neuer Reaktionsvarianten haben moderne Methoden mittlerweile ein beeindruckendes Leistungsniveau erreichen.<sup>157</sup>

### 6.3 Zusammenfassung

Innerhalb nur weniger Jahre nach der Entdeckung der ersten decarboxylierenden Kupplung wurde eine Vielfalt unterschiedlichster Reaktionen dieser Art entwickelt. Diese ermöglichen es Carbonsäuren als Substrate für die Darstellung einer Vielzahl unterschiedlichster wertvoller Substanzen wie zum Beispiel Arene, Biaryle, arylierte oder heteroarylierte Heterocyclen, Vinylarene, Ester, Aldehyde, Amine, Thioether zu verwenden. Ein wichtiges Ziel künftiger Forschungsarbeiten ist es die Aktivität der Katalysatoren weiter zu steigern, so dass die für die Decarboxylierung bisher notwendige hohe Reaktionstemperatur herabgesetzt werden kann. Dadurch wären zum Beispiel Arylmetallspezies durch Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren *in situ* unter milden Bedingungen zugänglich und ließen sich mit einem breiteren Spektrum an Kupplungsreaktionen kombinieren. Weiterhin wäre es zukünftig wichtig die Anwendungsbreite silber-, palladium-, rhodiumbasierter Decarboxylierungen zu erweitern.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Doktorarbeit gelang es die übergangsmetallkatalysierte decarboxylierende Kreuzkupplung aromatischer Carbonsäuren als nucleophile Kupplungspartner mit Kohlenstoffelektrophilen für die Darstellung unsymmetrischer Biaryle von einem neuartigen synthetischen Konzept hin zu einer allgemein anwendbaren Methode entscheidend weiterzuentwickeln.

In dieser attraktiven Transformation werden die Kohlenstoffnucleophile durch Decarboxylierung von Carbonsäuresalzen an einem Kupferkatalysator *in situ* erzeugt und an einem Palladium Cokatalysator unmittelbar mit Kohlenstoffelektrophilen unter Ausbildung einer C–C-Bindung verknüpft. Die Viabilität dieser Reaktion zusammen mit einigen Beispielen wurde bereits in einer vorausgegangenen Veröffentlichung demonstriert.<sup>24</sup> Während sich der elektrophile Kupplungspartner in dem für *ortho*-Nitrobenzoesäure optimierten ursprünglichen Verfahren verhältnismäßig leicht variieren lässt, werden für eine limitierte Zahl an *ortho*-substituierten oder heteroaromatischen Carbonsäuren nur gute Ausbeuten erzielt, wenn das Verfahren für jedes Substrat individuell optimiert wird. Dies führte allerdings zu einer Vielzahl an verschiedenen Reaktionsprotokollen, welche die mögliche Anwendung dieser Reaktion durch Synthesechemiker erheblich erschwert.

Ausgehend von den bestehenden Methoden wurde zunächst ein generell anwendbares Verfahren für die Kupplung aktivierter aromatischer und heteroaromatischer Carbonsäuren mit Arylbromiden entwickelt. Um die Effizienz des Katalysatorsystems zu steigern, wurde der Decarboxylierungsschritt separat untersucht. Dabei zeigte sich, dass Halogenidionen einen großen Einfluss auf die Reaktion nehmen, indem sie mit Carboxylationen um eine Koordinationsstelle am Kupfer konkurrieren. Es wurde ein Katalysatorsystem bestehend aus 10 mol% Kupfer(I)-bromid und 1,10-Phenanthrolin zusammen mit 3 mol% Palladium(II)-bromid entwickelt, mit dem verschiedene *ortho*-substituierte Carbonsäuren unterschiedlicher Reaktivität umgesetzt werden konnten. Obwohl mit dieser Methode gute Ausbeuten erzielt wurden, blieb das Substratspektrum der decarboxylierenden Kreuzkupplung auf heterocyclische oder *ortho*-substituierte aromatische Carbonsäuren limitiert.

Eine konsequente Weiterentwicklung dieser Methode führte zur Entwicklung zweier zuverlässiger Reaktionsprotokolle für den präparativen Maßstab. Das erste Protokoll, bei dem nur 1.5 mol% eines einfach zu handhabenden, kommerziellen Kupfer(I)-Komplexes und lediglich 0.15 mol% Palladium(II)-acetylacetonat verwendet werden, wurde für die reaktive *ortho*-Nitrobenzoesäure entwickelt. Dabei ermöglichte der Einsatz von Mesitylen als

Lösungsmittel eine vereinfachte Aufarbeitung der Produkte in hoher Reinheit direkt aus der Reaktionslösung. Das zweite Protokoll eignet sich hervorragend für die meisten anderen *ortho*-substituierten Carbonsäuren. Durch diese verlässlichen Methoden lässt sich die decarboxylierende Kreuzkupplung auch, von in der Katalyse unerfahrenen Synthesechemiker verwenden.

In enger Zusammenarbeit mit der *Saltigo GmbH* wurde ein Verfahren zur großtechnischen Produktion von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl, einer Schlüsselverbindung in der Synthese des ökonomisch und ökologisch wertvollen Fungizids Bixafen, entwickelt. Dieses Verfahren, bei dem lediglich 1 mol% Kupfer(I)-bromid und 0.6 mol% Palladium(II)-acetylacetonat zum Einsatz kommen, ließ sich problemlos vom millimolaren Maßstab bis hin zum Multimol-Maßstab durchführen und wurde erfolgreich in einem 50 Kilogramm-Maßstab pilotiert.

Um die decarboxylierende Kreuzkupplung auf das volle Substratspektrum an Carbonsäuren anwenden zu können, wurden zunächst Decarboxylierungskatalysatoren mit deutlich verbesserter Aktivität entwickelt. Dies führte zu einem allgemein anwendbaren Reaktionsprotokoll für die kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren. Unter Verwendung eines Protodecarboxylierungs-Katalysatorsystems, bestehend aus 5 mol% Kupfer(I)-oxid und 10 mol% 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin, wurden zum ersten Mal selbst nicht aktivierte aromatische Carbonsäuren in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Arenen decarboxyliert.

Der entscheidende Durchbruch zur Erweiterung des Substratspektrums auf nicht *ortho*-substituierte Carbonsäuren wurde durch den Einsatz von Aryltriflaten als elektrophile Kupplungspartner ermöglicht. Dadurch entstehen im Laufe der Reaktion nicht koordinierende Triflatanionen, welche den Kupferkatalysator nicht beeinträchtigen. In diesem Zusammenhang wurde ein effektives kupfer- und palladiumbasiertes Katalysatorsystem entwickelt, mit dem es zum ersten Mal möglich war nicht aktivierte Carbonsäuren in der decarboxylierenden Kreuzkupplung mit Aryltriflaten umzusetzen. Dieses Verfahren ermöglicht es, decarboxylierende Kreuzkupplungen mit dem vollen Substratspektrum an aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäuren unabhängig von ihren Substitutionsmuster durchzuführen. Besonders von Vorteil zeigte sich der Einsatz von Mikrowellenstrahlen, mit der die Reaktion in nur wenigen Minuten mit guten Ausbeuten durchführbar ist. Die bisherige für nicht aktivierte aromatische Carbonsäuren beobachtete Substratrestriktion, welche bis jetzt die praktische Anwendbarkeit decarboxylierender Kreuzkupplungen einschränkte, konnte somit überwunden werden.

Es wurde ein effektives bimetallisches Katalysatorsystem, bestehend aus 5-15 mol% Kupfer(I)-oxid und 5 mol% Palladium(II)-acetylacetonat, entwickelt, mit dem zum ersten Mal Aryltosylate als Kohlenstoffelektrophile in decarboxylierenden Kreuzkupplungen eingesetzt werden konnten, wobei sich XPhos als besonders effektiver Ligand für das Palladium erwies. Auch hier war es von Vorteil, die Reaktion in der Labormikrowelle durchzuführen. Untersuchungen zur Anwendungsbreite zeigen, dass mit diesem Protokoll ein vergleichbar breites Substratspektrum zugänglich ist, wie mit Reaktionsvarianten bei denen Aryltriflate als Kohlenstoffelektrophile eingesetzt werden, aber zu einem wesentlich geringeren Preis.

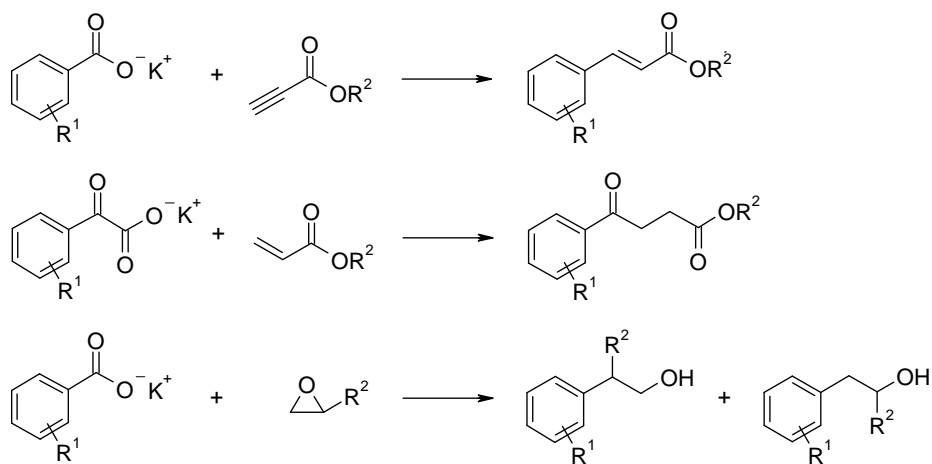
Weiterhin wurde ein silberbasiertes Protodecarboxylierungs-Katalysatorsystem, bestehend aus 10 mol% Silber(I)-acetat und 15 mol% Kaliumcarbonat, entwickelt, welches die Protodecarboxylierung einer Vielzahl von *ortho*-substituierten aromatischen und heteroaromatischen Carbonsäuren bei Temperaturen von nur 80 °C bis 120 °C ermöglicht. Dies liegt 50 °C unterhalb der Reaktionstemperatur kupferbasierter Systeme. Erwähnenswert hierbei ist, dass besonders halogensubstituierte Carbonsäuren mit Silber decarboxyliert werden, die mit Kupfer selbst bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C nicht decarboxylieren. Somit sind beide Katalysatorsysteme komplementär einsetzbar.

Darauf aufbauend wurde ein silber- und palladiumbasiertes Katalysatorsystem für die decarboxylierende Kreuzkupplung aromatischer Carboxylate mit Aryltriflaten bei einer Reaktionstemperatur von nur 130 °C entwickelt. Diese Verfahrensvariante, bei der 5 mol% Silber(I)-carbonat, 3 mol% Palladium(II)-chlorid, 9 mol% Triphenylphosphin und 20 mol% 2,6-Lutidin, verwendet werden, ist insbesondere für die Kupplung halogenierter, sowie heteroaromatischer Carbonsäuren, die sich mit kupferbasierten Katalysatorsystemen nicht umsetzen lassen, überaus geeignet.

Einige vorläufige Experimente zur Untersuchung von Aryltosylaten bei diesen niedrigen Temperaturen mit einem silber- und palladiumbasierten Katalysatorsystem zeigten bereits vielversprechende Resultate.

Wie breit sich dieses neue Konzept der decarboxylierenden Kupplung in der Synthese anwenden lässt, hängt im Wesentlichen davon ab, wie stark die Aktivität der Decarboxylierungskatalysatoren erhöht werden kann. Je geringer die Temperaturen sind, bei denen zukünftige Katalysatorgenerationen Carbonsäuresalze zu Kohlenstoffnucleophilen decarboxylieren können, desto breiter stellt sich das Spektrum an Reaktionsschritten dar, die damit potenziell *in situ* kombiniert werden können. Wenn Arylnucleophile aus aromatischen Carbonsäuren bei solch geringen Temperaturen zugänglich sind, könnte dieser Schritt mit anderen Arten von temperaturempfindlicheren Funktionalisierungen verbunden werden, zu

denen traditionelle Organometallverbindungen befähigt sind. Beispiele hierfür sind die in Schema 102 gezeigten Additionsreaktionen an konjugierte Systeme oder Epoxid-Ringöffnungen.



Schema 102. *Decarboxylierende Additionsreaktionen.*

## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeine Anmerkungen

#### 8.1.1 *Verwendete Lösungsmittel und Chemikalien*

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Experimente unter Verwendung von Standard-Schlenk-Techniken mit Stickstoff als Schutzgas durchgeführt. Feste Einsatzstoffe wurden an Luft eingewogen, dann in den entsprechenden Glasgeräten im Ölpumpenvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) von Luft- und Feuchtigkeitsspuren befreit und mit Stickstoff begast. Kommerziell erhältliche Ausgangskemikalien wurden, wenn nicht anders angegeben, bei einer Reinheit von  $\geq 95\%$  direkt eingesetzt, andernfalls destilliert, umkristallisiert oder getrocknet. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren mit den unten aufgeführten Reagenzien getrocknet, anschließend destilliert und unter Stickstoff auf 3Å-Molekularsieben aufbewahrt.

#### 8.1.2 *Analytische Methoden*

##### *Dünnschichtchromatographie (DC)*

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden kieselgelbeschichtete Kunststofffolien mit Fluoreszenzindikator (DC-Fertigfolien Polygram Sil-G/UV<sub>254</sub>, Schichtdicke 0.25 mm) der Firma *Macherey & Nagel*, verwendet.

##### *Säulenchromatographische Methoden*

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm, 230-400 mesh ASTM) der Firmen *Merck*, Darmstadt und *Aldrich* verwendet. Die Isolierung einiger Produkte wurde mit Hilfe des *Combi Flash Companion-Chromatographie-Systems* der Firma *Ico-Systems* vorgenommen. Das System besteht aus einer Chromatographiesäule mit Probenaufgabereinheit und einem Fraktionssammler mit DAD-Detektor (Abbildung 7).



Abbildung 7. *Companion Combi Flash Companion-Chromatographie-System.*

Als Säule wurde die käufliche *RedSep*<sup>®</sup> Kartuschen der Größen 4, 12, 40 g verwendet. Die individuellen Parameter für die Säulengröße wurden über das Softwareprogramm *PeakTrak* eingestellt. Die Zusammensetzung des Eluenten kann durch die Steuerungssoftware über zwei Kolbepumpen auch während der Trennung variiert werden, so dass Gradienten unmittelbar angepasst werden können (Abbildung 8).

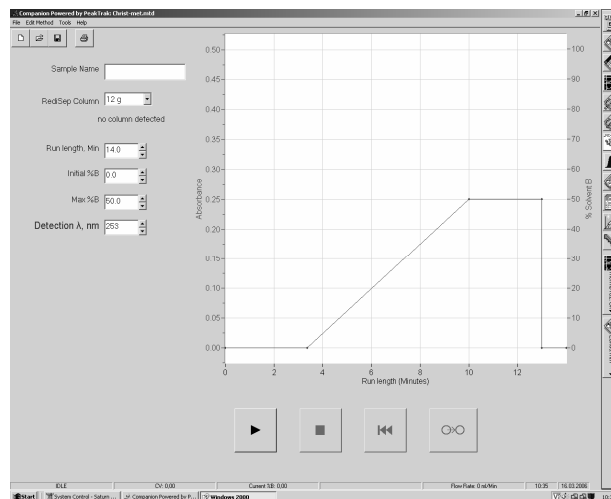


Abbildung 8: *PeakTrak Steuerungssoftware des Combi Flash Companion (1).*



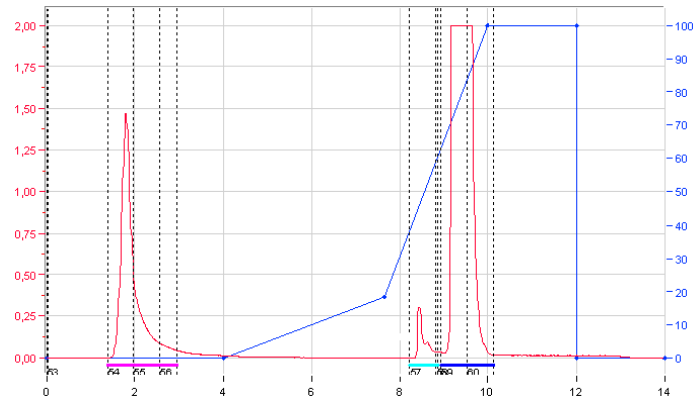


Abbildung 9: PeakTrak Steuerungssoftware des Combi Flash Companion (2).

Im Auswertungsprogramm kann das UV-Detektorsignal in Echtzeit verfolgt werden. Je nach gewählter Empfindlichkeit werden ab einer bestimmten Signalintensität die unterschiedlichen Fraktionen gesammelt und auf dem display farblich voneinander abgesetzt dargestellt (Abbildung 9). Im Gegensatz zu der üblicherweise im Laboralltag verwendeten Flash-Chromatographie, die im Vergleich zum *Companion-Flash-Chromatographie-System* sehr zeitaufwendig ist, ergibt sich somit die Möglichkeit bei auftretenden Trennproblemen direkt auf das Mischungsverhältnis des Eluenten einzuwirken und somit eine verbesserte Trennleistung zu erzielen.

#### *Gaschromatographie (GC)*

Gaschromatogramme wurden mit einem Gaschromatographen der Firma *Hewlett Packard* mit einer HP-5 Säule aufgenommen. Sofern nicht anders vermerkt, sind die Umsätze in Prozent angegeben, die aus den relativen Größen der Integrale im Vergleich zu einem internen Standard durch einen experimentell ermittelten Faktor errechnet wurden.

Tabelle 23. *Gerätedaten.*

Gerät:	Hewlett Packard 6890
Säule:	HP-5 % Phenyl-Methyl-Siloxan 30 m x 320µm x 0.25µm, 100/2.3-30-300/3
Injektor:	220 °C, Spit-Verhältnis 1 / 100
Trägergas:	N <sub>2</sub>
Druck:	0.5 bar
Flussrate:	1.5 mL / min
Temperaturprogramm:	60 °C / 2 min, 30 °C / min, 300 °C, 3 min
Detektor:	FID, 330 °C

### *Massenspektrometrie (MS)*

Die Messung von Massenspektren unter Elektronenstoß-Ionisation (EA) erfolgt an einem *GC-MS Saturn 2100 T* Massenspektrometer der Firma *Varian*. Die angegebenen Intensitäten der Signale beziehen sich auf das Verhältnis zum intensivsten Peak (Basispeak). Für Fragmente mit einer Isotopenverteilung ist jeweils nur der intensivste Peak eines Isotopomers aufgeführt.

### *Infrarotspektroskopie (IR)*

Infrarot-Schwingungsspektren (IR) wurden an einem Fourier-Transform-Infrarotspektrometer FT/IR der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Zu vermessende Feststoffe wurden mit Kaliumbromid verrieben und ein Pressling angefertigt. Zu vermessenden Flüssigkeiten wurden als dünner Film zwischen Natriumchlorid-Platten gebracht. Die Angaben der Schwingungsbandenlage erfolgt in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ).

### *Kernresonanzspektroskopie (NMR)*

$^1\text{H}$ -NMR-, breitband- $^1\text{H}$ -entkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren, wurden bei Raumtemperatur an FT-NMR-Spektrometer DPX 200, DPX 400, und Avance 600 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Signale sind in ppm-Einheiten (parts per million) der  $\delta$ -Skala angegeben, als interner Standard dienten die Resonanzsignale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei  $^1\text{H}$ -Spektren (Chloroform: 7.25 ppm,  $\text{D}_2\text{O}$ : 4.79 ppm, Methanol: 3.35 ppm) und die entsprechenden Resonanzsignale bei  $^{13}\text{C}$ -Spektren (Chloroform: 77.0 ppm, Methanol: 49.3 ppm). Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, ddd = Dublett eines Doppeldubletts, dt = Dublett eines Triplets, t = Triplett, td = Triplett eines Dubletts, q = Quartett, m = Multipllett. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) ausgegeben. Bearbeitung und Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *ACD-Labs 7.0* (Advanced Chemistry Development Inc.).

### *Elementaranalyse*

Die Elementaranalysen (C,H,N-Analyse beziehungsweise C,H,N,S-Analyse) wurden mit dem *Elementar Analyser 2400 CHN* der Firma *Perkin Elmer* oder mit der *vario MICRO cube* der Firma *Elementar Analysetechnik* durchgeführt. Die so bestimmten Gewichtsprozent der Elemente in den Verbindungen wurden den berechneten gegenübergestellt.

### *Schmelzpunkbestimmung*

Schmelzpunkte wurden mit dem *Mettler FP61* der Firma *Mettler* bestimmt.

#### *8.1.3 Durchführung von Reihenversuchen*

Für die parallele Durchführung einer großen Zahl von Katalyseexperimenten wurden eigens spezielle Versuchsaufbauten entworfen und angefertigt. Alle Versuche wurden in 20 mL oder in 60 mL Headspace-Vials für die Gaschromatographie, die mit Aluminiumbördelkappen mit Teflon beschichteten Butylgummi-Septen verschlossen wurden durchgeführt. Die verwendeten Bördelkappen waren zudem mit Perforationen versehen, die bei einem Überdruck von mehr als 0.5 bar ausreißen und auf diese Weise eine Explosion der Gefäße verhindern.

Zur Temperierung der Gefäße wurden 8 cm hohe zylindrische Aluminiumblöcke angefertigt, die in ihrem Durchmesser genau dem der Heizplatten von Labormagnetrühren entsprechen. Diese Aluminiumblöcke wurden mit zehn 7 cm tiefen Bohrungen vom Durchmesser der Reaktionsgefäße und einer Bohrung zur Aufnahme eines Temperaturfühlers versehen. Zum Evakuieren und Rückfüllen von jeweils zehn Gefäßen gleichzeitig wurden Vakuumverteiler zum Anschluss an die Vakuumlinie angefertigt. Dazu wurden jeweils zehn vakuumfeste 3 mm Teflonschläuche an einem Ende mit Adaptern zur Aufnahme von Luer-Lock-Spritzennadeln verbunden und mit dem anderen Ende an ein Stahlrohr angeschlossen, das über einen Vakuumschlauch mit der Vakuumlinie verbunden werden kann.



Abbildung 10. *Block.*

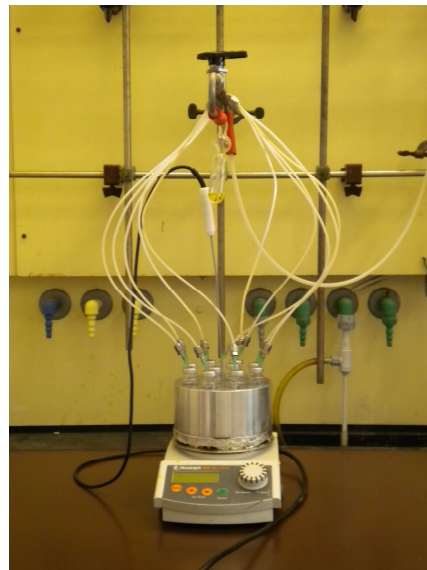


Abbildung 11. *Verteiler.*

Zur Durchführung von Reihenversuchen wurden die festen Einsatzstoffe an der Luft in die Reaktionsgefäße eingewogen, 20 mm Magnetührstäbe zugesetzt und die Gefäße mittels einer

Bördelzange mit Septenkappen luftdicht verschlossen. Der obere Teil des Reaktionsgefäßes, der aus der Bohrung des Reaktionsblockes herausragte, wurde mit der Reaktionsnummer beschriftet. Jeweils zehn Reaktionsgefäße wurden in die Bohrungen eines Aluminiumblocks gesteckt und über Hohladeln, die durch die Septenkappen gesteckt wurden, mit dem Vakuumverteiler verbunden.

Die Reaktionsgefäße wurden danach gemeinsam dreimal hintereinander evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Nachdem die Reaktionsgefäße auf diese Weise mit einer Inertgasatmosphäre versehen waren, wurde an der Vakuumlinie über ein Nadelventil ein Druckausgleich mit der Außenatmosphäre hergestellt. Mit Hilfe von Spritzen wurden gegebenenfalls flüssige Reagenzien bzw. Lösungsmittel durch die Septenkappen hindurch zugesetzt. Danach wurde der Aluminiumblock auf Reaktionstemperatur gebracht und die Nadeln des Vakuumvertailers entfernt. Alle Temperaturangaben beziehen sich auf die Temperaturen der Heizblöcke. Alle Reaktionen wurden in Gegenwart eines internen Standards, in der Regel *n*-Tetradecan durchgeführt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden die Gefäße nach dem Abkühlen vorsichtig geöffnet und mit Hilfe von Einwegpipetten 0.25 mL Proben entnommen. Dabei wurde stets auf die Homogenität des Reaktionsgemisches geachtet. Die Proben wurden in 6 ml Rollrandgefäße verbracht, die 3 mL eines geeigneten Lösungsmittels, in der Regel Essigsäureethylester und 2 mL 1 N Salzsäure enthielten. Die beiden Phasen wurde mit Hilfe der Pipette zunächst gut durchmischt und dann die Phasentrennung abgewartet. Anschließend wurde jeweils 2 mL der organischen Phasen durch 0.3 g trockenes Natriumhydrogensulfat sowie 0.3 g trockenes Magnesiumsulfat in 2 mL GC-Probengläschen hinein filtriert. Dabei wurden Einwegpipetten als Filter verwendet, die mit einem Wattepfropfen versehen und mit Natriumhydrogensulfat sowie Magnesiumsulfat gefüllt waren. Anschließend wurden die Umsätze der Reaktionen, relativ zum internen Standard mittels GC ermittelt.

Mit Hilfe der neu entwickelten Versuchsaapparaturen lassen sich Reihenversuche in einem Bruchteil der Zeit durchführen, die bei der Verwendung von Standardtechniken erforderlich wäre. Nur durch die Entwicklung und Anwendung dieser Parallelisierungstechniken und durch die Programmierung eines elektronischen Laborjournals war es möglich, eine große Zahl an Experimenten innerhalb von so kurzer Zeit durchzuführen und auszuwerten. Insgesamt wurden innerhalb von drei Jahren über 3000 Reaktionen durchgeführt. Aufgrund dieser hohen Zahl können bei den Reihenversuchen nur besonders wichtige Einzelergebnisse näher diskutiert werden.

#### 8.1.4 Durchführung von mikrowellenunterstützten Reaktionen

Alle mikrowellenunterstützten Reaktionen wurden in der Multimode Labormikrowelle *Initiator<sup>TM</sup> 2.5 EXP* der Firma *Biotage* durchgeführt und mit der dazugehörigen *Initiator<sup>TM</sup>* Steuerungssoftware verfolgt. Dadurch konnten die Reaktionsparameter auch während der Reaktion variiert werden. Eine präzise Heizreglung wird durch ein leistungsstarkes 400 Watt Magnetron erzielt. Dabei ermöglicht der einstufige Hochfrequenzerhitzer mit dem *Dynamic Field Tuning<sup>TM</sup>* ein schnelles Aufheizen einer großen Palette von Lösungsmitteln. Weiterhin können vier unterschiedliche große Reaktionsgefäße in beliebiger Reihenfolge oder Kombination jederzeit ohne Systemmodifikationen eingesetzt werden. Dies ermöglicht größere Flexibilität und ein direktes Maßstabsübertragung vom Milligramm in den Gramm-Maßstab. Über einen eingebauten Computer und ein Touch-Screen-Interface kann die integrierte Steuerungssoftware einfach bedient werden.

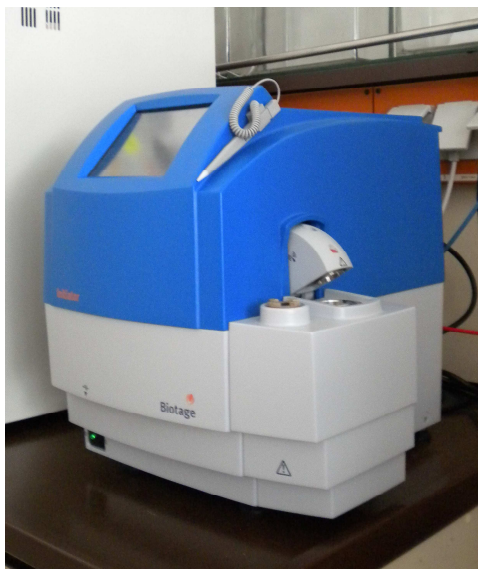


Abbildung 12. Labormikrowelle *Initiator<sup>TM</sup> 2.5 EXP* der Firma *Biotage*.

Alle mikrowellenunterstützten Reaktionen wurden in dafür geeigneten Überdruck-Reaktionsgefäßen, die mit Aluminiumbördelkappen mit Teflon beschichteten Septen verschlossen wurden, durchgeführt. Zum Evakuieren und Rückfüllen von jeweils zehn Gefäßen gleichzeitig kamen die in Abschnitt 8.13 bereits beschriebenen Vakuumverteiler zum Einsatz. Zur Durchführung von Versuchen in der Labormikrowelle wurden die festen Einsatzstoffe an der Luft in die Reaktionsgefäße eingewogen, entsprechenden Magnetrührstäbe zugesetzt und die Gefäße mittels einer Bördelzange mit Septenkappen luftdicht verschlossen. Die Reaktionsgefäße wurden danach gemeinsam dreimal hintereinander evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Nachdem die Reaktionsgefäße auf

diese Weise mit einer Inertgasatmosphäre versehen waren, wurde an der Vakuumlinie über ein Nadelventil ein Druckausgleich mit der Außenatmosphäre hergestellt. Mit Hilfe von Spritzen wurden gegebenenfalls flüssige Reagenzien beziehungsweise Lösungsmittel durch die Septenkappen hindurch zugesetzt. Danach wurden die Nadeln des Vakuumverteilers entfernt und die Reaktionsgefäße der Mikrowellenstrahlung ausgesetzt. Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf die durch den Temperaturfühler gemessenen Temperaturen. Alle Reaktionen wurden in Gegenwart eines internen Standards, in der Regel *n*-Tetradecan durchgeführt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden die Gefäße nach dem Abkühlen vorsichtig geöffnet und mit Hilfe von Einwegpipetten 0.25 mL Proben entnommen. Dabei wurde stets auf die Homogenität des Reaktionsgemisches geachtet. Die Proben wurden in 6 ml Rollrandgefäße verbracht, die 3 mL eines geeigneten Lösungsmittels, in der Regel Essigsäureethylester und 2 mL 1 N Salzsäure enthielten. Die beiden Phasen wurde mit Hilfe der Pipette zunächst gut durchmischt und dann die Phasentrennung abgewartet. Anschließend wurde jeweils 2 mL der organischen Phasen durch 0.3 g trockenes Natriumhydrogensulfat sowie 0.3 g trockenes Magnesiumsulfat in 2 mL GC-Probengläschen hinein filtriert. Dabei wurden Einwegpipetten als Filter verwendet, die mit einem Wattepfropfen versehen und mit Natriumhydrogensulfat sowie Magnesiumsulfat gefüllt waren. Anschließend wurden die Umsätze der Reaktionen, relativ zum internen Standard mittels GC ermittelt.

Tabelle 24. *Technische Daten.*

Gerättyp	Biotage Initiator 2.5 <sup>TM</sup>
Temperaturbereich	40-250 °C
Temperaturanstieg	2-5 °C / sec
Druckbereich	0-20 bar
Leistungsbereich	0-400 W bei 2.45 GHz
Reaktionsgefäße	vier verschiedene Größen: 0.2-0.5 mL, 0.5-2.0 mL, 2.0-5.0 mL, 10-20 mL
Reaktionsvolumen	0.2-20 mL
Durchmischung	Magnetrührer, wahlweise Geschwindigkeit (300-900 U/min)
Kühlung	Druckluftversorgung, > 60 L/min, 2.5-4 bar

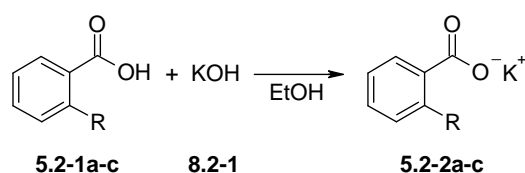
### 8.1.5 Durchführung von präparativen Versuchen

Auch die meisten präparativen Versuche wurden in 20 mL Einweggefäßen durchgeführt. Im Experimentalteil sind alle Versuche beschrieben, die zur Darstellung und Isolierung der in den

Tabellen des Theorieteils enthaltenen Verbindungen führten. Bei den angegebenen Ausbeuten handelt es sich um isolierte Ausbeuten. Alle Verbindungen wurden mit Hilfe von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR, GC bzw. GC-MS sowie CHN-Analyse charakterisiert. Diese Daten sind für alle Verbindungen explizit angegeben.

## 8.2 Darstellung von Kalium-carboxylatderivaten

### 8.2.1 Umsetzung von Carbonsäuren mit Kaliumhydroxid



Schema 103. Darstellung von Kalium-carboxylatderivaten.

In einem 100 mL Dreihalskolben ausgestattet mit Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührstab wird eine Lösung aus der jeweiligen Carbonsäure (**5.2-1a-c**) (20.0 mmol) in Ethanol (20 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wird über zwei Stunden eine Lösung aus Kaliumhydroxid (**8.2-1**) (1.12 g, 20.0 mmol) in Ethanol (20 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein in der Regel weißer Feststoff ausfällt. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert und der Filterkuchen zweimal mit jeweils 10 mL Ethanol und einmal mit 10 mL kaltem Diethylether gewaschen. Nach Trocknen des Feststoffes im Ölpumpenvakuum sind die entsprechenden Kaliumcarboxylate (**5.2-2a-c**) in ausgezeichneten Ausbeuten (83-96%) zugänglich und können unmittelbar weiter eingesetzt werden.

### Darstellung von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**)

Verbindung **5.2-2a** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Nitrobenzoesäure (**5.2-1a**) (3.34 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.2-2a** (3.38 g, 83% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-nitrobenzoat, CAS Registrierungsnummer [15163-59-4].

**Darstellung von Kalium-2-acetylbenzoat (5.2-2b)**

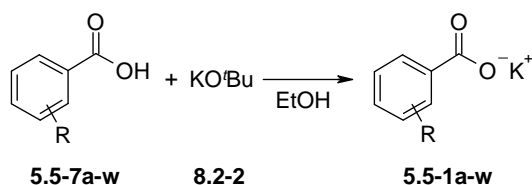
Verbindung **5.2-2b** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Acetylbenzoesäure (**5.2-1b**) (3.28 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.2-2b** (3.87 g, 96% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-acetylbenzoat, CAS Registrierungsnummer [16727-00-7].

**Darstellung von Kalium-2-fluorbenzoat (5.2-2c)**

Verbindung **5.2-2c** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Fluorbenzoesäure (**5.2-1c**) (2.80 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.2-2c** (3.36 g, 94% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-fluorbenzoat, CAS Registrierungsnummer [16463-37-9].

8.2.2 Umsetzung von Carbonsäuren mit Kalium-*tert*-butanolat

## Schema 104. Darstellung von Kalium-carboxylatderivaten.

In einem 100 mL Dreihalskolben ausgestattet mit Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührstab wird eine Lösung aus der jeweiligen Carbonsäure (**5.5-7a-w**) (20.0 mmol) in Ethanol (20 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wird über zwei Stunden eine Lösung aus Kalium-*tert*-butanolat (**8.2-2**) (2.24 g, 20.0 mmol) in Ethanol (20 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein in der Regel weißer Feststoff ausfällt. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert und der Filterkuchen zweimal mit jeweils 10 mL Ethanol und einmal mit 10 mL kaltem Diethylether gewaschen. Nach Trocknen des Feststoffes im Ölpumpenvakuum sind die entsprechenden Kaliumcarboxylate (**5.5-1a-w**) in ausgezeichneten Ausbeuten (81-98%) zugänglich und können unmittelbar weiter eingesetzt werden.



**Darstellung von Kalium-3-nitrobenzoat (5.5-1a)**

Verbindung **5.5-1a** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Nitrobenzoesäure (**5.5-7a**) (3.34 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1a** (3.77 g, 92% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-3-nitrobenzoat, CAS Registrierungsnummer [18312-48-6].

**Darstellung von Kalium-2-nitrobenzoat (5.5-1b)**

Verbindung **5.5-1b** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Nitrobenzoesäure (**5.5-7b**) (3.34 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1b** (4.01 g, 98% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-nitrobenzoat, CAS Registrierungsnummer [15163-59-4].

**Darstellung von Kalium-3-cyanobenzoat (5.5-1c)**

Verbindung **5.5-1c** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Cyanobenzoessäure (**5.5-7c**) (2.94 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1c** (3.47 g, 94% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-3-cyanobenzoat, CAS Registrierungsnummer [1086406-19-0]

**Darstellung von Kalium-3-chlorbenzoat (5.5-1d)**

Verbindung **5.5-1d** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Chlorbenzoesäure (**5.5-7d**) (3.13 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1d** (3.61 g, 93% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-3-chlorbenzoat, CAS Registrierungsnummer [16518-11-9].

**Darstellung von Kalium-3-methoxybenzoat (5.5-1e)**

Verbindung **5.5-1e** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Methoxybenzoesäure (**5.5-7e**) (3.04 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1e** (2.89 g, 76% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-3-methoxybenzoat, CAS Registrierungsnummer [74525-40-9].

#### **Darstellung von Kalium-4-nitrobenzoat (5.5-1f)**

Verbindung **5.5-1f** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Nitrobenzoesäure (**5.5-7f**) (3.34 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1f** (3.92 g, 95% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-4-nitrobenzoat, CAS Registrierungsnummer [15922-01-7].

#### **Darstellung von Kalium-3-methyl-4-nitrobenzoat (5.5-1g)**

Verbindung **5.5-1g** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Methyl-4-nitrobenzoesäure (**5.5-7g**) (3.62 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1g** (4.17 g, 95% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-3-methyl-4-nitrobenzoat, CAS Registrierungsnummer [1086406-21-4].

#### **Darstellung von Kalium-4-cyanobenzoat (5.5-1h)**

Verbindung **5.5-1h** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Cyanobenzoesäure (**5.5-7h**) (2.94 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1h** (3.58 g, 97% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-4-cyanobenzoat, CAS Registrierungsnummer [120543-33-1].

#### **Darstellung von Kalium-4-trifluormethylbenzoat (5.5-1i)**

Verbindung **5.5-1i** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Trifluormethylbenzoesäure (**5.5-7i**) (3.80 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1i** (4.41 g, 98% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-4-trifluormethylbenzoat, CAS Registrierungsnummer [1195761-03-5].

#### **Darstellung von Kalium-4-acetamidobenzoat (5.5-1j)**

Verbindung **5.5-1j** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Acetamidobenzoessäure (**5.5-7j**) (3.58 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1j** (4.21 g, 97% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-4-acetamidobenzoat, CAS Registrierungsnummer [1086406-22-5].

**Darstellung von Kalium-1-naphthoat (5.5-1k)**

Verbindung **5.5-1k** wird analog zur allgemeinen Methode aus 1-Naphthoesäure (**5.5-7k**) (3.44 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1k** (3.61 g, 86% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-1-naphthoat, CAS Registrierungsnummer [16518-19-7].

**Darstellung von Kalium-nicotinat (5.5-1l)**

Verbindung **5.5-1l** wird analog zur allgemeinen Methode aus Nicotinsäure (**5.5-7l**) (2.46 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1l** (3.15 g, 98% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-nicotinat, CAS Registrierungsnummer [16518-17-5].

**Darstellung von Kalium-thiophen-3-carboxylat (5.5-1m)**

Verbindung **5.5-1m** wird analog zur allgemeinen Methode aus Thiophen-3-carbonsäure (**5.5-7m**) (2.56 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1m** (3.02 g, 91% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-thiophen-3-carboxylat, CAS Registrierungsnummer [1195761-04-6].

**Darstellung von Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (5.5-1n)**

Verbindung **5.5-1n** wird analog zur allgemeinen Methode aus 5-Methyl-2-nitrobenzoesäure (**5.5-7n**) (3.62 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1n** (4.27 g, 97% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat, CAS Registrierungsnummer [120543-33-1].

**Darstellung von Kalium-3-methyl-2-nitrobenzoat (5.5-1o)**

Verbindung **5.5-1o** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure (**5.5-7o**) (3.62 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1o** (4.09 g, 93% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-3-methyl-2-nitrobenzoat, CAS Registrierungsnummer [80841-44-7].

#### **Darstellung von Kalium-2-fluorbenzoat (5.5-1p)**

Verbindung **5.5-1p** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Fluorbenzoesäure (**5.5-7p**) (2.80 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1p** (3.39 g, 95% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-fluorbenzoat, CAS Registrierungsnummer [16463-37-9].

#### **Darstellung von Kalium-2-methoxybenzoat (5.5-1q)**

Verbindung **5.5-1q** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Methoxybenzoesäure (**5.5-7q**) (3.04 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1q** (3.72 g, 98% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-methoxybenzoat, CAS Registrierungsnummer [16463-34-6].

#### **Darstellung von Kalium-2-acetylbenzoat (5.5-1r)**

Verbindung **5.5-1r** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Acetylbenzoesäure (**5.5-7r**) (3.28 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1r** (3.27 g, 81% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-acetylbenzoat, CAS Registrierungsnummer [16727-00-7].

#### **Darstellung von Kalium-2-formylbenzoat (5.5-1s)**

Verbindung **5.5-1s** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Formylbenzoesäure (**5.5-7s**) (3.00 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1s** (3.05 g, 81% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-formylbenzoat, CAS Registrierungsnummer [97051-59-7].

#### **Darstellung von Kalium-isopropylphthalat (5.5-1t)**

Verbindung **5.5-1t** wird analog zur allgemeinen Methode aus Phthalsäureanhydrid (**5.5-7t**) (2.69 g, 20.0 mmol) und 2-Propanol (20 mL) anstelle von Ethanol dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1t** (3.95 g, 81% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-isopropylphthalat, CAS Registrierungsnummer [1071850-03-7].

**Darstellung von Kalium-2-cyanobenzoat (5.5-1u)**

Verbindung **5.5-1u** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Cyanobenzoessäure (**5.5-7u**) (2.94 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1u** (3.58 g, 97% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-2-cyanobenzoat, CAS Registrierungsnummer [1071849-95-0].

**Darstellung von Kalium-furan-2-carboxylat (5.5-1v)**

Verbindung **5.5-1v** wird analog zur allgemeinen Methode aus Furan-2-carbonsäure (**5.5-7v**) (2.24 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1v** (2.82 g, 94% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-furan-2-carboxylat, CAS Registrierungsnummer [20842-02-8].

**Darstellung von Kalium-thiophen-2-carboxylat (5.5-1w)**

Verbindung **5.5-1w** wird analog zur allgemeinen Methode aus Thiophen-2-carbonsäure (**5.5-7w**) (2.56 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-1w** (3.13 g, 94% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-thiophen-2-carboxylat, CAS Registrierungsnummer [33311-43-2].

**Darstellung von Kalium-oxo-(4-methylphenyl)acetat (5.5-9a)**

Verbindung **5.5-9a** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Methylphenyl-glyoxylsäure (**5.5-9'a**) (3.84 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-9a** (3.25 g, 80% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-oxo-(4-methylphenyl)acetat, CAS Registrierungsnummer [1033133-17-3].

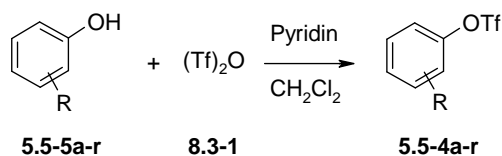
**Darstellung von Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat (5.5-9b)**

Verbindung **5.5-9b** wird analog zur allgemeinen Methode aus Trimethylbrenztraubensäure (**5.5-9'b**) (2.60 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-9b** (2.76 g, 82% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat, CAS Registrierungsnummer [41394-66-5].

### 8.3 Darstellung von Trifluormethansulfonatderivaten

#### 8.3.1 Umsetzung von Phenolen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid



Schema 105. Darstellung von Trifluormethansulfonatderivaten.

In einem 250 mL Dreihalskolben ausgestattet mit Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührstab wird eine eisgekühlte Lösung aus dem jeweiligen Phenol (**5.5-5a-r**) (20.0 mmol) und Pyridin (3.23 mL, 40.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (20 mL) vorgelegt. Zu dieser eisgekühlten Lösung wird eine Lösung aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**8.3-1**) (4.00 mL, 24.0 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 30 mL Diethylether verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 20 mL 1 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Nach Kugelrohrdestillation des Rohprodukts unter vermindertem Druck sind die entsprechenden Triflate (**5.5-4a-r**) in ausgezeichneten Ausbeuten (79-99%) zugänglich und können unmittelbar weiter eingesetzt werden.

#### Darstellung von 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**)

Verbindung **5.5-4a** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Methylphenol (**5.5-5a**) (2.09 mL, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4a** (4.70 g, 97% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [29540-83-8].

#### Darstellung von Phenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4b**)

Verbindung **5.5-4b** wird analog zur allgemeinen Methode aus Phenol (**5.5-5b**) (1.88 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4b** (3.90 g, 86% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Phenyltrifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [17763-67-6].

#### **Darstellung von 2-Naphthyl-trifluormethansulfonat (5.5-4c)**

Verbindung **5.5-4c** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Naphthol (**5.5-5c**) (2.88 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4c** (4.52 g, 82% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Naphthyltrifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [3857-83-8].

#### **Darstellung von 2-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4d)**

Verbindung **5.5-4d** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Methylphenol (**5.5-5d**) (2.07 mL, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4d** (4.00 g, 83% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Methylphenyltrifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [66107-34-4].

#### **Darstellung von Ethyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat (5.5-4e)**

Verbindung **5.5-4e** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Hydroxybenzoesäureethylester (**5.5-5e**) (2.94 mL, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4e** (5.65 g, 95% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Ethyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat, CAS Registrierungsnummer [179538-97-7].

#### **Darstellung von 3,5-Dimethylphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4f)**

Verbindung **5.5-4f** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3,5-Dimethylphenol (**5.5-5f**) (2.44 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4f** (4.59 g, 90% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3,5-Dimethylphenyltrifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [219667-41-1].

#### **Darstellung von Ethyl-3-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat (5.5-4g)**

Verbindung **5.5-4g** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Hydroxybenzoesäureethylester (**5.5-5g**) (3.32 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4g** (5.47 g, 92% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Ethyl-3-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat, CAS Registrierungsnummer [1006714-38-0].

#### **Darstellung von 3-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4h)**

Verbindung **5.5-4h** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Acetylphenol (**5.5-5h**) (2.72 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4h** (5.14 g, 96% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [138313-22-1].

#### **Darstellung von 3-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4i)**

Verbindung **5.5-4i** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Methoxyphenol (**5.5-5i**) (2.16 ml, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4i** (4.77 g, 93% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [66107-33-3].

#### **Darstellung von 4-Fluorphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4j)**

Verbindung **5.5-4j** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Fluorphenol (**5.5-5j**) (2.24 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4j** (4.10 g, 84% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Fluorphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [132993-23-8].

#### **Darstellung von 4-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4k)**

Verbindung **5.5-4k** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Methoxyphenol (**5.5-5k**) (2.48 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4k** (4.80 g, 94% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [66107-29-7].



**Darstellung von 4-Nitrophenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4l)**

Verbindung **5.5-4l** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Nitrophenol (**5.5-5l**) (2.78 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4l** (5.21 g, 96% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Nitrophenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [17763-80-3].

**Darstellung von 4-Propionylphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4m)**

Verbindung **5.5-4m** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Hydroxypropiofenon (**5.5-5m**) (3.00 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4m** (4.99 g, 88% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Propionylphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [87241-55-2].

**Darstellung von 4-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4n)**

Verbindung **5.5-4n** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Acetylphenol (**5.5-5n**) (2.72 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4n** (4.72 g, 88% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [109613-00-5].

**Darstellung von 4-Chlorphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4o)**

Verbindung **5.5-4o** wird analog zur allgemeinen Methode aus 4-Chlorphenol (**5.5-5o**) (2.57 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4o** (4.99 g, 96% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Chlorphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [29540-84-9].

**Darstellung von 3-Formylphenyl-trifluormethansulfonat (5.5-4p)**

Verbindung **5.5-4p** wird analog zur allgemeinen Methode aus 3-Formylphenol (**5.5-5p**) (2.44 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4p** (4.03 g, 79% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Formylphenyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [17763-68-7].

**Darstellung von 8-Chinolinyl-trifluormethansulfonat (5.5-4q)**

Verbindung **5.5-4q** wird analog zur allgemeinen Methode aus 8-Hydroxychinolin (**5.5-5q**) (2.90 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4q** (5.23 g, 97% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 8-Chinolinyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [108530-08-1].

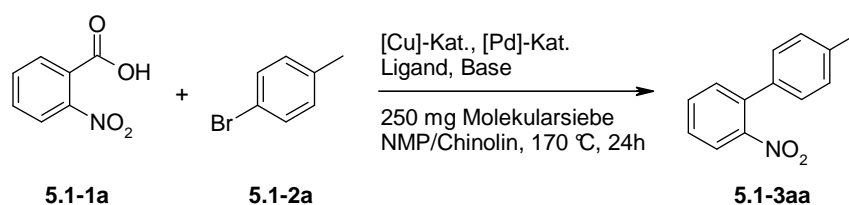
**Darstellung von 2-Methyl-8-chinolinyl-trifluormethansulfonat (5.5-4r)**

Verbindung **5.5-4r** wird analog zur allgemeinen Methode aus 2-Methyl-8-hydroxychinolin (**5.5-5r**) (3.18 g, 20.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.5-4r** (5.21 g, 89% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Methyl-8-Chinolinyl-trifluormethansulfonat, CAS Registrierungsnummer [256652-07-0].

**8.4 Allgemeine Methode zur Darstellung *ortho*-substituierter Biarylderivate***8.4.1 Durchführung der Katalysereihenversuche*

Bei den Katalysereihenversuchen wird 2-Nitrobenzoesäure (**5.1-3a**) in Gegenwart verschiedener Kupferverbindungen, Palladiumverbindungen, Liganden und Basen gemäß Schema 106 mit 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) umgesetzt. Alle Reaktionen können mit Hilfe der zuvor beschriebenen Aluminiumblöcke und Vakuumverteiler in verschlossenen 20 mL Gefäßen durchgeführt werden.



Schema 106. *Durchgeführte Reihenversuche zur Biarylsynthese.*

In einem typischen Experiment werden zunächst 2-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) (1.00 mmol), die jeweilige Palladium- sowie Kupferverbindung, der Ligand (in der Regel 1,10-Phenanthroline) und die Base (meist Kaliumcarbonat) zusammen mit gemahlene Molekularsieben 3 Å vorgelegt. Danach wird ein 20 mm Magnetrührstab zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einer Septumkappe luftdicht verschlossen. Dann werden zehn Reaktionsgefäße gleichzeitig evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Anschließend werden 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (1.20 mmol) und je 2.0 mL des entsprechenden Lösungsmittels oder

-gemisches und 50 µl *n*-Tetradecan als interner Standard mittels Hamiltonspritzen zugesetzt. Nun werden die Nadeln des Vakuumverteilers aus den Septenkappen entfernt und die Reaktionsmischungen temperiert und über Nacht bei 500 U/min gerührt, da mit 20 mm Magnetrührkernen bei dieser Drehzahl in allen Reaktionsgefäßen eine gleichermaßen gute Durchmischung erreicht wird.

Da bei diesen Reaktionen Kohlendioxid als Nebenprodukt erzeugt wird, wird nach dem Abkühlen ein Druckausgleich mit einer Nadel, die vorsichtig durch das Septum der Kappen gestochen wird durchgeführt. Erst dann werden die Reaktionsgefäße vorsichtig geöffnet. Mit graduierten Einwegpipetten werden 0.25 mL Proben entnommen und in 2.0 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit 2.0 mL 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird durch trockenes Natriumhydrogencarbonat sowie trockenes Magnesiumsulfat filtriert und gaschromatographisch analysiert.

#### 8.4.2 Umsetzung ortho-substituierter Carbonsäuren mit Arylhalogeniden

##### **Darstellung von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl (5.1-3aa)**

In einem 20 mL Reaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander 2-Nitrobenzoesäure (**5.1-1a**) (167 mg, 1.00 mmol), Palladium(II)-bromid (8.0 mg, 0.03 mmol), Kupfer(I)-bromid (14.3 mg, 0.10 mmol), 1,10-Phenanthroline (18.0 mg, 0.10 mmol), Kaliumcarbonat (138 mg, 1.00 mmol) und gemahlene Molekularsiebe 3 Å (250 mg) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol), trockenes und deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (1.5 ml) sowie Chinolin (0.5 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei einer Reaktionstemperatur von 170 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL Essigsäureethylester verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 20 mL 1 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in einer minimalen Menge Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) wird **5.1-3aa** (175 mg, 82% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [70680-21-6].

### **Darstellung von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl (5.1-3ba)**

Verbindung **5.1-3ba** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 2-Cyanobenzoessäure (**5.1-1b**) (147 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3ba** (65 mg, 34% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [114772-53-1].

### **Darstellung von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl (5.1-3da)**

Verbindung **5.1-3da** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 2-Acetylbenzoessäure (**5.1-1d**) (164 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3da** (144 mg, 69% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [16927-79-0].

### **Darstellung von 2-Formyl-4'-methylbiphenyl (5.1-3ea)**

Verbindung **5.1-3ea** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 2-Formylbenzoessäure (**5.1-1e**) (150 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3ea** (120 mg, 61% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Formyl-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [16191-28-9].

### **Darstellung von 2-Methylsulfonyl-4'-methylbiphenyl (5.1-3fa)**

Verbindung **5.1-3fa** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 2-Methylsulfonylbenzoessäure (**5.1-1f**) (200 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3fa** (102 mg, 42% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Methylsulfonyl-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [632339-04-9].

**Darstellung von 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure-isopropylester (5.1-3ga)**

Verbindung **5.1-3ga** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus Isopropylhydrogenphthalat (**5.1-1g**) (246 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3ga** (129 mg, 51% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure-isopropylester, CAS Registrierungsnummer [937166-54-6].

**Darstellung von 2-*N,N*-Diethyl-(4'-methylbiphenyl)-carboxamid (5.1-3ha)**

Verbindung **5.1-3ha** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 2-Diethylcarbamoylbenzoesäure (**5.1-1h**) (221 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3ha** (119 mg, 45% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-*N,N*-Diethyl-(4'-methylbiphenyl)-carboxamid, CAS Registrierungsnummer [937166-54-6].

**Darstellung von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl (5.1-3ia)**

Verbindung **5.1-3ia** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 2-Fluorbenzoesäure (**5.1-1i**) (140 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3ia** (143 mg, 76% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [720937-41-5].

**Darstellung von 4'-Methyl-2-(trifluormethyl)biphenyl (5.1-3ja)**

Verbindung **5.1-3ja** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 2-Trifluormethylbenzoesäure (**5.1-1j**) (190 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 31% bestimmt werden konnte.

**Darstellung von 4'-Methyl-2-methoxybiphenyl (5.1-3ka)**

Verbindung **5.1-3ka** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 2-Methoxybenzoesäure (**5.1-1k**) (152 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3ka** (92 mg, 46% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-2-methoxybiphenyl, CAS Registrierungsnummer [92495-53-9].

**Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)thiophen (5.1-3la)**

Verbindung **5.1-3la** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus Thiophen-2-carbonsäure (**5.1-1l**) (128 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3la** (109 mg, 62% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(4-Methylphenyl)thiophen, CAS Registrierungsnummer [16939-04-1].

**Darstellung von 1-Methyl-4-*trans*-styrylbenzol (5.1-3pa)**

Verbindung **5.1-3pa** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus *trans*-Zimtsäure (**5.1-1p**) (148 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3pa** (157 mg, 79% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 1-Methyl-4-*trans*-styrylbenzol, CAS Registrierungsnummer [1657-45-0].

**Darstellung von 1-(4-Methylphenyl)naphthalin (5.1-3sa)**

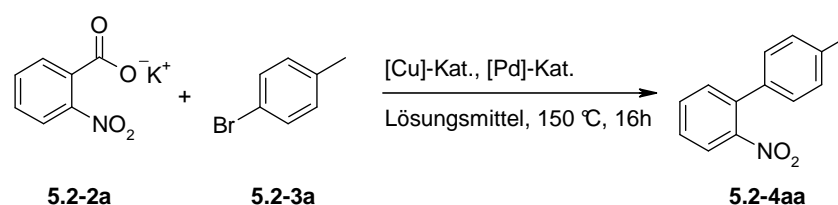
Verbindung **5.1-3sa** wird analog zu Verbindung **5.1-3aa** aus 1-Naphthoesäure (**5.2-1s**) (190 mg, 1.00 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.1-2a**) (205 mg, 1.20 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.1-3sa** (124 mg, 57% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 1-(4-Methylphenyl)naphthalin, CAS Registrierungsnummer [27331-34-6].

## 8.5 Darstellung *ortho*-substituierter Biaryle im präparativen Maßstab

### 8.5.1 Durchführung der Katalysereihenversuche

Bei den Katalysereihenversuchen wird Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) in Gegenwart verschiedener Kupferverbindungen, Palladiumverbindungen, Phosphine und Liganden gemäß Schema 107 mit 4-Bromtoluol (**5.2-3a**) umgesetzt. Alle Reaktionen können mit Hilfe der zuvor beschriebenen Aluminiumblöcke und Vakuumverteiler in verschlossenen 60 mL Gefäßen durchgeführt werden.



Schema 107. *Durchgeführte Reihenversuche für den präparativen Maßstab.*

In einem typischen Experiment werden zunächst Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (11.0 mmol), die jeweilige Palladium- sowie Kupferverbindung (in der Regel (1,10-Phenanthrolin)-bis(triphenylphosphin)kupfer(I)-nitrat, Dichlormethan Addukt) und gegebenenfalls ein Phosphin und Stickstoff-Ligand (in der Regel 1,10-Phenanthroline) vorgelegt. Danach wird ein 20 mm Magnetrührstab zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einer Septumkappe luftdicht verschlossen. Dann werden zehn Reaktionsgefäße gleichzeitig evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Anschließend werden 4-Bromtoluol (**5.2-3a**) (10.0 mmol) und je 15 mL des entsprechenden Lösungsmittels oder -gemisches und 500  $\mu$ L *n*-Tetradecan als interner Standard mittels Hamiltonspritzen zugesetzt. Nun werden die Nadeln des Vakuumverteilers aus den Septenkappen entfernt und die Reaktionsmischungen temperiert und über Nacht bei 500 U/min gerührt, da mit 20 mm Magnetrührkernen bei dieser Drehzahl in allen Reaktionsgefäßen eine gleichermaßen gute Durchmischung erreicht wird.

Da bei diesen Reaktionen Kohlendioxid als Nebenprodukt erzeugt wird, wird nach dem Abkühlen ein Druckausgleich mit einer Nadel, die vorsichtig durch das Septum der Kappen gestochen wird durchgeführt. Erst dann werden die Reaktionsgefäße vorsichtig geöffnet. Mit graduierten Einwegpipetten werden 0.25 mL Proben entnommen und in 2.0 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit 2.0 mL 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische

Phase wird durch trockenes Natriumhydrogencarbonat sowie trockenes Magnesiumsulfat filtriert und gaschromatographisch analysiert.

### 8.5.2 Umsetzung von Kaliumbenzoaten mit Arylhalogeniden im Gramm-Maßstab

#### Darstellung von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl (5.2-4aa)

In einem 60 mL Reaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol), (1,10-Phenanthrolin)-bis(triphenylphosphin)-kupfer(I)-nitrat (125 mg, 0.15 mmol) und Palladium(II)-acetylacetonat (4.57 mg, 0.015 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden 4-Bromtoluol (**5.2-3a**) (1.71 g, 10.0 mmol), trockenes und deoxygeniertes Mesitylen (15 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei einer Reaktionstemperatur von 150 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über *Celite*<sup>®</sup> filtriert anschließend wird der Filterkuchen dreimal mit jeweils 20 mL Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p0.0005} = 125$  °C) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4aa** (2.11 g, 99% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [70680-21-6].

#### Darstellung von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl (5.2-4ab)

Verbindung **5.2-4ab** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 4-Bromanisol (**5.2-3b**) (1.87 g, 10.0 mmol) dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p0.0003} = 140$  °C) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ab** (2.16 g, 95% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [20013-55-2].

#### Darstellung von 4-Chlor-2'-nitrobiphenyl (5.2-4ac)

Verbindung **5.2-4ac** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 4-Bromchlorbenzol (**5.2-3c**) (1.92 g, 10.0 mmol) dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p0.0005} = 125$  °C) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ac** (2.20 g, 94% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Chlor-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [6271-80-3].



**Darstellung von 4-Formyl-2'-nitrobiphenyl (5.2-4ad)**

Verbindung **5.2-4ad** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 4-Brombenzaldehyd (**5.2-3d**) (1.85 g, 10.0 mmol) dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p_{0.0003}} = 150\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ad** (2.06 g, 91% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Alternativ wird Verbindung **5.2-4ad** analog zu Verbindung **5.2-4aa** ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 4-Chlorbenzaldehyd (**5.2-3'd**) (1,41 g, 10.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.2-4ad** (1.32 g, 58% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Formyl-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [169188-17-4].

**Darstellung von 4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl (5.2-4ae)**

Verbindung **5.2-4ae** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 4-Bromacetophenon (**5.2-3e**) (1.99 g, 10.0 mmol) dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p_{0.0003}} = 160\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ae** (1.85 g, 77% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [5730-96-1].

**Darstellung von 2,4'-Dinitrobiphenyl (5.2-4af)**

Verbindung **5.2-4af** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 1-Brom-4-nitrobenzol (**5.2-3f**) (2.02 g, 10.0 mmol) dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p_{0.0005}} = 210\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4af** (2.23 mg, 91% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Alternativ wird Verbindung **5.2-4af** analog zu Verbindung **5.2-4aa** ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 1-Chlor-4-nitrobenzol (**5.2-3'f**) (1,58 g, 10.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.2-4af** (2.09 g, 86% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2,4'-Dinitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [606-81-5].

**Darstellung von 4-Cyano-2'-nitrobiphenyl (5.2-4ag)**

Verbindung **5.2-4ag** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 1-Brom-4-cyanobenzol (**5.2-3g**) (1.82 g, 10.0 mmol) dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p0.0005} = 160$  °C) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ag** (2.18 g, 97% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Alternativ wird Verbindung **5.2-4ag** analog zu Verbindung **5.2-4aa** ausgehend von Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (2.26 g, 11.0 mmol) und 1-Chlor-4-cyanobenzol (**5.2-3'g**) (1,38 g, 10.0 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.2-4ag** (1.76 g, 79% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Cyano-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [75898-34-9].

*8.5.3 Umsetzung von Kaliumbenzoaten mit Arylhalogeniden im fünf Gramm-Maßstab***Darstellung von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl (5.2-4aa)**

In einem 100 mL Dreihalskolben ausgestattet mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (9.04 g, 44.0 mmol) (1,10-Phenanthrolin)-bis(triphenylphosphin)-kupfer(I)-nitrat (500 mg, 0.60 mmol) und Palladium(II)-acetylacetonat (18.3 mg, 0.06 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Danach wird eine Lösung aus 4-Bromtoluol (**5.2-3a**) (4.92 mL, 40.0 mmol) in trockenem Mesitylen (60 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren im Ölbad auf eine Reaktionstemperatur von 150 °C erwärmt wobei der Reaktionsverlauf mittels Gaschromatographie verfolgt wird. Nach vollständigem Umsatz (in der Regel nach 16 Stunden) wird das abgekühlte Reaktionsgemisch über *Celite*<sup>®</sup> filtriert anschließend wird der Filterkuchen dreimal mit jeweils 20 mL Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p0.0005} = 125$  °C) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4aa** (8.44 g, 99% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [70680-21-6].

**Darstellung von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl (5.2-4ab)**

Verbindung **5.2-4ab** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (9.04 g, 44.0 mmol) und 4-Bromanisol (**5.2-3b**) (7.48 g, 40.0 mmol) dargestellt und mittels

Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p_{0.0003}} = 140\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ab** (8.23 g, 91% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [20013-55-2].

#### **Darstellung von 4-Formyl-2'-nitrobiphenyl (5.2-4ad)**

Verbindung **5.2-4ad** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (9.04 g, 44.0 mmol) und 4-Brombenzaldehyd (**5.2-3d**) (7.40 g, 40.0 mmol) dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p_{0.0003}} = 150\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ad** (7.88 g, 87% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Formyl-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [169188-17-4].

#### **Darstellung von 2,4'-Dinitrobiphenyl (5.2-4af)**

Verbindung **5.2-4af** wird analog zu Verbindung **5.2-4aa** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (9.04 g, 44.0 mmol) und 1-Chlor-4-nitrobenzol (**5.2-3'f**) (6.32 g, 40.0 mmol) dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p_{0.0005}} = 210\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4af** (7.55 mg, 77% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2,4'-Dinitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [606-81-5].

#### **Darstellung von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl (5.2-4ba)**

In einem 250 mL Dreihalskolben ausgestattet mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-2-acetylbenzoat (**5.2-2b**) (8.9 g, 44.0 mmol), Kupfer(I)-bromid (574 mg, 4.00 mmol), 1,10-Phenanthrolin (721 mg, 4.00 mmol), Palladium(II)-acetylacetonat (122 mg, 0.40 mmol) und Bis(diphenylphosphino)methan (307 mg, 0.80 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Danach wird eine Lösung aus 4-Bromtoluol (**5.2-3a**) (4.9 mL, 40.0 mmol) in trockenem *N*-Methyl-2-pyrrolidon (60 ml) und trockenem Chinolin (20 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren im Ölbad auf eine Reaktionstemperatur von 160 °C erwärmt wobei der Reaktionsverlauf mittels Gaschromatographie verfolgt wird. Nach vollständigem Umsatz (in der Regel nach 24 Stunden) wird das abgekühlte Reaktionsgemisch über *Celite*<sup>®</sup> filtriert anschließend wird der Filterkuchen dreimal mit jeweils 15 mL Essigsäureethylester gewaschen. Die Reaktionsmischung wird nacheinander

dreimal mit jeweils 100 mL 1 N Salzsäure und einmal mit 100 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p0.0005} = 105\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ba** (6.33 g, 75% d. Th.) als eine hellgelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [16927-79-0].

#### **Darstellung von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl (5.2-4ca)**

Verbindung **5.2-4ca** wird analog zu Verbindung **5.2-4ba** aus 2-Fluorbenzoesäure (**5.2-2c**) (7.8 g, 44.0 mmol) und 4-Bromtoluol (**5.2-3a**) (4.9 mL, 40.0 mmol) aber ohne den Zusatz von Bis(diphenylphosphino)methan dargestellt und mittels Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p0.0005} = 80\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4ca** (6.32 g, 85% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [720937-41-5].

#### *8.5.4 Umsetzung von Kalium-2-nitrobenzoat mit 4-Bromtoluol im zwanzig Gramm-Maßstab*

#### **Darstellung von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl (5.2-4aa)**

In einem 500 mL Dreihalskolben ausgestattet mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-2-nitrobenzoat (**5.2-2a**) (22.6 g, 110 mmol) (1,10-Phenanthrolin)-bis(triphenylphosphin)-kupfer(I)-nitrat (1.25 g, 1.50 mmol) und Palladium(II)-acetylacetonat (45.7 mg, 0.15 mmol) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß wird mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Danach wird eine Lösung aus 4-Bromtoluol (**5.2-3a**) (12.3 mL, 100 mmol) in trockenem Mesitylen (150 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren im Ölbad auf eine Reaktionstemperatur von 150 °C erwärmt wobei der Reaktionsverlauf mittels Gaschromatographie verfolgt wird. Nach vollständigem Umsatz (in der Regel nach 16 Stunden) wird das abgekühlte Reaktionsgemisch über *Celite*<sup>®</sup> filtriert anschließend wird der Filterkuchen dreimal mit jeweils 20 mL Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation unter vermindertem Druck ( $K_{p0.0005} = 125\text{ °C}$ ) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.2-4aa** (21.1 g, 99% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

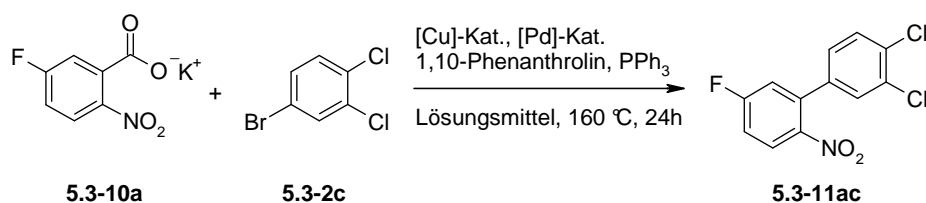
Alternativ wird Verbindung **5.2-4aa** ausgehend von 2-Nitrobenzoesäure (**5.2-1a**) (18.4 g, 110 mmol) (1,10-Phenanthrolin)-bis(triphenylphosphin)-kupfer(I)-nitrat (1.25 g, 1.50 mmol), Palladium(II)-acetylacetonat (45.7 mg, 0.15 mmol) und Kaliumcarbonat (15.2 g, 110 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.2-4aa** (19.6 g, 92% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [70680-21-6].

## 8.6 Darstellung von im 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl im industriellen Maßstab

### 8.6.1 Durchführung der Katalysereihenversuche

Bei den Katalysereihenversuchen wird Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) in Gegenwart verschiedener Kupferverbindungen, Palladiumverbindungen, Phosphine und Liganden gemäß Schema 108 mit 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) umgesetzt. Alle Reaktionen können mit Hilfe der zuvor beschriebenen Aluminiumblöcke und Vakuumverteiler in verschlossenen 60 mL Gefäßen durchgeführt werden.



Schema 108. *Durchgeführte Reihenversuche für den industriellen Maßstab.*

In einem typischen Experiment werden zunächst Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) (11.0 mmol), die jeweilige Palladium- sowie Kupferverbindung, der Phosphin- (in der Regel Triphenylphosphin) und Stickstoff-Ligand (in der Regel 1,10-Phenanthroline) vorgelegt. Danach wird ein 20 mm Magnetrührstab zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einer Septumkappe luftdicht verschlossen. Dann werden zehn Reaktionsgefäße gleichzeitig evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Anschließend werden 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) (10.0 mmol) und je 15 mL des entsprechenden Lösungsmittels oder -gemisches und 500 µl *n*-Tetradecan als interner Standard mittels Hamiltonspritzen zugesetzt. Nun werden die Nadeln des Vakuumverteilers aus den Septenkappen entfernt und die Reaktionsmischungen temperiert und über Nacht bei 500 U/min gerührt, da mit 20 mm Magnetrührkernen bei dieser Drehzahl in allen Reaktionsgefäßen eine gleichermaßen gute Durchmischung erreicht wird.

Da bei diesen Reaktionen Kohlendioxid als Nebenprodukt erzeugt wird, wird nach dem Abkühlen ein Druckausgleich mit einer Nadel, die vorsichtig durch das Septum der Kappen gestochen wird durchgeführt. Erst dann werden die Reaktionsgefäße vorsichtig geöffnet. Mit

graduierten Einwegpipetten werden 0.25 mL Proben entnommen und in 2.0 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit 2.0 mL 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird durch trockenes Natriumhydrogencarbonat sowie trockenes Magnesiumsulfat filtriert und gaschromatographisch analysiert.

### 8.6.2 Zweistufiges Verfahren zur Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl

#### **Darstellung von Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat**

In einem 4.0 L Dreihalskolben mit 1.5 L Tropftrichter und KPG-Rührwerk wird 5-Fluor-2-nitrobenzoesäure (**5.3-13a**) (231 g, 1.25 mol, 1.20 Äquiv.) vorgelegt und in Ethanol (1.00 L) gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus Kaliumhydroxid (85 %ig, 75.0 g, 1.14 mol, 1.10 Äquiv.) in Ethanol (1.10 L) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das ausgefallene Kaliumsalz abfiltriert und zwei Mal mit Ethanol (100 mL) gewaschen. Anschließend wird das Kristallisat im Vakuum getrocknet. Auf diesem Weg wird Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) (217 g, 86%) als hellgelber Feststoff erhalten.

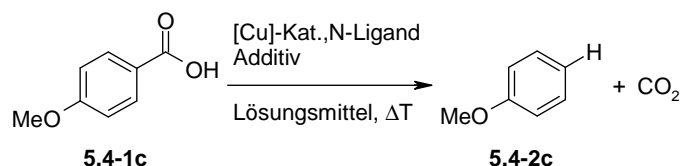
#### **Darstellung von 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl**

In einem 4.0 L Dreihalskolben mit Rückflusskühler und KPG-Rührwerk werden nacheinander Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat (**5.3-10a**) (217 g, 971 mmol, 1.1 Äquiv.), Kupfer(I)-bromid (1.27 g, 8.83 mmol, 0.01 Äquiv.), 1,10-Phenanthrolin (1.56 g, 8.83 mmol, 0.01 Äquiv.), Palladium(II)-acetylacetonat (161 mg, 0.53 mmol, 0.0006 Äquiv.) und Triphenylphosphin (4.63 g, 17.7 mmol, 0.02 Äquiv.) vorgelegt und eine Lösung aus 1-Brom-3,4-dichlorbenzol (**5.3-2c**) (199 g, 883 mmol, 1.00 Äquiv.) in Mesitylen (1.35 L) zugegeben. Diese Reaktionsmischung wird auf eine Reaktionstemperatur 160 °C erwärmt und für 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf 100 °C wird Mesitylen (1.20 L) unter verringertem Druck (300-150 mbar) abdestilliert. Anschließend wird die heiße Reaktionsmischung über ein Kieselgel-Bett filtriert und der Filtrierückstand mit heißem Mesitylen (2 x 35 mL) gewaschen. Zu der vereinigten organischen Phasen wird nach dem Abkühlen Methylcyclohexan (880 mL) gegeben. Diese Lösung wird erst kurz auf 80 °C erwärmt und dann langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wird das Kristallisat abfiltriert, je zwei Mal mit Methylcyclohexan (2 x 100 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Auf diesem Weg wird 2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl (**5.3-11ac**) (146 g, 58%) als gelbe Kristalle erhalten.

## 8.7 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren

### 8.7.1 Durchführung der Katalysereihenversuche

Bei den Katalysereihenversuchen wird 4-Methoxybenzoesäure (**5.4-1c**) in Gegenwart verschiedener Kupferverbindungen, Stickstoff-Liganden, und Additiven gemäß Schema 109 umgesetzt. Alle Reaktionen können mit Hilfe der zuvor beschriebenen Aluminiumblöcke und Vakuumverteiler in verschlossenen 20 mL Gefäßen durchgeführt werden.



Schema 109. Reihenversuche zur kupferkatalysierten Protodecarboxylierung.

In einem typischen Experiment wird zunächst 4-Methoxybenzoesäure (**5.4-1c**) (1.00 mmol), die jeweilige Kupferverbindung (in den meisten Fällen 10.0 mmol), der Ligand (in der Regel 10.0 mmol) und gegebenenfalls ein Additiv (meist Kaliumcarbonat) vorgelegt. Danach wird ein 20 mm Magnetrührstab zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einer Septumkappe luftdicht verschlossen. Dann werden zehn Reaktionsgefäße gleichzeitig evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Anschließend werden je 2.0 mL des jeweiligen Lösungsmittels und 50 µl *n*-Tetradecan als interner Standard mittels Hamiltonspritzen zugesetzt. Die Reaktionsmischungen werden temperiert und über Nacht bei 500 U/min gerührt, da mit 20 mm Magnetrührkernen bei dieser Drehzahl in allen Reaktionsgefäßen eine gleichermaßen gute Durchmischung erreicht wird.

Da bei diesen Reaktionen Kohlendioxid als Nebenprodukt erzeugt wird, wird nach dem Abkühlen ein Druckausgleich mit einer Nadel, die vorsichtig durch das Septum der Kappen gestochen wird durchgeführt. Erst dann werden die Reaktionsgefäße vorsichtig geöffnet. Mit graduierten Einwegpipetten werden 0.25 mL Proben entnommen und in 2.0 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit 2.0 mL 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird durch trockenes Natriumhydrogensulfat sowie trockenes Magnesiumsulfat filtriert und gaschromatographisch analysiert.

### 8.7.2 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung aktivierter Carbonsäuren

#### Darstellung von Nitrobenzol (**5.4-2b**)

In einem 20 mL Reaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander 2-Nitrobenzoesäure (**5.4-1b**) (167 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)-oxid (7.2 mg, 0.05 mmol) und 1,10-Phenanthrolin

(18 mg, 0.10 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden trockenes und deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (1.5 ml) sowie Chinolin (0.5 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren auf eine Reaktionstemperatur von 170 °C erwärmt wobei der Reaktionsverlauf mittels HPLC verfolgt wird. Nach vollständigem Umsatz (in der Regel nach 12 Stunden) wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 10 mL Diethylether verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 5 mL 5 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 10 mL Wasser und einmal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel über eine Fraktionskolonne nach Vigreux entfernt. Auf diese Weise wird **5.4-2b** (107 mg, 87% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Nitrobenzol, CAS Registrierungsnummer [98-95-3].

### **Darstellung von Anisol (5.4-2c)**

Verbindung **5.4-2c** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 2-Methoxybenzoesäure (**5.4-1d**) (152 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2c** (26 mg, 24% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Anisol, CAS Registrierungsnummer [100-66-3].

### **Darstellung von Benzaldehyd (5.4-2e)**

Verbindung **5.4-2e** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 2-Formylbenzoesäure (**5.4-1e**) (150 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2e** (81 mg, 76% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Verbindung **5.4-2e** ist analog zur Synthese aus 2-Formylbenzoesäure (**5.4-1e**) auch aus Phenylglyoxylsäure (**5.4-6**) (150 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard zugänglich. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 67% bestimmt werden konnte.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Benzaldehyd, CAS Registrierungsnummer [100-55-7].



**Darstellung von Acetophenon (5.4-2f)**

Verbindung **5.4-2f** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 2-Acetylbenzoesäure (**5.4-1f**) (164 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2f** (104 mg, 87% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Acetophenon, CAS Registrierungsnummer [98-86-2].

**Darstellung von Fluorbenzol (5.4-2g)**

Verbindung **5.4-2g** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 2-Fluorbenzoesäure (**5.4-1g**) (140 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 79% bestimmt werden konnte.

**Darstellung von Methylphenylsulfon (5.4-2h)**

Verbindung **5.4-2h** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 2-Methylsulfonylbenzoesäure (**5.4-1h**) (200 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2h** (94 mg, 60% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Methylphenylsulfon, CAS Registrierungsnummer [3112-85-4].

**Darstellung von Benzoesäureisopropylester (5.4-2i)**

Verbindung **5.4-2i** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus *ortho*-Phthalsäure-monoisopropylester (**5.4-1i**) (208 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2i** (134 mg, 82% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Benzoesäureisopropylester, CAS Registrierungsnummer [939-48-0].

**Darstellung von *N,N*-Diethylbenzamid (5.4-2j)**

Verbindung **5.4-2j** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 2-Diethylcarbamoylbenzoesäure (**5.4-1j**) (221 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2j** (151 mg, 85% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von *N,N*-Diethylbenzamid, CAS Registrierungsnummer [1696-17-9].

#### **Darstellung von Diphenylamin (5.4-2k)**

Verbindung **5.4-2k** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 2-(Phenylamino)-benzoesäure (**5.4-1k**) (213 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2k** (138 mg, 82% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Diphenylamin, CAS Registrierungsnummer [122-39-4].

#### **Darstellung von Naphthalin (5.4-2l)**

Verbindung **5.4-2l** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 1-Naphthoesäure (**5.4-1l**) (172 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2l** (106 mg, 83% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Naphthalin, CAS Registrierungsnummer [91-20-3].

#### **Darstellung von Furan (5.4-2m)**

Verbindung **5.4-2m** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus Furan-2-carbonsäure (**5.4-1m**) (112 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 62% bestimmt werden konnte.

#### **Darstellung von Thiophen (5.4-2n)**

Verbindung **5.4-2n** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus Thiophen-2-carbonsäure (**5.4-1n**) (128 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 58% bestimmt werden konnte.

#### **Darstellung von 4-Nitroanisol (5.4-2z)**

Verbindung **5.4-2z** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (**5.4-1z**) (197 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2z** (197 mg, 90% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Nitroanisol, CAS Registrierungsnummer [100-17-4].

**Darstellung von Trifluormethylbenzol (5.7-2n)**

Verbindung **5.7-2n** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 2-Trifluormethylbenzoesäure (**5.7-1n**) (190 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50  $\mu$ l) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 22% bestimmt werden konnte.

**Darstellung von 3-Methylthiophen (5.7-7b)**

Verbindung **5.7-7b** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus 3-Methylthiophen-2-carbonsäure (**5.7-4b**) (142 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50  $\mu$ l) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 73% bestimmt werden konnte.

**Darstellung von *N*-Methylpyrrol (5.7-7d)**

Verbindung **5.7-7d** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure (**5.7-4d**) (125 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50  $\mu$ l) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 68% bestimmt werden konnte.

**Darstellung von Isochinolin (5.7-7e)**

Verbindung **5.7-7e** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus Isochinolin-1-carbonsäure (**5.7-4e**) (173 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50  $\mu$ l) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 85% bestimmt werden konnte.

**Darstellung von Styrol (5.7-8)**

Verbindung **5.7-8** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus *trans*-Zimtsäure (**5.7-5**) (148 mg, 1.00 mmol) in *N,N*-Dimethylacetamid (4.0 mL) bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50  $\mu$ l) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass

aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 43% bestimmt werden konnte.

### **Darstellung von 2-Thiophenecarboxaldehyd (5.7-9)**

Verbindung **5.7-9** wird analog zu Verbindung **5.4-2b** aus  $\alpha$ -Oxothiophen-2-essigsäure (**5.7-6**) (156 mg, 1.00 mmol) bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50  $\mu$ l) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 31% bestimmt werden konnte.

#### *8.7.3 Kupferkatalysierte Protodecarboxylierung nicht aktivierter Carbonsäuren*

### **Darstellung von Anisol (5.4-2c)**

In einem 20 mL Reaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander 4-Methoxybenzoesäure (**5.4-1c**) (152 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)-oxid (7.2 mg, 0.05 mmol) und 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin (33 mg, 0.10 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden trockenes und deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (1.5 ml) sowie Chinolin (0.5 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren auf eine Reaktionstemperatur von 170 °C erwärmt wobei der Reaktionsverlauf mittels HPLC verfolgt wird. Nach vollständigem Umsatz (in der Regel nach 16-24 Stunden) wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 10 mL Diethylether verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 5 mL 5 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 10 mL Wasser und einmal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel über eine Fraktionskolonne nach Vigreux entfernt. Auf diese Weise wird **5.4-2c** (86 mg, 80% d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

Verbindung **5.7-2b** ist analog zur Synthese aus 4-Methoxybenzoesäure (**5.4-1c**) auch aus 3-Methoxybenzoesäure (**5.7-1t**) (152 mg, 1.00 mmol) zugänglich. Auf diese Weise wird **5.7-2b** (58 mg, 54% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Anisol, CAS Registrierungsnummer [100-66-3].

**Darstellung von Nitrobenzol (5.4-2b)**

Verbindung **5.4-2b** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 3-Nitrobenzoesäure (**5.4-1o**) (167 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2b** (109 mg, 89% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Verbindung **5.4-2b** ist analog zur Synthese aus 3-Nitrobenzoesäure (**5.4-1o**) auch aus 4-Nitrobenzoesäure (**5.4-1q**) (167 mg, 1.00 mmol) zugänglich. Auf diese Weise wird **5.4-2b** (84 mg, 68% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Nitrobenzol, CAS Registrierungsnummer [98-95-3].

**Darstellung von Toluol (5.4-2p)**

Verbindung **5.4-2p** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 3-Methylbenzoesäure (**5.4-1p**) (136 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 60% bestimmt werden konnte.

**Darstellung von Benzonitril (5.4-2r)**

Verbindung **5.4-2r** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 4-Cyanobenzoesäure (**5.4-1r**) (147 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2r** (86 mg, 83% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Benzonitril, CAS Registrierungsnummer [100-47-0].

**Darstellung von Benzaldehyd (5.4-2e)**

Verbindung **5.4-2e** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 4-Formylbenzoesäure (**5.4-1s**) (150 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2e** (69 mg, 65% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Benzaldehyd, CAS Registrierungsnummer [100-55-7].

#### **Darstellung von Acetophenon (5.4-2f)**

Verbindung **5.4-2f** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 4-Acetylbenzoesäure (**5.4-1t**) (164 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2f** (90 mg, 75% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Acetophenon, CAS Registrierungsnummer [98-86-2].

#### **Darstellung von Acetanilid (5.4-2u)**

Verbindung **5.4-2u** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 4-Acetamidobenzoessäure (**5.4-1u**) (179 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2u** (103 mg, 76% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Acetanilid, CAS Registrierungsnummer [103-84-4].

#### **Darstellung von Ethylbenzol (5.4-2v)**

Verbindung **5.4-2v** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 4-Ethylbenzoesäure (**5.4-1v**) (150 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 92% bestimmt werden konnte.

#### **Darstellung von Trifluormethylbenzol (5.4-2w)**

Verbindung **5.4-2w** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 4-Trifluormethylbenzoesäure (**5.4-1w**) (190 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 22% bestimmt werden konnte.

#### **Darstellung von Chlorbenzol (5.4-2x)**

Verbindung **5.4-2x** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 4-Chlorbenzoesäure (**5.4-1x**) (156 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 72% bestimmt werden konnte.

**Darstellung von Phenol (5.4-2y)**

Verbindung **5.4-2y** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus 4-Hydroxybenzoesäure (**5.4-1y**) (138 mg, 1.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.4-2y** (70 mg, 75% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

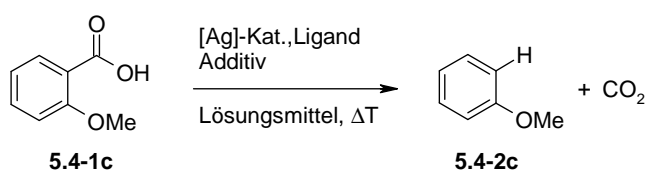
Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Phenol, CAS Registrierungsnummer [108-95-2].

**Darstellung von Thiophen (5.7-7a)**

Verbindung **5.7-7a** wird analog zu Verbindung **5.4-2c** aus Thiophen-3-carbonsäure (**5.7-4c**) (128 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50  $\mu$ l) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 78% bestimmt werden konnte.

**8.8 Silberkatalysierte Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren***8.8.1 Durchführung der Katalysereihenversuche*

Bei den Katalysereihenversuchen wird 2-Methoxybenzoesäure (**5.7-1b**) in Gegenwart verschiedener Silberverbindungen, Liganden, und Additive gemäß Schema 110 umgesetzt. Alle Reaktionen können mit Hilfe der zuvor beschriebenen Aluminiumblöcke und Vakuumverteiler in verschlossenen 20 mL Gefäßen durchgeführt werden.



Schema 110. *Reihenversuche zur silberkatalysierten Protodecarboxylierung.*

In einem typischen Experiment werden zunächst 2-Methoxybenzoesäure (**5.7-1b**) (1.00 mmol), die jeweilige Silberverbindung (in den meisten Fällen 10 mmol), der Ligand (in der Regel 10 mmol) und gegebenenfalls ein Additiv (meist Kaliumcarbonat) vorgelegt. Danach wird ein 20 mm Magnetrührstab zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einer Septumkappe luftdicht verschlossen. Dann werden zehn Reaktionsgefäße gleichzeitig evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Anschließend werden je 2.0 mL des jeweiligen Lösungsmittels und 50  $\mu$ l *n*-Tetradecan als interner Standard mittels Hamiltonspritzen zugesetzt. Die Reaktionsmischungen werden temperiert und über Nacht bei 500 U/min

gerührt, da mit 20 mm Magnetrührkernen bei dieser Drehzahl in allen Reaktionsgefäßen eine gleichermaßen gute Durchmischung erreicht wird.

Da bei diesen Reaktionen Kohlendioxid als Nebenprodukt erzeugt wird, wird nach dem Abkühlen ein Druckausgleich mit einer Nadel, die vorsichtig durch das Septum der Kappen gestochen wird durchgeführt. Erst dann werden die Reaktionsgefäße vorsichtig geöffnet. Mit graduierten Einwegpipetten werden 0.25 mL Proben entnommen und in 2 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit 2.0 mL 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird durch trockenes Natriumhydrogensulfat sowie trockenes Magnesiumsulfat filtriert und gaschromatographisch analysiert.

### 8.8.2 Silberkatalysierte Protodecarboxylierung aromatischer Carbonsäuren

#### **Darstellung von Anisol (5.7-2b)**

In einem 20 mL Reaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander 2-Methoxybenzoesäure (**5.7-1b**) (304 mg, 2.00 mmol), Silber(I)acetat (33.7 mg, 0.20 mmol) und Kaliumcarbonat (41.5 mg, 0.30 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen wird trockenes und deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (4.0 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren auf eine Reaktionstemperatur von 120 °C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz (in der Regel nach 16 Stunden) wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 10 mL Diethylether verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 10 mL 1 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel über eine Fraktionskolonne nach Vigreux entfernt. Auf diese Weise wird **5.7-2b** (178 mg, 83% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Anisol, CAS Registrierungsnummer [100-66-3].

Verbindung **5.7-2b** wird analog zur Synthese aus 2-Methoxybenzoesäure (**5.7-1b**) auch aus 3-Methoxybenzoesäure (**5.7-1t**) (152 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 38% bestimmt werden konnte.

Verbindung **5.7-2b** ist analog zur Synthese aus 3-Methoxybenzoesäure (**5.7-1t**) auch aus 4-Methoxybenzoesäure (**5.7-1v**) (152 mg, 1.00 mmol) zugänglich. Auf diese Weise konnte die relative Ausbeute an Produkt zu 14% bestimmt werden.



**Darstellung von Nitrobenzol (5.7-2c)**

Verbindung **5.7-2c** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2-Nitrobenzoesäure (**5.7-1c**) (334 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2c** (225 mg, 92% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Nitrobenzol, CAS Registrierungsnummer [98-95-3].

**Darstellung von 4-Nitroanisol (5.7-2d)**

Verbindung **5.7-2d** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure (**5.7-1d**) (394 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2d** (270 mg, 88% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Nitroanisol, CAS Registrierungsnummer [100-17-4].

**Darstellung von 1,2,4-Trimethoxybenzol (5.7-2e)**

Verbindung **5.7-2e** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2,4,5-Trimethoxybenzoesäure (**5.7-1e**) (424 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2e** (145 mg, 43% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 1,2,4-Trimethoxybenzol, CAS Registrierungsnummer [135-77-3].

**Darstellung von 1,3-Dimethoxybenzol (5.7-2f)**

Verbindung **5.7-2f** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2,4-Dimethoxybenzoesäure (**5.7-1f**) (364 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2f** (246 mg, 89% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Verbindung **5.7-2f** ist analog zur Synthese aus 2,4-Dimethoxybenzoesäure (**5.7-1f**) auch aus 2,6-Dimethoxybenzoesäure (**5.7-1g**) (364 mg, 2.00 mmol) zugänglich. Auf diese Weise wird **5.7-2f** (239 mg, 87% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 1,3-Dimethoxybenzol, CAS Registrierungsnummer [151-10-0].

#### **Darstellung von Brombenzol (5.7-2h)**

Verbindung **5.7-2h** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2-Brombenzoesäure (**5.2-1h**) (402 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2h** (237 mg, 76% d. Th.) als farblose eine Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Brombenzol, CAS Registrierungsnummer [108-86-1].

#### **Darstellung von 4-Bromveratrol (5.7-2i)**

Verbindung **5.7-2i** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2-Brom-4,5-dimethoxybenzoesäure (**5.7-1i**) (522 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2i** (412 mg, 95% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Bromveratrol, CAS Registrierungsnummer [2859-78-1].

#### **Darstellung von 1,3-Dichlorbenzol (5.7-2j)**

Verbindung **5.7-2j** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2,4-Dichlorbenzoesäure (**5.7-1j**) (382 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2j** (218 mg, 74% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Verbindung **5.7-2j** ist analog zur Synthese aus 2,4-Dichlorbenzoesäure (**5.7-1j**) auch aus 2,6-Dichlorbenzoesäure (**5.7-1k**) (382 mg, 2.00 mmol) zugänglich. Auf diese Weise wird **5.7-2j** (223 mg, 76% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 1,3-Dichlorbenzol, CAS Registrierungsnummer [541-73-1].

#### **Darstellung von 1-Chlor-4-nitrobenzol (5.7-2l)**

Verbindung **5.7-2l** wird analog zu Verbindung **5.2-2b** aus 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure (**5.7-1l**) (403 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2l** (268 mg, 85% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 1-Chlor-4-nitrobenzol, CAS Registrierungsnummer [100-00-5].

#### **Darstellung von Fluorbenzol (5.7-2m)**

Verbindung **5.7-2m** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2-Fluorbenzoesäure (**5.7-1m**) (140 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt.

Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 74% bestimmt werden konnte.

#### **Darstellung von Trifluormethylbenzol (5.7-2n)**

Verbindung **5.7-2n** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2-Trifluormethylbenzoesäure (**5.7-1n**) (190 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 91% bestimmt werden konnte.

#### **Darstellung von Methylphenylsulfon (5.7-2o)**

Verbindung **5.7-2o** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2-Methylsulfonylbenzoesäure (**5.7-1o**) (400 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2o** (280 mg, 90% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Methylphenylsulfon, CAS Registrierungsnummer [3112-85-4].

#### **Darstellung von Acetophenon (5.7-2p)**

Verbindung **5.7-2p** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 2-Acetylbenzoesäure (**5.7-1p**) (328 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2p** (139 mg, 58% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Acetophenon, CAS Registrierungsnummer [98-86-2].

#### **Darstellung von Isopropylbenzoat (5.7-2q)**

Verbindung **5.7-2q** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus Isopropylhydrogenphthalat (**5.7-1q**) (416 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2q** (234 mg, 71% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Isopropylbenzoat, CAS Registrierungsnummer [939-48-0].

### **Darstellung von Naphthalin (5.7-2r)**

Verbindung **5.7-2r** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 1-Naphthoesäure (**5.7-1r**) (344 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2r** (115 mg, 45% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Naphthalin, CAS Registrierungsnummer [91-20-3].

### **Darstellung von Phenol (5.7-2x)**

Verbindung **5.7-2x** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 4-Hydroxybenzoesäure (**5.7-1x**) (276 mg, 2.00 mmol) dargestellt. Auf diese Weise wird **5.7-2x** (32 mg, 17% d. Th.) als eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von Phenol, CAS Registrierungsnummer [108-95-2].

### **Darstellung von Thiophen (5.7-7a)**

Verbindung **5.7-7a** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus Thiophen-2-carbonsäure (**5.7-4a**) (128 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 80% bestimmt werden konnte.

Verbindung **5.7-7a** ist analog zur Synthese aus Thiophen-2-carbonsäure (**5.7-4a**) auch aus Thiophen-3-carbonsäure (**5.7-4c**) (128 mg, 1.00 mmol) zugänglich. Auf diese Weise konnte die relative Ausbeute an Produkt zu 36% bestimmt werden.

### **Darstellung von 3-Methylthiophen (5.7-7b)**

Verbindung **5.7-7b** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus 3-Methylthiophen-2-carbonsäure (**5.7-4b**) (142 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 78% bestimmt werden konnte.

### **Darstellung von *N*-Methylpyrrol (5.7-7d)**

Verbindung **5.7-7d** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure (**5.7-4d**) (125 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard

dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 77% bestimmt werden konnte.

#### **Darstellung von Isochinolin (5.7-7e)**

Verbindung **5.7-7e** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus Isochinolin-1-carbonsäure (**5.7-4e**) (173 mg, 1.00 mmol) unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 54% bestimmt werden konnte.

#### **Darstellung von Styrol (5.7-8)**

Verbindung **5.7-8** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus *trans*-Zimtsäure (**5.7-5**) (148 mg, 1.00 mmol) in *N,N*-Dimethylacetamid (4.0 mL) bei 140 °C unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 76% bestimmt werden konnte.

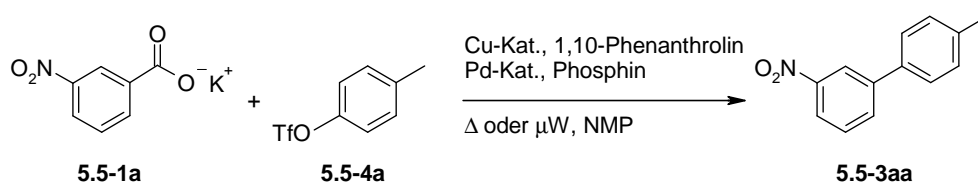
#### **Darstellung von 2-Thiophenecarboxaldehyd (5.7-9)**

Verbindung **5.7-9** wird analog zu Verbindung **5.7-2b** aus  $\alpha$ -Oxothiophen-2-essigsäure (**5.7-6**) (156 mg, 1.00 mmol) bei 140 °C unter Zugabe von *n*-Tetradecan (50 µl) als interner Standard dargestellt. Für dieses Produkt wurde zuvor ein GC-Responsfaktor durch Aufnahme einer Kalibrierkurve bestimmt, so dass aus den relativen Flächenintegralen in dem Chromatogramm die relative Ausbeute an Produkt zu 41% bestimmt werden konnte.

### **8.9 Darstellung von Biarylen ausgehend von Aryltriflaten.**

#### *8.9.1 Durchführung der Katalysereihenversuche*

Bei den Katalysereihenversuchen wird Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) in Gegenwart verschiedener Kupferverbindungen, Palladiumverbindungen, Phosphine und Liganden gemäß Schema 111 mit 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) umgesetzt. Alle Reaktionen können mit Hilfe der zuvor beschriebenen Aluminiumblöcke und Vakuumverteiler in verschlossenen 20 mL Gefäßen durchgeführt werden.



Schema 111. *Reihenversuche zur Biarylsynthese ausgehend von Aryltriflaten.*

In einem typischen Experiment werden zunächst Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (1.00 mmol), die jeweilige Palladium- sowie Kupferverbindung, ein Phosphin und der Ligand (in der Regel 1,10-Phenanthroline) vorgelegt. Danach wird ein 20 mm Magnetrührstab zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einer Septumkappe luftdicht verschlossen. Dann werden zehn Reaktionsgefäße gleichzeitig evakuiert und mit Stickstoff rückbefüllt. Anschließend werden 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) und je 2.0 mL des entsprechenden Lösungsmittels oder –gemischs und 50 µl *n*-Tetradecan als interner Standard mittels Hamiltonspritzen zugesetzt. Nun werden die Nadeln des Vakuumverteilers aus den Septenkappen entfernt und die Reaktionsmischungen temperiert und über Nacht bei 500 U/min gerührt, da mit 20 mm Magnetrührkernen bei dieser Drehzahl in allen Reaktionsgefäßen eine gleichermaßen gute Durchmischung erreicht wird.

Da bei diesen Reaktionen Kohlendioxid als Nebenprodukt erzeugt wird, wird nach dem Abkühlen ein Druckausgleich mit einer Nadel, die vorsichtig durch das Septum der Kappen gestochen wird durchgeführt. Erst dann werden die Reaktionsgefäße vorsichtig geöffnet. Mit graduierten Einwegpipetten werden 0.25 mL Proben entnommen und in 2 mL Essigsäureethylester verdünnt und mit 2.0 mL 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird durch trockenes Natriumhydrogensulfat sowie trockenes Magnesiumsulfat filtriert und gaschromatographisch analysiert.

### 8.9.2 Thermisches Versuchsprotokoll für nicht aktivierte Carbonsäuren

#### Darstellung von 4'-Methyl-3-nitrobiphenyl (**5.5-3aa**)

In einem 20 mL Reaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)-oxid (10.7 mg, 0.075 mmol), 1,10-Phenanthrolin (27.0 mg, 0.15 mmol), Palladium(II)-iodid (10.8 mg, 0.03 mmol) und 2,2'-Bis(di-4-methylphenyllphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (30.5 mg, 0.045 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) und trockenes sowie deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (4.0 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung unter

Rühren auf 170 °C erwärmt wobei der Reaktionsverlauf mittels Gaschromatographie verfolgt wird. Nach Beendigung der Reaktion (in der Regel nach 24 Stunden) wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 20 mL Essigsäureethylester verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 20 mL 1 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in einer minimalen Menge Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) wird **5.5-3aa** (153 mg, 72% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-3-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [53812-68-3].

#### **Darstellung von 3-Cyano-4'-methylbiphenyl (5.5-3ca)**

Verbindung **5.5-3ca** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-cyanobenzoat (**5.5-1c**) (185 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ca** (100 mg, 52% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Cyano-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [133909-96-3].

#### **Darstellung von 3-Chlor-4'-methylbiphenyl (5.5-3da)**

Verbindung **5.5-3da** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-chlorbenzoat (**5.5-1d**) (228 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3da** (80 mg, 40% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Chlor-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [19482-19-0].

#### **Darstellung von 4'-Methyl-4-nitrobiphenyl (5.5-3fa)**

Verbindung **5.5-3fa** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-4-nitrobenzoat (**5.5-1f**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg,

2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3fa** (146 mg, 68% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-4-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [2143-88-6].

#### **Darstellung von 3,4'-Dimethyl-4-nitrobiphenyl (5.5-3ga)**

Verbindung **5.5-3ga** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-methyl-4-nitrobenzoat (**5.5-1g**) (197 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ga** (142 mg, 62% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3,4'-Dimethyl-4-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [1086406-08-7].

#### **Darstellung von 4-Cyano-4'-methylbiphenyl (5.5-3ha)**

Verbindung **5.5-3ha** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-4-cyanobenzoat (**5.5-1h**) (185 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ha** (112 mg, 58% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Cyano-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [50670-50-3].

#### **Darstellung von 4'-Methyl-4-(trifluormethyl)biphenyl (5.5-3ia)**

Verbindung **5.5-3ia** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-4-trifluormethylbenzoat (**5.5-1i**) (228 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ia** (80 mg, 44% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-4-(trifluormethyl)biphenyl, CAS Registrierungsnummer [97067-18-0].



**Darstellung von *N*-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)acetamid (5.5-3ja)**

Verbindung **5.5-3ja** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-4-acetamidobenzoat (**5.5-1j**) (217 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ja** (119 mg, 53% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von *N*-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)acetamid, CAS Registrierungsnummer [1215-21-0].

**Darstellung von 1-(4-Methylphenyl)naphthalin (5.5-3ka)**

Verbindung **5.5-3ka** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-1-naphthoat (**5.5-1k**) (210 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ka** (107 mg, 49% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 1-(4-Methylphenyl)naphthalin, CAS Registrierungsnummer [24423-07-2].

**Darstellung von 3-(4-Methylphenyl)pyridin (5.5-3la)**

Verbindung **5.5-3la** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nicotinat (**5.5-1l**) (161 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3la** (69 mg, 41% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-(4-Methylphenyl)pyridin, CAS Registrierungsnummer [4423-09-0].

**Darstellung von 3-(4-Methylphenyl)thiophen (5.5-3ma)**

Verbindung **5.5-3ma** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-thiophen-3-carboxylat (**5.5-1m**) (166 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ma** (94 mg, 54% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-(4-Methylphenyl)thiophen, CAS Registrierungsnummer [16939-05-2].

#### **Darstellung von 3-Nitrobiphenyl (5.5-3ab)**

Verbindung **5.5-3ab** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und Phenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4b**) (452 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ab** (95 mg, 48% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [34505-50-5].

#### **Darstellung von 2-(3-Nitrophenyl)naphthalin (5.5-3ac)**

Verbindung **5.5-3ac** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Naphthyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4c**) (552 mg, 2.00 mmol) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (8.0 ml) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ac** (154 mg, 62% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(3-Nitrophenyl)naphthalin, CAS Registrierungsnummer [94064-82-1].

#### **Darstellung von 2'-Methyl-3-nitrobiphenyl (5.5-3ad)**

Verbindung **5.5-3ad** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4d**) (480 mg, 2.00 mmol) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (8.0 ml) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ad** (87 mg, 41% d. Th.) als ein orangenes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Methyl-3-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [51264-60-9].

#### **Darstellung von 3-Acetyl-3'-nitrobiphenyl (5.5-3ah)**

Verbindung **5.5-3ah** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 3-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4h**) (536 mg, 2.00 mmol) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (8.0 ml) dargestellt und mittels Säulenchromatographie

(SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ah** (135 mg, 58% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Acetyl-3'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [371157-19-6].

### 8.9.3 Mikrowelleunterstütztes Versuchsprotokoll für nicht aktivierte Carbonsäuren.

#### Darstellung von 4'-Methyl-3-nitrobiphenyl (**5.5-3aa**)

In einem 10 mL Mikrowellenreaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (102 mg, 0.50 mmol), Kupfer(I)-oxid (5.4 mg, 0.0375 mmol), 1,10-Phenanthrolin (13.5 mg, 0.075 mmol), Palladium(II)-bromid (2.7 mg, 0.01 mmol) und 2,2'-Bis(di-4-methylphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (10.2 mg, 0.015 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (240 mg, 1.00 mmol) und trockenes sowie deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (3.0 mL) zugegeben und die resultierende Suspension einige Minuten bei 50 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Mikrowellen bei einer maximalen Leistung von 150 Watt für 10 min auf 190 °C erwärmt. Zur Bestimmung der isolierten Ausbeute wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit einer zweiten identischen Reaktion im 0.5 mmol Maßstab vereinigt, mit 20 mL Essigsäureethylester verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 20 mL 1 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in einer minimalen Menge Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) wird **5.5-3aa** (179mg, 84% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-3-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [53812-68-3].

#### Darstellung von 3-Cyano-4'-methylbiphenyl (**5.5-3ca**)

Verbindung **5.5-3ca** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-cyanobenzoat (**5.5-1c**) (185 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat,

Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ca** (160 mg, 83% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Cyano-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [133909-96-3].

#### **Darstellung von 3-Chlor-4'-methylbiphenyl (5.5-3da)**

Verbindung **5.5-3da** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-chlorbenzoat (**5.5-1d**) (228 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3da** (118 mg, 59% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Chlor-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [19482-19-0].

#### **Darstellung von 3-Methoxy-4'-methylbiphenyl (5.5-3ea)**

Verbindung **5.5-3ea** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-methoxybenzoat (**5.5-1e**) (190 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ea** (107 mg, 54% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Methoxy-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [24423-07-2].

#### **Darstellung von 4'-Methyl-4-nitrobiphenyl (5.5-3fa)**

Verbindung **5.5-3fa** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-4-nitrobenzoat (**5.5-1f**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3fa** (174 mg, 81% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-4-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [2143-88-6].

**Darstellung von 3,4'-Dimethyl-4-nitrobiphenyl (5.5-3ga)**

Verbindung **5.5-3ga** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-methyl-4-nitrobenzoat (**5.5-1g**) (197 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ga** (158 mg, 69% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3,4'-Dimethyl-4-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [1086406-08-7].

**Darstellung von 4-Cyano-4'-methylbiphenyl (5.5-3ha)**

Verbindung **5.5-3ha** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-4-cyanobenzoat (**5.5-1h**) (185 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ha** (147 mg, 76% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Cyano-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [50670-50-3].

**Darstellung von 4'-Methyl-4-(trifluormethyl)biphenyl (5.5-3ia)**

Verbindung **5.5-3ia** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-4-trifluormethylbenzoat (**5.5-1i**) (228 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ia** (135 mg, 74% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-4-(trifluormethyl)biphenyl, CAS Registrierungsnummer [97067-18-0].

**Darstellung von *N*-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)acetamid (5.5-3ja)**

Verbindung **5.5-3ja** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-4-acetamidobenzoat (**5.5-1j**) (217 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ja** (132 mg, 59% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von *N*-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)acetamid, CAS Registrierungsnummer [1215-21-0].

#### **Darstellung von 1-(4-Methylphenyl)naphthalin (5.5-3ka)**

Verbindung **5.5-3ka** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-1-naphthoat (**5.5-1k**) (210 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ka** (155 mg, 71% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 1-(4-Methylphenyl)naphthalin, CAS Registrierungsnummer [27331-34-6].

#### **Darstellung von 3-(4-Methylphenyl)pyridin (5.5-3la)**

Verbindung **5.5-3la** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nicotinat (**5.5-1l**) (161 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3la** (84 mg, 50% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-(4-Methylphenyl)pyridin, CAS Registrierungsnummer [4423-09-0].

#### **Darstellung von 3-(4-Methylphenyl)thiophen (5.5-3ma)**

Verbindung **5.5-3ma** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-thiophen-3-carboxylat (**5.5-1m**) (166 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ma** (113 mg, 65% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-(4-Methylphenyl)thiophen, CAS Registrierungsnummer [16939-05-2].

#### **Darstellung von 2-(3-Nitrophenyl)naphthalin (5.5-3ac)**

Verbindung **5.5-3ac** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Naphthyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4c**) (552 mg, 2.00 mmol) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (8.0 ml) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>,

*n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ac** (184 mg, 74% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(3-Nitrophenyl)naphthalin, CAS Registrierungsnummer [94064-82-1].

#### **Darstellung von 2'-Methyl-3-nitrobiphenyl (5.5-3ad)**

Verbindung **5.5-3ad** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4d**) (480 mg, 2.00 mmol) in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (8.0 ml) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ad** (129 mg, 61% d. Th.) als ein orangenes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Methyl-3-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [51264-60-9].

#### **Darstellung von 3'-Nitrobiphenyl-2-carbonsäure-ethylester (5.5-3ae)**

Verbindung **5.5-3ae** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und Ethyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat (**5.5-4e**) (596 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ae** (92 mg, 34% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3'-Nitrobiphenyl-2-carbonsäure-ethylester, CAS Registrierungsnummer [1195761-05-7].

#### **Darstellung von 3'5'-Dimethyl-3-nitrobiphenyl (5.5-3af)**

Verbindung **5.5-3af** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 3,5-Dimethylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4f**) (508 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3af** (157 mg, 69% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3'5'-Dimethyl-3-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [337973-04-3].

**Darstellung von 3'-Nitrobiphenyl-3-carbonsäure-ethylester (5.5-3ag)**

Verbindung **5.5-3ag** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und Ethyl-3-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat (**5.5-4g**) (596 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ag** (108 mg, 40% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3'-Nitrobiphenyl-3-carbonsäure-ethylester, CAS Registrierungsnummer [942232-55-5].

**Darstellung von 3-Acetyl-3'-nitrobiphenyl (5.5-3ah)**

Verbindung **5.5-3ah** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 3-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4h**) (536 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ah** (114 mg, 49% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Acetyl-3'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [371157-19-6].

**Darstellung von 3-Methoxy-3'-nitrobiphenyl (5.5-3ai)**

Verbindung **5.5-3ai** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 3-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4i**) (512 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ai** (92 mg, 40% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Methoxy-3'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [128923-93-3].

**Darstellung von 4-Fluor-3'-nitrobiphenyl (5.5-3aj)**

Verbindung **5.5-3aj** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-3-nitrobenzoat (**5.5-1a**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Fluorphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4j**) (488 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3aj** (139 mg, 64% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.



Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Fluor-3'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [10540-32-6].

#### 8.9.4 Thermisches Versuchsprotokoll für aktivierte Carbonsäuren

##### Darstellung von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3ba)

In einem 20 mL Reaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)-oxid (7.2 mg, 0.05 mmol), 1,10-Phenanthrolin (18.0 mg, 0.10 mmol), Palladium(II)-iodid (7.2 mg, 0.02 mmol) und Tri-4-methylphenylphosphin (18.0 mg, 0.06 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) und trockenes sowie deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (4.0 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren auf 170 °C erwärmt wobei der Reaktionsverlauf mittels Gaschromatographie verfolgt wird. Nach Beendigung der Reaktion (in der Regel nach 1-16 Stunden) wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 20 mL Essigsäureethylester verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 20 mL 1 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in einer minimalen Menge Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) wird **5.5-3ba** (193 mg, 91% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [70680-21-6].

##### Darstellung von 4',5-Dimethyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3na)

Verbindung **5.5-3na** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (**5.5-1n**) (219 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3na** (164 mg, 72% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4',5-Dimethyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [70689-98-4].

**Darstellung von 4',3-Dimethyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3oa)**

Verbindung **5.5-3oa** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (**5.5-1o**) (219 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3oa** (134 mg, 59% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4',3-Dimethyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [1071850-13-9].

**Darstellung von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl (5.5-3pa)**

Verbindung **5.5-3pa** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-fluorbenzoat (**5.5-1p**) (178 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3pa** (141 mg, 76% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [72093-41-5].

**Darstellung von 2-Methoxy-4'-methylbiphenyl (5.5-3qa)**

Verbindung **5.5-3qa** wird analog zu Verbindung **5.5-3aa** aus Kalium-2-methoxybenzoat (**5.5-1q**) (190 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3qa** (81 mg, 40% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Methoxy-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [92495-53-9].

**Darstellung von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl (5.5-3ra)**

Verbindung **5.5-3ra** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-acetylbenzoat (**5.5-1r**) (202 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3ra** (132 mg, 63% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [16927-79-0].

#### **Darstellung von 2-Formyl-4'-methylbiphenyl (5.5-3sa)**

Verbindung **5.5-3sa** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-formylbenzoat (**5.5-1s**) (188 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3sa** (88 mg, 45% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Formyl-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [16191-28-9].

#### **Darstellung von 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure-isopropylester (5.5-3ta)**

Verbindung **5.5-3ta** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-isopropylphthalat (**5.5-1t**) (246 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3ta** (76 mg, 30% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure-isopropylester, CAS Registrierungsnummer [937166-54-6].

#### **Darstellung von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl (5.5-3ua)**

Verbindung **5.5-3ua** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-cyanobenzoat (**5.5-1u**) (185 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3ua** (85 mg, 44% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [114772-53-1].

#### **Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)furan (5.5-3va)**

Verbindung **5.5-3va** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-furan-2-carboxylat (**5.5-1v**) (150 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat,

Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3va** (119 mg, 75% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(4-Methylphenyl)furan, CAS Registrierungsnummer [17113-32-5].

#### **Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)thiophen (5.5-3wa)**

Verbindung **5.5-3wa** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-thiophen-2-carboxylat (**5.5-1w**) (166 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3ba** (131 mg, 75% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(4-Methylphenyl)thiophen, CAS Registrierungsnummer [16939-04-1].

#### **Darstellung von 2-Nitrobiphenyl (5.5-3bb)**

Verbindung **5.5-3bb** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und Phenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4b**) (452 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bb** (181 mg, 91% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [86-00-0].

#### **Darstellung von 2-(2-Nitrophenyl)naphthalin (5.5-3bc)**

Verbindung **5.5-3bc** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Naphthyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4c**) (552 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bc** (243 mg, 98% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(2-Nitrophenyl)naphthalin, CAS Registrierungsnummer [94064-83-2].

**Darstellung von 2'-Methyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3bd)**

Verbindung **5.5-3bd** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4d**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bd** (166 mg, 79% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Methyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [67992-12-5].

**Darstellung von 2'-Nitrobiphenyl-2-carbonsäure-ethylester (5.5-3be)**

Verbindung **5.5-3be** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und Ethyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat (**5.5-4e**) (596 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3be** (100 mg, 37% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Nitrobiphenyl-2-carbonsäure-ethylester, CAS Registrierungsnummer [72256-33-8].

**Darstellung von 3',5'-Dimethyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3bf)**

Verbindung **5.5-3bf** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 3,5-Dimethylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4f**) (508 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bf** (225 mg, 99% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3',5'-Dimethyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [51839-09-9].

**Darstellung von 2'-Nitrobiphenyl-3-carbonsäure-ethylester (5.5-3bg)**

Verbindung **5.5-3bg** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und Ethyl-3-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat (**5.5-4g**) (596 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bg** (214 mg, 79% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Nitrobiphenyl-3-carbonsäure-ethylester, CAS Registrierungsnummer [236102-71-9].

#### **Darstellung von 3-Acetyl-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bh)**

Verbindung **5.5-3bh** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 3-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4h**) (536 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bh** (183 mg, 76% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Acetyl-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [1195761-01-3].

#### **Darstellung von 3-Methoxy-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bi)**

Verbindung **5.5-3bi** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 3-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4i**) (512 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bi** (170 mg, 74% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Methoxy-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [92017-95-3].

#### **Darstellung von 4-Fluor-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bj)**

Verbindung **5.5-3bj** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Fluorphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4j**) (488 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bj** (163 mg, 75% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Fluor-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [390-38-5].

#### **Darstellung von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bk)**

Verbindung **5.5-3bk** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4k**) (512 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat,

Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bk** (189 mg, 83% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [20013-55-2].

#### **Darstellung von 2'-Nitro-4-propionylbiphenyl (5.5-3bm)**

Verbindung **5.5-3bm** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Propionylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4m**) (564 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bm** (116 mg, 45% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Nitro-4-propionylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [1086406-16-7].

#### **Darstellung von 4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bn)**

Verbindung **5.5-3bn** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4n**) (536 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bn** (72 mg, 30% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [5730-96-1].

#### **Darstellung von 4-Chlor-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bo)**

Verbindung **5.5-3bo** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Chlorphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4o**) (521 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bo** (211 mg, 91% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Chlor-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [6271-80-3].

**Darstellung von 3-Formyl-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bp)**

Verbindung **5.5-3bp** wird analog zu Verbindung **5.5-ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 3-Formylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4p**) (538 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bp** (145 mg, 64% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 3-Formyl-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [1181294-97-2].

**Darstellung von 8-(2'-Nitrophenyl)chinolin (5.5-3bq)**

Verbindung **5.5-3bq** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 8-Chinoliny-trifluormethansulfonat (**5.5-4q**) (554 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3bq** (200 mg, 80% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 8-(2'-Nitrophenyl)chinolin, CAS Registrierungsnummer [123730-15-4].

**Darstellung von 2-Methyl-8-(2'-nitrophenyl)chinolin (5.5-3br)**

Verbindung **5.5-3br** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Methyl-8-chinoliny-trifluormethansulfonat (**5.5-4r**) (582 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 1 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3br** (163 mg, 63% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Methyl-8-(2'-nitrophenyl)chinolin, CAS Registrierungsnummer [1195761-02-4].

**Darstellung von 4,4'-Dimethylbenzophenon (5.5-10aa)**

Verbindung **5.5-10aa** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-oxo-(4-methylphenyl)acetat (**5.5-9a**) (203 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-10aa** (178 mg, 85% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.



Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4,4'-Dimethylbenzol, CAS Registrierungsnummer [611-97-2].

#### **Darstellung von 2,2,4'-Trimethylpropiophenon (5.5-10ab)**

Verbindung **5.5-10ab** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat (**5.5-9b**) (168 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-10ab** (136 mg, 77% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2,2,4'-Trimethylpropiophenon, CAS Registrierungsnummer [30314-44-4].

#### *8.9.5 Mikrowellenunterstütztes Versuchsprotokoll für aktivierte Carbonsäuren*

#### **Darstellung von 4'5-Dimethyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3na)**

In einem 10 mL Mikrowellenreaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (**5.5-1n**) (219 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)-oxid (3.6 mg, 0.025 mmol), 1,10-Phenanthrolin (9.0 mg, 0.05 mmol), Palladium(II)-acetylacetonat (6.1 mg, 0.02 mmol) und 2,2'-Bis(di-4-methylphenyllphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (20.4 mg, 0.03 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) und trockenes sowie deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (1.0 mL) zugegeben und die resultierende Suspension einige Minuten bei 50 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Mikrowellen bei einer maximalen Leistung von 150 Watt für 5 min auf 190 °C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 20 mL Essigsäureethylester verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 20 mL 1 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in einer minimalen Menge Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) wird **5.5-3na** (166 mg, 73% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'5-Dimethyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [70689-98-4].

**Darstellung von 4'3-Dimethyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3oa)**

Verbindung **5.5-3oa** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat (**5.5-1o**) (219 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3oa** (146 mg, 64% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'3-Dimethyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [1071850-13-9].

**Darstellung von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl (5.5-3pa)**

Verbindung **5.5-3pa** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-2-fluorbenzoat (**5.5-1p**) (178 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3pa** (135 mg, 73% d. Th.) als ein farbloses Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Fluor-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [720937-41-5].

**Darstellung von 2-Methoxy-4'-methylbiphenyl (5.5-3qa)**

Verbindung **5.5-3qa** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-2-methoxybenzoat (**5.5-1q**) (190 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3qa** (81 mg, 40% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Methoxy-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [92495-53-9].

**Darstellung von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl (5.5-3ra)**

Verbindung **5.5-3ra** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-2-acetylbenzoat (**5.5-1r**) (202 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-3ra** (93 mg, 44% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Acetyl-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [16927-79-0].

#### **Darstellung von 2-Formyl-4'-methylbiphenyl (5.5-3sa)**

Verbindung **5.5-3sa** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-2-formylbenzoat (**5.5-1s**) (188 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3sa** (106 mg, 54% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Formyl-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [16191-28-9].

#### **Darstellung von 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure-isopropylester (5.5-3ta)**

Verbindung **5.5-3ta** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-isopropylphthalat (**5.5-1t**) (246 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ta** (147 mg, 58% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure-isopropylester, CAS Registrierungsnummer [937166-54-6].

#### **Darstellung von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl (5.5-3ua)**

Verbindung **5.5-3ua** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-2-cyanobenzoat (**5.5-1u**) (185 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3ua** (97 mg, 50% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [114772-53-1].

#### **Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)furan (5.5-3va)**

Verbindung **5.5-3va** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-furan-2-carboxylat (**5.5-1v**) (150 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (240 mg, 1.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat,

Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3va** (119 mg, 75% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(4-Methylphenyl)furan, CAS Registrierungsnummer [17113-32-5].

#### **Darstellung von 2-(4-Methylphenyl)thiophen (5.5-3wa)**

Verbindung **5.5-3wa** wird analog zu Verbindung **5.5-3na** aus Kalium-thiophen-2-carboxylat (**5.5-1w**) (166 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (240 mg, 1.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3wa** (143 mg, 82% d. Th.) als ein weißer Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(4-Methylphenyl)thiophen, CAS Registrierungsnummer [16939-04-1].

#### *8.9.6 Mikrowellenunterstütztes Protokoll zur Darstellung ortho-nitro-substituierter Biaryle*

#### **Darstellung von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3ba)**

In einem 10 mL Mikrowellenreaktionsgefäß mit Magnetrührstab wird nacheinander Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol), Kupfer(I)-oxid (1.1 mg, 0.015 mmol), 1,10-Phenanthrolin (5.4 mg, 0.03 mmol), Palladium(II)-acetylacetonat (6.1 mg, 0.02 mmol) und 2,2'-Bis(di-4-methylphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (20.4 mg, 0.03 mmol) vorgelegt und das Reaktionsgefäß luftdicht verschlossen. Danach wird das Reaktionsgefäß mehrfach evakuiert und mit Stickstoff rückgefüllt. Mit Hilfe von Hamiltonspritzen werden 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) und trockenes sowie deoxygeniertes *N*-Methyl-2-pyrrolidon (1.0 mL) zugegeben und die resultierende Suspension einige Minuten bei 50 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Mikrowellen bei einer maximalen Leistung von 150 Watt für 5 min auf 190 °C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 20 mL Essigsäureethylester verdünnt und nacheinander dreimal mit jeweils 20 mL 1 N Salzsäure, zweimal mit jeweils 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit 20 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in einer minimalen Menge Dichlormethan aufgenommen und auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) wird **5.5-3ba** (178 mg, 84% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4'-Methyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [70680-21-6].

#### **Darstellung von 2-(2-nitrophenyl)naphthalin (5.5-3bc)**

Verbindung **5.5-3bc** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Naphthyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4c**) (552 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3bc** (245 mg, 99% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2-(2-nitrophenyl)naphthalin, CAS Registrierungsnummer [94064-83-2].

#### **Darstellung von 2'-Methyl-2-nitrobiphenyl (5.5-3bd)**

Verbindung **5.5-3bd** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 2-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4d**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3bd** (198 mg, 93% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Methyl-2-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [67992-12-5].

#### **Darstellung von 2'-Nitrobiphenyl-2-carbonsäure-ethylester (5.5-3be)**

Verbindung **5.5-3be** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und Ethyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat (**5.5-4e**) (596 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3be** (63 mg, 23% d. Th.) als ein gelbes Öl erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Nitrobiphenyl-2-carbonsäure-ethylester, CAS Registrierungsnummer [72256-33-8].

#### **Darstellung von Darstellung von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bk)**

Verbindung **5.5-3bk** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4k**) (512 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat,

Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3bk** (198 mg, 87% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [20013-55-2].

#### **Darstellung von 2,4'-Dinitrobiphenyl (5.5-3bl)**

Verbindung **5.5-3bl** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Nitrophenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4l**) (546 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3bl** (84 mg, 31% d. Th) als ein orangener Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2,4'-Dinitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [606-81-5].

#### **Darstellung von 2'-Nitro-4-propionylbiphenyl (5.5-3bm)**

Verbindung **5.5-3bm** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Propionylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4m**) (564 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3bm** (139 mg, 54% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2'-Nitro-4-propionylbiphenyl, CAS Registrierungsnummer [1086406-16-7].

#### **Darstellung von 4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl (5.5-3bn)**

Verbindung **5.5-3bn** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-2-nitrobenzoat (**5.5-1b**) (205 mg, 1.00 mmol) und 4-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4n**) (536 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Auf diese Weise wird **5.5-3bn** (56 mg, 23% d. Th.) als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl, CAS Registrierungsnummer [5730-96-1].

**Darstellung von 4,4'-Dimethylbenzophenon (5.5-10aa)**

Verbindung **5.5-10aa** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-oxo-(4-methylphenyl)acetat (**5.5-9a**) (203 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-10aa** (186 mg, 89% d. Th.) als ein gelber Feststoff erhalten.

Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 4,4'-Dimethylbenzophenon, CAS Registrierungsnummer [611-97-2].

**Darstellung von 2,2,4'-Trimethylpropiophenon (5.5-10ab)**

Verbindung **5.5-10ab** wird analog zu Verbindung **5.5-3ba** aus Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat (**5.5-9b**) (168 mg, 1.00 mmol) und 4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat (**5.5-4a**) (480 mg, 2.00 mmol) dargestellt und mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/Ethylacetat, Gradientenelution 100:0 bis 30:70) aufgereinigt. Nach 16 h Reaktionszeit wird auf diese Weise **5.5-10ab** (88 mg, 51% d. Th.) als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

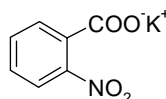
Die spektroskopischen Daten des Produkts entsprechen denen von 2,2,4'-Trimethylpropiophenon, CAS Registrierungsnummer [30314-44-4].

## 9 Anhang

### 9.1 Analytische Daten

#### 9.1.1 Kalium-carboxylatderivate

##### Kalium-2-nitrobenzoat:



**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>4</sub>

**CAS-Nummer:** [15163-59-4]

**Molare Masse:** 205.22 g/mol

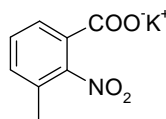
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.80 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 173.8, 148.0, 138.4, 134.2, 129.6, 129.5, 124.4 ppm.

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>4</sub>: C = 40.97 %, H = 1.96 %, N = 6.83 %  
gef.: C = 40.90 %, H = 1.88 %, N = 6.76 %

##### Kalium-3-methyl-2-nitrobenzoat:



**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>KNO<sub>4</sub>

**CAS-Nummer:** [80841-44-7]

**Molare Masse:** 219.24 g/mol

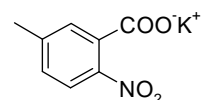
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 2.19 (s, 3H) ppm.

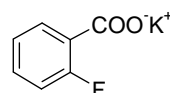
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 171.6, 151.7, 134.3, 133.0, 130.8, 130.3, 128.7, 17.1 ppm.

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>KNO<sub>4</sub>: C = 43.83 %, H = 2.76 %, N = 6.39 %  
gef.: C = 43.82 %, H = 2.70 %, N = 6.33 %

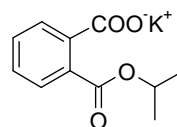


**Kalium-5-methyl-2-nitrobenzoat:**

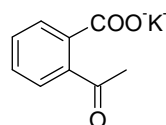
<b>Summenformel:</b>	$C_8H_6KNO_4$
<b>CAS-Nummer:</b>	[59639-92-8]
<b>Molare Masse:</b>	219.24 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	weißer Feststoff
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 7.73$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 174.2, 146.0, 145.2, 138.5, 129.9, 129.7, 124.7, 21.4$ ppm.
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_8H_6KNO_4$ : C = 43.83 %, H = 2.76 %, N = 6.34 % gef.: C = 43.68 %, H = 2.83 %, N = 6.37 %

**Kalium-2-fluorbenzoat:**

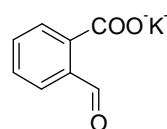
<b>Summenformel:</b>	$C_7H_4FKO_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[16463-37-9]
<b>Molare Masse:</b>	178.21 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	weißer Feststoff
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 7.53$ (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 10.4, 8.4, 0.9$ Hz, 1H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 173.1, 161.7$ (d, $J_{CF} = 248.3$ Hz), 131.7 (d, $J_{CF} = 8.3$ Hz), 131.5 (d, $J_{CF} = 2.8$ Hz), 129.1 (d, $J_{CF} = 15.3$ Hz), 124.6 (d, $J_{CF} = 2.8$ Hz), 116.8 (d, $J_{CF} = 23.6$ Hz) ppm.
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_7H_4FKO_2$ : C = 47.18 %, H = 2.26 % gef.: C = 47.02 %, H = 2.20 %

**Kalium-isopropylphthalat:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [1071850-03-7]**Molare Masse:** 174.25 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 7.72 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 5.09-5.15 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 177.0, 169.5, 140.6, 132.3, 128.8, 128.5, 127.3, 126.7, 70.8, 20.8 ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>2</sub>: C = 53.64 %, H = 4.50 %

gef.: C = 52.01 %, H = 4.49 %

**Kalium-2-acetylbenzoat:****Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [16727-00-7]**Molare Masse:** 202.26 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 208.6, 176.5, 140.3, 139.3, 132.0, 130.2, 129.0, 127.8, 30.2 ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>3</sub>: C = 53.45 %, H = 3.49 %

gef.: C = 53.44 %, H = 3.49 %

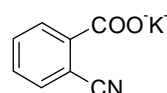
**Kalium-2-formylbenzoat:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>KO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [97051-59-7]**Molare Masse:** 188.23 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 10.18 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 195.1, 175.4, 145.1, 135.6, 134.4, 129.8, 129.5, 128.1 ppm.

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>KO<sub>3</sub>: C = 51.05 %, H = 2.68 %

gef.: C = 50.85 %, H = 2.70 %

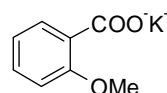
**Kalium-2-cyanobenzoat:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [1071849-95-0]**Molare Masse:** 185.23 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 172.1, 143.9, 134.8, 133.4, 130.9, 130.8, 120.4, 112.6 ppm.

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>2</sub>: C = 51.88 %, H = 2.18 %, N = 7.56 %

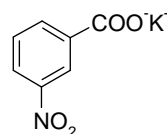
gef.: C = 51.62 %, H = 2.40 %, N = 7.66 %

**Kalium-2-methoxybenzoat:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [16463-34-6]**Molare Masse:** 190.25 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.39 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 176.6, 157.6, 130.2, 129.4, 121.1, 112.6, 56.1 ppm.

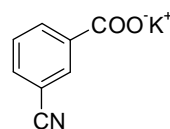
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>3</sub>: C = 50.51 %, H = 3.71 %  
gef.: C = 50.03 %, H = 3.68 %

**Kalium-3-nitrobenzoat:****Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>4</sub>**CAS-Nummer:** [18312-48-6]**Molare Masse:** 205.22 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff

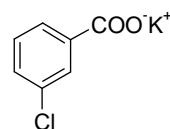
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 8.65-8.67 (m, 1H), 8.20 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.16 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 172.2, 149.4, 141.2, 136.2, 130.1, 125.7, 124.9 ppm.

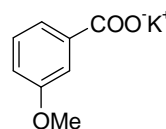
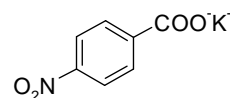
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>4</sub>: C = 40.97 %, H = 1.96 %, N = 6.83 %  
gef.: C = 40.97 %, H = 1.96 %, N = 6.80 %

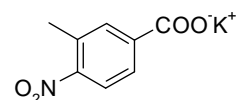
**Kalium-3-cyanobenzoat:**

- Summenformel:**  $C_8H_4KNO_2$
- CAS-Nummer:** [1086406-19-0]
- Molare Masse:** 185.23 g/mol
- Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff
- $^1H$ -NMR:** (600 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 8.14$  (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.11 (ddd,  $J = 7.8, 1.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.65 (dt,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (151 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 172.4, 140.7, 134.7, 134.5, 133.9, 130.0, 119.8, 112.8$  ppm.
- C,H,N-Analyse:** ber. für  $C_8H_4KNO_2$ : C = 51.88 %, H = 2.18 %, N = 7.56 %  
gef.: C = 51.75 %, H = 2.12 %, N = 7.59 %

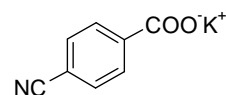
**Kalium-3-chlorbenzoat:**

- Summenformel:**  $C_7H_4ClKO_2$
- CAS-Nummer:** [16518-11-9]
- Molare Masse:** 194.66 g/mol
- Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff
- $^1H$ -NMR:** (600 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 7.81$  (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.27 (ddd,  $J = 7.0, 0.9, 0.8$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (151 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 173.7, 141.5, 134.9, 131.2, 130.4, 130.3, 128.6$  ppm.
- C,H,N-Analyse:** ber. für  $C_7H_4ClKO_2$ : C = 43.19 %, H = 2.07 %  
gef.: C = 43.09 %, H = 1.93 %

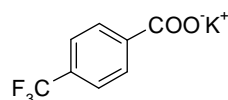
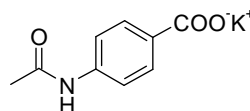
**Kalium-3-methoxybenzoat:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [74525-40-9]**Molare Masse:** 190.25 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.32-7.38 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 174.9, 160.7, 140.3, 129.7, 122.6, 117.3, 115.2, 55.7 ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>3</sub>: C = 50.51 %, H = 3.71 %  
gef.: C = 50.91 %, H = 3.70 %**Kalium-4-nitrobenzoat:****Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>4</sub>**CAS-Nummer:** [15922-01-7]**Molare Masse:** 205.22 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 8.10 (dt, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 2H), 7.86 (dt, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 173.3, 148.7, 142.6, 129.6, 123.4 ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>4</sub>: C = 40.97 %, H = 1.96 %, N = 6.83 %  
gef.: C = 40.58 %, H = 2.00 %, N = 6.69 %

**Kalium-3-methyl-4-nitrobenzoat:**

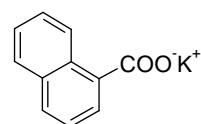
<b>Summenformel:</b>	$C_8H_6KNO_4$
<b>CAS-Nummer:</b>	[1086406-21-4]
<b>Molare Masse:</b>	219.24 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	gelber Feststoff
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 7.83$ (s, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 172.9, 151.4, 143.6, 134.4, 133.7, 128.6, 125.0, 20.2$ ppm.
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_8H_6KNO_4$ : C = 43.83 %, H = 2.76 %, N = 6.39 % gef.: C = 43.77 %, H = 2.58 %, N = 6.32 %

**Kalium-4-cyanobenzoat:**

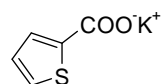
<b>Summenformel:</b>	$C_8H_4KNO_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[120543-33-1]
<b>Molare Masse:</b>	185.23 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	weißer Feststoff
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(400 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 7.96$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(101 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 172.7, 144.0, 132.7, 130.8, 119.8, 114.3$ ppm.
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_8H_4KNO_2$ : C = 51.88 %, H = 2.18 %, N = 7.56 % gef.: C = 51.85 %, H = 2.12 %, N = 7.40 %

**Kalium-4-trifluormethylbenzoat:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>KO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [1195761-03-5]**Molare Masse:** 228.22 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 172.3, 141.7, 131.4 (q, *J*<sub>CF</sub> = 31.9 Hz) 129.3, 124.3 (q, *J*<sub>CF</sub> = 271.8 Hz), 124.3 (q, *J*<sub>CF</sub> = 4.2 Hz) ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>KO<sub>2</sub>: C = 42.10 %, H = 1.77 %  
gef.: C = 41.95 %, H = 1.88 %**Kalium-4-acetamidobenzoat:****Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [1086406-22-5]**Molare Masse:** 217.27 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 174.8, 171.7, 141.9, 134.2, 131.1, 119.8, 23.9 ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>3</sub>: C = 49.75 %, H = 3.71 %, N = 6.45 %  
gef.: C = 48.96 %, H = 3.75 %, N = 6.17 %

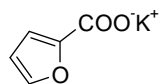
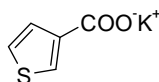


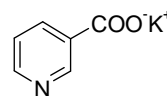
**Kalium-1-naphthoat:**

<b>Summenformel:</b>	$C_{11}H_7KO_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[16518-19-7]
<b>Molare Masse:</b>	210.28 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	weißer Feststoff
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 8.37$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 177.5, 135.2, 131.8, 129.6, 129.0, 127.8, 126.9, 126.5, 126.1, 126.0$ ppm.
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_{11}H_7KO_2$ : C = 62.83 %, H = 3.36 % gef.: C = 62.72 %, H = 3.44 %

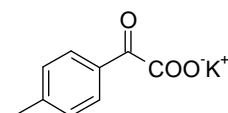
**Kalium-thiophen-2-carboxylat:**

<b>Summenformel:</b>	$C_5H_3KO_2S$
<b>CAS-Nummer:</b>	[33311-43-2]
<b>Molare Masse:</b>	166.24 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	weißer Feststoff
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 7.53$ (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz, 1H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, Methanol- $d_4$ ): $\delta = 170.2, 144.6, 130.8, 130.0, 128.0$ ppm.
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_5H_3KO_2S$ : C = 36.12 %, H = 1.82 % gef.: C = 36.29 %, H = 1.82 %

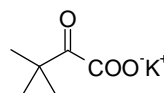
**Kalium-furan-2-carboxylat:****Summenformel:** C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>KO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [20842-02-8]**Molare Masse:** 150.18 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.38 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 166.9, 152.3, 144.8, 114.4, 112.1 ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>KO<sub>3</sub>: C = 39.99 %, H = 2.01 %  
gef.: C = 39.96 %, H = 1.88 %**Kalium-thiophen-3-carboxylat:****Summenformel:** C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>KO<sub>2</sub>S**CAS-Nummer:** [1195761-04-6]**Molare Masse:** 166.24 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.75 (dd, *J* = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 3.1 Hz, 1H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 171.6, 143.1, 130.0, 129.8, 125.5 ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>KO<sub>2</sub>S: C = 36.12 %, H = 1.82 %  
gef.: C = 36.07 %, H = 1.72 %

**Kalium-nicotinat:**

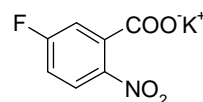
- Summenformel:**  $C_6H_4KNO_2$
- CAS-Nummer:** [16518-17-5]
- Molare Masse:** 161.21 g/mol
- Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff
- $^1H$ -NMR:** (600 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 8.93$  (dd,  $J = 2.0, 0.8$  Hz, 1H),  $8.40$  (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H),  $8.18$  (ddd,  $J = 7.8, 1.9, 1.8$  Hz, 1H),  $7.30$  (ddd,  $J = 7.9, 4.9, 0.8$  Hz, 1H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (151 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 172.5, 151.1, 151.0, 138.7, 135.2, 124.$  ppm.
- C,H,N-Analyse:** ber. für  $C_6H_4KNO_2$ : C = 44.70 %, H = 2.50 %, N = 8.69 %  
gef.: C = 44.84 %, H = 2.39 %, N = 8.64 %

**Kalium-oxo-(4-methylphenyl)acetat:**

- Summenformel:**  $C_9H_7KO_3$
- CAS-Nummer:** [1033133-17-3]
- Molare Masse:** 202.26 g/mol
- Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff
- $^1H$ -NMR:** (600 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H),  $7.23$  (dd,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 1H),  $7.28$  (dd,  $J = 5.1, 3.1$  Hz, 1H) ppm.
- $^{13}C$ -NMR:** (151 MHz, Methanol- $d_4$ ):  $\delta = 197.0, 174.0, 146.1, 132.4, 130.8, 130.3,$  21.7 ppm.
- C,H,N-Analyse:** ber. für  $C_9H_7KO_3$ : C = 53.45 %, H = 3.49 %  
gef.: C = 53.37 %, H = 3.42 %

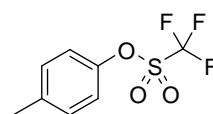
**Kalium-3,3,3-trimethylpyruvat:****Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>KO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [41394-66-5]**Molare Masse:** 168.24 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 1.14 (s, 9H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 213.7, 174.0, 41.9, 26.9 ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>KO<sub>3</sub>: C = 42.84 %, H = 5.39 %

gef.: C = 42.37 %, H = 5.65 %

**Kalium-5-fluor-2-nitrobenzoat:****Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>FKNO<sub>4</sub>**CAS-Nummer:** [92449-40-6]**Molare Masse:** 223.21 g/mol**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 7.89 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.9, 7.8, 2.7 Hz, 1H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>): δ = 172.2, 166.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.55.2 Hz), 142.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 7.4 Hz), 127.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 10.2 Hz), 121.4, 116.1 (d, *J*<sub>CF</sub> = 25.1 Hz) ppm.**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>FKNO<sub>4</sub>: C = 37.67 %, H = 1.35 %

gef.: C = 37.57 %, H = 1.43 %

## 9.1.2 Trifluormethansulfonatderivate:

**4-Methylphenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

**CAS-Nummer:** [29540-83-8]

**Molare Masse:** 240.20 g/mol

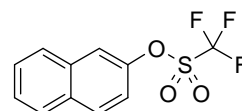
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.21-7.25 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.6, 138.5, 130.7, 121.0, 118.8 (q, J<sub>CF</sub> = 320.9 Hz), 20.8 ppm.

**MS:** (EI): m/z (%) = 240 (60) [M<sup>+</sup>], 175 (8), 107 (100), 91 (12), 79 (38), 77 (23), 69 (7)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C = 40.00 %, H = 2.94 %, S = 13.35 %  
gef.: C = 39.32 %, H = 2.82 %, S = 13.75 %

**2-Naphthyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

**CAS-Nummer:** [3857-83-8]

**Molare Masse:** 276.24 g/mol

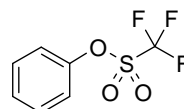
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, 30-32 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.1, 133.3, 132.3, 130.6, 128.0, 127.9, 127.6, 127.2, 119.5, 119.2, 118.8 (q, J<sub>CF</sub> = 320.4 Hz) ppm.

**MS:** (EI): m/z (%) = 276 (42) [M<sup>+</sup>], 143 (42), 127 (4), 115 (100), 89 (10), 69 (16), 63 (7)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C = 47.83 %, H = 2.55 %, S = 11.61 %  
gef.: C = 47.85 %, H = 2.37 %, S = 11.92 %

**Phenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

**CAS-Nummer:** [17763-67-6]

**Molare Masse:** 226.18 g/mol

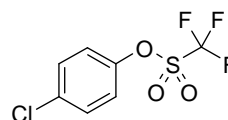
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.43-7.47 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.6, 130.3, 128.4, 121.3, 119.2 (q, J<sub>CF</sub> = 321.8 Hz) ppm.

**MS:** (EI): m/z (%) = 226 (84) [M<sup>+</sup>], 162 (29), 96 (27), 93 (52), 77 (21), 69 (34), 65 (100)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C = 37.17 %, H = 2.23 %, S = 14.18 %  
gef.: C = 37.47 %, H = 2.18 %, S = 14.27 %

**4-Chlorphenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

**CAS-Nummer:** [29540-84-9]

**Molare Masse:** 260.62 g/mol

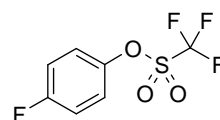
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40-7.43 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.9, 134.3, 130.3, 122.7, 118.7 (q, J<sub>CF</sub> = 320.4 Hz) ppm.

**MS:** (EI): m/z (%) = 262 (16) [M<sup>+</sup>], 260 (46), 129 (31), 127 (100), 101 (22), 99 (29), 63 (17)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C = 32.26 %, H = 1.55 %, S = 12.30 %  
gef.: C = 32.08 %, H = 1.28 %, S = 12.28 %

**4-Fluorphenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

**CAS-Nummer:** [132993-23-8]

**Molare Masse:** 244.17 g/mol

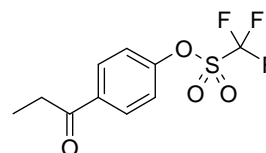
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24-7.27 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.6 (d, J<sub>CF</sub> = 249.7 Hz), 145.2 (d, J<sub>CF</sub> = 2.8 Hz), 123.1 (d, J<sub>CF</sub> = 8.3 Hz), 117.1 (d, J<sub>CF</sub> = 23.6 Hz), 118.7 (q, J<sub>CF</sub> = 321.8 Hz) ppm.

**MS:** (EI): m/z (%) = 244 (47) [M<sup>+</sup>], 180 (7), 111 (100), 95 (7), 83 (94), 69 (32), 57 (31)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C = 34.43 %, H = 1.65 %, S = 13.13 %  
gef.: C = 36.80 %, H = 1.09 %, S = 13.54 %

**4-Propionylphenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

**CAS-Nummer:** [87241-55-2]

**Molare Masse:** 282.24 g/mol

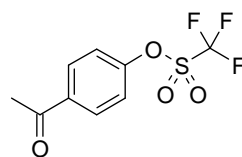
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.05 (ddd, J = 9.3, 2.8, 2.4 Hz, 2H), 7.36 (ddd, J = 9.1, 2.8, 2.4 Hz, 2H), 3.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

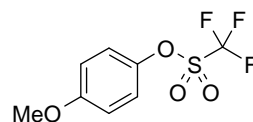
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 198.8, 152.3, 136.7, 130.2, 121.6, 118.7 (q, J<sub>CF</sub> = 320.4 Hz), 32.0, 8.0 ppm.

**MS:** (EI): m/z (%) = 283 (1) [M<sup>+</sup>], 253 (100), 189 (5), 161 (7), 120 (11), 95 (9), 92 (15), 69 (8)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C = 42.56 %, H = 3.21 %, S = 11.36 %  
gef.: C = 41.88 %, H = 3.14 %, S = 11.63 %

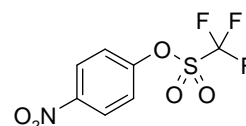
**4-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat:**

<b>Summenformel:</b>	$C_9H_7F_3O_4S$
<b>CAS-Nummer:</b>	[109613-00-5]
<b>Molare Masse:</b>	268.21 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	farbloses Öl
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 8.03$ (ddd, $J = 9.1, 2.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H), 2.60 (s, 3H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 196.0, 152.4, 136.8, 130.5, 121.6, 118.6$ (q, $J_{CF} = 320.4$ Hz), 26.6 ppm.
<b>MS:</b>	(EI): $m/z$ (%) = 269 (5) [ $M^+$ ], 253 (100), 189 (8), 161 (6), 120 (10), 92 (14), 69 (8)
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_9H_7F_3O_4S$ : C = 40.30 %, H = 2.63 %, S = 11.96 % gef.: C = 39.39 %, H = 2.61 %, S = 11.80 %

**4-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat:**

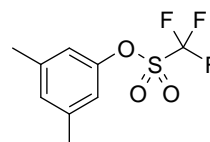
<b>Summenformel:</b>	$C_8H_7F_3O_4S$
<b>CAS-Nummer:</b>	[66107-29-7]
<b>Molare Masse:</b>	256.20 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	farbloses Öl
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.17$ -7.21 (m, 2H), 6.89-6.93 (m, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 159.1, 143.0, 122.2, 118.8$ (q, $J_{CF} = 320.4$ Hz), 114.9, 55.5 ppm.
<b>MS:</b>	(EI): $m/z$ (%) = 256 (21) [ $M^+$ ], 123 (100), 95 (33), 69 (9)
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_8H_7F_3O_4S$ : C = 37.51 %, H = 2.75 %, S = 12.52 % gef.: C = 37.11 %, H = 2.68 %, S = 13.72 %



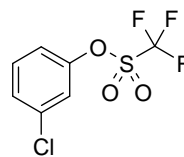
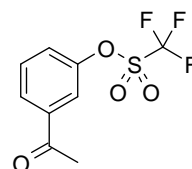
**4-Nitrophenyl-trifluormethansulfonat:****Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S**CAS-Nummer:** [17763-80-3]**Molare Masse:** 271.17 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 54-55 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.34-8.37 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.1, 147.1, 126.0, 122.5, 118.6 (q, J<sub>CF</sub> = 320.4 Hz) ppm.**MS:** (EI): m/z (%) = 271 (93) [M<sup>+</sup>], 177 (100), 149 (49), 95 (38), 69 (77), 63 (66)**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S:

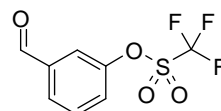
C = 31.01 %, H = 1.49 %, N = 5.17 %, S = 11.82 %

gef.: C = 31.03 %, H = 1.45 %, N = 5.23 %, S = 11.56 %

**3,5-Dimethylphenyl-trifluormethansulfonat:****Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**CAS-Nummer:** [219667-41-1]**Molare Masse:** 254.23 g/mol**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.6, 140.4, 129.9, 118.7, 118.8 (q, J<sub>CF</sub> = 320.9 Hz), 21.0 ppm.**MS:** (EI): m/z (%) = 254 (79) [M<sup>+</sup>], 175 (35), 121 (100), 105 (19), 93 (34), 91 (71), 77 (25)**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C = 42.52 %, H = 3.57 %

gef.: C = 42.54 %, H = 3.57%

**3-Chlorphenyl-trifluormethansulfonat:****Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**CAS-Nummer:** [86364-03-6]**Molare Masse:** 260.62 g/mol**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38-7.39 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.30-7.31 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.5, 135.6, 130.9, 128.8, 122.0, 119.7, 118.7 (q, *J*<sub>CF</sub> = 321.8 Hz) ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 262 (38) [M<sup>+</sup>], 260 (100), 198 (21), 196 (65), 132 (14), 130 (40), 129 (14), 127 (38), 101 (34), 99 (86), 69 (76), 63 (43)**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C = 32.26 %, H = 1.55 %, S = 12.30 %  
gef.: C = 32.48 %, H = 1.10 %, S = 12.21 %**3-Acetylphenyl-trifluormethansulfonat:****Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S**CAS-Nummer:** [138313-22-1]**Molare Masse:** 268.21 g/mol**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.94 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 2.58 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 195.7, 149.7, 139.2, 130.6, 128.1, 125.6, 120.8, 118.6 (q, *J*<sub>CF</sub> = 320.4 Hz), 26.5 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 268 (4) [M<sup>+</sup>], 253 (100), 189 (4), 161 (4), 120 (27), 92 (16), 69 (15)**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C = 40.30 %, H = 2.63 %, S = 11.96 %  
gef.: C = 40.75 %, H = 2.31 %, S = 11.43 %

**3-Formylphenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

**CAS-Nummer:** [17763-68-7]

**Molare Masse:** 255.19 g/mol

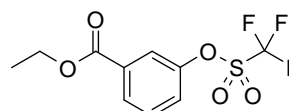
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.02 (s, 1H), 7.91 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 189.8, 150.1, 138.5, 131.1, 129.7, 127.0, 121.6, 118.6 (q, *J*<sub>CF</sub> = 320.9 Hz) ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 254 (58) [M<sup>+</sup>], 189 (100), 161 (35), 121 (12), 95 (32), 69 (82), 65 (83)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C = 37.80 %, H = 1.98 %, S = 12.62 %  
gef.: C = 37.24 %, H = 1.81 %, S = 12.08 %

**Ethyl-3-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat:**

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

**CAS-Nummer:** [1006714-38-0]

**Molare Masse:** 298.24 g/mol

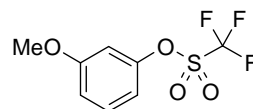
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.07 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.6, 149.4, 133.2, 130.3, 129.4, 125.5, 122.5, 118.8 (q, *J*<sub>CF</sub> = 320.9 Hz), 61.7, 14.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 298 (1) [M<sup>+</sup>], 270 (77), 253 (100), 189 (77), 165 (36), 120 (44), 92 (41), 69 (35)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C = 40.27 %, H = 3.04 %, S = 10.75 %  
gef.: C = 39.46 %, H = 3.05 %, S = 10.22 %

**3-Methoxyphenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S

**CAS-Nummer:** [66107-33-3]

**Molare Masse:** 256.20 g/mol

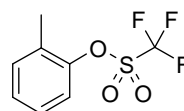
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 161.0, 150.3, 130.5, 114.1, 118.8 (q, *J*<sub>CF</sub> = 320.9 Hz), 113.1, 107.5, 55.5 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 256 (100) [M<sup>+</sup>], 192 (5), 162 (8), 123 (16), 95 (80), 69 (16), 65 (19)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C = 37.51 %, H = 2.75 %, S = 12.52 %  
gef.: C = 37.81 %, H = 2.21 %, S = 12.23 %

**2-Methylphenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

**CAS-Nummer:** [66107-34-4]

**Molare Masse:** 240.20 g/mol

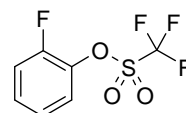
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.28-7.36 (m, 4H), 2.43 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.6, 132.2, 130.9, 128.2, 127.6, 121.2, 118.8 (q, *J*<sub>CF</sub> = 319.9 Hz), 16.1 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 240 (59) [M<sup>+</sup>], 175 (6), 107 (100), 91 (30), 79 (35), 77 (37), 69 (15)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C = 40.00 %, H = 2.94 %, S = 13.35 %  
gef.: C = 40.50 %, H = 2.12 %, S = 13.67 %

**2-Fluorphenyl-trifluormethansulfonat:**

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

**CAS-Nummer:** [113777-27-8]

**Molare Masse:** 244.17 g/mol

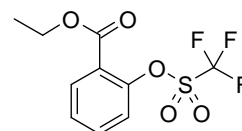
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31-7.39 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.8 (d, J<sub>CH</sub> = 254.3 Hz), 136.9 (d, J<sub>CH</sub> = 13.0 Hz), 129.7 (d, J<sub>CH</sub> = 7.4 Hz), 125.0 (d, J<sub>CH</sub> = 3.7 Hz), 123.6, 117.7 (d, J<sub>CH</sub> = 17.6 Hz), 118.8 (q, J<sub>CH</sub> = 320.9 Hz) ppm.

**MS:** (EI): m/z (%) = 244 (71) [M<sup>+</sup>], 180 (31), 111 (86), 83 (100), 69 (14), 63 (11), 57 (28)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C = 34.43 %, H = 1.65 %, S = 13.13 %  
gef.: C = 34.01 %, H = 1.18 %, S = 13.66 %

**Ethyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)benzoat:**

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

**CAS-Nummer:** [179538-97-7]

**Molare Masse:** 298.24 g/mol

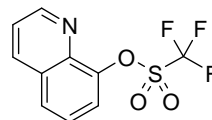
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.03 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.6, 148.2, 134.0, 132.6, 128.3, 124.9, 122.5, 118.7 (q, J<sub>CF</sub> = 320.9 Hz), 62.0, 13.9 ppm.

**MS:** (EI): m/z (%) = 298 (8) [M<sup>+</sup>], 253 (69), 189 (31), 165 (14), 120 (100), 92 (42), 63 (18)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C = 40.27 %, H = 3.04 %, S = 10.75 %  
Gef.: C = 40.05 %, H = 3.12 %, S = 11.97 %

**8-Chinolinyl-trifluormethansulfonat:****Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S**CAS-Nummer:** [108530-08-1]**Molare Masse:** 277.22 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, 63-65 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.99 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H) ppm.

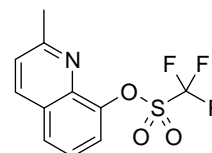
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.5, 145.9, 140.8, 135.7, 129.6, 128.2, 125.8, 122.5, 120.8, 118.8 (q, *J*<sub>CF</sub> = 320.4 Hz) ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 277 (67) [M<sup>+</sup>], 185 (20), 144 (38), 116 (100), 89 (35), 69 (16), 63 (15)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S:

C = 43.33 %, H = 2.18 %, N = 5.05 %, S = 11.57 %

gef.: C = 43.22 %, H = 2.11 %; N = 5.13 %, S = 11.22 %

**2-Methyl-8-chinolinyl-trifluormethansulfonat:****Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S**CAS-Nummer:** [256652-07-0]**Molare Masse:** 291.25 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, 60-62 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8, 145.6, 140.4, 135.6, 128.0, 127.7, 124.8, 123.5, 120.8, 119.0 (q, *J*<sub>CF</sub> = 320.4 Hz) 25.3 ppm.

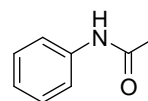
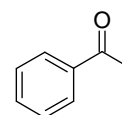
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 291 (59) [M<sup>+</sup>], 222 (4), 158 (77), 130 (100), 103 (35), 77 (14), 69 (16)

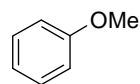
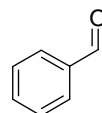
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S:

C = 45.36 %, H = 2.77 %, S = 4.81 %, S = 11.01 %

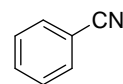
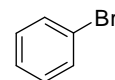
gef.: C = 45.53 %, H = 2.55 %, S = 4.88 %, S = 11.83 %

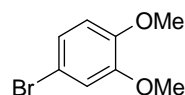
## 9.1.3 Arenderivate

**Acetanilid:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO**CAS-Nummer:** [103-84-4]**Molare Masse:** 135.17 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 113-116 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.5, 138.0, 128.9, 124.2, 120.0, 24.4 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 135 (26) [M<sup>+</sup>], 93 (100), 66 (22)**Acetophenon:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O**CAS-Nummer:** [98-86-2]**Molare Masse:** 120.15 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelbe Flüssigkeit**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.93 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 198.2, 137.0, 133.1, 128.5, 128.2, 26.5 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 120 (7) [M<sup>+</sup>], 105 (100), 77 (78), 51 (35)

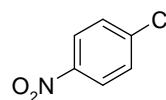
**Anisol:****Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O**CAS-Nummer:** [100-66-3]**Molare Masse:** 108.14 g/mol**Stoffeigenschaften:** farblose Flüssigkeit**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31-7.37 (m, 2H), 6.94-7.02 (m, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.6, 129.4, 120.6, 113.9, 55.0 ppm.**MS:** (EI): m/z (%) = 108 (100) [M<sup>+</sup>], 78 (7), 65 (10), 63 (5)**Benzaldehyd:****Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O**CAS-Nummer:** [100-52-7]**Molare Masse:** 106.13 g/mol**Stoffeigenschaften:** farblose Flüssigkeit**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.98 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 7.59 (tt, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.1, 136.5, 134.3, 129.6, 128.9 ppm.**MS:** (EI): m/z (%) = 106 (17) [M<sup>+</sup>], 105 (100), 77 (18), 51 (10)



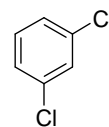
**Benzonitril:****Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N**CAS-Nummer:** [100-47-0]**Molare Masse:** 103.12 g/mol**Stoffeigenschaften:** farblose Flüssigkeit**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.55-7.64 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 132.6, 132.0, 129.0, 118.6, 112.5 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 103 (100) [M<sup>+</sup>], 76 (41), 63 (3), 50 (21)**Brombenzol:****Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Br**CAS-Nummer:** [108-86-1]**Molare Masse:** 157.01 g/mol**Stoffeigenschaften:** farblose Flüssigkeit**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.54 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.27 (td, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 131.5, 130.0, 126.9, 122.5 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 158 (100) [M<sup>+</sup>], 156 (100), 77 (79), 51 (33), 50 (24)

**4-Bromveratrol:**

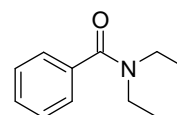
<b>Summenformel:</b>	$C_8H_9BrO_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[2859-78-1]
<b>Molare Masse:</b>	217.06 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	farblose Flüssigkeit
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(200 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 6.95-7.07$ (m, 2H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 6H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(101 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 149.7, 148.3, 123.3, 114.8, 112.6, 112.6, 55.9, 55.9$ ppm.
<b>MS:</b>	(EI): $m/z$ (%) = 218 (92) [ $M^+$ ], 216 (92), 203 (51), 201 (54), 175 (16), 173 (17), 94 (100), 79 (33), 51 (26)

**1-Chlor-4-nitrobenzol:**

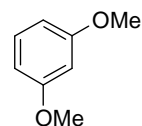
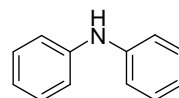
<b>Summenformel:</b>	$C_6H_4ClNO_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[100-00-5]
<b>Molare Masse:</b>	157.56 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	gelber Feststoff, Smp.: 82-86 °C
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 8.12-8.16$ (m, 2H), 7.49 (ddd, $J = 9.3, 2.8, 2.4$ Hz, 2H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 146.2, 141.1, 129.3, 124.7$ ppm.
<b>MS:</b>	(EI): $m/z$ (%) = 159 (26) [ $M^+$ ], 157 (76), 129 (28), 127 (87), 113 (29), 111 (86), 101 (20), 99 (53), 75 (100), 50 (46)

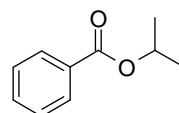
**1,3-Dichlorbenzol:**

<b>Summenformel:</b>	$C_6H_4Cl_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[541-73-1]
<b>Molare Masse:</b>	147.00 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	farblose Flüssigkeit
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.39-7.40$ (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 3H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 135.0, 130.4, 128.7, 126.9$ ppm.
<b>MS:</b>	(EI): $m/z$ (%) = 148 (69) [ $M^+$ ], 146 (100), 113 (17), 111 (53), 75 (32), 74 (18), 50 (20)

***N,N*-Diethylbenzamid:**

<b>Summenformel:</b>	$C_{11}H_{15}NO_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[1696-17-9]
<b>Molare Masse:</b>	177.25 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	weißer Feststoff, Smp.: 28-32 °C
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.31-7.38$ (m, 5H), 3.52 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.08 (s, 3H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(101 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 171.2, 137.3, 129.0, 128.2, 126.2, 60.2, 14.1$ ppm.
<b>MS:</b>	(EI): $m/z$ (%) = 177 (7) [ $M^+$ ], 176 (35), 105 (100), 77 (49), 51 (20)

**1,3-Dimethoxybenzol:****Summenformel:** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [151-10-0]**Molare Masse:** 138.17 g/mol**Stoffeigenschaften:** farblose Flüssigkeit**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.19 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 2H), 6.48 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.8, 129.8, 106.1, 100.4, 55.2 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 138 (100) [M<sup>+</sup>], 109 (21), 95 (9), 63 (7)**Diphenylamin:****Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N**CAS-Nummer:** [122-39-4]**Molare Masse:** 169.23 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 52-56 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27-7.35 (m, 4H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 4H), 6.97 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.3, 129.3, 121.0, 117.9 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 169 (100) [M<sup>+</sup>], 168 (64), 141 (8), 84 (9), 77 (11), 65 (10), 51 (21)

**Benzoessäureisopropylester:**

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

**CAS-Nummer:** [939-48-0]

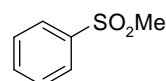
**Molare Masse:** 164.21 g/mol

**Stoffeigenschaften:** gelbe Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.01-8.06 (m, 2H), 7.51 (tt, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 5.20-5.30 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.9, 132.5, 130.9, 129.4, 128.1, 68.2, 21.8 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 164 (17) [M<sup>+</sup>], 123 (26), 105 (100), 77 (21), 51 (12)

**Methylphenylsulfon:**

**Summenformel:** C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S

**CAS-Nummer:** [3112-85-4]

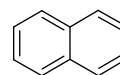
**Molare Masse:** 156.20 g/mol

**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 85-88 °C

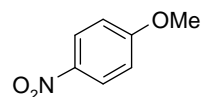
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.87-7.92 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 3.01 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.5, 133.5, 129.2, 127.1, 44.3 ppm.

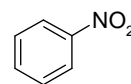
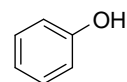
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 156 (6) [M<sup>+</sup>], 141 (33), 94 (72), 77 (100), 65 (14), 51 (43)

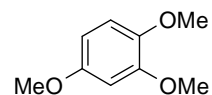
**Naphthalin:**

<b>Summenformel:</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub>
<b>CAS-Nummer:</b>	[91-20-3]
<b>Molare Masse:</b>	128.18 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	weißer Feststoff, Smp.: 80-82 °C
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.84 (td, <i>J</i> = 6.2, 2.9 Hz, 4H), 7.48 (td, <i>J</i> = 6.3, 3.1 Hz, 4H) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(151 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 133.4, 127.9, 125.8 ppm.
<b>MS:</b>	(EI): m/z (%) = 128 (100) [M <sup>+</sup> ], 126 (8), 102 (14), 87 (2), 75 (6), 63 (7), 50 (7)

**4-Nitroanisol:**

<b>Summenformel:</b>	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>
<b>CAS-Nummer:</b>	[100-17-4]
<b>Molare Masse:</b>	153.14 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	gelber Feststoff, Smp.: 50-54 °C
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8.13-8.18 (m, 2H), 6.89-6.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H) ppm.
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 164.5, 141.4, 125.8, 113.9, 55.9 ppm.
<b>MS:</b>	(EI): m/z (%) = 153 (100) [M <sup>+</sup> ], 137 (56), 123 (77), 95 (26), 92 (26), 63 (24)

**Nitrobenzol:****Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [98-95-3]**Molare Masse:** 123.11 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelbe Flüssigkeit**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.21 (ddd, *J* = 8.8, 1.8, 1.6 Hz, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.3, 134.5, 129.2, 123.4 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 123 (88) [M<sup>+</sup>], 107 (100), 93 (59), 91 (15), 77 (27), 65 (44), 51 (12)**Phenol:****Summenformel:** C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O**CAS-Nummer:** [108-95-2]**Molare Masse:** 94.11 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 40-43 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.4, 129.6, 120.7, 115.3 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 94 (100) [M<sup>+</sup>], 66 (56), 65 (40)

**1,2,4-Trimethoxybenzol:**

**Summenformel:** C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

**CAS-Nummer:** [135-77-3]

**Molare Masse:** 168.19 g/mol

**Stoffeigenschaften:** farblose Flüssigkeit

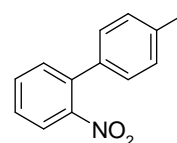
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.4, 150.0, 143.6, 112.2, 103.1, 100.5, 56.6, 55.9, 55.7 ppm.

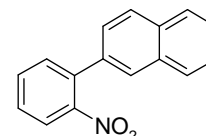
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 168 (100) [M<sup>+</sup>], 153 (62), 125 (58), 110 (8)



## 9.1.4 Biaryl-derivate:

**4'-Methyl-2-nitrobiphenyl:**

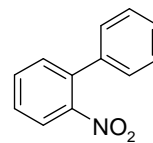
<b>Summenformel:</b>	$C_{13}H_{11}NO_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[70680-21-6]
<b>Molare Masse:</b>	213.24 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	gelbes Öl
<b>IR:</b>	$\nu/cm^{-1}$ : 1529, 1356
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.87$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 4H), 2.45 (s, 3H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 149.2, 138.0, 136.0, 134.3, 132.1, 131.8, 129.3, 127.8, 127.6, 123.8, 21.1$ ppm.
<b>MS:</b>	(EI): $m/z$ (%) = 213 (16) [ $M^+$ ], 196 (100), 185 (89), 168 (98), 156 (52), 152 (50), 115 (50)
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_{13}H_{11}NO_2$ : C = 73.23 %, H = 5.20 %, N = 6.57 % gef.: C = 73.35 %, H = 5.26 %, N = 6.61 %

**2-(2-Nitrophenyl)naphthalin:**

<b>Summenformel:</b>	$C_{16}H_{11}NO_2$
<b>CAS-Nummer:</b>	[94064-83-2]
<b>Molare Masse:</b>	249.27 g/mol
<b>Stoffeigenschaften:</b>	gelber Feststoff, Smp.: 98-100 °C
<b><math>^1H</math>-NMR:</b>	(600 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 7.92$ (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.41 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H) ppm.
<b><math>^{13}C</math>-NMR:</b>	(151 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta = 149.3, 136.4, 134.9, 133.2, 132.8, 132.4, 132.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 126.9, 126.5, 126.5, 125.7, 124.2$ ppm.
<b>MS:</b>	(EI): $m/z$ (%) = 249 (99) [ $M^+$ ], 248 (100), 232 (55), 220 (57), 205 (84), 203 (57), 193 (36), 101 (27)
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für $C_{16}H_{11}NO_2$ : C = 77.10 %, H = 4.45 %, N = 5.63 % gef.: C = 77.28 %, H = 4.53 %, N = 5.67 %

**2-Nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [86-00-0]  
**Molare Masse:** 199.21 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 2H) ppm.

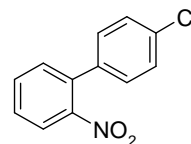
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.3, 137.3, 136.2, 132.2, 131.9, 128.6, 128.1, 128.1, 127.8, 123.9 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 199 (2) [M<sup>+</sup>], 182 (69), 171 (100), 152 (64), 143 (56), 115 (95)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C = 72.35 %, H = 4.55 %, N = 7.03 %  
 gef.: C = 71.69 %, H = 4.25 %, N = 6.98 %

**4-Chlor-2'-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [6271-80-3]  
**Molare Masse:** 233.66 g/mol



**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, 60-62 °C

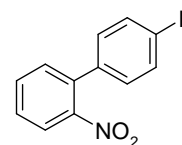
**IR:** *v*/cm<sup>-1</sup>: 1522, 1354

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.91 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.28 (ddd, *J* = 8.7, 2.6, 2.3 Hz, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.0, 135.9, 135.1, 134.4, 132.5, 131.8, 129.2, 128.8, 128.5, 124.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 233 (96) [M<sup>+</sup>], 197 (97), 170 (85), 168 (60), 152 (100), 142 (81), 115 (71)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>: C = 61.69 %, H = 3.45 %, N = 5.99 %  
 gef.: C = 61.92 %, H = 3.25 %, N = 5.93 %

**4-Fluor-2'-nitrobiphenyl:****Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [390-38-5]**Molare Masse:** 217.20 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 11.6, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 248.3 Hz) 149.1, 135.2, 133.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 4.2 Hz) 132.3, 131.9, 129.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.3 Hz), 128.3, 124.1, 115.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 22.2 Hz) ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 217 (75) [M<sup>+</sup>], 200 (100), 189 (29), 172 (30), 170 (85), 161 (29), 159 (34), 133 (58)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub>: C = 66.36 %, H = 3.71 %, N = 6.45 %  
gef.: C = 66.77 %, H = 3.59 %, N = 6.45 %

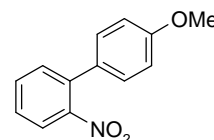
**4-Methoxy-2'-nitrobiphenyl:****Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [20013-55-2]**Molare Masse:** 229.24 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 60-61 °C**IR:** v/cm<sup>-1</sup>: 1611, 1518, 1358, 1251

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.79 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 6.94-6.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.6, 149.4, 135.8, 132.1, 131.9, 129.4, 129.1, 127.7, 124.0, 114.2, 55.3 ppm.

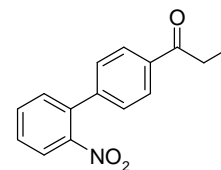
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 229 (100) [M<sup>+</sup>], 212 (18), 184 (16), 168 (14), 146 (19), 139 (34), 130 (14)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C = 68.11 %, H = 4.84 %, N = 6.11 %  
gef.: C = 68.48 %, H = 4.81 %, N = 6.14 %



**2'-Nitro-4-propionylbiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>  
**CAS-Nummer:** [1086406-16-7]  
**Molare Masse:** 255.28 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 83-84 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

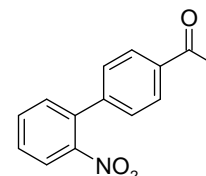
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.1, 148.9, 142.0, 136.4, 135.5, 132.6, 131.7, 128.8, 128.3, 128.2, 124.4, 31.9, 8.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 255 (3) [M<sup>+</sup>], 227 (19), 226 (100), 180 (11), 152 (12), 139 (3), 126 (3), 115 (3)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C = 70.58 %, H = 5.13 %, N = 5.49 %  
 gef.: C = 70.71 %, H = 5.32 %, N = 5.49 %

**4-Acetyl-2'-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
**CAS-Nummer:** [5730-96-1]  
**Molare Masse:** 241.25 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, 100-102 °C



**IR:** *v*/cm<sup>-1</sup>: 1684, 1522, 1358

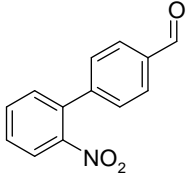
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H); 2.61 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 197.6, 148.9, 142.4, 136.6, 135.5, 132.7, 131.8, 129.0, 128.7, 128.3, 124.5, 26.7 ppm.

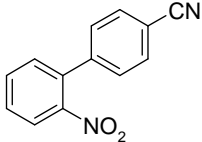
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 241 (7) [M<sup>+</sup>], 226 (100), 213 (41), 180 (22), 170 (18), 152 (22), 115 (11)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C = 69.70 %, H = 4.60 %, N = 5.81 %  
 gef.: C = 69.95 %, H = 4.62 %, N = 5.60 %

**4-Formyl-2'-nitrobiphenyl:**

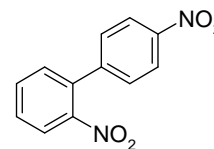
<b>Summenformel:</b>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	
<b>CAS-Nummer:</b>	[169188-17-4]	
<b>Molare Masse:</b>	227.22 g/mol	
<b>Stoffeigenschaften:</b>	hellgelber Feststoff, 98-101 °C	
<b>IR:</b>	v/cm <sup>-1</sup> : 1698, 1604, 1522, 1353	
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 10.05 (s, 1H), 7.92-7.96 (m, 3H), 7.67 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H) ppm.	
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 191.5, 148.9, 143.7, 135.9, 135.4, 132.6, 131.7, 129.9, 129.1, 128.7, 124.4 ppm.	
<b>MS:</b>	(EI): m/z (%) = 227 (2) [M <sup>+</sup> ], 199 (100), 182 (43), 170 (40), 154 (33), 152 (46), 115 (55)	
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> : C = 68.72 %, H = 3.99 %, N = 6.16 % gef.: C = 69.04 %, H = 3.81 %, N = 6.20 %	

**4-Cyano-2'-nitrobiphenyl:**

<b>Summenformel:</b>	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
<b>CAS-Nummer:</b>	[75898-34-9]	
<b>Molare Masse:</b>	224.22 g/mol	
<b>Stoffeigenschaften:</b>	hellgelber Feststoff, 143-145 °C	
<b>IR:</b>	v/cm <sup>-1</sup> : 2229, 1525, 1358	
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.97 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.3, 1.8, 1.7 Hz, 2H), 7.68 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 3H) ppm.	
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(151 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 148.6, 142.4, 134.8, 132.9, 132.4, 131.6, 129.4, 128.8, 124.6, 118.4, 112.1 ppm.	
<b>MS:</b>	(EI): m/z (%) = 224 (5) [M <sup>+</sup> ], 207 (65), 196 (100), 177 (31), 150 (31), 141 (35), 140 (39)	
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : C = 69.64 %, H = 3.60 %, N = 12.49 % gef.: C = 69.89 %, H = 3.43 %, N = 12.29 %	

**2,4'-Dinitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
**CAS-Nummer:** [606-81-5]  
**Molare Masse:** 244.21 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, Smp.: 87-89 °C  
**IR:** v/cm<sup>-1</sup>: 1521, 1346



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.27 (ddd, *J* = 9.0, 2.4, 2.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H) ppm.

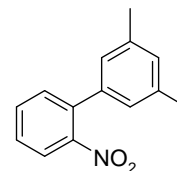
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.6, 147.7, 144.4, 134.5, 132.9, 131.6, 129.5, 129.0, 124.6, 123.7 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 244 (24) [M<sup>+</sup>], 197 (23), 170 (64), 151 (89), 139 (100), 126 (29), 115 (85)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C = 59.02 %, H = 3.30 %, N = 11.48 %  
 gef.: C = 59.25 %, H = 3.39 %, N = 11.34 %

**3',5'-Dimethyl-2-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [51839-09-9]  
**Molare Masse:** 227.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl

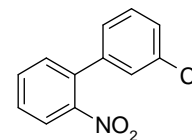


**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 2.35 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.5, 138.2, 137.3, 136.6, 132.0, 131.9, 129.9, 127.8, 125.7, 123.9, 21.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 227 (3) [M<sup>+</sup>], 210 (28), 199 (100), 184 (47), 170 (39), 167 (33), 156 (33)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C = 73.99 %, H = 5.77 %, N = 6.16 %  
 gef.: C = 73.92 %, H = 5.74 %, N = 6.14 %

**3-Chlor-2'-nitrobiphenyl:****Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [251-22-4]**Molare Masse:** 233.66 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 29-30 °C

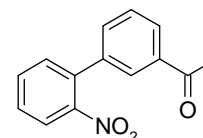
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.1, 139.3, 135.1, 134.6, 132.4, 131.8, 129.8, 128.7, 128.4, 128.1, 126.2, 124.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 233 (3) [M<sup>+</sup>], 205 (100), 198 (46), 170 (61), 152 (45), 142 (49), 115 (44)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>: C = 61.69 %, H = 3.45 %, N = 5.99 %

gef.: C = 61.00 %, H = 3.47 %, N = 5.71 %

**3-Acetyl-2'-nitrobiphenyl:****Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [1195761-01-3]**Molare Masse:** 241.25 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 95-98 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.95 (dt, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.89-7.90 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 197.5, 148.7, 138.0, 137.2, 135.3, 132.5, 132.4, 131.8, 128.8, 128.6, 128.0, 127.6, 124.2, 26.5 ppm.

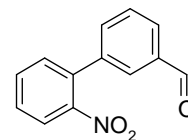
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 241 (15) [M<sup>+</sup>], 226 (100), 199 (12), 182 (16), 153 (15), 152 (13), 115 (12)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C = 69.70 %, H = 4.60 %, N = 5.81 %

gef.: C = 69.70 %, H = 3.69 %, N = 5.99 %

**3-Formyl-2'-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>  
**CAS-Nummer:** [1181294-97-2]  
**Molare Masse:** 227.22g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.03 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.7, 148.7, 138.6, 136.6, 135.0, 133.7, 132.7, 131.9, 129.4, 129.2, 128.9, 128.9, 124.4 ppm.

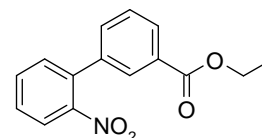
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 227 (8) [M<sup>+</sup>], 210 (63), 199 (85), 182 (100), 170 (70), 154 (99), 152 (97), 115 (94)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>: C = 68.72 %, H = 3.99 %, N = 6.16 %

gef.: C = 68.53 %, H = 4.14 %, N = 6.15 %

**2'-Nitrobiphenyl-3-carbonsäure-ethylester:**

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>  
**CAS-Nummer:** [236102-71-9]  
**Molare Masse:** 271.28 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.95 (dt, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.89-7.90 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 197.5, 148.7, 138.0, 137.2, 135.3, 132.5, 132.4, 131.8, 128.8, 128.6, 128.0, 127.6, 124.2, 26.5 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 241 (15) [M<sup>+</sup>], 226 (100), 199 (12), 182 (16), 153 (15), 152 (13), 115 (12)

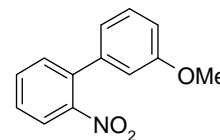
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C = 66.41 %, H = 4.83 %, N = 5.16 %

gef.: C = 66.76 %, H = 4.98 %, N = 4.77 %



**3-Methoxy-2'-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
**CAS-Nummer:** [92017-95-3]  
**Molare Masse:** 229.24 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm.

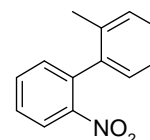
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.6, 149.3, 138.6, 136.1, 132.2, 131.8, 129.7, 128.2, 123.9, 120.2, 113.7, 113.6, 55.3 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 229 (77) [M<sup>+</sup>], 201 (100), 170 (47), 158 (53), 139 (67), 130 (46), 115 (36)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C = 68.11 %, H = 4.84 %, N = 6.11 %  
 gef.: C = 67.90 %, H = 5.02 %, N = 6.14 %

**2'-Methyl-2-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [67992-12-5]  
**Molare Masse:** 213.24 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, 64-65 °C

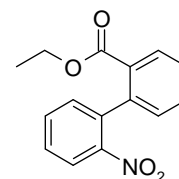


**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.99 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.1, 137.4, 136.5, 135.6, 132.5, 132.1, 129.9, 128.2, 128.2, 128.1, 125.7, 124.1, 19.8 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 213 (11) [M<sup>+</sup>], 196 (92), 183 (91), 166 (100), 154 (26), 139 (24), 115 (33)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C = 73.23 %, H = 5.20 %, N = 6.57 %  
 gef.: C = 73.23 %, H = 5.17 %, N = 6.79 %

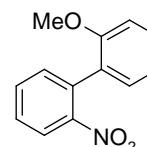
**2'-Nitrobiphenyl-2-carbonsäure-ethylester:****Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>**CAS-Nummer:** [72256-33-8]**Molare Masse:** 271.28 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 6.9, 6.4 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.2, 148.0, 139.7, 137.5, 132.6, 132.0, 131.3, 130.5, 129.8, 128.9, 128.1, 127.9, 123.9, 60.9, 13.7 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 271 (2) [M<sup>+</sup>], 226 (75), 225 (97), 198 (100), 197 (85), 181 (58), 153 (59), 139 (47), 115 (38)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C = 66.41 %, H = 4.83 %, N = 5.16 %  
gef.: C = 66.76 %, H = 4.98 %, N = 4.77 %

**2-Methoxy-2'-nitrobiphenyl:****Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>**CAS-Nummer:** [6460-92-0]**Molare Masse:** 229.24 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 80-83 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.99 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H) ppm.

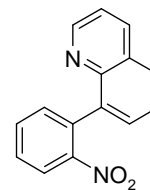
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.1, 137.4, 136.5, 135.6, 132.5, 132.1, 129.9, 128.2, 128.2, 128.1, 125.7, 124.1, 19.8 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 213 (11) [M<sup>+</sup>], 196 (92), 183 (91), 166 (100), 154 (26), 139 (24), 115 (33)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C = 73.23 %, H = 5.20 %, N = 6.57 %  
gef.: C = 73.23 %, H = 5.17 %, N = 6.79 %

**8-(2'-Nitrophenyl)chinolin:**

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [123730-15-4]  
**Molare Masse:** 250.26 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 149-151 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.78 (dd, *J* = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H) ppm.

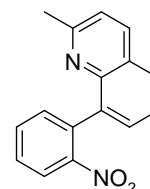
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 150.3, 150.2, 145.4, 137.7, 136.1, 134.4, 132.8, 132.8, 129.1, 128.4, 128.4, 127.9, 126.3, 124.0, 121.3 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 250 (1) [M<sup>+</sup>], 234 (3), 204 (100), 192 (2), 176 (6), 151 (3)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C = 71.99 %, H = 4.03 %, N = 11.19 %  
 gef.: C = 72.01 %, H = 4.01 %, N = 11.16 %

**2-Methyl-8-(2'-nitrophenyl)chinolin:**

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [1195761-02-4]  
**Molare Masse:** 264.29 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, 155-157 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H) ppm.

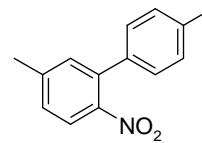
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.1, 150.8, 144.6, 137.0, 136.1, 134.4, 132.9, 132.6, 129.0, 128.2, 128.1, 126.1, 125.5, 123.7, 122.3, 25.1 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 264 (1) [M<sup>+</sup>], 248 (2), 232 (2), 218 (100), 191 (3), 163 (1), 109 (1)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C = 72.72 %, H = 4.58 %, N = 10.60 %  
 gef.: C = 72.72 %, H = 4.57 %, N = 10.51 %

**4',5-Dimethyl-2-nitrobiphenyl:**

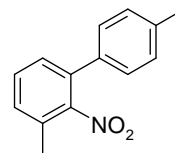
**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [70689-98-4]  
**Molare Masse:** 227.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, Smp.: 60-62 °C



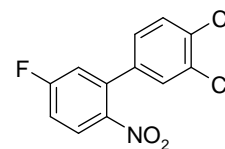
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.0, 143.2, 137.9, 136.4, 134.8, 132.5, 129.3, 128.4, 127.7, 124.3, 21.4, 21.2 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 227 (28) [M<sup>+</sup>], 210 (100), 199 (71), 182 (60), 170 (61), 165 (60)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C = 73.99 %, H = 5.77 %, N = 6.16 %  
gef.: C = 73.70 %, H = 5.93 %, N = 6.12 %

**4',3-Dimethyl-2-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [1071850-13-9]  
**Molare Masse:** 227.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, 70-72 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.1, 150.8, 144.6, 137.0, 136.1, 134.4, 132.9, 132.6, 129.0, 128.2, 128.1, 126.1, 125.5, 123.7, 122.3, 25.1 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 264 (1) [M<sup>+</sup>], 248 (2), 232 (2), 218 (100), 191 (3), 163 (1), 109 (1)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C = 72.72 %, H = 4.58 %, N = 10.60 %  
gef.: C = 72.72 %, H = 4.57 %, N = 10.51 %

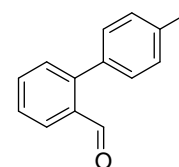
**2-Nitro-5-fluor-3',4'-dichlorbiphenyl:****Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [959709-93-4]**Molare Masse:** 286.09 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelbe Kristalle, 101-102 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.01 (dd, *J* = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 9.1, 7.3, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.1 (d, *J*<sub>CF</sub> = 258.2 Hz), 144.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.8 Hz), 137.3 (d, *J*<sub>CF</sub> = 9.7 Hz), 136.6, 133.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 27.7 Hz), 130.8, 129.7, 127.5 (d, *J*<sub>CF</sub> = 9.7 Hz), 127.2, 118.9 (d, *J*<sub>CF</sub> = 23.6 Hz), 116.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 23.6 Hz) ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 286 (65) [M<sup>+</sup>], 250 (85), 222 (100), 204 (58), 194 (62), 168 (61), 158 (45)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub>: C = 50.38 %, H = 2.11 %, N = 4.90 %  
gef.: C = 50.40 %, H = 2.13 %, N = 5.10 %

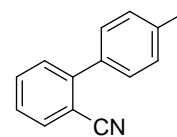
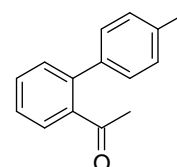
**2-Formyl-4'-methylbiphenyl:****Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O**CAS-Nummer:** [16191-28-9]**Molare Masse:** 196.25 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.00 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 2.43 (s, 3H) ppm.

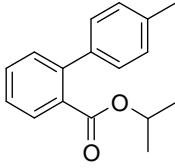
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 192.5, 145.9, 138.0, 134.7, 133.6, 133.5, 130.7, 130.0, 129.1, 127.5 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 196 (46) [M<sup>+</sup>], 181 (100), 167 (27), 165 (20), 152 (24)

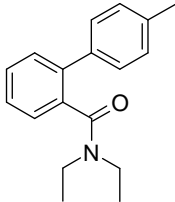
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C = 85.68 %, H = 6.16 %, N = 0 %  
gef.: C = 85.64 %, H = 6.19 %, N = 0 %

**2-Cyano-4'-methylbiphenyl:****Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N**CAS-Nummer:** [114772-53-1]**Molare Masse:** 193.25 g/mol**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 43-48 °C**IR:**  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2225, 1479**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.72-7.76 (m, 1H), 7.62 (td,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.41 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 145.5, 138.6, 135.2, 133.7, 132.7, 129.9, 129.4, 128.6, 127.2, 118.8, 111.1, 21.2 ppm.**MS:** (EI):  $m/z$  (%) = 193 (100) [M<sup>+</sup>], 165 (27), 139 (3), 113 (3), 105 (3), 91 (3), 89 (3)**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N: C = 87.01 %, H = 5.74 %, N = 7.25 %  
gef.: C = 87.46 %, H = 5.89 %, N = 7.17 %**2-Acetyl-4'-methylbiphenyl:****Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O**CAS-Nummer:** [16927-79-0]**Molare Masse:** 210.28 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl**IR:**  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1686**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.27 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (s, 3H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 204.6, 140.8, 140.4, 137.7, 137.6, 130.5, 130.1, 129.2, 128.6, 127.7, 127.1, 30.3, 21.0 ppm.**MS:** (EI):  $m/z$  (%) = 210 (66) [M<sup>+</sup>], 195 (100), 167 (25), 165 (28), 152 (23), 139 (4), 115 (5)**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O: C = 85.68 %, H = 6.71 %  
gef.: C = 85.51 %, H = 6.54 %

**4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäure-isopropylester:**

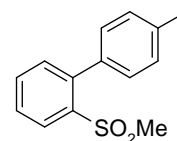
<b>Summenformel:</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	
<b>CAS-Nummer:</b>	[937166-54-6]	
<b>Molare Masse:</b>	254.33 g/mol	
<b>Stoffeigenschaften:</b>	weißer Feststoff, Smp.: 130-131 °C	
<b>IR:</b>	v/cm <sup>-1</sup> : 2980, 1715	
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 4H), 5.04-5.14 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H) ppm.	
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 168.2, 142.2, 138.6, 136.6, 132.0, 130.6, 130.4, 129.3, 128.5, 128.3, 126.7, 68.3, 21.3, 20.9 ppm.	
<b>MS:</b>	(EI): <i>m/z</i> (%) = 254 (91) [M <sup>+</sup> ], 212 (64), 211 (51), 195 (100), 165 (35), 152 (25), 115 (6)	
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> : C = 80.28 %, H = 7.13 % gef.: C = 80.05 %, H = 7.08 %	

**2-*N,N*-Diethyl-(4'-methylbiphenyl)-carboxamid:**

<b>Summenformel:</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO	
<b>CAS-Nummer:</b>	[937166-55-7]	
<b>Molare Masse:</b>	267.37 g/mol	
<b>Stoffeigenschaften:</b>	gelbes Öl	
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 5H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 2.95 (dq, <i>J</i> = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 2.65 (dq, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.73 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H) ppm.	
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 170.7, 138.3, 137.3, 136.9, 136.3, 129.4, 129.0, 128.9, 128.7, 127.3, 127.0, 42.2, 38.3, 21.1, 13.4, 12.0 ppm.	
<b>MS:</b>	(EI): <i>m/z</i> (%) = 267 (51) [M <sup>+</sup> ], 196 (100), 181 (8), 167 (24), 152 (25), 115 (4), 72 (12)	
<b>C,H,N-Analyse:</b>	ber. für C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO: C = 80.86 %, H = 7.92 %, N = 5.24 % gef.: C = 81.07 %, H = 7.77 %, N = 4.99 %	

**2-Methylsulfonyl-4'-methylbiphenyl:**

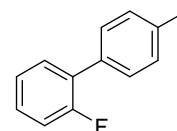
**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S  
**CAS-Nummer:** [632339-04-9]  
**Molare Masse:** 246.33 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, 128-130 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.23 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.24-7.28 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 141.4, 139.2, 138.2, 135.3, 132.9, 132.6, 129.8, 128.5, 128.1, 127.6, 43.3, 21.3 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 246 (100) [M<sup>+</sup>], 231 (15), 214 (5), 183 (13), 165 (29), 152 (22), 139 (5), 115 (5)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S: C = 68.26 %, H = 5.73 %, S = 12.02 %  
gef.: C = 68.47 %, H = 5.61 %, S = 12.73 %

**2-Fluoro-4'-methylbiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F  
**CAS-Nummer:** [720937-41-5]  
**Molare Masse:** 186.23 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl  
**IR:** ν/cm<sup>-1</sup>: 1485

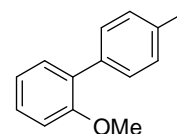


**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.53 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.49 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 7.7, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 10.8, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.7 (d, *J*<sub>CF</sub> = 248.3 Hz), 137.4, 132.8, 130.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.8 Hz), 129.1, 128.8 (d, *J*<sub>CF</sub> = 2.8 Hz), 128.6 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.3 Hz), 126.8, 124.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 4.2 Hz), 116.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 23.6 Hz), 21.2 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 186 (100) [M<sup>+</sup>], 171 (7), 165 (25), 133 (5), 91 (3), 63 (3)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F: C = 83.84 %, H = 5.95 %  
gef.: C = 83.97 %, H = 5.94 %



**4'-Methyl-2-methoxybiphenyl:**

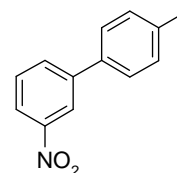
**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O  
**CAS-Nummer:** [92495-53-9]  
**Molare Masse:** 198.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, Smp.: 81-83 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.4, 136.5, 135.5, 130.7, 130.6, 129.3, 128.7, 128.3, 120.7, 111.1, 55.4, 21.2 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 198 (100) [M<sup>+</sup>], 183 (26), 181 (6), 168 (5), 166 (3), 155 (4), 153 (3), 139 (3), 115 (3)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O: C = 84.81 %, H = 7.12 %  
gef.: C = 84.07 %, H = 7.40 %

**4'-Methyl-3-nitrobiphenyl:**

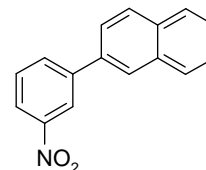
**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [53812-68-3]  
**Molare Masse:** 213.24 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, Smp.: 65-67 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.42 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.6, 142.7, 138.5, 135.7, 132.7, 129.8, 129.6, 126.9, 121.6, 121.6, 21.1 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 213 (100) [M<sup>+</sup>], 197 (5), 183 (47), 165 (18), 155 (23), 152 (24), 115 (8)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C = 73.23 %, H = 5.20 %, N = 6.57 %  
gef.: C = 73.11 %, H = 5.56 %, N = 6.47 %

**2-(3-Nitrophenyl)naphthalin:**

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [94064-82-1]  
**Molare Masse:** 249.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 110-112 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.55 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H) ppm.

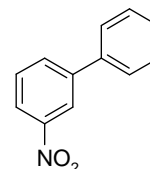
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.7, 142.6, 135.7, 133.4, 133.1, 133.0, 129.7, 128.9, 128.3, 127.6, 126.7, 126.6, 126.2, 124.7, 122.0, 121.9 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 249 (100) [M<sup>+</sup>], 203 (21), 191 (3), 176 (3), 150 (3), 101 (8), 88 (3)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C = 77.10 %, H = 4.45 %, N = 5.62 %  
 gef.: C = 76.63 %, H = 4.76 %, N = 5.46 %

**3-Nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [34505-50-5]  
**Molare Masse:** 199.21 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl

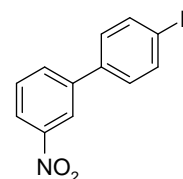
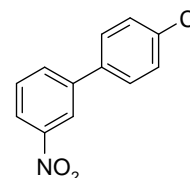


**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.45 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.7, 142.8, 138.6, 133.0, 129.7, 129.1, 128.5, 127.1, 122.0, 121.9 ppm.

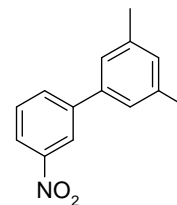
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 199 [M<sup>+</sup>] (100), 183 (9), 167 (10), 152 (75), 141 (15), 126 (7), 115 (10)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C = 72.35 %, H = 4.55 %, N = 7.03 %  
 gef.: C = 72.55 %, H = 4.50 %, N = 6.85 %

**4-Fluor-3'-nitrobiphenyl:****Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [10540-32-6]**Molare Masse:** 217.20 g/mol**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 81-83 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.39 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 3H), 7.14-7.20 (m, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.2 (d, *J*<sub>CF</sub> = 248.8 Hz), 141.9, 134.9, 132.8, 129.8, 128.9 (d, *J*<sub>CF</sub> = 8.3 Hz), 122.0, 121.8, 116.2, 116.0 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 217 (100) [M<sup>+</sup>], 170 (45), 159 (11), 151 (7), 144 (4), 133 (5), 125 (5)**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub>: C = 66.36 %, H = 3.71 %, N = 6.45 %  
gef.: C = 66.69 %, H = 3.84 %, N = 6.13 %**4-Chlor-3'-nitrobiphenyl:****Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>**CAS-Nummer:** [54044-92-7]**Molare Masse:** 233.66 g/mol**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, 87-98 °C**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.39 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.8, 2.6, 2.2 Hz, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 8.8, 2.6, 2.2 Hz, 2H) ppm.**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.7, 141.5, 137.0, 134.8, 132.8, 129.8, 129.3, 128.4, 122.3, 121.7 ppm.**MS:** (EI): *m/z* (%) = 235 (34) [M<sup>+</sup>], 233 (100), 187 (14), 175 (9), 152 (60), 126 (5)**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>: C = 61.69 %, H = 3.45 %, N = 5.99 %  
gef.: C = 61.41 %, H = 3.65 %, N = 5.74 %

**3',5'-Dimethyl-3-nitrobiphenyl:**

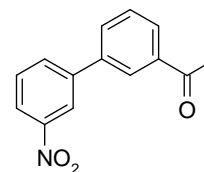
**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [337973-04-3]  
**Molare Masse:** 227.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, Smp.: 65-66 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.42 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 2.41 (s, 6H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.5, 143.0, 138.7, 138.5, 132.9, 130.1, 129.4, 124.9, 121.8, 121.7, 21.3 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 227 (100) [M<sup>+</sup>], 212 (6), 181 (15), 169 (5), 165 (25), 152 (4), 139 (3), 115 (3)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C = 73.99 %, H = 5.77 %, N = 6.16 %  
gef.: C = 73.83 %, H = 5.87 %, N = 6.13 %

**3-Acetyl-3'-nitrobiphenyl:**

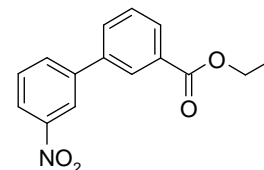
**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
**CAS-Nummer:** [371157-19-6]  
**Molare Masse:** 241.25 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 85-86 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.47 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 16.2, 8.0, 7.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 197.5, 148.9, 141.9, 139.3, 138.1, 133.1, 131.6, 129.9, 129.5, 128.4, 126.8, 122.6, 122.0, 26.7 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 241 (23) [M<sup>+</sup>], 226 (100), 198 (6), 181 (5), 152 (18), 139 (3), 126 (3)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C = 69.70 %, H = 4.60 %, N = 5.81 %  
gef.: C = 69.88 %, H = 4.93 %, N = 5.52 %

**3'-Nitrobiphenyl-3-carbonsäure-ethylester:**

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>  
**CAS-Nummer:** [942232-55-5]  
**Molare Masse:** 271.28 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff, 113-114 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.41 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 7.9, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

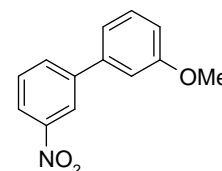
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.0, 148.8, 141.8, 138.8, 132.9, 131.5, 131.2, 129.8, 129.4, 129.1, 128.1, 122.3, 121.8, 61.2, 14.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 271 (58) [M<sup>+</sup>], 253 (17), 243 (45), 226 (100), 180 (8), 152 (30)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C = 66.41 %, H = 4.83 %, N = 5.16 %  
 gef.: C = 66.38 %, H = 5.11 %, N = 4.86 %

**3-Methoxy-3'-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
**CAS-Nummer:** [128923-93-3]  
**Molare Masse:** 229.24 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelber Feststoff; 74-77 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.42 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm.

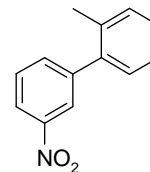
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.1, 148.6, 142.7, 140.0, 133.0, 130.2, 129.6, 122.1, 121.9, 119.5, 113.8, 112.9, 55.4 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 229 (100) [M<sup>+</sup>], 183 (13), 168 (19), 152 (9), 139 (19)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C = 68.11 %, H = 4.84 %, N = 6.11 %  
 gef.: C = 68.02 %, H = 5.11 %, N = 5.79 %

**2'-Methyl-3-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [51264-60-9]  
**Molare Masse:** 213.24 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** orangenes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 (ddd, *J* = 3.9, 1.9, 1.7 Hz, 2H), 7.72 (ddd, *J* = 7.6, 1.3, 1.2 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.33 (td, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm.

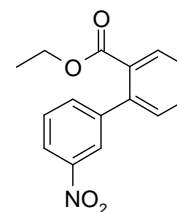
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.0, 143.4, 139.2, 135.2, 135.0, 130.6, 129.5, 129.0, 128.2, 126.1, 123.9, 121.7, 20.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 213 (100) [M<sup>+</sup>], 196 (10), 167 (29), 165 (38), 152 (29), 115 (10)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C = 73.23 %, H = 5.20 %, N = 6.57 %  
gef.: C = 73.52 %, H = 5.18 %, N = 6.36 %

**3'-Nitrobiphenyl-2-carbonsäure-ethylester :**

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>  
**CAS-Nummer:** [1195761-05-7]  
**Molare Masse:** 271.28 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.21 (ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 7.7, 1.4, 1.2 Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.49 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

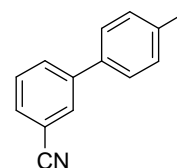
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.4, 143.4, 140.4, 134.6, 131.7, 130.7, 130.5, 129.6, 128.7, 128.3, 123.5, 122.0, 121.4, 61.1, 13.8 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 271 (45) [M<sup>+</sup>], 243 (26), 226 (100), 210 (28), 196 (32), 180 (31), 168 (19), 151 (27)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C = 66.41 %, H = 4.83 %, N = 5.16 %  
gef.: C = 66.63 %, H = 4.74 %, N = 4.99 %

**3-Cyano-4'-methylbiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N  
**CAS-Nummer:** [133909-96-3]  
**Molare Masse:** 193.25 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff; Smp.: 50-51 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H) ppm.

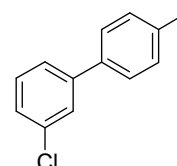
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.1, 138.2, 135.8, 131.1, 130.3, 130.2, 129.7, 129.4, 126.7, 118.8, 112.7, 21.0 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 193 (100) [M<sup>+</sup>], 190 (10), 178 (10), 165 (18), 152 (3), 140 (4), 91 (6)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N: C = 87.01 %, H = 5.74 %, N = 7.25 %  
 gef.: C = 86.80 %, H = 5.99 %, N = 6.83 %

**3-Chlor-4'-methylbiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl  
**CAS-Nummer:** [19482-19-0]  
**Molare Masse:** 203.69 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.0, 1.7, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H) ppm.

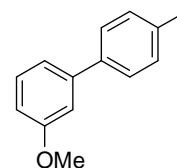
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.1, 137.7, 137.0, 134.7, 129.9, 129.6, 127.1, 126.9, 126.9, 125.1, 21.1 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 204 (34) [M<sup>+</sup>], 202 (100), 167 (48), 165 (28), 152 (12), 139 (5), 115 (4),

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl: C = 77.04 %, H = 5.47 %  
 gef.: C = 77.45 %, H = 5.58 %

**3-Methoxy-4'-methylbiphenyl:**

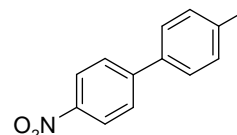
**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O  
**CAS-Nummer:** [24423-07-2]  
**Molare Masse:** 198.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, Smp.: 74-76 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.51 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.6, 136.4, 135.6, 130.8, 130.7, 129.4, 128.7, 128.3, 120.8, 111.3, 55.5, 21.1 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 198 (100) [M<sup>+</sup>], 183 (43), 181 (8), 168 (21), 165 (6), 155 (7), 152 (5), 139 (5), 115 (5)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O: C = 84.81 %, H = 7.12 %  
 gef.: C = 85.16 %, H = 7.42 %

**4'-Methyl-4-nitrobiphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [2143-88-6]  
**Molare Masse:** 213.24 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 116-117 °C

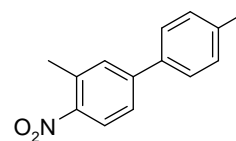


**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.22-8.26 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.5, 146.8, 139.1, 135.8, 129.9, 127.4, 127.2, 124.1, 21.2 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 213 (100) [M<sup>+</sup>], 197 (6), 183 (47), 165 (18), 155 (22), 152 (24), 115 (8)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>: C = 73.23 %, H = 5.20 %, N = 6.57 %  
 gef.: C = 73.43 %, H = 5.80 %, N = 6.92 %



**3,4'-Dimethyl-4-nitrobiphenyl:**

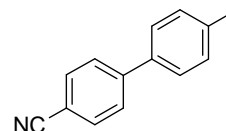
**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
**CAS-Nummer:** [1086406-08-7]  
**Molare Masse:** 227.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, Smp.: 56-57 C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04-8.08 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H) 2.41 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.9, 146.0, 138.7, 136.0, 134.2, 131.0, 129.8, 127.1, 125.4, 125.1, 21.1, 20.8 ppm.  
**MS:** (EI): m/z (%) = 227 (100) [M<sup>+</sup>], 210 (92), 197 (18), 182 (35), 167 (38), 165 (49), 155 (25)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C = 73.99 %, H = 5.77 %, N = 6.16 %  
gef.: C = 73.83 %, H = 5.85 %, N = 6.00 %

**4-Cyano-4'-methylbiphenyl:**

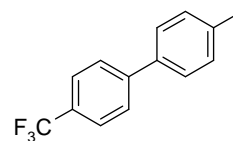
**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N  
**CAS-Nummer:** [50670-50-3]  
**Molare Masse:** 193.25 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, Smp.: 89-91 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.64-7.71 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.3, 138.5, 136.0, 132.3, 129.7, 127.2, 126.8, 118.9, 110.3, 21.0 ppm.  
**MS:** (EI): m/z (%) = 193 (100) [M<sup>+</sup>], 178 (9), 165 (17), 140 (4), 91 (5)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N: C = 87.01 %, H = 5.74 %, N = 7.25 %  
gef.: C = 86.89 %, H = 6.05 %, N = 7.37 %

**4'-Methyl-4-(trifluormethyl)biphenyl:**

**Summenformel:** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>  
**CAS-Nummer:** [97067-18-0]  
**Molare Masse:** 236.24 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 122-124 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.68 (s, 4H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm.

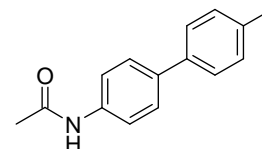
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.6, 138.1, 136.8, 129.7, 129.0 (q, *J*<sub>CF</sub> = 31.9 Hz), 127.1, 127.1, 125.6 (q, *J*<sub>CF</sub> = 4.1 Hz), 124.3 (q, *J*<sub>CF</sub> = 271.9 Hz), 21.1 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 236 (100) [M<sup>+</sup>], 217 (7), 215 (5), 167 (40), 165 (18), 152 (6)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>: C = 71.18 %, H = 4.69 %  
 gef.: C = 71.71 %, H = 5.20 %

**N-(4'-Methylbiphenyl-4-yl)acetamid:**

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO  
**CAS-Nummer:** [1215-21-0]  
**Molare Masse:** 225.29 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 218-220 °C



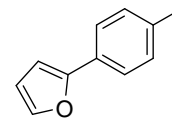
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.2, 148.6, 142.9, 135.5, 131.3, 130.0, 121.3, 118.9, 24.6, 20.8 ppm.

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO: C = 79.97 %, H = 6.71 %, N = 6.22 %  
 gef.: C = 79.40 %, H = 6.06 %, N = 6.21 %

**2-(4-Methylphenyl)furan:**

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O  
**CAS-Nummer:** [17113-32-5]  
**Molare Masse:** 158.20 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** gelbes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm.

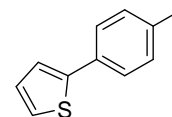
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.2, 141.6, 137.1, 129.3, 128.2, 123.7, 111.5, 104.2, 21.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 158 (100) [M<sup>+</sup>], 129 (54), 115 (26), 102 (10), 77 (8), 63 (9)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O: C = 83.52 %, H = 6.37 %  
 gef.: C = 83.54 %, H = 6.39 %

**2-(4-Methylphenyl)thiophen:**

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>S  
**CAS-Nummer:** [16939-04-1]  
**Molare Masse:** 174.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 60-62 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 3.6, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm.

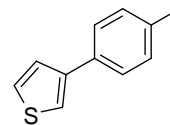
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.5, 137.2, 131.6, 129.5, 127.9, 125.8, 124.2, 122.5, 21.1 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 175 (100) [M<sup>+</sup>], 129 (10), 115 (11), 89 (5), 77 (4), 63 (6)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>S: C = 75.82 %, H = 5.78 %, S = 18.40 %  
 gef.: C = 75.98 %, H = 5.80 %, S = 18.17 %

**3-(4-Methylphenyl)thiophen:**

**Summenformel:** C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>S  
**CAS-Nummer:** [16939-05-2]  
**Molare Masse:** 174.27 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, Smp.: 70-72 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm.

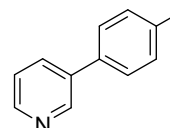
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 144.5, 137.3, 129.5, 127.9, 126.3, 125.8, 124.2, 122.5, 21.1 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 174 (100) [M<sup>+</sup>], 141 (16), 129 (11), 128 (12), 115 (12), 89 (5), 77 (5), 63 (6)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>S: C = 75.82 %, H = 5.78 %, S = 18.40 %  
gef.: C = 75.68 %, H = 5.77 %, S = 18.51 %

**3-(4-Methylphenyl)pyridin:**

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N  
**CAS-Nummer:** [4423-09-0]  
**Molare Masse:** 169.23 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H) ppm.

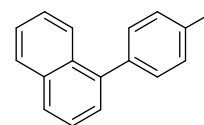
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 147.8, 147.7, 137.8, 136.4, 134.6, 133.9, 129.6, 126.7, 123.3, 20.8 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 169 (100) [M<sup>+</sup>], 154 (8), 141 (14), 139 (8), 115 (23), 91 (10), 89 (9), 63 (10)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N: C = 85.17 %, H = 6.55 %, N = 8.28 %  
gef.: C = 85.18 %, H = 6.43 %, N = 7.64 %

**1-(4-Methylphenyl)naphthalin:**

**Summenformel:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>  
**CAS-Nummer:** [27331-34-6]  
**Molare Masse:** 218.30 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, 52-53 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H) ppm.

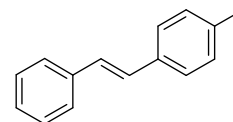
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.2, 137.8, 136.9, 133.8, 131.7, 129.9, 128.9, 128.2, 127.4, 126.8, 126.1, 125.9, 125.7, 125.4, 21.2 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 218 (100) [M<sup>+</sup>], 215 (9), 203 (40), 189 (4), 108 (4), 101 (5), 63 (4)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>: C = 93.54 %, H = 6.46 %  
 gef.: C = 93.24 %, H = 6.54 %

**1-Methyl-4-*trans*-styrylbenzol:**

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>  
**CAS-Nummer:** [1657-45-0]  
**Molare Masse:** 194.28 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** weißer Feststoff, 118-120 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.53-7.56 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm.

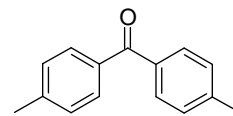
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.4, 137.4, 134.4, 129.3, 128.5, 128.5, 127.6, 127.3, 126.3, 126.3, 21.3 ppm.

**MS:** (EI): *m/z* (%) = 194 (100) [M<sup>+</sup>], 1179 (78), 165 (8), 152 (7), 115 (11), 89 (9), 77 (9)

**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>: C = 92.74 %, H = 7.26 %  
 gef.: C = 92.24 %, H = 7.49 %

**4,4'-Dimethylbenzophenon:**

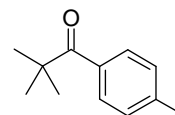
**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O  
**CAS-Nummer:** [611-97-2]  
**Molare Masse:** 210.28 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** hellgelber Feststoff, Smp.: 90-92 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.46 (s, 6H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 196.1, 142.8, 135.3, 130.1, 128.9, 21.5 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 211 (73) [M<sup>+</sup>], 210 (34), 195 (4), 154 (10), 119 (100), 91 (10), 89 (6), 65 (8)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O: C = 85.68 %, H = 6.71 %  
gef.: C = 85.50 %, H = 6.70 %

**4',2,2-Trimethylpropiophenon:**

**Summenformel:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O  
**CAS-Nummer:** [30314-44-4]  
**Molare Masse:** 176.26 g/mol  
**Stoffeigenschaften:** farbloses Öl



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm.  
**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 208.3, 141.3, 135.6, 128.7, 128.3, 44.1, 28.2, 21.4 ppm.  
**MS:** (EI): *m/z* (%) = 177 (6) [M<sup>+</sup>], 119 (100), 91 (9), 89 (4), 65 (6), 57 (5)  
**C,H,N-Analyse:** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O: C = 81.77 %, H = 9.15 %  
gef.: C = 81.76 %, H = 9.51 %

## 10 Literatur

- <sup>1</sup> *Report of the United Nation Conference on Environment and Development*, Rio de Janeiro, 3-14 June, **1992**; <http://www.un.org/documents/ga/conf151/aconf15126-1annex1.htm>; deutsche Fassung: *Rio-Erklärung über Umwelt und Entwicklung*, Rio de Janeiro, 3-14 Juni, **1992**; <http://www.un.org/Depts/german/conf/agenda21/rio.pdf>.
- <sup>2</sup> *Agenda 21, United Nation Conference on Environment and Development*, Rio de Janeiro, 3-14 June, **1992**; <http://www.un.org/esa/sustdev/documents/agenda21/english/Agenda21.pdf> deutsche Fassung: *Agenda 21, Konferenz der Vereinten Nationen für Umwelt und Entwicklung*, Rio de Janeiro, Juni 1992; [http://www.un.org/Depts/german/conf/agenda21/agenda\\_21.pdf](http://www.un.org/Depts/german/conf/agenda21/agenda_21.pdf).
- <sup>3</sup> M. Eissen, J. O. Metzger, E. Schmidt, U. Schneidewind, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 402-425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 414-436.
- <sup>4</sup> M. Beller, *Aktuelle Wochenschau der GDCh* **2008**, 1: *Nachhaltige Chemie - eine Schlüsseltechnologie für das 21. Jahrhundert*.
- <sup>5</sup> a) R. A. Sheldon, *Chem. Ind.* **1992**, *24*, 903-906; b) R. A. Sheldon, *Chemtech* **1994**, *24*, 38-47; c) R. A. Sheldon. *Chem. Ind.* **1997**, *1*, 12-15.
- <sup>6</sup> a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307; B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281.
- <sup>7</sup> G. C. Schloemer, E. Lodewijk, G. P. Withers, U.S. Patent 3,385,886.
- <sup>8</sup> a) V. Elango, M. A. Murphy, B. L. Smith, K. G. Davenport, G. N. Mott, E. G. Zey, G. L. Moss, U.S. Patent 4,981,995; b) D. D. Lindley, T. A. Curtis, T. R. Ryan, E. M. de la Garza, C. B. Hilton, T. M. Kenesson, Thomas M. U.S. Patent 5,068,448.
- <sup>9</sup> a) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11-59; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- <sup>10</sup> a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301-302; b) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423-1424; c) D. Milstein, J. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638; d) J. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524; e) A. F. Littke, L. Schwartz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343-6348.
- <sup>11</sup> a) O. King, N. Okukado, E. I. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684; b) E. I. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348; b) P. Knochel, R. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188.
- <sup>12</sup> B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276-9282.
- <sup>13</sup> a) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471-1478; b) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835-846.
- <sup>14</sup> a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376; b) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679; c) J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6991-6993; d) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a; e) A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8704-8705.

- <sup>15</sup> a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.
- <sup>16</sup> I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193.
- <sup>17</sup> a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; b) K. Sonogashira in: *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kapitel 5; c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- <sup>18</sup> a) M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 11108-11109; b) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 12382-12383; c) T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nombra, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1820-1822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1740-1742.
- <sup>19</sup> a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933; b) E. J.-G. Anctil, V. Snieckus in: *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 761-813.
- <sup>20</sup> L. J. Gooßen, K. Gooßen, N. Rodríguez, M. Blanchot, C. Linder, B. Zimmermann, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1725-1731.
- <sup>21</sup> O. Baudoin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1395-1397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1373-1375.
- <sup>22</sup> a) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196-5217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115; b) R. Giri, N. Mangel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510-3511; c) H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879-9884; d) D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676-17677; e) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072-5074.
- <sup>23</sup> a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172-1175; b) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science*, **2009**, *323*, 1593-1597.
- <sup>24</sup> L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2005**, *313*, 662-664.
- <sup>25</sup> BASF Bericht 2009: [http://bericht.basf.com/2009/de/servicesseiten/downloads/files/-BASF\\_Bericht\\_2009.pdf](http://bericht.basf.com/2009/de/servicesseiten/downloads/files/-BASF_Bericht_2009.pdf).
- <sup>26</sup> H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24. Aufl., Hirzel, Stuttgart, **2004**.
- <sup>27</sup> a) J. March in: *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, **1992**, S. 1183-1184; b) Hudlický in: *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1990**, S. 105-109; c) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 1081-1087.
- <sup>28</sup> E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie II*, 1. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, New York, **1982**, S. 194-245.
- <sup>29</sup> Hudlický in: *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, **1990**, S. 127-132.
- <sup>30</sup> L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144-3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100-3120.



- <sup>31</sup> a) K. Nagayama, F. Kawataka, M. Sakamoto, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1995**, 367-368; b) K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1998**, 1143-1144; c) K. Nagayama, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 1803-1815.
- <sup>32</sup> L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2002**, 836-837.
- <sup>33</sup> a) R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4177-4236; b) M. P. Sibi, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 15-40; c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *Org. React.* **1997**, 50, 1-652.
- <sup>34</sup> L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3566-3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3458-3460.
- <sup>35</sup> S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818.
- <sup>36</sup> R. C. Larock in: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, S. 701-702.
- <sup>37</sup> a) T. Sugihara, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1765-1772; b) T. Sugihara, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8269-8271.
- <sup>38</sup> M. S. Stephan, A. J. J. M. Teunissen, G. K. M. Verzijl, J. G. de Vries, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 688-690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 662-664.
- <sup>39</sup> L. J. Gooßen, J. Paetzold, L. Winkel, *Synlett* **2002**, 1721-1723.
- <sup>40</sup> L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1665-1668.
- <sup>41</sup> a) Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2320-2329; b) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154-7155; c) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 429-430; d) M. B. Andrus, J. C. Lashley, *Tetrahedron* **2002**, 58, 845-866; e) C. B. Anderson, S. Winstein, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 605-606; f) W. Kitching, Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2054-2055.
- <sup>42</sup> a) A. Heumann, B. Qkermark, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 443-444; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 453-454; b) A. Heumann, B. Qkermark, S. Hansson, T. Rein, *Org. Synth.* **1990**, 68, 109-112; c) J. E. McMurry, P. Kočovský, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4187-4190.
- <sup>43</sup> J. Eames, M. Watkinson, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3679-3683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3567-3571.
- <sup>44</sup> a) D. B. Denney, R. Napier, A. Cammarata, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3151-3153; b) J. Muzart, *J. Mol. Catal.* **1991**, 64, 381-384; c) A. S. Gokhale, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1831-1834; d) M. B. Andrus, A. B. Argade, X. Chen, M. G. Pamment, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2945-2948; e) K. Kawasaki, S. Tsumura, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 1245-1246; f) A. DattaGupta, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2633-2636; g) A. V. Malkov, M. Bella, V. Langer, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3047-3049.
- <sup>45</sup> M. Rotem, Y. Shvo, *Organometallics* **1983**, 2, 1689-1691.
- <sup>46</sup> a) T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1566-1568; b) T. Mitsudo, Y. Hori, Y. Yamakawa, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2230-2239.
- <sup>47</sup> a) H. Doucet, J. Höfer, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 850-851; b) H. Doucet, B. Martin-Vanca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**,

- 60, 7247-7255; c) C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2232-2260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176-2203.
- <sup>48</sup> L. J. Gooßen, J. Paetzold, D. Koley, *Chem. Commun.* **2003**, 706-707.
- <sup>49</sup> M. B. Smith, J. March in: *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, 5. Aufl., **2001**, S. 732-734.
- <sup>50</sup> Biogene Amine in *Römpp Online*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Version 3.8. **2010**.
- <sup>51</sup> Uridinphosphate in *Römpp Online*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Version 3.8. **2010**.
- <sup>52</sup> a) A. Radzicka, R. Wolfenden, *Science* **1995**, *267*, 90-93; b) B. G. Miller, R. Wolfenden, *Annu. Rev. Biochem.* **2002**, *71*, 847-885.
- <sup>53</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers in: *Organic Chemistry*, 1. Aufl., Oxford University Press, USA, **2001**.
- <sup>54</sup> A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083-2090.
- <sup>55</sup> a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423-426; b) M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998-2002; c) J. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3353-3361.
- <sup>56</sup> a) A. Cairncross, W. F. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2186-2187; b) A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. F. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187-3189; c) W. F. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5419-5422.
- <sup>57</sup> a) T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189-3190; b) T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837-848.
- <sup>58</sup> R. A. Snow, C. R. Degenhardt, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4447-4450.
- <sup>59</sup> a) H. G. Rule, F. R. Smith, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1096-1103; b) P. H. Leake, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 27-48; c) J. March, *J. Chem. Educ.* **1963**, *40*, 212-213.
- <sup>60</sup> a) O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Synthesis* **1986**, 1029-1031; b) O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3229-3233; c) O. Toussaint, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 539-542.
- <sup>61</sup> a) A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250-11251; b) D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323-10333.
- <sup>62</sup> a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119-1122; b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166-7169; c) M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1221-1226.
- <sup>63</sup> A. Inoue, I. H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1484-1485.
- <sup>64</sup> C. Peschko, C. Winklhofer, W. Steglich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147-1152.
- <sup>65</sup> P. Forgione, M. C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351.
- <sup>66</sup> J. March in: *Advanced Organic Chemistry*, 6. Aufl., Wiley, New York, **1992**, S. 745-748.
- <sup>67</sup> a) R. A. Snow, C. R. Degenhardt, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4447; b) U. Biermann, W. Friedt, S. Lang, W. Lühs, G. Machmüller, J. O. Metzger, M. Rüschen, H. J. Schäfer, M. P. Schneider, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2292-2310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2206-2224.

- <sup>68</sup> V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047-1062.
- <sup>69</sup> L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7211-7214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103-7106.
- <sup>70</sup> I. M. Smith, J. Dunez, D. H. Phillips, R. A. Lelliott, S. A. Archer in: *European Handbook of Plant Diseases*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- <sup>71</sup> ADAS: *Pest, disease and weed incidence report - harvest year 2007-2008*: [http://www.pesticides.gov.uk/about\\_pesticides.asp?id=861&link=%2Fuploadedfiles%2FWeb%2FAssets%2FSPSD%2FADAS%2520%2D%2520Pest%2520Disease%2520Weed%2520Report%25202007%2D2008%2Epdf](http://www.pesticides.gov.uk/about_pesticides.asp?id=861&link=%2Fuploadedfiles%2FWeb%2FAssets%2FSPSD%2FADAS%2520%2D%2520Pest%2520Disease%2520Weed%2520Report%25202007%2D2008%2Epdf).
- <sup>72</sup> D. Fernández-Ortuño, J. A. Torés, A. de Vicente, A. Pérez-García, *International Microbiology*, **2008**, *11*, 1-9.
- <sup>73</sup> B. A. Fraaije, H. J. Cools, J. Fountaine, D. J. Lovell, J. Motteram, J. S. West, J. A. Lucas, *Phytopathology*, *95*, 933-941.
- <sup>74</sup> M. D. Bolton, J. A. Kolmer, D. F. Garvin, *Molecular Plant Pathology* **2008**, Band 9, 563-575.
- <sup>75</sup> W. Jörges, J.-D. Heinrich, R. Lantsch, DE 10 2004 041 531 A1.
- <sup>76</sup> A. Staub, T. Himmler, WO/2007/115685.
- <sup>77</sup> G. A. Artamkina, A. A. Grinfeld, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *43*, 4989-4992.
- <sup>78</sup> W. Kissener, J. Kuprat, H. Emde, K.-C. Paetz, EP 0 751 115 A1.
- <sup>79</sup> Y. Okada, M. Yokozawa, M. Akiba, K. Oishi, K. O-kawa, T. Akeboshi, Y. Kawamura, S. Inokuma, Y. Nakamura, J. Nishimura, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2506-2511.
- <sup>80</sup> a) M. S. Newman, W. S. Fones, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1221-1222; b) M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria Jr., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2426-2431; c) I. P. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregudov, P. V. Petrovskii, *Synthesis* **2007**, 2534-2538.
- <sup>81</sup> a) K. C. Nicolaou, E. J. Soerensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; c) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; d) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
- <sup>82</sup> Für einen Bericht über die Kriterien die zur Abweisung einer Syntheseruten führen siehe: M. Butters, D. Catterick, A. Craig, A. Curzons, D. Dale, A. Gillmore, S. P. Green, I. Marziano, J. P. Sherlock, W. White, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3002-3027.
- <sup>83</sup> H. U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, in: *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, Vol. 2, S. 992.
- <sup>84</sup> Momentaner Palladiumpreis (<http://www.finanzen.net/rohstoffe/palladiumpreis>; 2010-06-10): 14.3 \$ pro g.
- <sup>85</sup> a) Für Berichte über Liganden in palladiumkatalysierten Reaktionen siehe: D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438-6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361; b) H. Nishiyama, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1133-1141; c) S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523-1533; d) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem.*

- Res.* **2008**, *41*, 1461-1473; e) D. Benito-Garagorri, K. Kirchner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 201-213; f) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534-1544; g) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555-1564; h) D. B. Grotjahn, *Dalton Trans.* **2008**, 6497-6508; i) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2824-2870; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768-2813.
- <sup>86</sup> *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Note for guidance on specification limits for residues of metal catalysts*; London, 17 December **2002**; <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444600en.pdf>.
- <sup>87</sup> Für Katalysatorabtrennungstechniken siehe: a) *Catalyst Separation, Recovery and Recycling*, (Eds.: D. J. Cole-Hamilton, R. P. Tooze) Springer Verlag, the Netherlands, **2006**; b) B. M. Bhanage, M. Arai, *Catal. Rev. Sci. & Eng.* **2001**, *43*, 315-345.
- <sup>88</sup> R. Pfirmann, H. Schubert, *Eur. Pat. Appl.* EP741122, **1996**.
- <sup>89</sup> L. J. Gooßen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620-2623.
- <sup>90</sup> L. J. Gooßen, F. Rudolphi, C. Ooppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3085-3088, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043-3045.
- <sup>91</sup> L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430-442.
- <sup>92</sup> a) T. Kamikawa, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7087-7090; b) G. Espino, A. Kurbangaliev, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2007**, 1742-1744.
- <sup>93</sup> a) K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735-762; b) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- <sup>94</sup> J. Louie, M. S. Driver, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268-1273.
- <sup>95</sup> A. Zhang, J. L. Neumeyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 201-203.
- <sup>96</sup> A. B. Dounay, K. Hatanaka, J. J. Kodanko, M. Oestreich, L. E. Overman, L. A. Pfeifer, M. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6261-6271.
- <sup>97</sup> a) C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8179-8183; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8059-8063; b) H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818-11819; c) V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060-1065; d) D. Zim, V. R. Lando, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049-3051; e) Z.-Y. Tang, Q.-S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058-3059.
- <sup>98</sup> Beispiele für alternative Kohlenstoffelektrophile: Diazoniumsalze: a) A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622-4643; Ammoniumsalze: b) S. B. Blakey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6046-6047; Aryltriazene/BF<sub>3</sub>: c) T. Saeki, T. Matsunaga, E.-C. Son, K. Tamao, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1689-1692; Azole: d) J. Liu, M. J. Robins, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3421-3423; Phosphoniumsalze: e) F.-A. Kang, Z. Sui, W. V. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11300-11302; f) L. K. Hwang, Y. Na, J. Lee, Y. Do, S. Chang, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6322-6325; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6166-6169.
- <sup>99</sup> A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, *14*, 1810-1817.
- <sup>100</sup> A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2004**, *23*, 194-202.

- <sup>101</sup> a) P. Appukkuttan, E. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133-1155; b) C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408-6443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
- <sup>102</sup> N. E. Leadbeater, M. Marco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2973-2976.
- <sup>103</sup> Y. Wan, M. Alterman, A. Hallberg, *Synthesis* **2002**, 1597-1600.
- <sup>104</sup> M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582-9584.
- <sup>105</sup> L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833.
- <sup>106</sup> Synthese von Acylcupraten aus Organolithiumverbindungen: D. Seyferth, R. C. Hui, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4551-4553.
- <sup>107</sup> C. O. Kappe, D. Dallinger, S. Murphree in: *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- <sup>108</sup> A. Littke in: *Modern Arylation Methods* (Ed: L. Ackermann), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 25-67.
- <sup>109</sup> D. Zim, V. R. Lando, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049-3051.
- <sup>110</sup> F. Nagatsugi, K. Uemura, S. Nakashima, M. Maeda, S. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 421-424.
- <sup>111</sup> M. K. Lakshman, P. F. Thomson, M. A. Nuqui, J. H. Hilmer, N. Sevova, B. Boggess, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1479-1482.
- <sup>112</sup> a) M. E. Limmert, A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364-9370; b) L. Ackermann, A. Althammer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3457-3460.
- <sup>113</sup> a) X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653-6655; b) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369-7370; c) C. Bolm, J. P. Hildebrand, J. Rudolph, *Synthesis* **2000**, 911-913; d) T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13848-13849.
- <sup>114</sup> L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 207-210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201-204.
- <sup>115</sup> a) T. Schulz, C. Torborg, B. Schöffner, J. Huang, A. Zapf, R. Kadyrov, A. Börner, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 936-939; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 918-921; b) A. G. Sergeev, T. Schulz, C. Torborg, A. Spannenberg, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7731-7735; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7595-7599.
- <sup>116</sup> L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1129-1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111-1114.
- <sup>117</sup> H. Gilman, G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **933**, *55*, 3302-3314.
- <sup>118</sup> a) J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1651-1659; b) J. M. Anderson, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 986-989.
- <sup>119</sup> W. T. Miller Jr., K. K. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6985-6987.
- <sup>120</sup> L. J. Gooßen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906-3909.
- <sup>121</sup> L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Comm.* **2009**, 7173-7175.

- <sup>122</sup> J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, 7176-7178.
- <sup>123</sup> P. Lu, C. Sanchez, J. Cornella, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5710-5713.
- <sup>124</sup> J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441-2444.
- <sup>125</sup> Z.-M. Sun, J. Zhang, P. Zhao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 992-995.
- <sup>126</sup> J.-M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781-1783.
- <sup>127</sup> J.-M. Becht, C. Le Drian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3161-3164.
- <sup>128</sup> L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667-2674.
- <sup>129</sup> F. Bilodeau, M.-C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen, P. Forgione, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550-1560.
- <sup>130</sup> J. Moon, M. Jeong, H. Nam, J. Ju, J. H. Moon, H. M. Jung, S. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 945-948.
- <sup>131</sup> J. Moon, M. Jang, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1403-1406.
- <sup>132</sup> R. Shang, Y. Fu, J.-B. Li, S.-L. Zhang, Q.-X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5738-5739.
- <sup>133</sup> R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H.-Z. Yu, L. Liu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9514-9518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350-9354.
- <sup>134</sup> R. Shang, Q. Xu, Y.-Y. Jiang, Y. Wang, L. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000-1003.
- <sup>135</sup> D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433-436.
- <sup>136</sup> P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341-2344.
- <sup>137</sup> L. J. Gooßen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 43.
- <sup>138</sup> A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312-6314.
- <sup>139</sup> C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194-4195.
- <sup>140</sup> J. Cornella, P. Lu, I. Lardosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506-5509.
- <sup>141</sup> J. Zhou, P. Hu, M. Zhang, S. Huang, M. Wang, W. Su, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5876-5881.
- <sup>142</sup> H.-P. Bi, L. Zhao, Y.-M. Liang, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 806-809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 792-795.
- <sup>143</sup> H.-P. Bi, W.-W. Chen, Y.-M. Liang, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3246-3249.
- <sup>144</sup> Z. Duan, S. Ranjit, P. Zhang, X. Liu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3666-3669.
- <sup>145</sup> W. Jia, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000-2003.
- <sup>146</sup> a) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196; b) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844.
- <sup>147</sup> Z.-M. Sun, P. Zhao, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6854-6858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6726-6730.
- <sup>148</sup> Y. Luo, J. Wu, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3785-3787.

- <sup>149</sup> L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610-9611.
- <sup>150</sup> M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704-706.
- <sup>151</sup> T. Tsuda, Y. Chujo, S. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381-6384.
- <sup>152</sup> I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199-3202.
- <sup>153</sup> a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1793-1796; b) J. Tsuji, T. Yamada, I. Minami, M. Yuhara, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988-2995; c) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140-145; d) I. Shimizu, H. Ishii, A. Tasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1127-1128.
- <sup>154</sup> a) S.-L. You, L.-X. Dai, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5372-5374; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5246-5248; b) M. Braun, T. Meier, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7106-7109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6952-6955.
- <sup>155</sup> E. C. Burger, Jon A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4113-4115.
- <sup>156</sup> J. T. Mohr, D. C. Behenna, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7084-7087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924-6927.
- <sup>157</sup> a) E. C. Burger J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2603-2605; b) D. C. Behenna B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044-15045; c) C. Wang J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2137-2139; d) J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715-1726; e) B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846-2847; f) R. Kuwano, N. Ishida, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2005**, 3951-3952; g) M. Nakamura, A. Hajra, K. Endo, E. Nakamura, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7414-7417; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7248-7251; h) D. K. Rayabarapu, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13510-13511; i) B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180-17181; j) B. M. Trost, R. N. Bream, J. Xu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3181-3184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3109-3112; k) E. C. Burger, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10002-10003; l) H. He, X.-J. Zheng, Y. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4339-4341; m) S. R. Waetzig, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4138-4139; n) S. R. Waetzig, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14860-14861; o) L. P. Tardibono, Jr., J. Patzner, C. Cesario M. J. Miller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4076-4079; p) R. Trivedi, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5650-5652; q) B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343-18357; r) B. M. Trost, K. Lehr, D. J. Michaelis, J. Xu A. K. Buckl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8915-8917.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

Name	Dipl.-Chem. Christophe Linder
Anschrift	Kantstr. 28, 67141 Neuhofen
Telefon	+49 (631) 626-5072 +49 (179) 946-9030
E-mail	linder@chemie.uni-kl.de
Geburtsdatum	16.12.1977
Geburtsort	Mannheim
Nationalität	Französisch
Familienstand	Ledig, ein Kind

### Schulische Ausbildung

---

1984-1988	Rehbachschule Neuhofen (Grundschule)
1988-1997	Geschwister-Scholl-Gymnasium Ludwigshafen (Gymnasium)
07/1997	Abitur

Leistungskurse: Mathematik und Chemie

### Hochschulstudium

---

09/1997-05/2006	Studium der Chemie an der Universität Kaiserslautern
03/2000	Diplomvorprüfung im Studiengang Chemie
05/2006	Diplomprüfung im Studiengang Chemie
09/2005-05/2006	Diplomarbeit bei Prof. Dr. Lukas J. Gooßen (Organische Chemie, TU Kaiserslautern)

Thema: *Neue Übergangsmetallkatalysierte Additionsreaktionen - Reduktive Veretherung von Carbonylverbindungen*

05/2006-heute	Promotionsarbeit bei Prof. Dr. Lukas J. Gooßen (Organische Chemie, TU Kaiserslautern)
---------------	---

Thema: *Decarboxylierende Kreuzkupplung: Eine neue Strategie zur C-C-Bindungsknüpfung*